Neuroendocrine breast tumors: our experiences and a review of the literature

Nöroendokrin meme kanseri vakalarımız ve literatürün gözden geçirilmesi

Ezgi Altinsoy[1], Serdar Culcu[2], Ferit Aydin[2]

[1]Manisa Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
[2]SBU Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi:16.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.02360

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri dünyada en sık görülen ikinci kanser türüdür. Meme kanserinin en sık görülen tipi invaziv duktal karsinomdur. Memenin nöroendokrin differansiasyon gösteren tümörleri ise daha nadir görülür ve 2003'ten itibaren Dünya Sağlık Örgütü nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserlerini sınıflamaya sokmuştur. Farklı serilerde farklı oranlar bildirilmiştir. Bu yazımızda kliniğimizde son 4 yıl içerisinde nöroendokrin meme kanseri tanısı alan 21 hastamızı sunduk.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2015-2019 yılları arasındaki 4 yıllık sürede nöroendokrin differansiasyon gösteren meme kanseri tanısı alıp, opere edilen 21 hasta değerlendirildi.
BULGULAR: Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında 1015 hastaya meme kanseri tanısı kondu ve bunların 21'i nöroendokrin meme kanseri tanısı aldı (%2.07).
TARTIŞMA ve SONUÇ: Nöroendokrin meme tümörleri, sıklığı konusunda bir konsensus oluşmamış olsa da 2003'ten itibaren Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına girmiş bir meme kanseri türüdür. Onkolojideki son gelişmeler ve hedefe yönelik tedavi planları, tümör hücrelerinin moleküler biyolojilerinin çok önemli olduğunu göstermiştir.
Anahtar Kelimeler: nöroendokrin tümör, meme kanseri, karsinoid tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the second most common cancer type in the world. The most frequent type of breast cancer is invasive ductal carcinoma. However neuroendocrine tumors of the breast are uncommon and World Health Organization(WHO) defined and classified neuroendocrine differantiated breast tumors as a different type in 2003. There are different frequency rates in literature. In this study we reported 21 patients who had been diagnosed with neuroendocrin breast cancer in our clinic between 2016 and 2019.
METHODS: In this study we reported 21 patients who had been diagnosed and operated with neuroendocrine differantiated breast cancer between 2015 and 2019 in Dr Abdurrahman Yurtaslan Training and Research Hospital.
RESULTS: 1015 patients had been diagnosed with breast cancer between 2016 and 2019 in our clinic and 21 of them%2.07) were neuroendocrine differantiated breast cancer.
DISCUSSION AND CONCLUSION: However there is not a consensus about its frequency neuroendocrine breast tumors are defined and classified by who in 2003 as a different type of breast tumor. The recent progress in technology and targeted therapies shows us the importance of defining the molecular biology of the tumor cells.
Keywords: neuroendocrin tumor, breast cancer, carcinoid tumor

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Çok sayıda patolojik varyantı bulunmaktadır. %80 oranında invaziv duktal karsinom görülür. Ancak daha nadir de olsa memede görülen başka bir invaziv karsinom türü de memenin nöroendokrin tümörüdür.

Diğer solid tümörlerin aksine nöroendokrin tümörler birçok doku ve organdan kaynaklanabilir. Viseral organlardan, genelde de akciğer ya da gastrointestinal sistemden kaynaklanır ve uzak metastaz sık görülür. Genelde yüksek gradeli küçük hücreli

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ezgi Altinsoy Manisa şehir Hastanesi Manisa - Türkiye
e-mail: ezgialtinsoy@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

karsinomlardır. Bazıları fonksiyonel olup sekresyon yapar ve çeşitli klinik tablolara neden olabilir.

