

CAPÍTULO 20

TUMOR DE CAUDA DE PÂNCREAS COM METÁSTASE HEPÁTICA E INVASÃO GÁSTRICA: RELATO DE UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 03/11/2020

Data de submissão: 19/08/2020

Carolina Cortezzi Ribeiro Nascimento

Hospital Santa Rita de Maringá
Maringá – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5502246347042572>

Pâmella Andressa Pereira El Majzoub

Hospital Santa Rita de Maringá
Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-9280-1785>

Mariana Fabrini Gomes

Centro Universitário de Maringá - Unicesumar
Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-7974-2063>

Rodrigo Lautenschlager Zanko

CEPAT – Centro de patologia de Maringá
Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0002-5021-482X>

André Ribeiro Nascimento

Hospital Santa Rita de Maringá
Maringá – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7575561379966758>

Fernanda da Silva Miliorini

Hospital Santa Rita de Maringá
Maringá – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3418829250455547>

Igor Passareli Jordão

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Medicina
Maringá - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4440106462944455>

Vitor Zanata Adacheski

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Medicina
Maringá - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1784883243290139>

João Paulo Fais

Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Medicina
Maringá - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3637239146778699>

RESUMO: Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são tumores raros de crescimento lento, cuja forma metastática é de prognóstico desfavorável. Apresentamos um caso de paciente do sexo masculino, 41 anos, admitido com quadro de melena e dor abdominal. Por meio de uma endoscopia digestiva alta associada a histopatologia, imuno-histoquímica e sinais clínicos-laboratoriais, um tumor neuroendócrino de cauda de pâncreas foi suspeitado. Na tomografia computadorizada identificou-se metástase hepática e compressão extrínseca gástrica. O tumor encontrava-se na cauda do pâncreas - localização atípica para sua forma não funcionante. O paciente foi inicialmente conduzido com radioterapia abdominal e seguiu com quimioterapia paliativa. Evoluindo posteriormente a óbito em decorrência do acometimento hepático e gástrico. Sabe-se que o tratamento cirúrgico é o único potencialmente curativo, e deve ser indicado de acordo com as características do tumor e do paciente. O desfecho do caso nos mostra a necessidade de um diagnóstico mais precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor neuroendócrino; metástase hepática; invasão gástrica; pâncreas.

PANCREATIC TAIL TUMOR WITH HEPATIC METASTASIS AND GASTRIC INVASION: A CLINICAL CASE REPORT

ABSTRACT: Pancreatic neuroendocrine tumors are rare, slow growth tumors, whose metastatic form has an unfavorable prognosis. We present a case of a 41-year-old male patient admitted with melena and abdominal pain. Through an upper gastrointestinal endoscopy associated with histopathology, immunohistochemistry and clinical-laboratory signs, a neuroendocrine tumor of the pancreas tail was suspected. A computed tomography identified liver metastasis and extrinsic gastric compression. The tumor was in the tail of the pancreas - atypical location for its non-functioning form. The patient was initially treated with abdominal radiotherapy and followed up with palliative chemotherapy. Subsequently passed away due to hepatic and gastric involvement. It is known that surgical treatment is the only potentially curative treatment, and should be indicated according to the characteristics of the tumor and the patient. The outcome of the case shows us the need for an earlier diagnosis.

KEYWORDS: Neuroendocrine tumor; liver metastasis; gastric invasion; pancreas.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNP), outrora denominados tumores incidentais neuroendócrinos do pâncreas, são caracterizados pela diferenciação neoplásica expressiva, independente do grau histológico (STROSBURG, 2020). São considerados raros, com poucos relatados em literatura e correspondem a aproximadamente 2% dos tumores pancreáticos. Apresentam-se com variação morfológica e clínica (SÁNCHEZ-CIFUENTES, 2019), de 25 a 50% dos tumores tem o potencial de secretar peptídeos hormonais, como a insulina, glucagon, gastrina e o peptídeo vasoativo intestinal, resultando em síndromes hormonais. Sendo, devido a isso, chamados de TNP funcionais. Os demais por não secretarem hormônios são classificados como TNP não funcionais (O'GRADY, CONLON, 2008).

Sua heterogeneidade pode resultar em maior dificuldade diagnóstica e terapêutica, e, portanto, pior prognóstico. (VARAS-LORENZO, 2019). Sua incidência têm aumentado nos últimos anos. Todavia, não é possível afirmar se isso é devido ao aumento efetivo de casos, se está associado ao aprimoramento de técnicas diagnósticas (SOTO-SOLÍS et al, 2019) ou se é pela junção de ambos os fatores (HERRERA-MARTÍNEZ, 2019). Possuem capacidade metastática, acometendo principalmente fígado, seguido de pulmões; o acometimento linfonodal e ósseo é menos evidente (STROSBURG, 2020). É de característica silenciosa, quando não funcional, sem predileção sexual e comumente diagnosticado na sexta década de

vida (GARCIA-CARBONERO, 2016).

