



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ PEDRO SOARES FERNANDES

Tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI MIGUEL MARTINS

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO

FEVEREIRO/2022

Tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas

JOSÉ PEDRO SOARES FERNANDES¹

PROFESSOR DOUTOR RUI MIGUEL MARTINS^{1,2}

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

³ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

Azinhaga de Santa Clara, Celas

3000-548 Coimbra

Email:

zepsfernandes@gmail.com

Coimbra, fevereiro de 2022

Índice

Abreviaturas	5
Resumo	8
Abstract	9
Introdução	10
Metodologia	10
1. Tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas.....	12
1.1. Funcionalidade e Clínica	12
1.2. Síndromes familiares	13
1.3. Carcinogénese	13
1.4. Classificação	15
1.5. Estadiamento	16
1.6. Diagnóstico	18
1.6.1. Estudo bioquímico	19
1.6.2. TAC	20
1.6.3. RM.....	21
1.6.4. Eco-endoscopia	22
1.6.5. Cintigrafia de recetores da somatostatina (OctreoScan)	22
1.6.6. PET/CT (18F-FDG vs 68Ga-DOTATAPE).....	23
2. Abordagem terapêutica ao TNEp-NF primário	24
2.1. Tratamento cirúrgico	25
3. Opções terapêuticas para metástases hepáticas dos TNEp-NF	28
3.1. Tratamento cirúrgico	29
3.2. Embolização tumoral.....	30
3.2.1. Embolização transarterial	31
3.2.2. Quimioembolização transarterial.....	32
3.2.3. Radioembolização transarterial (SIRT)	32
3.3. Ablação tumoral	33
3.3.1. Ablação por radiofrequência	33
3.3.2. Ablação por micro-ondas.....	34
3.3.3. Crioablação.....	34
3.3.4. Eletroporação irreversível.....	35
3.4. Transplante hepático.....	35
4. Terapêuticas sistémicas	37
4.1. Análogos da somatostatina.....	37

4.2. Terapêuticas moleculares dirigidas	38
4.2.1. Everolimus	38
4.2.2. Sunitinib.....	39
4.2.3. Bevacizumab	39
4.3. Quimioterapia	40
4.4. Terapia com radionuclídeos de recetores peptídicos	41
Conclusão	42
Referências bibliográficas	44

Abreviaturas

5-FU – 5-fluorouracilo

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ARF – ablação por radiofrequência

BETTER – Bevacizumab in the treatment of neuroendocrine tumors

BRCA2 – *breast cancer gene 2*

c- MET – *mesenchymal-epithelial transition factor*

CAPOX – capecitabina e oxaliplatina

CAPTEM – capecitabina e temozolomida

CgA – cromogranina A

CHEK2 – *checkpoint kinase 2*

CNEp – carcinoma neuroendócrino do pâncreas

DAXX/ATRAX – *death domain associated protein / alfa-thalassemia or mental retardation syndrome X-linked*

ENETS – *European Neuroendocrine Tumor Society*

FAS – 5-FU, doxorrubicina e estreptozotocina

FOLFIRI – ácido folínico, 5-FU e irinotecano

FOLFOX – ácido folínico, 5-FU e oxaliplatina

HIF-1 α – *hypoxia-inducible factor 1-alpha*

IBPs – inibidores da bomba de prótons

MEN-1 – neoplasia endócrina múltipla tipo 1

MUTYH – *mutY homolog*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDGF – *platelet-derived growth factor*

PET – tomografia por emissão de positrões

PHLDA3 – *pleckstrin homology-like domain family A, member 3*

PI3K/Akt/mTOR – *phosphoinositide 3-kinase / alfa-serine/threonine kinase / mammalian target of rapamycin*

PIK3CA – *phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase catalytic subunit alfa*

PP – polipeptídeo pancreático

PTEN – *phosphatase and tensin homolog*

PTH – paratormona

RADIANT-4 – RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, 4th trial

RB1 – *retinoblastoma 1*

RM – ressonância magnética

SIRT – *selective internal radiation therapy*

SPECT – *single photon emission computed tomography*

SSTR – recetores da somatostatina

TAC – tomografia axial computadorizada

TNE – tumores neuroendócrinos

TNENMi – tumor neuroendócrino e não-NE misto

TNEp – tumores neuroendócrinos do pâncreas

TNEp-F – tumores neuroendócrinos funcionantes do pâncreas

TNEp-NF – tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas

TP53 – *tumor protein 53*

TRRP – terapêutica com radionuclídeos de recetores da somatostatina

TSC – *tuberous sclerosis complex*

VEGF – *vascular endothelial growth factor*

VHL – doença de von Hippel-Lindau

Wnt – *wingless-related integration site*

Resumo

Os tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas são neoplasias raras, cuja incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Como não apresentam sintomas, o diagnóstico é, na grande maioria das vezes, acidental e a presença de metástases é um achado comum.

O tratamento cirúrgico é a abordagem preferencial do tumor primário e das metástases hepáticas. Através de estudos de investigação e com o conhecimento crescente dos mecanismos moleculares e carcinogénicos destes tumores, atualmente existem várias opções terapêuticas para os casos em que o tratamento cirúrgico não é exequível.

Terapêuticas locorregionais hepáticas, como ablação ou embolização, mostram-se ferramentas úteis para situações em que o envolvimento neoplásico é predominantemente hepático. Podem ter ainda indicações para *downstaging* tumoral, permitindo posteriormente a metastasectomia. As terapêuticas moleculares dirigidas, como o everolimus e o sunitinib, também têm vindo a mostrar bons resultados nestes casos.

As terapêuticas sistémicas são essenciais nos casos em que estes tumores são irrissecáveis ou se encontram em fases avançadas.

O autor fez uma revisão da abordagem diagnóstica e das diferentes estratégias terapêuticas utilizadas para tratar os doentes com tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas.

Palavras-chave:

Pâncreas, Tumor neuroendócrino não-funcionante, Tratamento cirúrgico, Metástases hepáticas

Abstract

Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors are a rare group of neoplasms, whose incidence has been increasing over the past decades. As they do not present symptoms, the diagnosis is, most of the times, accidental and the presence of metastasis is a common finding.

Surgical resection is the preferred treatment of the primary tumor and liver metastasis. Through research studies and with the growing knowledge of the molecular and carcinogenic mechanisms of these tumors, there are currently several therapeutic options for cases where resection is not possible.

Liver locoregional therapies, such as ablation or embolization, are useful tools for situations in which the neoplastic involvement is predominantly hepatic. They may also have indications for tumor downstaging, allowing for later metastasectomy. Targeted molecular therapies, such as everolimus or sunitinib, have also been showing favorable outcomes in these cases.

Systemic therapies are essential in cases where these tumors are unresectable or in advanced stages.

The author reviewed the diagnostic approach and various therapeutic options used for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors.

Key words:

Pancreas, Nonfunctioning neuroendocrine tumor, Surgical resection, Liver metastasis

Introdução

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas são neoplasias raras, mas que nas últimas décadas tem vindo a aumentar a sua incidência e prevalência.

Os TNEp não-funcionantes representam a grande maioria destes tumores e, geralmente, são assintomáticos, pelo que o seu diagnóstico é muitas vezes tardio. Neste tipo de neoplasia, a metastização é frequente.

O tratamento ideal é a cirurgia, quer para o tumor primário, quer para as metástases. Atualmente, existem terapias sistémicas (como análogos da somatostatina, terapêuticas moleculares, quimioterapia, entre outras) ou terapêuticas locorregionais hepáticas (como ablação ou embolização), que são úteis nos casos em que não é possível realizar cirurgia.

A escolha do tratamento e a seleção de doentes é ainda um desafio. Para muitas destas terapêuticas, não existem estudos clínicos robustos e, por vezes, a seleção dos doentes é enviesada (em alguns casos, são escolhidos apenas os doentes com melhor prognóstico, não correspondendo a uma amostra representativa dos TNEp-NF).

Com este trabalho, pretende-se fazer uma revisão dos TNEp não-funcionantes, dando a conhecer a abordagem diagnóstica e quais as diferentes opções terapêuticas para o tumor primário e para as metástases hepáticas.

Metodologia

Para este artigo de revisão foram utilizados artigos obtidos na *Pubmed*, numa pesquisa realizada entre setembro e dezembro de 2021. A partir desta pesquisa foram selecionados os artigos com interesse e relevância científica para a compreensão do tema “Tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas”, com algum enfoque na sua abordagem diagnóstica e terapêutica, bem como nas possíveis hipóteses de tratamento das metástases hepáticas.

Na equação de pesquisa foram utilizadas várias combinações de palavras-chave, como por exemplo: “Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors”, “Liver metastasis”, “Embolization”, “Ablation”, “Liver transplantation” e “Systemic therapies”.

Na pesquisa foram compreendidos artigos originais e revisões dos últimos 19 anos em língua inglesa e francesa.

Dos artigos incluídos nesta pesquisa, foram selecionadas 79 referências bibliográficas para a realização deste trabalho. Constituíram critérios de exclusão, os TNE extra-pancreáticos e TNEp funcionantes.

1. Tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas

Os TNE são um grupo raro e heterogêneo de neoplasias, mais frequentes a nível do trato gastrointestinal e pulmonar, mas que também pode surgir no pâncreas (em 7% dos casos) (1). Quando comparados com os adenocarcinomas pancreáticos, os TNEp também são menos comuns (10% dos casos) (2), mas a sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas, sobretudo pelo desenvolvimento tecnológico da imagiologia abdominal, nomeadamente da ecografia e da TAC (1,2). Este aumento de incidentalomas pancreáticos pode-nos levar à hipótese de uma subvalorização da prevalência de TNEp (1).

Os TNEp apresentam uma incidência de menos de 1 caso por 100.000 indivíduos ao ano (3), sendo ligeiramente mais frequentes no sexo masculino (55%), com uma idade média de diagnóstico de 58 anos, sendo mais frequentes em indivíduos de raça caucasiana (2). Apesar da maioria dos TNEp ter um crescimento lento, apresentam um potencial metastático elevado. Quando surgem metástases, tendem a ser multifocais e o local preferencial é o fígado. Menos frequentemente pode haver metastização para os pulmões, ossos, peritoneu, glândulas suprarrenais, cérebro e baço (4). Em certos estudos populacionais, verificou-se que se desenvolvem metástases à distância em 60-77% dos casos (5), sendo que na altura do diagnóstico cerca de 40% já apresentam doença metastática (2).

1.1. Funcionalidade e Clínica

Os TNEp podem ser divididos em tumores funcionantes ou não-funcionantes. Os TNEp-F tendem a apresentar-se clinicamente de acordo com a hormona específica que produzem, sendo que os mais frequentes são o insulinooma (30-45%) e o gastrinooma (16-30%) (como outros exemplos menos comuns, temos o glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma, entre outros) (1).

Os TNEp-NF, que correspondem a cerca de 85% dos TNEp (2), não produzem qualquer tipo de hormona ou estas são secretadas em pequenas quantidades (e, portanto, insuficientes para gerar sintomas) ou são incapazes de levar a clínica específica (como o polipeptídeo pancreático) (1). São geralmente assintomáticos, mas quando se manifestam clinicamente, os sintomas estão relacionados com o efeito de massa ou doença metastática, traduzindo um estadio mais avançado da doença (1). Como a maioria dos TNEp-NF surgem na cabeça do pâncreas, os efeitos de massa podem ser vagos, como dor ou desconforto abdominal (com possível irradiação dorsal), náuseas, vômitos e episódios de pancreatite

(por compressão do ducto pancreático principal), ou, por vezes, pode assemelhar-se à clínica do adenocarcinoma pancreático localmente avançado, como perda de peso, icterícia obstrutiva ou até obstrução intestinal (1,4).

