

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.К. Воротников, Н.В. Чхиквадзе, М.В. Родионова, Е.В. Ошкина, Д.А. Рябчиков

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Первичные нейроэндокринные опухоли молочной железы — редкая и гетерогенная группа опухолей, признанная ВОЗ как нозология только в 2003 году. Данная статья представляет собой литературный обзор, посвященный современным вопросам эпидемиологии, диагностики, прогноза, статуса гормональных рецепторов и лечения этой редкой патологии.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли молочной железы, диагностика, гистологические варианты, лечение.

NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE BREAST

I.K. Vorotnikov, N.V. Chkhikvadze, M.V. Rodionova, E.V. Oshkina, D.A. Ryabchikov

Federal Budgetary Institute «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Primary neuroendocrine carcinoma of the breast is a rare and heterogeneous group of tumors, recognized as category by WHO only in 2003. We conducted a literature research to investigate the incidence, diagnosis, prognosis, hormone receptor status and treatment options for this rare tumor.

Key words: neuroendocrine breast cancer, diagnostics, pathology, treatment.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — новообразования, которые относят к эндокринным опухолям, развивающимся из энтерохромных клеток APUD-системы желудочно-кишечного тракта, легких, тимуса, почек, яичников, молочной железы. Нейроэндокринные опухоли могут возникать как самостоятельно, так и быть проявлением наследственного синдрома множественных эндокринных злокачественных заболеваний.

Нейроэндокринные опухоли молочной железы — довольно редкая патология. Истинные нейроэндокринные опухоли молочной железы составляют 0,3–0,5% среди всех злокачественных новообразований молочной железы.

Впервые теорию развития НЭО молочной железы предложил Maluf в 1994 году [8]. Он предположил, что стволовая нейроэндокринная клетка может дифференцироваться как по нейроэндокринному, так и по эпителиальному пути.

В 2002 году Miramedly высказал предположение, что нейроэндокринная карцинома молочной железы дифференцируется из эпителиальных клеток в процессе канцерогенеза. Подтверждает эту теорию морфологическое строение НЭО молочной железы, которое крайне схоже с морфологическим строением других инвазивных карцином, а также одновременная экспрессия нейроэндо-

кринных и эпителиальных маркеров (GCDFP-15, mammoglobin) [9]. С другой стороны, в отличие от нейроэндокринных опухолей других локализаций, не описаны случаи доброкачественных НЭО молочной железы и гиперплазии нейроэндокринной ткани.

Существование нейроэндокринных клеток в ткани молочной железы оставалось спорным в течение долгого времени. Впервые о нейроэндокринных опухолях молочной железы заговорили в 1947 году, когда Vogler описал аргирофильные клетки, расположенные между экскреторным эпителием и слоем миоэпителиальных клеток протоков молочной железы, предположив, что они принадлежат к группе аргирофильных клеток, диффузно распространенных по всем тканям, описанным Feurter-ом в 1938 году [15]. Позже, в 1985 году, при исследовании препаратов ткани молочной железы трех здоровых женщин Bussolati и соавт. описали клетки молочной железы, содержащие хромогранин А [2]. Несмотря на то, что существование нейроэндокринных клеток в молочной железе было доказано, не все проводимые исследования подтверждали ранее полученные результаты, и существование участков гиперплазии и наличие доброкачественных нейроэндокринных опухолей молочной железы долгое время не были подтверждены.

В 1963 году Feiter и Hartmann описали в молочной железе два образования, морфологическая структура и тип роста которых напоминали нейроэндокринные опухоли других локализаций. Исследователи сделали вывод, что эти образования могли обладать определенной степенью нейроэндокринной дифференцировки [4]. Но это открытие не дало соответствующего отклика вплоть до 1977 года, когда Cubilla и Woodruff описали восемь аналогичных случаев и дали этим опухолям название — *карциноид*. Cubilla и Woodruff не выделили точных характеристик опухоли, они отметили только положительную аргирофильную реакцию и наличие нейросекреторных гранул при электронной микроскопии [3]. В дальнейшем в 1989 году Papotti описал семь гистологических вариантов первичной нейроэндокринной карциномы молочной железы (среди которых более значимые тип А — низкодифференцированная инсулярная протоковая карцинома, тип В — муцинозная карцинома, тип F — дольковая карцинома, альвеолярный вариант, тип G — мелкоклеточная недифференцированная карцинома) [10].

