



ANAIS IV CONGRESSO NACIONAL DE CIÊNCIAS E EDUCAÇÃO



Editora Chefe: Karidja Kalliany Carlos de Freitas Moura

Projeto Gráfico/ Designer: Antônio Laurindo de Holanda Paiva Filho e Edvaldo Rodrigues

Júnior

Diagramação e Editoração: Marina Evelyn da Costa Soares Publicação: Faculdade Católica do Rio Grande do Norte. FCRN, Faculdade Católica do Rio Grande do Norte Praça Dom João Costa, 511 - Bairro Santo Antônio.

Mossoró/RN | CEP 59.611-120

(84) 3318-7648

E-mail: extenção@catolicadorn.com.br

Site: www.catolicadorn.com.br

Catalogação da Publicação na Fonte Associação Santa Teresinha de Mossoró Biblioteca Dom Mariano Manzana

#### C749a

Congresso Nacional de Ciência e Educação (4 : 2023: Mossoró, RN). .

Anais do IV Congresso Nacional de Ciência e Educação [recurso eletrônico]: Educação e Felicidade :da poética do ser à arte de viver / Editora Chefe: Karidja Kalliany Carlos de Freitas Moura. - Mossoró, RN: FCRN, 2023.

Dados eletrônicos (1 arquivo PDF : ca 6,6 Mb)

Evento realizado de 18 à 21 de Setembro de 2023.

Ciências Sociais - Evento.
 Afetividade - Evento.
 Pesquisa Científica - Evento.
 Moura, Karidja Kalliany Carlos de Freitas.
 Título.

CDD:300

Bibliotecária: Andreana T. Veloso CRB 15/0999

Os conteúdos e as opiniões externadas nesta obra são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Todos os direitos de publicação e divulgação em língua portuguesa estão reservados à FCRN

- Faculdade Católica do Rio Grande do Norte e aos organizadores da obra.

## APRESENTAÇÃO DO EVENTO

O IV CONCED - Congresso Nacional de Ciência e Educação, abordou, no período de 18 a 21 de setembro de 2023, o tema: "Educação e felicidade: Da poética do ser à arte de viver". A temática central ressalta a educação a partir da felicidade do viver em busca de transformar o homem a partir da apropriação de conhecimentos científicos, com o intuito de perpetuar tais conhecimentos por gerações, a fim de que conheçam técnicas e se apropriem para conduzir cultura e fazer história, no espaço e tempo em que se vive, dentro da comunidade de maneira afetiva.

É sabido que a educação é o caminho mais profícuo para o crescimento pessoal e profissional de qualquer pessoa, é por ela e para ela que todos os esforços desse grande evento foram despendidos. O processo de educar ultrapassa os livros e as teorias, vai além daquilo que é escrito e tece para si uma série de conexões, de modo a promover relações e afetos.

O IV CONCED, com enfoque na iniciação científica, confirma o nosso desejo de diálogo com outros saberes, considerando que o diálogo é o caminho mais viável para os processos de autoafirmação e reconhecimento das diferenças, elementos essenciais para a convivência em um mundo cada vez mais plural.

Os grupos temáticos deram sustentação ao tema central, promovendo discussões, reflexões e novas formas de pensar, estimular o envolvimento da comunidade discente e docente na pesquisa científica, sendo esta fonte essencial na busca e apreensão de novos conhecimentos, apontando as diretrizes para o desenvolvimento dos trabalhos acadêmicos e científicos apresentados nos artigos deste livro.

Comissão Organizadora

# TUMOR NEUROENDÓCRINO PRIMÁRIO DE MAMA: uma revisão sistemática da literatura

Carolina Coelho Nogueira Diógenes<sup>1</sup>

Lara Andrade Rosado<sup>2</sup>

Marcella Louize Araujo Duarte<sup>3</sup>

Karidja Kalliany Carlos de Freitas Moura <sup>4</sup>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças, com comportamentos distintos, o que lhe confere as mais diversas manifestações clínicas, diferentes padrões genéticos e consequentes diferenças terapêuticas e prognósticas. Apresenta elevada incidência em mulheres no mundo. A despeito disso, ainda existem subtipos pouco conhecidos, como é o caso do Tumor Neuroendócrino de Mama (TNEM). Tumores neuroendócrinos são originários de células neuroendócrinas que podem ocorrer em diversos sistemas orgânicos, sendo mais comum no sistema gastrointestinal e pulmonar. O TNEM não possui incidência bem estabelecida como também prognóstico, mas possivelmente é subdiagnosticado, visto o alto custo para rastreio e diferenciação dessa enfermidade.