Memenin nöroendokrin tümörü ise ilk kez 1963'te Feyrter ve Hartmann tarafından tarif edilmiştir (1). 1977'de Cubilla ve Woodruff ilk vaka serisini sunmuş ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserleri memenin primer karsinomları olarak tanımlamıştır (2). Nöroendokrin meme tümörleri genelde müsinoz karsinom ve solid papiller karsinomun hiperselüler varyantlarıdır (3). Memenin nöroendokrin tümöründe tanı genel olarak kanser hücresinde mikroskopik olarak nöroendokrin mimarinin saptanması ve kromogranin A, sinaptofizin gibi nöroendokrin markerlerin pozitif olması ile konur. Nöron spesifik enolaz ve CD56 da bakılabilir ama ilk ikisi kadar sensitif ve spesifik değildir (4). 2003 yılındaki Dünya Sağlık Örügütü meme kanseri sınıflamasında tanının nöroendokrin belirteçlerin %50'den fazla olması ile konulacağı belirtilmiştir, 2012 yılındaki versiyonda ise bu alt limit kaldırılmış ve nöroendokrin belirteçlerin varlığının yeterli olduğu belirtilmiştir. Yine 2012 sınıflamasına göre 3 tipi vardır: 1) İyi diferansiye (Karsinoid benzeri) nöroendokrin tümör 2) Kötü diferansiye/küçük hücreli nöroendokrin tümör 3) Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv meme karsinomu (5). Klinik ve radyolojik olarak invaziv duktal karsinomdan ayırt edilemezler. Diğer meme neoplazmları gibi memede ele gelen sertlik en sık bulgudur (4). Genelde postmenapozal dönemde 6. ve 7. dekadlarda görülür. Sıklıkla kadınlarda görülmekle beraber erkeklerde de görüldüğüne dair az sayıda vaka bildirilmiştir (6,7,8). Çok az sayıdaki vakada ACTH, norepinefrin ya da kalsitonin gibi hormonların sekresyonu ve buna bağlı bulgular görülmüştür (5).

Bu yazıda amacımız kliniğimizde tanı koyduğumuz nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserli 21 hastamızı sunmak ve bulgularımızı literatürdeki verilerle karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve Yöntem

Bu çalışmada Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2019 yılları arasındaki 4 yıllık sürede nöroendokrin meme kanseri tanısı konup, opere edilen 21 hasta ele alındı ve hasta yaşı, cinsiyeti; tümör boyu, evresi, mikroskopik ve immunhistokimyasal özellikleri, yapılan operasyon ve sağkalım açısından incelendi. Daha sonra elde edilen bulgular literatür ile kaşılaştırıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında 1015 hastaya meme kanseri tanısı kondu ve bunların 21'i nöroendokrin meme kanseri tanısı aldı (%2.07). Nöroendokrin meme tümörü tanısı alan hastaların tamamı kadındı ve ortalalama yaş 64.3'tü (40-81). 21 hastadan biri neoadjuvan tedavi alırken diğer hastalar neoadjuvan tedavi gerekmeksizin opere edildiler. 9 hastaya modifiye radikal mastektomi, 6 hastaya meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi ve 6 hastaya basit mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların hiçbirinde sentinel nodda metastaz saptanmadığı için bu hastalara aksiller diseksiyon yapılmadı. 21 hastanın 6'sında bir ya da daha çok lenf nodunda (1-33) metastaz saptandı (%28.6). Ortalama tümör boyutu 3.66 cm idi (1.2-7.5). Hastaların 5'inde müsinöz, birinde de solid papiller varyant saptandı. Östrojen reseptörü (ER) hastaların tamamında pozitifti(%100) ve progesteron reseptörü(PR) 21 hastanın 19'unda pozitifti(%90.5). Hastaların tamamında sinaptofizin pozitifti (%100) ve 21 hastanın 8'inde kromogranin pozitif olarak saptandı (%38). Hastaların 11'i grade 2 (%52.4), 10'u grade 3'tü(%47.6). C-erbB2 skoru 16 hastada 0 (%76.2), bir hastada 1(%4.8), iki hastada 2(%%9.5), iki hastada da 3'tü(%%9.5). Hastaların ortalama takip süreleri 19.1 aydı (4-47 ay). Bu takip süresi içerisinde 19 hasta hastalıksız takip edilirken 2 hastadan biri sonradan gelişen metastatik pankreas adenokarsinomu nedeniyle, diğeri ise malignite dışında bir hastalık nedeniyle kaybedildi. Pankreas adenokarsinomu nedeniyle kaybedilen hasta meme kanseri operasyonu sonrası en çok sayıda lenf metastazı sayısına (33) sahip olan hasta idi.