1.2. Síndromes familiares

A maioria dos TNEp-NF são esporádicos, mas cerca de 10% podem estar associados a síndromes hereditárias. As mais comuns são a síndrome MEN-1 e a doença de von Hippel-Lindau. Nestas síndromes, o diagnóstico ocorre em idades mais jovens, com história familiar de patologia endócrina e apresentam múltiplas lesões síncronas a nível do pâncreas (enquanto que nos tumores esporádicos são lesões únicas) (2,6). Outras síndromes menos comuns são a neurofibromatose tipo 1 e o complexo da esclerose tuberosa. Estudos mais recentes mostram também uma associação com a síndrome de Lynch e com a síndrome de paraganglioma familiar (3). Dos doentes com MEN-1, 80 a 100% vêm a desenvolver TNEp-NF, enquanto que no caso da VHL, essa percentagem ronda os 20% (1,2). Em doentes com MEN-1, os TNEp-NF devem ser removidos cirurgicamente quando atingem os 2 cm, pelo maior risco de metastização. No caso dos doentes com VHL, estes tumores devem ser ressecados quando atingem os 3 cm ou apresentam um rápido crescimento ou quando está presente mutação no exão 3 (2).

1.3. Carcinogénese

É importante compreender o mecanismo carcinogénico dos TNEp, de modo a desenvolver terapêuticas dirigidas e eficazes.

Estão já identificadas várias alterações moleculares e genéticas implicadas na carcinogénese dos TNEp. Algumas das mutações conhecidas parecem estar relacionadas com uma maior agressividade do tumor e, por isso, podem ser um fator prognóstico a ter em conta (1).

Nas síndromes familiares, os doentes apresentam mutações germinativas nos respetivos genes (por exemplo, na MEN-1 ocorre mutação germinativa do gene supressor tumoral MEN-1), podendo ainda apresentar mutações somáticas (6).

No caso dos tumores esporádicos, as mutações somáticas mais comuns encontram-se relacionadas com a remodelação e estabilização da cromatina, sobretudo a nível dos

telómeros (7): nos genes MEN-1 (aproximadamente 25-44% dos casos e geralmente associada a perda de heterozigotia) e DAXX/ATRX (genes supressores tumorais presentes em cerca de 25% e 18% dos casos, respetivamente, sendo que estas mutações não ocorrem simultaneamente) (8). A perda de função do complexo DAXX/ATRX está associada ao alongamento alternativo dos telómeros (mecanismo de manutenção dos telómeros independente da telomerase), que contribui para a instabilidade cromossómica destas lesões (7,8). Tumores que apresentam a mutação MEN-1 associada a uma das mutações DAXX/ATRX aparentam ter melhor prognóstico do que tumores com a mutação MEN-1 isolada (6,8).

Mutações que levam à ativação desregulada da via PI3K/Akt/mTOR (relacionada com a proliferação e crescimento celular), como nos genes TSC2 (9%), PTEN (7%) e PIK3CA (1%), foram encontradas em cerca de 14-17% dos casos. Alterações epigenéticas e pós-translacionais também podem ser causa de sobre-ativação desta via. Um desses mecanismos relaciona-se com o gene PHLDA3 (gene supressor tumoral), cuja perda de heterozigotia consegue estar presente em até 70% dos TNEp (8).

Atualmente, ainda não existem terapêuticas relevantes que sejam dirigidas às mutações dos genes MEN-1 e DAXX/ATRX (8). Contudo, há já terapêuticas estabelecidas, como o everolimus, cujo objetivo é diminuir a expressão da via mTOR, que serão abordadas mais à frente.

Os TNEp são tumores hipervasculares e, portanto, alterações a nível de fatores pró-angiogénicos, como HIF-1 α e VEGF, também são frequentes. Existem terapêuticas dirigidas à via angiogénica, como o sunitinib, que inibe o VEGF e PDGF (por vezes também envolvido na carcinogénese dos TNEp) (7).

Existem ainda outros mecanismos de carcinogénese, menos comuns, como a via de sinalização c-MET, via Wnt/ β -catenina, expressão desregulada de microRNAs (6) e instabilidade de microssatélites. Recentemente, foi feita sequenciação genómica de indivíduos com TNEp esporádicos, que revelou a presença de mutações germinativas em genes reparadores de DNA (MUTYH, CHEK2, BRCA2) em 17% dos casos (9,10).

No caso dos tumores mal diferenciados, verificam-se mutações nos genes RB1 ou TP53, que são muito raras nos tumores bem diferenciados. Estas mutações estão associadas a uma maior progressão tumoral e menor taxa de sobrevida (6,7).

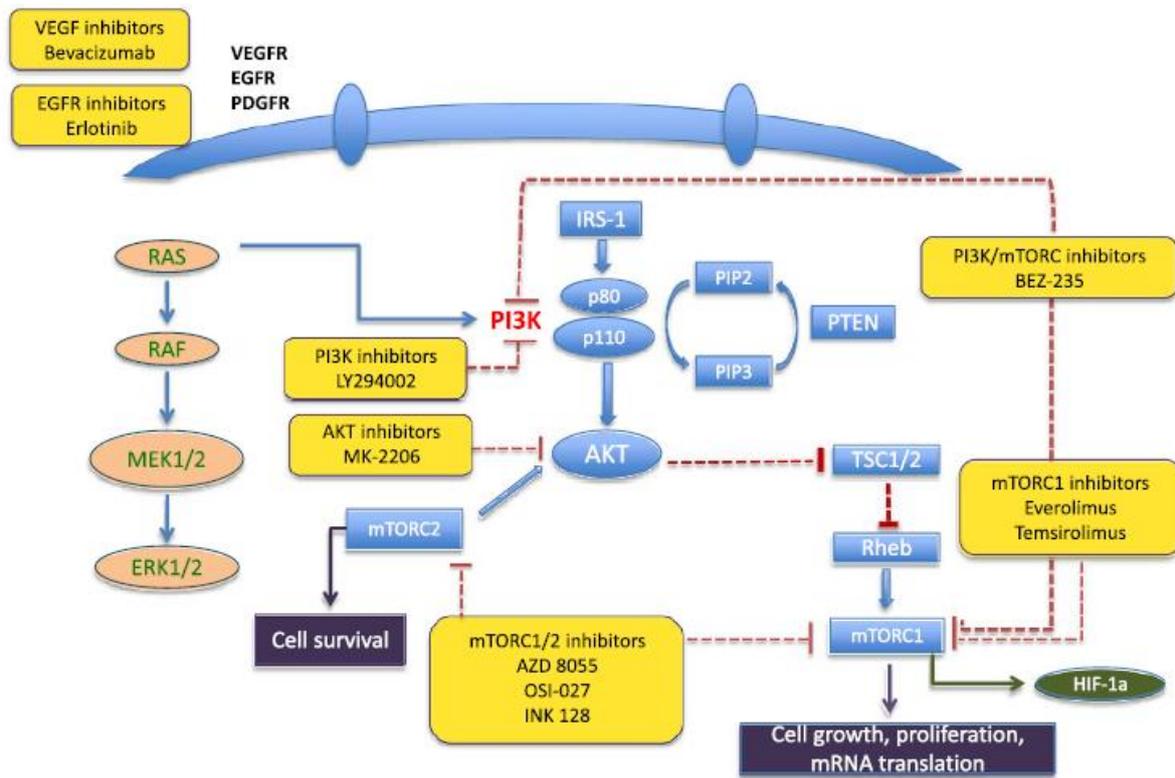


Figura 1: Via PI3K/Akt/mTOR e interação com os seus inibidores. (Adaptado de (7))

1.4. Classificação

O prognóstico dos TNEp depende de fatores clínico-patológicos (tamanho e proliferação tumoral) e do grau de diferenciação, entre outros. A classificação dos TNEp, atualizada em 2017/2019 pela OMS, baseia-se no Ki67 (proteína que traduz a proliferação celular) e na contagem mitótica, como demonstrado na Tabela 1. Os tumores de baixo e grau intermédio (G1 e G2, respetivamente) são considerados como bem diferenciados, enquanto que os tumores de alto grau (G3) podem ser bem ou mal diferenciados, tendo em conta a sua histopatologia e, portanto, podem ter diferentes prognósticos (11).

Diferenciação	Definição	Grau	Ki67 (% de ≥ 500 células)	Contagem mitótica (2 mm ²)
Bem diferenciado	TNEp	G1	< 3	< 2
		G2	3 – 20	2 – 20
		G3	> 20	> 20
Mal diferenciado	CNEp	G3	> 20	> 20
	- Pequenas-células - Grandes-células			
TNENMi				

Tabela 1: Adaptação da Classificação de neoplasmas neuroendócrinos do pâncreas da OMS 2017/2019.

Nesta classificação dos TNEp, foi introduzido o conceito de TNENMi, que corresponde a um tumor com diferentes tipos e graus de componentes neuroendócrino e não-neuroendócrino (por exemplo, escamoso) (12).

O grau de diferenciação é um dos fatores a ter em conta para o prognóstico do doente e nas opções de tratamento. Por exemplo, a taxa de sobrevivência aos 5 anos para doentes com TNEp localizados e ressecados é de 55% e para doentes com TNEp irresssecáveis é de 15%. Para um doente com TNEp G1, a sobrevida global média é cerca de 12 anos, enquanto que para um doente com G3 é de 10 meses (4,13).

1.5. Estadiamento

O estadiamento dos TNEp é importante para definirmos da melhor maneira qual será a abordagem terapêutica. Enquanto que a classificação da OMS tem por base o “comportamento” do tumor, o estadiamento é feito através da classificação TNM, cujo prognóstico se relaciona com a extensão anatómica do tumor. Os atuais sistemas de estadiamento dos TNEp foram desenvolvidos pela AJCC e ENETS.

	Estadiamento – AJCC (8ª) e ENETS
T1	Tumor limitado ao pâncreas, ≤ 2 cm
T2	Tumor limitado ao pâncreas, 2-4 cm
T3	Tumor limitado ao pâncreas, > 4 cm ou com invasão do duodeno ou colédoco
T4	Tumor invade estruturas adjacentes
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástases nos gânglios linfáticos regionais
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases confinadas ao fígado
M1b	Metástases em pelo menos uma localização extra-hepática
M1c	Metástases hepáticas e extra-hepáticas

Tabela 2: Definições da AJCC e ENETS para o estadiamento dos TNEp. (Adaptado de (12))

A 8ª edição da AJCC permite o estadiamento dos TNEp bem diferenciados (quer seja de G1, G2 ou G3). Já os tumores mal diferenciados (CNEp G3), são enquadrados no estadiamento dos adenocarcinomas pancreáticos.

Face à edição anterior, houve alterações na categoria T, nomeadamente uma maior distinção a nível das dimensões do tumor e envolvimento das estruturas peripancreáticas (onde a invasão de grandes vasos é categorizada como T4). A categoria M1 foi subdividida de acordo com os locais das metástases à distância (12).

