

CAPÍTULO 23



Patologia do Pâncreas

Ryan Yukimatsu Tanigawa

Médico assistente da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patologista do Centro de Imuno-histoquímica, Citologia e Anatomia Patológica (CICAP – Hospital Alemão Oswaldo Cruz)

Telefone: (11) 98202-3914

E-mail: ryan.tanigawa@hc.fm.usp.br

Rafaela Brito Bezerra Pinheiro

Médica patologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

Patologista do Centro de Imuno-histoquímica, Citologia e Anatomia Patológica (CICAP – Hospital Alemão Oswaldo Cruz)



23.1 Pancreatite

23.1.1 Pancreatite aguda

Pancreatite aguda (PA) é uma condição inflamatória do pâncreas caracterizada por dor abdominal e elevação de enzimas pancreáticas no sangue. A tomografia computadorizada (TC) é utilizada para avaliação da gravidade e demonstração de complicações. Os casos leves e autolimitados requerem hospitalização breve, mas os mais graves podem evoluir com disfunção de múltiplos órgãos e necessitar de cuidados intensivos.

Cálculos biliares e consumo de álcool correspondem a cerca de dois terços das causas de PA. Em pacientes jovens (<35 anos) ou com história familiar, causas genéticas podem estar associadas (mutações dos genes CFTR, PRSS1, SPINK1, CTSC). Os demais fatores associados estão resumidos na Tabela 23.1.

Embora diversas situações predisponham a PA, apenas uma pequena parte dos pacientes com estes fatores de risco desenvolvem a doença, que ocorre em cerca de 3-7% dos pacientes com litíase biliar e em menos de 10% de alcoolistas. Em relação aos cálculos, dois fatores parecem desencadear a PA: refluxo de bile ao ducto pancreático devido a obstrução transitória da ampola de Vater durante o trânsito de cálculos; ou obstrução da ampola secundariamente ao cálculo ou ao edema causado pela sua passagem.

A PA induzida por álcool ocorre apenas após longos anos de consumo e não após um único episódio de ingesta pesada, mas a explicação para este fenômeno não é clara. Alguns mecanismos foram propostos, tais como a sensibilização das células acinares, ativação prematura de Zimógenos pela Colecistoquinina (CCK), potencialização do efeito da CCK na ativação de fatores de transcrição como NFκB, sensibilização do pâncreas aos feitos tóxicos do vírus coxsackie B3, geração de metabólitos tóxicos e ativação das células estreladas do pâncreas por acetaldeído, stress oxidativo e produção subsequente de colágeno e outras matrizes proteicas.

O fenômeno central da PA é a ativação desregulada de enzimas proteolíticas intra-acinares, principalmente a Tripsina, que superam os mecanismos de defesa natural do pâncreas, que levam a autodigestão da própria glândula e a inflamação local. A liberação de outras enzimas como fosfolipase, quimiotripsina e elastase causam um círculo vicioso com mais lesão celular e maior liberação enzimática. A inflamação progride com a produção de mediadores como interleucina 1 (IL-1), IL-6 e IL-8, que são secretadas por neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Nos casos mais graves, a necrose se estende ao tecido peripancreático e ao retroperitônio. Alguns pacientes com pancreatite grave desenvolvem a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, com eventual quebra de barreira mecânica nos intestinos e maior translocação bacteriana, que podem complicar com infecção sistêmica.

Cerca de 80% dos casos são de leve intensidade e o patologista raramente examina o pâncreas. O cirurgião, ao executar a colecistectomia quando há litíase, nota edema e palidez do órgão, ocasionalmente com focos de necrose. Os casos mais graves são avaliados em autópsias e geralmente exibem fenômenos circulatórios associados ao choque. Há extensas áreas de necrose confluyente do parênquima e da gordura peripancreática, que mostra coloração amarelo-ouro e hemorragia (Figura 23.1). À microscopia, a necrose é acompanhada de infiltrado inflamatório neutrofílico (Figura 23.2). Com o passar do tempo,

a necrose se organiza e há macrófagos e fibrose. Em algumas situações os focos de necrose podem se liquefazer e formar pseudocistos.

23.1.2 Pancreatite crônica

Pancreatite crônica (PC) é uma doença inflamatória progressiva do pâncreas que resulta em dano estrutural permanente e irreversível, em que o compartimento acinar é substituído por fibrose, que pode levar a insuficiência endócrina e exócrina. Ainda que a PA geralmente não seja progressiva, episódios recorrentes podem evoluir para cronicidade.

Os sintomas e sinais são representados pela tríade clássica de esteatorreia, diabetes mellitus e calcificações pancreáticas. A Diabetes mellitus ocorre em doença avançada e outros sintomas como dor abdominal, perda de peso, náuseas e vômitos podem ocorrer.

A maior parte dos pacientes possui mais de uma etiologia de base. As causas de PC podem ser divididas em tóxico-metabólicas, genéticas, autoimune, pancreatite aguda recorrente e grave, obstrutivas e idiopáticas (Tabela 23.2)

Embora a fisiopatologia da PC não seja totalmente definida, ela segue o curso das inflamações crônicas. De forma geral, inicialmente há um dano, seguido de tentativa de reparação com fibrose, distorção de ductos e regeneração. Todas as causas de PC levam a produção local de mediadores inflamatórios que promovem fibrose perilobular, perda e lesão de ácinos. Ainda que as citocinas envolvidas na PA e na PC sejam semelhantes, os fatores fibrogênicos tendem a predominar na PC, incluindo TGF-B e PDGF, que induzem atividade e proliferação de miofibroblastos (células estreladas do pâncreas), que resultam em deposição de colágeno.

À macroscopia, o pâncreas é firme, endurecido e fibrótico. As alterações podem ser difusas ou localizadas quando há acometimento obstrutivo segmentar. Em PC causada por etilismo, há dilatação ductal com cálculos (Figura 23.3). A microscopia revela atrofia e desaparecimento do parênquima acinar exócrino com fibrose e alterações degenerativas dos ductos. As ilhotas de Langerhans geralmente são relativamente preservadas e estão presentes (Figura 23.4), mas em casos avançados, elas também desaparecem.

Na pancreatite autoimune do tipo 1, da doença relacionada à IgG4, o processo é eminentemente lobular, com denso infiltrado inflamatório rico em plasmócitos, fibrose e flebite obliterativa. A imuno-histoquímica revela plasmócitos IgG4+. No tipo 2, o processo é ducto-cêntrico, com infiltrado neutrofílico associado.

