



Tumeurs neuroendocrines primitives du sein

Primary neuroendocrines tumors of the breast

أورام غدد الصم عصبية

N. Harchichi, A. Benkirane, M. Taleb, A. Mikou, M. Hachi, M. Amrani.

المخلص : مقدمة : تم اقتراح العديد من الأصناف المرفولوجية. الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على مميزات هذه الأورام من ناحية الفحص السريري التشريح الدقيق، تحولات و مضاعفات هذا المرض وكذا العلاج .
ملاحظات: نقدم 4 حالات لورم الغدد الصم العصبية للثدي. تم الفحص المناعي الكيميائي . ثلاثة مريضات تلقين العلاج الجدي مريضة واحدة تلقت علاجاً جزئياً .
نتائج : تم الفحص المناعي الكيميائي بمضادات الأجسام الصم عصبية و حاملات الهرمونات وقد كانت النتائج كلها موجبة .
حالة واحدة لرجوع موضعي للمرض تم تسجيلها . في حين لم تسجل أية حالة لتموضع ثانوي للورم .
نقاش: تعرف بتعبيرها الموجب لعلامات الغدد الصم عصبية لأكثر من 50 بالمئة من الخلايا السرطانية . في الفحص المناعي الكيميائي بحاملات الهرمونات نادراً ما تكون موجبة . وهذا ما يميز الأربع حالات التي نقدمها و التي تميزت بتعبير موجب للخلايا السرطانية لحاملات الهرمونات . العلاج جراحي بالدرجة الأولى . و يبقى الترتيب الهستولوجي له كل الأهمية في تحديد التطور الزمني لهذا المرض .
خاتمة: تعد أورام الغدد الصم العصبية للثدي من الأورام النادرة. يعد التشخيص الصائب لهذا النوع المميز من السرطان مهما من أجل مميزاته التحولية .

الكلمات الأساسية : أورام الغدد الصم العصبية ثدي علامات الغدد الصم.

Résumé : Introduction : Plusieurs classifications morphologiques ont été proposées. Notre but est la mise au point des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de cette tumeur ainsi que ses potentialités évolutives et sa prise en charge thérapeutique.
Matériels et méthodes : Ont été étudié quatre cas de tumeurs neuroendocrines mammaires. L'architecture solide était prédominante. L'examen immunohistochimique a été obligatoire. Trois patientes ont bénéficié d'un traitement radical. Une patiente a été traitée partiellement.

Résultats : Dans tous les cas les marqueurs neuroendocrines, et les anti récepteurs hormonaux étaient positifs. Aucune signification entre la différenciation neuroendocrine, la taille tumorale, le stade et le grade n'a été objectivée avec un seul cas de récurrence locale et aucun cas de métastases.

Discussion : L'expression positive de l'un des marqueurs neuroendocrines dans plus de 50% des cellules tumorales caractérise ces tumeurs. Les anticorps anti récepteurs oestrogéniques et progestéroniques sont rarement exprimés. Notre série se particularise par la positivité des récepteurs hormonaux dans tous les cas. Le gold standard du traitement reste chirurgical. Le pronostic, le taux de métastase et de récurrence sont étroitement corrélés au grade histologique.

Conclusion : Entité rare dont l'identification est importante en raison de ses implications pronostiques.

Mots clés : tumeurs neuroendocrines, sein, marqueurs neuroendocrines.

Abstract : Introduction : Several morphological classifications have been proposed. The study of its clinical and pathological characteristics allows the establishment of prognosis and the choice of the adequate treatment.

Materials and methods : We report four cases of neuroendocrine carcinoma of the breast. These tumors were mostly solid .Immunohistochemical analysis was important. The patients have undergone treatment by either simple mastectomy, or wide local excision.

Results : All cases were neuroendocrine markers. Estrogens and progesterone's positive. No significant association was found between neuroendocrine differentiation and tumour size grade, stage. Local recurrence occurred in one patient and without any distant metastases found.

Discussion : These tumours express neuroendocrine markers in more than 50% of the tumor cells. Oestrogen and progesterone receptors are rarely positive. However, we determined immunohistochemically prominent receptor reactivity in our cases. Treatment is limited to surgery. The prognosis could be better in tumors detected with hormone sensitivity.

