

Tumor Neuroendócrino bem diferenciado do pâncreas de comportamento maligno

Well-differentiated neuroendocrine tumor with malignant behaviour

Joana Couto¹, Ana Paula Santos¹, Raquel Martins¹, Cristina Sanches², Diamantino Gomes², Hugo Duarte³, Teresina Amaro⁴, Isabel Torres¹

¹ Serviço de Endocrinologia e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

² Serviço de Cirurgia Oncológica e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

³ Serviço de Medicina Nuclear e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

⁴ Serviço de Anatomia Patológica e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

Correspondência: Joana Couto · Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia FG do Porto · Rua Dr. António Bernardino de Almeida · 4200-072 PORTO · joanamcouthotmail.com

RESUMO

As neoplasias endócrinas do pâncreas (NEP) são raras, constituindo 1-10% de todas as neoplasias pancreáticas. Em 2010, a OMS, propôs uma classificação destas neoplasias com base no grau (determinado pelo índice de proliferação) e no estadiamento (*grading* e *staging*) que não inclui a categoria «tumor de potencial maligno incerto», presente na classificação de 2004. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 59 anos, à qual foi incidentalmente descoberto uma NEP. Foi submetida a pancreatectomia total e o exame histopatológico mostrou Tumor neuroendócrino bem diferenciado de potencial maligno incerto (OMS 2004), G1, pT2NxMx, Estadio IB (TNM, AJCC/UICC). Sete anos após o diagnóstico inicial, perante uma elevação significativa da CgA, foi realizada ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT que revelou a presença de metástase hepática única. Foi submetida a ressecção da lesão, cujo exame histológico confirmou tratar-se de metástase do tumor neuroendócrino previamente diagnosticado. Actualmente não apresenta evidência de recidiva. Este caso de uma doente com um tumor neuroendócrino pancreático não funcionante, G1 (OMS 2010), que desenvolveu metastização hepática após um longo período de follow-up, ilustra a importância de um relatório anatómico-patológico adequado. Para além do grau e do estadiamento TNM, características como a presença de invasão vascular, perineural e necrose devem ser valorizadas, já que terão importância na estratificação prognóstica e consequente *follow-up* dos doentes, uma vez que parecem determinar o comportamento biológico do tumor. Como se considera que todos os Tumores Endócrinos Pancreáticos (TEPs) têm potencial maligno (OMS 2010), o follow-up a longo prazo será recomendável.

PALAVRAS-CHAVE

Neuroendócrino; Tumor; Pâncreas; OMS.

ABSTRACT

Pancreatic endocrine neoplasms (PENs) are uncommon, representing 1-10% of all pancreatic neoplasms. In 2010, the WHO proposed a classification based on tumor grade (proliferation index) that does not include the category «tumor of uncertain behaviour» (WHO 2004). The authors

describe the case of a 59 year-old-woman with an incidentally discovered PEN. She was submitted to surgery and the histopathologic examination revealed a well-differentiated neuroendocrine tumor confined to the pancreas with uncertain behaviour (WHO 2004). Seven years after surgery facing a significant CgA elevation, a ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT showed one liver metastasis (segment IV). The resection of the lesion was performed, and the histopathologic examination confirmed its neuroendocrine nature. At present time there is no evidence of recurrence. This case report of a nonfunctional pancreatic NET, G1 (WHO 2010) with liver metastatic disease after a long period of follow-up, shows the importance of an accurate pathology report. Besides grade and TNM staging, histopathological features, such as angioinvasion, perineural invasion and necrosis should be taken in account, since they seem to be related to tumors biological behaviour. This may allow a correct prognostic stratification driving patient's follow-up and therapeutic choices. Since all pancreatic NETs are regarded to have malignant potential (WHO 2010), it seems that long-term follow-up should be recommended.

KEYWORDS

Neuroendocrine; Tumor; Pancreas; WHO.

INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas do pâncreas (NEPs) são raras, com uma incidência de <1 por 100 000 habitantes por ano, segundo estudos populacionais¹, constituindo 1-10%² de todas as neoplasias pancreáticas. São mais frequentes entre os 30 e 60 anos de idade, não revelando diferença significativa entre sexos². Podem localizar-se em qualquer região do pâncreas, à excepção dos gastrinomas que são mais comuns na cabeça e dos VIPomas que são mais frequentes na cauda³.

Podem encontrar-se associadas a quatro distúrbios genéticos: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1), doença de Von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa (1 e 2)².

As NEPs podem classificar-se, segundo o padrão de secreção, como tumores funcionantes (NEPFs), se são responsáveis por produção hormonal relacionada com uma síndrome ou como tumores não funcionantes (NEPNFs). AS NEPFs representam 28 a 85%⁴ de todas as NEPs e associam-se à secreção de insulina, gastrina, polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP), glucagon ou mais raramente corticotropina (ACTH) e somatotropi-

na (GH). Podem então determinar, respectivamente, o aparecimento de síndromas fenotipicamente distintas: Síndrome de Hipoglicemia, Síndrome de Zollinger-Ellison, Síndrome de Verner Morrison, Síndrome do Glucagonoma, Síndrome de Cushing e Acromegalia, sendo as duas primeiras as mais frequentes.^{5,6}

As NEPNFs correspondem a 15 a 72% de todas as NEPs, são geralmente de maiores dimensões que as funcionantes e tipicamente apresentam sintomas relacionados com o crescimento tumoral, como dor ou distensão abdominal e perda de peso, apesar de 16-88% serem assintomáticas⁴.

A OMS, em 2004, propôs uma classificação dos NEPs, tendo em conta critérios clínico-patológicos associados a malignidade, como a presença de metástases, invasão tumoral macroscópica, diâmetro tumoral, angioinvasão, número de mitoses e índice de proliferação (Ki67). Foram estabelecidos quatro grupos: Tumores endócrinos pancreáticos (TEPs) bem diferenciados (Grupo 1a, na ausência de critérios associados a malignidade e Grupo 1b, na presença de diâmetro tumoral > a 2cm, > 2 mitoses/10 campos de grande ampliação (CGA), angioinvasão, ou Ki67 >2%), Carcinoma

endócrino pancreático bem diferenciado (Grupo 2, na presença de invasão macroscópica ou metastização), e Carcinoma endócrino pancreático pouco diferenciado (Grupo 3, na presença de > 10 mitoses/ 10 CGA)⁷. Esses quatro grupos estariam associados a determinado comportamento biológico: Grupo 1a a comportamento «benigno»; grupo 1b a comportamento maligno incerto; grupo 2 a baixo grau de malignidade e grupo 3 a alto grau de malignidade (Quadro I).

A maioria dos NEPs não funcionantes (60–100%) seriam classificados (OMS 2004) como carcinomas endócrinos bem diferenciados^{3,8}.

Em 2006 a European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) propôs um sistema de estadiamento TNM, com base no tamanho, invasão e extensão do tumor^{9,10}. Introduziu também uma classificação segundo o Grau, com base no nº de mitoses e/ou no índice de proliferação (Ki67): G1, <2 mitoses (10 campos de grande ampliação

[CGA]) e/ou índice Ki-67 <2%; G2, 2–20 mitoses (10 CGA) e/ou índice Ki-67 entre 3 e 20%; G3 > 21 mitoses (10 CGA) e índice Ki-67 >20%¹⁰ (Quadro II).

Tanto a classificação da OMS 2004 como a proposta pela ENETS mostraram apresentar valor prognóstico^{11,12,13}.

