

# Primary Neuroendocrine Mammary Carcinoma - A Case Study

W. Bouchkara. Z.Tazi S. Jayi Fz. Fdili Alaoui. H. Chaara M.A. Melhouf

Service Gynécologie obstétrique II-CHU Hassan II-Fès

**Abstract:** Neuroendocrine carcinomas mainly affect the respiratory system and the gastrointestinal tract. Breast localization is rarer, from 0.3% to 5% depending on the series. The first case was described in 1977 by Cubilla and Woodruff. It is defined by the expression of neuroendocrine markers, the most widely used of which are chromogranin A and synaptophysin, at more than 50%. The World Health Organization (WHO) classification of breast cancer, published in 2003, first recognized neuroendocrine mammary carcinoma as a separate histological entity. This classification was updated in the fourth edition of 2012. Three main histological types have been described: well differentiated neuroendocrine mammary carcinoma, poorly differentiated small cell neuroendocrine carcinoma and invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. Reporting to us the case of a 67-year-old multiparous postmenopausal diabetic patient undergoing treatment, Admitted for CEP of an SD nodule discovered on autopalpation, in which clinical examination found a right breast nodule clinically classified CT2N0Mx Radiologically corresponds to a tissue mass of the JQINF measuring 8mm, near the submammary fold classified ACR4c. The anatomopathological and immunohistochemical study of the microbiopsy of the breast is in favor of a poorly differentiated carcinomatous process, the morphology of which is in favor of a neuroendocrine mammary carcinoma Primary neuroendocrine mammary carcinoma is a little-known histological form on all aspects: clinical presentation, radiological, histological characteristics, treatment and survival. The diagnosis may be missed because the search for neuroendocrine markers is not systematic. Furthermore, the differential diagnosis with a secondary breast location of a neuroendocrine tumor can be difficult, hence the importance of a systematic work-up looking for primary extramammary cancer. Treatment is similar to invasive ductal mammary carcinoma. Survival is found to be good, nevertheless the data in the literature are conflicting.

**Keywords:** Mammary carcinoma; Neuroendocrine; Mammography; Ultrasound; Anatomopathology

## LE CARCINOME MAMMAIRE NEUROENDOCRINE PRIMITIF

### A PROPOS D'UN CAS

#### RESUME :

Les carcinomes neuroendocrines touchent essentiellement l'appareil respiratoire et le tractus gastro-intestinal. La localisation mammaire est plus rare, de 0,3 % à 5 % selon les séries. Le premier cas a été décrit en 1977 par Cubilla et Woodruff . Il est défini par l'expression des marqueurs neuroendocrines, dont les plus utilisés sont la chromogranine A et la synaptophysine, à plus de 50 %. La classification du cancer du sein selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée en 2003, a reconnu pour la première fois le carcinome mammaire neuroendocrine comme une entité histologique à part entière. Cette classification a été réactualisée lors de la quatrième édition de 2012. Trois types histologiques principaux ont été décrits : le carcinome mammaire neuroendocrine bien différencié, le carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules et le carcinome mammaire invasif avec différenciation neuroendocrine.

Nous rapportant le cas d'une patiente âgée de 67 ans, multipare ménopausée diabétique sous traitement,

Admise pour PEC d'un nodule du SD découvert à l'autopalpation, chez qui l'examen clinique trouve un nodule du sein droit classé cliniquement CT2N0Mx

Radiologiquement correspond à une masse tissulaire de la JQINF mesurant 8mm, près du sillon sous mammaire classé ACR4c.

L'étude anatomopathologique et immunohistochimique de la microbiopsie du sein est en faveur processus carcinomateux peu différencié dont la morphologie est en faveur d'un carcinome mammaire neuroendocrinien

Le carcinome mammaire neuroendocrine primitif est une forme histologique peu connue sur tous les aspects : présentation clinique, radiologique, caractéristiques histologiques, traitement et survie

Le diagnostic peut être manqué, car la recherche des marqueurs neuroendocrines n'est pas systématique. Par ailleurs, le diagnostic différentiel avec une localisation secondaire mammaire d'une tumeur neuroendocrine peut être difficile, d'où l'importance d'un bilan systématique à la recherche d'un cancer primitif extramammaire. Le traitement est similaire au carcinome mammaire canalaire infiltrant. La survie s'avère bonne, néanmoins les données de la littérature sont discordantes.

## INTRODUCTION :

Les carcinomes neuroendocrines touchent essentiellement l'appareil respiratoire et le tractus gastro-intestinal. La localisation mammaire est plus rare, de 0,3 % à 5 % selon les séries [1]. Le premier cas a été décrit en 1977 par Cubilla et Woodruff [2]. Il est défini par l'expression des marqueurs neuroendocrines, dont les plus utilisés sont la chromogranine A et la synaptophysine, à plus de 50 %. La classification du cancer du sein selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée en 2003, a reconnu pour la première fois le carcinome mammaire neuroendocrinique comme une entité histologique à part entière [3]. Cette classification a été réactualisée lors de la quatrième édition de 2012 [4]. Trois types histologiques principaux ont été décrits : le carcinome mammaire neuroendocrine bien différencié, le carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules et le carcinome mammaire invasif avec différenciation neuroendocrine.