23.2 Tumores sólidos

23.2.1 Adenocarcinoma ductal

Alguns fatores estão relacionados ao desenvolvimento do adenocarcinoma ductal como o tabagismo, obesidade, sedentarismo, dieta rica em gordura saturada e pobre em frutas e vegetais, diabetes mellitus, pancreatite crônica e pancreatite hereditária.

Mais de 90% dos tumores tem mutação no códon 12 do KRAS e cerca de 50% no p53. Grande parte também exhibe alteração no p16 (CDKN2A) e perda do SMAD4 (DPC4).

Cerca de 10% dos pacientes tem história familiar de câncer de pâncreas e o risco de adenocarcinoma ductal de pâncreas está aumentado em algumas síndromes genéticas como a síndrome do câncer de mama hereditário (mutação do BRCA2 ou 1), síndrome de Peutz-Jeghers (mutação do STK11/LKB1), pancreatite familiar (mutação do PRSS1), síndrome de Lynch (mutação nos genes de reparo do DNA), anemia de Fanconi (mutação do FANC-C e FANC-G), síndrome de Li-Fraumeni (mutação do TP53) e a fibrose cística (mutação do CFTR).

A incidência mundial em 2018 estimada pelo IARC foi de 450.000 novos casos e 430.000 mortes, representando a quarta causa de morte por câncer. Acomete indivíduos entre os 60-80 anos.

Dois terços ocorrem na cabeça do pâncreas e os sintomas em geral são manifestados no estágio avançado. Os principais são icterícia, perda de peso, dor epigástrica que irradia para a lombar, fadiga, náuseas e diminuição do apetite. Outro critério que chama atenção é o surgimento de diabetes no paciente idoso. Se acompanha de elevação sérica de CA19-9. Nos exames de imagem se observa massa hipodensa, sólida e irregular, com dilatação a montante do ducto pancreático ou com dilatação tanto do ducto pancreático quanto do ducto biliar com estenose abrupta (“sinal do duplo ducto”).

O único tratamento curativo para o câncer do pâncreas é a sua ressecção com margens livres. Tumores localizados na cabeça do pâncreas são ressecados com a realização de uma duodenopancreatocetomia, ao passo que para lesões na cauda a cirurgia preconizada é a pancreatocetomia distal associada a esplenectomia. Após a cirurgia, todos os pacientes deverão receber tratamento adjuvante com quimioterapia.

Até 80% dos pacientes com câncer do pâncreas, no entanto, tem tumores já metastáticos ou localmente avançados ao diagnóstico sendo então submetidos a quimioterapia ou a tratamento paliativo, com controle dos sintomas. Para palição da icterícia, o método mais utilizado é a drenagem biliar endoscópica com próteses o que é importante para que o paciente possa receber quimioterapia. Para isso o diagnóstico anátomo-patológico é fundamental e mais comumente obtido através de punção por agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica.

O estadiamento é o fator prognóstico mais importante. O tempo médio de sobrevivência de pacientes não-tratados é de cerca de 3-5 meses, enquanto que nos operados é de cerca de 10-20 meses. 80% dos tumores são irressecáveis ao diagnóstico, sobretudo por invasão de vasos mesentéricos ou metástase à distância. 70-90% dos carcinomas operados recidivam em até 2 anos.

Macroscopicamente são representados por lesão sólida, irregular, esbranquiçada, mal delimitada, firme, com alterações micro ou macrocísticas e atrofia do parênquima pancreático adjacente (*Figura 23.6*). São localmente agressivos e comumente invadem estruturas adjacentes, tais como ampola de Vater, parede duodenal, gordura peripancreática, gordura retroperitoneal e veia mesentérica superior, quando localizado na cabeça do pâncreas. Os tumores de corpo e cauda podem infiltrar a parede gástrica, cólon esquerdo, baço e adrenal esquerda.

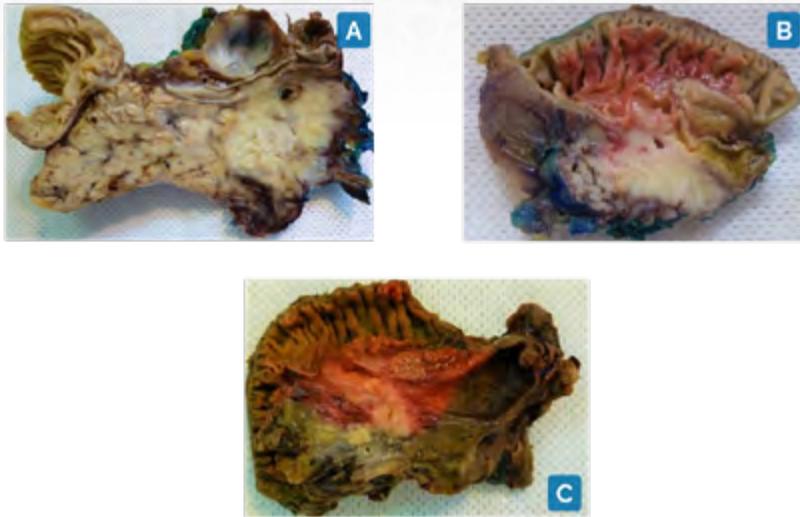


Figura 23.6: Cortes macroscópicos de adenocarcinoma ductal de pâncreas mostrando lesão esbranquiçada e irregular infiltrando parênquima pancreático e gordura pancreática (A e B) e colédoco, que está dilatado (C)

Histologicamente, são constituídos por células epiteliais glandulares que formam estruturas ductais irregulares, de contornos angulosos, em geral revestidas por camada única de células cuboidais ou colunares com amplo citoplasma eosinofílico ou claro (*Figura 2*). Os núcleos são aumentados com grau variável de atipia. O estroma é intensamente desmoplásico, em geral com pouca inflamação. Frequentemente apresenta invasão perineural e vascular. Também pode formar estruturas cribriformes, papilíferas, micropapilares e mucinosas. Os tumores bem diferenciados podem ser difíceis de diferenciar dos ductos atróficos em quadro de pancreatite crônica, sobretudo em pequenas amostras de biópsias e punções.

