



## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Раскин Г.А.

*Заведующий патологоанатомическим отделением  
Медицинского института им. Березина Сергея (МИБС),  
д.м.н., профессор кафедры онкологии СПбГУ  
г. Санкт-Петербург*

23.10.2021

Москва

## История НЭО молочной железы

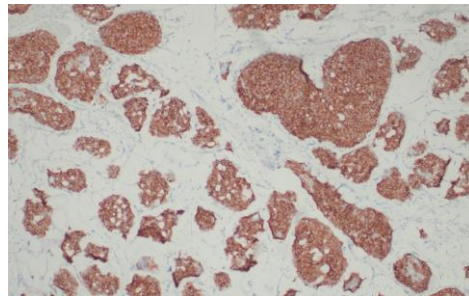
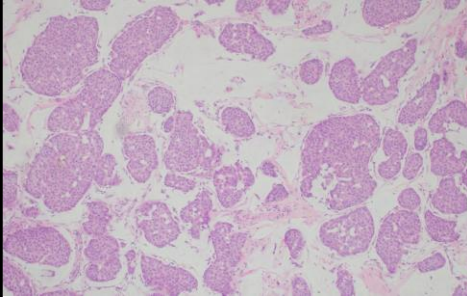


Friedrich Feyrter  
1885- 1973

Впервые было описано в муцинозном раке F. Feyrter и G. Hartmann в 1963 году, как инвазивная карцинома, схожая с кишечным карциноидом, основываясь на окраске серебром

**[ON THE CARCINOID GROWTH FORM OF THE CARCINOMA MAMMAE, ESPECIALLY THE CARCINOMA SOLIDUM (GELATINOSUM) MAMMAE]**

## Муцинозный рак



Синаптофизин

Собственные данные

## Происхождение НЭО в молочной железе

The Breast (1995) 4, 143-146  
© Pearson Professional Ltd 1995

**THE  
BREAST**

**Absence of neuroendocrine cells in fetal and adult mammary glands. Are neuroendocrine breast tumours real neuroendocrine tumours?**

P. Viacava, M. Castagna and G. Bevilacqua  
Institute of Pathology, University of Pisa, Via Roma 57, 56126 Pisa, Italy

**SUMMARY.** Some human breast carcinomas show features of neuroendocrine differentiation. The histogenesis of these tumours is debated especially because of the difficulty in locating neuroendocrine cells in normal mammary glands. The aim of this study was to search for neuroendocrine cells in two series of adult and fetal normal mammary glands.

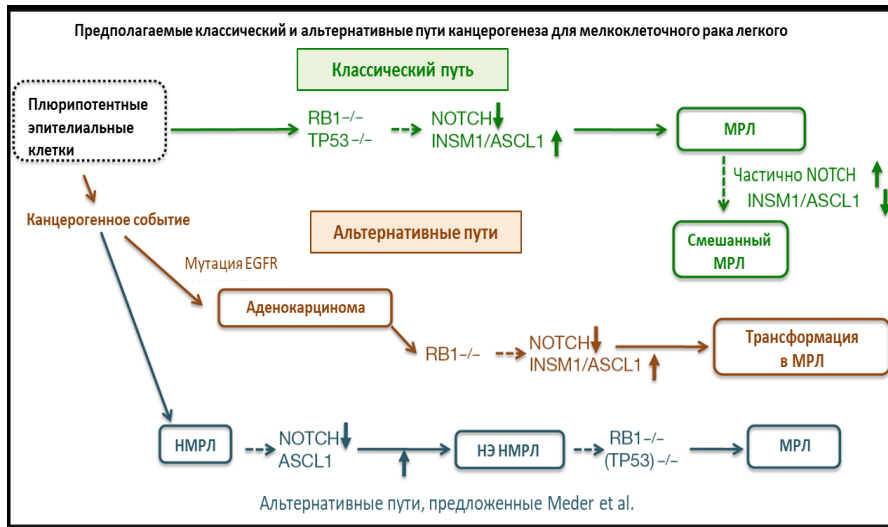
Eight female fetus breasts of gestational age between 24 and 37 weeks and 27 cases of normal adult breast tissues were investigated. Paraffin sections of formalin fixed samples were studied by Grimelius stain and immunohistochemistry using the monoclonal antibody anti-chromogranin A. An ultrastructural study was performed on a fetal mammary gland at the 37th week of gestation.