TARTIŞMA

Nöroendokrin meme tümörleri submukozal nöroendokrin hücrelerden köken alır. Diğer

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ezgi Altinsoy Manisa şehir Hastanesi Manisa - Türkiye
e-mail: ezgialtinsoy@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

invaziv meme tümörlerinden sadece patolojik olarak ayrılabilir. Memede nöroendokrin hücreler bulunmadığından pluripotent kök hücrelerden köken aldığına inanılmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda normal meme dokusunda az sayıda da olsa nöroendokrin hücre saptanmıştır. (9,10) Ancak bu kanıyı desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (11,12). Memede nöroendokrin kanserlerin dışında nöroendokrin farklılaşması olan hiperplastik ya da benign lezyonlar görülmemesi ikinci görüşün daha olası olduğunu düşündürmektedir. Over ve prostat dokularında da nöroendokrin hücre olmamasına rağmen nöroendokrin tümör oluşabilmesi de aynı yolla açıklanabilir. Literatürde en sık 6. ve 7. dekadlarda görüldüğü bildirilmiştir, bizim çalışmamız da 64.3'lük yaş ortalamasıyla bu bulguyu desteklemektedir.

Nöroendokrin meme tümörlerinin varlığı yıllardır bilinmesine rağmen sıklığı konusunda bir fikir birliği elde edilememiştir. 2003 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri sınıflamasında tanının nöroendokrin belirteçlerin %50'den fazla olması ile konulacağı belirtilmiş, 2012 yılındaki versiyonda ise bu alt limit kaldırılmış ve nöroendokrin belirteçlerin varlığının yeterli olduğu belirtilmiştir. Yine 2012 sınıflamasına göre 3 tipi vardır: 1) İyi diferansiye(Karsinoid benzeri) nöroendokrin tümör 2) Kötü diferansiye/küçük hücreli nöroendokrin tümör 3) Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv meme karsinomu(5). Bu nedenle çeşitli serilerde görülme sıklığı farklı verilmektedir. Bogina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nöroendokrin belirteçler için eşik değer %10 kabul edilmesine rağmen toplamda 1232 hastada %10.4 oranında nöroendokrin diferansiyasyon saptandığı ve bu vakaların sadece %34'üne ilk aşamada doğru tanı konulduğu gösterilmektedir. Çalışmanın tartışma kısmında yazar eşik değer %1'e çekildiğinde oranın %54'e çıktığını ifade etmektedir (13). Yine de tüm literatür gözden geçirildiğinde nöroendokrin meme tümörlerinin görülme sıklığını %0.3'le %20 arasında değişen oranlarda bildirildiği görülmüştür. Bizim serimizde ise bu oran %2.07'dir. Bu bulgular hangi tümörlerin bu sınıflamaya gireceği konusunda kafa karıştırıcı olsa da 2012 Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri sınıflamasında 3. grup yani nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserleri başlığı altında bu mimari yapının az ya da çok meme kanseri alt tipleri içerisinde birçok tümörde görülebileceği ve önerilenin bu tümörleri sınıflamanın öncelikle asıl aşikar olan histolojik alt tipe göre yapılması olduğu belirtilmektedir. Örneğin bir solid papiller karsinomda aynı zamanda nöroendokrin belirteçler varsa bu tümörün nöroendokrin diferansiyasyon gösteren solid papiller karsinom olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (3). Bizim çalışmamızda da 21 hastadan 5'inde müsinöz birinde de solid papiller varyant gözlenmiştir. Bu tümörlerin gerçek sıklığının belirlenmesi ve hastalığın doğru tanımlanması geliştirilecek hedef tedavilerin doğru uygulanması açısından çok kıymetlidir.

47 hastayı içeren bir çalışmada ortalama yaş 69 bulunmuştur ve bu 47 hastanın 30'unun iyi diferansiye, 7'sinin kötü diferansiye/küçük hücreli ve 10'unun nöroendokrin diferansiyasyonlu meme kanseri olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 12'sinde uzak metastaz saptanmıştır. Yine bu çalışmada hastaların tamamının Luminal A ya da Luminal B olduğu gösterilmiştir (14). Yine 18 vakanın incelendiği başka bir restrospektif çalışmada da bütün vakaların luminal tipte olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamının luminal tipte olması bu bulguları desteklemektedir. Bir çalışmada 9 yıllık bir dönemde tanı konulan 36 vaka incelenmiş ve bu vakaların 5'inde multifokalite gözlenmiştir (16).

Nöroendokrin tümörlerde senkron ve metakron tümör oranı daha yüksek olduğundan nöroendokrin meme tümörleri saptandığında da senkron ve metakron tümör araştırması dikkatle yapılmalıdır.

