TUMORES NEUROENDÓCRINOS RESSECÁVEIS DO PÂNCREAS: ABORDAGEM CIRÚRGICA

Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection

Marcos BELOTTO¹, Bruna do Nascimento Santos CROUZILLARD², Karla de Oliveira ARAUJO¹, Renata D’Alpino PEIXOTO³

Como citar este artigo: Belotto M, Crouzillard BNS, Araujo KO, Peixoto RD. Tumores neuroendócrinos ressecáveis do pâncreas: abordagem cirúrgica . ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(1):e1428. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1428

ABSTRACT - Introduction: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) correspond to about 3% of all tumors in pancreas and could be presented as a difficult diagnosis and management. Objective: To review the diagnosis and treatment of the pNET available in scientific literature. Method: A bibliographic survey was performed by means of an online survey of MeSH terms in the Pubmed database. A total of 104 articles were published in the last 15 years, of which 23 were selected as the basis for the writing of this article. Results: pNET is an infrequent neoplasia and their incidence, in USA, is about 1:100.000 inhabitants/year. Thereabout 30% of them produce hormones presenting as a symptomatic disease and others 70% of the cases could be silent disease. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and/or Computed Tomography (CT) have similar sensivity to detect pNET. They are very important when associated to nuclear medicine mainly Positron Emission Tomography (PET-CT) Gallium-68 to find primary tumor and its staging. The appropriate treatment should be chosen based on characteristics of the tumor, its staging and associated comorbidities. Conclusion: The surgical resection is still the best treatment for patients with resectable pancreatic NETs. However, the size, grade, tumor functionality, stage and association with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) are important to define who will be eligible for surgical treatment. In general, tumors bigger than 2 cm are eligible for surgical treatment, except insulinomas whose surgical resection is recommended no matter the size.

INTRODUÇÃO

D escrito pela primeira vez em 1907 por Siegfried Oberndorfer, os tumores neuroendócrinos (TNE, ou carcinoides, como primeiramente denominados) podem originar-se de diversos sítios, predominando no trato gastrointestinal (60%) e pulmões (25%)². Os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos são de manejo desafiador, pois representam uma família heterogênea de neoplasias. Embora o crescimento e progressão da maioria desses tumores sejam lentos, não é in frequente a ocorrência de metástases, o que diminui a sobrevida global³.

A avaliação clínica dos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos é dependente de parâmetros como o grau de diferenciação e o sítio primário.² Tomas bem diferenciados tendem a ser mais indolentes e apresentam menor chance de metástase, enquanto os pouco diferenciados têm alta tendência ao desenvolvimento de metástases e comportam-se de forma mais agressiva.³ A localização do tumor primário também é importante ferramenta de avaliação do curso clínico da doença. Por exemplo, tumores neuroendócrinos do intestino delgado tendem a se comportar de forma mais indolente, ao passo que os primários do cólon e pâncreas apresentam menor sobrevida.³
Uma vez que os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNE-P) apresentam características moleculares, funcionais, prognósticas e de tratamento distintas quando comparados aos TNE não-pancréticos, eles costumam ser analisados separadamente. Os TNE-P, oriundos dos tecidos pancreáticos endócrinos, têm incidência menor que 1:100.000 habitantes/ano nos Estados Unidos, o que corresponde a cerca de 3% de todos os tumores pancreáticos. Em torno de 30% dos TNE-P são classificados como funcionantes, uma vez que são acompanhados de sintomas hormonais, mais comumente decorrentes da produção de insulina ou gastrina. Outros tipos relevantes são os VIPomas, glucagonomas e somatostatinoma. A manifestação clínica depende do tipo de hormônio ou neuropeptídeo produzido pela neoplasia. Entretanto, 70% dos casos correspondem aos tumores não-funcionantes, os quais também produzem uma série de substâncias, porém sem corresponder a nenhum síndrome hormonal. As características clínicas dos principais TNE-P funcionantes estão representadas na Tabela 1. A maioria deles é esporádica, enquanto alguns podem estar associados com endocrinopatias hereditárias, incluindo neoplasia múltipla tipo 1 (NEM-1), síndrome de von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa. Mais frequentemente os gastrinomas e insulinomas podem estar associados ao NEM-1. 