Conclusion : A rare and distinct category. Identification of neuroendocrine breast cancer seems to have a prognostic implications.

Key Wotds : neuroendocrine tumors – breast – neuro-endocrine markers.

Tiré à part : N. Harchichi : Service d'anatomo-pathologie Hôpital d'Oncologie My Abdellah Rabat - Maroc.

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines primitives du sein constituent un groupe de tumeurs hétérogènes présentant un aspect morphologique similaire à celles du tractus gastro-intestinal et du poumon [1]. Cette entité doit être distinguée de la différenciation neuroendocrine observée dans certaines tumeurs du sein. Nous rapportons quatre nouvelles observations à travers lesquelles nous discuterons les possibilités diagnostiques et les modalités thérapeutiques.

Matériels et méthodes

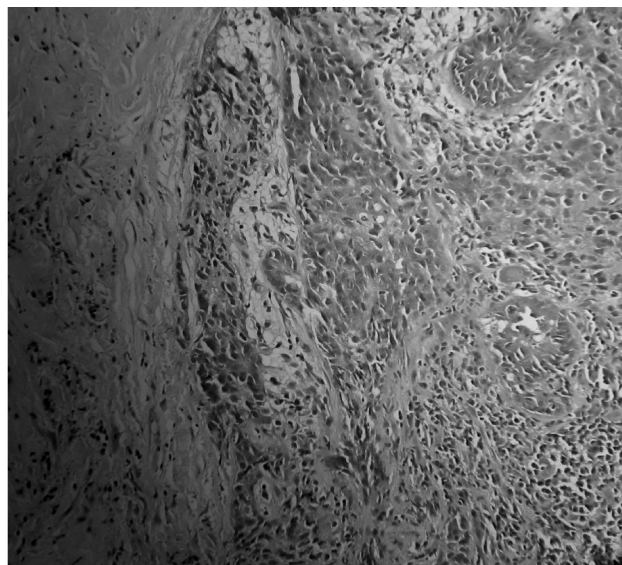
Notre étude inclut quatre cas de tumeurs neuroendocrines primitives du sein chez des patientes âgées de 37, 54, 56 et 64 ans. Le tableau 1 résume les données cliniques et paracliniques de nos quatre cas.

Tableau 1 : Résumé des quatre observations.

Observation N° :	1	2	3	4
Clinique	Nodule mammaire dure augmentant progressivement de volume	Nodule mammaire inflammatoire	Nodule mammaire dure augmentant progressivement de volume	Nodule mammaire dure augmentant progressivement de volume
Echo-mammographie	Opacité mal limitée de 3,5 cm	Masse solide suspecte	Opacité bien limitée	Opacité suspecte de malignité+ADP
Siège	Sein gauche (quadrant supéro externe)	Sein droit (quadrant supéro externe)	Sein gauche (quadrant supéro externe)	Sein gauche (quadrant supéro externe)
Traitement	Mastectomie radicale+curage ganglionnaire	Mastectomie radicale+curage ganglionnaire	Mastectomie radicale+curage ganglionnaire	traitement conservateur avec radio chimiothérapie
Evolution	Pas de récurrence ni métastase	Pas de récurrence ni métastase	Pas de récurrence ni métastase	Récurrence locale

L'aspect macroscopique n'était pas spécifique. Il s'agissait de tumeurs blanc-grisâtres dures mesurant entre 4 et 6 cm de grand axe. L'examen microscopique objectivait une prolifération carcinomateuse de cellules assez monomorphes, d'architecture organoïde, des nids solides (figure 1) des pseudo acini ou un aspect trabéculaire avec parfois des