## OBSERVATION :

Nous rapportant le cas d'une patiente âgée de 67 ans, multipare ménopausée diabétique sous traitement,

Admise pour PEC d'un nodule du SD découvert à l'autopalpation, chez qui l'examen clinique trouve un nodule du sein droit classé cliniquement CT2NOMx

Radiologiquement correspond à une masse tissulaire de la JQINF mesurant 8mm, près du sillon sous mammaire classé ACR4c. Absence d'anomalies suspecte du SG. Absence d'ADP suspectes

L'étude anatomopathologique et immunohistochimique de la microbiopsie du sein est en faveur processus carcinomateux peu différencié dont la morphologie est en faveur d'un carcinome mammaire neuroendocrinien

Le bilan d'extension fait d'une TDM TAP n'a pas révélé de localisations secondaires

Notre patiente a bénéficié d'un ptey droit ; l'étude anatomopathologique et immunohistochimique de la pièce opératoire a objectivé 3 foyers de Carcinome mammaire infiltrant dont la morphologie évoquant un carcinome neuro-endocrine ,DE GRADE III de SBR , mesurant histologiquement respectivement 2.1 cm ; 0,3 cm et 0,2 cm. RO = 80% , RP - , HER2 scoré à 0 ; KI 67 exprimé par 20% )

Le curage ganglionnaire a objectivé 2N + /17 N , avec effraction capsulaire

Le cas a été discuté à la réunion de concertation pluridisciplinaire avec comme décision de compléter par une chimiothérapie adjuvante ; hormonothérapie et radiothérapie adjuvante .

## DISCUSSION

Le carcinome mammaire neuroendocrine est une lésion mammaire maligne méconnue, dans sa présentation clinique, en imagerie, mais également en ce qui concerne son comportement, la réponse thérapeutique et la survie.

Ce type de carcinome survient le plus souvent chez les patients de 60 à 80 ans, ayant consulté dans la moitié de cas pour une masse palpable. Les caractéristiques en imagerie ont été analysées dans plusieurs études de cas cliniques, mais dans peu d'études radiologiques [5—10]. Nous avons retrouvé en mammographie et en échographie, que la présentation sous forme d'une masse ronde ou ovale, avec des contours variés, souvent partiellement circonscrits, apparaît dans presque la moitié des cas. Cet aspect est différent du carcinome canalaire infiltrant ou du carcinome lobulaire infiltrant, qui sont plus volontiers irréguliers, avec des contours spiculés, anguleux en échographie, dans 69 % de cas pour le carcinome canalaire infiltrant et 63 % pour le carcinome lobulaire infiltrant respectivement dans l'étude de Cornford et al. [11,12]. La forme ronde ou ovale, apparaît plus souvent dans le carcinome invasif de grade III ou le triple négatif, avec un pronostic plus péjoratif [13,14]. L'association à des microcalcifications est exceptionnelle et la présentation sous forme de distorsion architecturale ou d'asymétrie de densité est très rare. Dans leur article, Tian et al. ont suggéré que la différenciation neuroendocrine influencerait la présentation radiologique, plutôt similaire aux tumeurs neuroendocrines digestives ou respiratoires [15]. Le plus souvent, il s'agit d'une lésion unique ; la réalisation d'une IRM préopératoire nous paraît devoir suivre les recommandations habituelles (non justifiée systématiquement du fait de cette histologie rare). Les limites lésionnelles sont bien analysables sur le bilan standard. La multifocalité ou multicentricité semble être rare, bien détectée par le bilan standard. Cette conclusion est discordante par rapport à l'étude de Park et al. [5], mais le nombre réduit de patients ayant bénéficié d'une IRM préopératoire dans les deux études, fait que les données ne sont pas significatives.

L'analyse anatomopathologique retrouve dans la majorité de cas une forte expression de récepteurs hormonaux, une tumeur peu proliférative, associée à l'absence de surexpression du gène HER 2. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres séries [5,11]. Le grade tumoral est bas ou intermédiaire, ce qui suggère une agressivité plus faible de ce type tumoral. Le diagnostic peut être manqué, car la recherche des marqueurs neuroendocrines n'est pas systématique. En général, elle est faite si certains aspects morphologiques orientent vers une étiologie neuroendocrine. Parfois, la différenciation entre une tumeur mammaire neuroendocrine primitive ou une métastase mammaire d'un carcinome neuroendocrine s'avère difficile [16]. Upalakalin et al. ont retrouvé dans leur méta-analyse que dans 36 % des cas publiés dans la littérature les tumeurs mammaires neuroendocrines étaient des métastases [17]. Ils ont recommandé, du fait des différences de traitement entre lésions primitives et secondaires, la recherche systématique d'une tumeur primitive neuroendocrine, même en l'absence d'antécédents. Le comportement des tumeurs mammaires neuroendocrines est peu connu ; les données de la littérature sont discordantes. Les premières études n'ont pas retrouvé de différence significative en ce qui concerne la survie [18] ; une meilleure survie après un carcinome canalaire infiltrant a été retrouvée dans l'étude de Rovera et al. [19]. Dans leur étude de cohorte sur 74 patients réalisée en 2010, Wei et al. ont conclu que ce type tumoral présentait une agressivité plus importante que le carcinome canalaire invasif du groupe témoin et que l'atteinte lymphatique était un facteur de pronostic défavorable [20].