Our results showed no histochemical, immunohistochemical and ultrastructural evidence of neuroendocrine differentiation in normal cells of fetal and adult mammary glands. The absence of neuroendocrine cells during mammary gland development indicates that the neuroendocrine part of a mammary cancer does not originate from a normal counterpart but that it is the result of a neuroendocrine differentiation during neoplastic progression.

При изучении фетальной молочной железы и молочной железы у взрослых нейроэндокринных клеток в норме не было выявлено.

НЭО молочной железы- это результат нейроэндокринной дифференцировки в процессе канцерогенеза.

## Нейроэндокринная трансформация



Takaaki Ito et al. TCR, 2016

## Классификация ВОЗ НЭО молочной железы

### WHO 2003

- СOLIDная нейроэндокринная карцинома.
- Атипичная карциноидная опухоль.
- Мелкоклеточный/ овсяноклеточный рак
- Крупноклеточный нейроэндокринный рак.

### WHO 2012

Карцинома с нейроэндокринными чертами:

- Нейроэндокринная опухоль, высокодифференцированная.
- Нейроэндокринный рак, низкодифференцированный (мелкоклеточный рак).
- Рак с нейроэндокринной дифференцировкой.

### WHO 2019

Нейроэндокринноклеточные неоплазии:

- Нейроэндокринная опухоль, неспецифицированная.
- Нейроэндокринная опухоль, Grade 1.
- Нейроэндокринная опухоль, Grade 2.
- Нейроэндокринная карцинома, неспецифицированная.
- Нейроэндокринный рак, мелкоклеточный.
- Нейроэндокринный рак, крупноклеточный.

## WHO 5th Vs. WHO 4th

Current WHO 5th Edition Classification	Prior WHO 4th Edition Classification	Morphology	IHC	Molecular features
Neuroendocrine tumor	Carcinoma with neuroendocrine differentiation Neuroendocrine tumor, well-differentiated ("carcinoid-like")	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 or 2 nuclei</li> <li>Cellular solid nests of cells</li> <li>Delicate fibrovascular stroma</li> <li>Polygonal, spindle, plasmacytoid cells</li> <li>Classic "carcinoid-like" features rare</li> </ul>	NE markers+ ER+ (>90%) PR± HER2- GATA3+	Luminal molecular subtype Low frequency of <i>TP53</i> and <i>PIK3CA</i> mutations Enrichment in chromatin remodeler mutations ( <i>ARID1A</i> , <i>ATRX</i> ) Enrichment in transcription factor mutations ( <i>TBX3</i> , <i>FOXA1</i> ) Low frequency of concurrent 1q gains and 16q losses
Neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine tumor, poorly differentiated/ small cell carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 nuclei</li> <li>Morphology identical to small cell carcinoma and large cell carcinoma counterparts in lung</li> </ul>	<i>Small cell carcinoma:</i> NE markers + ER+ (30%-50%) PR± HER2- TTF-1± Ki-67 > 90% <i>Large cell carcinoma:</i> ???	<i>Small cell carcinoma:</i> Co-occurring <i>TP53</i> and <i>RB1</i> alterations <i>Large cell carcinoma:</i> ???

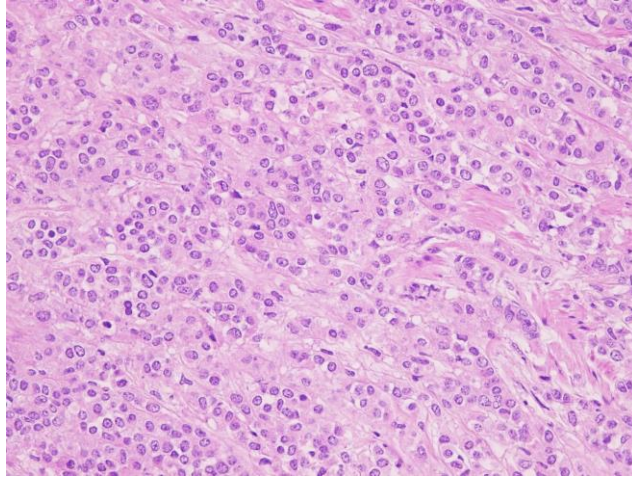
Pareja F., D'Alfonso T.M. The Breast J., 2020

## Рак с нейроэндокринной дифференцировкой

- Сомнительное значение.
- Применимо только к неспециальному типу.
- Нельзя использовать в специальных типах: муцинозном раке, солидном папиллярном раке, дольковом раке и др. – где экспрессия нейроэндокринных маркеров типичное явление.
- Не надо использовать нейроэндокринные маркеры в случае, если нет подозрения на нейроэндокринную опухоль.