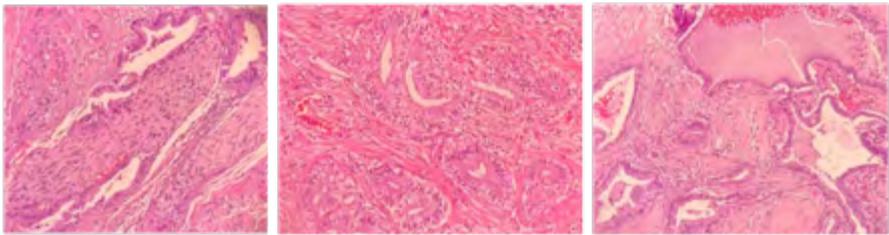


Figura 23.7: Cortes corados em hematoxilina-eosina de adenocarcinoma ductal pancreática mostrando estruturas ductais irregulares infiltrativas em estroma desmoplásico. Na terceira imagem, observa-se ainda infiltração perineural.

23.2.2 Neoplasia sólida pseudopapilífera do pâncreas

Tumor de diferenciação celular incerta. Raros casos descritos estão relacionados a polipose adenomatosa familiar. A predominância em mulheres jovens sugere relação com fatores hormonais. Há descrição da mutação somática do CTNNB1, que codifica a β -catenina, sendo a imunexpressão nuclear desta molécula, uma importante característica deste tumor.

Representa de 0,9-2,7% das neoplasias exócrinas pancreáticas e 5% das neoplasias císticas. A incidência é maior em mulheres (M:F 1:9) jovens (idade média de 28-30 anos) e se localiza predominantemente na cauda pancreática.

Pode se manifestar com dor e desconforto abdominal, mas em geral é assintomático, sendo descoberto incidentalmente em exames de imagem que identifica lesão sólido-cística bem delimitada, ocasionalmente com calcificações.

A ressecção é o único tratamento curativo. Apesar de alguns tumores apresentarem um comportamento localmente agressivo, na maioria das vezes não há invasão de estruturas vasculares. Casos em que há metástases passíveis de ressecção curativa, a cirurgia também está indicada.

Apesar de maligno, tem bom prognóstico, com metástase à distância em cerca de 10-15% dos casos, principalmente no fígado e peritônio.

Macroscopicamente se apresenta como uma lesão grande (em geral 8-10cm), bem delimitada, de coloração parda, sólida com áreas de necrose hemorrágica e degeneração cística, que pode simular a formação de pseudocistos (*Figura 3*). Pode conter calcificações. Raramente invade estruturas adjacentes.



Figura 23.8: Foto macroscópica de Tumor de Frantz mostrando área sólida de coloração parda e área de necrose hemorrágica

O exame histológico mostra uma porção sólida composta por células monomórficas pouco coesas ou formando pseudopapilas que se destacam dos seus eixos fibrovasculares, sobretudo nas áreas mais afastadas dos espaços vasculares (*Figura 4*). As células são eosinofílicas ou vacuolizadas, com ocasionais glóbulos hialinos citoplasmáticos. Os núcleos são redondos ou ovais, geralmente com fendas e apresentam cromatina finamente distribuída, sem nucléolo evidente. Mitoses são infrequentes. Pode conter cristais de colesterol com reação gigantocelular, calcificação e ossificação. Apesar do aspecto macroscópico

bem delimitado, pode ter padrão de crescimento infiltrativo no parênquima pancreático ou estruturas adjacentes. Mais raramente pode apresentar áreas de alto grau ou transformação maligna, cujo comportamento clínico é extremamente agressivo.

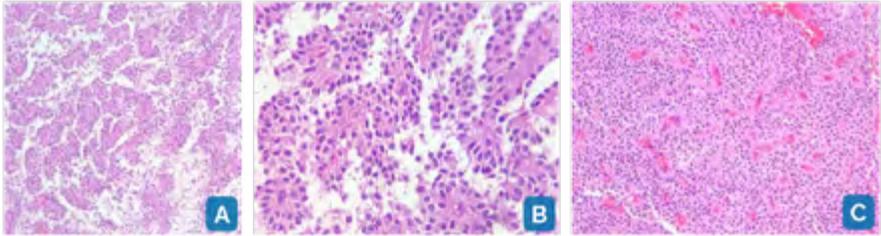


Figura 23.9: Cortes histológicos corados em HE que evidenciam o componente pseudopapilífero da lesão (imagens A e B) e o componente sólido (imagem C).

23.3 Tumores císticos

23.3.1 Neoplasia mucinosa papilífera intraductal

Corresponde a aproximadamente 2% das neoplasias exócrinas pancreáticas e 20-50% das neoplasias císticas.

De etiologia indefinida, 60-80% apresentam mutação do KRAS, 50-70% tem mutação do GNAS, 50% tem mutação do RNF43 e de 10-40% dos IPMNs de alto grau e 40-60% dos invasivos tem hiperexpressão do p53

A idade média de apresentação é 62-67 anos e a localização mais comum é na cabeça do pâncreas (80%), embora possa ocorrer em qualquer parte do ducto principal ou dos ductos secundários.

Pode se apresentar com dor epigástrica, surtos de pancreatite aguda, perda de peso, esteatorreia, diabetes mellitus e icterícia.

A imagem se observa dilatação do ducto acometido, seja ele principal, secundário ou ambos (misto), com ou sem vegetação. A presença de nódulo ou irregularidade no contorno do ducto sugere invasão neoplásica no parênquima pancreático.

A grande maioria dos IPMNs são lesões com baixo risco de malignidade e, portanto, podem ser seguidos por exames de imagem, preferencialmente a ressonância magnética.

Pacientes com estigmas de alto risco, conforme definidos pelo consenso de Fukuoka de 2017, devem ser operados. São estigmas de alto risco a presença de icterícia, dilatação do ducto pancreático principal maior que 1 cm ou presença de nódulo mural maior do que 5 mm, com realce por contraste endovenoso.

Algumas outras características demonstram maior risco de malignidade para os IPMNs, mas não são uma indicação absoluta para cirurgia, entre essas características preocupantes as principais são cistos maiores do que 3 cm, dilatação do ducto pancreático prin-

cial entre 5 a 9 mm, episódios de pancreatite aguda, entre outras. Pacientes com essas características devem ser submetidos a análise das lesões por exame de ultrassonografia endoscópica, à procura de lesões vegetantes e quando presentes a cirurgia está indicada.

O prognóstico é bom nos IPMNs sem invasão, com sobrevida em 5 anos de 80-100%. Quando invasivo, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 40-60%, dependendo do subtipo histológico e do estadiamento da neoplasia invasiva, sendo o tipo colóide de melhor prognóstico do que o tubular. No geral, adenocarcinoma de pâncreas que se origina em IPMN tem melhor prognóstico do que o adenocarcinoma ductal não relacionado a IPMN, em estadiamentos semelhantes.

