



Carcinome neuroendocrine primitif du sein : à propos d'un cas

Primary neuroendocrine tumor of the breast: case report

S. Mahdaoui**, O. Baroud*, K. Ikouch*, N. Samouh***

Service de gynécologie aile 8

Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca

* : Résident

** : Professeur

*** : Professeur, Chef de service

Résumé :

La localisation mammaire primitive du carcinome neuroendocrine est rare représentant moins de 0,1% de tous les cancers mammaires et moins de 1% des tumeurs neuroendocrines. Touchant essentiellement les patientes de la 6ème et 7ème décade, sa présentation clinique et radiologique reste non spécifique. Son diagnostic est basé sur l'immunohistochimie par l'expression de marqueurs spécifiques : chromogranine et synaptophysine. La prise en charge reste controversée, mais la chirurgie y occuperait une place importante, quant au traitement adjuvant il semble obéir aux mêmes indications que les carcinomes canaux ou lobulaires. Le pronostic reste incertain du fait du peu de séries publiées jusqu'à présent.

Key words : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules, cancer du sein

Summary:

The primary location of breast neuroendocrine carcinoma is rare, representing less than 0.1% of all breast cancers and less than 1% of neuroendocrine tumors. Mainly affecting patients of the 6th and 7th decade its clinical and radiological presentation remains nonspecific. The diagnosis is based on by immunohistochemistry the expression of specific markers: synaptophysin and chromogranin A. Management remains controversial where surgery occupy an important place, as adjuvant therapy seems to obey the same indications as ductal carcinomas or lobular. The prognosis remains uncertain due to the small series published so far.

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines primitives du sein, appelées également tumeurs argyrophiles, sont une forme histologique rare représentant moins de 0,1 % de l'ensemble des cancers du sein. Cette entité a été définie en 2003 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme un type de carcinome mammaire invasif dans lequel plus de 50 % des cellules tumorales expriment des marqueurs neuroendocrines, avec quatre sous-types histologiques qui sont : le carcinome neuroendocrine de type solide, le carcinoïde atypique, le carcinome à petites cellules et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules. (1)

Nous rapportons un cas exceptionnel d'un carcinome neuroendocrine primitif du sein révélé par une masse tumorale mammaire chez une femme de 72 ans, observé au service de gynécologie du centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca, et à travers une revue de la littérature, nous mettrons le point sur les aspects épidémiologique, clinique, histologique, thérapeutique, et pronostique de cette entité rare.

Observation

Mme M.H, âgée de 72ans, nullipare, ménopausée depuis 22ans sans traitement hormonal de la ménopause (THM), sans antécédent pathologique particulier ayant présenté il y'a un an des mastodynies avec un nodule du sein gauche augmentant rapidement de volume sans signe inflammatoire ou écoulement mamelonnaire mais avec une adénopathie axillaire homolatérale. L'examen clinique retrouve une patiente en bon état général. L'examen du sein gauche objective une masse tumorale de 16 cm de diamètre prenant tout le sein sans signes inflammatoires en regard avec une adénopathie axillaire homolatérale mobile de 2cm sans adénopathie sus claviculaire (figure 1). Le sein et les creux axillaires et sus claviculaires droits sont sans anomalie.



Figure 1 : masse tumorale de 16 cm de diamètre prenant tout le sein

La mammographie objective une opacité de tonalité homogène bien limitée, sans foyer de micro ou macrocalcifications avec à l'échographie un sein gauche occupé par une masse bien limitée, d'échostructure hypoéchogène, hétérogène mesure 9x7cm et une adénopathie axillaire gauche d'échostructure homogène de 2,6cm. (figure 2 et 3)