Em 2009, a AJCC/UICC apresentou um sistema de estadiamento TNM¹⁴ que difere da classificação da ENETS, no que se refere aos NEPs, na definição da categoria T. A classificação da AJCC/UICC para os NEPs é a mesma utilizada para os tumores exócrinos do pâncreas. Para a distinção entre pT2 e pT3 este sistema requer o reconhecimento de invasão dos tecidos moles peripancreáticos, independentemente do tamanho tumoral, o que pode ser difícil de avaliar. Foram encontradas diferenças no prognóstico entre as categorias T estabelecidas pela ENETS o que não se verificou com as correspondentes, definidas pela AJCC/UICC¹⁵.

A mais recente classificação da OMS (2010) dos Tumores Gastrointestinais intro-

QUADRO I: Classificação dos Tumores Endócrinos Pancreáticos – OMS 2004 (adaptado de Verbeke *et al*¹⁵)

Classificação dos Tumores Endócrinos Pancreáticos – OMS 2004			
Tumor Neuroendócrino bem diferenciado	Carcinoma Neuroendócrino bem diferenciado	Carcinoma Neuroendócrino pouco diferenciado	
Comportamento benigno	Comportamento maligno incerto	Baixo grau de malignidade	Alto Grau de malignidade
Confinados ao pâncreas <20mm <2 mitoses/10CGA <2% células Ki67+ Sem invasão vascular Sem invasão perineural Insulinoma ou não funcionante	Confinados ao pâncreas e uma ou mais das seguintes: ≥ 20mm 2-10 mitoses/10CGA >2% células Ki67+ invasão vascular Invasão perineural Funcionante ou não funcionante	Invasão macroscópica local e/ou Metástases Funcionante ou não Funcionante	>10 mitoses/10 CGA

QUADRO II: Classificação dos Tumores Neuroendócrinos segundo o Grau – ENETS (adaptado de Rindi *et al*⁹)

Classificação dos Tumores Neuroendócrinos segundo o Grau – ENETS		
Grau	Índice Mitótico/10 CGA	Ki67, %
G1	<2	<2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

CGA – campo de grande ampliação.

duziu alterações significativas na classificação dos NEPs, substituindo um sistema de classificação híbrido, baseado no grau e estadio, por um baseado apenas no grau (determinado pelo índice de proliferação tumoral, esquema proposto pela ENETs). Relativamente a estas neoplasias, o termo «endócrino» foi substituído por «neuroendócrino» e o termo Carcinoma é agora reservado para neoplasias classificadas como G3. A categoria *potencial maligno incerto* deixou ser incluída. Assim, as Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas são classificadas como: Microadenoma neuroendócrino pancreático (tumor neuroendócrino [TNE] pancreático não funcionante < 0,5 cm); TNE G1 e TNE G2 (não funcionante ou se associado a síndrome de hipersecreção hormonal, classificados como Gastrinoma, Glucagonoma, Insulinoma, Somatostatina, VIPoma, *EC cell*, TNE de células enterocromafins produtor de serotonina [carcinóide]); Carcinoma Neuroendócrino (CNE) de pequenas células ou de grandes células (Quadro III). Para além desta categorização, também deverá ser designado separadamente o estadio da neoplasia (pelo sistema TNM proposto pela AJCC), já que este constitui uma factor de prognóstico independente³.

QUADRO III: Classificação das Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas – OMS 2010. (adaptado de Klimstra *et al*)³

Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas – OMS 2010
Microadenoma neuroendócrino pancreático
Tumor Neuroendócrino (TNE)
NET G1
NET G2
Carcinoma Neuroendócrino (CNE)
CNE de pequenas células
CNE de grandes células
TNE de células enterocromafins produtor de serotonina (carcinóide)
Gastrinoma
Glucagonoma
Insulinoma
Somatostatina
VIPoma

É sugerido nesta nova classificação que, à excepção dos microadenomas neuroendó-

crinos (em doentes sem MEN-1), todos os TNEs pancreáticos são potencialmente malignos. Apesar do grau e do estadio do tumor constituem os factores prognósticos mais significativos na estratificação dos doentes, salienta-se que outros parâmetros poderão ser utilizados com essa finalidade. Outras características associadas a comportamente agressivo referidas são: presença de necrose, perda da expressão do receptor de progesterona, aneuploidia, perda fraccional alélica aumentada, *upregulation* da expressão de isoformas do CD44 e expressão imunohistoquímica da keratina 19³.