Macroscopicamente deve-se examinar o corte axial do espécime onde se observará uma lesão intraductal >5mm, com produção de mucina (*Figura 5*). Pode ser do ducto principal (15-35%), ducto secundário (40-65%) ou misto (15-20%). Na avaliação macroscópica deve-se determinar o tipo de ducto afetado, extensão de acometimento, bem como o diâmetro máximo da luz. Os IPMNs de ducto principal geralmente se localizam na cabeça do pâncreas, podendo apresentar extrusão de mucina pela papila duodenal (*Figura 6*). O ducto fica dilatado, preenchido por mucina e revestido por formações papilares friáveis. Já os de ducto secundário ocorrem mais no processo uncinado e se apresentam como lesão cística periférica multiloculada. É importante a ampla, ou de preferência inteira representação da lesão, sobretudo para pesquisa de área de invasão microscópica. Esta, quando presente, se apresenta macroscopicamente como área firme e sólida na periferia do ducto. A frequência de malignidade nas lesões de ducto principal é de cerca de 80%, enquanto a de ductos secundários é de cerca de 20%.

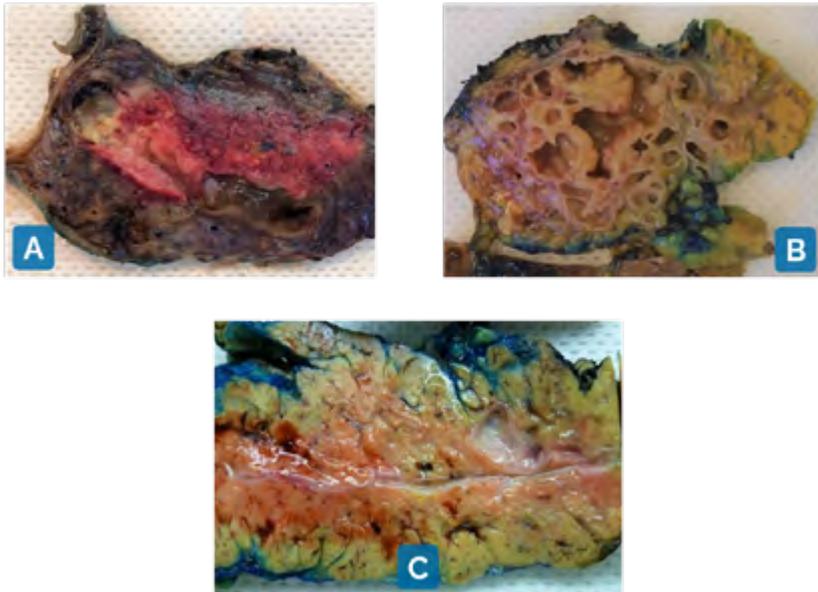


Figura 23.10: Ducto pancreático principal dilatado com mucina e vegetação intraductais (A). Lesão multiloculada com vegetação (B). Lesão cística de ducto secundário com comunicação com ducto pancreático principal (C).



Figura 23.11: Presença de vegetação e extrusão de mucina pela papila duodenal maior

Histologicamente, apresenta-se como proliferação intraductal de células colunares com mucina citoplasmática, formando ou não papilas (*Figura 7*). Em relação às atipias, são classificados como de baixo ou alto grau. As lesões de baixo grau apresentam núcleos redondos polarizados com leves a moderadas atipias, sem mitoses aparentes. Já no alto grau as atipias nucleares são pronunciadas, com estratificação, despolarização e pleomorfismo nuclear, nucléolos evidentes e mitoses.

As células podem ser de tipo gástrico (MUC5AC positivo), intestinal (MUC2 e CDX2 positivos) ou pancreatobiliar (MUC5AC e MUC1 positivos) (*Figura 8*). O antigo subtipo oncocítico foi considerado uma entidade à parte pela nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2019.

O tipo gástrico é o mais comum, sendo em geral de baixo grau e raramente desenvolvendo carcinoma. Uma vez com componente invasivo, o tipo mais comum é o intestinal. Já os de tipo intestinal quando associado a componente invasivo, o carcinoma mais comum é de tipo colóide (*Figura 9*), que apresenta comportamento mais indolente do que o intestinal. O de tipo pancreatobiliar é o menos comum e o carcinoma invasivo associado é também usualmente o intestinal. Adenocarcinoma também pode se desenvolver independentemente no pâncreas, separado do IPMN, sendo às vezes difícil a distinção entre adenocarcinoma derivado ou concomitante.

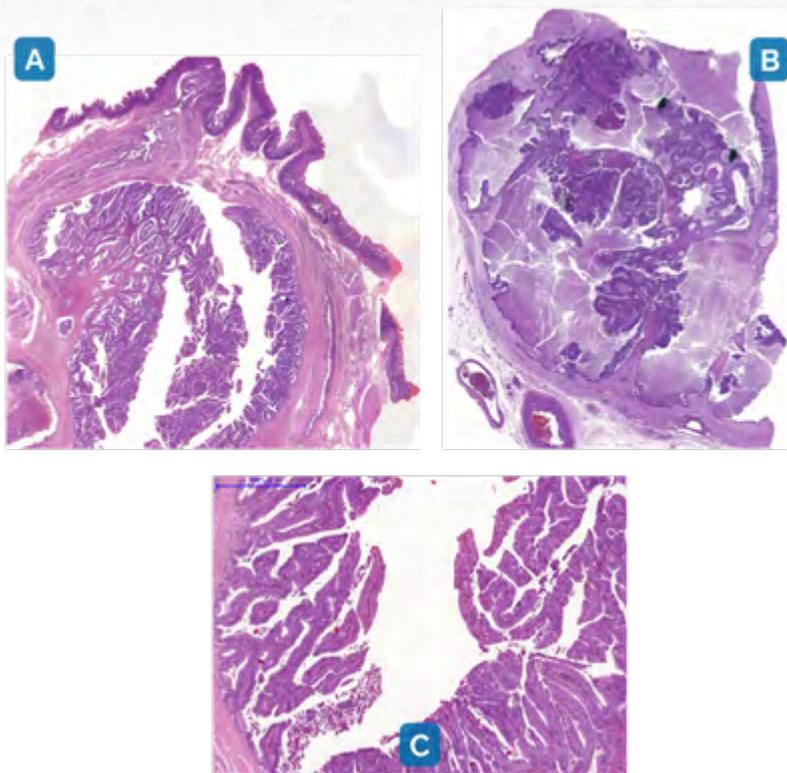


Figura 23.12: Corte histológico evidenciando ducto pancreático principal dilatado exibindo proliferação neoplásica intraluminal, na altura da papila duodenal maior (revestimento por mucosa duodenal na superfície (A). Lesão cística com parede bem delimitada e formações papilares no lúmen (B). Cortes aproximados mostrando em detalhes a proliferação papilífera (C).