WHO, 2019

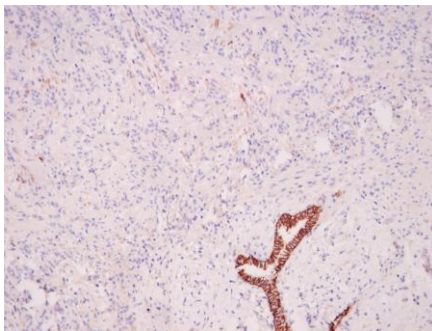
## Дольковый рак



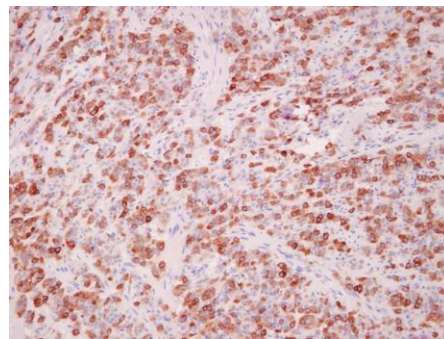
Собственные данные

9

## Дольковый рак



Е-кадхерин



Синаптофизин

Собственные данные

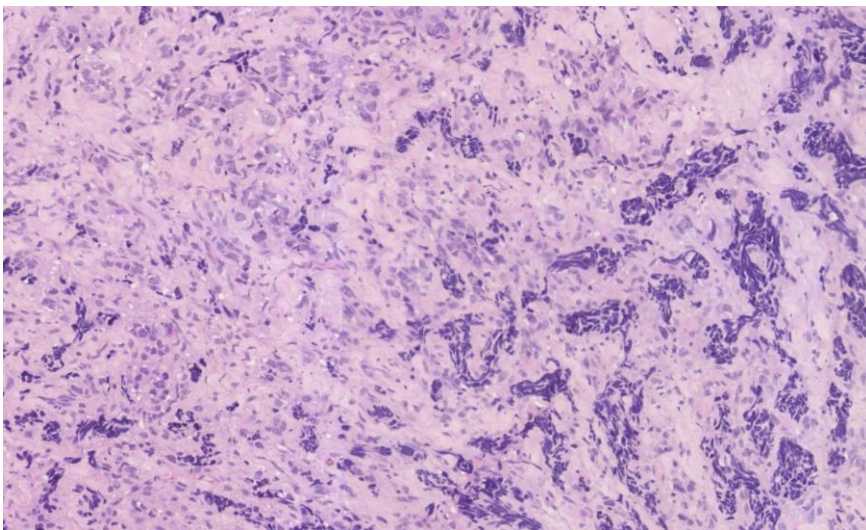
10

## Нейроэндокринноклеточные неоплазии

- Большинство представляют смешанные НЭН, состоящие из НЭК и рака неспециального типа. Для этого нейроэндокринная неоплазия должна составлять 10-90%.
- Если >90% НЭН, то второй компонент не учитывается.
- Если <10% НЭН, то в заключении значится основная опухоль с упоминанием нейроэндокринного компонента.