Позже, в 2002 году, Anna Sapino [13] предложила пять гистологических вариантов первичной нейроэндокринной карциномы молочной железы: солидный, альвеолярный, мелкоклеточный, солидный папиллярный, муцинозный и, самое главное, предложила относить к нейроэндокринным опухолям молочной железы только те новообразования, 50% и более клеток которых экспрессируют нейроэндокринные (НЭ) маркеры (хромогранин А, В, синаптофизин).

В 2003 году на основании гистологических вариантов, предложенных Sapino, ВОЗ была утверждена первая международная гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей молочной железы:

— Нейроэндокринными опухолями молочной железы можно считать те опухоли, 50% и более клеток которых экспрессируют один или несколько нейроэндокринных маркеров:

- Хромогранин А.
- Хромогранин В.
- Синаптофизин.
- NSE.
- CD56.
- Neurofilament triplipten.
- Bombin.
- Leu.

— Гистологические варианты нейроэндокринных опухолей:

- Солодная нейроэндокринная карцинома.
- Крупноклеточный рак.
- Мелкоклеточный рак.

В соответствии с формальными критериями диагноза, НЭО молочной железы могут считаться только те опухоли, более 50% клеток которых экспрессируют один или несколько НЭ маркеров. NSE, CD56, Neurofilament triplipten, Bombin, leu — менее специфичные маркеры и в критерии формирования диагноза не входят.

В соответствии с последним пересмотром гистологической классификации ВОЗ 2012 года выделены следующие варианты НЭО молочной железы: НЭ карцинома высокодифференцированная, НЭ карцинома низкодифференцированная (мелкоклеточная карцинома) и инвазивная карцинома молочной железы с НЭ дифференцировкой.

По данным ВОЗ (2010 г.), истинная частота нейроэндокринных опухолей молочной железы в соответствии с критериями ВОЗ варьирует от 0,3% до 0,5%. Эти данные подтверждены двумя независимыми исследовательскими группами (Lopez-Bonet E и соавт., Gunhan-Bilgen I и соавт.) на основании пересмотра блоков опухолей молочной железы 1368 и 1845 пациенток соответственно [7,5].

Проведенное Ван Кримпеном исследование показало, что по этим же критериям нейроэндокринные опухоли отличаются от фокальной нейроэндокринной дифференцировки в случаях рака молочной железы [14]. К фокальной нейроэндокринной дифференцировке относят случаи, когда НЭ маркеры экспрессируются менее чем в 50% клеток. Фокальная нейроэндокринная дифференцировка не влияет на общую и безрецидивную выживаемость пациентов, хотя и выявляется почти в 12% случаев рака молочной железы (рис. 1).

Нейроэндокринные опухоли молочной железы чаще имеют низкую или среднюю степень злокачественности. Отмечается большое количество митозов, фокусы некрозов, часто встречаются опухолевые эмболы в лимфатических сосудах. Инвазивный рак с нейроэндокринной дифференцировкой (которая определяется иммуногистохимически) встречается особенно часто при муцинозной карциноме. Так, муцинозные карциномы, особенно гиперцеллюлярный вариант, составляют примерно четверть всех карцином молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой.