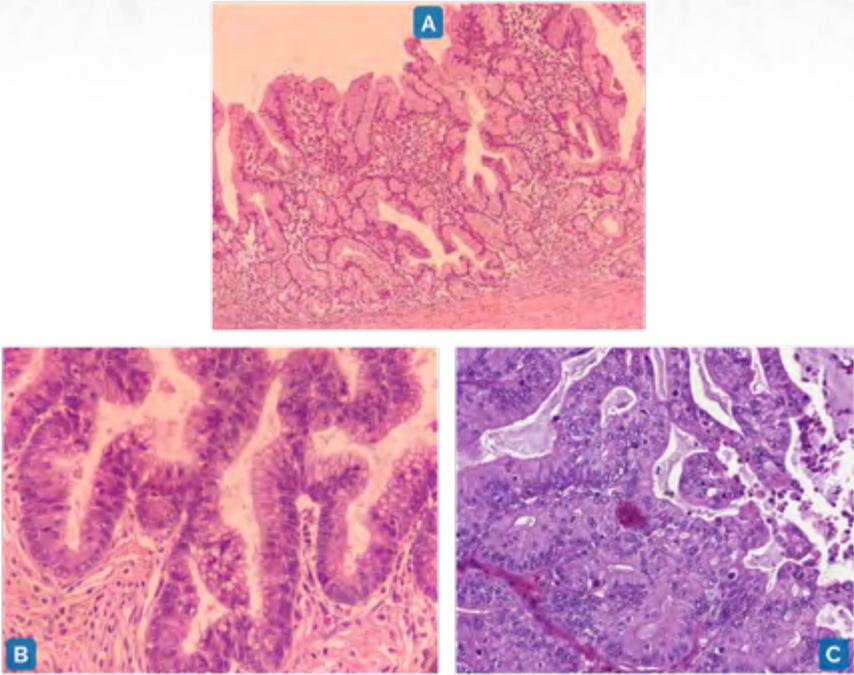


Figura 23.13: IPMN de tipo gástrico (A), tipo intestinal (B) e tipo pancreatobiliar (C).

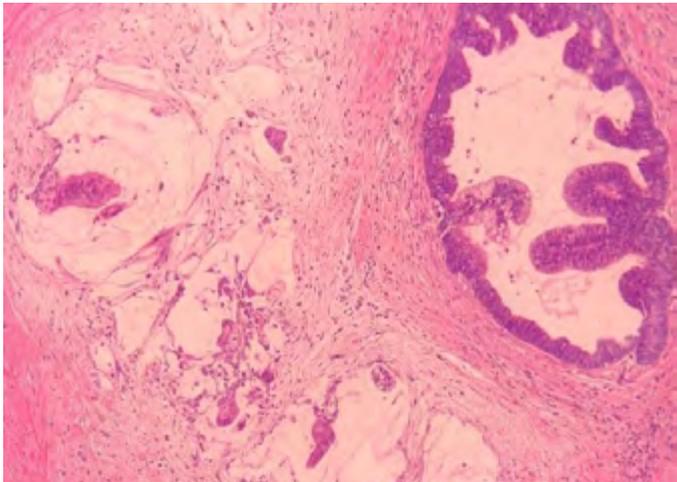


Figura 23.14: IPMN de tipo intestinal (à direita da foto) com componente invasivo de tipo colóide (à esquerda)

23.3.2 Neoplasia cística mucinosa

De etiologia desconhecida, representa cerca de 8% das lesões císticas ressecadas. Atinge principalmente mulheres (quase exclusivamente), com idade média de 48-50 anos.

Ocorre predominantemente no corpo e cauda do pâncreas (cerca de 98%) e os sintomas dão decorrentes dos fenômenos compressivos. Ao exame físico se observa massa abdominal palpável.

Os exames de imagem revelam lesão cística bem definida multiloculada com septos espessos, sem conexão com ducto pancreático.

Pelo risco de malignidade, toda neoplasia cística mucinosa deve ser ressecada. Em pacientes sem evidência ou sinais de malignidade, pode ser realizada a pancreatectomia distal com preservação esplênica. Quando há vegetação dentro do cisto ou aumento do CA 19.9, faz-se necessária a esplenectomia.

O prognóstico é excelente quando não há lesão invasiva. Quando presente, o prognóstico varia com o estadiamento.

Macroscopicamente se observa lesão cística revestida por cápsula fibrosa, podendo ser uni ou multiloculada, com septos finos e conteúdo mucinoso ou hemorrágico (*Figura 10*). O tamanho é variável, com média de 6-10cm, sem conexão com ducto pancreático. Pode ter invasão, caracterizada por área irregular e sólida, que deve ser inteiramente submetida a avaliação histológica.

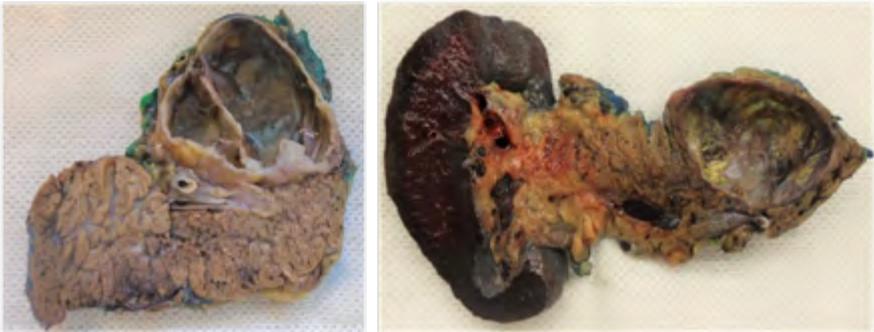


Figura 23.15: Lesões císticas com paredes finas, biloculada e uniloculada.

Ao exame microscópico a lesão é revestida por camada única de epitélio mucinoso cúbico ou colunar, em geral com mucina apical (*Figura 11*). Nas lesões com displasia de baixo grau os núcleos são uniformes, polarizados, com atipias discretas e baixo índice mitótico. Já nas lesões com displasia de alto grau são vistas frequentes projeções papilares, as atipias mais proeminentes, com estratificação nuclear, despolarização, nucléolos evidentes e mitoses frequentes. O estroma exibe proliferação de células fusiformes com características de estroma ovariano, cuja presença é requisito para o diagnóstico. O estroma inclusive expressa receptores hormonais de estrogênio, progesterona e inibina. O estroma também pode conter células luteinizadas ou áreas hipocelulares hialinizadas, também semelhantes às observadas em ovário atrófico pós-menopausa. Cerca de 15% das lesões pode ter componente invasivo associado (OMS), em geral nas lesões maiores do que 5cm.

