



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Cancers du sein neuroendocrines : caractérisation clinique et anatomopathologique d'une série unicentrique homogène

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2018 à 18h00
au Pôle Formation Salle des thèses 4
Par Claire Cheymol

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Asseseurs :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Madame le Docteur Géraldine LAURIDANT

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Géraldine LAURIDANT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Introduction	4
1. Epidémiologie	4
2. Diagnostic anatomopathologique	4
3. Présentation clinique	8
4. Bilan paraclinique	8
5. Pronostic.....	9
6. Prise en charge thérapeutique.....	10
7. Diagnostics différentiels.....	11
Objectifs	12
Matériels et méthodes	13
1. Méthodologie	13
2. Critères d'éligibilité.....	13
3. Recueil des données cliniques	14
4. Relecture anatomopathologique	14
5. Méthodologie statistique	15
6. Démarches administratives	16
Résultats	17
1. Relecture anatomopathologique	17
2. Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques.....	19
3. Prise en charge thérapeutique.....	26
4. Données de survie.....	31
5. Facteurs pronostiques	35
Discussion	37
1. Difficultés diagnostiques	37
2. Impact thérapeutique	39
3. Comparaison de notre étude aux données de la littérature	40
4. Limites de notre étude	43
5. Perspectives	43
Conclusion	45
Bibliographie	46
Annexe	49

Introduction

1. Epidémiologie

Les tumeurs du sein de type neuroendocrine sont des tumeurs rares et actuellement peu connues. La littérature recense principalement des cas cliniques, et seulement quelques séries rétrospectives de faibles effectifs. L'incidence des tumeurs neuroendocrines (TNE) du sein est estimée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) entre 2 et 5 % des cancers du sein (1). Dans la littérature, l'incidence varie de 0,1 à 20 %. L'une des plus grandes séries publiées est celle de Wang et al. (2): à partir de la base de données américaine SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), 142 cas de TNE mammaires ont été identifiés entre 2003 et 2009, sur un total de 381 644 tumeurs du sein de stade I à IV sur la même période, soit une incidence inférieure à 0,1 %.

2. Diagnostic anatomopathologique

a. Classification OMS

Les TNE primitives du sein ont été décrites pour la première fois en 1963 par Feyrter et Hartmann (3), qui rapportent des formes de cancer du sein histologiquement comparables aux tumeurs neuroendocrines d'origine digestive.

De manière générale, plusieurs traits morphologiques sont caractéristiques des TNE (Figure 1). Sur le plan de l'architecture générale, on retrouve fréquemment une architecture en travées ou en rosettes, avec présence d'un stroma richement vascularisé. Sur le plan cellulaire, on observe des cellules plasmocytoïdes ou fusiformes, avec une chromatine mottée (« poivre et sel »), un noyau déjeté en périphérie et un cytoplasme qui peut être granuleux. C'est la présence de ces traits morphologiques qui peut orienter le pathologiste vers le diagnostic de TNE mammaire.

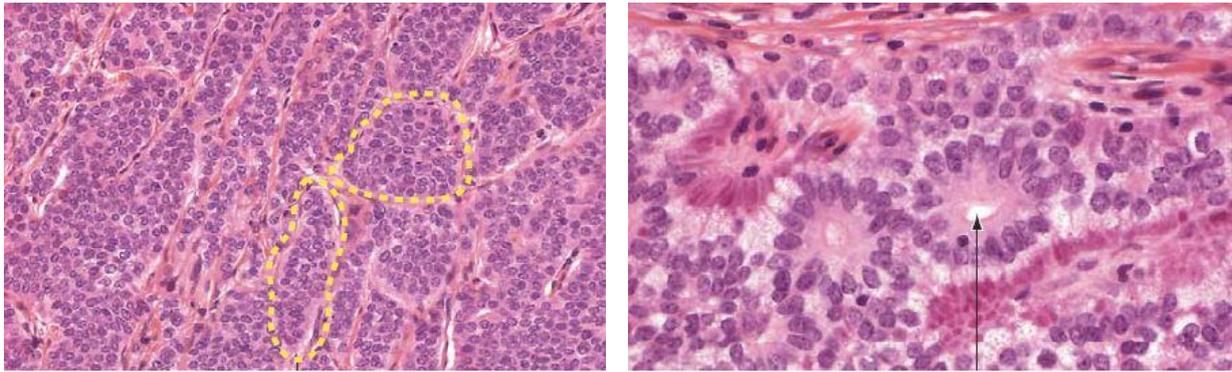


Figure 1 : Aspect morphologique de tumeur neuroendocrine. Architecture en travées (pointillés jaunes) ou en rosette (flèche), stroma fin richement vascularisé, cellules tumorales monotones avec chromatine granuleuses.

D'après l'Atlas d'anatomopathologie générale de la faculté de médecine de Namur.

Il faudra attendre 2003 pour que la classification OMS reconnaisse et définisse les TNE du sein comme une entité propre (1). Une TNE mammaire est alors définie comme une tumeur constituée de cellules épithéliales au morphotype superposable à celui observé dans les TNE digestives ou pulmonaires, exprimant pour au moins 50 % d'entre elles un marqueur neuroendocrine. Trois principaux sous-types histologiques étaient décrits : les tumeurs *carcinoid-like*, les carcinomes à grandes cellules et les carcinomes à petites cellules.

Cette classification a été révisée en 2012, et distingue désormais (4):

- les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ou *carcinoid-like*, qui sont constituées de cellules régulières, plasmocytoïdes, d'architecture trabéculaire ou en îlots. Le stroma est richement vascularisé. L'activité mitotique y est faible, les atypies cellulaires sont modérées et il n'y a pas de nécrose. Le grade histopronostique est bas ou intermédiaire. Ces tumeurs s'apparentent morphologiquement aux tumeurs carcinoïdes pulmonaires ou aux tumeurs neuroendocrines de grade 1 ou 2 du tractus digestif.
- les tumeurs neuroendocrines peu différenciées, parmi lesquelles on retrouve les carcinomes à petites cellules et les carcinomes à grandes cellules, dont l'aspect est comparable aux carcinomes de même type d'origine pulmonaire ou aux tumeurs

neuroendocrines de grade 3 d'origine digestive. Il s'agit de tumeurs de haut grade, avec un index mitotique élevé, qui présentent fréquemment des plages de nécrose ainsi que des emboles vasculaires. Un contingent adjacent *in situ* présentant le même aspect morphologique peut être présent.

- les carcinomes invasifs du sein présentant une différenciation neuroendocrine. Ce dernier sous-groupe est hétérogène et représente une véritable difficulté diagnostique car il n'existe pas d'aspect morphologique typique commun à ces tumeurs. Le diagnostic est confirmé par l'expression par les cellules tumorales de marqueurs neuroendocrines. Ces marqueurs ne sont pas réalisés en routine mais à l'appréciation du pathologiste, si celui-ci est orienté par un ou des éléments morphologiques. Les carcinomes les plus fréquemment représentés dans ce sous-groupe sont les carcinomes de type non spécifique (*not otherwise specified* ou NOS), les carcinomes mucineux (principalement dans leur variante hypercellulaire) et les carcinomes papillaires solides (4). Ces carcinomes pourraient être rapprochés des lésions mixtes endocrines-non neuroendocrines (MiNEN) de classification OMS 2017 des TNE digestives (5). Cette appellation correspond à des tumeurs associant au moins deux contingents distincts, dont l'un est endocrine et représente au moins 30 % des cellules tumorales.

Le seuil de 50 % de positivité pour les marqueurs neuroendocrines défini arbitrairement dans la classification de 2003 est abandonné dans la révision de 2012.

b. Marqueurs neuroendocrines (Tableau 1)

La chromogranine A est le marqueur le plus spécifique et la synaptophysine le marqueur le plus sensible pour le diagnostic des TNE mammaires (6). Il s'agit de marqueurs cytoplasmiques. Ils ne sont pas exprimés par les lésions de carcinome *in situ* de bas grade. Une expression focale peut être retrouvée de manière très exceptionnelle dans le

tissu mammaire normal, les lésions de carcinome *in situ* de haut grade, les carcinomes *basal-like*, HER2 surexprimé ou *luminal A-like* (7). Ce sont les marqueurs les plus couramment utilisés pour le diagnostic des TNE du sein.

D'autres marqueurs peuvent être également utilisés, comme CD56 et NSE, mais ils sont moins spécifiques. CD56 est un marqueur membranaire qui peut être exprimé de manière diffuse par le tissu mammaire sain, mais aussi par les tumeurs *luminal-A like* et *basal-like* (7). Le marquage NSE est rarement observé dans les TNE mammaires (8).

Enfin, les immunomarquages anti-récepteurs de la somatostatine (SSTR-2A et SSTR-5) ne sont pas testés en pratique courante.

	TNE mammaire	Tissu mammaire sain	<i>Luminal A-like</i>	<i>Luminal B-like</i>	<i>Basal-like</i>	HER2 surexprimé	CCIS
Chromo A	+++	-	-	++	-	+/- (focale)	+/- (focale) (haut grade)
Synapto	+++	+/- (focale)	+/- (focale)	++	+/- (focale)	+/- (focale)	+/- (focale) (haut grade)
CD56	++	+++ (focale)	++	-	++	-	-
NSE	+/-	++	+++	++	+++	++	+++

Tableau 1 : Expression des marqueurs neuroendocrines dans les tumeurs neuroendocrines mammaires, les différents sous-types moléculaires de cancers du sein invasifs, le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et le tissu mammaire sain. L'expression est définie comme focale si moins de 50 % des cellules sont habituellement marquées et diffuse si plus de 50 % des cellules le sont. D'après Wachter et al., *BioMed Research International*, 2014 (7).

c. Autres caractéristiques

La majorité des TNE mammaires expriment les récepteurs hormonaux (RH) pour les œstrogènes et/ou la progestérone mais ne surexpriment pas l'oncoprotéine HER2. Elles s'apparentent ainsi aux tumeurs de type luminal A ou B de la classification de Perou et Sorlie (9,10).

Dans la série de 128 cas de Bogina et al. (11), 95 % exprimaient le récepteur aux œstrogènes et 87 % le récepteur à la progestérone (avec un seuil de positivité fixé à 1 %). Seulement 9 % présentaient une surexpression de HER2. Plus de la moitié présentait un phénotype *luminal B-like* (RH+/HER2- et Ki67 \geq 14 %).

A l'inverse, Wachter et al. (7) ont évalué la fréquence de l'expression de marqueurs neuroendocrines dans une série de cancers du sein définis selon les sous-types moléculaires de Perou et Sorlie. Selon la classification OMS 2003, 22,2 % des carcinomes luminal B-like présentaient une expression des marqueurs neuroendocrines. Aucune expression neuroendocrine n'était observée dans les groupes des carcinomes *luminal A-like*, HER2 surexprimés et *basal-like*.

3. Présentation clinique

Les TNE mammaires ne présentent pas de caractéristiques cliniques spécifiques en comparaison aux autres tumeurs du sein. Elles surviennent en général chez la femme après l'âge de 60 ans (2). Quelques rares cas ont été décrits chez l'homme (2,12). Des cas de cancer du sein inflammatoire ont également été rapportés (13). De manière très sporadique, ces tumeurs peuvent être fonctionnelles, les patients présentant alors les symptômes d'une hypersécrétion hormonale ectopique : diarrhées en cas de sécrétion de calcitonine (14) ou syndrome de Cushing en cas de sécrétion d'ACTH (15) par exemple. Ces présentations cliniques exceptionnelles sont en rapport avec des stades tumoraux avancés. Enfin, les TNE du sein sont rarement découvertes à un stade d'emblée métastatique (8 % dans la série de 74 cas de Wei et al.) (16).

4. Bilan paraclinique

Leur aspect radiologique est également aspécifique et le bilan diagnostique comporte classiquement une mammographie, une échographie mammaire voire une IRM.

Les indications du bilan d'extension sont définies par analogie au cancer du sein « classique ». Il comporte habituellement un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et une scintigraphie osseuse ou une tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodeoxyglucose (^{18}FDG) pour les tumeurs de plus de 5 cm et/ou associées à un envahissement ganglionnaire (17). La place des examens habituellement réalisés pour les TNE digestives ou pulmonaires, comme le dosage des sécrétions hormonales, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (ou Octréoscan) et la TEP au gallium, reste encore à définir.

5. Pronostic

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 TNE mammaires.

Dans leur étude basée sur les critères diagnostiques OMS 2003, Wang et al. (2) ont analysé les données pronostiques de leur cohorte de 142 cas et les ont comparées à une cohorte de carcinomes mammaires invasifs de type *not otherwise specified* (NOS). Tous stades confondus, la médiane de survie globale était de 26 mois dans le groupe TNE contre 34 mois dans le groupe NOS ($p < 0,0001$). A stade égal, les données de survie globale et de survie spécifique étaient également moins favorables dans le groupe TNE. En analyse multivariée, le caractère neuroendocrine était un facteur pronostique péjoratif indépendant à la fois pour la survie globale et pour la survie spécifique ($p < 0,0001$).

Wei et al. (16) rapportaient pour leur cohorte de 74 cas un risque majoré de récurrence locale (10 % contre 3 % pour le groupe témoin de cancers du sein invasifs non spécifiques, $p = 0,001$) et de récurrence métastatique (22 % contre 4 %, $p < 0,0001$).

D'autres auteurs ont au contraire rapporté l'absence d'impact pronostique péjoratif, voire le caractère indolent de ces tumeurs. Dans leur cohorte de 35 cas appariés à 35 cas de

cancers du sein invasifs, Rovera et al. (18) n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour la survie globale ($p = 0,06$).

Enfin, quand le sous-type histologique était pris en compte conformément à la classification OMS 2012, le carcinome à petites cellules était significativement associé à un impact péjoratif sur la survie spécifique (OR : 1,97 ; IC 95 % : 1,05 – 3,67) et la survie globale (OR : 2,66 ; IC 95 % : 1,49 – 4,72), comparé aux autres sous-types (19).

6. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des TNE mammaires n'est actuellement pas codifiée et elle est superposable à celles des tumeurs du sein sans autre élément de spécificité.

a. Maladie localisée

Comme pour les TNE d'autres primitifs, la prise en charge chirurgicale reste la pierre angulaire du traitement. L'indication de traitements (néo)-adjuvants est retenue par analogie avec les cancers du sein « classiques ». Dans une petite série, Yildirim et al. (20) suggéraient d'adapter le protocole de chimiothérapie en fonction de la valeur du Ki67. 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 $Ki67 \geq 15$ %. Par ailleurs, malgré leur caractère très fréquemment RH+, les TNE du sein sembleraient tirer moins de bénéfice de l'hormonothérapie adjuvante (16,21).

Une meilleure connaissance des facteurs pronostiques spécifiques aux TNE mammaires permettrait d'affiner les indications de traitements adjuvants.

b. Maladie métastatique

En situation métastatique, la prise en charge des TNE du sein est également très souvent

superposée à celle des cancers du sein « classiques » : recours à l'hormonothérapie en cas de tumeur RH+ et chimiothérapies à base d'anthracyclines et de taxanes.

Présenter plus systématiquement ces dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée RENATEN permettrait de profiter de l'expertise des équipes impliquées dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines d'origine digestive ou pulmonaire, et de discuter de l'intérêt des polychimiothérapies à base de sels de platine ou du témozolomide, des analogues de la somatostatine seuls ou en association à une hormonothérapie (22), de la radiothérapie métabolique (23) ou des traitements locaux des métastases.

7. Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel à éliminer face à une suspicion de TNE du sein est une métastase mammaire d'un primitif neuroendocrine d'une autre origine. Sur le prélèvement histologique, les arguments qui orientent vers une origine mammaire primitive sont la présence d'une composante *in situ* associée, la positivité des récepteurs hormonaux et l'envahissement ganglionnaire axillaire. La positivité isolée des récepteurs aux œstrogènes n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic car leur expression n'est pas spécifique des cancers du sein, mais peut aussi être retrouvée dans d'autres primitifs (24).

Des techniques immunohistochimiques supplémentaires permettent de renforcer l'hypothèse diagnostique. L'expression par les cellules tumorales de CK7, GATA-3, GCDFP-15 et/ou de la mammaglobine, et l'absence d'expression de TTF-1, de CDX-2 et de CK20 permettent d'orienter le pathologiste vers une origine mammaire.

Les données anatomopathologiques doivent être interprétées en fonction des données cliniques et du bilan d'extension.

Objectifs

Les données actuellement disponibles sur les TNE mammaires sont issues de séries hétérogènes qui se basent sur des critères diagnostiques variables, puisque ceux-ci ont évolué au cours du temps. Les résultats de ces études sont donc difficilement comparables et sont même parfois discordants, notamment concernant l'impact pronostique de la spécificité neuroendocrine.