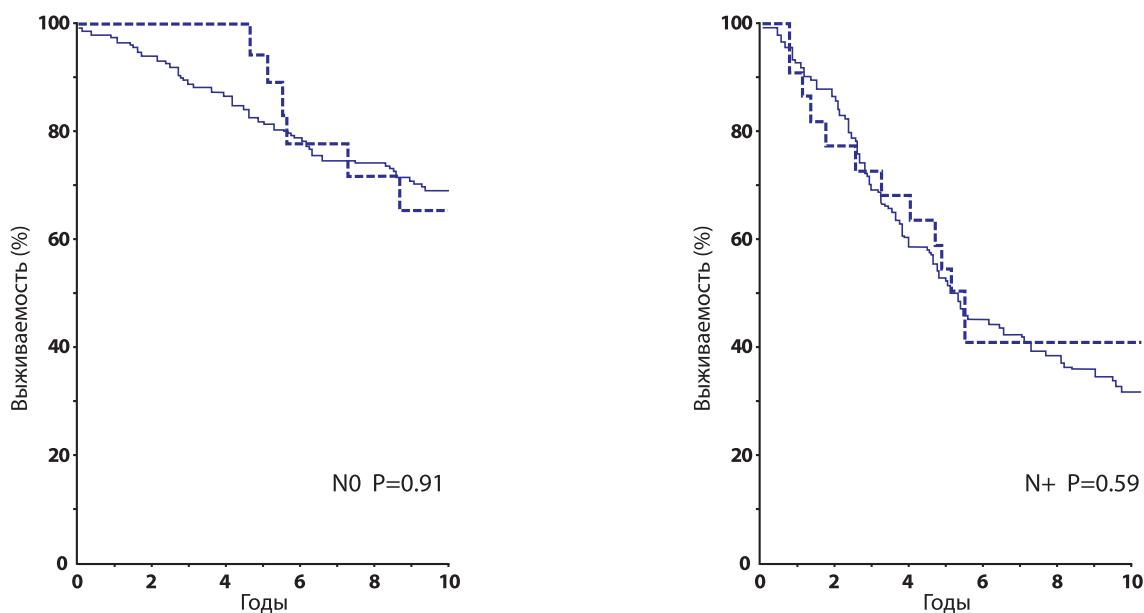


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток с фокальной нейроэндокринной дифференцировкой с поражением лимфатических узлов (рисунок справа) и без поражения лимфатических узлов (рисунок слева)

Для солидных, папиллярных карцином, имеющих нейроэндокринную дифференцировку, также характерна продукция муцина.

НЭО молочной железы классифицируют по системе TNM. Опухоль в размерах редко превышает 3 см. Ряд исследований, в том числе проведенные исследовательской группой Bing и соавт.,

показали, что на момент постановки диагноза нейроэндокринной опухоли молочной железы средний возраст пациенток почти на 10 лет старше возраста пациенток, больных «классическим» раком молочной железы [1]. НЭО молочной железы поражает и мужчин, но реже чем женщин, в соотношении 1:33 (табл. 1). Средний возраст