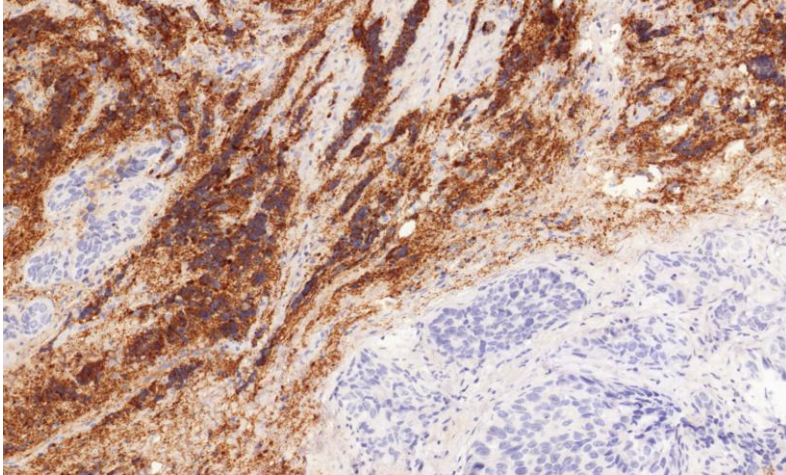
WHO, 2019

## Смешанный мелкоклеточный рак



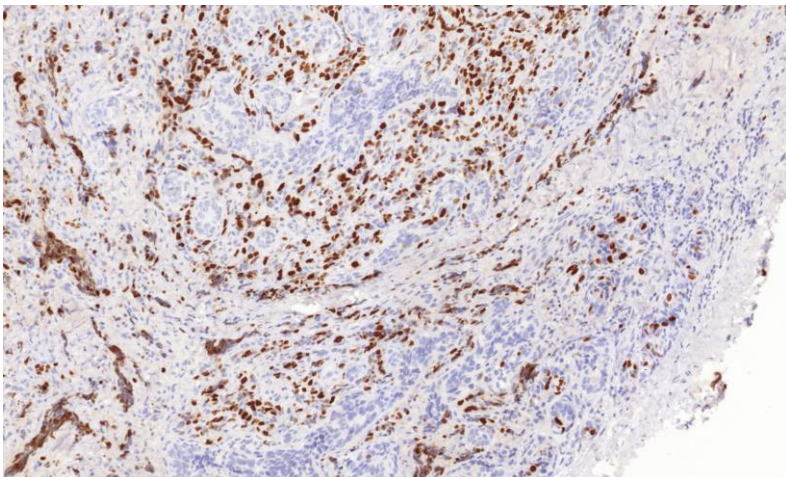


## Смешанный мелкоклеточный рак



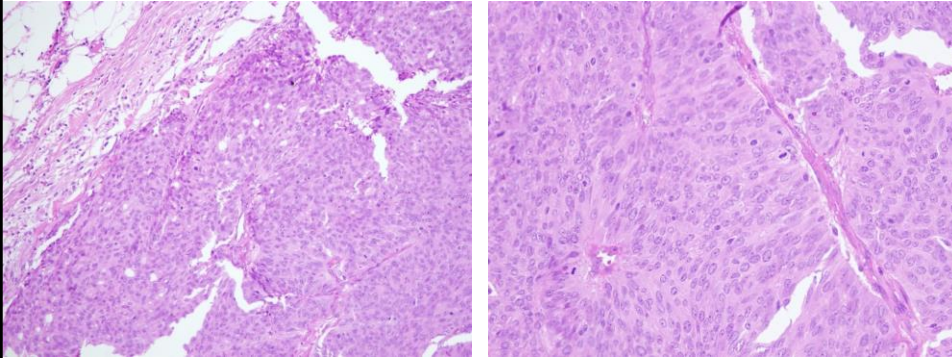
Хромогранин А

## Смешанный мелкоклеточный рак



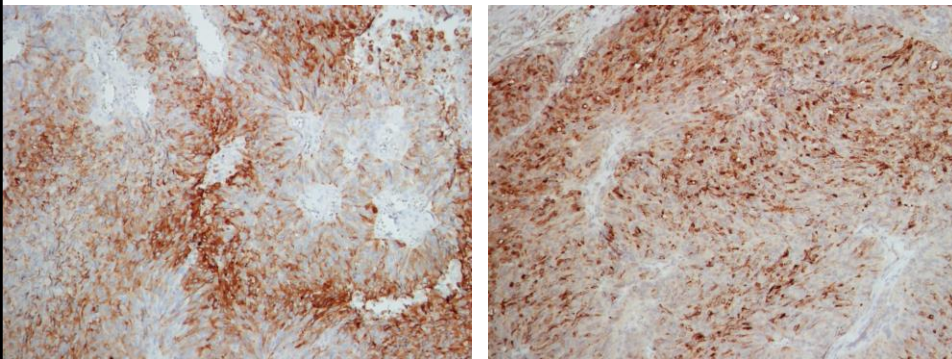
Ki-67

## Крупноклеточный нейроэндокринный рак молочной железы



Собственные данные

## Крупноклеточный нейроэндокринный рак молочной железы



Синаптофизин

Хромогранин А

Собственные данные



## Нейроэндокринный рак молочной железы

- Мелкоклеточный рак составляет 0,1% от рака молочной железы, 3-10% экстрапульмонарного мелкоклеточного рака. Крупноклеточный нейроэндокринный рак крайне редко.
- Прогноз лучше, чем МКРЛ, но хуже, чем рак молочной железы неспециального типа. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке молочной железы не влияет на выживаемость. Данных по лечению крупноклеточного нейроэндокринного РМЖ нет.