Les objectifs principaux de ce travail sont :

- d'obtenir une cohorte de cancers du sein de type neuroendocrine relue de manière homogène et centralisée selon la classification OMS 2012.
- de caractériser cette cohorte sur les plans anatomopathologique et clinique.

Les objectifs secondaires sont de décrire les prises en charge thérapeutiques et d'identifier des facteurs pronostiques pour la survie globale et la survie sans progression.

Matériels et méthodes

1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, monocentrique conduite au Centre Oscar Lambret à Lille, sur une cohorte de 45 patientes.

2. Critères d'éligibilité

a. Modalités d'identification des patients

Tous les cas consécutifs de tumeurs neuroendocrines du sein correspondant aux critères ci-dessous ont été recueillis. Les cas ont été identifiés par l'utilisation des codes ADICAP (« S7Z0 : carcinome neuroendocrine » ; « A7B0 : adénocarcinome lobulaire et canalaire infiltrant » ; « A7M4 : adénocarcinome mucineux ») et la liste a été fournie par le Département d'Anatomie et de Cytopathologie du Centre Oscar Lambret (Docteur Robin).

b. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus les patients :

- âgés de plus de 18 ans,
- porteurs d'un carcinome mammaire de type neuroendocrine histologiquement prouvé,
- en situation adjuvante ou métastatique,
- diagnostiqués au Centre Oscar Lambret depuis 1998.

Ont été exclus les patients :

- porteurs d'une tumeur neuroendocrine d'un autre primitif,
- ayant refusé l'utilisation de leurs données médicales et/ou de leurs prélèvements.

3. Recueil des données cliniques

Les données des patients ont été collectées à partir des logiciels SICOL et DxCare du Centre Oscar Lambret. Les dossiers des années 1998 à 2001 qui n'étaient pas numérisés ont été désarchivés, et les données ont été recueillies à partir des dossiers papiers.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies :

- caractéristiques du patient : sexe, âge, antécédents personnels de cancer du sein, du poumon ou du tractus digestif, antécédents familiaux de cancer du sein, recherche d'une mutation BRCA.
- date de diagnostic, correspondant à la date du prélèvement (biopsie ou chirurgie) ayant permis de poser le diagnostic anatomopathologique de TNE du sein.
- date de récurrence ou de progression, correspondant à la date de l'examen ayant permis d'objectiver la récurrence ou la progression.
- date de décès ou à défaut, date de la dernière consultation. Les dates de décès ont été obtenues d'après les données dans SICOL ou après enquête auprès des mairies de naissance des patients ou à défaut, après appel du médecin traitant renseigné dans le dossier quand le lieu de naissance n'était pas disponible.
- réalisation d'un bilan d'extension pour les cancers en prise en charge adjuvante.
- traitements adjuvants ou métastatiques (chirurgie, chimiothérapie, anti-HER2, radiothérapie, hormonothérapie) et réponse aux traitements.

4. Relecture anatomopathologique

Les lames des patients inclus ont été désarchivées et relues de manière centralisée selon les critères OMS 2012 par le Docteur Olivia Abramovici, pathologiste au sein du Département d'Anatomie et de Cytopathologie du Centre Oscar Lambret. Pour les cas difficiles, une relecture experte pouvait être demandée au Professeur Leteurtre, du Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille.

Les cas ont été reclassés selon la classification OMS 2012. Suite à la relecture, ont été recueillies les données suivantes : présence d'un aspect morphologique de type neuroendocrine, présence de carcinome *in situ*, présence de nécrose, index mitotique, grade histopronostique selon Elston et Ellis, valeur du Ki67, statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2, présence d'un immunomarquage par les marqueurs neuroendocrines (chromogranine A, synaptophysine, CD56) et par les marqueurs de type mammaire (mammaglobine, GCDFP-15, GATA-3).

Pour les cas les plus anciens, certaines données étaient manquantes. Des immunomarquages complémentaires ont pu être effectués : Ki67, CD56 et GATA-3 si aucun marqueur mammaire n'avait été réalisé initialement et que les tumeurs ne présentaient pas de carcinome *in situ* associé, afin d'étayer l'origine mammaire. Ces immunomarquages complémentaires ont pu être réalisés grâce à l'utilisation partielle d'une bourse obtenue en décembre 2016 (bourse du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) financée par les laboratoires PFIZER, NOVARTIS et KEOCYT).

5. Méthodologie statistique

Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques sont présentées avec les méthodes classiques des analyses statistiques descriptives : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, moyennes, valeurs extrêmes et écarts-types pour les variables continues.

Les comparaisons entre les sous-groupes de tumeurs ont été réalisées à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour la comparaison des moyennes des variables continues comme l'âge, la taille tumorale et le Ki67.

La survie globale et la survie sans progression ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

La survie globale a été estimée à partir du délai écoulé entre la date du diagnostic et la date du décès de toute cause. Les patients en vie ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

La survie sans progression a été estimée à partir du délai écoulé entre la date du diagnostic et la date de la progression ou de la récurrence tumorale ou du décès. Les patients vivants sans progression ou récurrence ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Pour la recherche de facteurs prédictifs sur la survie, des analyses de survie univariées ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et la significativité des résultats a été établie à l'aide du test du log-rank.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism 7.04 et ont été validées par l'Unité de Biostatistique du Centre Oscar Lambret.

6. Démarches administratives

Dans le cadre d'une recherche rétrospective sur données, monocentrique, le recueil des données a été déclaré à la Commission Informatique et Liberté.

Résultats

1. Relecture anatomopathologique

46 cas de cancers du sein neuroendocrines diagnostiqués au Centre Oscar Lambret ont été recensés entre décembre 1998 et mai 2018. La relecture anatomopathologique n'a pas pu être effectuée pour quatre cas car les blocs tissulaires paraffines étaient manquants. Une patiente a donné son opposition à l'utilisation de ses données personnelles à visée de recherche. Un cas avait été initialement relu par le Professeur Leteurtre.

a. Tumeurs non neuroendocrines

Sur les 41 cas relus, 7 cas (17,1 %) ont été reclassés comme des lésions *in situ* ou invasives du sein de type non neuroendocrine, dont :

- 4 carcinomes canauxiers *in situ* massifs, dont 2 associés à des foyers micro-invasifs de carcinome canalaire. Deux de ces patients ont reçu 5 ans d'hormonothérapie adjuvante après la chirurgie initiale, et aucune n'avait reçu de chimiothérapie.
- 3 carcinomes infiltrants de type NOS (ex-canauxiers). Ces cas ont été reclassés car ils ne présentaient pas d'aspect morphologique de type neuroendocrine et les cellules tumorales n'exprimaient qu'un seul marqueur neuroendocrine sur les trois étudiés (chromogranine A, synaptophysine et CD56), avec une faible intensité et seulement de manière focale (marquage de moins de 50 % des cellules tumorales).

Ces sept cas avaient été initialement diagnostiqués entre 2000 et 2009, avant la parution de la classification OMS de 2012. Trois d'entre eux avaient été diagnostiqués avant 2003.

b. Cancers du sein neuroendocrines confirmés

Le diagnostic de cancer du sein neuroendocrine a été retenu pour 34 cas (82,9 %). Les cas ont été reclassés selon la classification OMS 2012. Nous avons ainsi recensé :

- 11 tumeurs neuroendocrines bien différenciées (Figure 2), dont 2 tumeurs mixtes associées soit à un contingent de carcinome mucineux représentant plus de 10 % des cellules tumorales, soit à un contingent de carcinome NOS représentant plus de 30 % des cellules tumorales.
- 19 carcinomes invasifs du sein présentant une différenciation neuroendocrine, dont 16 carcinomes de type NOS et 3 carcinomes mucineux. Sur les 16 carcinomes de type NOS, 6 ne présentaient pas d'aspect morphologique typique neuroendocrine, mais ils exprimaient tous intensément à la fois la chromogranine A et la synaptophysine, voire CD56, et l'expression était diffuse (> 50 % des cellules) pour au moins un des marqueurs. Ils ont donc été inclus dans ce sous-groupe, sous l'appellation de carcinomes invasifs de type NOS avec « expression des marqueurs neuroendocrines ».
- 4 tumeurs peu différenciées de type carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (Figure 3). Aucun carcinome à petites cellules n'a été diagnostiqué.

Le taux de concordance diagnostique entre le compte-rendu initial et le compte-rendu de la relecture est difficile à établir, car les diagnostics initiaux étaient extrêmement hétérogènes.

L'ensemble de ces 34 cas constitue notre cohorte de cancers du sein neuroendocrines, sur laquelle ont été réalisées les analyses descriptives et les analyses de survie (Figure 4).

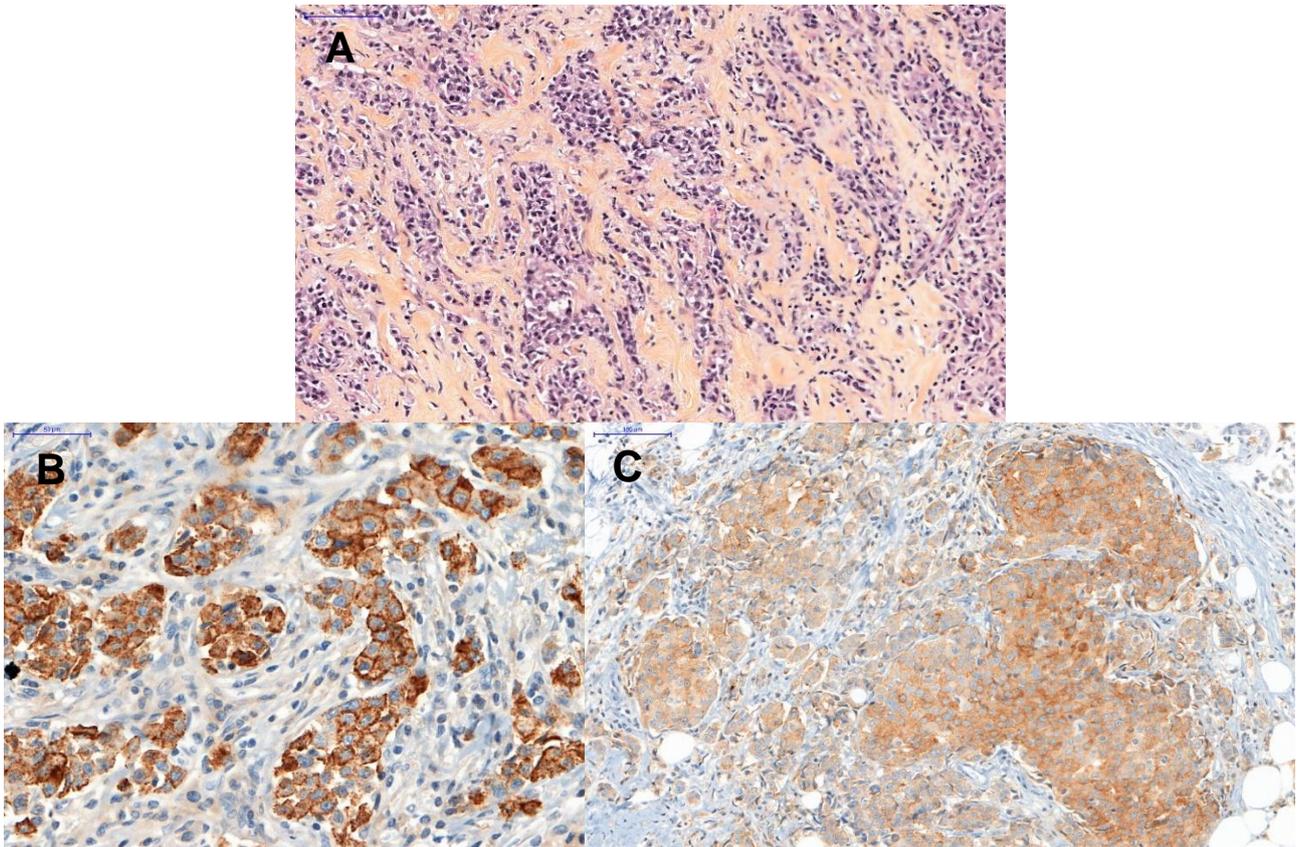


Figure 2 : Tumeur neuroendocrine du sein bien différenciée (patiente n°28).

A : Coloration *hematoxyline phloxine safran* (HPS), grandissement x 200. Prolifération tumorale carcinomateuse infiltrante constituée de cellules de grande taille d'aspect « plasmocytoïde », au cytoplasme abondant, éosinophile, et au noyau déjeté en périphérie, ovalaire, à la chromatine granuleuse. B : Immunohistochimie : anticorps anti-chromogranine A, grandissement x 400. Marquage cytoplasmique granuleux, intense et diffus des cellules tumorales. C : Immunohistochimie : anticorps anti-synaptophysine, grandissement x 200. Marquage cytoplasmique d'intensité modérée des cellules tumorales.

2. Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques

Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques sont résumées dans le Tableau 2.

a. Sexe

Les 34 patients étaient tous des femmes, et nous n'avons retrouvé aucun cas chez l'homme.

b. Age au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic était de 63,7 ans (valeurs extrêmes : 38 – 89 ans ; médiane : 65 ans). Les patientes présentant une tumeur neuroendocrine bien différenciée étaient plus âgées que les patientes atteintes d'un carcinome invasif avec différenciation

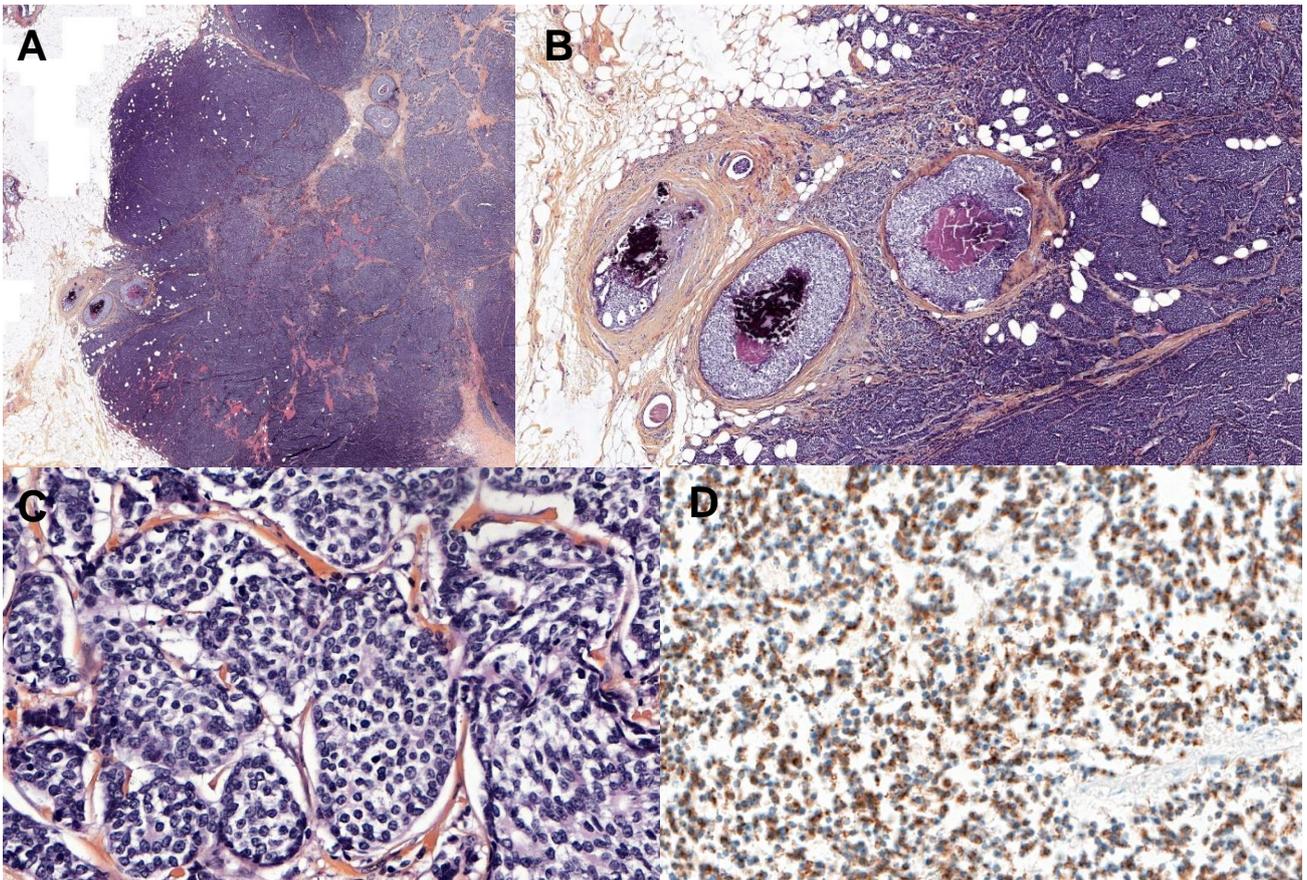


Figure 3 : Tumeur neuroendocrine du sein à grandes cellules (patiente n°45).