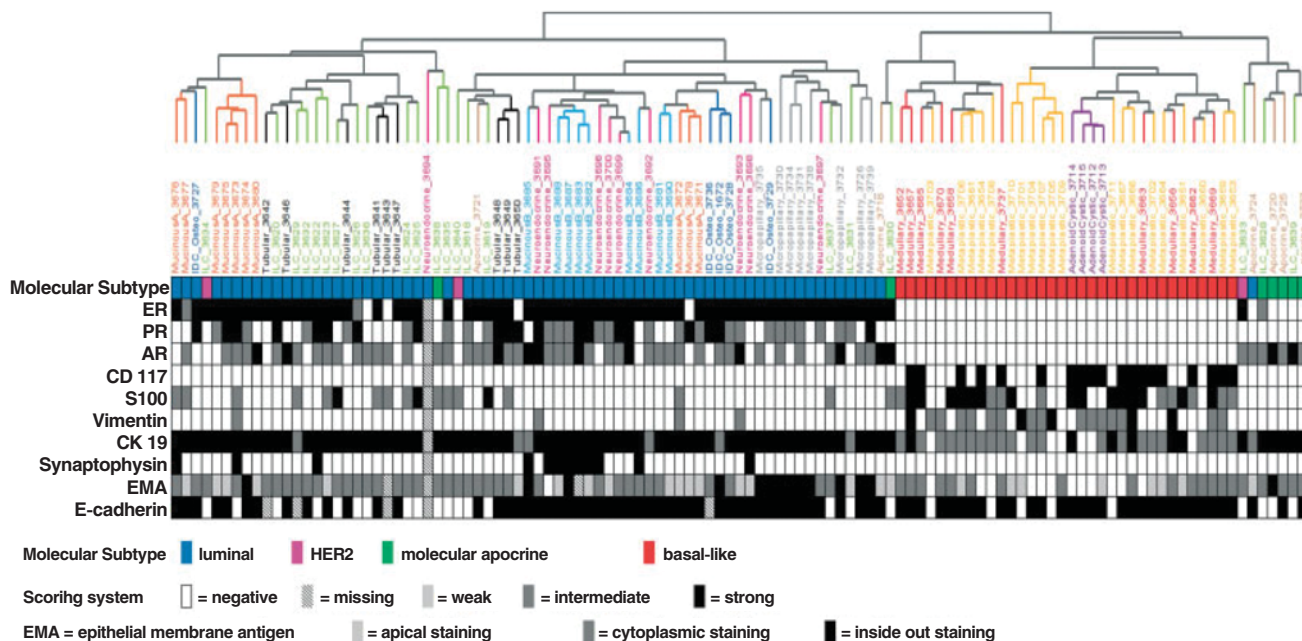


Рис. 2. Молекулярные подтипы особых гистологических вариантов опухолей молочной железы

пациенток на момент диагностики НЭО — 61,2 года. Более 70% пациенток на момент постановки диагноза находятся в постменопаузе.

Клинически и маммографически невозможно дифференцировать НЭО и «классический» рак молочной железы. Диагноз НЭО молочной железы устанавливается как случайная находка при выполнении ТАБ/кор-биопсии узлового образования молочной железы или при плавном гистологическом и ИГХ исследованиях операционного материала. Кроме того, диагноз первичной НЭО молочной железы требует расширенного диагностического поиска и исключения других экстра-маммарных очагов.

Большинство НЭО молочной железы экспрессируют рецепторы стероидных гормонов [1, 14]. Более чем 90% первичных НЭО молочных желез экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER) (табл. 2). Рецепторы прогестерона (PR) экспрессируют 75–80% первичных опухолей, в 48% случаях отмечается экспрессия рецепторов андрогенов (AR). Экспрессия AR чаще сопряжена с апокрино-

вой дифференцировкой (экспрессия GCDFP — 15), особенно в случае высокодифференцированных опухолей, и чаще наблюдается у пациенток старшей возрастной группы [13]. Существует предположение, что повышенный андрогенный фон в менопаузальный период может индуцировать продукцию апокриновых протеинов через активацию специфических рецепторов андрогенов. Экспрессия Her 2 отмечается достаточно редко, до 3% [17] (табл. 2).

В 2008 году в журнале патологии были опубликованы результаты анализа экспрессии генов, так называемых особых гистологических вариантов опухолей молочных желез: инвазивного долькового рака, тубулярного, муцинозного А, муцинозного В, нейроэндокринного, апокринного, протокового инфильтрирующего рака с гигантоклеточно остеокластной метаплазией, микропапиллярного, аденокистозного, метапластического и медулярного рака (рис. 2). Все изучаемые НЭО молочной железы принадлежали люминальному А типу [15].

Таблица 1

Демографические и клиничко-патологические характеристики пациенток с нейроэндокринными опухолями молочной железы и инфильтративным протоковым раком

	НЭО		Инвазивный рак неспецифического типа		P
	Число пациентов	%	Число пациентов	%	
	n=74		n=5165		
Средний возраст, годы	61,2±12,4		53,9±12,2		<0,001
Средний размер опухолевого узла, см	2,70±2,06		2,20±2,13		,04
Пол					NS
Женщины	72	97,3	5127	99,3	
Мужчины	2	2,7	38	0,7	
Менопаузальный статус					,007
Пременопауза	11	14,86	1706	33,03	
Перименопауза	1	1,35	173	3,35	
Постменопауза	53	71,62	3229	62,52	
НД	9	12,16	57	1,01	
AJCC TNM стадия					NS
I	25	34,25	178	34,81	
II	29	39,73	2118	41,01	
III	13	17,81	3229	21,2	
IV	6	8,22	57	2,98	