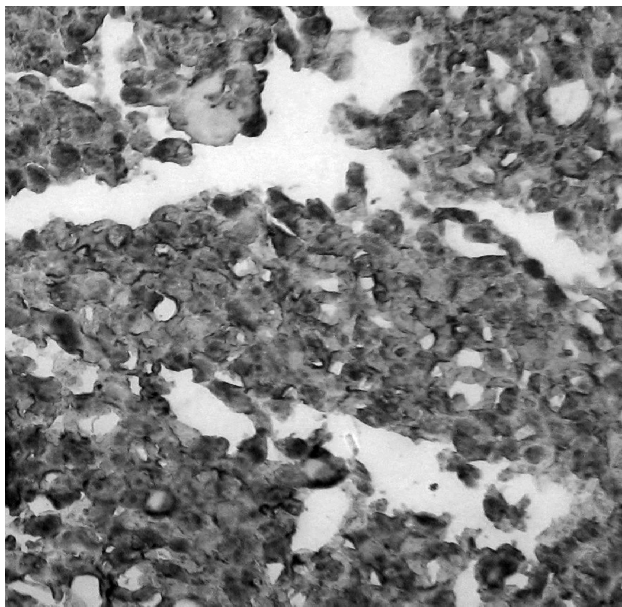
Figure 1 : Etude anatomopathologique



Aspects monomorphes de nids solides

pseudorosettes péricapillaires. Le stroma était vasculaire grêle. L'étude immunohistochemique avait objectivé une positivité franche et diffuse des cellules tumorales pour les anticorps anti NSE (Neuron Specific Enolase) (figure 2), anti synaptophysine et antichromogranine.

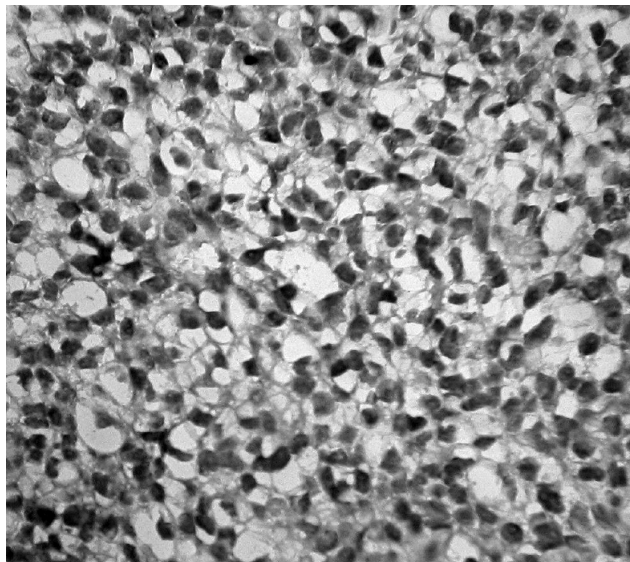
Figure 2 : Gressement NSE X



Aspect de positivité franche et diffuse des cellules tumorales pour les anticorps anti NSE

Ces cellules tumorales exprimaient également les récepteurs hormonaux (RH) dans les quatre cas (figure3).

Figure 3 : Etude anatomopathologique RE X 40



Le diagnostic de tumeurs neuroendocrines primitives mammaires a été donc retenu. Trois patientes ont bénéficié d'une mastectomie radicale associée à un curage ganglionnaire axillaire (patientes N°1 (2 et 3). Leur évolution était favorable avec un recul de 6,13 et 14 mois. La 4^{ème} patiente avait bénéficié d'un traitement partiel. L'évolution de sa maladie a été marquée par une récurrence locale après 11 mois de recul.

Discussion

Les tumeurs neuroendocrines primitives du sein sont rares. Elles se définissent comme des tumeurs présentant un aspect morphologique identique à celles du tractus gastro intestinal et du poumon. Ces tumeurs sont caractérisées par leur expression positive de l'un des marqueurs neuroendocrines dans plus de 50% des cellules tumorales. Le carcinome mammaire montrant une différenciation neuroendocrine focale ne fait pas partie de ce groupe [2]. Sur le plan épidémiologique, ce type de carcinome représente 2 à 5% des carcinomes mammaires. La majorité des patientes sont à la 6^{ème} ou 7^{ème} décennie de la vie [2]. La présentation clinique n'est pas spécifique. Le plus souvent il s'agit d'un

nodule palpable avec, à l'examen mammo-échographique, une masse bien circonscrite (patientes de notre série). Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules sont en général découverts à un âge plus avancé [3]. Macroscopiquement, la tumeur peut être étendue, de consistance molle avec parfois des zones gélatineuses, si la tumeur produit du mucus [3].