A : Coloration HPS. Prolifération tumorale bien délimitée en périphérie, de cellularité dense, d'architecture solide, avec zones de nécrose. Stroma peu abondant, vascularisé. B : Coloration HPS. Carcinome canalaire *in situ* massif avec microcalcifications et emboles vasculaires en périphérie de la tumeur. C : Coloration HPS. Cellules tumorales monomorphes, de taille modérée à grande, avec cytoplasme abondant, noyaux ovalaires, légèrement irréguliers, et nucléoles fins. Les cellules sont regroupées en mas ou en travées. On ne retrouve pas de structure glandulaire. Quelques mitoses sont observées. D : Immunohistochimie : anticorps anti-chromogranine A. Marquage cytoplasmique granuleux d'intensité modérée de la totalité des cellules tumorales.

neuroendocrine, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (âge moyen : 69,7 ans contre 60,8 ans ; $p = 0,083$).

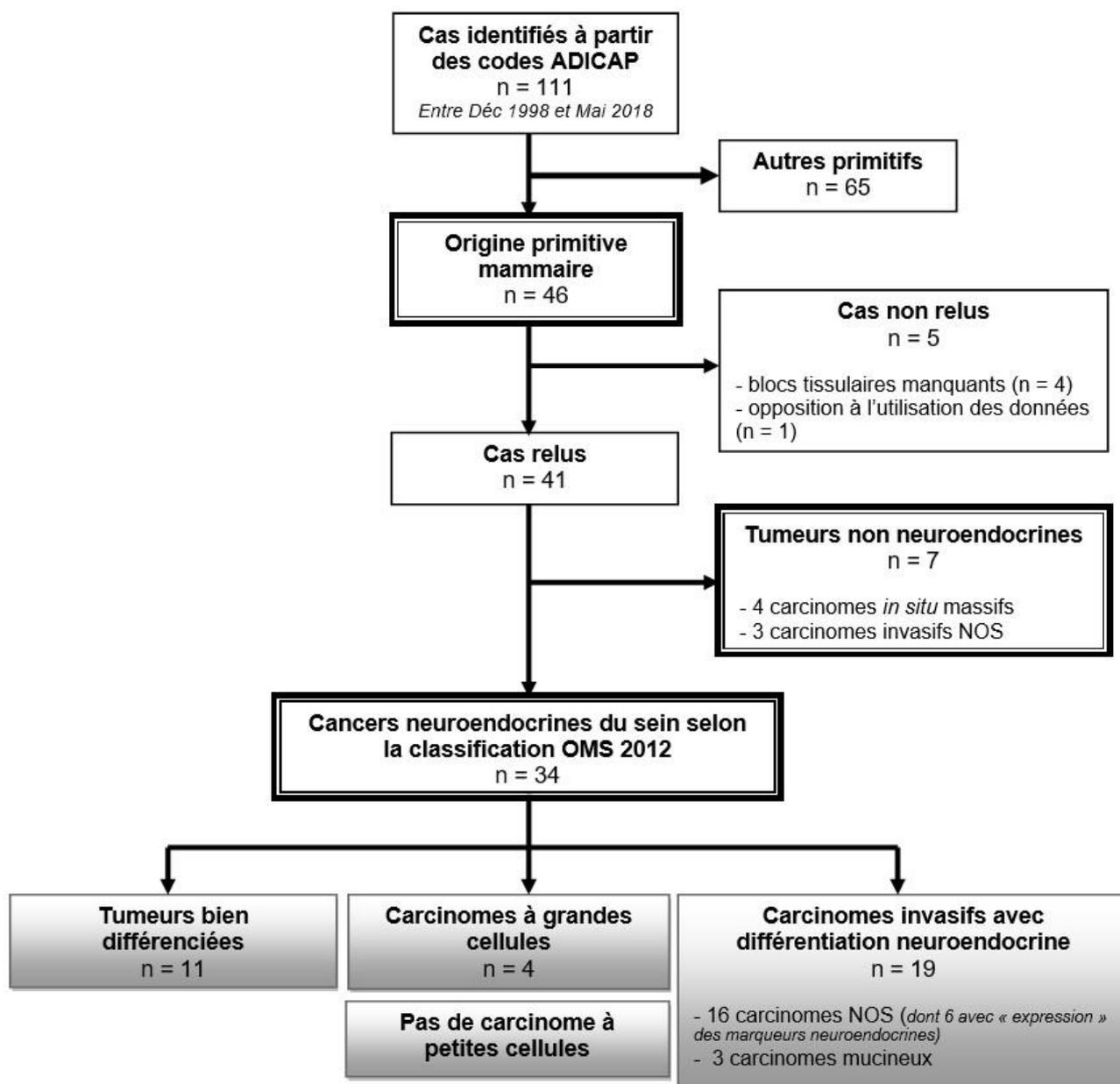
c. Antécédents personnels

2 patientes avaient un antécédent personnel de cancer du sein non neuroendocrine, et 5 avaient un antécédent de cancer d'origine gynécologique ou colique. Aucune de ces tumeurs ne s'inscrivait dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

d. Mutation BRCA

Devant un contexte familial évocateur, une recherche de mutation BRCA a été effectuée chez 6 patientes. Une mutation de BRCA 1 a été retrouvée chez une seule patiente, qui présentait un carcinome invasif de type NOS avec différenciation neuroendocrine.

Figure 4 : Diagramme de flux.



e. Stade au diagnostic

Taille tumorale

La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 25 mm (valeurs extrêmes : 7 – 75 mm ; médiane : 23,5 mm). Les tumeurs étaient de plus grande taille dans le sous-groupe des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine que dans le sous-groupe des tumeurs neuroendocrines bien différenciées mais cette différence n'était pas statistiquement significative (taille moyenne : 28,1 mm contre 19,1 mm ; $p = 0,085$).

14 tumeurs (41,2 %) étaient classées en stade T1, 17 (50 %) en stade T2 et 1 (2,9 %) en stade T3. L'information n'était pas disponible pour 2 patientes.

Les tumeurs étaient plus fréquemment multifocales dans le sous-groupe des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine, la différence n'était pas significative statistiquement (42,1 % contre 9,1 % ; $p = 0,096$).

Envahissement ganglionnaire

13 patientes (38,2 %) ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire au diagnostic (N0). L'atteinte ganglionnaire était histologiquement prouvée pour 15 patientes : 11 étaient de stade N1 (32,4 %), 2 de stade N2 (5,9 %) et 2 de stade N3 (5,9 %). L'information n'était pas disponible pour 6 patientes, pour lesquelles une chirurgie ganglionnaire n'avait pas été réalisée, soit en raison d'un stade d'emblée métastatique soit en raison de leur âge avancé pour les formes localisées. Dans ce dernier cas de figure, il s'agissait de patientes prises en charge entre 1999 et 2004. Dans les pratiques actuelles, la chirurgie ganglionnaire est systématiquement associée à la chirurgie mammaire quand celle-ci est réalisée, même pour les âges avancés.

Les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine présentaient statistiquement plus d'envahissement ganglionnaire que les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (57,9 % contre 9,1 % ; $p = 0,011$).

L'atteinte ganglionnaire était associée à une plus grande taille tumorale. Elle était présente pour 4 (33,3 %) des 12 tumeurs de stade T1, 10 (66,7 %) des 15 tumeurs de stade T2 et pour la seule tumeur de stade T3 (100 %) ($p = 0,049$).

Métastases à distance

4 patientes (11,8 %) étaient d'emblée métastatiques au diagnostic, avec un diagnostic de carcinome invasif de type NOS avec différenciation neuroendocrine pour deux d'entre elles, et de carcinome à grandes cellules pour les deux dernières. Les sites métastatiques se situaient au niveau osseux, pulmonaire, cérébral, ganglionnaire, rénal et sous-cutané.

Un bilan d'extension avait été réalisé au diagnostic chez 22 patientes (64,7 %) selon les recommandations habituelles du cancer du sein. Il comportait classiquement un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse, ou un TEP-scanner au ^{18}F FDG, ou une radiographie de thorax et une échographie abdominale pour les cas les plus anciens. Aucun examen de « type » neuroendocrine (octréoscan, dosage des sécrétions hormonales...) n'a été réalisé dans le cadre du bilan initial.

Stade TNM

8 patientes (23,5 %) présentaient un stade I, 14 (41,2 %) un stade II, 4 (11,8 %) un stade III et 4 (11,8 %) un stade IV. Le stade TNM n'était pas connu pour 4 patientes (11,8 %). Il n'a pas été montré de différence significative sur la répartition entre les stades I-II et III-IV entre les tumeurs neuroendocrines bien différenciées et les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine ($p = 0,380$).

f. Grade tumoral

Selon le score de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis, la majorité des cancers du sein neuroendocrines étaient de grade 2 (70,6 %), contre 2,9 % de grade 1 et

26,5 % de grade 3. Il y avait significativement plus de grade 1-2 dans le sous-groupe des tumeurs neuroendocrines bien différenciées que dans le sous-groupe associant les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine et les carcinomes à grandes cellules (100 % contre 60,9% ; $p = 0,017$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative entre les tumeurs neuroendocrines bien différenciées et les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine seuls ($p = 0,129$).

g. Ki67

Les valeurs du Ki67 étaient très variables au sein de la cohorte, allant de 1 % à 95 %. Le Ki67 était statistiquement plus élevé pour les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine que pour les tumeurs bien différenciées ($p = 0,004$). Le Ki67 était supérieur ou égal à 14 % pour 100 % des carcinomes à grandes cellules, 57,9 % des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine et 9,1 % des tumeurs bien différenciées ($p = 0,003$).

h. Présence de carcinome *in situ*

Du carcinome *in situ* était associé aux lésions invasives pour 26 tumeurs (76,5 %). Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes ($p > 0,99$).

i. Récepteurs hormonaux et statut HER2

La totalité des tumeurs présentaient une expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Le seuil de positivité retenu était fixé à ≥ 10 %, selon les recommandations actuelles (25,26). 1 tumeur (2,9 %) n'exprimait pas les récepteurs aux œstrogènes mais exprimait les récepteurs à la progestérone et inversement 8 tumeurs (23,5 %) n'exprimaient pas les récepteurs à la progestérone mais exprimaient les

récepteurs aux œstrogènes.

La grande majorité des tumeurs ne surexprimaient pas HER2. 2 tumeurs surexprimaient HER2, dont 1 tumeur bien différenciée et 1 carcinome invasif de type NOS avec expression des marqueurs neuroendocrines. Le statut n'était pas connu pour 3 tumeurs (8,8 %), dont les dates de diagnostic initial étaient les plus anciennes (années 1990 – 2000).

j. Expression des marqueurs neuroendocrines

Chromogranine A

L'expression de la chromogranine A était focale (< 50 % des cellules tumorales marquées) pour 19 tumeurs (55,9 %) et diffuse (> 50 % des cellules tumorales marquées) pour 11 tumeurs (32,3 %). 4 tumeurs (11,8 %) n'exprimaient pas la chromogranine A, mais elles présentaient toutes un aspect morphologique de type neuroendocrine et elles co-exprimaient la synaptophysine de manière diffuse. Il n'y avait pas de différence d'expression entre les sous-groupes ($p = 0,523$).

Synaptophysine

La synaptophysine était exprimée de manière diffuse dans la grande majorité des tumeurs ($n = 31$; 91,2 %). L'expression était focale pour 2 tumeurs (5,9 %), qui co-exprimaient de manière diffuse la chromogranine A. 1 tumeur (2,9%) appartenant au sous-groupe des carcinomes à grandes cellules n'exprimait pas la synaptophysine mais exprimait la chromogranine A et CD56. Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes ($p > 0,99$).

Toutes les tumeurs qui présentaient un aspect morphologique de type neuroendocrine exprimaient de manière diffuse la chromogranine A et/ou la synaptophysine. Tous les carcinomes invasifs de type NOS avec expression des marqueurs neuroendocrines, qui

ne présentait donc pas d'aspect morphologique typique, exprimaient les deux marqueurs, de manière diffuse pour au moins l'un des deux.

CD56

11 tumeurs (32,4 %) exprimaient CD56. Pour l'ensemble des tumeurs qui n'exprimaient pas CD56, une expression diffuse de la chromogranine A et/ou de la synaptophysine était retrouvée.

k. Marqueurs mammaires

L'expression des marqueurs mammaires n'a pas été étudiée de manière systématique sur toutes les tumeurs. 4 d'entre elles (11,8 %) exprimaient GCDFP-15, 2 (5,9 %) exprimaient la mammaglobine et 7 (20,6 %) le GATA-3. Les tumeurs pour lesquelles l'expression des marqueurs mammaires n'a pas été étudiée présentaient toutes un contingent de carcinome *in situ* associé à la lésion invasive. Inversement, l'ensemble des tumeurs pour lesquelles il n'était pas retrouvé de carcinome *in situ* associé exprimaient au moins un marqueur mammaire de manière intense et diffuse, étayant ainsi l'origine mammaire primitive.

3. Prise en charge thérapeutique

a. Maladie localisée

32 patientes ont bénéficié d'un traitement à visée curative lors de leur prise en charge initiale. L'une d'entre elles était oligométastatique au diagnostic : elle présentait une lésion osseuse sternale par contiguïté, qui a été incluse dans les champs de radiothérapie adjuvante. Une deuxième présentait des métastases synchrones osseuses et ganglionnaires, découvertes sur le bilan d'extension après la chirurgie mammaire.

Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques	Cohorte globale n = 34 n (%)	TNE bien différenciées n = 11 n (%)	Carcinomes invasifs avec diff NE n = 19 n (%)	p	Tumeurs à grandes cellules n = 4 n (%)
Age					
Moyenne (années) +/- DS	63,7 +/- 12,9	69,7 +/- 10,9	60,8 +/- 13,5	NS	60,5 +/- 11,5
Valeurs extrêmes	38 - 89	51 - 89	38 - 84		47 - 70
Taille tumorale					
Moyenne (mm) +/- DS	25 +/- 13,8	19,1 +/- 9,1	28,1 +/- 16	NS	28,3 +/- 9,7
Valeurs extrêmes	7 - 75	7 - 35	8 - 75		20 - 39
Nb de lésions					
Unifocale	22 (64,7)	10 (90,9)	10 (52,6)	NS*	2 (50)
Multifocale	10 (29,4)	1 (9,1)	8 (42,1)		1 (25)
Non connu	2 (5,9)	0 (0)	1 (5,3)		1 (25)
Atteinte ganglionnaire axillaire					
Nx	6 (17,6)	2 (18,2)	3 (15,8)	0,011*	1 (25)
N0	13 (38,2)	8 (72,7)	5 (26,3)		0 (0)
N1	11 (32,4)	0 (0)	8 (42,1)		3 (75)
N2	2 (5,9)	0 (0)	2 (10,5)		0 (0)
N3	2 (5,9)	1 (9,1)	1 (5,3)		0 (0)
Stade TNM					
I	8 (23,5)	5 (45,5)	3 (15,8)	NS*	0 (0)
II	14 (41,2)	3 (27,3)	9 (47,4)		2 (50)
III	4 (11,8)	1 (9,1)	3 (15,8)		0 (0)
IV	4 (11,8)	0 (0)	2 (10,5)		2 (50)
Non connu	4 (11,8)	2 (18,2)	2 (10,5)		0 (0)
Grade tumoral Elston et Ellis					
1	1 (2,9)	0 (0)	1 (5,3)	NS	0 (0)
2	24 (70,6)	11 (100)	13 (68,4)		0 (0)
3	9 (26,5)	0 (0)	5 (26,3)		4 (100)
Ki67					
< 14 %	18 (52,9)	10 (90,9)	8 (42,1)	0,003	0 (0)
≥ 14 %	16 (47,1)	1 (9,1)	11 (57,9)		4 (100)
CIS associé					
Oui	26 (76,5)	8 (72,7)	15 (78,9)	NS	3 (75)
Non	8 (23,5)	3 (27,3)	4 (21,1)		1 (25)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte et des différents sous-groupes. DS : déviation standard ; CIS : carcinome *in situ* ; NS : non significatif. *Cas « non connus » exclus des analyses statistiques.

Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques	Cohorte globale n = 34 n (%)	TNE bien différenciées n = 11 n (%)	Carcinomes invasifs avec diff NE n = 19 n (%)	p	Tumeurs à grandes cellules n = 4 n (%)
Récepteurs œstrogènes					
Positifs (> 10 %)	33 (97,1)	11 (100)	18 (94,7)	NS	4 (100)
Négatifs	1 (2,9)	0 (0)	1 (5,3)		0 (0)
Récepteurs progestérone					
Positifs (> 10 %)	26 (76,5)	11 (100)	12 (63,2)	0,029	3 (75)
Négatifs	8 (23,5)	0 (0)	7 (36,8)		1 (25)
Surexpression HER2					
Positive	2 (5,9)	1 (9,1)	1 (5,3)	NS*	0 (0)
Négative	29 (85,3)	7 (63,6)	18 (94,7)		4 (100)
Non connue	3 (8,8)	3 (27,3)	0 (0)		0 (0)
Expression chromogranine A					
Négative	4 (11,8)	1 (9,1)	3 (15,8)	NS	0 (0)
Focale (<50 % des cellules)	19 (55,9)	7 (63,6)	8 (42,1)		4 (100)
Diffuse (> 50 % des cellules)	11 (32,3)	3 (27,3)	8 (42,1)		0 (0)
Expression synaptophysine					
Négative	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	NS	1 (25)
Focale (<50 % des cellules)	2 (5,9)	0 (0)	2 (10,5)		0 (0)
Diffuse (> 50 % des cellules)	31 (91,2)	11 (100)	17 (89,5)		3 (75)
Expression CD56					
Négative	23 (67,6)	6 (54,5)	15 (78,9)	NS	2 (50)
Positive	11 (32,4)	5 (45,5)	4 (21,1)		2 (50)
Marqueur mammaire					
≥ 1 positif	11 (32,4)	2 (18,2)	7 (36,8)	NS	2 (50)
Non connu	23 (67,6)	9 (81,8)	12 (63,2)		2 (50)

Tableau 2 (suite): Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la cohorte et des différents sous-groupes. DS : déviation standard ; CIS : carcinome *in situ* ; NS : non significatif. *Cas « non connus » exclus des analyses statistiques.

La prise en charge thérapeutique était comparable à celle réalisée pour les cancers du sein « classiques ».

4 patientes ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant, soit par hormonothérapie (n = 2) compte tenu d'un âge avancé ou en raison de contre-indications temporaires à l'anesthésie générale, soit par chimiothérapie (n = 2) à visée de réduction tumorale pour permettre un geste chirurgical conservateur.

Sur le plan chirurgical, 9 (28,1 %) mastectomies totales ont été réalisées contre 23 (71,9 %) mastectomies partielles. 4 patientes (12,5 %) n'ont pas eu de geste ganglionnaire associé compte tenu de leur âge. Un prélèvement du ganglion sentinelle seul a été effectué chez 9 patientes (28,1 %), contre 19 (59,4 %) curages axillaires. Une mastectomie partielle a été réalisée plus fréquemment pour les patientes présentant une tumeur bien différenciée que pour celles porteuses d'un carcinome invasif avec différenciation neuroendocrine, ceci pouvant être expliqué par la différence de taille tumorale (90,9 % contre 55,6 % ; p = 0,096). Il n'y avait pas de différence significative concernant le type de geste ganglionnaire (p = 0,199).

Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 10 patientes (31,3 %). La grande majorité présentait un carcinome invasif avec différenciation neuroendocrine (n = 8). Les protocoles de chimiothérapie comportaient soit des anthracyclines seules (n = 1, 6 cures de FEC 100), soit des taxanes seuls (n = 1, 6 cures de docétaxel), soit une association d'anthracyclines et de taxanes (n = 8, 3 cures de (F)EC 100 suivies de 3 cures de docétaxel ou de 9 cures de paclitaxel hebdomadaire). Aucun traitement anti-HER2 n'a été associé à la chimiothérapie en situation adjuvante.

Une radiothérapie adjuvante a été réalisée pour 27 patientes (84,4 %). Les doses et champs d'irradiation correspondaient à ceux classiquement réalisés dans le cancer du sein.

27 patientes (84,4 %) ont également reçu une hormonothérapie adjuvante, par tamoxifène

(n = 11) ou inhibiteur de l'aromatase (n = 16).

b. Maladie métastatique

13 patientes ont reçu au cours de leur prise en charge un traitement pour une maladie métastatique : 4 patientes pour des métastases synchrones (dont la patiente oligométastatique au diagnostic initial qui a présenté secondairement une évolution multimétastatique) et 9 patientes pour des métastases métachrones.

En situation métastatique, le nombre moyen de lignes de traitement était de 4,4 (rangs extrêmes : 1 – 8). Les traitements reçus par les patientes étaient pour la grande majorité des traitements classiques du cancer du sein, à savoir chimiothérapie par taxanes, anthracyclines, capécitabine, eribuline, navelbine ou gemcitabine et hormonothérapie par tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase, anti-œstrogène, association inhibiteur de l'aromatase + inhibiteur de mTOR ou association par inhibiteur de l'aromatase + inhibiteur de CDK4/6 pour les patientes prises en charge plus récemment. Deux patientes ont reçu des thérapies anti-HER2. Certaines ont également eu recours à de la radiothérapie à visée symptomatique (antalgique, décompressive ou irradiation de l'encéphale *in toto*).

6 patientes ont bénéficié de chimiothérapies utilisées habituellement pour les TNE digestives ou pulmonaires, selon les protocoles :

- sel de platine (carboplatine ou cisplatine) – étoposide ;
- cisplatine – anthracycline – cyclophosphamide (ancienne première ligne des carcinomes à petites cellules) ;
- et FOLFOX.

Ces six patientes étaient traitées pour 1 tumeur à grandes cellules, 2 tumeurs bien différenciées et 3 carcinomes invasifs de type NOS avec différenciation neuroendocrine (dont 2 avec « expression des marqueurs neuroendocrines »). Ces traitements ont été administrés en moyenne en 4^{ème} ligne, après recours aux anthracyclines et aux taxanes

(rangs extrêmes : 1 – 8). 4 patientes ont reçu une seule de ces chimiothérapies au cours de leur prise en charge. Une patiente a reçu un traitement par FOLFOX en 6^{ème} ligne puis un traitement par sel de platine – étoposide en 7^{ème} ligne. Une deuxième patiente a reçu un traitement par anthracycline – sel de platine en 2^{ème} ligne, puis sel de platine – étoposide en 3^{ème} ligne et enfin FOLFOX en 5^{ème} ligne. Les réponses observées étaient : 2 réponses complètes (1 sous sel de platine – étoposide et 1 sous FOLFOX), 1 réponse partielle (sous anthracycline – sel de platine), 2 réponses dissociées (sous sel de platine – étoposide) et 2 progressions (1 sous FOLFOX et 1 sous sel de platine – étoposide) soit un taux de contrôle tumoral de 33,3 %. 2 patientes n'ont pas pu être évaluées (une patiente perdue de vue et une patiente décédée avant la première évaluation) (Tableau 3).

Parmi ces 6 patientes, 3 présentaient des tumeurs sécrétantes avec des dosages de chromogranine A et de NSE informatifs, et l'une d'entre elles était réévaluée par octréoscan. Sur le plan anatomopathologique, leurs tumeurs correspondaient à des carcinomes invasifs de type NOS avec différenciation neuroendocrine.

4. Données de survie

Le suivi médian de la cohorte était de 87,2 mois (valeurs extrêmes : 4 – 234 mois), soit 7,3 ans. 6 patientes ont été perdues de vue, après des délais variables allant de 5,8 à 102,7 mois. Il s'agit principalement de patientes qui ont été diagnostiquées dans les années 1990 et le début des années 2000.

a. Survie globale

11 patientes sont décédées entre 7,6 et 200,5 mois après le diagnostic initial. La survie globale médiane de l'ensemble de la cohorte était de 160 mois (Figure 5A). Pour le sous-groupe des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, la survie médiane était de

200,5 mois contre 127 mois pour les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,258$) (Figure 5C). Dans le sous-groupe des carcinomes à grandes cellules, une seule patiente est décédée 7,6 mois après le diagnostic initial. Au sein du sous-groupe des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine, ceux qui ne présentaient pas d'aspect morphologique de type neuroendocrine, mais une « expression des marqueurs neuroendocrines », étaient de meilleurs pronostic (survie médiane de 160,1 mois contre 113,9 mois ; $p = 0,025$) (Figure 6A).

N°	Ligne	Protocole (nb de cures administrées)	Meilleure réponse	Ligne	Protocole (nb de cures administrées)	Meilleure réponse	Ligne	Protocole (nb de cures)	Meilleure réponse
1	1	Cisplatine 80 mg/m ² Etoposide 100 mg/m ² (6 cures)	RC	-	-	-	-	-	-
6	8	Cisplatine 80 mg/m ² Etoposide 100 mg/m ² (3 cures)	Prog	-	-	-	-	-	-
10	1	Doxorubicine 25 mg/m ² Cisplatine 50 mg/m ² Cyclophosphamide 500 mg/m ²	Non évaluée	-	-	-	-	-	-
32	6	FOLFOX (4 cures)	Prog	7	Carboplatine AUC 6 - Etoposide 100mg/m ² (2 cures)	Rép diss	-	-	-
39	3	FOLFOX (2 cures)	Non évaluée	-	-	-	-	-	-
40	2	Doxorubicine 25 mg/m ² Cisplatine 50 mg/m ² Cyclophosphamide 500 mg/m ² (6 cures)	RP	3	Carboplatine AUC 6 - Etoposide 100mg/m ² (3 cures)	Rép diss	5	FOLFOX (5 cures)	RC

Tableau 2 : Chimiothérapies de type neuroendocrine administrées en situation métastatique.
N° : numéro d'anonymat ; Ligne : ligne de traitement ; RC : réponse complète ; Prog : progression ; RP : réponse partielle ; Rép diss : réponse dissociée.

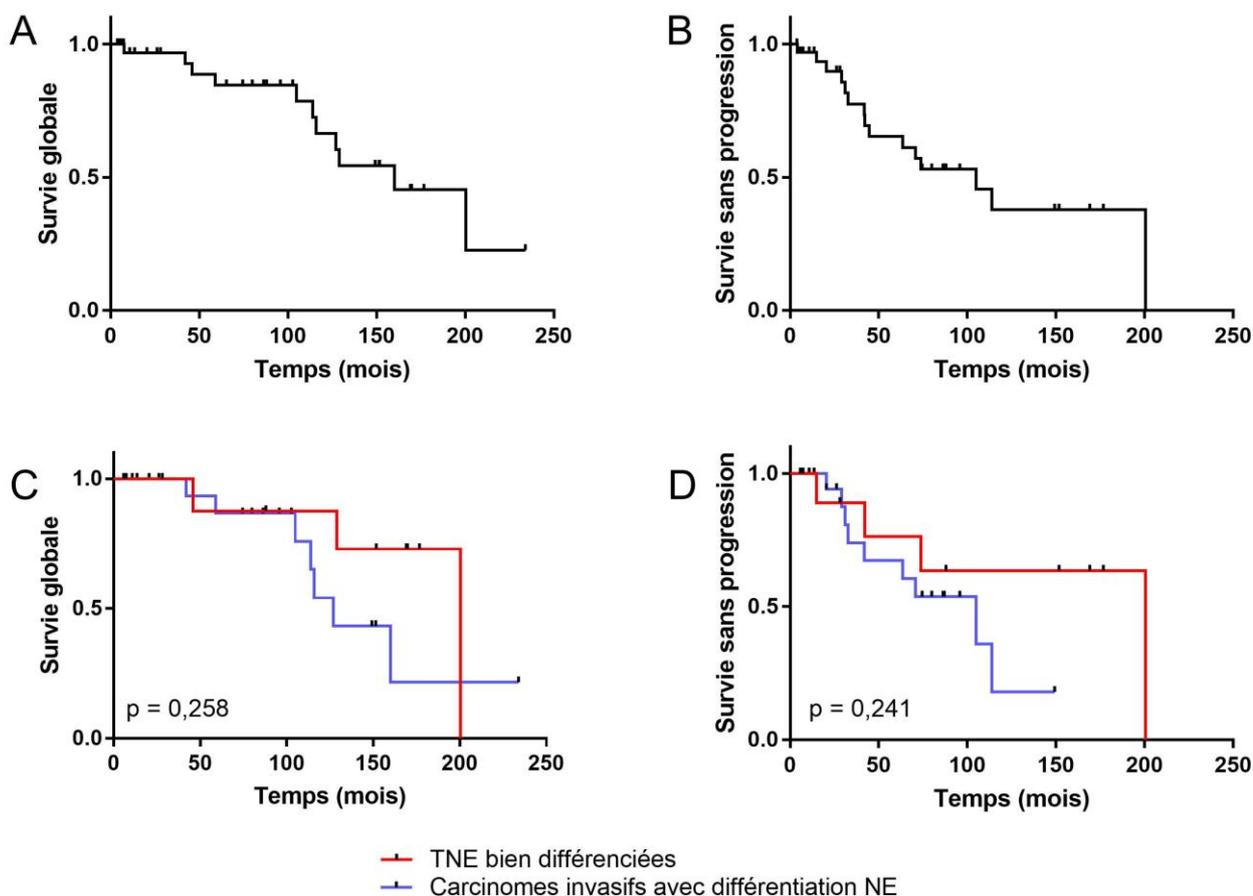


Figure 5 : Courbes de survie. A : survie globale de l'ensemble de la cohorte de cancers du sein neuroendocrines. B : Survie sans progression de l'ensemble de la cohorte. C : Comparaison de la survie globale des TNE bien différenciées et des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine. D : Comparaison de la survie sans progression des TNE bien différenciées et des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine.

b. Survie sans progression

Sur les 32 patientes qui n'étaient pas métastatiques au diagnostic, 10 patientes ont présenté une récurrence locale (n = 1) ou métastatique (n = 9), dans des délais allant de 14,9 à 104,9 mois après le diagnostic initial. Les sites métastatiques à la récurrence étaient situés au niveau osseux (n = 6), ganglionnaire (n = 3), hépatique (n = 2), pulmonaire (n = 2), pleural (n = 2) et surrénalien (n = 1). Sur 9 patientes ayant présenté une récurrence métastatique, 6 sont décédées dans les suites de leur prise en charge. La patiente qui a présenté une récurrence locale seule était toujours vivante à la date des dernières nouvelles, 234 mois après le diagnostic initial. Parmi les 4 patientes métastatiques d'emblée, 2 sont

décédées, 1 a été perdue de vue et 1 est actuellement en cours de traitement. La patiente oligométastatique au diagnostic qui avait bénéficié initialement d'un traitement de type adjuvant a présenté une récurrence locale 30,9 mois après le diagnostic initial, puis une évolution multimétastatique 49 mois après sa récurrence locale. Elle est décédée 105 mois après le diagnostic initial.

La médiane de survie sans progression pour l'ensemble de la cohorte était de 105 mois (Figure 5C). La différence entre les deux principaux sous-groupes n'était pas significative (200,5 mois pour les tumeurs neuroendocrines bien différenciées versus 104,9 mois pour les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine ; $p = 0,241$) (Figure 5D). Dans le sous-groupe des carcinomes à grandes cellules, une patiente a progressé 4,1 mois après le diagnostic initial et une deuxième a récidivé à 44,8 mois du diagnostic. La troisième est actuellement en cours de traitement de première ligne pour une maladie d'emblée métastatique, sans progression sur le premier bilan de réévaluation. La quatrième a été perdue de vue. Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine et ceux avec « expression des marqueurs neuroendocrine » (88,7 mois versus 104,9 mois ; $p = 0,677$) (Figure 6B).

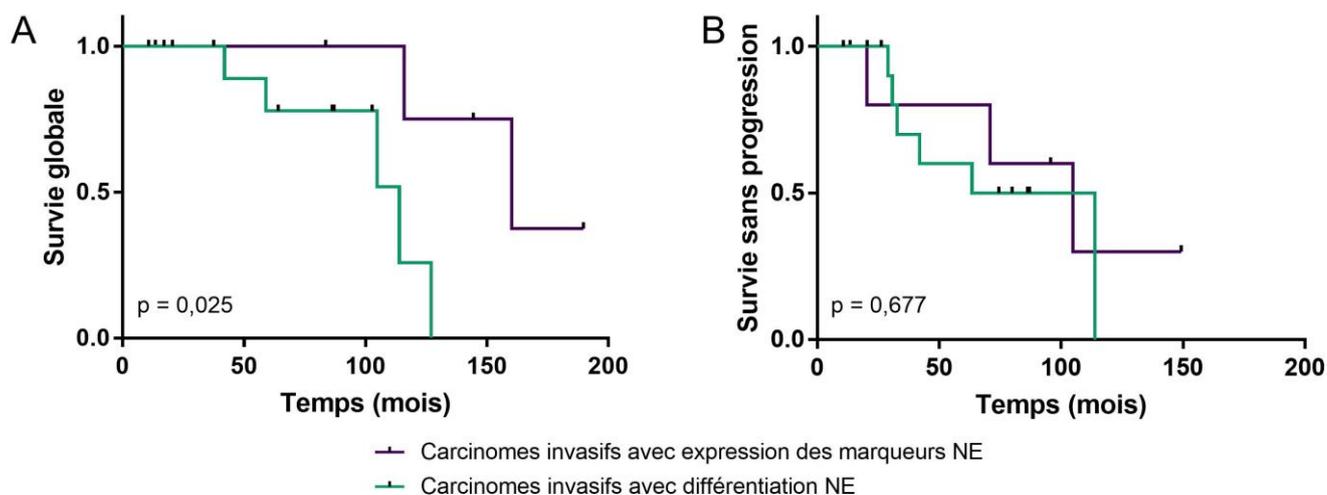


Figure 6 : Courbes de survie du sous-groupe des carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine. Comparaison entre les carcinomes avec ou sans aspect morphologique de type neuroendocrine (carcinomes avec « expression des marqueurs neuroendocrines »).