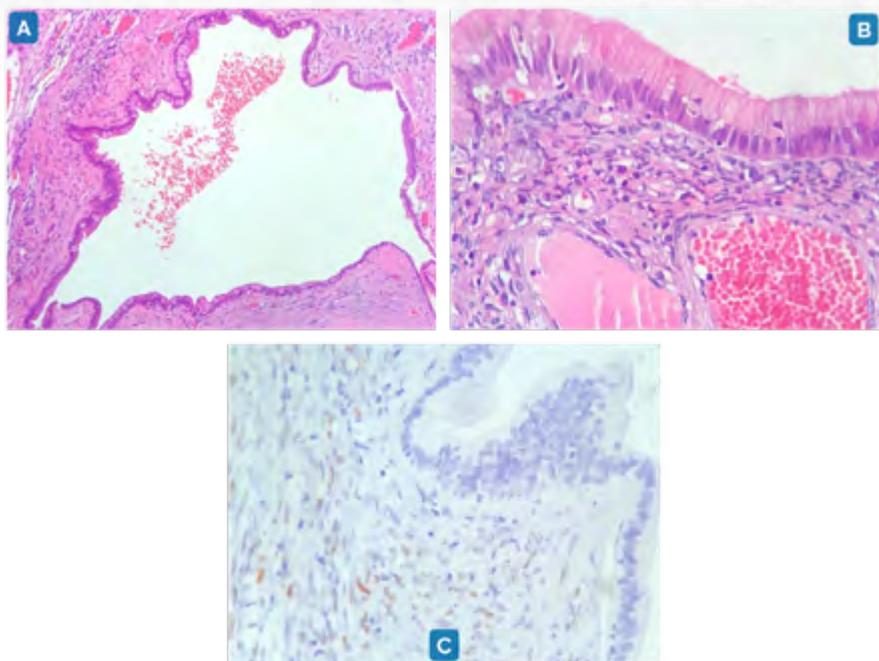


Figura 23.16: Lesão cística revestida por epitélio de tipo mucinoso (A), com estroma de tipo ovariano (B) cujos núcleos são positivos para receptores de estrogênio (C).

23.3.3 Cistoadenoma seroso

De etiologia indefinida, tem relação com a síndrome de von Hippel-Lindau, onde cerca de 90% dos portadores desenvolvem a lesão. Representa 1-2% de todas as neoplasias pancreáticas e 10-16% de todas as lesões císticas ressecadas. Predomina no sexo feminino (3:1), com idade média de incidência de 58-66 anos.

Mais frequentemente localizado no corpo e cauda pancreática (50-75%), em geral é assintomática ao diagnóstico (cerca de 60%). Quando presentes, os sintomas são decorrentes do efeito expansivo da lesão, entre eles dor abdominal ou lombar, náuseas, vômitos e massa palpável. Icterícia é raro.

A maioria é descoberta incidentalmente em exames de imagem. Apresenta-se como lesão bem circunscrita e multiloculada, frequentemente com cicatriz central e ocasionalmente calcificação. Ao contrário dos IPMN, não há relação com o ducto pancreático principal, embora este possa estar dilatado.

Devido ao comportamento indolente e a morbidade cirúrgica, a terapia conservadora tem sido proposta, ficando indicada a cirurgia apenas na presença de sintomas, lesões muito grandes ou com dúvida diagnóstica.

A cirurgia é curativa e o prognóstico excelente, sendo a grande maioria benigno.

Tem algumas apresentações macroscópicas.

O cistoadenoma microcístico (45% dos casos) é uma lesão bem circunscrita, de tamanho variável (até 25cm), de aspecto esponjoso, contendo numerosos microcistos (<0,1 a 1,0cm). Os cistos periféricos são em geral maiores do que os da região central, onde geralmente apresenta área de cicatriz que pode conter calcificação (Figura 12).

O cistoadenoma macrocístico é uni ou multiloculado com até 10 locos de 1-3cm de diâmetro. A borda é mais irregular e não tem cicatriz central.

O adenoma seroso sólido tem aspecto sólido, é circunscrito, e mede entre 2-4cm.

O cistoadenoma seroso difuso substitui o parênquima pancreático com numerosos cistos e está relacionado com a Síndrome de von Hippel-Lindau. (Figura 23.17).

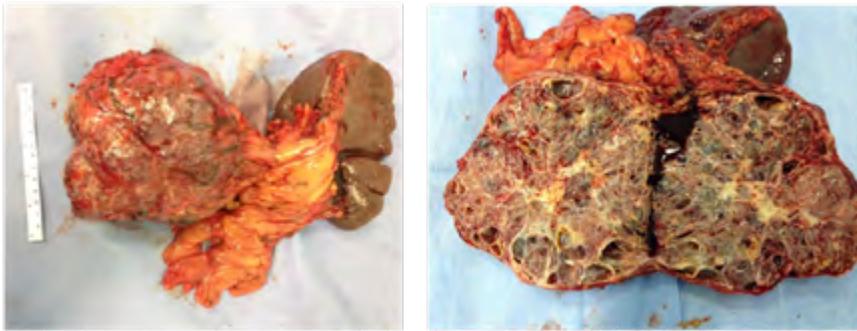


Figura 23.17.

Histologicamente a lesão é formada por estruturas tubulares revestidas por camada única de epitélio cúbico ou achatado uniforme com citoplasma claro rico em glicogênio e núcleos redondos, monomórfico e polarizados, sem atipias ou mitoses. Pode ter leves projeções papilares, mas não apresenta papilas bem formadas.

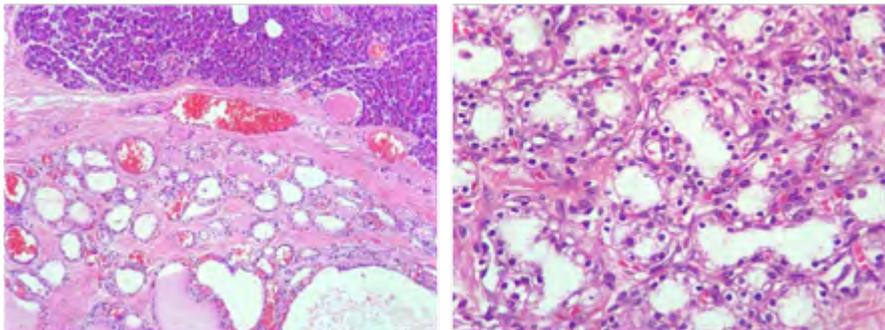


Figura 23.18: Imagem em maior aumento da interface entre o parênquima pancreático normal (canto superior) e cistoadenoma microcístico (canto inferior). Em maior aumento, túbulos com citoplasma claro, rico em glicogênio.