De acordo com definição mais recente de TNEM da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019, caracterizam-se por apresentar mais de 90% de características histológicas neuroendócrinas (NE) ou expressão de marcador NE, excluindo carcinoma papilífero sólido e subtipo hipercelular de carcinoma mucinoso. Além disso, há também o Carcinoma Inflamatório de Mama - NST com características neuroendócrinas, definido por apresentar menos de 90% de características histológicas NE ou expressão de marcador NE 10-90%: invasivo misto (NST ou outro tipo especial) e NECs < 10: NST invasivo ou outros tipos especiais. São subdivididos em NET, os bem diferenciados, e NEC, pouco diferenciados (NECs de células pequenas; NECs de células grandes).

Realizou-se uma revisão sistemática de literatura através de sites como PubMed, UpToDate, Scielo, utilizando os descritores câncer de mama e tumor neuroendócrino de mama.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Médica, Mastologista, E-mail: caroldiogenesmasto@gmail.com

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Estudante de medicina da Universidade Potiguar, Natal, RN, Brasil. E-mail: laraarosado1@gmail.com

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Estudante de medicina da Universidade Potiguar, Natal, RN, Brasil. E-mail: marcellaladuarte@gmail.com

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Professora Doutorada em Ciências (UFERSA) e Coordenadora de Pesquisa e Extensão da Faculdade Católica do Rio Grande do Norte. E-mail: extensao@catolicadorn.com.br

Foram usados como critérios de inclusão relatos de casos e revisões de literatura, a fim de sistematizar o conhecimento acerca dessa entidade rara. Dito isso, o objetivo com este artigo é revisar e reunir as evidências científicas atuais acerca do tumor neuroendócrino primário da mama.

#### 2 MÉTODO

O artigo teve como objetivo revisar e reunir as evidências científicas atuais acerca do tumor neuroendócrino primário da mama. Assim sendo, realizou-se uma revisão sistemática de literatura através de sites como PubMed, UpToDate, Scielo, utilizando os descritores câncer de mama e tumor neuroendócrino de mama. Foram usados como critérios de inclusão relatos de casos e revisões de literatura, a fim de sistematizar o conhecimento acerca dessa entidade rara. Devido sua baixa incidência e necessidade tecnológica de alto custo, o conhecimento sobre esses tumores ainda são, além de intrigantes, limitados.

#### **3 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Os tumores neuroendócrinos são mais frequentes no trato gastrointestinal e no pulmão, fato que levanta a discussão sobre se tratar de um câncer de mama ou um tumor neuroendócrino manifestando-se na mama. O carcinoma de mama com diferenciação neuroendócrina foi descrito pela primeira vez em 1963, mas apenas foi reconhecido pela OMS em 2003 através da manifestação das seguintes características: origem epitelial; morfologia semelhante às dos tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal pulmão e expressão de marcadores neuroendócrino em mais de 50% das células tumorais. Esta classificação foi revisada posteriormente em 2012 e 2019, sendo essa última a mais atual.

A histogênese do TNEM deriva da transformação neuroendócrina de células neoplásicas mamárias, mantendo semelhanças com tumores neuroendócrinos de outros sítios e, por isso, pode levantar dúvidas se é um tumor de origem primária ou secundária. Dessa forma, quando um tumor neuroendócrino é detectado na mama, inicialmente descarta-se origem secundária antes de presumir ser primário da mama. A origem primária pode ser corroborada pela evidência histológica da presença de um componente ductal in situ e/ou a imunohistoquímica apresentar positividade para CK7 e negativas para TTF-1 e CK20 (ADAMS; DYSON; BARTHELMES, 2014). Soma-se a isso o fato de tumores moderadamente

diferenciados apresentarem expressão positiva para receptores hormonais (OZDEMIR, 2021).

O tumor neuroendócrino (TNE) é caracterizado por secretar hormônios e apresentar crescimento lento. Em geral, originam-se no sistema endócrino difuso, podendo causar a síndrome carcinóide, a qual pode manifestar sintomas à distância da lesão, tais como rubor cutâneo, diarreia secretória e broncoespasmo. Por, em geral, ter seu avanço arrastado, seu potencial metastático ainda não é bem estabelecido. Um estudo epidemiológico publicado pelo Journal Of cancer em 2016, demonstra que o prognóstico entre os pacientes com metástase não é bom, visto que, a sobrevida média foi de 19 meses em pacientes de TNE com sítio primário conhecido, mas foi de apenas 11 meses em 9% dos pacientes com TNE com localização primária desconhecida (RIIHIMÄKI et al., 2016). É válido ressaltar que o quadro tende a ser silencioso, com relativo atraso para o diagnóstico e, quando estabelecido, ser revelado junto a um quadro metastático demonstrando uma maior gravidade, esse deve ser investigado realizando uma tomografia computadorizada (TC).