5. Facteurs pronostiques

En analyse univariée selon la méthode de Kaplan-Meier, l'âge élevé (> 60 ans), la grande taille tumorale (> 20 mm), le grade tumoral élevé (grade 3), l'envahissement ganglionnaire et la négativité des récepteurs à la progestérone n'étaient pas statistiquement associés à un impact péjoratif sur la survie globale et la survie sans progression. Les analyses ont montré une tendance pour certains paramètres, notamment la taille tumorale et le grade, mais qui est restée non significative probablement par manque de puissance (Figure 7).

En revanche, le stade tumoral élevé était statistiquement associé à un raccourcissement de la survie globale avec une médiane de survie non atteinte pour les stades I, une médiane de 160,1 mois pour les stades II, de 115,9 mois pour les stades III et de 104,9 mois pour les stades IV ($p = 0,006$). Les résultats étaient également significatifs pour la survie sans progression, avec une médiane de survie non atteinte pour les stades I, de 104,9 mois pour les stades II, de 67,2 mois pour les stades III et de 30,9 mois pour les stades IV ($p = 0,002$).

Enfin, le $Ki67 \geq 14\%$ était également associé à une diminution significative de la survie globale avec une médiane de survie de 115,9 mois contre 160,1 mois pour les patientes avec un $Ki67 < 14\%$ ($p = 0,032$), mais la différence n'était pas significative pour la survie sans progression (42 mois versus 104,9 mois ; $p = 0,064$) (Figure 7).

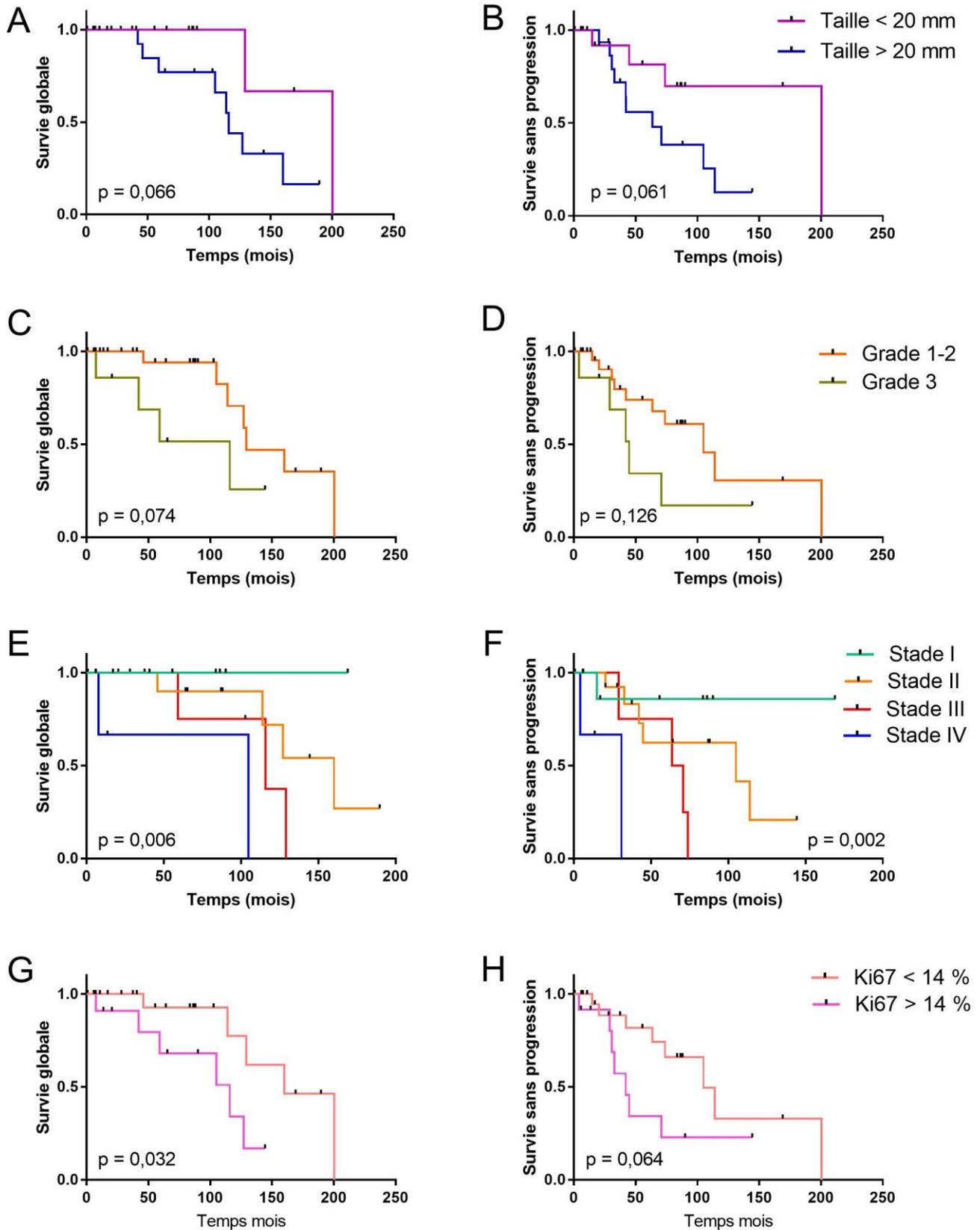


Figure 7 : Analyses des facteurs pronostiques sur la survie globale et la survie sans progression. La taille tumorale (A et B), le grade tumoral (C et D), le stade tumoral (E et F) et le Ki67 (G et H) ont été analysés.

Discussion

1. Difficultés diagnostiques

Les tumeurs neuroendocrines, qui peuvent se développer dans une grande variété d'organes, ont principalement été étudiées et décrites pour les origines primitives pulmonaires, pancréatiques et gastro-intestinales. Bien que des TNE d'origine mammaire aient été décrites depuis plusieurs dizaines d'années, leur existence reste controversée et parfois remise en cause. Plusieurs raisons peuvent expliquer les difficultés à reconnaître les cancers du sein neuroendocrines comme une entité distincte.

Tout d'abord, il n'y a pas de rationnel biologique clair et défini pouvant expliquer la carcinogenèse de ces cancers. La présence de cellules neuroendocrines dans le parenchyme mammaire sain ou dans des foyers d'hyperplasie fait débat. Certains auteurs n'ont en effet pas réussi à détecter la présence de cellules neuroendocrines dans ces différents tissus. Ils soutiennent donc l'hypothèse que les tumeurs neuroendocrines du sein résultent de l'acquisition d'un phénotype neuroendocrine par un clone cellulaire au cours de la transformation néoplasique des cellules épithéliales des canaux galactophoriques (7,27). Inversement, d'autres auteurs soutiennent l'hypothèse que des foyers de carcinomes *in situ* avec différenciation neuroendocrine se soient développés à partir de foyers d'hyperplasie neuroendocrine (28,29).

Par ailleurs, il n'existe pas d'aspect morphologique typique et les caractéristiques neuroendocrines retrouvées habituellement dans les TNE du tractus digestif ou pulmonaire ne sont pas toujours présentes dans les TNE d'origine mammaire. Dans notre série, six carcinomes infiltrants NOS ne présentaient pas de morphologie de type neuroendocrine, mais exprimaient de manière diffuse les marqueurs neuroendocrines chromogranine A et/ou synaptophysine. Deux des patientes ont présenté une évolution

multimétastatique et elles ont reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie non conventionnelles en sénologie par sel de platine – étoposide ou FOLFOX. Une réponse dissociée a été observée. L'intégration des carcinomes infiltrants avec « expression des marqueurs neuroendocrines » dans les cancers du sein neuroendocrines peut être source de débat. Une meilleure évaluation de l'impact pronostique et prédictif de cette composante neuroendocrine semble nécessaire pour apporter des éléments de réponse à cette question. Dans notre étude, les carcinomes invasifs avec « expression des marqueurs neuroendocrines » étaient de meilleur pronostic que les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine (donc présentant des traits morphologiques de type neuroendocrine), avec une médiane de survie globale plus longue. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la survie sans progression.

De plus, les cancers du sein neuroendocrines sont fréquemment des tumeurs mixtes, associant des cellules endocrines et exocrines dans des proportions variables. L'absence de seuil clairement défini pour la positivité des marqueurs neuroendocrines en immunohistochimie ainsi que l'évolution de la classification OMS au cours du temps accentuent la difficulté diagnostique que représentent ces tumeurs. Dans notre étude, nous avons retenu un seuil de positivité à 1% pour la chromogranine A et la synaptophysine, et nous considérons que l'expression était diffuse si elle concernait plus de 50 % des cellules tumorales.

Certains sous-types sont également extrêmement rares, comme les carcinomes à grandes cellules, avec moins d'une dizaine de cas rapportés dans la littérature (30). Nous avons recensé quatre cas dans notre série, avec un pronostic semblant plus péjoratif car deux patientes étaient d'emblée métastatiques au moment du diagnostic, et une patiente avec une prise en charge initialement curative a présenté une évolution secondaire multimétastatique 45 mois après le diagnostic initial. Nous n'avons par ailleurs pas retrouvé de carcinome à petites cellules.

Enfin, un bilan d'extension exhaustif à la recherche d'un primitif digestif ou pulmonaire afin d'éliminer une origine secondaire devrait être réalisé systématiquement, notamment pour les tumeurs avec un aspect morphologique typique, comme les tumeurs *carcinoid-like* ou les carcinomes à grandes cellules. Dans notre série, un bilan d'extension initial n'avait pas été réalisé pour 10 patientes, conformément aux recommandations de la prise en charge des cancers du sein. L'ensemble de ces tumeurs présentaient du carcinome *in situ* associé et/ou l'expression d'au moins un marqueur mammaire, renforçant l'hypothèse de tumeur primitive mammaire. De plus, aucun examen paraclinique habituellement réservé aux TNE comme l'octréoscan ou le dosage des sécrétions hormonales n'a été réalisé au moment de la prise en charge initiale. Seules trois patientes ont bénéficié de ces examens dans le cadre du suivi de leur maladie métastatique.

Il est probable que le manque de critères morphologiques homogènes et de critères diagnostiques immunohistochimiques clairs soit à l'origine de réelles difficultés diagnostiques et puisse expliquer les taux d'incidence très variables rapportés dans la littérature, ainsi que les résultats discordants entre les différentes séries en termes de pronostic et de survie.

2. Impact thérapeutique

Après relecture, plusieurs tumeurs ont été reclassées car elles ne remplissaient pas les critères diagnostiques de cancer du sein neuroendocrine. Parmi ces tumeurs, 4 cas correspondaient à des carcinomes *in situ* massifs. Cette relecture a un impact thérapeutique car deux des patientes ont reçu une hormonothérapie adjuvante pendant 5 ans, par Tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase. Aucune patiente n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante.

Il est très difficile d'établir un traitement standard pour les cancers du sein neuroendocrines sur la base de petites séries rétrospectives.

Dans notre série, en situation adjuvante, la prise en charge se superposait à celle des cancers du sein habituels. Aucun traitement spécifique de « type neuroendocrine » n'a été effectué. Actuellement, les facteurs pronostiques qui peuvent influencer notamment sur l'indication de chimiothérapie adjuvante sont les facteurs habituellement reconnus en sénologie « classique ». Dans notre étude, le stade tumoral et le Ki67 avaient un impact statistiquement significatif sur la survie, mais il existait une tendance non significative pour la taille tumorale et le grade. Concernant l'impact pronostique du sous-groupe histologique, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux principaux sous-groupes, en dehors des carcinomes invasifs avec « expression des marqueurs neuroendocrines » qui étaient de meilleur pronostic que les autres carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine en termes de survie globale. De plus, en l'absence de comparaison de nos données de survie avec une cohorte de cancers du sein non neuroendocrines, nous ne pouvons pas conclure sur le caractère pronostique de l'histologie neuroendocrine en elle-même.

En situation métastatique, des chimiothérapies qui ne sont pas utilisées habituellement en sénologie peuvent être proposées après discussion et validation en RCP dédiée RENATEN. Dans notre étude, six patientes ont bénéficié de ces chimiothérapies, et ont reçu entre une et trois lignes de traitements « non conventionnels ». Le taux de contrôle tumoral était estimé à 33,3 %. Aucun traitement par analogue de la somatostatine n'a été administré. Une patiente oligométastatique a bénéficié d'un traitement local sur sa seule métastase osseuse (radiothérapie), avec un délai de 30,9 mois avant récurrence.

3. Comparaison de notre étude aux données de la littérature

Nous avons comparé notre étude aux trois plus grandes séries publiées, qui étaient toutes des études rétrospectives (Tableau 4).

L'équipe de Wang et al. (2) a recensé 142 cas à partir de la base de données américaine

SEER entre 2003 et 2009. Le diagnostic de TNE du sein était basé sur la classification OMS 2003. Il n'y a pas eu de relecture anatomopathologique de la série. L'étude de Wei et al. (16) est une étude monocentrique américaine, qui a analysé une série de 74 cas diagnostiqués entre 1984 et 2008, selon les critères de la classification OMS 2003. Une relecture anatomopathologique a été effectuée pour confirmation du diagnostic sur le critère d'expression des marqueurs neuroendocrines par plus de 50 % des cellules tumorales. Les carcinomes à petites cellules ont été exclus de leur cohorte. Enfin, l'étude la plus récemment publiée est celle de Bogina et al. (11) en 2015 : il s'agit d'une étude monocentrique italienne de 128 cas relus sur le plan anatomopathologique, sur la base de la classification OMS 2012. Le seuil de positivité pour les marqueurs neuroendocrines était fixé à 10 %.

Notre étude monocentrique recense 34 cas de cancers du sein neuroendocrines relus de manière centralisée et homogène selon la classification OMS 2012, avec un seuil de positivité pour les marqueurs neuroendocrines fixé à 1 %.

Les caractéristiques clinico-pathologiques de notre série sont comparables avec celles de ces trois études, avec un âge moyen > 60 ans, une taille tumorale moyenne > 20 mm comme pour les études de Wei et Wang, une majorité de tumeurs de grade 2 et de stade I ou II, une minorité de patientes présentant un envahissement ganglionnaire et une très large majorité de tumeurs RH+/HER2 non surexprimé.

La médiane de survie globale de notre cohorte (160 mois), relativement longue, est comparable à celles des séries de Wei (> 150 mois) et Bogina (> 180 mois). En revanche, la médiane de survie était seulement de 26 mois dans l'étude de Wang. Cette différence peut probablement être expliquée par le fait que leur cohorte n'était pas homogène sur le plan du diagnostic, notamment de par l'absence de relecture anatomopathologique systématique. Par ailleurs, ces trois études ont comparé les données de survie de leur cohorte de TNE du sein à des cohortes de cancers du sein « classiques ». Les TNE du

sein étaient de moins bon pronostic, tant sur la survie globale que la survie sans progression. Plusieurs facteurs pronostiques ont été retrouvés dans ces différents travaux, notamment la taille tumorale > 20 mm, le grade et le stade tumoral élevé, la négativité des récepteurs hormonaux, l'envahissement ganglionnaire et l'absence de prise en charge chirurgicale. Dans notre étude, le stade tumoral et le Ki67 étaient des facteurs pronostiques. Les autres paramètres étudiés n'étaient pas significatifs probablement par manque de puissance

Enfin, dans ces trois séries publiées, aucune donnée n'est disponible sur la répartition des cas entre les différents sous-groupes histologiques, notamment pour la série se basant sur les critères OMS 2012, qui a inclus une relecture anatomopathologique. Il n'y a également aucune donnée sur d'éventuels cas reclassés en tumeurs non neuroendocrines après relecture. Sur notre cohorte globale, un pourcentage non négligeable de cas a été reclassé (quasiment 20 %). Il s'agissait pour la totalité de cas diagnostiqués avant la parution de la classification OMS 2012. Ces données précises et détaillées sont ainsi le point fort de notre étude.