A etiogênese desses tumores permanece obscura em vários aspectos. Apenas 10% dos casos tem caráter de síndromes familiares, enquanto os 90% restantes são considerados esporádicos. Alterações cromossômicas têm sido relatadas, como ganho de cromossomo 4 ou 9q e perda dos 1, 3p, 6q, 11q, 17p, ou 22q; o que promove soma de oncogenes e deleção de genes supressores de tumor, respectivamente. Outro gene possivelmente envolvido tanto nos tumores de origem familiar quanto esporádicos é o *MEN1*. (RO et al., 2013; HERRERA-MARTÍNEZ, 2019)

Dividem-se em duas classes principais: TNP funcionais, quando se associam a quadros clínicos secundários à secreção tumoral, podendo ser de 9 tipos diferentes – insulinosas, gastrinomas, vipomas, glucagonomas, GRFomas, somatostatinosas, ACTHomas, carcinóides ou produtores de PTH-rp (SANTOS, 2015), e TNP não funcionais, quando não se associam.

Majoritariamente, os tumores não funcionais são assintomáticos, diagnosticados muitas vezes de maneira acidental (VARAS-LORENZO, 2019). Quando sintomáticos, expressam-se por dor abdominal (35 a 78%), perda de peso (20 a 35%), anorexia e náusea (45%), estando muitas vezes associados à metástase e efeito de massa (STROSBERG, 2020). Já os funcionais, apresentam a clínica da hipersecreção hormonal, dependendo do tipo. Tumores não funcionais podem iniciar com o quadro de hipersecreção posteriormente (RO et al., 2013).

O diagnóstico é feito a partir de exames de imagem e análise imuno-histoquímica. É fundamental que os benefícios e limitações de cada método sejam conhecidos, para que o melhor método diagnóstico seja escolhido (LIZARBE et al., 2018). Quanto aos exames de imagem, a tomografia com emissão de pósitrons (PET) de Gálio é o exame com melhor sensibilidade e deve ser o teste de escolha. Caso não haja disponibilidade do PET, a tomografia tradicional também pode ser utilizada, sua sensibilidade para detecção dos tumores neuroendócrinos varia de 61% a 93% e a especificidade de 71% a 100% (SUNDIN et al., 2018; GABRIEL et al., 2007).

É necessário a associação de exames que permitam definir a localização e características do tumor (SÁNCHEZ-CIFUENTES, 2019). Inicialmente exames de imagem devem ser solicitados após suspeição clínica, como a tomografia computadorizada contrastada, que evidenciará lesões isodensas ao parênquima hepático, a ressonância nuclear magnética, caracterizados por baixo sinal nas imagens de T1 e alto sinal nas imagens de T2, e ecoendoscopia, a qual evidenciará lesões menores e permite a realização de biópsia. Nesse método, os tumores se apresentam como lesões hipocogênicas inespecíficas, porém bem definidas. Após isso, para confirmação deve ser realizada biópsia com análise anatomopatologia e

imuno-histoquímica. (LIZARBE et al, 2018).

Para identificação de sítios ocultos, o uso de análogos de somatostatina radiomarcada é recomendado. É comum os pacientes apresentarem exames de imagem inalterados associados a quadros sindrômicos devido à hipersecreção hormonal, nestes casos, é indicado a realização de USG endoscópica. Uma vez que a maioria das lesões são altamente vascularizadas, se apresentam isodensas em relação ao fígado em TC não contrastada; já nos casos contrastados, nota-se aumento dos tumores na fase arterial inicial e wash out na fase venosa portal. Esse método é de sensibilidade elevada em se tratando de tumores maiores que 2 cm, principalmente para aquele com diâmetro superior a 4cm. Quando são de diâmetro reduzido, podem ser confundidos com a vasculatura ou ainda, se apresentar hipodensos (STROSSBERG, 2020).