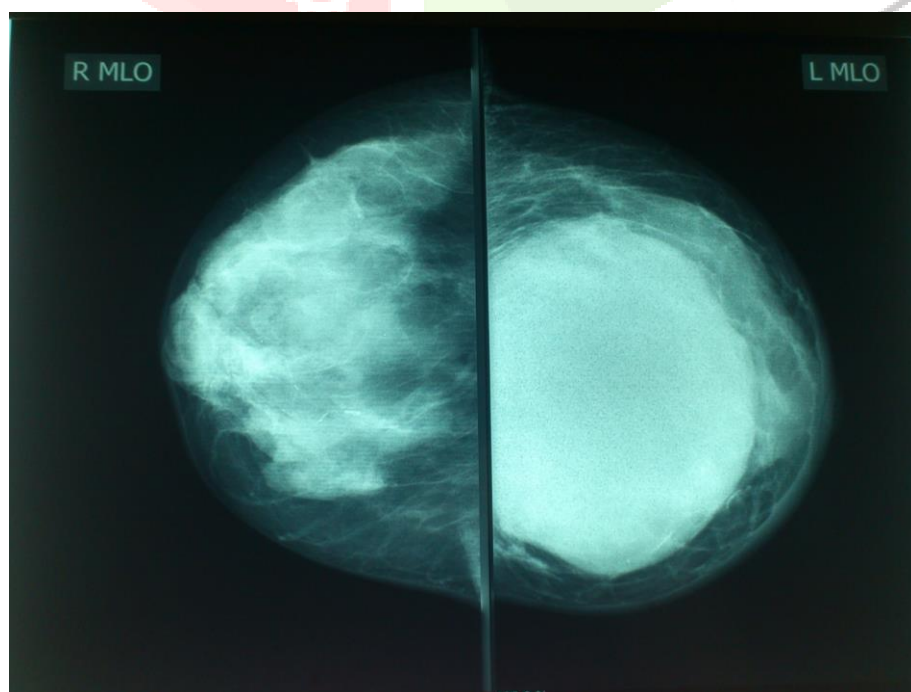


Figure 3 : incidence de face d'une mammographie montrant une opacité de tonalité homogène bien limitée, sans foyer de micro ou macro calcifications

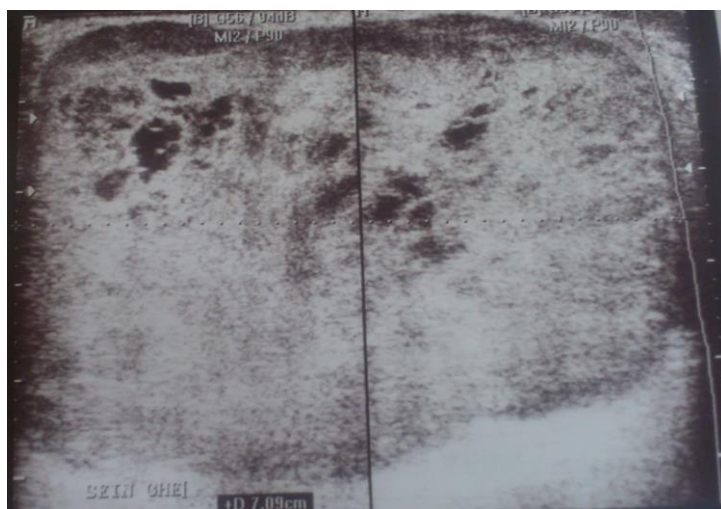


Figure 4: image échographique d'une masse bien limitée, d'échostructure hypoéchogène, hétérogène mesurant 9/7cm

La patiente a bénéficié d'une chirurgie première faite d'une tumorectomie avec à l'étude extemporanée une prolifération tumorale dont la nature maligne n'a pu être confirmée. La lecture après inclusion à la paraffine a conclu à une prolifération tumorale maligne indifférenciée nécessitant une étude immunohistochimique, cette dernière a objectivé une expression de la chromogranine et la synaptophysine et une forte expression des récepteurs hormonaux, sans expression de l'HER. Le geste chirurgical a été complété par un Patey avec des suites post opératoires simples. Le bilan d'extension est revenu négatif (échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse). Un traitement adjuvant a été indiqué consistant en une radiothérapie sur la paroi et une chimiothérapie selon le protocole AC60 (adriamycine-cyclophosphamide), avec une bonne tolérance.