23.4. Tumores neuroendócrinos do Pâncreas

As neoplasias neuroendócrinas do pâncreas (PanNENs) são raras e correspondem a cerca de 1-5% de todas as neoplasias deste órgão. A incidência tem aumentado a cada ano, principalmente pelo aprimoramento e maior disponibilidade de métodos diagnósticos, tanto laboratoriais como de imagem.

Podem acometer qualquer idade, predominando entre 4ª e 6ª décadas. A maior parte é esporádica, mas podem se acompanhar endocrinopatias hereditárias como a Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo I (MEN1), Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e Esclerose Tuberosa, sendo nessas ocasiões o prognóstico mais indolente.

A maior parte das PanNENs (50% a 85%) é não-funcionante, 50% são achados incidentais e a outra metade se manifesta com sintomas de compressão local ou doença metastática. Os sintomas, quando presentes, incluem dor abdominal, perda de peso, anorexia e vômitos.

Os tumores funcionantes secretam hormônios e os sintomas são secundários a eles.

As três síndromes clínicas mais comuns e distintivas associadas a produção hormonal são a) Hiperinsulinismo, b) Hipergastrinemia e Síndrome de Zollinger-Ellison e c) Neoplasia endócrina múltipla (NEM), mas outros hormônios também podem ser produzidos (Tabela 23.3).

As PanNENs podem ocorrer em qualquer porção do órgão, mas predominam no segmento corpo-caudal. São bem delimitadas, nodulares ou infiltrativas, acastanhadas a vinhosas, dependendo da vascularização.

À microscopia, podem ser divididas em duas grandes categorias: Tumores neuroendócrinos bem diferenciados e Carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados.

23.4.1. Tumores neuroendócrinos bem diferenciados

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados (NETs) são formados por células uniformes, de citoplasma granular, núcleo redondo ou ovalado e cromatina pontilhada, em padrão de “sal com pimenta” dispostas em arranjos organoides, trabéculas, glândulas ou em ninhos. Os grânulos neurosecretórios se refletem pela expressão difusa de marcadores imuno-histoquímicos como Cromogranina e Sinaptofisina. A expressão de enzimas específicas (Insulina, Glucagon, VIP, Serotonina, etc.) pode ocorrer em qualquer NET, mas a nomenclatura de *funcionante* só pode ser aplicada no contexto das síndromes mencionadas anteriormente.

A graduação depende da atividade mitótica e reatividade ao antígeno Ki-67, que é um marcador nuclear de células em proliferação. Quando há discordância entre eles, assume-se o parâmetro com maior valor (Tabela 23.4)

23.4.2 Carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (NECs):

São raros e representam 2-3% de todos as PanNENs.

São caracterizados por blocos sólidos de células em arranjo difuso, com núcleos irregulares. Podem ocorrer como variante de *pequenas células* e de *grandes células*, como no

pulmão. Exibem áreas de necrose geográfica e mitoses frequentes ($>20/2\text{mm}^2$).

Podem-se associar a outros carcinomas do pâncreas (Neoplasia mista neuroendócrina-nao neuroendócrina).

A expressão de marcadores imuno-histoquímicos é mais fraca e com distribuição limitada.

São estadiados de forma distinta dos NECs (Tabelas 23.5 e 23.6).

As PanNENs são neoplasias malignas por definição, mas a maior parte dos casos tem evolução indolente. Os fatores prognósticos mais importantes incluem tamanho, status funcional, metástases e grau histológico. A atividade proliferativa tem grande importância prognóstica, com metástases em 34% dos casos G1 e G2 e em 80% nos G3.

A sobrevida para os NETs de baixo grau é de 60% a 70% em 10 anos e os tumores menores de 2cm tem sobrevida maior do que 95%. Entretanto, para os NET G3 a sobrevida em 5 anos é de 22%.

Os NECs são muito agressivos e mais de 95% dos pacientes apresentam metástases no momento do diagnóstico ou durante a evolução da doença. Nesses casos, a sobrevida em 5 anos é de 17%.

Referências Bibliográficas

- WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.1).
- Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas / [edited by] Robert D. Odze, John R. Goldblum. – 2nd ed.
- Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16022
- Weissman S, Thaker R K, Zeffren N, et al. (January 11, 2019) Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Understanding the Basics and Beyond. *Cureus* 11(1): e3867. DOI 10.7759/cureus.3867
- Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17:738-53
- Wataru Izumo, Ryota Higuchi, Toru Furukawa, Takehisa Yazawa, Shuichiro Uemura, Yutaro Matsunaga, Masahiro Shiihara & Masakazu Yamamoto (2019) Comparison of patients with invasive intraductal papillary mucinous carcinoma and invasive ductal carcinoma of the pancreas: a pathological type- and stage-matched analysis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54:11, 1412-1418, DOI: [10.1080/00365521.2019.1684554](https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1684554)
- Stark A, Donahue TR, Reber HA, et al. Pancreaticcyst disease: a review. *JAMA* 2016;315(17):1882-93
- Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol*. 2019; 16: 479-496.
- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016; 16:218.
- Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143: 1317-1326.

Tabelas

Tabela 23.1: Pancreatite Aguda - Fatores etiológicos.

Fatores mecânicos	Cálculos biliares, microlitíase, obstrução; manipulação por CPRE, neoplasias pancreáticas;
Toxicidade	Etilismo, tabagismo, medicamentos
Doenças metabólicas	Hipertrigliceridemia, hiperparatireoidismo, hipercalcemia, insuficiência renal crônica
Fatores circulatórios	Isquemia, choque hemorrágico, ateroembolismo, vasculites
Agentes infecciosos	Vírus: Coxsackie, Citomegalovírus, Varicella-Zoster, Herpes, HIV Bactérias: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella Parasitas: Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris
Idiopáticos	

Tabela 23.2: Fatores etiológicos da pancreatite crônica.