Além da classificação nominal a partir das síndromes decorrentes da presença dos TNE-P, a Organização Mundial da Saúde os classifica em duas categorias gerais quanto à agressividade: os bem diferenciados e os pouco diferenciados. Os primeiros apresentam núcleo bastante uniforme, sólido, trabeucular, espiralado ou com padrão glandular, além de cromatina em sal-e-pimenta e citoplasma granular. São separados em duas categorias, de acordo com a taxa de proliferação: baixo grau (grau 1) e grau intermediário (grau 2) (Tabela 2). Os segundos são todos de alto grau (grau 3), apresentando comportamento altamente agressivo e com manifestação clínica semelhante aos carcinomas neuroendócrinos de pequenas ou grandes células do pulmão (Tabela 2). Alguns pacientes apresentam tumores histologicamente bem ou moderadamente diferenciados, mas com um índice Ki-67 >20%, classificados na categoria de alto grau. O comportamento clínico destes tumores parece estar entre o carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado e os tumores de grau intermediário.

MÉTODOS

Foi realizado levantamento bibliográfico dos últimos 15 anos da literatura médica por meio de pesquisa online dos MeSH terms “neuroendocrine tumors” AND “pancreas” AND “treatment”. Foram incluídos artigos originais e artigos de revisão que abordavam o diagnóstico e, sobretudo, o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos. Foram excluídos artigos que consistiam em estudos cujo objeto não era similar ao descrito acima, artigos que somente abordavam tratamentos clínicos e não cirúrgicos. Outros artigos foram usados para contextualização e discussão. Ao todo foram analisados 104 artigos, dos quais 23 foram utilizados para a construção deste artigo.

RESULTADOS

Exames de imagem e laboratoriais

Para definir a estratégia de tratamento, exames de imagem e análise histopatológica devem ser realizados. Para obtenção histológica pode-se lançar mão de biópsia realizada pela aspiração por agulha fina ou grossa e análise do material tumoral coletado. Esse recurso pode confirmar a presença de tumor neuroendócrino, identificar linfadenopatia regional e ajudar a determinar o índice de proliferação (número de mitoses, Ki-67), os quais serão úteis no estadiamento da lesão e na tomada de decisão terapêutica.

Para análise do tamanho do tumor e estudo de possível invasão de estruturas adjacentes, a ressonância magnética (RM) e/ou a tomografia computadorizada (TC) são indicadas. A TC é menos sensível para detecção de tumores primários de pâncreas quando comparada à RM, porém apresenta maior especificidade. Para a avaliação de metástases hepáticas, o uso da TC e/ou RM e/ou o exame por eletroencefalograma eletromiografia e tomografia de emissão de pósitos é recomendado.

TABELA 2 – Classificação dos tumores neuroendócrinos segundo a Organização Mundial da Saúde

| Tumor bem diferenciado | Carcinoma bem diferenciado | Carcinoma pouco diferenciado |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| CB<sup>a</sup>         | CM<sup>b</sup>            | Grau 1                      |
| Tamanho                |                           | Grau 2                      |
|                        | < 2 cm                     | > 2 cm                      |
|                        | > 2 cm                     | > 2 cm                      |
| N° mitoses<sup>c</sup> | < 2                       | > 2                         |
| Indice Ki-67           | < 2%                       | > 2%                        |
| Invasão vascular       | Não                        | Sim                         |
|                        | Invasão vascular + Sim     | Invasão perineural/vascular |

<sup>a</sup>CB=comportamento benigno; <sup>b</sup>CM=comportamento maligno; <sup>c</sup>Mitoses expressas como número/10 campo de alta potência.
A detecção de tumores funcionantes e não-funcionantes deve se basear em critérios clínicos, imunohistoquímicos e avaliação do índice de proliferação. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com Gálio-68 apresenta maior sensibilidade para a detecção de TNE-P do que a SRS, chegando a mais de 90%.

Para tumores >2 cm, a escolha entre procedimentos cirúrgicos deve seguir critérios baseados em funcionalidade e comorbidades. A escolha cirúrgica pode variar entre a enucleação, pancreatectomia distal e duodenopancreatectomia associada sempre à ressecção nodal regional devido às reais chances de metástase linfonodal, mesmo em tumores com tamanho entre 1-2 cm.

