

TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Bem diferenciados
de pâncreas

RACHEL P. RIECHELMANN

AC Camargo Cancer Center, São Paulo



Diagnóstico e classificação

O diagnóstico dos tumores neuroendócrinos (TNE) de pâncreas é feito através do exame de anátomo-patológico, que deve conter obrigatoriamente:

- diferenciação celular, índice mitótico e percentagem de células que expressam a proteína ki67 por imuno-histoquímica, além de marcadores imuno-histoquímicos de diferenciação neuroendócrina (cromogranina, sinaptofisina, por exemplo).¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Sociedade Europeia de TNE (ENETS) recomendam a classificação do pacientes com TNE em três grupos prognósticos distintos de acordo com a histopatologia.² No entanto, esta classificação anátomo-patológica foi recentemente atualizada pela OMS para TNE pancreáticos, subdividindo o grupo G3 em dois subgrupos distintos (TABELA 1).³ Esta subdivisão reflete a heterogeneidade prognóstica e molecular dos carcinomas (CNE) vs tumores neuroendócrinos.⁴

TABELA 1

Classificação anátomo-patológica 2017 da OMS para TNE pancreáticos.³

Grupo	Grau de proliferação e diferenciação histológica
G1	< 10 mitoses por campo ou ki-67 < 3% Tumor neuroendócrino bem diferenciado
G2	10 a 20 mitoses por campo ou ki-67 3 a 20% Tumor neuroendócrino bem diferenciado
G3 TNE	> 20 mitoses por campo ou ki-67 > 20% Tumor neuroendócrino bem diferenciado
G3 GNE	> 20 mitoses por campo ou ki-67 > 20% Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (células pequenas ou grandes)

Estadiamento

Estadiamento patológico: utilizar AJCC 7ª edição.

Estadiamento clínico:

- Tomografia computadorizada (ou ressonância magnética) de abdômen e pelve; TC ou Rx tórax opcional.
- Ultrassom endoscópico para tumores primários localizados em cabeça e colo pancreáticos. (N2 GR1)
- PET/CT 68Ga-análogo de somatostatina, se disponível, é indicado e preferível ao octreoscan para TNE G1 e G2. (N2 GRA)
- PET/CT 68Ga-análogo de somatostatina ou octreoscan podem ser usados para determinar a expressão do receptor de somatostatina para a indicação de terapia com radiofármacos. (N1 GRA)

Exames laboratoriais:

- exames gerais, além de dosagens laboratoriais de acordo com clínica do paciente (TABELA 2).
- Exame sérico de cromogranina não é recomendado para diagnóstico ou estadiamento de TNE devido a alta frequência de resultados falso positivos. (N3 GRD)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: De maneira geral, o estadiamento patológico TNM segue aquele do órgão de origem, em analogia aos adenocarcinomas ou carcinomas, levando-se em conta o grau de diferenciação. O estadiamento recomendado em TNE pancreático é o da American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ª edição.¹ Os métodos de imagem de eleição para o diagnóstico topográfico são a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética de abdômen que identificam as lesões para biópsia ou ressecção cirúrgica. Como os TNE bem diferenciados raramente levam a metástase pulmonares, a TC de tórax apesar de ser útil na linha de base, não é necessária para seguimento, podendo ser substituída eventualmente por Rx tórax. Ultrassom endoscópico é particularmente útil nos casos de tumores pequenos da cabeça e colo pancreáticos, os quais são

frequentemente negligenciados pelos métodos de imagem convencionais; nestes casos, ele permite a identificação dos tumores intrapancreáticos em até 90% dos casos e também a biópsia por agulha fina.¹ Outra indicação útil é na avaliação de gastrinomas pancreáticos ou duodenais em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I.

O 68Ga-Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET/CT68Ga) é um análogo (agonista) do receptor de somatostatina tipo 2. Enquanto o desempenho da cintilografia com octreotídeo (octreoscan) é similar àquela da CT, a precisão do PET/CT68Ga é superior quando comparada aos testes de imagem convencionais para TNE bem diferenciados.⁵ Octreoscan, como é denominada a cintilografia com octreotídeo marcado com In-111 ou MIBGI-123, pode ser utilizado na ausência de disponibilidade do PET/CT68Ga. O PET/CT 18F/FDG tem papel limitado no estadiamento de TNE bem diferenciados e não é recomendado de rotina.

O diagnóstico laboratorial é feito pela dosagem dos hormônios específicos, sempre guiado pelo quadro clínico (TABELA 2). Cromogranina A não está recomendada para diagnóstico ou estadiamento de TNE.¹

TABELA 2

Características clínicas dos tumores neuroendócrinos pancreáticos

Tipo de tumor	Hormônio secretado	Quadro clínico
Insulinoma	Insulina/ pró-insulina	Hipoglicemia, perda de peso
Gastrinoma	Gastrina	10 a 20 mitoses por campo ou ki-67 3 a 20% Tumor neuroendócrino bem diferenciado
VIPoma	VIP (Peptídeo vaso ativo)	Diarreia secretória, hipocalemia, acloridria, acidose metabólica, rubor facial, perda de peso
Glucagonoma	Glucagon	Diabetes, eritema necrolítico migratório, depressão, fenômenos tromboembólicos
Somatostatinoma	Somatostatina	Diabetes, colelitíase, perda de peso, esteatorreia

Tratamento

Doença localizada ressecável:

- Cirurgia oncológica.¹

Doença localizada ressecada, R0 ou R1:

- Seguimento clínico, com imagens de tomografia de abdômen e pelve a cada 4-6 meses por 2 a 3 anos, depois anualmente até completar 5 anos.
- Não há indicação de terapia adjuvante

Doença metastática hepática ressecável:

- A ressecção deve ser feita sempre que for possível objetivando cirurgia R0. (N4 GRB)
- Indicação de ressecção hepática deve ser discutida por equipes multidisciplinares. (N5 GRA)
- Técnicas ablativas, como ablação por radiofrequência, podem ser combinadas à cirurgia para obter margens negativas.
- Ultrassom intraoperatório hepático deve ser realizado para avaliar adequadamente lesões do fígado.¹ (N4 GRA)

Doença localmente avançada irressecável e/ou metastática:

- Conduta expectante: pode ser indicada em pacientes com TNE pancreático G1 não-funcionantes, oligossintomáticos, baixo volume de doença e curso indolente. (N2 GRC)
- Análogos de Somatostatina (octreotida 30 mg IM LAR mensal ou lanreotida autogel 120 mg SC mensal). (N1 GRA)
- Everolimo. (N1 GRA)
- Sunitinibe. (N1 GRA)
- Quimioterapia. (N3 GRA)
- Terapia com Radiofármacos (Lutécio177). (N3 GRB)
- Embolização hepática: recomendada para pacientes inoperáveis e sintomáticos (N3 GRB) ou, doenças assintomáticas, mas em progressão radiológica. (N3 GRC)
- Transplante hepático. (N4 GRC)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: Alguns pacientes com tumores G1 não funcionantes podem permanecer com doença estável por longos períodos, às vezes anos, sem nenhuma intervenção. No estudo CLARINET, fase III placebo-controlado de lanreotida em TNE bem diferenciado e não funcionante, demonstrou-se sobrevida livre de progressão mediana de 12 meses para o subgrupo placebo com TNE pancreático; neste caso, os pacientes puderam se beneficiar da terapia na progressão, sem prejuízo da sobrevida global.⁶ Portanto, em casos individualizados, a conduta expectante pode ser instituída.¹

Dois estudos de fase III controlados por placebo, demonstraram os efeitos antitumorais dos análogos de somatostatina em TNE bem diferenciados com Ki67 < 10%, com ótima perfil de toxicidade.¹ O estudo CLARINET, fase III placebo-controlado de lanreotida autogel 120 mg SC mensal, incluiu aproximadamente 40% de pacientes com TNE pancreático e uma análise deste subgrupo mostrou sobrevida livre de progressão mediana de 12 meses para placebo vs não atingida para lanreotida (Razão de risco [HR]: 0,58).⁶ Consideramos que ambos análogos oferecem efeito antitumoral semelhante.¹

** Observação: o uso de crônico de análogos de somatostatina pode estar associado a cálculo de vias biliares, o que aumenta o risco de colecistite. Recomenda-se monitorar através das imagens de seguimento.*

Um estudo de fase III comparou everolimo 10 mg VO uma vez ao dia versus placebo, com cruzamento na progressão para o everolimo, em pacientes com TNE pancreáticos G1 ou G2 bem diferenciados avançados e com doença em progressão. A sobrevida livre de progressão mediana foi 4,6 meses versus 11 meses (HR: 0,35; p < 0,0001) em favor do everolimo.⁷ Everolimo pode causar anorexia, estomatite, hiperglicemia, hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia, e infecções bacterianas, e mais raramente, pneumonite intersticial.⁸ A maioria dos pacientes que apresentam pneumonite tem quadro leve, assintomático, apenas com opacidades e/ou infiltrados intersticiais em TC de tórax; nestes casos, não é necessário intervir, exceto orientar o paciente quanto a sintomas de alerta (dispneia, tosse, febre). Quando há sintomas, o everolimo deve ser interrompido, o paciente tratado com corticoides até melhora; o everolimo pode ser reintroduzido com cautela na dose reduzida de 5 mg/dia. Em casos graves, com insuficiência respiratória, everolimo deve ser permanentemente descontinuado.

** Observação: atentar para risco de infecções oportunistas com uso prolongado (mais de 2 anos) de everolimo.*

Outro estudo de fase III comparou o inibidor de múltiplas tirosino quinases, sunitinibe, na dose de 37,5 mg VO contínuo ao dia versus placebo em pacientes com TNE pancreáticos G1 ou G2 avançados, inoperáveis e com documentação radiológica de progressão dentro de 12 meses. Foi demonstrado resultado semelhante ao do everolimo: sobrevida livre de progressão mediana de 11,4 versus 5,5 meses (HR: 0,41; 95%IC 0,26-0,66; p = 0,0001), em favor do sunitinibe.⁹

** Observação: sunitinibe está associado a toxicidade cardiovascular, fadiga, neutropenia e hipotireoidismo.*

Ainda que não haja dados robustos de fase III para quimioterapia sistêmica em TNE pancreáticos, vários estudos de fase II mostram resultados consistentes, com taxa de resposta objetiva em aproximadamente 30% dos pacientes. Os esquemas mais ativos incluem capecitabina e oxaliplatina ou FOLFOX, temozolamida e capecitabina, e monoterapia com dacarbazina.¹⁰

** Observação: a quimioterapia geralmente é recomendada para pacientes com tumores mais agressivos, grande volume de doença e com sintomas sistêmicos e ki67 > 10%¹*

Os radioisótopos, também denominados de terapia com peptídeos radionuclídeos, têm sido utilizados com sucesso para tratar pacientes com TNE bem diferenciados metastáticos e com expressão positiva do receptor de somatostatina confirmado pela cintilografia com octreotídeo marcados com Indium¹¹¹ (Octreoscan) ou ⁶⁸Ga/PET-CT. A maioria dos estudos avaliou o Lutécio¹⁷⁷ em TNE de vários sítios diferentes. Ainda que não haja estudo controlado em pacientes com TNE pancreáticos, dados retrospectivos sugerem taxa de resposta objetiva de aproximadamente 30-40% em tumores de pâncreas.¹¹ Contraindicações da terapia com radionuclídeos são gravidez, transtornos psiquiátricos graves, disfunção renal moderada ou grave e reserva baixa de medula óssea. O perfil de segurança é muito favorável, mas toxicidades tardias podem ocorrer, especialmente com Itrium⁹⁰, sendo mais comuns toxicidades hematológicas (mielodisplasia secundária ou leucemia), insuficiência renal e toxicidade hepática.¹¹

** Observação: a terapia com radioisótopos tende a produzir resposta radiológica tardiamente, não sendo por isso, recomendada como terapia de conversão "up front".*

A embolização e a quimioembolização hepáticas são procedimentos relativamente seguros e muito efetivos em pacientes com TNE bem diferenciados e metástases hepáticas.¹ A adição de quimioterapia nos casos de TNE do pâncreas G2 pode ser considerada. (N5 GRC)

** Observação: importante ressaltar que tanto a embolização como a quimioembolização podem ser repetidas se não houver disfunção hepática significativa.*

O transplante de fígado é um tratamento experimental em TNE, cujos melhores resultados descritos são para TNE de midgut.¹² No entanto, pode ser considerado em pacientes jovens com TNE G1 e G2, de preferência com Ki67 < 10%, com pelo menos 6 meses de doença estável e com bom performance, mínimas comorbidades, nenhuma doença extra-hepática, e de preferência quando outras opções de tratamento tenham sido esgotadas. (N4 GRC)¹ Nestes casos, série retrospectiva recente demonstrou sobrevida global de quase 90% aos 10 anos, com significativa parcela sem recorrência.¹³

Não há uma sequência terapêutica estabelecida no tratamento dos TNE pancreáticos. Na nossa experiência, optamos por iniciar com estratégias menos tóxicas, conforme a sequência abaixo, reservando quimioterapia de primeira linha para tumores de comportamento mais agressivo:

- Conduta expectante/análogo de somatostatina → seguido por everolimo/sunitinibe → quimioterapia → radionuclídeo.
- Embolização hepática pode ser instituída em qualquer momento da sequência terapêutica.

TNE pancreáticos funcionantes: particularidades:

- Análogos de somatostatina (lanreotide autogel 120mg SC ou octreotida 20-30mg LAR IM, ambos a cada 28 dias) para TNE pancreáticos funcionantes, exceto insulinomas. (N1 GRA)
- Debulking cirúrgico: recomendado para pacientes com um bom performance, TNE bem diferenciados funcionantes, com doença predominantemente hepática e síndrome clínica não controlada por terapias sistêmicas e/ou locoregionais hepáticas.¹ (N4 GRB)
- Pacientes com gastrinoma devem receber inibidores da bomba de próton em alta dose, devido ao risco de úlcera péptica e hemorragia digestiva alta. (N4 GRA)
- Além do uso de análogo de somatostatina, a hiperglicemia induzida pelos glucagonomas deve ser estabilizada com dieta, hipoglicemiantes e insulina, se necessário. (N4 GRA)
- Insulinoma: o everolimo tem efeitos antitumorais e hiperglicêmicos em insulinomas metastáticos. (N4 GRB) Verapamil e glicocorticoides são opcionais em casos refratários selecionados. (N5 GRC) O tratamento com a terapia alvo ou quimioterapia deve ser sempre que possível executado em combinação com a terapia para hipoglicemia. (N4 GRA)
- Pacientes com VIPomas, devem receber hidratação vigorosa e monitorização de eletrólitos. (N4 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: os TNE pancreáticos avançados costumam ser não funcionantes. No entanto, aproximadamente um terço pode se apresentar com sintomas específicos decorrentes da produção hormonal (Tabela 2). Curiosamente, síndrome carcinoide em TNE pancreático é raríssima. De maneira geral, os análogos de somatostatina oferecem grande alívio sintomático (90% de resposta clínica) através do bloqueio dos receptores de somatostatina SSTR 2 e 5, com conseqüente inibição da secreção hormonal. (1) Recomenda-se iniciar com octreotida de ação rápida na dose de 100mcg SC 3x/dia (dose máxima de 1,5 mg SC ao dia), ajustando de acordo com sintomas por 1-2 semanas. Concomitantemente, iniciar octreotida LAR na dose de 20-30mg IM 1x/mês. Outro análogo de somatostatina disponível, a lanreotida autogel, deve ser usado na dose de 120 mg SC mensal. A vantagem da lanreotida em relação ao octreotida é que não é necessário o uso da dose de ação curta antes da substituição para análogo de depósito, pois sua apresentação de depósito tem ação farmacológica rápida, com pico sérico de aproximadamente 6h. Consideramos que ambos análogos oferecem resposta sintomática semelhantes. (1)

Os análogos de somatostatina devem ser utilizados com muita cautela (preferencialmente evitados) nos insulinomas, pois podem bloquear a secreção dos hormônios contra reguladores hiperglicemiantes (GH, glucagon) e piorar a hipoglicemia induzida pelo tumor. Internação para controle de glicemia com refeições frequentes, pelo menos a cada 3 horas, infusão contínua de glicose e monitoramento de glicemia, são mandatórios. Para controle da hipoglicemia, pode-se utilizar corticoides, verapamil, como adjuvantes, mas o principal é o tratamento do próprio tumor com everolimo, quimioterapia ou embolização hepática. (1)

REFERÊNCIAS

- 1- Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP et al (2017). Guideline for the management of neuroendocrine tumors by the Brazilian gastrointestinal tumor group. *EcancerMedicalScience* 11:716
- 2- Bosman FT (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press.
- 3- Kluppel G. Apresentação oral. European Society of Neuroendocrine Tumors, Barcelona, 2017.
- 4- Girardi DM, Silva ACB, Rêgo JFM, Coudry RA, Riechelmann RP. (2017) Unraveling molecular pathways of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 56:28-35.
- 5- Geijer H and Breimer LH (2013) Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours:update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.11, 1770-1780
- 6- Caplin ME, Pavel M, Wikta JB, Phan AT, Raderer M, Sedláková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J and Ruszniewski P (2014) CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 371, 224-233
- 7- Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D and Öberg K (2011) RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 364, 514-523

- 8- Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G and Cortesi E (2012) Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol.* 7, 873-879
- 9- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borgath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Horsh D, Hammel P, Wiedenmann B, VanCutsem E, Patyna S, Ray D, Blanckmeister C, Chao R and Rusniewski P (2011) Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors *N Engl J Med* 364, 501-513
- 10- Strosberg J, Goldman J, Costa F and Pavel M (2015) The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated GEP Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res.* 44, 239-247
- 11-Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO and Krenning EP (2008) Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 26, 2124-2130
- 12- Rossi RE, Burroughs AK and Caplin ME (2014) Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 7, 2398-2405
- 13- Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2892-2902