Os NEPs associam-se a um melhor prognóstico que os adenocarcinomas pancreáticos, com uma sobrevida média após ressecção de 58 a 97 meses, e de 15 a 21 meses em doentes não submetidos a cirurgia¹.

O facto de o tumor ser ou não funcionante poder afectar o prognóstico é ainda controverso. Um *outcome* mais favorável das NEPFs encontrado em alguns estudos pode dever-se ao seu diagnóstico mais precoce no contexto dos sintomas de hipersecreção hormonal¹⁶. Por outro lado, outros estudos associam NEPFs como o glucagonoma e o somatostatina, a uma sobrevida inferior.

O único tratamento curativo é a ressecção cirúrgica, só possível em cerca de 40% dos casos. O follow-up destes doentes deverá ser individualizado em função do risco de recorrência/progressão³.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 59 anos, com antecedentes de leiomioma vulvar de alto grau (ressecção em 2001), litíase biliar e Diabetes Mellitus tipo 2. Manteve seguimento da patologia oncológica no IPO do Porto durante o qual, em Outubro de 2002 foi incidentalmente diagnosticado um tumor pancreático em TC abdominal de seguimento. A lesão, com 2 cm de maior diâmetro, estava localizada na cabeça/transição

para o corpo pancreático, não tendo sido identificadas outras lesões na abordagem imagiológica. Por ter antecedentes de litíase biliar e Diabetes Mellitus colocou-se a hipótese clínica de se tratar de um somatostatina. A secreção hormonal revelou-se dentro dos valores normais: Glucagon 81pg/mL (nr:60-170); Gastrina 49pg/mL (nr<140); Somatostatina 55pg/mL (nr:17-80); 5-HIAA 4,6mg/24h (nr: 2.0-9.0); VIP<25ng/mL (nr:<100); ACTH 12,4pg/mL (nr: 0-46). Foi submetida a pancreatemia total em Março de 2003 e o exame histopatológico mostrou um nódulo pancreático com 3x2,3 cm, com limites expansivos, presença de necrose, com positividade para cromogranina A e sinaptofisina. Foi identificada invasão perineural, ausência de angioinvasão, índice mitótico inferior a 2/10 CGA e Ki67 inferior a 2%. Foi classificado como TEP de potencial maligno incerto, Grupo 1 (OMS 2004), pT2NxMx, Estadio IB (ENETS-TNM, AJCC/UICC). A doente manteve vigilância clínica, analítica e imagiológica, sem evidência de recorrência da doença. Em Junho de 2010, cerca de sete anos após o diagnóstico inicial, perante uma elevação significativa da CgA (345ng/mL;Nr:<134), a doente realizou ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT que revelou a presença de metástase hepática única, no segmento IV. A TC abdominal realizada mostrou lesão com 1,5 cm, sem outras lesões identificáveis. A doente foi submetida a ressecção de metástase hepática, tendo o exame histopatológico revelado: metástase hepática de tumor neuroendócrino (positividade para cromogranina A e sinaptofisina), com 0,6x0,5cm, com Ki67 < 2%. A doente encontra-se actualmente sem evidência de doença.

DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

É descrito o caso clínico de uma doente com um tumor neuroendócrino pancreático não funcionante, G1 (OMS 2010), que desenvolveu metastização hepática após

um longo período de follow-up (sete anos).