Discussion

Les carcinomes neuroendocrines sont des tumeurs rares. Leur incidence est estimée à 0,7 cas pour 100 000 habitants. Ils ont été décrits dans d'autres organes comme le thymus (2), l'estomac (3), le col utérin (4), le colon et le rectum (3), l'appareil urinaire (5), l'ovaire (6), l'ampoule de Vater (7), les glandes salivaires et le corps utérin (8).

La localisation mammaire est très rare, représentant moins de 0.1% de tous les cancers mammaires et moins de 1% des tumeurs neuroendocrines (9).

En dehors d'un cas publié chez une jeune femme de 27 ans (10), ils touchent aussi bien les femmes que les hommes, entre la 6ème et la 7ème décade (10, 11) et semblent ne pas avoir les mêmes facteurs de risque d'un carcinome canalaire ou lobulaire du sein.

Le tableau clinique associe une lésion non spécifique d'évolution souvent lente, fait de nodule ou masse avec ou sans adénopathie axillaire ou sus claviculaire. L'imagerie n'est pas spécifique : à la mammographie, la tumeur est en général bien circonscrite, sans microcalcifications ou modifications cutanées en regard ; alors qu'à l'échographie elle se présente sous forme d'une image hypoéchogène arrondie ou ovalaire (9).

Cependant, Günhan et al. (12) a décrit que les caractéristiques radiologiques communes des tumeurs neuroendocrines du sein comprennent une masse de haute densité avec des marges spiculées ou lobulées sur la mammographie, et souvent homogène, sur l'échographie, sans pouvoir formellement les différencier des carcinomes canauxaires.

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude immunohistochimique par l'expression d'un marqueur neuroendocrine par au moins 50% des cellules tumorales. La chromogranine et la synaptophysine sont les marqueurs neuroendocrines les plus sensibles et les plus spécifiques (13). D'autres marqueurs moins spécifiques peuvent également être exprimés (NSE, NCAM, neurofilament, bombésine). Les cytokératines de haut poids moléculaire sont négatives. L'expression de l'HER 2 est généralement absente tandis que les récepteurs oestrogéniques et progestéroniques sont fortement exprimés comme le cas de notre patiente (9).

Cependant, certains critères diagnostiques ont été décrits tels la présence d'une argyrophilie à la coloration de Grimelius, la présence de granulations cytoplasmiques denses caractéristiques (14), et surtout l'existence d'éléments en faveur du caractère primitif de la tumeur tels la présence d'une composante in situ et/ou l'absence de localisation extra-mammaire [21]. Le diagnostic différentiel se pose avec les métastases mammaires d'une tumeur carcinoïde et le carcinome à petites cellules qui est confondu avec le carcinome lobulaire (rôle du marquage par l'E-cadhérine) (15).

La prise en charge n'est pas encore codifiée vu la rareté de l'entité puisqu'elle est traitée comme adénocarcinome mammaire pour certains et comme un carcinome neuroendocrine du poumon pour d'autres ; cependant, la majorité des auteurs affirment que la chirurgie constitue le geste de 1^{ère} intention dans cette prise en charge. Les indications de la chimiothérapie et la radiothérapie sont les mêmes que pour les autres cancers du sein, tandis que l'effet de l'hormonothérapie et de l'immunothérapie reste incertain (9).

Le pronostic paraît difficile à déterminer du fait du caractère exceptionnel de cette tumeur et de son comportement inconnu. Les carcinomes neuroendocrines non à petits cellules du sein traités semblent avoir un pronostic relativement favorable (16), alors que les carcinomes neuroendocrines à petites cellules sont considérés comme des tumeurs agressives avec un pronostic remarquablement défavorable et un haut pouvoir métastatique semblable au carcinome bronchique à petites cellules » (17).

Cependant, plusieurs éléments pronostiques ont été décrits tels le stade de la maladie au moment du diagnostic, l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, de même que l'indice Ki67(18).