Memede özellikle iyi diferansiye nöroendokrin tipte tümör saptandığında bunun başka bir nöroendokrin tümörün metastazı olup olmadığına dikkat edilmelidir. Meme tümörlerinin %1 den azını metastazlar oluşturur ve genelde hematolojik metastaz ya da diğer memeden metastaz vardır. Bu metastazların da sadece %1-2'si nöroendokrin tümörlerin metastazıdır. Ama yine de memenin nöroendokrin tümörü tanısı konulmadan önce nöroendokrin tümör metastazı olasılığı mutlaka dışlanmalıdır. (17,18) 2016'da yayınlanan bir çalışmada Mohanty ve arkadaşları geriye dönük 23 yıllık vakaları taramış, 22 adet

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ezgi Altinsoy Manisa şehir Hastanesi Manisa - Türkiye
e-mail: ezgialtinsoy@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

memeye metastaz yapmış nöroendorin tümör vakasını incelemiş ve 22 hastanın 3'ünde başlangıçta hastalara yanlışlıkla primer meme kanseri tanısı konulduğunu göstermişlerdir (19). Başka bir çalışmada bu yanlış tanı oranının %44 gibi yüksek bir seviyede olduğu açıklanmıştır (18). Tümörün beraberinde in situ duktal karsinom olması, CK7, GCDFP-15 ve mammaglobin açısından pozitif olması bu tümörün memenin nöroendokrin tümörü olduğunu destekleyen önemli kanıtlardır (19). Memeye metastaz yapan nöroendokrin tümörlerin %10'unda özellikle müllerian kaynaklı tümörlerde ER pozitif olabilir fakat bu boyanma primer meme kanserine göre oldukça zayıf olacaktır. Gata3 ve GCDFP-15 kullanılarak tanı kesinleştirilebilir (19,20)

Bir çalışmada metastatik nöroendokrin meme kanseri olan 5 vaka sunulmuş ancak bu metastazlarda kromogranin ve sinaptofizin pozitif olduğundan meme kaynaklı olmayan nöroendokrin tümörle karıştığı gözlenmiştir. Bu nedenle böyle vakalarda dikatli olmak ve ER ve Gata3 yardımı ile ayırıcı tanıyı yapmak doğru tedavinin verilmesi açısından önemlidir (21). Ancak üretelyal karsinomlarda da her iki belirtecin pozitif olabilceği unutulmamalıdır (16). O yüzden primeri bilinmeyen nöroendokrin tümör metastazı görüldüğünde kaynağın meme kanseri olabileceği unutulmamalıdır. Bir vakada primeri bilinmeyen perianal, kemik ve pelvik lezyonları olan ve primeri bilinmeyen karsinoid tm olarak değerlendirilen bir hastanın 2 yıl sonra meme ca olduğu ortaya çıkmıştır (22). Yine başka bir vakada nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanseri olgusunda pankreasa metastazı gözlenmiş ancak hastanın meme kanseri olduğu bilindiğinden tanıda yanlışlık olmamıştır (23). Nöroendokrin tümörlerde genelde platin tabanlı standart tedavi uygulanmakta ve bu tedavinin toksik yan etkileri olabilmektedir. Bu nedenle tümörün meme kaynaklı olduğunu tespit etmek önemlidir.

Nöroendokrin ve nöroepitelyal hücre gelişiminde INSM 1(insülinoma ilgili protein 1) ve OTP (orthopedia homeobox protein) denilen transkripsiyon faktörleri önemli rol oynamaktadır. OTP genelde akciğerin nöroendokrin tümörlerinde çalışılmış ve kötü prognozla beraber olduğu gösterilmiştir ancak diğer nöroendokrin tümörlerde prognoza etkisi çalışılmamıştır. Bir çalışmada INSM 1, nöroendokrin difernsiyasyon gösteren meme kanserlerinin %71.4'ünde pozitif bulunmuştur. OTP ise vakaların hiçbirinde tespit edilememiştir. Aynı çalışmada Kromogranin A %71.4, sinaptofizin %85.7 ve CD56 %71.4 oranında pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanseri olgularında INSM 1'in belirteç olarak kullanılabileceği ve diğer belirteçlerden daha hassas olabileceği ifade edilmektedir (24). Moleküler belirteçlerin geliştirilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir. Onkolojide hedefe yönelik tedavi ve kişiselleştirilmiş genom kaynaklı tedavi uygulamaları hızla arttığından tümörlerin moleküler biyolojisini doğru belirlemek ve tümörlerde immunhistokimyasal çalışmalar yapmak çok önemlidir.