O tratamento costuma variar de acordo com o estadiamento do tumor e estado clínico geral do paciente (BELOTTO, 2019), devendo ser feita cirurgia curativa em casos localizados e tratamento paliativo para os casos mais graves. Mesmo nos casos em que o tumor é irresssecável, o paciente pode se beneficiar de uma remoção parcial do tumor, com reflexos positivos na qualidade de vida (O'GRADY, CONLON, 2008).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 41 anos, admitido em unidade de pronto atendimento (UPA) com quadro de melena e dor abdominal, associado a perda de peso, em março de 2019. Foi realizado endoscopia digestiva alta (EDA) que visualizou sangramento difuso e coágulo aderido à mucosa gástrica com ulcerações rasas (imagem 1) que foram biopsiadas, além de um abaulamento na parede posterior de corpo gástrico, à retrovisão identificadas varizes de fundo gástrico. Ao anatomopatológico: presença de células dismórficas e arranjo sólido com múltiplas figuras de mitoses atípicas permeando glândulas gástricas (imagem 2).



Imagem 1: varizes gástricas com sangramento ativo evidenciadas em endoscopia digestiva alta.

Em exame imuno-histoquímico, identificou-se anticorpos AE1/AE3, sinaptofisina, KI-67 em cerca de 60% das células atípicas de interesse e CK7, sugestivo de tumor neuroendócrino de cauda de pâncreas. Devido a ausência de sintomatologia por hipersecreção hormonal, foi diagnosticado como TNP não funcionante.

Em tomografia de abdome, realizada um mês depois, foram visualizadas múltiplas lesões nodulares hepáticas e lesão expansiva hipodensa de 9 cm em cauda de pâncreas. Frente a tais achados, o paciente foi encaminhado ao oncologista e posteriormente classificado como portador de carcinoma grau 3 com metástase hepática, estadiamento T4NxM1 e compressão extrínseca gástrica associada a hemorragia.

Inicialmente, a abordagem cirúrgica do tumor primário foi descartada devido a instabilidades hemodinâmicas em decorrência do acometimento hepático extenso por metástase; optou-se então por radioterapia abdominal. Após investigação extensa foi iniciado quimioterapia paliativa com cisplatina (CDDP) e cloridrato de irinotecano D1 e D8 a cada 21 dias por 4 ciclos, havendo melhora do quadro de melena. Durante o tratamento quimioterápico, o paciente apresentou neutropenia

febril, quadro esse que levou à suspensão de algumas sessões, retomadas após melhora. Também apresentou síncope isoladas, sem retorno das queixas iniciais. Realizada a quimioterapia paliativa e acompanhamento com equipe especializada em cuidados paliativos. Por complicações hemodinâmicas decorrentes da metástase hepática e gástrica, paciente teve piora no quadro de lesão erosiva gástrica, culminando em hemorragia digestiva alta com hematêmese, sendo trazido ao pronto atendimento por equipe de emergência em dezembro de 2019, sendo internado durante 5 dias, seguiu para unidade de terapia intensiva (UTI) na tentativa de reverter o quadro sem sucesso. Desenvolveu pneumonia e sepse na UTI vindo a óbito nesse episódio.

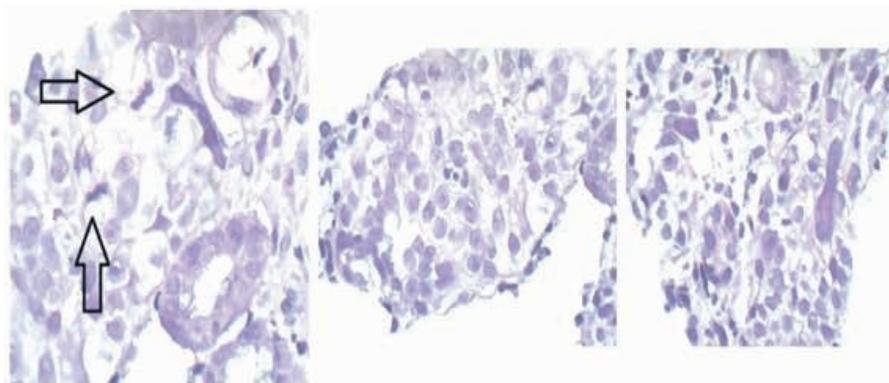


Imagem 2: neoplasia epitelíóide com células dismórficas. Arranjo sólido com múltiplas figuras de mitoses atípicas e permeando glândulas gástricas reativas.

DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são raros e se originam de células pluripotentes (KIM, HONG, RO, 2017) Possuem crescimento lento, são em grande maioria silenciosos, diagnosticados sob forma já metastizada, tal qual o paciente reportado, cuja metástase hepática apresentava-se desde o início do quadro, reduzindo a sobrevida global do paciente (BELOTTO, 2019). A divisão entre funcionantes e não funcionantes tem grande variação clínica (SÁNCHEZ-CIFUENTES, 2019). A sintomatologia do paciente era de um tumor não funcionante, pois apresentava sinais mais sugestivos de metástase, como a perda de peso e nenhum indício de hipersecreção de hormônios pancreático.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, tais tumores são classificados quanto à agressividade em bem diferenciados e poucos diferenciados (KLIMSTRA, 2010). A partir das características clínicas descritas no caso clínico apresentado,

podemos classificar o paciente como portador de neoplasia agressiva, pouco diferenciada. Os tumores neuroendócrinos não-funcionantes comumente afetam a cabeça do pâncreas, enquanto os funcionantes são mais característicos da cauda pancreática (THOMPSON, ECKHAUER, 1984). O que foi observado neste relato foi um achado excepcional: um tumor não funcionante de cauda.