Também o estadiamento é um fator prognóstico a ter em conta, daí a necessidade de haver revisões e atualizações destes sistemas. Existem ainda algumas controvérsias quanto aos sistemas da AJCC e ENETS: doentes com estadio I e IIA apresentam sobrevidas globais idênticas e doentes com estadio IIIB (TxN1M0) apresentam uma taxa de mortalidade esperada inferior à dos doentes no estadio IIIA (T4N0M0) (12). Perante estes dados, foi proposto um sistema modificado (mENETS) que aparenta ser mais adequado ao comportamento dos TNEp e que deverá ser adotado na próxima edição da AJCC (12).

AJCC (8ª) e ENETS				mENETS			
	T	N	M		T	N	M
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0
II (A)*	T2	N0	M0	IB	T2	N0	M0
II (B)*	T3	N0	M0	IIA	T3	N0	M0
III (A)*	T4	N0	M0	IIB	T1-T3	N1	M0
III (B)*	Qualquer T	N1	M0	III	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 3: Estadiamento dos TNEp, segundo a AJCC/ENETS e mENETS.

* Estádio IIA/B e IIIA/B são apenas utilizados no sistema da ENETS.

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico e a avaliação dos TNEp têm por base estudos bioquímicos e exames de imagem (anatômicos e/ou funcionais), realizando-se ainda biópsias e exame histopatológico para confirmar o diagnóstico definitivo. Uma história clínica detalhada e exame físico devem ser sempre realizados.

A abordagem diagnóstica varia de caso para caso. Quando há a suspeita de TNEp-F, pela clínica hormonal sugestiva, geralmente inicia-se com estudo analítico e bioquímico e depois partimos para os exames de imagem.

Contudo, como os TNEp-NF são frequentemente assintomáticos, o seu diagnóstico é difícil nos estádios precoces da doença e geralmente ocorre quando é realizado um exame de imagem abdominal para outros estudos e, por acidente, é descoberta uma massa no pâncreas. Mesmo nestes casos, deve-se realizar estudo bioquímico para melhor caracterização do tumor e para o seu *follow-up* de modo a avaliar a resposta à terapêutica escolhida. Quanto às técnicas imagiológicas (TAC, RM, eco-endoscopia, cintigrafia de recetores da somatostatina ou até PET) são úteis não só para o diagnóstico, mas também para o estadiamento do tumor, nomeadamente, para verificar se há ou não invasão vascular e metástases à distância.

1.6.1. Estudo bioquímico

Os biomarcadores séricos são úteis no diagnóstico, prognóstico e *follow-up* da doença (para avaliar a resposta à terapêutica e detetar precocemente progressão ou recidiva do tumor) (14), mas não fazem por si só o diagnóstico, pela ocorrência frequente de falsos positivos (2).

O biomarcador mais utilizado é a cromogranina A, uma glicoproteína libertada por neurónios e células neuroendócrinas, que apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 66% e especificidade de 95% (12), correlacionando-se melhor com os tumores bem diferenciados (15). Níveis elevados de CgA associam-se a maior carga tumoral, potencial metastático e maior risco de recidiva no pós-operatório e, portanto, a pior prognóstico. Por outro lado, uma diminuição precoce face ao tratamento instituído, associa-se a uma boa resposta terapêutica e, portanto, a um melhor prognóstico. Um *follow-up* dos níveis séricos de CgA é recomendado sobretudo em indivíduos com doença avançada e com níveis séricos elevados aquando do diagnóstico (1,12). Contudo, tal como já foi referido, estes biomarcadores não são específicos para o diagnóstico de TNEp e podem estar elevados noutras situações. No caso da CgA, pode estar elevada em indivíduos que tomem IBPs ou que tenham doença inflamatória intestinal, gastrite crónica, neoplasia da próstata ou da tiroide ou ainda insuficiência hepática ou renal (12).

Outros marcadores, como o polipeptídeo pancreático, enolase neuro-específica ou pancreastatina, também podem ser utilizados para avaliação destes tumores, porém apresentam uma sensibilidade menor (5). Níveis elevados de PP no estudo inicial podem-nos ajudar a identificar valores de CgA falsamente negativos (1), contudo também podem estar elevados em situações fisiológicas como exercício físico, ingestão alimentar ou episódios de hipoglicémia (12). Já a pancreastatina pode ser útil no estudo de tumores bem diferenciados e a enolase neuro-específica para os tumores mal diferenciados (2).

Sobretudo na deteção de TNEp-NF, verifica-se que a determinação concomitante de CgA e PP aumenta consideravelmente a sensibilidade para cerca de 93% (5).

No caso de TNEp-NF associados a MEN-1, devem ser ainda avaliados os níveis séricos de prolactina, gastrina, PTH e cálcio (15). A determinação concomitante de CgA e PP apresentam menor sensibilidade nestes casos, comparativamente aos tumores esporádicos (1).

1.6.2. TAC

Antigamente, para o diagnóstico de TNEp utilizava-se a arteriografia celíaca ou mesentérica pelas características hipervasculares destes tumores, mas com o desenvolvimento tecnológico da imagiologia abdominal, esta técnica foi substituída pela TAC com contraste e RM (15).

A TAC helicoidal multifásica é recomendada como primeiro exame para o estudo inicial de TNEp, por ser rápido, acessível e fornecer boas imagens anatómicas do pâncreas, adenopatias e metástases hepáticas (16) e, como tal, é capaz de definir a ressecabilidade do tumor (15). Os TNEp-NF são, na grande maioria das vezes, diagnosticados acidentalmente por ecografia, devendo-se realizar posteriormente a TAC para melhor caracterização do tumor, sendo o exame de escolha para o seu estadiamento (15).

A TAC apresenta uma sensibilidade de 80% e que pode chegar praticamente aos 100%, sobretudo para tumores superiores a 3 cm, como é o caso dos TNEp-NF que já apresentam sintomas. Para os tumores inferiores a 2 cm, que praticamente são assintomáticos, a sensibilidade é menor (1,5).

Os TNEp-NF geralmente apresentam-se na TAC como massas sólidas, heterogêneas, bem delimitadas e hipervasculares, com aumento de realce na fase arterial e *washout* na fase portal. Massas sem este aumento de realce na fase arterial, com focos necróticos ou calcificações, estão associadas a tumores mais agressivos e, portanto, com pior prognóstico (4). Em cerca de 10% dos casos, podem-se ainda apresentar como lesões císticas com realce periférico (15). O mais comum é a massa encontrar-se no parênquima e não ocorrer obstrução dos ductos pancreático e biliares, mas por vezes pode-se tratar de uma lesão exofítica ou que leve à obstrução dos ductos (15).

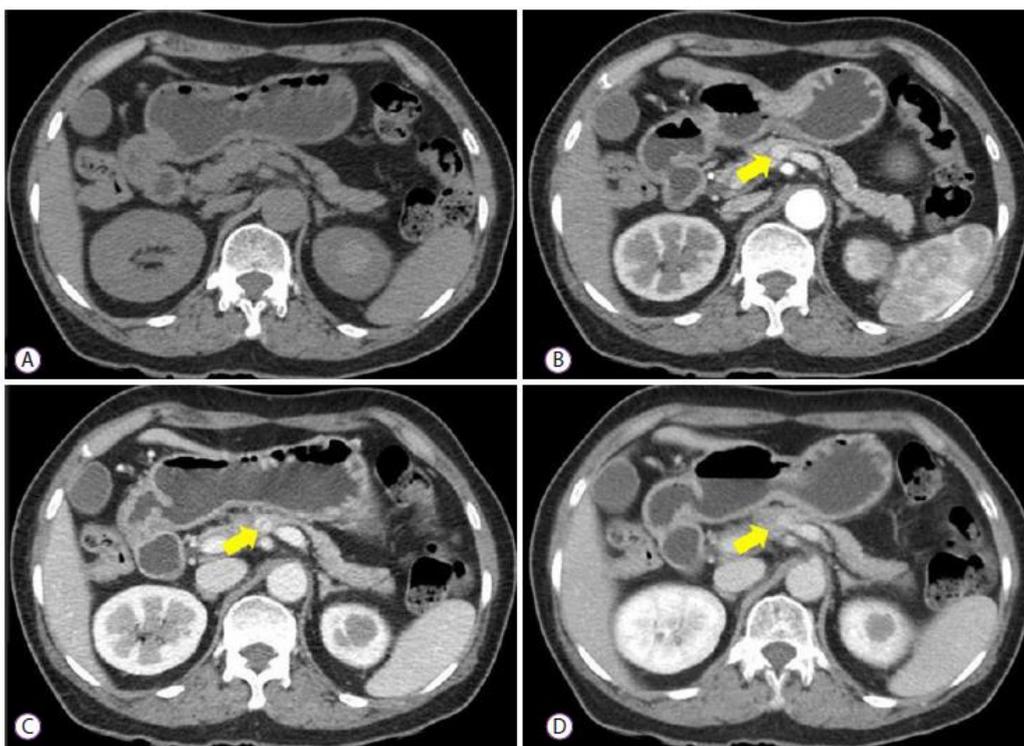


Figura 2: TNEp em doente de 69 anos. Massa redonda, bem definida, com 1 cm, localizada no corpo do pâncreas (seta amarela), não observada na TAC sem contraste (A), mas com hiper-realce na fase arterial (B) e washout do contraste na fase arterial tardia (C) e na fase portal (D). (Adaptado de (15))

1.6.3. RM

Comparativamente à TAC, a RM apresenta certas vantagens, como a não exposição a radiação ionizante, a boa caracterização dos tecidos moles e o facto de se ter vindo a mostrar mais sensível na deteção de tumores pequenos e metástases hepáticas, sendo por isso a segunda linha imagiológica para o estudo de TNEp (4). Apresenta uma sensibilidade a rondar os 85% e especificidade acima dos 75% (15), mas são valores que variam com a literatura.

Tratando-se de tumores hipervasculares, vão apresentar um sinal de baixa intensidade em T1 e intensidade moderada a alta em T2. Quando existem focos necróticos, o sinal é heterogéneo (5).

Contudo, apresenta algumas limitações como a sua pouca acessibilidade, a possível presença de artefactos devido aos movimentos respiratórios e o facto de não poder ser usada em doentes com pacemaker ou outros dispositivos metálicos (15).

1.6.4. Eco-endoscopia

A eco-endoscopia permite a identificação de TNEp enquanto massas hipoecogénicas. É geralmente utilizada quando os resultados da TAC e da RM são inconclusivos, sobretudo para tumores com dimensões inferiores a 1-2 cm (5,15). Apresenta uma sensibilidade que ronda os 79-100% e especificidade de cerca de 95% (1).

Através da aspiração por agulha fina, é possível realizar a biópsia destas lesões e, subsequentemente, o estudo histopatológico pré-operatório que permite distinguir entre adenocarcinoma pancreático e TNEp-NF (5), determinar o grau de diferenciação do tumor e, a partir daí, delinear a melhor estratégia terapêutica (2). Consegue ainda identificar outras alterações peripancreáticas associadas, como adenopatias locais ou invasão vascular (15).

A eco-endoscopia é capaz, através de uma injeção de tinta à base de carbono, de uma identificação intra-operatória mais fácil das massas mais pequenas. Com a eco-endoscopia é ainda possível a ablação ecoguiada para o tratamento local dos TNEp (15).

Como desvantagens, esta técnica é dependente do operador e, por vezes, não se conseguem visualizar massas que se encontrem na cauda do pâncreas (1,15).