Comme pour les tumeurs neuroendocrines d'autres primitifs, la prise en charge chirurgicale reste le traitement de référence. L'indication de traitements néoadjuvants est retenue par analogie avec les cancers du sein « classiques ». Dans une série publiée par Yildirim et al., on suggérait d'adapter le protocole de chimiothérapie en fonction de la valeur du Ki67 [11]. Ils ne retenaient pas d'indication de chimiothérapie pour un Ki67 inférieur à 10 %. Un protocole à base d'anthracyclines était administré pour un Ki67 entre 10 et 15 %, et une association de cisplatine – étoposide pour un Ki67  $\geq$  15 %. Malgré leur caractère fréquemment RH+, les TNE du sein sembleraient tirer moins de bénéfice de l'hormonothérapie adjuvante [12, 13].

L'impact pronostique de l'histologie neuroendocrine dans le cancer du sein est actuellement débattu. Les données disponibles dans la littérature sont discordantes, et ne tiennent souvent pas compte de l'hétérogénéité des tumeurs neuroendocrines mammaires.

## CONCLUSION

Le carcinome neuroendocrine du sein est une lésion souvent unique, se présentant sous forme d'une masse sans caractères spécifiques, de morphologie bénigne ou bien ambiguë en mammographie et échographie. L'aspect est parfois similaire aux localisations secondaires d'une tumeur neuroendocrine ou aux carcinomes mammaires agressifs de grade III ou triple négatif. En immuno-histochimie, ce type tumoral est souvent associé à des récepteurs hormonaux positifs, fortement exprimés, un indice prolifératif bas et une absence de surexpression du gène HER 2. Le diagnostic peut être méconnu, car la recherche de marqueurs neuroendocrines n'est pas systématique. Par ailleurs, si ce type de lésion est mis en évidence, il faudrait se méfier d'une localisation secondaire d'où l'importance de rechercher un cancer primitif extramammaire, même en absence d'antécédents.

## Références

- [1] Ogawa H, Nishio A, Satake H, Naganawa S, Imai T, Sawaki M, et al. Neuroendocrine tumors in the breast. *Radiat Med* 2008;26:28—32.
- [2] Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumor of the breast: a report of eight patients. *Am J Surg Pathol* 1977;1: 283—92.
- [3] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics. In: Tumors of the breast and female genital organs. WHO classification of tumors series. Lyon, France: IARC Press; 2003. p. 32—4.
- [4] Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012. p. 62—3.
- [5] Park Y, Wu Y, Wei W, Yang Tse W. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging and histologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W221—30.
- [6] Wade Jr PM, Mills SE, Read M, Cloud W, Lambert 3rd MJ, Smith RE. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the breast. *Cancer* 1983;52:121—5.
- [7] Günhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustün EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol* 2003;13:788—93.
- [8] Fujimoto Y, Yagyū R, Murase K, Kawajiri H, Ohtani H, Arimoto Y, et al. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. *Breast Cancer* 2007;14: 250—3.
- [9] Chang ED, Kim MK, Kim JS, Whang IY. Primary neuroendocrine tumor of the breast: imaging features. *Korean J Radiol* 2013;14(3):395—9.
- [10] Jing W, Qiu-Xia Y, Yao-Pan W, De-Lng W, Xue-Wen L, Chun-Yan C, et al. Solid neuroendocrine breast carcinoma: mammographic and sonographic features in thirteen cases. *Chin J Cancer* 2012;31(11):459—556.
- [11] Kim SH, Cha ES, Park CS, Kang BJ, Whang IY, Lee AW, et al. Imaging features of invasive lobular carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma. *Jpn J Radiol* 2011;29(7):475—82, <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-011-0584-8>.

- [12] Cornford EJ, Wilson AR, Athanassiou E, Galea M, Ellis IO, Elston CW, et al. Mammographic features of invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: a comparative analysis. *Br J Radiol* 1995;68(809):450—3.
- [13] Bae MS, Park SY, Song SE, Kim WH, Lee SH, Han W, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: mammographic, US, and MR imaging features according to androgen receptor expression. *Eur Radiol* 2015;25(2):419—27, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3419-z>.
- [14] Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 6):vi23—9.
- [15] Tian Z, Wei B, Tang F, Wei W, Gilcrease MZ, Huo L, et al. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol* 2011;42:1169—77.
- [16] Perry KD, Reynolds C, Rosen DG, Edgerton ME, Albarracin CT, Gilcrease MZ, et al. Metastatic neuroendocrine tumors in the breast: a potential mimic of in situ and invasive mammary carcinoma. *Histopathology* 2011;59:619—30.
- [17] Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S. Carcinoid tumors in the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:127—37.