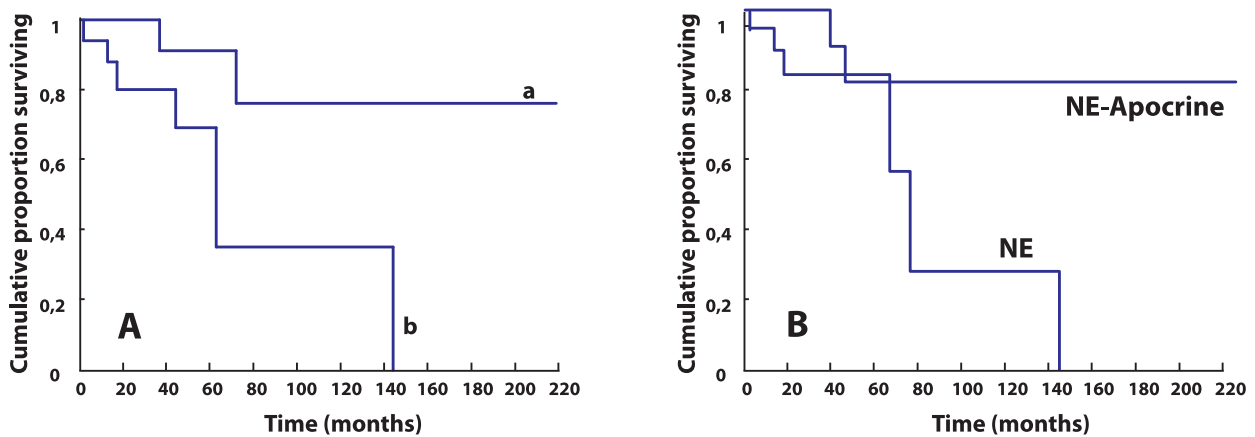


Рис. 3. Выживаемость больных НЭО молочной железы в зависимости от гистологического варианта (А) и апокриновой дифференцировки (В). а — муцинозная и солидно-папиллярная карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой. б — другие гистологические варианты НЭО

Гистологический вариант НЭО, безусловно, влияет на прогноз. Наилучший прогноз течения заболевания отмечается у пациенток, опухоли которых по последней классификации ВОЗ 2012 г. относятся к муцинозной карциноме с НЭ дифференцировкой и солидной папиллярной карциноме с НЭ дифференцировкой (рис. 3). В проведенном Sapino исследовании выживаемость коррелирует с продукцией муцина. Апокриновая дифференцировка также коррелирует с лучшим прогнозом НЭО молочной железы [13].

Bing Wei и соавт. проанализировали влияние гистологических вариантов на выживаемость и сравнили с таковой при инвазивном протоковом раке молочной железы [1]. В группе больных без

отдаленных метастазов при отсутствии благоприятных гистологических вариантов (муцинозная и солидно-папиллярная карцинома с НЭ дифференцировкой) была получена худшая общая и безрецидивная выживаемость больных НЭО молочной железы по сравнению с аналогичной группой больных инвазивным протоковым раком. На основании результатов исследования было четко показано, что НЭ дифференцировка — значимый и независимый предиктор низкой общей и безрецидивной выживаемости в группе пациенток без отдаленных метастазов (рис. 4).

Степень злокачественности также достоверно коррелирует с прогнозом НЭО молочной железы. Все пациенты, опухоль которых имела степень

Таблица 2

Степень злокачественности и рецепторный статус нейроэндокринных опухолей молочной железы

Исследование	Число пациентов	G1 (за исключением мелкоклеточной карциномы)	G2 (за исключением мелкоклеточной карциномы)	ER	PR	Her2
Righi et al., 2010	78	22	42	67	—	0
Zekioglu et al., 2003	12	—	—	11	11	1
Makretsov et al., 2003	10	2	7	7	7	1
Rovera et al., 2008	13	—	—	13	13	0
Lopez-Bonet et al., 2008	7	0	7	7	7	1
Richter-Ehrenstein et al., 2010	9	—	—	8	7	1
Wei et al., 2010	74	2	57	70	59	2
Общее количество	203	26	113	183	104	6
%		15,3	66,8	90	83	3

дифференцировки G1, пережили 13-летний срок наблюдения, в то время как выживаемость пациенток с новообразованиями со степенью дифференцировки G 3 не превысила шесть лет.

Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, безусловно, достоверно коррелирует с благоприятным прогнозом [13]. Однако нет данных, показывающих, что экспрессия рецепторов андрогенов достоверно влияет на прогноз заболевания.