1.6.5. Cintigrafia de recetores da somatostatina (OctreoScan)

Os TNEp-NF (e outros TNEp, como o gastrinoma e o glucagonoma) possuem recetores da somatostatina nas suas membranas celulares e, por isso, através da cintigrafia com análogos da somatostatina radio-marcados, como o ^{111}In -DTPA-octreótido, conseguimos visualizar, através do seu *uptake*, as células tumorais (5). Esta cintigrafia, também denominada de OctreoScan, apresenta uma sensibilidade entre 75-100% (15).

Sendo um exame funcional de corpo inteiro, consegue não só detetar o tumor primário como também a presença de metástases hepáticas e extra-hepáticas (1,5), sendo especialmente útil nos casos em que estas são radiologicamente ocultas (4). A sua eficácia tem vindo a aumentar com o uso de SPECT, uma vez que permite distinguir se o aumento do *uptake* é fisiológico ou patológico (1,5).

Contudo, o OctreoScan não avalia as dimensões do tumor, nem a sua ressecabilidade, daí a necessidade de se fazer sempre TAC com contraste ou RM (1,16). Outra desvantagem, está no facto dos TNEp-NF mal diferenciados, por possuírem uma

expressão reduzida dos recetores da somatostatina, não são eficazmente detetados com este exame (5,15).

Sendo um exame funcional que avalia a expressão dos recetores da somatostatina, o OctreoScan pode ser útil para avaliar se nos TNEp em fase avançada, pode-se optar por tratamentos com análogos da somatostatina (1).

1.6.6. PET/CT (18F-FDG vs 68Ga-DOTATAPE)

Estudos recentes demonstram que, para a deteção de TNEp-NF bem diferenciados, o OctreoScan deve ser substituído pela PET/CT com 68Ga-DOTATAPE, uma vez que esta tem mais precisão, apresenta maior sensibilidade para as lesões mais pequenas (15), expõe o doente a menor radiação e é um procedimento mais rápido (2,4).

Já para os TNEp-NF mal diferenciados (CNEp G3), que apresentam expressão reduzida dos recetores da somatostatina e uma elevada taxa metabólica (e, portanto, maior avidéz por glicose), é mais útil o recurso à PET/CT com 18F-FDG, correlacionando o aumento do *uptake* com o potencial de progressão tumoral e risco de mortalidade (15,17). Para os TNEp-NF bem diferenciados, que apresentam uma taxa metabólica menor e um crescimento relativamente lento, a PET/CT com 18F-FDG não é geralmente utilizada para o seu diagnóstico (4,16).

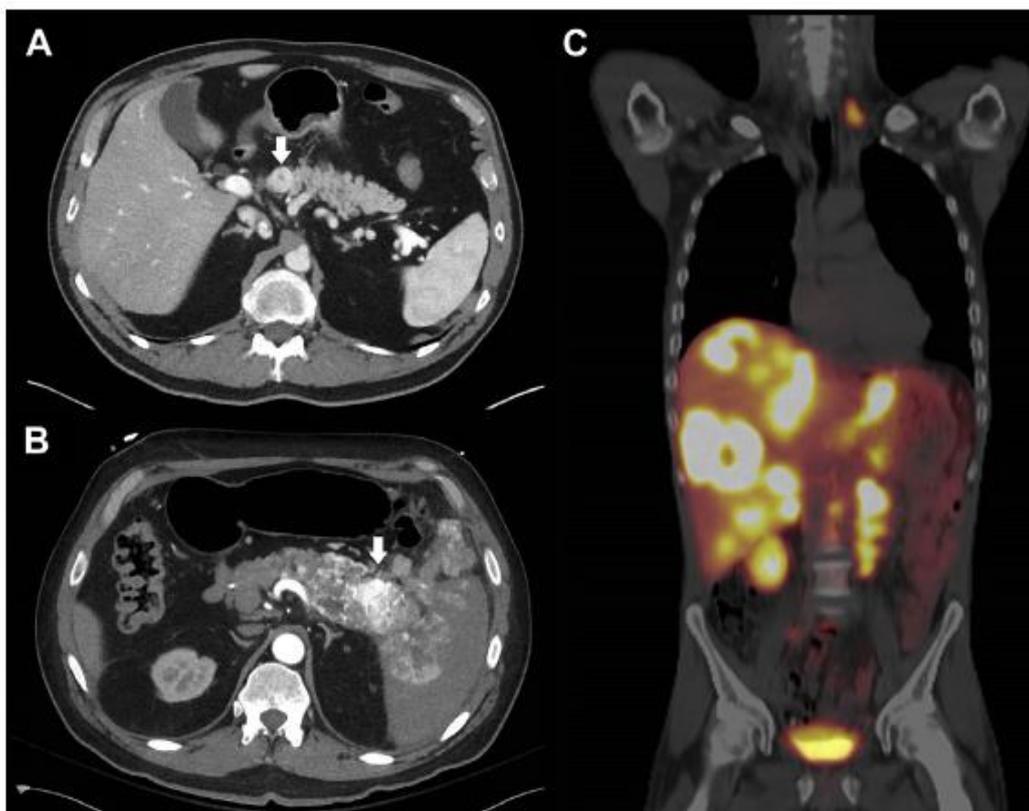


Figura 3: TNEp bem circunscrito (seta branca) (A), com invasão do baço e cavidade peritoneal com hiper-realce em fase arterial de TAC (seta branca) (B). Após recessão do TNEp primário, foi realizada PET-68Ga que evidencia extensa metastização no fígado, gânglios linfáticos para-aórticos e supra-clavicular esquerdo (C). (Adaptado de (16))

2. Abordagem terapêutica ao TNEp-NF primário

Enquanto que no caso de TNEp-F, independentemente do seu tamanho, é realizada cirurgia aquando do seu diagnóstico ou apresentação sintomática, no caso dos TNEp-NF, a abordagem torna-se mais difícil pelo seu diagnóstico, muitas vezes, tardio e pelo comportamento heterogêneo que apresentam (18).

A escolha da opção terapêutica vai depender de vários fatores, tais como, o tamanho e localização da massa, grau de diferenciação, presença de metástases, estado funcional do doente e presença de sintomas (16,18).

2.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é a única abordagem com intenção curativa para os TNEp-NF localizados, não sendo necessária terapêutica posterior na ausência de recidiva (16). Contudo apresenta comorbidades significativas, com uma taxa de complicações que pode atingir os 44% (3,18).

Os TNEp-NF com dimensões inferiores a 2 cm e de baixo grau (G1) tendem a ter um comportamento benigno e um crescimento indolente e, por isso, atualmente não está preconizada a ressecção cirúrgica na maioria dos casos, sendo necessário avaliar o risco/benefício da cirurgia para cada doente. Dada a elevada sobrevivência sem cirurgia para estes tumores pequenos, normalmente realiza-se vigilância e *follow-up* (*watch-and-wait*) com eco-endoscopia, TAC ou RM (4,5). Este seguimento deve ser feito a cada 3 meses durante o primeiro ano após o diagnóstico e depois a cada 6 meses até 3 anos (19). Durante o *follow-up*, normalmente não se verifica alterações do tamanho destes tumores (3).

Contudo, alguns estudos sugerem que, mesmo estes tumores pequenos, devem ser alvo de ressecção cirúrgica. Haynes et al., concluiu que mesmo os TNEp-NF pequenos e detetados acidentalmente podem apresentar um comportamento agressivo e que uma histopatologia sugestiva de benignidade não elimina a hipótese de progressão tumoral e, portanto, estes doentes devem ser propostos a cirurgia seguida de uma vigilância pós-operatória adequada (20).

Em determinados casos de tumores pequenos, a cirurgia está efetivamente recomendada se o doente tiver um bom estado funcional e se o tumor for G2+ (ou eventualmente em casos selecionados de G1) ou apresentar sintomas por efeito de massa (geralmente na ausência de sintomas, a cirurgia não está recomendada) (4). Nestes casos, a abordagem mais aceite é a enucleação, desde que o tumor tenha limites bem circunscritos, não esteja perto do ducto pancreático (ou desde que a integridade deste seja garantida) e não se verifique a presença de metástases ganglionares ou à distância (2,16). Esta técnica é também a mais adequada para doentes idosos e com comorbidades associadas (1). No caso de tumores pequenos que se relacionem com o ducto, realiza-se pancreatocomia central (16). Para TNEp-NF G1 e com menos de 2 cm, não está indicada linfadenectomia (4). Num estudo conduzido por Gratian et al., identificou-se envolvimento ganglionar em cerca de 30% de TNEp-NF com menos de 2 cm e a realização de linfadenectomia não melhorou a taxa de sobrevivência (21).

A enucleação e a pancreatectomia central são técnicas cirúrgicas “poupadoras” de parênquima que, ao evitar a remoção excessiva de tecido não tumoral, permitem evitar insuficiência pancreática a longo prazo. Como desvantagens, apresentam ambiguidade das margens cirúrgicas, não se realizar linfadenectomia por rotina e aumento do risco de fístulas e pancreatite aguda pós-operatória (4,5,22).

Para TNEp-NF G1/G2 com dimensões superiores a 2 cm, pelo maior risco de malignidade e potencial metastático (locorregional ou à distância), está recomendada a recessão cirúrgica (2). Num estudo conduzido por Hill et al., numa amostra de 425 doentes em que estava indicada a recessão cirúrgica, esta foi realizada em 310 doentes. Para os que foram submetidos a cirurgia, o tempo de sobrevida foi de cerca de 114 meses e, para os que não foram submetidos, o tempo de sobrevida foi de cerca de 35 meses, concluindo que doentes submetidos a cirurgia do tumor primário, apresentam maior tempo de sobrevida (23).

Para estes tumores, a técnica cirúrgica vai depender da sua localização: pancreatectomia distal (com ou sem esplenectomia) se presentes na cauda ou no corpo e duodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple) se presentes na cabeça do pâncreas, sendo que em alguns casos pode ainda estar indicada a pancreatectomia total (2). A abordagem cirúrgica pode ser feita por via aberta, laparoscópica ou até robótica, sendo que estas duas últimas oferecem ao doente um menor tempo de hospitalização (4) por se verificar menos perdas hemorrágicas durante a cirurgia ou complicações pós-operatórias, nomeadamente infeções (24).

Associadamente deve-se realizar linfadenectomia regional, independentemente da presença ou não de metástases ganglionares em estudos pré-operatórios (2,3). Mesmo após recessão R0, a recorrência do tumor é comum, sobretudo nos casos em que há envolvimento ganglionar (14,16), e por essa razão, qualquer que seja a cirurgia, é sempre necessária uma vigilância e *follow-up* adequados (2).

Consoante a literatura, o envolvimento ganglionar pode ocorrer entre 17-53% dos tumores G1 ou G2 (25) e está associado a menor tempo livre de doença, menor tempo para recorrência hepática e menor taxa de sobrevida a longo prazo (25,26). Marchegiani et al., verificou que TNEp-NF G1 inferiores a 2 cm e sem metastização ou invasão vascular, apresentam um risco negligenciável de recidiva e podem ser considerados “curados” de doença com cirurgia (26).

Para além do envolvimento ganglionar, também dimensões superiores a 3 cm, vascularidade do tumor (avaliada por TAC) e Ki-67 > 5% estão associados a maior probabilidade de recidiva (16,27,28). Após a cirurgia, os períodos e frequência de *follow-up* ainda não estão completamente esclarecidos, mas preconiza-se avaliação com TAC ou RM e monitorização dos marcadores bioquímicos (sobretudo se elevados pré-operatoriamente). Esta avaliação deve fazer-se a cada 3-6 meses no primeiro ano após a cirurgia e depois a cada 6-12 meses na ausência de recorrência, sendo que esta vigilância pode ser mais apertada no caso de tumores de grau elevado. Dado o risco de recidiva tardia, este seguimento deve ser feito pelo menos até 7 anos após a recessão. Em determinados casos, nomeadamente quando há dúvidas acerca da recorrência, pode ser útil o recurso a PET/CT 68Ga-DOTATAPE (2,14,16).