Sur le plan microscopique, la majorité des tumeurs neuroendocrines primitives du sein montrent une architecture lobulaire avec tendance à former une palissade nucléaire périphérique. Plusieurs sous groupes ont été définis, tenant compte du type(s) de cellules neuroendocrines concernées, du degré de différenciation ainsi que de la production éventuelle du mucus. Celle-ci est présente dans 26% des cas [1]. Ainsi on distingue 3 sous types histologiques :

Tumeurs neuroendocrines primitives du sein de type solide

La tumeur forme des nids solides (patientes N 2 et N 4) et prend parfois un aspect trabéculaire (patient N 1). Les cellules tumorales sont tantôt fusiformes (patient N 3) tantôt plasmocytoides. Le stroma est fibrovasculaire (les quatre cas de notre série). La tumeur forme rarement des pseudorosettes avec une palissade nucléaire périphérique rappelant la tumeur carcinoïde. Certaines formes présentent des nids arrondis solides séparés par un stroma collagène dense, pouvant mimer un carcinome lobulaire invasif. L'activité mitotique varie de 4 à 12 mitoses / 10 champs au G x 40 (moins de 4 mitoses dans le carcinoïde). Une nécrose focale peut être présente [4].

Carcinome à petite cellules

La tumeur est constituée de cellules de petite taille rondes ou fusiformes, au rapport nucléocytoplasmique élevé. Ces cellules s'agencent en nappes diffuses infiltrantes avec souvent peu de stroma. Les noyaux sont hyperchromatiques avec une chromatine grossière granuleuse. Les nucléoles sont absents ou à peine visibles. Le nombre de mitoses est toujours augmenté (supérieur à 10 / 10 champs). La nécrose est constante. Les embolies lymphatiques péri-tumoraux sont fréquemment rencontrés [5].

Tumeurs neuroendocrines à grande cellules

Ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes, au cytoplasme large éosinophile et au rapport nucléo cytoplasmique bas. La chromatine est grossièrement granuleuse parfois vésiculaire. Des nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents. L'architecture est neuroendocrine (rosettes, travées, nids cellulaires, palissades). Le nombre de mitoses est toujours élevé (18 à 65 / 10 champs) [1]. En outre, cette variante de tumeurs neuroendocrines primitives du sein est caractérisée par la présence de nécrose souvent en larges foyers [4].

Quand au profil immunohistochimique, l'expression des anticorps antichromogranine et anti synaptophysine identifie les tumeurs neuroendocrines. Le sous type solide peu ou moyennement différenciée exprime généralement la chromogranine A [5]. L'ARNm spécifique de la chromogranine A est détectée par la technique d'hybridation in situ. Environ 50% des tumeurs neuroendocrines primitives mammaires bien ou moyennement différenciées expriment la chromogranine A et B. Uniquement 16% expriment la synaptophysine [3]. La neurone spécifique enolase est exprimée dans 100% des carcinomes à petites cellules du sein tandis que la chromogranine A et la synaptophysine sont exprimées dans 50% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines primitives du sein . Vingt pour cent des carcinomes à petites cellules expriment la thyroïde transcription factor 1 [1].

Les récepteurs hormonaux sont exprimés dans la majorité des tumeurs neuroendocrines primitives du sein bien différenciées ainsi que dans plus de 50% des carcinomes à petites cellules .Les tumeurs neuroendocrines primitives du sein expriment également le récepteur de la somatostatine.

Sur le plan ultrastructural, différents types de granules sécrétoires sont mis en évidence. Ceux-ci possèdent une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire. Elles sont identifiées par la chromogranine A. Cette tumeur contient aussi des

petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones. Ces 2 types de granules sécrétoires sont présents dans les tumeurs neuroendocrines primitives mucineuses [4].

Le diagnostic différentiel peut se poser essentiellement avec une métastase d'une tumeur neuroendocrines, extramammaire, en particulier pulmonaire ou digestive. La présence d'une composante carcinomateuse in situ suggère fortement un primitif mammaire. Toutefois cette éventualité a été rarement rapportée dans la littérature d'où l'intérêt de l'étude immunohistochimique [7,8]. L'immunohistochimie permet de distinguer entre un carcinome à petites cellules primaire et un autre métastatique ; celui d'origine mammaire est CK7 positif, CK20 négatif, tandis que celui d'origine pulmonaire est négatif pour les 2 anticorps [3]. L'expression des récepteurs hormonaux (positifs dans les quatre cas de notre série), les marqueurs apocrines GCDPF-15 au niveau des carcinomes mammaires ayant une différenciation neuroendocrine sont aussi en faveur d'un primitif du sein [1]. Les carcinomes à petites cellules mammaires peuvent être confondus avec un carcinome lobulaire. La forte positivité de la E- Cadherine dans les carcinomes à petites cellules permettrait de le différencier du carcinome lobulaire qui n'exprime pas la E-Cadherine. Il faudrait également distinguer entre une TNE du sein et un carcinome mammaire avec différenciation neuroendocrine ; celui-ci exprime les marqueurs neuroendocrines sur des cellules éparpillées dans 10 à 18 % des cas.