Auteurs	OMS	Relecture anapath	Sous-types histologiques	Données de survie	Comparaison à une cohorte de cancers du sein non NE	Facteurs pronostiques
Wang et al. (2) n = 142	2003	Non	?	SG : 26 mois Survie 5 ans : 53,6 %	SG : 34 mois Survie 5 ans : 79,8 %	Age Taille tumorale RH - Absence de chir N +
Wei et al. (16) n = 74	2003	Oui	? CPC exclus	SG : > 150 mois SSRM : > 60 mois SSRL : > 160 mois	Meilleur pronostic des cancers non NE (statistiquement significatif)	Grade Stade tumoral N +
Bogina et al. (11) n = 128	2012	Oui	?	SG : > 180 mois SSR : > 180 mois	Allongement de la SSR Pas de différence en SG	
Notre étude n = 34	2012	Oui	11 tumeurs bien différenciées ; 19 carcinomes invasifs avec différenciation NE ; 4 carcinomes à grandes cellules	SG : 160 mois SSP : 105 mois	Non réalisée	Ki 67 Stade tumoral

Tableau 3 : Comparaison de notre série aux autres études publiées. NE : neuroendocrine ; CPC : carcinome à petites cellules ; SG : survie globale ; SSRM : survie sans récurrence métastatique ; SSRL : survie sans récurrence locale ; SSR : survie sans récurrence ; SSP : survie sans progression hormonaux négatifs ; Absence de chir : absence de traitement chirurgical ; N+ : envahissement ganglionnaire.

4. Limites de notre étude

La principale limite de notre étude vient de son caractère rétrospectif et des biais liés à ce type de méthodologie, notamment les biais de suivi. Environ 20 % de nos patientes avec un cancer du sein neuroendocrine confirmé à la relecture ont été perdues de vue. De plus, la relecture anatomopathologique n'a pas pu être réalisée pour 4 patientes, car les blocs tissulaires paraffines du diagnostic initial n'ont pas été retrouvés. Du fait de ce caractère rétrospectif, il peut exister également un biais de mesure, qui a cependant été limité par la réalisation d'une relecture anatomopathologique centralisée.

La deuxième limite est liée au faible nombre de patientes incluses, rendant difficile la généralisation de nos résultats, notamment en termes de prise en charge thérapeutique. Concernant les données de survie, il existait également un faible nombre d'événements (11 décès et 15 progressions, récidives ou décès). Notre population est par ailleurs hétérogène car elle rassemble des patientes d'emblée métastatiques et des patientes présentant au contraire une maladie localisée au diagnostic, mais ces données correspondent ainsi à des données de vraie vie.

5. Perspectives

L'étude des profils mutationnels en biologie moléculaire des cancers du sein neuroendocrines pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la carcinogenèse de ces tumeurs et de confirmer leur existence réelle par comparaison à des données obtenues dans de larges séries de cancers du sein classiques et/ou des cancers neuroendocrines d'autres primitifs. Peu de données de biologie moléculaire sont actuellement disponibles dans la littérature.

Ang et al. (31) ont publié en 2015 une analyse des profils mutationnels de 15 cas de cancers du sein neuroendocrines. 5 cas présentaient une ou plusieurs mutations, à savoir des mutations de *PIK3CA* (qui sont retrouvées dans 25 à 30 % des carcinomes canauxiers

invasifs), des mutations de *FGFR* (*Fibroblast Growth Factor Receptor*) 1 et 4 (notamment décrites dans des cas de rhabdomyosarcomes pédiatriques), une mutation de *KDR* (*Kinase insert Domaine Receptor*) (également rapportée dans des cancers bronchiques non à petites cellules et des cas d'angiosarcomes du sein radio-induits) et une mutation de *HRAS*.

En 2009, les données de l'analyse transcriptomique de 6 cas de tumeurs neuroendocrines comparées à celles de cancers du sein classiques orientaient, à grade histologique et sous-type moléculaires égaux, dans le sens d'une entité neuroendocrine spécifique. Cette entité était marquée par une sous-régulation des gènes associés à la matrice extracellulaire et une superposition de certaines données moléculaires avec les tumeurs mucineuses de type B (hypercellulaires) (32).

Plus récemment, Marchiò et al. (33) ont publié les données de séquençages d'une série de 18 TNE du sein qui ont également été comparées à une série de cancers du sein classiques. Le nombre moyen de mutations observé était équivalent à celui des cancers du sein de type luminal B. Les gènes mutés les plus fréquemment retrouvés étaient *GATA3*, *FOX1A*, *TBX3* et *ARID1A* (17 %), *PIK3CA*, *AKT1* et *CDH1* (11 %). Il existait significativement moins de mutations des gènes *TP53* et *PIK3CA* ($p < 0,05$) et significativement plus de mutations du gène *ARID1A* ($p < 0,05$) et des facteurs de transcription *FOX1A* et *TBX3* ($p = 0,01$ et $p < 0,05$ respectivement) que dans les cancers du sein classiques.

Il serait intéressant de décrire notre cohorte sur le plan moléculaire à l'aide d'un panel d'expression de gènes impliqués dans les voies de la carcinogenèse et de comparer les résultats à une cohorte de cancers du sein non neuroendocrines et de tumeurs neuroendocrines d'origine digestive, notamment grâce à l'obtention de la bourse du GTE.

Conclusion

Les cancers du sein neuroendocrines restent des tumeurs rares et peu connues, dont le diagnostic anatomopathologique n'est pas aisé. Nous avons établi une cohorte monocentrique de 34 cas relus sur le plan anatomopathologique de manière centralisée et homogène selon la classification OMS 2012, comprenant 11 tumeurs neuroendocrines bien différenciées, 19 carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine et 4 tumeurs peu différenciées de type carcinomes à grandes cellules. 7 cas (soit environ 20 % de la cohorte globale) initialement diagnostiqués avant 2012 ont été reclassés comme des tumeurs du sein non neuroendocrines après relecture, du fait de l'absence de lésion invasive sur les prélèvements disponibles ou de l'absence de critères morphologiques évocateurs.

La majorité de nos patientes ont été prises en charge à des stades localisés, et peu étaient en situation métastatique. Six d'entre elles ont bénéficié de chimiothérapies non conventionnelles en sénologie, avec un taux de contrôle tumoral d'environ 33 %. La survie médiane était de 160 mois et la survie sans progression de 105 mois, sans différence significative entre les sous-groupes. Le stade tumoral et le Ki67 étaient des facteurs pronostiques sur la survie.

Une étude comparative des profils moléculaires de ces tumeurs avec des cancers du sein non neuroendocrines et des tumeurs neuroendocrines d'autres primitifs pourrait permettre de confirmer l'existence réelle de l'entité des cancers du sein neuroendocrines.

Bibliographie

1. Tavassoli F, Devilee P. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: IARC Press. Lyon, France; 2003. p. 32-4.
2. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 4 mars 2014;14:147.
3. Feyrter F, Hartmann G. [ON THE CARCINOID GROWTH FORM OF THE CARCINOMA MAMMAE, ESPECIALLY THE CARCINOMA SOLIDUM (GELATINOSUM) MAMMAE]. *Frankf Z Pathol*. 3 oct 1963;73:24-39.
4. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, van de Vijver M, Tan P. World Health Organization classification of tumours of the breast. In: IARC Press. Lyon, France; 2012. p. 62-3.
5. Ohike N, Adsay N, La Rosa S. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. In: IARC Press. Lyon, France; 2017. p. 238.
6. Righi L, Sapino A, Marchiò C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol*. févr 2010;27(1):69-76.
7. Wachter DL, Hartmann A, Beckmann MW, Fasching PA, Hein A, Bayer CM, et al. Expression of neuroendocrine markers in different molecular subtypes of breast carcinoma. *BioMed Res Int*. 2014;2014:408459.
8. Nesland JM, Holm R, Johannessen JV, Gould VE. Neurone specific enolase immunostaining in the diagnosis of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. Its usefulness and limitations. *J Pathol*. janv 1986;148(1):35-43.
9. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 août 2000;406(6797):747-52.
10. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 sept 2001;98(19):10869-74.
11. Bogina G, Munari E, Brunelli M, Bortesi L, Marconi M, Sommaggio M, et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology*. févr 2016;68(3):422-32.
12. Jundt G, Schulz A, Heitz PU, Osborn M. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations.

Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1984;404(2):213-21.

13. Inno A, Bogina G, Turazza M, Bortesi L, Duranti S, Massocco A, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *The Oncologist*. janv 2016;21(1):28-32.

14. Coombes RC, Easty GC, Detre SI, Hillyard CJ, Stevens U, Girgis SI, et al. Secretion of immunoreactive calcitonin by human breast carcinomas. *Br Med J*. 25 oct 1975;4(5990):197-9.

15. Pelte M-F, Schwaller J, Cerrato C, Meier CA. Pro-opiomelanocortin expression in a metastatic breast carcinoma with ectopic ACTH secretion. *Breast J*. août 2004;10(4):350-4.

16. Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer*. 1 oct 2010;116(19):4463-73.

17. INCa. Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualité. 2012.

18. Rovera F, Masciocchi P, Coglitore A, La Rosa S, Dionigi G, Marelli M, et al. Neuroendocrine carcinomas of the breast. *Int J Surg Lond Engl*. 2008;6 Suppl 1:S113-115.

19. Cloyd JM, Yang RL, Allison KH, Norton JA, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. déc 2014;148(3):637-44.

20. Yildirim Y, Elagoz S, Koyuncu A, Aydin C, Karadayi K. Management of neuroendocrine carcinomas of the breast: A rare entity. *Oncol Lett*. 1 sept 2011;2(5):887-90.

21. Pagano M, Asensio SNM, Zanelli F, Lococo F, Cavazza A, Damiani S, et al. Is there a role for hormonal therapy in neuroendocrine carcinoma of the breast? A Paradigmatic case report. *Clin Breast Cancer*. oct 2014;14(5):e99-101.

22. Rischke HC, Staib-Sebler E, Mose S, Adams SW, Herrmann G, Böttcher HD, et al. [Metastatic breast carcinoma with neuroendocrine differentiation--its combined therapy with tamoxifen and the somatostatin analog octreotide]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 19 févr 1999;124(7):182-6.

23. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, Rodella C, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in a Patient Affected by Metastatic Breast Cancer with Neuroendocrine Differentiation. *Breast Care Basel Switz*. oct 2012;7(5):408-10.

24. Sica G, Wagner PL, Altorki N, Port J, Lee PC, Vazquez MF, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med*. déc 2008;132(12):1889-95.

25. MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P, et al. [Pre-analytical stage for biomarker assessment in breast cancer: 2014 update of the GEFPICS' guidelines in France]. *Ann Pathol*. oct 2014;34(5):366-72.
26. Ferrero-Poüs M, Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. sept 2001;9(3):267-75.
27. Nesland JM, Lunde S, Holm R, Johannessen JV. Electron microscopy and immunostaining of the normal breast and its benign lesions. A search for neuroendocrine cells. *Histol Histopathol*. janv 1987;2(1):73-7.
28. Miura K, Nasu H, Ogura H. Double neuroendocrine ductal carcinomas in situ coexisting with a background of diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia of breast: a case report and hypothesis of neuroendocrine tumor development. *Pathol Int*. mai 2012;62(5):331-4.
29. Kawasaki T, Mochizuki K, Yamauchi H, Inoue S, Kondo T, Oishi N, et al. Neuroendocrine cells associated with neuroendocrine carcinoma of the breast: nature and significance. *J Clin Pathol*. août 2012;65(8):699-703.
30. [Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the breast: a rare tumor in humans]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292162>
31. Ang D, Ballard M, Beadling C, Warrick A, Schilling A, O'Gara R, et al. Novel mutations in neuroendocrine carcinoma of the breast: possible therapeutic targets. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. févr 2015;23(2):97-103.
32. Weigelt B, Geyer FC, Horlings HM, Kreike B, Halfwerk H, Reis-Filho JS. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. nov 2009;22(11):1401-14.
33. Marchiò C, Geyer FC, Ng CK, Piscuoglio S, De Filippo MR, Cupo M, et al. The genetic landscape of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. *J Pathol*. févr 2017;241(3):405-19.

Annexe

Revue de la littérature

« Tumeurs neuroendocrines primitives du sein : mythe ou réalité ? Une revue de la littérature » *Bulletin du Cancer*, 2018

Tumeurs neuroendocrines primitives du sein : mythe ou réalité ? Une revue de la littérature

Neuroendocrine tumors of the breast: myth or reality? A systematic review

Claire Cheymol ¹, Olivia Abramovici ², Christine Do Cao ⁵, Aurélie Dumont ³, Yves-Marie Robin ², Farid El Hajbi ⁶, Eric Dansin ⁴, Jacques Bonnetterre ¹, Géraldine Lauridant ¹

1. Centre régional de lutte contre le cancer des Hauts de France, Centre Oscar Lambret, département de sénologie, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

2. Centre régional de lutte contre le cancer des Hauts de France, Centre Oscar Lambret, département d'anatomie et cytopathologie, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

3. Centre régional de lutte contre le cancer des Hauts de France, Centre Oscar Lambret, unité d'oncologie moléculaire humaine, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

4. Centre régional de lutte contre le cancer des Hauts de France, Centre Oscar Lambret, département de cancérologie cervicofaciale et thoracique, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

5. Centre Hospitalo-Universitaire Régional de Lille 2, service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, avenue Oscar Lambret, 59000 Lille, France

6. Centre régional de lutte contre le cancer des Hauts de France, Centre Oscar Lambret, département d'oncologie digestive, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines du sein sont des tumeurs rares, peu connues et dont l'existence même est parfois remise en cause. Les données de la littérature sont issues de séries rétrospectives, hétérogènes et de faibles effectifs. Leur incidence est estimée entre 2 et 5 % des cancers du sein par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elles sont définies par une architecture neuroendocrine et l'expression par les cellules tumorales des marqueurs neuroendocrines chromogranine A et/ou synaptophysine. La classification OMS révisée en 2012 distingue trois sous-types : i) les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ou carcinoid-like, ii) les tumeurs neuroendocrines peu différenciées ou carcinomes à petites cellules, et iii) les carcinomes invasifs du sein présentant une différenciation neuroendocrine. Leur présentation clinique et radiologique n'est pas spécifique. Les données de la littérature étant discordantes, leur impact pronostic est encore débattu. La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et elle se superpose habituellement à celle des cancers du sein classiques. La place des traitements plus spécifiques de type neuroendocrine comme les associations sel de platine – étoposide, les analogues de la somatostatine, la radiothérapie métabolique ou le témozolomide reste à définir. Des cas de réponse ont été observés. Une meilleure connaissance des voies impliquées dans la carcinogenèse de ces tumeurs pourrait également permettre de découvrir des cibles thérapeutiques potentielles. L'efficacité de thérapies ciblées dans cette indication est à évaluer.

Summary

Primary neuroendocrine breast carcinomas are rare and little-known tumors. Only a limited number of studies on neuroendocrine breast carcinomas have been reported in the literature, and the vast majority of them are small retrospective series or case reports. According to the World Health Organization (WHO), they account for only 2 % to 5 % of

breast cancers. Their diagnosis relies on the presence of a neuroendocrine architecture and the expression of neuroendocrine markers (chromogranin A and/or synaptophysin). The revised 2012 WHO classification subdivides them into three categories: i) well-differentiated neuroendocrine carcinomas, ii) poorly differentiated neuroendocrine carcinomas or small-cell carcinomas, and iii) invasive breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. Their clinical features and radiological characteristics are not different from those of other types of breast cancer. Because of discordant results, their clinical outcome is still poorly defined. So far, no standard treatment has been established, and most clinicians draw on their experience of invasive ductal cancer. The role of specific treatments like platinum-based chemotherapy, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide therapy or temozolomide remains unclear. A better knowledge of the molecular pathways involved in their carcinogenesis could help to identify new potential therapeutic targets. The efficacy of targeted therapies has to be studied.

Mots clés

Carcinome neuroendocrine ; différenciation neuroendocrine ; sein ; diagnostic ; pronostic ; traitement

Keywords

Neuroendocrine carcinoma ; neuroendocrine differentiation ; breast ; diagnosis ; prognosis ; treatment

Introduction

Contrairement aux tumeurs neuroendocrines digestives ou pulmonaires dont le diagnostic et la prise en charge sont codifiés, les cancers du sein de type neuroendocrine sont des tumeurs rares et actuellement peu connues. La littérature recense principalement des cas cliniques et seulement quelques séries rétrospectives de faibles effectifs. L'incidence de ces tumeurs est estimée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) entre 2 et 5 % des cancers du sein [1]. Dans la littérature, l'incidence varie de 0,1 à 20 %. L'une des plus grandes séries publiées est celle de Wang et al. [2] : les auteurs ont identifié entre 2003 et 2009 à partir de la base de données américaine SIRE, 142 cas sur un total de 381 644 tumeurs du sein de stade I à IV, soit une incidence inférieure à 0,1 % des cancers du sein invasifs sur la même période. Compte tenu de la rareté des tumeurs neuroendocrines du sein et de l'hétérogénéité des séries publiées, leur impact pronostique est actuellement débattu. Leur prise en charge thérapeutique est également non spécifique et probablement sous-optimale. Cette revue de la littérature s'intéresse au diagnostic histologique, clinique et radiologique de ces tumeurs, mais aussi à leur histogenèse, à leurs caractéristiques en biologie moléculaire, à leur pronostic et à leur prise en charge.