Para os TNEp-NF G3 ou CNEp G3, a realização de cirurgia ainda é controversa e atualmente opta-se por terapêutica sistémica, nomeadamente quimioterapia (4), abordada mais adiante. Contudo, estudos recentes concluem que a cirurgia com intuito curativo pode ser considerada em doentes selecionados, nomeadamente se houver apenas envolvimento locorregional e Ki67 ≤ 55% (29,30). Apesar da falta de evidência, tratamento neoadjuvante pode ser opção (10).

No caso de TNEp-NF com metástases irressecáveis à distância (estadio IV), a recessão do tumor primário ainda permanece tópico de controvérsia. Estudos recentes sugerem que a recessão do tumor primário, mesmo com metástases irressecáveis, pode ser benéfica para certos doentes uma vez que aumenta a taxa de sobrevivência, sobretudo para idades inferiores a 60-65 anos e tumores G1/G2. Consoante os estudos, o tempo de sobrevivência dos doentes submetidos a cirurgia foi de 63-78 meses e dos que não foram submetidos a cirurgia foi de 10-21 meses (31–33). Nestes casos, a cirurgia pode ainda estar indicada para alívio de sintomas que resultem de obstrução, hemorragia ou compressão extrínseca de estruturas adjacentes (2). Contudo, esta abordagem terapêutica deve ser avaliada caso a caso e são necessários mais estudos para confirmar estes dados.

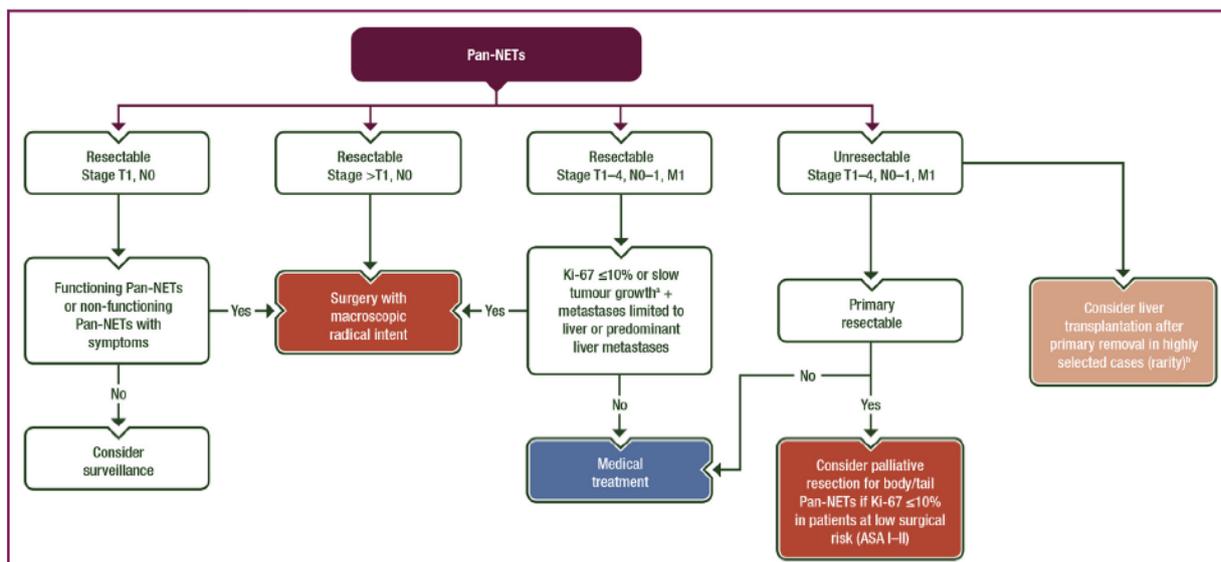


Figura 4: Abordagem cirúrgica nos TNEp esporádicos. (Adaptado de (10))

3. Opções terapêuticas para metástases hepáticas dos TNEp-NF

O fígado é o principal local de metastização dos TNEp-NF, cobrindo 80% dos casos de doença metastática, e a falência hepática é a principal causa de morte em muitos destes casos (1,16), pelo que é pertinente conhecer as diferentes opções terapêuticas das metástases hepáticas, de modo a prolongar e melhorar a qualidade de vida destes doentes.

A terapêutica de primeira linha para as metástases hepáticas é o tratamento cirúrgico. Contudo, existem outras opções de terapêutica locorregional como a embolização e ablação tumoral, que podem ser realizadas isoladamente ou em conjunto com a ressecção (1). Estas técnicas podem ser úteis para *downstaging* das metástases, permitindo a sua ressecção à posteriori (34).

Embora se tem vindo a verificar que o transplante hepático pode oferecer bons resultados, apenas uma pequena percentagem de doentes selecionados se encontra elegível para este procedimento.

3.1. Tratamento cirúrgico

Antes da abordagem cirúrgica, deve ser realizada biópsia às lesões hepáticas para confirmar a sua histopatologia e grau de diferenciação. Pode ser feita com recurso a eco-endoscopia, mas é preferível através de uma agulha por via percutânea e ecoguiada (35).

A recessão das metástases hepáticas aumenta o tempo de sobrevida dos doentes em cerca de 90% dos casos. A taxa de sobrevivência aos 5 anos após metastasectomia supera os 60% - conseguindo chegar até aos 85% (36) -, enquanto que nos casos em que as metástases não foram ressecadas é de cerca 30% (1).

Num estudo conduzido por Cusati et al., em 72 doentes com envolvimento hepático, a taxa de comorbilidades e mortalidade associadas à cirurgia foi, respetivamente, de 50% e 0% e a taxa de sobrevivência após 1, 5 e 10 anos foi de 97,1%, 59,9% e 45%, respetivamente. Este estudo concluiu que a recessão cirúrgica das metástases hepáticas em TNEp-NF, apesar da elevada taxa de recorrência, apresenta respostas favoráveis, aumentando a taxa de sobrevida dos doentes (37).

Apesar do tratamento cirúrgico ser a terapêutica de primeira linha, a recessão completa das metástases hepáticas geralmente não é possível e o risco de recidiva é elevado (5) (mesmo em casos seleccionados, pode chegar aos 76%) (4,38). É realizada, em contexto curativo, quando o envolvimento hepático é inferior a 50% e pelo menos 90% do tecido tumoral consegue ser removido ou, em contexto paliativo, para alívio sintomático (5,39). Contudo, a recessão em contexto paliativo ainda é controversa nos casos de múltiplas metástases hepáticas, particularmente nos TNEp-NF, uma vez que as taxas de sobrevivência podem estar enviesadas pela pré-seleção de doentes com melhores prognósticos para cirurgia (10).

A recessão das metástases com intuito curativo está indicada para doentes em que se verifique: lesões hepáticas G1/G2 em casos de baixa morbimortalidade (< 5%), ausência de insuficiência cardíaca direita, ausência de doença extra-hepática irressecável e ausência de carcinomatose peritoneal difusa ou irressecável (34). A recessão de metástases de CNEp G3 geralmente não está recomendada, mas pode ser considerada em casos de metástases isoladas que sejam ressecáveis (34).

Apesar das indicações referidas anteriormente, Morgan et al. sugere que a recessão de metástases hepáticas pode ser alargada para casos em que pelo menos 70% - e não 90% - do tecido tumoral consegue ser removido, para tumores de grau intermédio ou com a presença de metástases extra-hepáticas. Neste estudo, 42 doentes com pelo menos uma

das características mencionadas, foram submetidos a cirurgia e apresentaram uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 81% e o tempo livre de progressão médio foi de 11 meses. O único fator que se correlacionava significativamente com a taxa de sobrevivência foi o tamanho do tumor acima dos 5 cm (40). Contudo, a seleção de doentes com TNEp-NF com metástases para recessão hepática ainda suscita controvérsia e, portanto, mais estudos devem ser conduzidos para caracterizar melhor esses *cut-offs*.

Ao contrário da preservação de parênquima hepático normal, as margens cirúrgicas parecem não ser um fator preditor significativo de recidiva, uma vez que recessões R0/R1 apresentam taxas de recorrência muito semelhantes às recessões R2 (16). A recidiva pós-cirurgia ocorre, em média, passados 16-20 meses e pode ocorrer a nível hepático ou extra-hepático (34).

Dada a elevada taxa de recorrência ou a eventual residualidade de metástases após a cirurgia, está recomendado *follow-up* com marcadores bioquímicos e exames de imagem 3-6 meses depois da recessão e posteriormente a cada 6-12 meses (16).

A recessão das metástases hepáticas e do tumor primário pode ser feita simultaneamente na mesma cirurgia ou a dois tempos (5), dependendo se a lesão hepática for unilobar ou complexa (34). Contudo, numa abordagem a dois tempos, pode haver um maior risco de complicações: num estudo em que foi realizada duodenopancreatectomia e recessão das metástases hepáticas a dois tempos, o risco de desenvolver complicações (como abscessos hepáticos) foi maior - 14,5% - do que quando a abordagem era concomitante - 7% (41). Para doentes selecionados, a recessão do tumor primário em conjunto com as metástases hepáticas está associada a morbidade aceitável e a um aumento da taxa de sobrevivência (4,42).

Jin et al. sugere que, quando ocorrem metástases hepáticas no contexto de tumores primários irresssecáveis, deve-se evitar a recessão das lesões hepáticas. No caso de TNEp G3 com metastização hepática, não existe informação suficiente sobre se a recessão destas lesões está ou não recomendada (exceto nos CNEp G3, em que não está recomendada) (35).

3.2. Embolização tumoral

O parênquima hepático é vascularizado em 2/3 pela veia porta e 1/3 pela artéria hepática. Já as metástases hepáticas dos TNEp, que são lesões hipervasculares, são

vascularizadas exclusivamente pela artéria hepática. Assim, a embolização da artéria hepática, ao bloquear o aporte sanguíneo das lesões metastáticas, permite que ocorra isquemia e conseqüentemente a sua necrose, preservando o tecido hepático normal. Esta abordagem é utilizada quando a recessão das metástases não é possível, nomeadamente quando estas são difusas e multifocais (5). No caso de lesões bilobares, é sugerido que sejam tratadas de forma sequencial, geralmente separadas por 4 semanas (43,44).

Os fatores que indicam bom prognóstico são: recessão prévia do TNEp-NF primário, envolvimento hepático inferior a 75%, lesões < 5 cm e ausência de metástases extra-hepáticas (5). Já doentes com trombose da veia porta, insuficiência hepática e/ou renal e bilirrubina \geq 2 mg/dL estão contraindicados a estas técnicas de embolização. Quando o envolvimento hepático é superior a 75% ou existe anastomose bilio-entérica estes procedimentos devem ser realizados com particular cuidado (43).

Um dos efeitos secundários deste procedimento é a síndrome pós-embolização, caracterizada por fadiga, febre, dor abdominal, náuseas e vômitos. Laboratorialmente, verifica-se leucocitose, trombocitose e elevação das transaminases. Para prevenção, é administrada dexametasona e ondasetron (ou omeprazol) às 6h e aos 30 min antes do procedimento. Podem ser administrados antibióticos até 2 dias após a embolização e também analgésicos para o controlo da dor (43). Esta síndrome ocorre em 41% dos doentes submetidos a embolização transarterial e 61% a quimioembolização (43), mas apenas apresenta clínica severa em 9-15% dos casos (44).