Na ausência de metástases ou invasão dos órgãos adjacentes, torna-se difícil prever o comportamento biológico dos TNE pancreáticos. Para além do já referido significativo valor prognóstico das variáveis implicadas no estadiamento e do grau, vários estudos mostram a importância e o valor prognóstico de aspectos cito-histológicos como angioinvasão, invasão perineural presença de necrose, atipia celular^{5,17,18,19,20}. Como tal, a presença ou ausência das mesmas devem ser referidas no relatório anatómico-patológico.

Foi sugerido que um tumor neuroendócrino seja considerado maligno, perante a evidência de invasão vascular⁵.

Um aspecto negativo apontado ao sistema de estadiamento TNM é que ele caracteriza o tumor na altura do diagnóstico, podendo não reflectir o seu potencial maligno²¹. Para estratificação prognóstica, o potencial maligno dos TNE G1 e G2 pode ser determinado aplicando o estadiamento TNM (específico para a localização tumoral)²² e avaliando a presença dos já referidos critérios anatómico-patológicos sugestivos de comportamento agressivo. Nestes tumores a invasão local e a metastização ganglionar ou à distância são os únicos critérios que definem potencial maligno²².

Uma vez que se considera que todos os TNE têm potencial maligno (OMS 2010), ou não podem ser considerados benignos *per se*, o seu follow-up a longo prazo será recomendável. Neste aspecto, consideramos que esta classificação pode tornar-se demasiado abrangente, já que engloba tumores geralmente benignos, como é o caso dos insulinosomas.

Este caso ilustra a importância de um relatório anatómico-patológico adequado, explicitando os requisitos mínimos indicados por vários autores e recentemente propostos pelo Grupo de Estudos de Tumores Neuroendócrinos da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo²³.

É então essencial a individualização na

abordagem destas neoplasias, permitindo uma estratificação prognóstica e definição da orientação terapêutica²⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB *et al*: Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 409-427.
2. Öberg, K: Pancreatic Endocrine Tumours. *Seminars in Oncology* Dec 2010; 37 (6): 594-618.
3. Klimstra DS, Arnold R, Capella C *et al*: Neuroendocrine neoplasms of the pancreas; WHO Classification of Tumours of the Digestive System; 322-326, 2010. 16.
4. Morgan KA., Adams DB: Solid Tumours of the Body and Tail of the Pancreas. *Surg Clin N Am* 2010; 287-307.
5. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004; 1014: 13-27.
6. Abood GJ, Go A, Alhotra D *et al*: The surgical and systemic management of neuroendocrine tumours of the pancreas. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 249-266.
7. Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V, *et al*. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:1677-1682.
8. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, *et al*. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84:196-211.
9. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P *et al*: Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients 2010; *Mod Pathol* 23(6):824-833.
10. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, *et al*. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401.
11. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K *et al*: Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23):7798-7803.
12. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J *et al*: Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113 (2):256-265.
13. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, *et al*. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2008;95:627-635.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) UICC: TNM classification of malignant tumours 2009, 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford.
15. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456(6):595-597.
16. Verbeke CS: Endocrine tumours of the pancreas. *Histopathology* 2010; 56: 669-682.
17. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D *et al*: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39 (6):707-712.
18. La Rosa S, Sessa F, Capella C, *et al*. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch.* 1996; 429:323-333.
19. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, *et al*. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol.* 2002;20:2633-2642.
20. Capelli P., Martignoni G. Pedica F *et al*: Endocrine Neoplasms of the Pancreas: Pathologic and Genetic Features. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; 133: 350-364.
21. Öberg K, Castellano D: Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30 (Suppl 1):S3-S7.
22. Volante M, Righi L, Berruti A *et al*: The pathological diagnosis of neuroendocrine tumors: common questions and tentative answers. *Virchows Arch* 2011; 458:393-402.
23. Lopes JM, Bugalho MJ, Santos AP *et al*: Requisitos mínimos para um relatório de Anatomia Patológica de tumores neuroendócrinos. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* Jul-Dez 2010; 2:7-8.