Méthode

Une revue systématique de la littérature scientifique a été réalisée à partir de la base de données PubMed. La recherche a été effectuée avec les mots-clés suivants : neuroendocrine carcinoma/tumour/cancer, breast, primary carcinoma/tumour/cancer. La recherche a intéressé les articles publiés avant Juin 2017, sans restriction de langage.

Diagnostic anatomopathologique

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) primitives du sein ont été décrites pour la première fois en 1963 par Feyrter et Hartmann [3], qui rapportent des formes de cancer du sein histologiquement comparables aux tumeurs carcinoïdes d'origine digestive. Ce n'est qu'en 2003 que la classification OMS définit et reconnaît les TNE du sein comme une entité propre. Une tumeur neuroendocrine mammaire est alors définie comme une tumeur présentant des cellules épithéliales au morphotype superposable à celui observé dans les tumeurs neuroendocrines digestives ou pulmonaires, exprimant pour au moins 50 % d'entre elles un marqueur neuroendocrine [1]. La chromogranine A et la synaptophysine sont les marqueurs neuroendocrines les plus sensibles et les plus spécifiques [4]. Ils ne sont pas exprimés au sein du tissu mammaire normal, ni par les lésions de carcinome in situ, les carcinomes triple négatif, HER2 surexprimé ou luminal A-like [5]. D'autres marqueurs peuvent également être utilisés, comme CD56, CD117 et NSE, mais ils sont moins sensibles et spécifiques. Ils sont notamment exprimés par le tissu mammaire sain. CD56 est exprimé par les tumeurs luminal A-like et basal-like [6], CD117 est quant à lui exprimé dans 40 % des tumeurs basal-like et dans 13 % des tumeurs avec surexpression d'HER2. Le marquage NSE n'est qu'exceptionnellement observé dans les tumeurs neuroendocrines mammaires [7]. Les immunomarquages anti-récepteurs à la somatostatine (SSTR-2A et SSTR-5) ne sont pas faits en pratique courante.

La classification OMS des cancers du sein a été révisée en 2012, et distingue désormais trois sous-types [8] : i) les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ou carcinoïde-like, ii) les tumeurs neuroendocrines peu différenciées ou carcinomes à petites cellules, et iii) les carcinomes invasifs du sein présentant une différenciation neuroendocrine. Dans ce dernier sous-groupe hétérogène, le diagnostic repose sur l'expression de marqueurs neuroendocrines par les cellules tumorales, quel que soit leur aspect morphologique. Les carcinomes les plus fréquemment représentés sont les carcinomes de type non spécifique, les carcinomes mucineux (principalement dans leur variante hypercellulaire) et les carcinomes papillaires solides, qu'ils soient in situ ou invasifs [8]. Le seuil de 50 % de positivité pour les marqueurs neuroendocrines défini arbitrairement dans la classification de 2003 est abandonné dans la révision de 2012. Les immunomarquages des tumeurs neuroendocrines n'étant pas faits de manière systématique, mais uniquement en cas d'orientation morphologique du pathologiste, on peut supposer que les données d'incidence soient sous-estimées. Cet élément participe à l'hétérogénéité des données disponibles.

La classification OMS 2012 de pathologie mammaire s'est développée indépendamment de la classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrines digestives. Les carcinomes invasifs du sein présentant une différenciation neuroendocrine pourraient être rapprochés des Mixed Endocrine NonEndocrine Neoplasm (MENEN), ex- Mixed AdenoNeuroendocrine Carcinoma (MANEC) de la nouvelle classification OMS 2017 des tumeurs neuroendocrines digestives.

La majorité des TNE mammaires expriment les récepteurs hormonaux (RH) pour les œstrogènes et/ou la progestérone mais ne surexpriment pas l'oncoprotéine HER-2. Elles s'apparentent aux tumeurs de type luminal A ou B de la classification de Perou et Sorlie [9,10]. Dans la série de 128 cas de Bogina et al. [11], 95 % exprimaient le récepteur aux œstrogènes et 87 % le récepteur à la progestérone, avec un seuil de positivité fixé à 1 % suivant les recommandations ASCO-CAP. Seulement 9 % présentaient une surexpression

de HER2. Plus de la moitié présentait un phénotype luminal B-like (RH⁺/HER2⁻ et Ki67 ≥ 14 %). Wachter et al. [5] ont à l'inverse évalué la fréquence de l'expression de marqueurs neuroendocrines dans une population de cancers du sein définis suivant la classification de Perou et Sorlie. Selon la classification OMS 2003, 22,2 % des carcinomes luminal B-like présentaient une différenciation neuroendocrine. Aucune différenciation neuroendocrine n'a été observée dans les groupes des carcinomes luminal A-like, des carcinomes HER2 surexprimés et des carcinomes basal-like.

Carcinogénèse

En l'absence de rationnel biologique clair et défini, certains auteurs doutent de l'existence des tumeurs neuroendocrines mammaires. Deux hypothèses sont évoquées. La première serait celle d'un développement tumoral à partir d'un contingent de cellules neuroendocrines présent dans le parenchyme mammaire à l'état normal [12]. Kawasaki et al. [13] ont rapporté la présence de foyers d'hyperplasie neuroendocrine dans du parenchyme mammaire normal adjacent à des foyers de carcinome canalaire in situ (CCIS) avec différenciation neuroendocrine. Ils évoquent l'hypothèse que les foyers de CCIS à différenciation neuroendocrine se soient développés à partir des foyers d'hyperplasie neuroendocrine, à l'instar des théories biologiques de la carcinogénèse des cancers bronchiques ou colorectaux.

La deuxième hypothèse considère que les tumeurs neuroendocrines du sein résultent de l'acquisition d'un phénotype neuroendocrine par un clone cellulaire au cours de la transformation néoplasique des cellules épithéliales des canaux galactophoriques. C'est cette théorie qui est soutenue par l'équipe allemande de Wachter et al. [5]. Dans leur étude, ils n'ont observé aucune zone de fixation diffuse pour la chromogranine A et la synaptophysine sur des échantillons de sein normal, et seulement quelques rares marquages focaux dans du CCIS adjacent aux lésions de carcinome à différenciation neuroendocrine. Ils n'ont également pas mis en évidence de foyers d'hyperplasie à différenciation neuroendocrine dans le tissu normal adjacent. Cette théorie est déjà décrite dans l'histoire naturelle des adénocarcinomes prostatiques en phase d'hormonorésistance, qui présenteraient progressivement des foyers de différenciation neuroendocrine jusqu'à devenir des carcinomes à petites cellules. L'observation d'une hétérogénéité au sein des tumeurs neuroendocrines mammaires, qui sont composées à la fois de cellules endocrines et de cellules exocrines, renforce cette hypothèse.

Données de cytogénétique et de biologie moléculaire

Compte tenu de la rareté des tumeurs neuroendocrines du sein, peu de données sont disponibles dans la littérature.

Dans une étude publiée en 2014, Xiang et al. ont étudié les caractéristiques cytogénétiques d'une série de sept cas de tumeurs neuroendocrines mammaires [14]. Cinq cas (71,4 %) présentaient des aberrations chromosomiques, dont quatre (57,1 %) un caryotype complexe (présence d'au moins trois aberrations chromosomiques). Deux cas de trisomie 7 et un cas de trisomie 12 ont été mis en évidence. Ces anomalies cytogénétiques ont également été retrouvées dans des tumeurs neuroendocrines d'origine pulmonaire et digestive, laissant entrevoir une possible voie commune dans la carcinogénèse de ces tumeurs.

Ang et al. ont analysé les profils mutationnels de 15 cas de tumeurs neuroendocrines du

sein [15]. Cinq cas (33 %) présentait une ou plusieurs mutations, à savoir : trois mutations de *PIK3CA* (exon 9), deux mutations de *FGFR* (*FGFR1* et *FGFR4*), une mutation de *KDR* et une mutation de *HRAS*. Les mutations de *PIK3CA* sont celles les plus fréquemment retrouvées dans les carcinomes canaux du sein (25 à 30 % des cas), notamment dans le sous-type luminal [16]. Leur mise en évidence dans des tumeurs neuroendocrines mammaires suggère que ces tumeurs partagent également avec les carcinomes canaux invasifs des anomalies impliquées dans leur pathogenèse. Les mutations de *HRAS*, comme les mutations ponctuelles de *FGFR* sont en revanche beaucoup plus rares dans le cancer du sein. Des mutations de *FGFR4* ont été mises en évidence dans des cas de rhabdomyosarcomes pédiatriques [17,18]. Dans la série de Ang et al., elles étaient associées systématiquement à une mutation de *PIK3CA*. Cette association n'avait jamais été rapporté dans le cancer du sein [19]. Des mutations activatrices de *KDR* ont été rapportées dans des cancers bronchiques non à petites cellules [20,21] ainsi que dans des angiosarcomes du sein, notamment radio-induits ; la mutation A1065T du gène *KDR* était identifiée comme un facteur prédictif de réponse à des inhibiteurs de VEGFR [22].

Dans une autre série de 31 cas, 5 (16,1 %) présentait une expression de HIF-1 α et 18 (58 %) une surexpression de VEGF-C [23].

Hoang et al. ont publié en 2001 une analyse en biologie moléculaire sur deux cas de cancers du sein à petites cellules [24], l'un associé à du CCIS et le second à du carcinome lobulaire in situ pléomorphe. Les anomalies observées étaient des pertes des zones codant pour les gènes *BRCA1/2*, *p53*, *Rb* mais aussi *MEN-1* et *H-Cadherine*. Ces anomalies étaient également retrouvées au sein des zones de carcinome in situ. Elles sont en partie superposables à celles observées dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés du pancréas mais aussi à celles observées dans les cancers invasifs du sein. Cette étude illustre un exemple de dédifférenciation divergente d'une cellule souche totipotente de cancer du sein.

Les données les plus récentes sont enfin celles publiées fin 2016 par Marchiò et al. [25]. Les données de séquençage issues d'une série de tumeurs neuroendocrines du sein ont été comparées à celles d'une série de cancers du sein classiques. Le nombre moyen de mutations observé était équivalent à celui des cancers du sein de type luminal B. Les gènes mutés les plus fréquemment retrouvés étaient *GATA3*, *FOX1A*, *TBX3* et *ARID1A* (17 %), *PIK3CA*, *AKT1* et *CDH1* (11 %). Il existait significativement moins de mutations des gènes *TP53* et *PIK3CA* ($p < 0,05$), et significativement plus de mutations du gène *ARID1A* ($p < 0,05$) et des facteurs de transcription *FOX1A* et *TBX3* ($p = 0,01$ et $p < 0,05$) que dans les cancers du sein classiques.

Présentation clinique et radiologique

Les tumeurs neuroendocrines mammaires ne présentent pas de caractéristiques cliniques spécifiques en comparaison aux autres tumeurs du sein. Elles surviennent généralement chez la femme après l'âge de 60 ans [2]. Quelques rares cas ont été décrits chez l'homme [2,26,27]. Cliniquement, elles se présentent sous la forme d'une masse mammaire palpable, le plus fréquemment unique [28], de taille souvent supérieure à 2 cm (moyenne de 32 mm dans la série de Wang et al.) [2], associée ou non à un envahissement ganglionnaire axillaire. Des cas de cancer du sein inflammatoire ont été rapportés [29]. De manière très sporadique, ces tumeurs peuvent être fonctionnelles, les patients présentant

les symptômes d'une hypersécrétion hormonale ectopique : des diarrhées en cas de sécrétion de calcitonine [30], des malaises avec poussée hypertensive en cas de sécrétion de noradrénaline [31], un syndrome de Cushing en cas de sécrétion d'ACTH [32]. Ces présentations cliniques exceptionnelles sont en rapport avec des stades tumoraux avancés. Enfin, elles sont rarement découvertes à un stade d'emblée métastatique [33].

Sur le plan biologique, le dosage sérique de la chromogranine A paraît inutile tant pour le diagnostic d'une éventuelle composante neuroendocrine que pour l'évaluation du pronostic des cancers du sein [34].

Sur le plan radiologique, leur aspect est également aspécifique. Sur la mammographie, il est classiquement décrit un nodule arrondi, hyperdense, aux limites spiculées ou microlobulées [35]. En échographie, on retrouve une masse solide hypoéchogène homogène, avec renforcement postérieur [36], correspondant à une lésion en hyposignal homogène qui se réhausse précocement sur les séquences dynamiques à l'IRM [37].

Les indications du bilan d'extension sont définies par analogie au cancer du sein « classique ». Il comporte un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse pour les tumeurs de plus de 5 cm et/ou associées à une atteinte ganglionnaire. La place des examens habituellement réalisés pour les tumeurs neuroendocrines digestives ou pulmonaires, comme le dosage des sécrétions hormonales, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (octréoscan), la tomographie par émission de positons au 18-Fluorodeoxyglucose ou au Gallium reste encore à définir.

Diagnostics différentiels

En dehors du lymphome, du sarcome, du mélanome et du carcinome à cellules de Merkel, le principal diagnostic différentiel à éliminer face à une suspicion de tumeur neuroendocrine du sein est une métastase mammaire d'un primitif neuroendocrine d'une autre origine. Sur le prélèvement histologique, les arguments qui orientent vers une origine mammaire primitive sont la présence d'une composante in situ associée, la positivité des récepteurs hormonaux et l'envahissement ganglionnaire axillaire. La positivité isolée des récepteurs aux œstrogènes n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic car leur expression n'est pas spécifique des cancers du sein, mais peut aussi être retrouvée pour d'autres primitifs [38]. Des techniques immunohistochimiques supplémentaires permettent de renforcer l'hypothèse diagnostique. L'expression par les cellules tumorales de CK7, GATA-3, GCDPF-15 et de la mammaglobine et au contraire l'absence d'expression par les cellules tumorales de TTF-1 et de CK20 permettent d'orienter le pathologiste vers une origine mammaire [39]. Les données anatomopathologiques doivent être interprétées en fonction des données cliniques et du bilan d'extension qui permettent d'éliminer une autre origine primitive, notamment les localisations pulmonaires ou digestives qui représentent ≥ 97 % des tumeurs neuroendocrines.

Pronostic

L'impact pronostique de l'histologie neuroendocrine dans le cancer du sein est actuellement débattu. Les données disponibles dans la littérature sont discordantes. Elles sont issues de séries rétrospectives de faibles effectifs, utilisant des critères diagnostiques variables (classification OMS 2003 ou 2012), et ne tenant pas compte de l'hétérogénéité des tumeurs neuroendocrines mammaires. Il est en effet difficile de concevoir que des tumeurs neuroendocrines bien différenciées carcinoid-like puissent avoir le même

comportement clinique que des carcinomes mammaires à petites cellules.

Dans leur étude basée sur les critères diagnostiques OMS 2003, Wang et al. [2] ont analysé les données pronostiques d'une cohorte de 142 cas et les ont comparées à une cohorte de carcinomes mammaires invasifs de type not otherwise specified (NOS). A stade égal, les données de survie globale et de survie spécifique étaient moins favorables dans le groupe des tumeurs neuroendocrines. Tous stades confondus, la médiane de survie globale était de 26 mois dans le groupe des tumeurs neuroendocrines versus 34 mois dans le groupe NOS ($p < 0,0001$). Le taux de survie à 5 ans était de 53,6 % versus 79,8 % ($p = 0,002$). Pour les patientes porteuses d'une tumeur neuroendocrine mammaire, l'âge élevé, la taille tumorale > 2 cm, le stade élevé, la négativité des récepteurs hormonaux, l'atteinte ganglionnaire et l'absence de prise en charge chirurgicale étaient associés à une diminution de la survie globale. En analyse multivariée incluant les facteurs pronostiques connus du cancer du sein (âge, stade TNM, grade, expression des récepteurs hormonaux, traitements spécifiques), le caractère neuroendocrine était un facteur pronostique péjoratif indépendant à la fois pour la survie globale et pour la survie spécifique ($p < 0,0001$). D'autres études suggèrent le caractère pronostique péjoratif des tumeurs neuroendocrines mammaires. Bogina et al. [11] ont interprété les données d'une base de 55 cas, appariés à des cas contrôles de cancer du sein invasif. Dans leur étude, le diagnostic de tumeur neuroendocrine mammaire était retenu en cas d'expression des marqueurs neuroendocrines par plus de 10 % des cellules. Les patientes porteuses de tumeurs neuroendocrines mammaires présentaient une survie sans maladie plus courte que les patientes porteuses d'un cancer du sein invasif non neuroendocrine ($p = 0,04$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative pour la survie spécifique ($p = 0,2$). Wei et al. [33] rapportaient également pour leur cohorte de 74 cas un risque majoré de récurrence locale (10 % versus 3 %, $p = 0,001$) et de récurrence métastatique (22 % versus 4 %, $p < 0,0001$).