НЭО метастазируют лимфогенно и гематогенно. Отдаленное метастазирование чаще происходит в кости, печень, легкие, головной мозг, плевру, аналогично как при «классическом» раке молочной железы. Однако метастазы в надпочечниках (13%) и оболочках спинного мозга (7%) встречаются чаще, чем при инвазивном протоковом раке молочной железы. Отдаленные метастазы в течение первых пяти лет реализуются у трети пациенток с НЭО молочной железы. В работах последних лет выявлены маркеры раннего метастазирования НЭО. Так, повышение уровня сывороточного хромогранина А и GCDFP-15 может быть использовано в ранней диагностике отдаленных метастазов [12].

Алгоритм лечения НЭО молочной железы не отличается от такового при инвазивном протоковом раке молочной железы. В зависимости от размера опухоли, ее локализации и местного распространения хирургическое лечение выполняется в объеме мастэктомии/ лампэктомии с биопсией сторожевого лимфатического узла и аксиллярной лимфодиссекцией (в случае поражения сигнального лимфоузла) и последующей дистанционной лучевой терапией.

Лучевая терапия достоверно улучшает общую выживаемость пациенток (медиана выживаемости 138 месяцев vs 80 месяцев), а также выживаемость без отдаленных метастазов (медиана выживаемости 138 месяцев vs 53 месяцев).

Проведение химиотерапии в адъювантном или неoadъювантном режимах, а также комбинация двух или трех методов лечения не показали улучшения выживаемости [1].

Отдельно несколькими словами охарактеризуем мелкоклеточный рак молочной железы. Это самая немногочисленная группа опухолей молочной железы имеет крайне неблагоприятный прогноз [6]. Данная группа опухолей морфологически схожа с мелкоклеточным раком других локализаций. В 50–75% случаев при небольших размерах первичной опухоли

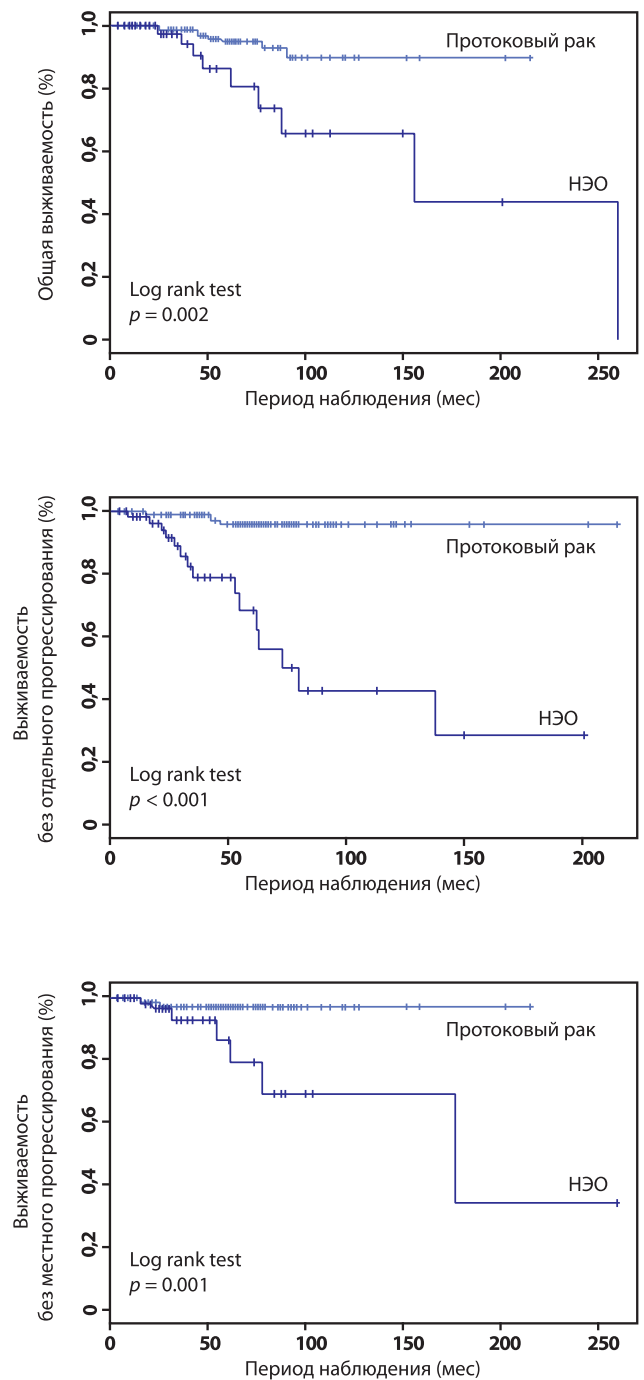


Рис. 4. Общая выживаемость, выживаемость без местного и отдаленного прогрессирования 63 пациенток с диагнозом НЭО молочной железы I–III стадии и больных инвазивным протоковым раком с аналогичными клинично-демографическими характеристиками