Conclusion :

Le carcinome neuroendocrine primitif du sein est exceptionnel, ce qui se reflète par le peu de cas rapportés dans la littérature.

Son tableau clinico-radiologique reste non spécifique. La certitude diagnostique est apportée par l'étude immunohistochimique par l'expression des marqueurs spécifiques (chromogranine et synaptophysine). La prise en charge reste non standardisée mais la place de la chirurgie reste incontestable. Le pronostic reste incertain du fait du manque de série à l'heure actuelle.

La reconnaissance de cette entité devient ainsi nécessaire afin de déterminer son profil épidémiologique, ses facteurs de risque, et ses données pronostiques afin d'adapter le bilan d'extension et tracer une stratégie thérapeutique correcte.

Références :

- (1) J. Feki , N. Fourati , H. Mnif , et Al : Tumeurs neuroendocrines primitives du sein : étude rétrospective de 21 cas et revue de la littérature, Tunisie ScienceDirect 2015 : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.04.003>
- (2) Chetty R, Batitang S, Govender D. Large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Histopathology* 1997;31:274–6.
- (3) *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Volume 30, Issue 2, February 2006, Pages 276-291 [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(06\)73165-7](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(06)73165-7)
- (4) Soufiane Baggar, Hajar Ouahbi, Meryem Azegrar, et Al : Carcinome neuroendocrine du col utérin: à propos d'un cas avec revue de la littérature *Pan Afr Med J.* 2017; 27: 82. DOI : [10.11604/pamj.2017.27.82.10902](https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.82.10902)
- (5) Hicham El Bote, Abelilah El Alaoui, Ziouani Oussama, et Al : Carcinome neuroendocrine de la vessie: à propos de 5 cas *Pan Afr Med J.* 2017; 26: 92. DOI : [10.11604/pamj.2017.26.92.11488](https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.92.11488)
- (6) Pr S.Hadjaraba Hadjarabb Pr N.Djennanec Bouzid Pr S.Mimounia : Association rare d'une tumeur endocrine ovarienne droite et d'un lymphome de l'ovaire gauche *Annales d'Endocrinologie* Volume 79, Issue 4, September 2018, Pages 455-456 <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.06.854>
- (7) Cavazza A, Gallo M, Valcavi R, De Marco L, Gardini. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of vater. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:221–3.

- (8) Erhan Y, Dickmen Y, Yucebilgin MS, Zekioglu O, Mgoyi L, Terek MC. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine corpus metastatic to brain and lung: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:109–12
- (9) Loubna Hejjane, Karima Oualla, Zineb Bouchbika, et Al : Primary neuroendocrine tumors of the breast: two case reports and review of the literature, *Journal of Medical Case Reports* Published: 10 March 2020
- (10) Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours Series.* Lyon: IARC Press, 2003:32-34
- (11) Eun Deok Chang, MD, Min Kyun Kim, MD, Jeong Soo Kim, MD, In Yong Whang, MD. Primary Neuroendocrine Tumor of the Breast: Imaging Features: *Korean J Radiol* 2013;14(3):395-399
- (12) 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;13:788-793
- (13) Moriya T, Kanomata N, Kozuka Y et al. Usefulness of immunohistochemistry for differential diagnosis between benign and malignant breast lesions. *Breast Cancer*. 2009; 16:173-178.
- (14) Akhtar K, Zaheer S, Ahmad SS, Hassan MJ. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52:71-3.
- (15) Guenhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustuen EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol*. 2003; 13:788-93
- (16) Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111–5.
- (17) Wen-Chiuan Tsai, Jyh-Cherng Yu PhD, Chih-Kung Lin, Cheng-Ta Hsieh. Primary alveolar-type large cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast J* 2005;11:487.
- (18) Yamaguchi R, Furusawa H, Nakahara H, Inomata M, Namba K, Tanaka M, et al. Clinicopathological study of invasive ductal carcinoma with large central acellular zone: special reference to magnetic resonance imaging findings. *Pathol Int* 2008;58:26-30