Tóxico-metabólica	Etilismo é a principal causa de PC. Outros: tabagismo, hipertrigliceridemia, Diabetes Mellitus, insuficiência renal crônica
Genética	Mutações genéticas e polimorfismos: PRSS1, CFTR, SPINK-1
Autoimune	Tipo 1 - Manifestação da doença relacionada à IgG4 Tipo 2 - Pancreatite ducto-cêntrica idiopática
PA grave e recorrente	Episódios recorrentes de PA é um dos principais fatores de risco para progressão para PC
Obstrutiva	Obstrução do ducto pancreático principal por tumores, cicatrizes, cálculos, lesões duodenais (pancreatite paraduodenal), variações anatômicas em crianças
Idiopática	Sem fatores de risco identificáveis. Com avanços e diagnósticos genéticos, menos casos se enquadram nesta categoria.

Tabela 23.3: Síndromes clínicas de tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Hormônio	Nomenclatura	Apresentação clínica
Insulina	Insulinoma	Hipoglicemia episódica
Gastrina	Gastrinoma	Síndrome de Zollinger Ellison (dor abdominal, refluxo gastroesofágico, diarreia, úlceras duodenais)
Glucagon	Glucagonoma	Eritema necrolítico migratório, intolerância à glicose, perda de peso, diarreia
VIP (Polipeptídeo intestinal vasoativo)	Vipoma	Diarreia aquosa, hipocalemia e hipocloridria
Somatostatina	Somatostatinoma	Diabetes mellitus, hipocloridria, colelitíase, diarreia
Serotonina	"Carcinoide"	Rubor facial, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal
ACTH	ACTH-oma	Síndrome de Cushing

Tabela 23.4: Classificação e graduação das Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas (OMS).

Classificação / grau	Índice de proliferação Ki-67	Índice mitótico*
PanNENs bem diferenciados: Tumores Neuroendócrinos (NETs)		
NET G1	<3	<2
NET G2	3 a 20	2 a 20
NET G3	>20	>20
PanNENs pouco diferenciados: Carcinoma Neuroendócrino		
NEC	>20	>20
Pequenas células		
Grandes células		
Neoplasia mista neuroendócrina-não-neuroendócrina		

* Índice mitótico em 2mm², que equivale a 10 campos de maior aumento na maioria dos microscópios modernos.

Tabela 23.5: Estadiamento de Tumores Neuroendócrinos do Pâncreas – 8ª ed. AJCC.

Tumor primário (T)	
Categoria	Critério
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T1	Tumor restrito ao pâncreas, <2 cm
T2	Tumor restrito ao pâncreas, 2 a 4 cm
T3	Tumor restrito ao pâncreas, >4 cm; ou invade duodeno ou colédoco
T4	Tumor infiltra órgãos adjacentes (estômago, baço, cólon, adrenal) ou parede de grandes vasos (tronco celíaco ou artéria mesentérica superior)
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de acometimento de linfonodo regional
N1	Acometimento de linfonodo regional
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástase restrita ao fígado
M1b	Metástase em pelo menos um órgão, a não ser o fígado (ex: pulmão, ovário, linfonodo não-regional, peritônio, osso)
M1c	Metástase hepática e extra-hepática

Tabela 23.6: Estadiamento de câncer pancreático exócrino – 8ª ed. AJCC.

Tumor primário (T)	
Categoria	Critério
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: Neoplasia intraepitelial pancreática de alto grau; IPMN ou ITPN com displasia de alto grau, Neoplasia cística mucinosa do pâncreas com displasia de alto grau
T1	Tumor ≤2 cm
T1a	Tumor ≤ 0,5 cm
T1b	Tumor >0,5 cm e < 1 cm
T1c	Tumor entre 1 e 2 cm
T2	Tumor >2 cm e ≤ 4 cm
T3	Tumor >4 cm
T4	Tumor infiltra tronco celíaco ou artéria mesentérica superior, independente do tamanho
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de acometimento de linfonodo regional
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância

Legendas das figuras

- **Figura 23.1** (Macro PA): Pâncreas seccionado longitudinalmente com áreas vinhosas de hemorragia e focos amarelo-ouro de necrose da gordura (Cortesia de Dra Vera Demarchi Aiello – InCor – FMUSP).
- **Figura 23.2** (Micro PA): Pâncreas de autópsia com necrose por choque cardiogênico. Extensas áreas de necrose coagulativa em que se identifica apenas o aracabouço celular semelhante ao tecido viável, com necrose das células adiposas.
- **Figura 23.3** (Macro PC): Parênquima com áreas de atrofia. Ductos dilatados e com cálculos. (Cortesia de Dra Vera Demarchi Aiello – InCor – FMUSP).
- **Figura 23.4** (Micro PC): Extensa fibrose e atrofia do parênquima acinar exócrino, com ilhotas de Langerhans residuais.
- **Figura 23.5** (Micro Rim DM): Glomeruloesclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson). Nódulos hialinos na matriz mesangial de alças capilares dos glomérulos resultantes de glicosilação não-enzimática de proteínas

(Cortesia de Dra Livia Barreira – CICAP – Hospital Alemão Oswaldo Cruz).

- **Figura 23.19** (Macro NET): Tumor Neuroendócrino: lesão esbranquiçada com invasão vascular de veias de médio calibre.
- **Figura 23.20** (macro net): Tumor neuroendócrino: lesão esbranquiçada na porção cefálica do pâncreas.
- **Figura 23.21** (Micro NET): Padrão organoide de Tumor Neuroendócrino bem diferenciado.
- **Figura 23.22** (Ki 67): A) Sinaptofisina; B) Cromogranina; C) Índice de proliferação avaliado pelo antígeno Ki-67. G1, G2 e G3.

Siglas Utilizadas

- **IMC**: Índice de massa corpórea
- **PA**: Pancreatite aguda
- **PC**: Pancreatite crônica
- **TC**: Tomografia computadorizada
- **CCK**: Colecistoquinina
- **TGF-B**: *Transforming growth factor Beta*
- **PDGF**: Platelet-derived growth factor
- **DM**: Diabetes mellitus
- **DM1**: Diabetes mellitus do tipo 1
- **DM2**: Diabetes mellitus do tipo 2
- **NEN**: Neoplasia neuroendócrina
- **PanNEN**: Neoplasia neuroendócrina do pâncreas
- **NET**: Tumor neuroendócrino bem diferenciado
- **NEC**: Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado
- **AJCC**: *American Joint Committee on Cancer*
- **IPMN**: Neoplasia mucinosa papilífera intraductal
- **USG**: Ultrassonografia
- **TC**: Tomografia computadorizada