Os tumores neuroendócrinos podem ser estadiados, mas devem ser especificados em: tumores neuroendócrinos bem diferenciados (TNEs) e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (NECs). Segundo a classificação publicada pela OMS em 2022 sobre tumores neuroendócrinos, os TNEs são geralmente tabelados como G1, G2 e G3 com base na proliferação, enquanto os NECs são, por definição, de alto grau; enfatiza-se a importância do Ki67 como ferramenta de classificação e graduação. A relevância clínica da classificação adequada é explicada e a importância da função hormonal é examinada, incluindo a produção de hormônios eutópicos e ectópicos. As ferramentas disponíveis aos patologistas para classificação incluem os biomarcadores convencionais de linhagem e diferenciação neuroendócrina, INSM1, sinaptofisina, cromograninas e receptores de somatostatina (SSTRs), mas também inclui fatores de transcrição que podem identificar o local de origem de uma lesão metastática, que a fonte primária até o momento era desconhecida, bem como hormônios, enzimas e queratinas que desempenham um papel na correlação funcional e estrutural.

O reconhecimento de TNEs altamente proliferativos e bem diferenciados resultou na necessidade de biomarcadores que possam distinguir esses TNEs G3 de NECs. E, ainda que essa classificação seja de grande valia, por hora não foi visto uma que cite de forma específica o tumor neuroendócrino de mama. Como foi citado acima, as metástases podem se espalhar por todo o corpo, por isso, é necessário investigar se o tumor neuroendócrino de mama já não é uma repercussão dos sítios mais comuns já mencionados. Para TNPM, atualmente, o estadiamento deve seguir o habitual para o câncer de mama, associado ao PET/CT DOTA-68Ga específico

para identificar lesões com secreção de somatostatina.

Os receptores de somatostatina são receptores expressos por células de tumores neuroendócrinos no pulmão, próstata, trato gastrointestinal e mama, que possui efeitos inibitórios na secreção hormonal e efeitos antiproliferativos, sendo um potencial alvo terapêutico (IRELLI et al., 2020). No entanto, o uso de análogos da somatostatina para manejo da síndrome carcinoide é considerado controverso (KAMEI; SHIGUIHARA; ARAÚJO, 2020). Visto isso, pode-se considerar que ainda existe um longo caminho a ser percorrido quando se fala sobre tratamento de tumores neuroendócrinos.

No que diz respeito às manifestações clínicas e radiológicas do TNEM não parecem diferir dos demais subtipos de cânceres de mama. No entanto, a associação com secreção papilar sanguinolenta já foi objeto de estudo. Uma publicação feita por Kawasaki *et al.* (2012) com o objetivo de estudar a relação entre secreção papilar sanguinolenta com TNEM apresentou o seguinte resultado: 89 pacientes com secreção papilar sanguinolenta foram examinados histologicamente através de biópsia por agulha ou ressecção cirúrgica, o diagnóstico patológico foi carcinoma em 55 casos (61,8%). Entre os 55 carcinomas, 24 (43,6%) eram tumores neuroendócrinos e 31 (56,4%) eram carcinomas ductais sem diferenciação neuroendócrina ou focal. Assim, TNEM representaram 27,0% (24/89) de todas as lesões diagnosticadas histopatologicamente em casos com descarga papilar sanguinolenta.

É importante comentar sobre os achados em exames de imagem, de acordo com a Revista Brasileira de Radiologia publicou em 2014, o carcinoma neuroendócrino não tem características imagiológicas particulares, sendo em muitos casos os achados sobreponíveis aos de outros tipos de tumores mamários. Na mamografia, podem apresentar-se como lesões bem circunscritas, sem microcalcificações associadas, mimetizando lesões benignas. Estes aspectos são concordantes, a lesão pode se traduzir por nódulo de média densidade, com contornos bem definidos e sem microcalcificações.