D'autres auteurs ont évoqué l'absence d'impact pronostique péjoratif [40]. Dans leur cohorte de 35 cas basée sur les critères OMS 2003 appariés à 35 cas de cancer du sein invasif, Rovera et al. [41] n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour la survie globale ($p = 0,06$).

Quand le sous-type histologique était pris en compte conformément à la classification OMS de 2012, le carcinome à petites cellules était significativement associé à un impact péjoratif sur la survie spécifique (OR 1,97, IC95% 1,05-3,67) et la survie globale (OR 2,66, IC95% 1,49-4,72), comparé aux autres sous-types neuroendocrines [42].

Prise en charge thérapeutique

La spécificité neuroendocrine n'impacte pas actuellement la prise en charge des tumeurs neuroendocrines mammaires, superposable à celle des tumeurs du sein sans autres éléments de spécificité.

a. Maladie localisée

Comme pour les tumeurs neuroendocrines d'autres localisations, la chirurgie reste la pierre angulaire du traitement. Le geste est décidé en fonction de la localisation, du volume relatif de la tumeur et du sein, et de l'atteinte ganglionnaire axillaire. La décision de traitement adjuvant est retenue en fonction de la présence ou non des facteurs pronostiques cités ci-dessus, par analogie aux cancers du sein classiques, mais l'impact

de ces traitements reste difficile à évaluer. Il y a peu de données évaluant la place de la radiothérapie dans cette situation spécifique. Wei et al. [33] rapportaient une amélioration non significative de la survie chez les patientes qui en bénéficiaient. La chimiothérapie adjuvante repose classiquement sur des protocoles à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. D'autres schémas ont été rapportés, notamment l'association de sel de platine et d'étoposide [29]. Dans une petite série, Yildirim et al. [43] suggéraient d'adapter le protocole en fonction de la valeur du Ki67. Ils ne retenaient pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante en cas de Ki67 inférieur à 10 %. Des anthracyclines étaient administrées pour un Ki67 entre 10 % et 15 %, une association de cisplatine-étoposide en cas de Ki67 \geq 15 %. Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être envisagée en cas de tumeur non résécable d'emblée. Pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux, il existe une indication à une hormonothérapie adjuvante, qui permet également une amélioration non significative de la survie [33,44]. L'expression d'HER2 étant sporadique, le recours à des thérapies anti-HER2 n'est qu'exceptionnellement envisagé.

b. Maladie métastatique

En situation de maladie métastatique, la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du sein est actuellement souvent superposée à celle des cancers du sein classiques : recours à l'hormonothérapie en cas de tumeur RH+ [45], chimiothérapies à base d'anthracyclines et de taxanes. Discuter plus systématiquement de tels cas en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée RENATEN éviterait de méconnaître les stratégies utilisées par les oncologues impliqués dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives : traitement local d'une ou des métastase(s) par chirurgie, chemoembolisation, radiothérapie stéréotaxique ou radiofréquence [46] en cas de maladie oligométastatique chez des patientes très sélectionnées, polychimiothérapies à base de sels de platine ou témozolomide dont l'efficacité a été démontrée pour les tumeurs neuroendocrines au sens large [47]. Pour les tumeurs exprimant les récepteurs à la somatostatine, les analogues de la somatostatine peuvent apporter un bénéfice, notamment en association à une hormonothérapie [48,49]. Enfin, un cas de carcinome mammaire à différenciation neuroendocrine, métastatique au niveau hépatique, traité par radiothérapie métabolique a été rapporté [50].

Conclusion

Les tumeurs neuroendocrines du sein représentent une entité rare et encore mal connue. L'évolution de leur définition au cours du temps, leur hétérogénéité et l'absence de réalisation systématique des marqueurs immunohistochimiques spécifiques rend leur diagnostic difficile et probablement sous-estimé. Il paraît intéressant de mieux comprendre l'impact pronostique et prédictif de réponse aux traitements de cette composante neuroendocrine quand elle existe. Les données de biologie moléculaire comparées à celles obtenues dans de larges séries de cancers du sein classiques et/ ou celles obtenues dans des séries de tumeurs neuroendocrines digestives devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la carcinogenèse de ces tumeurs, et de confirmer leur existence réelle. En situation adjuvante, une meilleure connaissance des facteurs pronostiques de récurrence locale et à distance devrait permettre d'affiner les critères décisionnels de traitement adjuvant. En phase métastatique, des approches multimodales inspirées de l'expérience des cliniciens impliqués dans la prise en charge

des tumeurs neuroendocrines digestives ou pulmonaires doivent être envisagées. La place des thérapies ciblées, comme les antiangiogéniques, les inhibiteurs de mTOR, de FGFR ou de PIK3CA reste à définir. Les données de biologie moléculaire devraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Références

- [1] Tavassoli F, Devilee P. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, France: 2003, p. 32–4.
- [2] Wang J, Wei B, Albarracín CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer* 2014;14:147.
- [3] Feyrter F, Hartmann G. [ON THE CARCINOID GROWTH FORM OF THE CARCINOMA MAMMAE, ESPECIALLY THE CARCINOMA SOLIDUM (GELATINOSUM) MAMMAE]. *Frankf Z Für Pathol* 1963;73:24–39.
- [4] Righi L, Sapino A, Marchiò C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol* 2010;27:69–76.
- [5] Wachter DL, Hartmann A, Beckmann MW, Fasching PA, Hein A, Bayer CM, et al. Expression of neuroendocrine markers in different molecular subtypes of breast carcinoma. *BioMed Res Int* 2014;2014:408459.
- [6] Kawasaki T, Kondo T, Nakazawa T, Mochizuki K, Yamane T, Murata S-I, et al. Is CD56 a specific and reliable neuroendocrine marker for discriminating between endocrine/neuroendocrine ductal carcinoma in situ and intraductal papilloma of the breast? *Pathol Int* 2011;61:49–51.
- [7] Nesland JM, Holm R, Johannessen JV, Gould VE. Neurone specific enolase immunostaining in the diagnosis of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. Its usefulness and limitations. *J Pathol* 1986;148:35–43.
- [8] Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, van de Vijver M, Tan P. World Health Organization classification of tumours of the breast. IARC Press, Lyon, France: 2012, p. 62–3.
- [9] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
- [10] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869–74.
- [11] Bogina G, Munari E, Brunelli M, Bortesi L, Marconi M, Sommaggio M, et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology* 2016;68:422–32.
- [12] Miura K, Nasu H, Ogura H. Double neuroendocrine ductal carcinomas in situ coexisting with a background of diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia of breast: a case report and hypothesis of neuroendocrine tumor development. *Pathol Int* 2012;62:331–4.
- [13] Kawasaki T, Mochizuki K, Yamauchi H, Inoue S, Kondo T, Oishi N, et al. Neuroendocrine cells associated with neuroendocrine carcinoma of the breast: nature and significance. *J Clin Pathol* 2012;65:699–703.
- [14] Xiang D-B, Wei B, Abraham SC, Huo L, Albarracín CT, Zhang H, et al. Molecular cytogenetic characterization of mammary neuroendocrine carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1951–6.
- [15] Ang D, Ballard M, Beadling C, Warrick A, Schilling A, O'Gara R, et al. Novel mutations in neuroendocrine carcinoma of the breast: possible therapeutic targets. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* 2015;23:97–103.
- [16] Zardavas D, Phillips WA, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast Cancer Res BCR* 2014;16:201.
- [17] Shukla N, Ameer N, Yilmaz I, Nafa K, Lau C-Y, Marchetti A, et al. Oncogene mutation profiling of pediatric solid tumors reveals significant subsets of embryonal rhabdomyosarcoma and neuroblastoma with mutated genes in growth signaling pathways. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:748–57.
- [18] Taylor JG, Cheuk AT, Tsang PS, Chung J-Y, Song YK, Desai K, et al. Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models. *J Clin Invest* 2009;119:3395–407.

- [19] Tenhagen M, van Diest PJ, Ivanova IA, van der Wall E, van der Groep P. Fibroblast growth factor receptors in breast cancer: expression, downstream effects, and possible drug targets. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:R115-129.
- [20] Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008;455:1069–75.
- [21] Glubb DM, Cerri E, Giese A, Zhang W, Mirza O, Thompson EE, et al. Novel functional germline variants in the VEGF receptor 2 gene and their effect on gene expression and microvessel density in lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011;17:5257–67.
- [22] Antonescu CR, Yoshida A, Guo T, Chang N-E, Zhang L, Agaram NP, et al. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res* 2009;69:7175–9.
- [23] Marton I, Knezevic F, Ramic S, Milosevic M, Tomas D. Immunohistochemical expression and prognostic significance of HIF-1 α and VEGF-C in neuroendocrine breast cancer. *Anticancer Res* 2012;32:5227–32.
- [24] Hoang MP, Maitra A, Gazdar AF, Albores-Saavedra J. Primary mammary small-cell carcinoma: a molecular analysis of 2 cases. *Hum Pathol* 2001;32:753–7.
- [25] Marchiò C, Geyer FC, Ng CK, Piscuoglio S, De Filippo MR, Cupo M, et al. The genetic landscape of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. *J Pathol* 2017;241:405–19.
- [26] Jundt G, Schulz A, Heitz PU, Osborn M. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984;404:213–21.
- [27] Jiang J, Wang G, Lv L, Liu C, Liang X, Zhao H. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the male breast: a rare case report with review of the literature. *OncoTargets Ther* 2014;7:663–6.
- [28] Rovera F, Lavazza M, La Rosa S, Fachinetti A, Chiappa C, Marelli M, et al. Neuroendocrine breast cancer: retrospective analysis of 96 patients and review of literature. *Int J Surg Lond Engl* 2013;11 Suppl 1:S79-83.
- [29] Inno A, Bogina G, Turazza M, Bortesi L, Duranti S, Massocco A, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *The Oncologist* 2016;21:28–32.
- [30] Coombes RC, Easty GC, Detre SI, Hillyard CJ, Stevens U, Girgis SI, et al. Secretion of immunoreactive calcitonin by human breast carcinomas. *Br Med J* 1975;4:197–9.
- [31] Kaneko H, Hojo H, Ishikawa S, Yamanouchi H, Sumida T, Saito R. Norepinephrine-producing tumors of bilateral breasts: a case report. *Cancer* 1978;41:2002–7.
- [32] Pelte M-F, Schwaller J, Cerrato C, Meier CA. Pro-opiomelanocortin expression in a metastatic breast carcinoma with ectopic ACTH secretion. *Breast J* 2004;10:350–4.
- [33] Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010;116:4463–73.
- [34] Giovanella L, Marelli M, Ceriani L, Giardina G, Garancini S, Colombo L. Evaluation of chromogranin A expression in serum and tissues of breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 2001;16:268–72.
- [35] 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.
- [36] Yoon YS, Kim SY, Lee J-H, Kim SY, Han SW. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: radiologic and pathologic correlation. *Clin Imaging* 2014;38:734–8.
- [37] Mariscal A, Balliu E, Díaz R, Casas JD, Gallart AM. Primary oat cell carcinoma of the breast: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1169–71.
- [38] Sica G, Wagner PL, Altorki N, Port J, Lee PC, Vazquez MF, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1889–95.
- [39] Adams RW, Dyson P, Barthelmes L. Neuroendocrine breast tumours: breast cancer or neuroendocrine cancer presenting in the breast? *Breast Edinb Scotl* 2014;23:120–7.
- [40] López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, Vazquez-Martin A, Bernadó L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep* 2008;20:1369–74.
- [41] Rovera F, Masciocchi P, Coglitore A, La Rosa S, Dionigi G, Marelli M, et al. Neuroendocrine carcinomas of the breast. *Int J Surg Lond Engl* 2008;6 Suppl 1:S113-115.
- [42] Cloyd JM, Yang RL, Allison KH, Norton JA, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Impact of histological

- subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:637–44.
- [43] Yildirim Y, Elagoz S, Koyuncu A, Aydin C, Karadayi K. Management of neuroendocrine carcinomas of the breast: A rare entity. *Oncol Lett* 2011;2:887–90.
- [44] Pagano M, Asensio SNM, Zanelli F, Lococo F, Cavazza A, Damiani S, et al. Is there a role for hormonal therapy in neuroendocrine carcinoma of the breast? A Paradigmatic case report. *Clin Breast Cancer* 2014;14:e99–101.
- [45] Buttar A, Mittal K, Khan A, Bathini V. Effective role of hormonal therapy in metastatic primary neuroendocrine breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2011;11:342–5.
- [46] Di Lascio S, Pagani O. Oligometastatic breast cancer: a shift from palliative to potentially curative treatment? *Breast Care Basel Switz* 2014;9:7–14.
- [47] Abdel-Rahman O, Fouad M. Temozolomide-based combination for advanced neuroendocrine neoplasms: a systematic review of the literature. *Future Oncol Lond Engl* 2015;11:1275–90.
- [48] Rischke HC, Staib-Sebler E, Mose S, Adams SW, Herrmann G, Böttcher HD, et al. [Metastatic breast carcinoma with neuroendocrine differentiation--its combined therapy with tamoxifen and the somatostatin analog octreotide]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:182–6.
- [49] Scaramuzzi G, Murgo RM, Cuttitta A, Ciuffreda L. [Neuroendocrine carcinoma of the breast. Our experience and a proposal of a therapeutic algorithm for a rare tumor]. *Il G Chir* 2008;29:203–6.
- [50] Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, Rodella C, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in a Patient Affected by Metastatic Breast Cancer with Neuroendocrine Differentiation. *Breast Care Basel Switz* 2012;7:408–10.

AUTEUR : Nom : CHEYMOL

Prénom : Claire

Date de Soutenance : 05/10/2018

Titre de la Thèse : Cancers du sein neuroendocrines : caractérisation clinique et anatomopathologique d'une série unicentrique homogène

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Diplôme d'état de Docteur en Médecine

DES + spécialité : Oncologie médicale

Mots-clés : cancer du sein ; neuroendocrine ; relecture anatomopathologique ; diagnostic ; caractéristiques cliniques ; traitement ; survie ; facteurs pronostiques

Résumé :

Contexte: Les cancers du sein neuroendocrines sont des tumeurs rares, qui ont été peu étudiées et caractérisées. La plupart des études publiées sont des cas cliniques. Seules quelques séries rétrospectives ont été rapportées. Elles se basent cependant sur des critères diagnostiques hétérogènes, puisque la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des cancers du sein a évolué au cours du temps. **Objectif :** caractériser sur les plans clinique et anatomopathologique une série rétrospective unicentrique relue de manière homogène selon la classification OMS 2012. **Méthodes :** Tous les cas consécutifs de tumeurs neuroendocrines du sein diagnostiqués au Centre Oscar Lambret depuis 1998 ont été recensés. Une relecture anatomopathologique centralisée et homogène des lames a été effectuée et des immunomarquages manquants ont été réalisés. Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques ont été recueillies. **Résultats :** 41 cas ont été recensés entre décembre 1998 et mars 2018. Après relecture, 7 cas (17,1 %) ne remplissaient pas les critères diagnostiques et ont été exclus des analyses. Les 34 cas restants correspondaient à 11 tumeurs bien différenciées, 19 carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine et 4 carcinomes à grandes cellules. Les tumeurs bien différenciées survenaient chez des patientes plus âgées, elles étaient de plus petite taille et plus fréquemment unifocales que les carcinomes invasifs avec différenciation neuroendocrine. L'atteinte ganglionnaire axillaire était plus fréquente dans ce dernier sous-groupe. La majorité des patientes étaient prises en charge à des stades localisés. En situation adjuvante, les prises en charges étaient superposables à celles des cancers du sein classiques. En situation métastatique, des chimiothérapies non conventionnelles en sénologie ont été administrées, avec un taux de contrôle tumoral de 33%. La survie médiane était de 160 mois et la survie sans progression de 105 mois. Le stade tumoral et le Ki67 était des facteurs pronostiques. **Conclusion :** Il s'agit d'une des plus grandes séries de cancers du sein neuroendocrines détaillée sur les plans anatomopathologique et clinique.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Assesseurs :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Madame le Docteur Géraldine LAURIDANT