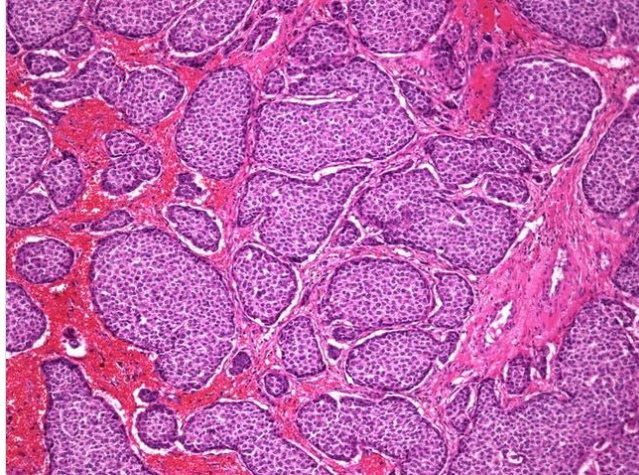
WHO, 2019

## Нейроэндокринная опухоль молочной железы

- <1% опухолей молочной железы.
- 50% случаев были классифицированы как карциномы с нейроэндокринной дифференцировкой, согласно классификации ВОЗ 2012 г.
- 50-70 лет.
- Grade 1, Grade 2 и НЭО NOS. Нет четкого обозначения разделения по Grade, но говорится о Ноттингемской системе.

WHO, 2019

## Нейроэндокринная опухоль молочной железы



Webpathology.com

## Нейроэндокринные неоплазии молочной железы

- Не бывает карциноидного синдрома
- НЭО МЖ генетически отличаются от НЭО других локализаций, часто сопровождаются мутациями ATRX и ARID1a.
- НЭК МЖ часто сопровождаются потерей RB1 и мутацией p53.

Pareja F., D'Alfonso T.M. The Breast J., 2020

## Метастазы в молочную железу

- 1-2% опухолей молочной железы.
- В случаях известной первичной опухоли, метастазы в молочную железу развиваются через 1 месяц – 15 лет.
- В 30% случаев метастаз в молочную железу является первичным проявлением заболевания.

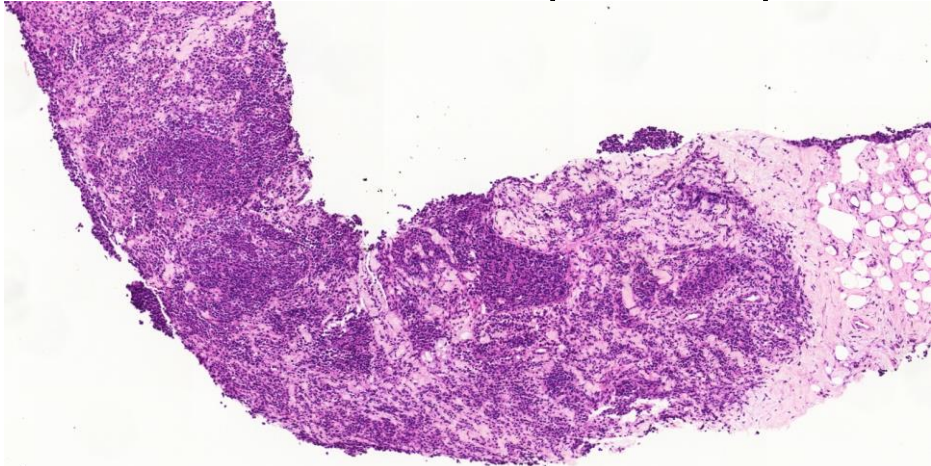
(Boutis A.L. et al., 2006; WHO, 2012, 2019).

## Подозрение на метастаз

- Опухоль другой локализации в анамнезе (\*мнение автора).
- Необычный гистологический паттерн опухоли.
- Отсутствие рака In situ.
- Преобладание перидуктального и перилобулярного распределения опухоли. Множественные эмболы в лимфатических сосудах.
- Трижды-негативный рак.