Na ecografia, estes tumores podem apresentar-se como lesões sólidas ou com componente cístico, de morfologia irregular, limites mal definidos e vascularização aumentada. A avaliação ecográfica revela também um nódulo sólido hipoecogênico, com morfologia irregular e contornos mal definidos, sem componente cístico. A RM demonstrou, como em outros casos descritos na literatura, uma lesão de morfologia irregular com realce intenso e precoce em anel, com características morfológicas e cinética de captação concordantes com lesão maligna. Dessa forma, o tumor neuroendócrino de mama é uma entidade rara, no entanto, não pode deixar de ser considerada um diagnóstico diferencial entre os nódulos de mama.

## **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Devido sua baixa incidência e necessidade tecnológica de alto custo, o conhecimento sobre esses tumores ainda são pouco comentados, ainda que o curso seja bastante intrigante. Atualmente, grande parte da literatura disponível advém de relatos de casos clínicos ou séries de casos. Uma vez que ainda não existem diretrizes claras que norteiam o diagnóstico e a terapêutica desses, logo, gera a dúvida se ele além de raro, também é subdiagnosticado, é válido ressaltar que essa falta de clareza foi um dos grandes desafios desse artigo. O prognóstico permanece um tópico de discussão na literatura, alguns evidenciam que são ofensivos, outros referem um bom prognóstico, ainda não há um consenso sobre os principais sítios de metástase desse câncer. Por isso, é imperativo estudos genéticos e histopatológicos que facilitem o diagnóstico e estabeleçam uma terapêutica apropriada.

### REFERÊNCIAS

ADAMS, R.W.; DYSON, P.; BARTHELMES, L. Neuroendocrine breast tumours: breast cancer or neuroendocrine cancer presenting in the breast?. **The Breast**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 120-127, abr. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.11.005.

GALLO, Marco; CAMPIONE, Severo; VITO, Valentina di; FORTUNATI, Nicoletta; LOCALZO, Fabio; MESSINA, Erika; RUGGERI, Rosaria Maddalena; FAGGIANO, Antongiulio; COLAO, Annamaria Anita Livia. Primary Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: still open issues. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-7, 26 jan. 2021. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.610230.

IRELLI, Azzurra; SIRUFO, Maria Maddalena; MORELLI, Luca; D'UGO, Carlo; GINALDI, Lia; MARTINIS, Massimo de. Neuroendocrine Cancer of the Breast: a rare entity. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1452, 13 maio 2020. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051452.

KAMEI, Douglas Jun; SHIGUIHARA, Rafael Shinmi; ARAÒJO, Fernando Romani de. Neuroendocrine tumor of the small intestine: case report. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 1-2, 18 maio 2020. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020190001e1492.

KAWASAKI, Tomonori *et al.* High prevalence of neuroendocrine carcinoma in breast lesions detected by the clinical symptom of bloody nipple discharge. **The Breast**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 652-656, out. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.01.016.

KAYADIBI, Yasemin; ERGINOZ, Ergin; CAVUS, Gokce Hande; KURT, Seda Aladag; OZTURK, Tulin; VELIDEDEOGLU, Mehmet. Primary neuroendocrine carcinomas of the

breast and neuroendocrine differentiated breast cancers: relationship between histopathological and radiological features. **European Journal Of Radiology**, [S.L.], v. 147, p. 110148, fev. 2022. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110148.

OZDEMIR, Ozlem. Neuroendocrine Differentiated Breast Cancer Cases: a retrospective analysis and literature review. **Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin Of Sisli Hospita***l*, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-7, 2021. Kare Publishing. http://dx.doi.org/10.14744/semb.2021.66503.

RIIHIMÄKI, Matias; HEMMINKI, Akseli; SUNDQUIST, Kristina; SUNDQUIST, Jan; HEMMINKI, Kari. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *International* **Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 139, n. 12, p. 2679-2686, 9 set. 2016. Wiley.

SUN, Hongna; DAI, Shuang; XU, Junnan; LIU, Linan; YU, Jiaxing; SUN, Tao. Primary Neuroendocrine Tumor of the Breast: current understanding and future perspectives. **Frontiers In Oncology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-10, 25 maio 2022. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.848485.

PATEL, Gaurav; BIPTE, Sandeep. Updates in primary neuroendocrine breast carcinoma – A case report and review of literature. Journal Of Cancer Research And Therapeutics, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 1528, 2020. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/jcrt.jcrt\_176\_19.

TREVISI, Elena; LASALVIA, Anna; DANIELE, Lorenzo; BRIZZI, Maria Pia; ROSA, Giovanni de; SCAGLIOTTI, Giorgio V.; MAIO, Massimo di. Neuroendocrine breast carcinoma: a rare but challenging entity. **Medical Oncology,** [S.L.], v. 37, n. 8, p. 1-8, 25 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s12032-020-01396-4.