O diagnóstico é realizado pela associação de exames que permitem definir a localização e características do tumor (SÁNCHEZ-CIFUENTES, 2019). Inicialmente exames de imagens devem ser solicitados após suspeição clínica, como tomografia computadorizada contrastada, ressonância nuclear magnética e endoscopia digestiva altas (O'GRADY, CONLON, 2008). Somado a esses exames, análise anatomopatológica e imuno-histoquímica confirmam o diagnóstico. Para seguimento, a tomografia computadorizada contrastada é o exame de escolha (LIZARBE et al, 2018).

No presente estudo, evidenciou-se através da EDA com biópsia e estudo imuno-histoquímico, a presença de neoplasia epiteloide. Nos casos de tumores pancreáticos com lesões gástricas reduzidas, a EDA pode auxiliar na diferenciação de tumores neuroendócrinos pancreáticos de gastrointestinais (SANTOS, 2015).

Uma vez que esses tumores possuem heterogeneidade significativa, o agrupamento dos diversos tipos clínicos é feito a partir de marcadores neuroendócrinos (PAVEL et al., 2020). Os testes imuno-histoquímicos permitem avaliar e quantificar Ki-67, sinaptofisina e cromogranina A, os principais marcadores de tumores neuroendócrinos (HERRERA-MARTÍNEZ, 2018; PERRI, PRAKASH, KATZ, 2019).

Os tumores bem diferenciados podem ainda ser subdivididos em baixo grau proliferativo com Ki-67 inferior a 3% (G1) e grau intermediário proliferativo com Ki-67 entre 3 e 20%(G2). Por outro lado, os tumores pouco diferenciados, são classificados como alto grau (G3), apresentando Ki-67 acima de 20% (BELOTTO, 2019; SANTOS, 2015). No entanto, tem se sugerido que os tumores G3 não são todos mal diferenciados, especialmente os que têm índice de proliferação visto no ki-67 entre 20 e 55%. Geralmente nessa faixa há histologia bem diferenciada, prognóstico relativamente bom e uma resposta ruim a quimioterapia com cisplatina (PERRI, PRAKASH, KATZ, 2019).

No caso do paciente descrito, encontramos Ki-67 elevado (60%), indicando alto grau proliferativo e presença de sinaptofisina, confirmando a suspeita de tumor neuroendócrino. Soma-se ao quadro bioquímico a presença de metástase hepática, comum em quadros avançados de tumores neuroendócrino pancreáticos (KIM, HONG, RO, 2017), conferindo maior malignidade, classificando o paciente como portador de neoplasia neuroendócrina pouco diferenciada de grau 3.

O tratamento cirúrgico é o único considerado curativo, devendo ser realizado

sempre em casos de tumor não metastático, culminando na melhor qualidade de vida e prognóstico. Nos casos de tumor irresssecável, também é muitas vezes recomendada a remoção do tumor, mesmo que parcial, para melhora na qualidade de vida. Nos casos cirúrgicos, é indicado que seja feito com margem negativa e, se necessário, linfadenectomia. Deve-se considerar individualmente a indicação de cirurgia em pacientes com metástase hepática de grande volume (LUNZ et al., 2015; O'GRADY, CONLON, 2008). No caso relatado, optou-se pela não realização da cirurgia, devido a grande acometimento do fígado, que gerava hipertensão, contraindicando abordagem cirúrgica do tumor primário.

Em relação à terapia medicamentosa, nos casos metastáticos de alto grau, devem ser usados cisplatina associado a irinotecano ou etoposida, com resposta mais evidentes em pacientes com Ki-67 superior a 55%. Diversos estudos mostram que a quimioterapia neoadjuvante aumenta significativamente a sobrevida de pacientes tratados de maneira cirúrgica (GARCIA-CARBONERO, 2016).