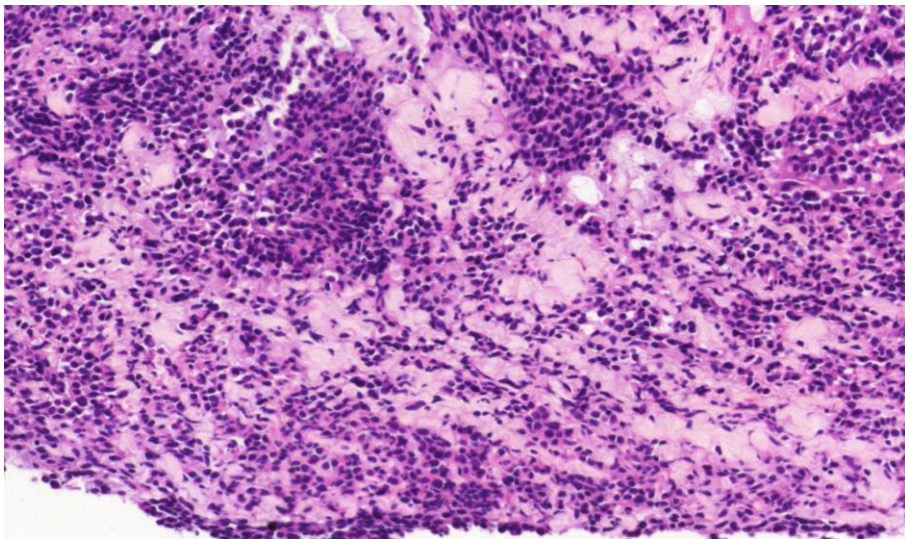
WHO, 2019

## Метастаз атипичного карциноида легкого в молочную железу



Собственные данные

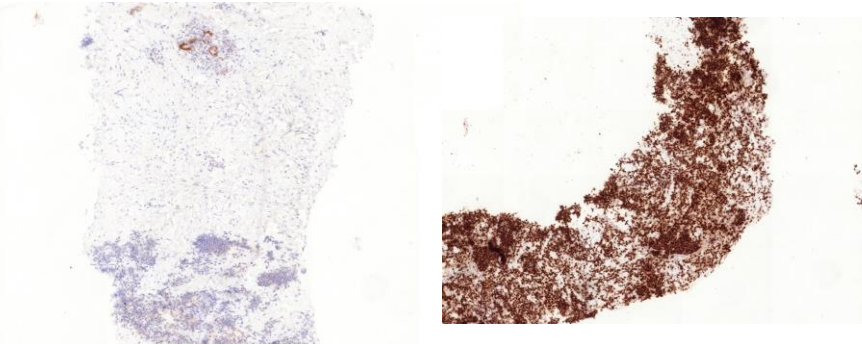
## Метастаз атипичного карциноида легкого в молочную железу



Собственные данные



## Метастаз атипичного карциноида легкого в молочную железу

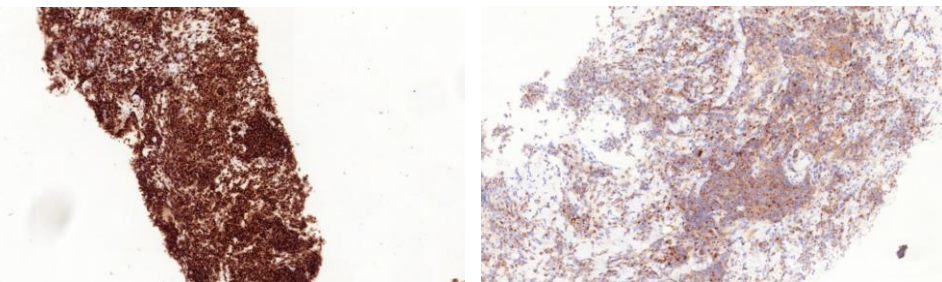


ER

TTF1

Собственные данные

## Метастаз атипичного карциноида легкого в молочную железу



Синаптофизин

Хромогранин А

Собственные данные

## Резюме

- НЭО молочной железы – редкое заболевание.
- Важно помнить, что не только НЭО могут иметь нейроэндокринную дифференцировку.
- Нельзя интерпретировать в специальных типах рака молочной железы экспрессию нейроэндокринных маркеров как нейроэндокринную дифференцировку.

27