Özellikle iyi diferansiye nöroendokrin meme tümörleri saptandığında literatürde çok az sayıdaki vakada dahi olsa ACTH, norepinefrin ya da kalsitonin gibi hormonların sekresyonu ve buna bağlı bulgular görüldüğü unutulmamalı bu nedenle bu vakalarda hormonal analiz yapılması gerektiği konusunda da dikkatli olunmalıdır (5).

Tedavide 1. ve 3. gruplar konvansiyonel meme kanseri gibi tedavi edilirken; kötü diferansiye/küçük hücreli tip akciğerin küçük hücreli kanserine benzer bir tedavi alır. Hormonoterapiye reseptör durumuna göre karar verilir. Daha önce yapılan 2 çalışmada memenin nöroendokrin tümörlerinde hormonal tedavi ve radyoterapi alan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın, bu tedavileri almayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve kemoterapi alan hastalarda da genel ve hastalıksız sağkalımın almayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, akla memenin nöroendokrin tümörlerinin de diğer nöroendokrin tümörler gibi kemoterapiye dirençli olduğunu ya da uygulanan tedavilerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir. (25,26) Cerrahi tedaviye lezyonun yeri ve evresine göre karar verilmektedir. Prognoz konusunda bir anlaşma sağlanamamıştır. Memenin nöroendokrin tümörlerinde invaziv duktal karsinoma göre anlamlı olarak daha yüksek lokal ve uzak rekürrens oranları saptanmıştır (25). Moleküler çalışmalar ve gen çalışmaları yapılmakta ve memenin nöroendokrin tümörlerindeki mutasyonlar araştırılmaktadır. Bu da hedefe

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ezgi Altinsoy Manisa şehir Hastanesi Manisa - Türkiye
e-mail: ezgialtinsoy@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

yönelik tedavinin geliştirilmesi için çok önemlidir. (27, 28, 29, 30) Bazı çalışmalarda kötü prognoz ve kemoterapiye direnç bildirilse de (25, 31) iyi prognozun bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (32, 33, 34). Yapılan bazı çalışmalarda ise memenin nöroendokrin tümörlerinde diğer meme kanserlerine kıyasla prognoz açısından fark olmadığı gösterilmiştir (13, 35, 36). Bizim çalışmamızda da ortalama 19 aylık takip süresinde nöroendokrin meme tümörüne bağlı ölüm görülmemekle beraber bu takip süresinin görece kısa olması çalışmayı kısıtlayan faktörlerden biridir. Ayrıca tüm hastalarda Gata3 ya da GCDFP-15 gibi diğer nöroendokrin tümör belirteçlerinin incelenip tümör davranışlarıyla ilgisinin araştırılacağı ileri çalışmalara da ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Nöroendokrin meme tümörleri, sıklığı konusunda bir konsensus oluşmamış olsa da 2003'ten itibaren Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına girmiş bir meme kanseri türüdür. Onkolojideki son gelişmeler ve hedefe yönelik tedavi planları, tümör hücrelerinin moleküler biyolojilerinin çok önemli olduğunu göstermiştir. Nöroendokrin meme tümörlerinin diğer meme tümörlerine göre prognozu konsunda da anlaşma sağlanamamıştır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Feyrter F, Hartmann G. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the carcinoma solidum (Gelatinosum) mammae. Frankf Z Pathol. 1963;73:24-39
2. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumour of the breast: a report of eight patients. Am J Surg Pathol. 1977;4(1):283-292
3. Tan PH, Schnitt SJ, van de Vijver MJ, et al. Papillary and neuroendocrine breast lesions: the WHO stance. Histopathology. 2015;66(6):761-770
4. Inno A, Bogina G, Turazza M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. Oncologist. 2016;21(1)28-32
5. Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ, eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, France: IARC Press;2012:62–63. World Health Organization Classification of Tumours; vol 4.
6. Wang J, Wei B, Albarracin CT et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. BMC Cancer. 2014;14:147–156
7. Jundt G, Schulz A, Heitz PU et al. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1984;404:213–221
8. Papotti M, Tanda F, Bussolati G et al. Argyrophilic neuroendocrine carcinoma of the male breast. Ultrastruct Pathol. 1993;17:115–121
9. Bussolati G, Gugliotta P, Sapino A, et al. Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas ("carcinoids") and normal tissue of the breast. Am J Pathol. 1985;120(2):186-192
10. Kimura N, Yoshida R, Shiraishi S, et al. Chromogranin A and chromogranin B in noninvasive and invasive breast carcinoma. Endocr Pathol. 2002;13(2):117-122
11. Partanen S, Syrjänen K. Argyrophilic cells in carcinoma of the female breast Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1981;391(1):45-51
12. 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. 1987;2(1):73-77
13. Bogina G, Munari E, Brunelli M, Bortesi L. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome Histopathology. 2016;68(3):422-32
14. Lavinge M, Menet E, Tille JC, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. Mod Pathol. 2018;31(1):68-82
15. Marchio F, Geyer FC, Ng CK. The Genetic Landscape of Breast Carcinomas with Neuroendocrine Differentiation. J Pathol. 2017; 241(3):405-419
16. Ellis CL, Chang AG, Cimino-Mathews A, et al. GATA-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma of the urinary bladder. Am J Surg Pathol. 2013;37:1756-1760
17. Schnitt SJ, Collins L. Biopsy interpretation of the breast, 2nd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2013;51-95.
18. Perry KD, Reynolds C, Rosen DG, et al. Metastatic neuroendocrine tumour in the breast: a potential mimic of in-situ and invasive mammary carcinoma. Histopathology. 2011;59:619–630
19. Mohanty SK, Kim SA, DeLair DF, et al. Comparison of metastatic neuroendocrine neoplasms to the breast and primary invasive mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. Mod Pathol. 2016;28:788-798
20. Sapino A, Righi L, Cassoni P, et al. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. Mod Pathol. 2001;14(8):768–776
21. Cloutier J, Thompson ED, Cimino-Mathews A, et al. Metastatic breast cancer simulating well-differentiated neuroendocrine neoplasms of visceral organs. Hum Pathol. 2018;82:76-86
22. Hennessy BT, Gilcrease MZ, Kim E, et al. Breast carcinoma with neuroendocrine differentiation and