A embolização pode ser feita por embolização transarterial, quimioembolização (convencional e com microesferas que secretam agentes citotóxicos) ou radioembolização (microesferas que secretam isótopos radioativos) (5). Geralmente recorre-se a estas técnicas quando a doença é predominantemente hepática (46).

3.2.1. Embolização transarterial

A embolização transarterial caracteriza-se por ocluir a artéria hepática que vasculariza a/s metástase/s através de uma substância com partículas de ácido polivinílico de 50-500 μ m, de modo a induzir isquemia por hipoxemia e conseqüente necrose (47). Geralmente, o procedimento é feito via artéria femoral ou radial (44).

3.2.2. Quimioembolização transarterial

A quimioembolização consiste na injeção intra-arterial de agentes citotóxicos e posterior embolização do vaso (46). Estes agentes podem estar emulsionados com lipiodol – quimioembolização convencional – ou podem ser secretados a partir de microesferas (44).

Através desta técnica, os fármacos utilizados conseguem atingir uma concentração intratumoral 20 vezes maior do que se fossem administrados sistemicamente. Para além da indução de isquémia, a redução do fluxo sanguíneo leva a um *washout* destes fármacos mais demorado, prolongando também os seus efeitos locais (47). Os agentes citotóxicos mais utilizados são a doxorrubicina e estreptozotocina (34). Também podem ser usados cisplatina, 5-fluorouracilo (5-FU), mitomicina C ou gencitabina (46,47).

Num estudo realizado com 123 doentes com metástases hepáticas de TNE que foram tratados com quimioembolização, a taxa de sobrevivência aos 5 e 10 anos foi, respetivamente, de 36% e 20% (48).

Pode apresentar efeitos secundários minor, mais comuns, como náuseas e vômitos (50-70%), dor no hipocôndrio direito (50-60%), febre (30-60%) e elevação das transaminases (100%). Os efeitos secundários major, que são raros, incluem necrose da vesícula biliar, síndrome hepato-renal, pancreatite, abscessos hepáticos e aneurismas (34,49).

A quimioembolização está contraindicada em doentes com trombose completa da veia porta e insuficiência hepática. Outras contraindicações para quimioembolização e embolização transarterial incluem shunt hepato-pulmonar, comorbilidades graves (renais ou cardíacas) e a realização de cirurgia de Whipple. Para os doentes que são considerados posteriormente a transplante hepático, a realização de várias embolizações pode dificultar o procedimento por comprometer a arquitetura vascular (34).

Não existe evidência atual sobre se a quimioembolização é um procedimento preferível à embolização transarterial (34).

3.2.3. Radioembolização transarterial (SIRT)

A radioembolização é uma forma de braquiterapia através da injeção intra-arterial de microesferas que utilizam o ⁹⁰Yttrium como isótopo radioativo preferencial. Estas microesferas apresentam dimensões menores (20-40 µm) e vão ocluir vasos de menor

calibre, permitindo uma radiação tumoral mais seletiva e, hipoteticamente, uma menor dose de radiação para o parênquima hepático normal (47). As células tumorais vão receber doses de radiação muito altas (> 100-120 Gy), enquanto que o parênquima normal recebe radiações < 30 Gy (43).

A radioembolização apresenta uma eficácia semelhante à quimioembolização e pode ser realizada num tratamento único ou sequencial (enquanto que a quimioembolização é geralmente sequencial) (50). Contrariamente às outras técnicas embólicas, a trombose da veia porta não é contraindicação à radioembolização, uma vez que o efeito embólico é menor e o fluxo sanguíneo consegue estar geralmente preservado (44).

A radioembolização tende a ser bem tolerada pelos doentes pela sua baixa toxicidade. Como efeitos adversos pode apresentar fadiga, dor abdominal, náuseas e vômitos e, mais raramente, gastrite radio-induzida, estenoses biliares e insuficiência hepática (46).

3.3. Ablação tumoral

A ablação do tecido tumoral é utilizada em metástases irresssecáveis e pode ser realizada por via aberta, laparoscópica ou percutânea, sendo esta última a mais indicada para lesões únicas ou limitadas (5,16). A ablação pode ser realizada enquanto ablação por radiofrequência (ARF), ablação por micro-ondas, crioablação, eletroporação irreversível, entre outras. Existem poucos dados sobre qual a melhor técnica no contexto de metástases de TNEp, mas quando realizadas em contexto de carcinoma hepatocelular, os resultados são muito semelhantes (16).

Este procedimento deve ser realizado preferencialmente em tumores < 3 cm e com um número limitado de lesões (34), nomeadamente a ARF e por micro-ondas (44). Contudo, consoante as técnicas, tumores > 5 cm podem ser tratados, mas o risco de recorrência é maior (47).

3.3.1. Ablação por radiofrequência

A ARF é a técnica ablativa mais utilizada no tratamento das metástases de TNEp (44). É inserida uma agulha ecoguiada diretamente na lesão hepática e é gerada energia, levando a temperaturas superiores a 55°C, que leva a necrose por coagulação das células

tumorais e de tecido adjacente (5,44,51), de modo a prevenir depósitos microscópicos tumorais e posterior recidiva (51,52).

Num estudo recente com doentes com metástases hepáticas de TNEp e em que foi realizada ARF, o alívio sintomático foi conseguido em 92% dos casos, com um tempo médio sem sintomas de 14-27 meses. Apesar de a recorrência ser comum, é possível a repetição deste procedimento (52).

Contudo, o procedimento demora algum tempo e em lesões tumorais que se encontram nas proximidades de grandes vasos não se consegue atingir temperaturas suficientemente altas de modo a necrosar as células neoplásicas (47).

3.3.2. Ablação por micro-ondas

A ablação por micro-ondas consiste na transmissão de micro-ondas de elevadas frequências para as lesões metastáticas, gerando altas temperaturas que levam à necrose das células neoplásicas.

Esta técnica, comparativamente à ARF, consegue gerar uma maior temperatura intratumoral, por menor efeito de dissipação do calor, num menor período de tempo (5-10 min), e pode estar indicada para lesões até aos 5 cm (16,52).

3.3.3. Crioablação

A crioablação é uma técnica que aplica baixas temperaturas nas lesões metastáticas, utilizando nitrogénio líquido a -196°C . As células neoplásicas atingem os -35°C e a sua morte ocorre pela formação de cristais de gelo que envolvem a membrana celular, alteram a sua permeabilidade e provocam a sua rutura (53).

Por vezes esta técnica é preferida à ARF por ser mais rápida e conseguir tratar de lesões que se relacionem com estruturas vasculares. Contudo, se utilizada em lesões próximas de estruturas portais, pode levar a estenoses biliares (47).

3.3.4. Eletroporação irreversível

Na eletroporação irreversível, as lesões tumorais não são tratadas através do calor, mas sim através de pulsos elétricos de alta intensidade que criam aberturas na membrana celular, levando à apoptose das células neoplásicas (47).

A principal vantagem desta técnica é que poupa o tecido colagénio que suporta os ductos biliares e os vasos hepáticos (52). Assim, esta técnica pode ser realizada em lesões que se relacionem com estruturas importantes, uma vez que o risco de complicações é menor. Contudo, esta técnica é menos eficaz para lesões pequenas e apresenta custos elevados (47).

3.4. Transplante hepático

O transplante hepático é utilizado como método terapêutico em poucos doentes com TNEp-NF e metástases hepáticas. É considerado como opção de última linha em indivíduos cujo TNEp-NF primário já foi ressecado e que não são candidatos a cirurgia hepática ou que não responderam a outras terapêuticas, sendo ainda necessária a ausência de metastização extra-hepática (comprovada com imagiologia de corpo inteiro) (5,34).

Antes do transplante, é necessária observação durante 6 meses para excluir um comportamento tumoral agressivo e a presença de micrometástases extra-hepáticas. Esta avaliação deve ser feita com recurso a OctreoScan ou PET/CT (34). Por vezes, podemos fazer terapêutica neoadjuvante com quimioterapia sistémica (através de combinações de doxorubicina, estreptozotocina, 5-FU e α -interferão) ou análogos da somatostatina, com o intuito de controlar o crescimento tumoral, que pode ser especialmente útil no caso de doentes que estão na lista de espera para transplante (54).

Após o transplante, deve-se fazer terapêutica imunossupressora com inibidores da calcineurina. Quimioterapia ou análogos da somatostatina não estão recomendados, exceto quando se verifica recorrência. Deve ainda ser feito re-estadiamento pelo menos 4 vezes por ano nos dois primeiros anos (54).

Ainda não há grande experiência sobre o transplante hepático em metástases de TNEp. Contudo, parece estar associado a recidivas precoces, provavelmente pelo tratamento imunossupressor pós-cirúrgico ou por metástases extra-hepáticas que não foram diagnosticadas, sendo, por isso, uma opção paliativa e não curativa (55,56). A taxa de

sobrevivência aos 5 anos pode chegar aos 69-97% em doentes selecionados e com bom prognóstico, mas este valor varia consoante os diferentes estudos (10,57).

Dado o pouco conhecimento que se tem acerca do papel do transplante hepático nas metástases de TNEp, ao contrário dos critérios de exclusão, os critérios de seleção de doentes ainda não se encontram bem estabelecidos (55). Porém, certos doentes estão contraindicados ao procedimento: tumores G3, presença de metástases extra-hepáticas e progressão tumoral ativa sob terapêutica médica (2). Na tabela 4, encontram-se os critérios de Milão definidos Mazzaferro et al. (54).

Critérios de inclusão

1. Histologia de tumor carcinoide confirmada (TNE de baixo grau), com ou sem síndrome
2. Tumor primário drenado pelo sistema porta (pâncreas e intestino médio: do estômago distal ao cólon sigmoide) removido com recessão curativa (remoção pré-transplante de todos os depósitos tumorais extra-hepáticos) por procedimentos cirúrgicos diferentes e separados do transplante
3. Difusão metastática para o parênquima hepático $\leq 50\%$
4. Boa resposta ou doença estável por pelo menos 6 meses durante o período pré-transplante
5. Idade ≤ 55 anos

Critérios de exclusão

1. Carcinoma de células pequenas e carcinomas neuroendócrinos de alto grau (tumores não carcinoides)
2. Outra condição médica ou cirúrgica que contraindique o transplante hepático, incluindo tumores prévios
3. Tumores carcinoides não-gastrointestinais ou que não sejam drenados pelo sistema porta

Tabela 4: Critérios de Milão para indicação de transplante do fígado em doentes com metástases hepáticas. (Adaptado de (53))

4. Terapêuticas sistêmicas

O tratamento sistémico está recomendado para doentes com TNEp em fase avançada, recorrentes ou metastizados e que não são candidatos a cirurgia, tendo como objetivo o controlo do crescimento tumoral e, eventualmente, o alívio sintomático (3). A terapêutica médica pode ser feita com recurso a análogos da somatostatina, terapêuticas moleculares dirigidas, quimioterapia ou TRRP.