ли имеет место метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов и отмечается высокий процент ангиоваскулярной инвазии. В 70% случаев мелкоклеточный рак ассоциирован с протоковой

карциномой *in situ*. Экспрессия ER встречается в 35% случаев, Her-2 позитивные опухоли в литературе не описаны.

В заключение отметим, что скудность информации обусловлена тем, что, во-первых, эти опухоли встречаются редко и, во вторых, как нозология НЭО молочной железы признана ВОЗ только в 2003 году. НЭО молочной железы — это гетерогенная группа опухолей, отличающихся друг от друга своими морфологическими характеристика-

ми и прогнозом. Лечение первичных НЭО молочной железы проводится аналогично «классическому» раку молочной железы. На сегодняшний день не получено убедительных данных об эффективности химиотерапии или преимущества одного химиотерапевтического режима над другим. А назначение гормонотерапии пациентам с НЭО молочной железы оправданно как в адъювантной, так и лечебной целях в случае положительного рецепторного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bing W., Ding T., Xing Y., Wei W., Tian Z., Tang F., Abraham S., Nayeemuddin K., Hunt K., Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer*. 2010; 116:4463–73.
2. Bussolati G., Gugliotta P., Sapino A., Eusebi V. and Lloyd R.V. Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas («carcinoids») and normal tissue of the breast. *Am J Pathol*. 1985; 120:186–192.
3. Cubilla A.L., Woodruff J.M. Primary carcinoid tumor of breast. A report of eight patients. *Am J Surg Pathol*. 1977; 1:283–292.
4. Feyter F., Hartmann G. Uber die carcinoede Wuchsform des Carcinoma mammae, insbesondere des Carcinoma solidum (gelatinosum)mammae. *Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie*. 1963; 73:24–39.
5. Gunhan-Bilgen I., Zekioglu O., Ustin E.E., Memis A., Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol*. 2003; 13:788–93.
6. Latif N., Rosa M., Samian L., Rana F. An unusual case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast J*. 2010; 16:647–51.
7. Lopez-Bonet E., Alonso-Ruano M., Barraza G., Vazquez-Martin A, Bernado L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: Incidence, clinic-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep*. 2008; 20:1369–74.
8. Maluf H.M., Koerner FC. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review. *Virchows Arch*. 1994; 425:449–57.
9. Miramedly A., Pinder S.E., Lee A.H., Bell J.A., Hayes M., Huntsman D. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer. *Human Pathol*. 2003; 34:101–8.
10. Papotti M., Marci L., Finzi G., Capella C., Eusebi V., Busolati G. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: A study of 51 cases. *Semin Diagn Pathol*. 1989; 61:174–88.
11. Richter-Ehrenstein C., Arndt J., Buckendahl A.C., Euker J., Weichert W., Kasajima A., Schneider A., Noske A. Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors? *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 124:413–7.
12. Rovera F., Masciocchi P., Coglitore A., La Rosa S., Dionigi G., Marelli M., Boni L., Dionigi R. Neuroendocrine carcinomas of the breast. *Int J Surg*. 2008; (Suppl 1): S113–5.
13. Sapino A., Righi L., Cassoni P., Papotti M., Pietribiasi F., Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol*. 2001; 17:27–37.
14. Van Krimpen C., Elferink A., Broodman C.A., Hop W.C., Pronk A., Menke M. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study. *Breast*. 2004; 13:329–33.
15. Vogler E. Uber das basilare Helle-Zellen-Organ der menschlichen Brustdruse. *Klin Med*. 1947; 2: 159–168.
16. Weigelt B., Horlings H.M., Kreike B., et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008; 216:141–50.
17. Zekioglu O., Erhan Y., Ciris M., Bayramoglu H. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity. *Breast*. 2003; 12:251–7.