La thérapie standard de ces rares tumeurs reste controversée. Dans la plupart des cas le traitement est limité à une mastectomie radicale associée à un curage ganglionnaire axillaire. Le rôle de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvante est encore mal défini. La chimiothérapie néo adjuvante surtout par le VP16 et le cisplatine est indiquée dans le carcinome à petites cellules [4]. Dans les autres types de TNE La chimiothérapie est souvent épargnée en raison de l'âge avancé de la plupart des patientes, sauf en cas de métastases ganglionnaires. L'hormonothérapie est de règle en cas de positivité des récepteurs hormonaux [8] (les quatre patientes de notre étude).

Quand au pronostic des tumeurs neuroendocrines primitives du sein, le taux de métastase et de récurrence est étroitement corrélé au grade histologique. Ces tumeurs sont gradées en général selon les critères classiques, à l'exception de la variante à petites cellules. Dans notre série, un cas de récurrence a été signalé. Cela est probablement lié à la mastectomie partielle qu'elle avait reçue; 45% des tumeurs neuroendocrines du sein sont bien différenciées, 40% sont moyennement différenciées et uniquement 15% sont peu différenciées. Les carcinomes à petites cellules sont considérés comme des tumeurs indifférenciées [1,9]. La présence de mucus est un facteur de bon pronostic.

Résultats

Dans tous les cas de notre série, l'expression des anticorps anti chromogranine, anti synaptophysine, anti neuron-specific enolase, anti récepteurs hormonaux était positive. Aucune signification entre la différenciation

neuroendocrine, la taille tumorale, le stade et le grade n'a été objectivée. La médiane de survie était comprise entre 6 et 14 mois . Un seul cas de récurrence local a été trouvé, et aucun cas de métastases.

Conclusion

Les tumeurs neuroendocrines primitives du sein sont retenues parmi les tumeurs rares malgré la présence d'une différenciation neuroendocrine minoritaire habituelle dans les autres types de carcinomes. Leur profil anatomopathologique est très variable, tandis que leur pronostic semble être meilleur par rapport au carcinome canalaire, cela est probablement lié à la fréquence élevée des formes bien différenciées. Le gold standard du traitement reste chirurgical, sans pour autant omettre le rôle de la radiochimiothérapie ainsi que celui de l'hormonothérapie.

Références

1. WHO Classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of the breast and female genital organs. 2003 ; 32-34.
2. Vemet. M. Checa. M, Ferrer .J, Lioreta. R. Primary neuroendocrine tumour of the breast. Human pathology. October 2003 ; vol 34, n° 10.
3. Colombo L, Riva C, Fabbri A, Parabiaghi R, Capella C et al. Neuroendocrine tumors of the breast. the Breast 1995 ; 143-46.
4. Sridher P, Matey P, Aluwihare N. Primary carcinoma of breast with small – cell differentiation. the breast 2004; 13, 149-51.
5. Van Krimpen . C, Elferink A, Broodman CA, Pronk A. The pronostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer. The Breast. 2004; 16, 329 – 33.
6. Osman Z, Yildiz E, Metin C. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast : a distinct entity. The Breast (2003) 12, 251–57.
7. Arzu Y, Canan K, Metin A, Zafer T. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report. Tumori, 2007 93: 496-8, .
8. Miremadi A, Pinder S, Lee A, Bell A: Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology 2002, 40; 215-22.
9. Rovera F, Masciocchi P, Coglitore A, La Rosa S, Dionigi G. Neuroendocrine carcinomas of the breast. Int J Surg. 2008; 6 Suppl 1 : S 113-15.