Para os pacientes com tumores >2 cm, a escolha cirúrgica se faz de acordo com a localização do tumor. Quando localizado na cabeça do pâncreas, o grau de invasão tumoral e a sua proximidade ao ducto pancreatico principal devem ser estudados. Quando se julga que o tumor não está invasivo, a enucleação associada à ressecção linfonodal deve ser realizada. Quando se trata de tumor profundo ou invasivo, próximo ao ducto pancreatico principal, a conduta recomendada é a duodenopancreatectomia. Quando o tumor está localizado no corpo ou cauda pancreatico, recomenda-se pancreatectomia distal associada ou não à esplenectomia.

Para insulinomas, em pacientes com ou sem NEM-1, a indicação é cirúrgica. A cura é obtida em 98-100% dos casos. A conduta de escolha depende do grau de invasão tumoral e da proximidade do ducto pancreatico principal. Para tumores exofíticos ou os da periferia, localizados na cabeça ou corpo pancreatico, pode-se considerar enucleação videolaparoscópica. Nos profundos, invasivos e próximos ao ducto pancreatico principal, recomenda-se conduta mais agressiva; quando localizados na cabeça do pâncreas, indica-se duodenopancreatectomia, ao passo que nos distais, recomenda-se pancreatectomia distal. A técnica videolaparoscópica pode ser considerada nestes casos.

Para tumores pancreaticos não-funcionantes, procedimento cirúrgico é geralmente recomendado. Exceção se dá nos portadores de NEM-1 e que possuam tumores <2 cm, quando então operação não é consensualmente recomendada. Para alguns autores e sociedades, a observação e acompanhamento devem ser realizados quando o tumor é <1 cm, assimtomatico e incidental. A decisão pelo tratamento cirúrgico deve ser tomada com base no risco cirúrgico estimado, localização do tumor e comorbidades. A escolha cirúrgica pode variar entre a enucleação, pancreatectomia distal e duodenopancreatectomia sempre à ressecção nodal regional devido às reais chances de metástase linfonodal, mesmo em tumores com tamanho entre 1-2 cm.

CONCLUSÃO

A abordagem cirúrgica permanece como a terapia de escolha para pacientes com TNE-P ressacáveis. No entanto, a seleção para o tratamento cirúrgico deve seguir critérios baseados em funcionalidade do tumor, grau, estágio e associação com NEM-1. Gastrinomas >2 cm têm como tratamento de escolha a ressecção cirúrgica, estando associados ou não à NEM-1. Pelas altas taxas de cura obtidas com a intervenção cirúrgica, os insulinomas têm na ressecção o tratamento de escolha. Para os tumores não funcionantes, quando o seu tamanho ultrapassa os 2 cm, o tratamento cirúrgico é recomendado, sendo o paciente portador ou não de doença endócrina múltipla do tipo 1.
1. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, Hansen CP, Højgaard L & Kjaer A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. Journal of Nuclear Medicine 2010 51:704-712

2. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, et al: Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. Surgery 2014;155:145-153.

3. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, Yagi OK, Ramos MFKP, Jacob CE, Barchi LC, Cecconello I, Ribeiro U Jr, Zilberstein B. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. Arq Bras Cir Dig. 2017 Apr-Jun;30(2):150-154.

4. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. Neuroendocrinology 2012;95:120-134

5. Falconi Ma, Eriksson Bb, Kaltsas Gc, Bartsch DKd, Capdevila Je, Caplin Mf, Kos–Kudla Bg, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Koominrh P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpak, Scoazec JY, Wiedenmann B; all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2006 Oct;449(4):395-401.

6. Giesel FL, Kratochwil C, Mehndiratta A, Wulfert S, Moltz JH, Zechmann CM, Kauczor HU, Haberkorn U, Ley S. Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. Eur J Radiol. 2012 Oct;81(10):2820-5.

7. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010; 39(6):707-12

8. Janssen A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. Gastrointest Endosc 2011; 73:691.

9. Klimistra DS, Modlin IR, Coppola D et al. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Pancreas 2009; 38:255.

10. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology 2009;90:167-183.

11. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology 2009;90:167-183.