Ainda, a quimioterapia paliativa é uma opção em detrimento à terapêutica cirúrgica para pacientes com contra-indicação, uma vez que a evolução do quadro costuma ser rápida (GARCIA-CARBONERO, 2016). Tendo em vista que o paciente apresentava quadro grave como foi descrito, metastizado e com invasão gástrica, o tratamento paliativo foi escolhido visando melhorar sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

De acordo com os aspectos observados nota-se que a abordagem terapêutica a ser tomada varia de acordo com o tipo histológico, estadiamento, grau de acometimento metastático e características do paciente, podendo ser considerado a quimioterapia paliativa em alguns casos como melhor opção.

No paciente aqui relatado, podemos identificá-lo como portador de neoplasia de alto grau devido a presença de sinaptofisina e alto índice de positividade para Ki-67, metástase hepática e invasão gástrica. Sendo assim, o tratamento cirúrgico deve ser repensado, avaliando prós e contras, instituindo terapia paliativa, tal qual foi optado, a fim de melhorar a qualidade de vida. O desfecho do caso reflete a necessidade de um diagnóstico precoce para um melhor prognóstico, mesmo se tratando de uma neoplasia relativamente menos agressiva.

REFERÊNCIAS

BELOTTO, Marcos et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 32, n. 1, 2019.

GABRIEL, Michael et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and ct. **Journal Of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 4, p. 508-518, 2007

GARCIA-CARBONERO, Rocio et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. **Neuroendocrinology**, v. 103, n. 2, p. 186-194, 2016.

HERRERA-MARTÍNEZ, A D. *Novel diagnostic biomarkers and therapeutic options for neuroendocrine tumors*. 2019. 197f. Tese de Doutorado. Erasmus University Rotterdam - Holanda, 2019.

KIM, Joo Young; HONG, Seung-Mo; RO, Jae Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. **Annals of diagnostic pathology**, v. 29, p. 11-16, 2017.

KLIMSTRA, David S. et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. **Pancreas**, v. 39, n. 6, p. 707-712, 2010.

LASKARATOS, Faidon-Marios; CAPLIN, Martyn. Treatment challenges in and outside a network setting: gastrointestinal neuroendocrine tumours. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 45, n. 1, p. 52-59, 2019.

LIZARBE, Iñaki Rodriguez et al. Pruebas de imagen en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. **Seram**, 2018.

LUNZ, Pamela L et. al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. **Pancreas**, v. 42, n. 4, p. 557-577, 2013.

NORLÉN, Olov et al. Preoperative 68Ga-DOTA-Somatostatin Analog-PET/CT Hybrid Imaging Increases Detection Rate of Intra-abdominal Small Intestinal Neuroendocrine Tumor Lesions. **World Journal Of Surgery**, v. 42, n. 2, p. 498-505, 2017.

O'GRADY, H.L.; CONLON, K.C.. Pancreatic neuroendocrine tumours. **European Journal Of Surgical Oncology (Ejso)**, v. 34, n. 3, p. 324-332, 2008.

PAVEL, M. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals Of Oncology**, v. 31, n. 7, p. 844-860, 2020.

PERRI, Giampaolo; PRAKASH, Laura R.; KATZ, Matthew HG. Pancreatic neuroendocrine tumors. **Current opinion in gastroenterology**, v. 35, n. 5, p. 468-477, 2019.

RO, Cynthia et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. **Chinese Journal Of Cancer**, v. 32, n. 6, p. 312-324, 2013.

SÁNCHEZ-CIFUENTES, Ángela et al. Tumores neuroendocrinos pancreáticos. Nuestra experiencia. **Cirugia y cirujanos**, v. 87, n. 1, p. 88-91, 2019.

SANTOS, Carolina Rossetti Rodrigues dos. *Tumor neuroendócrino de pâncreas: relato de caso de uma neoplasia rara*. 34p. Trabalho de Conclusão de Curso – Hospital do Servidor Público, São Paulo, 2015.

SOTO-SOLÍS, R. et al. Factors related to gastric neuroendocrine tumors. **Revista de Gastroenterología de México (English Edition)**, v. 84, n. 1, p. 52-56, 2019.

SUNDIN, Anders et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 3, p. 212-244, 2017.

STROSBERG, Jonathan R. Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms, **UptoDate**, 2020. Disponível em: < <https://teksmedik.com/uptodate19/d/topic.htm?path=classification-epidemiology-clinical-presentation-localization-and-staging-of-pancreatic-neuroendocrine-neoplasms>>. Acessado em: 18/08/2020

THOMPSON, Norman W.; ECKHAUSER, Frederic E.. Malignant islet-cell tumors of the pancreas. **World Journal Of Surgery**, v. 8, n. 6, p. 940-951, 1984.

VARAS-LORENZO, M. J. et al. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors: 23 years of experience. **Revista de Gastroenterología de México (English Edition)**, v. 84, n. 1, p. 18-25, 2019.