4.1. Análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina são uma terapêutica antiproliferativa em TNEp indolentes e com envolvimento hepático <50% (5) e correspondem à primeira linha de tratamento em TNEp-NF G1/G2 irresssecáveis (4). Os agentes mais utilizados são o octreotido e lanreotido, que se vão ligar aos recetores da somatostatina e este complexo recetor-ligando vai interiorizar-se na célula tumoral, inibir a proliferação celular e induzir a apoptose (1,58).

Existem 5 subtipos de recetores da somatostatina: SSTR-2 e 5 inibem a secreção hormonal (e, portanto, estão mais associados aos TNEp-F), SSTR-1, 2, 4 e 5 inibem a proliferação celular e SSTR-3 induz apoptose (6). Existe ainda a variante truncada do SSTR5 – sst5TMD4 – que se encontra sobre-expressada em alguns TNEp e está associada a uma maior agressividade tumoral (59). Os TNEp podem apresentar os 5 subtipos de recetores, mas o SSTR2 está presente em 80% dos casos e para o qual o octreotido e lanreotido apresentam grande afinidade (6).

Em 43 doentes com TNEp tratados com octreotido, 24 dos quais eram não-funcionantes, Jann et al. verificou um tempo de sobrevida médio de 98 meses, concluindo que esta terapêutica pode ser considerada como uma das primeiras linhas para TNEp metastizados (60). Num estudo recente com 89 doentes, 42 foram tratados com lanreotido e apresentaram um tempo livre de doença médio de 38,5 meses (enquanto que 47 doentes com placebo, morreram ou apresentaram progressão da doença, em média, aos 19 meses), concluindo que esta terapêutica aumenta consideravelmente o tempo de sobrevida destes doentes (61).

Os análogos da somatostatina são normalmente bem tolerados, mas por vezes podem gerar alguns efeitos secundários a nível gastrointestinal, nomeadamente diarreia, que pode estar presente em cerca de 26% dos casos (62).

Atualmente, o tratamento de longo prazo com análogos da somatostatina está mais preconizado nos TNEp-F para alívio da sintomatologia hormonal. Contudo, a sua utilização nos TNEp-NF metastizados está associada a um aumento do tempo livre de doença, pelo que também é uma opção de primeira linha (8,62).

Os doentes com TNEp em fase avançada e que são tratados com análogos da somatostatina a longo prazo apresentam um risco de litíase biliar superior aos da população geral, rondando os 50%. Nestes casos, quando é realizada a recessão do tumor primário ou das metástases hepáticas, é recomendada também colecistectomia profilática (16,63).

4.2. Terapêuticas moleculares dirigidas

Dado o conhecimento acerca dos mecanismos de carcinogénese dos TNEp, foram realizados vários estudos com o objetivo de desenvolver terapêuticas mais dirigidas e possivelmente mais eficazes. Deste grupo de fármacos, os mais utilizados e recomendados atualmente para TNEp metastizados são o everolimus e sunitinib.

Estas terapêuticas são consideradas como de segunda linha para TNEp G1/G2 progressivos, após tratamento sem resposta com análogos da somatostatina. Estes agentes são utilizados com o intuito de controlar o crescimento tumoral e, portanto, não devem ser usados para *downstaging* para posterior recessão cirúrgica (4).

4.2.1. Everolimus

O everolimus é um inibidor oral da via PI3K/Akt/mTOR, que regula o crescimento e proliferação celular.

No estudo RADIANT-4, Yao et al. comparou o efeito do everolimus com placebo em 302 casos de TNEp G1/G2 metastizados. O grupo que fazia 10 mg diários de everolimus apresentou um tempo livre de doença médio de 11 meses e com uma redução de 52% no risco de morte ou progressão da doença, enquanto que o grupo placebo apresentou um tempo livre de doença médio de 3,9 meses. Foi concluído que o everolimus está associado a um aumento do tempo livre de doença em TNEp avançados e que é um fármaco com bom perfil de segurança (64).

As reações adversas são raras e podem incluir estomatite, rash cutâneo, diarreia, cansaço, episódios de infecções do trato respiratório superior, anemia e hiperglicemia (1,64).

4.2.2. Sunitinib

Sunitinib, pazopanib e sorafenib são fármacos anti-angiogênicos, que se ligam ao recetor do VEGF e inibem a sua atividade, sendo ainda capazes de inibir o PDGF (1,8).

Raymond et al. dividiu 171 doentes com TNEp bem diferenciados em fases avançadas em dois grupos: um tratado com sunitinib (37,5 mg diários) e outro sob placebo. O primeiro grupo apresentou tempo livre de doença médio de 11,4 meses (com uma taxa de resposta de 9,3%) e o segundo de 5,5 meses. Contudo, este estudo foi terminado precocemente uma vez que se registaram 25% de mortes no grupo placebo (65).

O sunitinib é um fármaco com um bom perfil de segurança para o tratamento de TNEp. Os efeitos adversos mais comuns são diarreia (63,1%), neutropenia (43,7%), dor abdominal (40,8%), náuseas, vômitos e cansaço (1,66).

Para além do aumento do tempo livre de doença e do bom perfil de segurança, o sunitinib não afeta a qualidade de vida dos doentes e, de acordo com alguns estudos, uma terapêutica combinada com análogos da somatostatina não afeta o perfil de segurança de ambos os fármacos (67).

4.2.3. Bevacizumab

Bevacizumab é um anticorpo monoclonal que inibe a atividade do VEGF. Estudos recentes têm combinado este fármaco com capecitabina e oxaliplatina (CAPOX) (1,68), 5-FU/estrepozotocina (69) ou até com inibidores da via mTOR, como everolimus ou temsirolimus (70,71), mostrando que estas combinações apresentam atividade antitumoral e são bem toleradas.

Apesar dos resultados promissores, são necessários estudos mais robustos para corroborar estas conclusões.

4.3. Quimioterapia

A quimioterapia sistêmica está indicada nos TNEp G1/G2 localmente avançados ou com rápida progressão local e que não responderam aos análogos da somatostatina e terapêuticas dirigidas. É recomendada como primeira linha nos casos de TNEp G3 e CNEp de pequenas ou grandes células (4,39).

Normalmente, são usadas combinações de agentes citotóxicos: 5-FU, doxorrubicina e estreptozotocina (FAS) (23,72) ou capecitabina e temozolomida (CAPTEM) (58,73).

Em 84 doentes com TNEp metastizados tratados com a combinação FAS, Kouvaraki et al. verificou que a resposta à quimioterapia era de 39%, com tempo livre de doença de 18 meses e sobrevivência média de 37 meses (72). Noutro estudo, 144 doentes com TNEp metastizados ou irressecáveis foram divididos em dois grupos: 72 foram tratados apenas com temozolomida e outros 72 com CAPTEM, registando um tempo livre de doença médio de 14,4 e 22,7, respetivamente, e um tempo de sobrevida médio de pelo menos 38 meses. Concluíram que a combinação destes agentes é mais benéfica para o tratamento destes tumores (73). Os efeitos adversos verificados para CAPTEM, presentes em 44% dos casos, incluem cansaço, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia, linfopenia e trombocitopenia (3,73).

O estudo BETTER, com 34 doentes com TNEp bem-diferenciados e metastizados tratados com bevacizumab e 5-FU/estreptozotocina, demonstrou um tempo livre de doença de 23,7 meses e uma taxa de sobrevivência de 88% aos 24 meses (69). Eventuais efeitos adversos da estreptozotocina incluem náuseas, vômitos, diarreia e toxicidade renal, hepática e hematológica (3).

Nos CNEp, a quimioterapia à base de cisplatina e etoposido, ou combinações análogas, corresponde à primeira linha de tratamento, seguida por uma segunda linha de ácido folínico, 5-FU e oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) (4,74). Nos tumores bem-diferenciados, a quimioterapia à base de cisplatina, geralmente tem uma resposta fraca (3).

Recentemente, tem sido colocada a hipótese de se realizar quimioterapia neoadjuvante (FAS ou CAPTEM), isolada ou em conjunto com TRRP, para os TNEp localmente avançados ou *borderline*-ressecáveis, mas são necessários mais estudos para avaliar a segurança e eficácia desta abordagem (75–78).

4.4. Terapia com radionuclídeos de recetores peptídicos

A TRRP utiliza análogos da somatostatina marcados com radioisótopos ($^{177}\text{Lutetium}$ ou $^{90}\text{Yttrium}$) que marcam as células tumorais (que tenham estes recetores) de todo o corpo e induzem a sua apoptose através de radiação (4), estando recomendado nos casos de doença difusa com metástases extra-hepáticas e em que o tratamento médico falhou (5). Apesar de exibir bons resultados em termos de sintomatologia, estabilização da doença e qualidade de vida para o doente, a eficácia para reduzir as massas tumorais ronda os 25-30% (78).

Num estudo, realizou-se TRRP em 68 doentes com TNEp G1/G2 com metástases irressecáveis. Foi constatado que o tempo livre de doença médio de 34 meses e o tempo de sobrevida médio de 53 meses, concluindo que esta terapêutica deve ser opção para os TNEp em fase avançada (79).

Num estudo conduzido por Villard et al., 486 doentes foram divididos em dois grupos: um grupo foi tratado apenas com $^{90}\text{Yttrium-DOTATOC}$ e outro grupo foi tratado com a combinação $^{90}\text{Yttrium-DOTATOC} + ^{177}\text{Lutetium-DOTATOC}$. O tempo de sobrevida dos grupos foi, respetivamente, de 3,96 e 5,51 anos, pelo que se concluiu que a combinação dos radionuclídeos é mais benéfica para os doentes, aumentando o tempo de sobrevida (80).

Hematotoxicidade e nefrotoxicidade constituem possíveis efeitos adversos a esta terapêutica, contudo tem-se verificado em muitos poucos casos (79,80).

Conclusão

Os TNEp são um grupo raro e heterogéneo de neoplasias, cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos pelo desenvolvimento das técnicas imagiológicas. A maioria destes tumores correspondem a TNEp-NF. Como normalmente não apresentam clínica, o seu diagnóstico é em grande parte dos casos acidental e, por vezes, já em fases tardias.

A abordagem diagnóstica pode incluir técnicas como estudo de marcadores bioquímicos (sobretudo úteis para *follow-up*, na avaliação da eficácia de tratamento e presença de recidiva), TAC, RM, eco-endoscopia, OctreoScan e PET/CT.

O tratamento cirúrgico é a única terapêutica com intuito curativo dos TNEp-NF. Contudo, nem todos os doentes são selecionáveis para cirurgia, sendo que esta depende de vários fatores como o grau de diferenciação do tumor, tamanho, invasão linfovascular, presença de metástases, *status* funcional do doente, entre outros. De um modo geral, tumores inferiores a 2 cm seguem uma abordagem *watch-and-wait*, mas em casos selecionados pode-se optar pela cirurgia. Os tumores superiores a 2 cm, se ressecáveis, opta-se por uma abordagem cirúrgica com linfadenectomia associada.

No caso dos TNEp-NF com metástases hepáticas, a metastasectomia deve ser a abordagem preferencial. Quando o envolvimento neoplásico é predominantemente hepático, podem-se optar por técnicas locorregionais como ablação ou embolização tumoral. Estas técnicas, para além do controlo do crescimento tumoral, permitem, por vezes, um *downstaging* e posterior recessão.

Metástases hepáticas de TNEp-NF é indicação para transplante hepático, mas apenas uma pequena percentagem destes doentes se encontra elegível para a sua realização.

Em TNEp-NF em fase avançada, em que não é possível a recessão cirúrgica do tumor, as terapias sistémicas são uma boa alternativa para aumentar a sobrevida dos doentes, dado o conhecimento crescente dos mecanismos moleculares e carcinogénicos destes tumores. Destas terapêuticas destacam-se os análogos da somatostatina (como octreotido ou lanreotido) – normalmente a primeira linha de tratamento –, terapêuticas moleculares dirigidas (everolimus ou sunitinib), quimioterapia e TRRP.

O futuro do tratamento de TNEp progressivos e metastizados será com a combinação de diferentes terapêuticas sistémicas, pelos seus diversos mecanismos de ação, que podem ser sinérgicos, mas para o qual são ainda necessários mais estudos.

Atualmente, conduzem-se também estudos de modo a avaliar de terapia neoadjuvante (quer seja quimioterapia ou outra terapêutica sistêmica), apresentam um papel relevante para a abordagem de tratamento dos TNEp-NF em fases avançadas. Estão também em estudo a terapia génica de substituição do gene MEN-1 ou fármacos que atuem a nível de outros mecanismos carcinogénicos destes tumores como possíveis opções para o seu tratamento.

Referências bibliográficas

1. Kuo JH, Lee JA, Chabot JA. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *The Surgical clinics of North America*. 2014;94(3):689–708.
2. Vaghaiwalla T, Keutgen XM. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical oncology clinics of North America*. 2020 Apr 1;29(2):243–52.
3. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers*. 2019 Jun 1;11(6).
4. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Current opinion in gastroenterology*. 2019 Sep 1;35(5):468–77.
5. Dumlu EG, Karakoç D, Özdemir A. Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Advances in Diagnosis, Management, and Controversies. *International surgery*. 2015 Jun 1;100(6):1089–97.
6. Stevenson M, Lines KE, Thakker R v. Molecular Genetic Studies of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: New Therapeutic Approaches. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018 Sep 1;47(3):525–48.
7. Batukbhai BDO, de Jesus-Acosta A. The Molecular and Clinical Landscape of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2019 Jan 1;48(1):9–21.
8. Pea A, Hruban RH, Wood LD. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: implications for the clinic. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2015 Nov 2;9(11):1407–19.
9. Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch AM, Bailey P, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017 Mar 2;543(7643):65–71.
10. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020 Jul 1;31(7):844–60.
11. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018 Sep 1;47(3):463–70.

12. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World journal of gastroenterology*. 2020 May 21;26(19):2305–22.
13. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
14. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016 Apr 1;103(2):153–71.
15. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clinical endoscopy*. 2017 Nov 1;50(6):537–45.
16. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Surgical clinics of North America*. 2019 Aug 1;99(4):793–814.
17. Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM, Russell MC, Cardona K, Delman KA, et al. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Annals of surgical oncology*. 2015 Jul 8;22(7):2295–301.
18. Zhang IY, Zhao J, Fernandez-del Castillo C, Braun Y, Razmdjou S, Warshaw AL, et al. Operative Versus Nonoperative Management of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2016 Feb 1;20(2):277–83.
19. Partelli S, Mazza M, Andreasi V, Muffatti F, Crippa S, Tamburrino D, et al. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines into real life. *Surgery*. 2019 Aug 1;166(2):157–63.
20. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011 May;146(5):534–8.
21. Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Annals of surgical oncology*. 2014 Oct 1;21(11):3515–21.

22. Paiella S, de Pastena M, Faustini F, Landoni L, Pollini T, Bonamini D, et al. Central pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic lesions - A single-center retrospective analysis of 116 cases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2019 May 1;45(5):788–92.
23. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):741–51.
24. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2012 Jun;255(6):1048–59.
25. Landoni L, Marchegiani G, Pollini T, Cingarlini S, D'Onofrio M, Capelli P, et al. The Evolution of Surgical Strategies for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Pan-NENs): Time-trend and Outcome Analysis From 587 Consecutive Resections at a High-volume Institution. *Annals of surgery*. 2019 Apr 1;269(4):725–32.
26. Marchegiani G, Landoni L, Andrianello S, Masini G, Cingarlini S, D'Onofrio M, et al. Patterns of Recurrence after Resection for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Who, When, and Where? *Neuroendocrinology*. 2019 Apr 1;108(3):161–71.
27. Genç CG, Falconi M, Partelli S, Muffatti F, van Eeden S, Doglioni C, et al. Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67. *Annals of surgical oncology*. 2018 Aug 1;25(8):2467–74.
28. Yamamoto Y, Okamura Y, Uemura S, Sugiura T, Ito T, Ashida R, et al. Vascularity and Tumor Size are Significant Predictors for Recurrence after Resection of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Annals of surgical oncology*. 2017 Aug 1;24(8):2363–70.
29. Merola E, Rinke A, Partelli S, Gress TM, Andreasi V, Kollár A, et al. Surgery with Radical Intent: Is There an Indication for G3 Neuroendocrine Neoplasms? *Annals of surgical oncology*. 2020 May 1;27(5):1348–55.
30. Yoshida T, Hijioka S, Hosoda W, Ueno M, Furukawa M, Kobayashi N, et al. Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Tumor G3 and Carcinoma G3 Should be Considered Separately. *Annals of surgical oncology*. 2019;26(5).

31. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016 Jan 1;159(1):311–9.
32. Tierney JF, Chivukula S v., Wang X, Pappas SG, Schadde E, Hertl M, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2019 Mar 1;165(3):644–51.
33. Ye H, Xu HL, Shen Q, Zheng Q, Chen P. Palliative Resection of Primary Tumor in Metastatic Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *The Journal of surgical research*. 2019 Nov 1;243:578–87.
34. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012 Feb;95(2):157–76.
35. Jin K, Xu J, Chen J, Chen M, Chen R, Chen Y, et al. Surgical management for non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms with synchronous liver metastasis: A consensus from the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET). *International journal of oncology*. 2016 Nov 1;49(5):1991–2000.
36. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *The Lancet Oncology*. 2014 Jan;15(1).
37. Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, Hu A, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012 Jul;215(1):117–24.
38. House MG, Cameron JL, Lillemoe KD, Schulick RD, Choti MA, Hansel DE, et al. Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006 Jan 1;10(1):138–45.
39. Minter RM, Simeone DM. Contemporary management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012 Feb;16(2):435–46.
40. Morgan RE, Pommier SEJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2018 Jan 1;163(1):218–25.

41. de Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, Cunningham SC, Cameron JL, Geschwind JF, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. *Annals of surgery*. 2010 Jul;252(1):142–8.
42. Birnbaum DJ, Turrini O, Viganò L, Russolillo N, Autret A, Moutardier V, et al. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(3):1000–7.
43. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *European journal of endocrinology*. 2015 Apr 1;172(4):R151–66.
44. D'Souza D, Golzarian J, Young S. Interventional Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Metastases: Current Status and Future Directions. *Current treatment options in oncology*. 2020 Jun 1;21(6).
45. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruszniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017 Dec 1;18(4):459–71.
46. Gangi A, Howe JR. The Landmark Series: Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2020 Sep 1;27(9):3270–80.
47. Dong X da, Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011 Dec;28 Suppl 1(SUPPL. 1).
48. O'Toole D, Maire F, Ruszniewski P. Ablative therapies for liver metastases of digestive endocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2003 Dec;10(4):463–8.
49. Gebhard T, Suhocki P, Engstrom B, Semmel D, Vikingstad E, Pabon-Ramos W, et al. Metastatic neuroendocrine tumors to the liver treatment with bland embolization versus radioembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013;24:S13.
50. Auloge P, Cazzato RL, Koch G, Caudrelier J, de Marini P, Garnon J, et al. [Percutaneous tumor ablation]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2019 Oct 1;48(10):1146–55.

51. Cazzato RL, Hubelé F, de Marini P, Ouvrard E, Salvadori J, Addeo P, et al. Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Metastases: From Interventional Radiology to Nuclear Medicine Procedures. *Cancers*. 2021 Dec 19;13(24):6368.
52. Hu KQ. Advances in clinical application of cryoablation therapy for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014 Dec 10;48(10):830–6.
53. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *Journal of hepatology*. 2007 Oct;47(4):460–6.
54. Frilling A, Al-Nahhas A, Clift AK. Transplantation and Debulking Procedures for Neuroendocrine Tumors. *Frontiers of hormone research*. 2015;44:164–76.
55. le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008 Jun;8(6):1205–13.
56. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016 Oct 1;16(10):2892–902.
57. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2011;18(2):127–37.
58. Sampedro-Núñez M, Luque RM, Ramos-Levi AM, Gahete MD, Serrano-Somavilla A, Villa-Osaba A, et al. Presence of sst5TMD4, a truncated splice variant of the somatostatin receptor subtype 5, is associated to features of increased aggressiveness in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncotarget*. 2016;7(6):6593–608.
59. Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology*. 2013 Oct;98(2):137–43.

60. Caplin ME, Pavel M, Phan AT, Ćwikła JB, Sedláčková E, Thanh XMT, et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine*. 2021 Feb 1;71(2):502–13.
61. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2014 Jul 17;371(3):224–33.
62. Brighi N, Panzuto F, Modica R, Gelsomino F, Albertelli M, Pusceddu S, et al. Biliary Stone Disease in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs: A Multicenter Study. *The oncologist*. 2020 Mar 1;25(3):259–65.
63. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016 Mar 5;387(10022):968–77.
64. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England journal of medicine*. 2011 Feb 10;364(6):501–13.
65. Valle JW, Borbath I, Rosbrook B, Fernandez K, Raymond E. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future oncology (London, England)*. 2019 Apr 1;15(11):1219–30.
66. Raymond E, Hammel P, Dreyer C, Maatescu C, Hentic O, Ruszniewski P, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Targeted oncology*. 2012 Jun;7(2):117–25.
67. Phan AT. Advances in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2010 Dec 1;3(12):3–5.
68. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2014;50(18):3098–106.
69. Yao JC, Phan AT, Hess K, Fogelman D, Jacobs C, Dagohoy C, et al. Perfusion computed tomography as functional biomarker in randomized run-in study of

- bevacizumab and everolimus in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2015;44(2):190–7.
70. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, Moore MJ, Strosberg J, Kaubisch A, et al. Multicenter Phase II Trial of Temsirolimus and Bevacizumab in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 May 10;33(14):1551–6.
71. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(23):4710–9.
72. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). 2018 Jun 1;36(15_suppl):4004–4004.
73. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016 Apr 1;103(2):186–94.
74. Prakash L, Bhosale P, Cloyd J, Kim M, Parker N, Yao J, et al. Role of Fluorouracil, Doxorubicin, and Streptozocin Therapy in the Preoperative Treatment of Localized Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017 Jan 1;21(1):155–63.
75. Partelli S, Bertani E, Bartolomei M, Perali C, Muffatti F, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as neoadjuvant therapy for resectable or potentially resectable pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery*. 2018 Apr 1;163(4):761–7.
76. Ambe CM, Nguyen P, Centeno BA, Choi J, Strosberg J, Kvols L, et al. Multimodality Management of “Borderline Resectable” Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Report of a Single-Institution Experience. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2017 Dec 21;24(5).
77. Basu S, Parghane R v., Ostwal V, Shrikhande S v. Neoadjuvant strategies for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: should combined chemotherapy and peptide receptor radionuclide therapy be the preferred regimen for maximizing outcome? *Nuclear medicine communications*. 2018;39(1):94–5.

78. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, al Zreiqat A, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(5):925–33.
79. Villard L, Romer A, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Schindler C, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Apr 1;30(10):1100–6.