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ezgi Altinsoy Manisa şehir Hastanesi Manisa - Türkiye
e-mail: ezgialtinsoy@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

myocardial metastases. Clin Breast Cancer. 2007;7:892-894
23. Christensen L, Mortensen MB, Detlefsen S. Breast carcinoma with unrecognized neuroendocrine differentiation metastasizing to the pancreas: a potential diagnostic pitfall. Int J Surg Pathol. 2016;24:463-467
24. Roy M, Buehler DG, Zhang R, et al. Expression of Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) and Orthopedia Homeobox (OTP) in Tumors with Neuroendocrine Differentiation at Rare Sites. Endocr Pathol. 2019;30(1):35-42
25. Wei B, Ding T, Xing Y, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinct subtype of aggressive mammary carcinoma. Cancer. 2010;116(19):4463-4473
26. Brask JB, Talman MM, Wielenga VT. Neuroendocrine carcinoma of the breast-a pilot study of a Danish population of 240 breast cancer patients. APMIS. 2014;112(7)585–592
27. Ang D, Ballard M, Beadling C, et al. Novel mutations in neuroendocrine carcinoma of the breast: Possible therapeutic targets. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015;23:97-103
28. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: Opportunities, challenges and limitations. Nat Rev Cancer. 2009;9:550–562
29. Herbert C, Lassalle G, Alcouffe C, et al. Approaches targeting the FGF-FGFR system: A review of the recent patent literature and associated advanced therapeutic agents. Pharm Pat Anal. 2014;3:585–612
30. Marton I, Knezevic F, Ramic S, et al. Immuno-histochemical expression and prognostic significance of HIF-1a and VEGF-C in neuroendocrine breast cancer. Anticancer Res. 2012;32:5227–5232
31. Tian Z, Wei B, Tang F, et al. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. Hum Pathol. 2011;42(8):1169-1177
32. López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, et al. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. Oncol Rep. 2008;20(6):1369-1374
33. Zekioglu O, Erhan Y, Ciriş M, Bayramoglu H. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity. Breast. 2003;12(4):251-257
34. Rovera F, Masciocchi P, Coglitore A, et al. Neuroendocrine carcinomas of the breast. Int J Surg. 2008;6:113-5
35. Miremadi A, Pinder SE, Lee AH, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology. 2002;40(3):215-222
36. Makretsov N, Gilks CB, Coldman AJ, et al. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer. Hum Pathol. 2003;34(10):1001-1008

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Ezgi Altinsoy Manisa şehir Hastanesi Manisa - Türkiye
e-mail: ezgialtinsoy@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi