

# Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Casuística do IPO do Porto

## *Digestive Neuroendocrine Tumors: experience from IPO-Porto*

Ana P. Santos<sup>1</sup>, M. Portocarrero<sup>2</sup>, R. Martins<sup>1</sup>, J. Couto<sup>1</sup>, A. P. Barbosa<sup>1</sup>, C. Sanches<sup>3</sup>, I. Azevedo<sup>4</sup>, T. Amaro<sup>5</sup>, L. Bastos<sup>6</sup>, M. J. Sousa<sup>7</sup>, R. Silva<sup>8</sup>, I. Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

<sup>2</sup> Centro de Estudos de Tumores Endócrinos (CETE), Porto

<sup>3</sup> Oncologia Cirúrgica, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

<sup>4</sup> Oncologia Médica, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

<sup>5</sup> Anatomia Patológica, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

<sup>6</sup> Medicina Nuclear, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

<sup>7</sup> Radiologia de Intenção, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

<sup>8</sup> Gastroenterologia, Clínica de Tumores Endócrinos, Instituto Português de Oncologia, E.P.E., Porto

**Correspondência:** Ana Paula Santos › IPO-Porto › Rua António Bernardino Almeida, 4200-072 PORTO › anapaulasantos@ipoportor.min-saude.pt  
**Aceitação:** Artigo recebido em 04/12/2009, revisto em 24/12/2009 e aceite para publicação em 27/12/2009.

### RESUMO

**Introdução:** Os tumores neuroendócrinos digestivos são um grupo heterogéneo de tumores com características secretoras que resultam da transformação neoplásica das células neuroendócrinas dispersas pelo tubo digestivo. Embora sejam tumores raros (0,5% das neoplasias malignas), representam 62-67% dos tumores neuroendócrinos (TNE). O aumento exponencial da sua incidência nas últimas duas décadas, bem como o desenvolvimento de técnicas mais apuradas para o seu diagnóstico e tratamento, levaram a um interesse crescente da comunidade científica por estes tumores.

**Métodos:** Os autores avaliaram retrospectivamente os dados de 135 TNE-GEP (gastroenteropancreaticos), admitidos na nossa Instituição entre 1986 e 2008.

**Resultados:** A idade média era de 58,0±15,4 anos, registando-se um ligeiro predomínio do sexo masculino (51,9%). Em 53,1% o tumor primitivo estava localizado no tracto gastrointestinal e em 33,8% no pâncreas. Não foi possível localizar o primário em 13,1% dos doentes. A maioria (61,1%) eram tumores não funcionantes. Cerca de 1/3 dos casos correspondiam a tumores funcionantes. Em 49 doentes foi doseada a Cromogranina A (11,0-25620,0; N<134ng/mL). Na altura do diagnóstico, 53,6% apresentavam metastização loco-regional e 60,0% metástases à distância (100% no fígado; 13,3% no osso e 12,0% em outros locais). O cintilograma com análogos da somatostatina (*Octreoscan*<sup>®</sup>) foi positivo em 72,9% (n=86); o cintilograma com <sup>131</sup>I-MIBG foi positivo em 33,3% (n=42). O PET-FDG mostrou fixação em 9/10 casos. Foram operados 86 doentes, embora em 56 casos a cirurgia fosse apenas citoreduzora. Nos tumores em que foi possível a classificação da OMS (n=89), 45,8% eram carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (grau 2); 38,6% tumores bem diferenciados (grau 1) e 15,7% carcinomas pouco diferenciados (grau 3). Em relação à terapêutica biológica, 46 doentes fizeram análogos da somatostatina e 12 interferon. Os casos mais avançados foram ainda submetidos a embolização e quimioembolização hepática, radiofrequência e quimioterapia. A sobrevida global aos 5 anos foi de 50,7%, dependendo sobretudo da classificação OMS (p=0,01). Os tumores funcionantes e os tumores endócrinos pancreáticos apresentaram sobrevidas inferiores aos não produtores e aos do tubo gastrointestinal, embora as diferenças não tivessem atingido significado estatístico.

*Conclusão:* Por ser uma instituição oncológica, são referenciados ao IPO do Porto, casos de TNE mais graves, o que condiciona a taxa de sobrevivência, apesar de se ter registado uma melhoria global dos cuidados prestados a estes doentes nos últimos 10 anos. É necessário, no entanto, melhorar os nossos procedimentos diagnósticos e terapêuticos de acordo com as normas internacionais para reduzir a mortalidade, sobretudo nos carcinomas bem diferenciados, aqueles em que a evolução da doença é mais insidiosa.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Tumores neuroendócrinos; Digestivos; Casuística.

#### **ABSTRACT**

*Background:* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) are a heterogeneous group of neoplasms with secretory characteristics, originating from neoplastic transformation of neuroendocrine cells widely distributed through digestive tract. Although they are rare (accounting for 0.5% of all cancers), GEP-NET represent 62-67% of neuroendocrine tumours (NET). Both increasing incidence and more accurate diagnostic procedures led to an increasing attention from scientific community.

*Method:* We retrospectively reviewed data of 135 GEP-NET patients who were admitted to our institution between 1986 and 2008.

*Results:* The mean age of presentation was  $58.1 \pm 15.4$  years, with a slight male predominance (51.9%). Primitive tumour was located in gut in 51.8% of cases, and in pancreas in 35.6%. Primary tumour has not been localized in 13.16% of patients. Most of these tumours (61.1%) were non-functioning. Chromogranin A was determined in 49 patients (11.0-25620.0;  $N < 134 \text{ ng/mL}$ ). At the time of diagnosis, 53.6% had locally advanced disease and 60.0%, distant metastases (100% in liver, 13.3% in bone and 12% in other places). Somatostatin receptor scintigraphy showed fixation in 72.9% of patients ( $n=86$ ).  $^{131}\text{I}$ -MIBG was positive in 33.3% of cases ( $n=42$ ) and PET-FDG in 9/10 patients. Although 86 patients were submitted to surgery, non curative debulking was the purpose in 65.2% of them. According to the WHO classification of NET, 45.8% of tumors were well differentiated endocrine carcinomas (grade 2), 38.6% were well differentiated endocrine tumors (grade 1) and 15.7% were poorly differentiated endocrine carcinomas (grade 3). Biotherapy with somatostatin analogues were used in 46 patients and interferon in 12. Advanced metastasized cases were submitted to liver embolization, chemoembolization or radiofrequency and also chemotherapy. Overall 5y-survival was 50.7%, depending essentially on WHO classification ( $p=0.01$ ). Factors such as hypersecretion and primitive localized to pancreas had lower survival, but without statistic significance.

*Conclusion:* Although an improvement in the care of these patients was observed over the last 10 years, as an oncologic institution we receive the most severe cases. It is still necessary to improve our diagnostic and therapeutic skills, according to international guidelines in order to reduce mortality that is still high, especially in the case of grade 2 carcinomas, those with the slowest evolution.

#### **KEYWORDS**

Neuroendocrine tumors; Digestive; Gastroenteropancreatic.

## INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos digestivos (TNED) são um grupo heterogéneo de tumores com características secretoras que resultam da transformação neoplásica das células neuroendócrinas dispersas pelo tubo digestivo. Embora sejam tumores raros (0,5% das neoplasias malignas), representam 62-67% dos tumores neuroendócrinos (TNE)<sup>1</sup>. No entanto, a sua prevalência na população em geral (estimada actualmente em 2,5-5 casos/100 000 hab/ano)<sup>2,3</sup> encontra-se frequentemente subestimada, uma vez que as estatísticas das autópsias demonstram uma prevalência muito superior à detectada nos estudos com doentes vivos<sup>4</sup>. O despertar da comunidade científica para estes tumores surgiu a partir de meados da década de 80, essencialmente com a introdução da terapêutica com análogos da somatostatina para inibição da hipersecreção hormonal. O esforço efectuado na classificação da doença, bem como a utilização de técnicas mais apuradas de diagnóstico e terapêutica, parecem ser responsáveis pelo aumento de incidência de 1,09 para 5,25 / 100 000 habitantes nos EUA nas duas últimas décadas<sup>5</sup>. Com efeito, enquanto a incidência dos tumores malignos não endócrinos nesse período parece ter estabilizado ou mesmo ter tendência a diminuir, no caso dos tumores neuroendócrinos, tem aumentado exponencialmente<sup>5</sup>. Existe alguma controvérsia ainda, quanto ao facto de esse aumento da incidência ser real, e se relacionar com a obesidade e factores relacionados com o tipo de alimentação adoptado pelos países mais industrializados. Outros factores de risco parecem ser a idade jovem, o sexo feminino e a diabetes tipo2 nos carcinoides gástricos<sup>6</sup>. A complexidade dos TNE deriva não só de poderem ter origem nas diversas áreas do tubo digestivo onde existem células neuroendócrinas, como serem frequentemente capazes de produzir hormonas e/ou péptidos responsáveis por um quadro clínico que varia de acordo com a secreção dominante<sup>7</sup>.

A constituição de equipas multidisciplinares para a sua abordagem diagnóstica e terapêutica contribuiu significativamente para a existência de casuísticas com capacidade de produzir resultados com significado estatístico, e permitiu que a European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), constituída em 2004, publicasse em 2006 e 2008, normas para o seguimento destes tumores.

O Serviço de Endocrinologia do IPO do Porto (IPOP) manifestou desde 1995 grande interesse por esta patologia, tendo criado em 1999 uma Consulta Multidisciplinar de Tumores Endócrinos, numa tentativa de centralizar e uniformizar a sua abordagem (entre outros tumores endócrinos). Em 2006 foi constituída a Clínica de Tumores Endócrinos para a qual foram destacados profissionais de várias áreas com interesse pelos tumores endócrinos. Os autores apresentam a casuística dos TNE do tubo digestivo admitidos no IPO do Porto no período de 1986-2008.

## DOENTES E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos relativos aos doentes com diagnóstico de TNED, obtidos através dos registos da Consulta Externa de Endocrinologia, da Consulta de Grupo Multidisciplinar de Tumores Endócrinos e da Anatomia Patológica, no período compreendido entre 1986 e 2008 (23 anos). Depois de excluídos os casos em que o diagnóstico não foi confirmado ou cujos processos apresentavam informação insuficiente, a casuística do IPOP incluiu 135 doentes dos quais foram colhidos dados relativos à idade, sexo, data de admissão, presença de hipersecreção hormonal, localização do tumor primário (TP), metastização loco-regional (LR) e/ou à distância (MTD), marcadores tumorais (MT), cintilograma com análogos da somatostatina (cintilograma com análogos SS) e/ou <sup>131</sup>I- MIBG, terapêutica cirúrgica, classificação da OMS, terapêutica médica (bioterapia e/ou QT) e sobrevida.

O doseamento de 5-HIAA foi efectuado por HPLC (Reagente 5) e a Cromogranina A (CgA) por RIA (Eurodiagnóstica)\*.

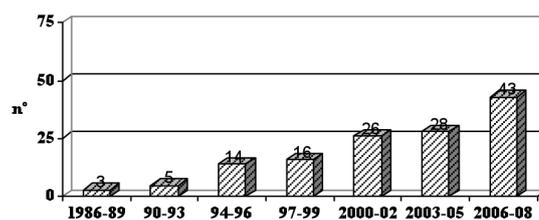
Em 66% dos tumores, a maioria dos quais corresponde a casos diagnosticados a partir de 2000, foi possível utilizar a classificação da OMS na orientação terapêutica<sup>8</sup>: o grau 1 correspondendo a TNE bem diferenciados (TEBD),  $ki67 < 2\%$ ; o grau 2 a carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (CEBD);  $ki67 \geq 2 < 20\%$  e o grau 3 a carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (CEPD);  $ki67 \geq 20\%$ . A %  $ki67$  foi determinada por imunohistoquímica (DakoCytomation, Denmark).

O tratamento estatístico foi realizado com a versão 16.0 do SPSS. Os testes utilizados incluíram o teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis (comparação de variáveis categóricas e contínuas) e a sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier (teste de Breslow e Log Rank para comparação entre variáveis).

## RESULTADOS

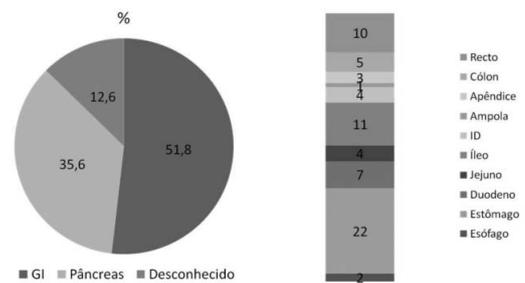
A Fig. 1 regista a evolução do número de doentes com TNE-GEP observados no IPO de Porto ao longo de 23 anos:

FIG. 1: Evolução do número de doentes admitidos no IPOP



A idade média era de  $58,0 \pm 15,4$  anos, registando-se um ligeiro predomínio do sexo masculino (51,9%). Em 53,1% o TP estava localizado no tracto gastro-intestinal (TEGI, tumor endócrino gastro-intestinal) e em 33,8% no pâncreas (TEP, tumor endócrino pancreático). Não foi possível localizar o primário em 13,1% dos doentes (Fig. 2). Dos TEGI, a maioria eram carcinóides do intesti-

FIG. 2: Localização do tumor do tumor primário (n=135)



no delgado (ID) e do estômago, correspondendo respectivamente a 26 e 22 casos. Ao contrário das séries relativas a hospitais gerais onde são efectuadas apendicectomias de urgência, registamos apenas 3 casos de carcinóides do apêndice. No que respeita ao tubo digestivo baixo, a maioria dos tumores localizava-se no recto (10 casos), o dobro dos casos detectados no cólon (5 casos). Dos carcinóides gástricos, 10 eram do tipo 3 e 9 casos do tipo 1, não tendo sido identificados doentes com o tipo 2, geralmente hereditário, associado ao Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e enquadrado na Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1). Foi possível obter dados relativos à secreção hormonal em 113 doentes. Cerca de 40% dos tumores eram funcionantes, na sua maioria carcinóides produtores de serotonina (33), seguidos dos gastrinomas (3). Registamos apenas dois casos de insulinomas (malignos). Em relação aos tumores funcionantes mais raros, encontramos 2 glucagonomas, 2 VIPomas, 2 somatostatatomas (diagnóstico clínico baseado na tríade do somatostatina: esteatorreia, litíase biliar e diabetes mellitus) e um carcinoma neuroendócrino do pâncreas produtor de ACTH (Fig.3).

A maioria dos tumores com primário desconhecido era funcionante, produtor de serotonina (9 doentes), correspondendo provavelmente a carcinóides do ID.

Nos 53 doentes aos quais foi doseada, a CgA variou entre 11-25,620 ng/mL ( $nr < 134$ ). O 5-HIAA médio era de  $67,8 \pm 38,8$  mg/24h ( $nr = 2,0-9,0$ ), tendo sido pedido a 84 doentes.

Na altura do diagnóstico, 53,6% apresentavam metastização LR e 60,0% MTD;

\* Endoclab, Porto

FIG. 3: Hipersecreção Hormonal (n=113)

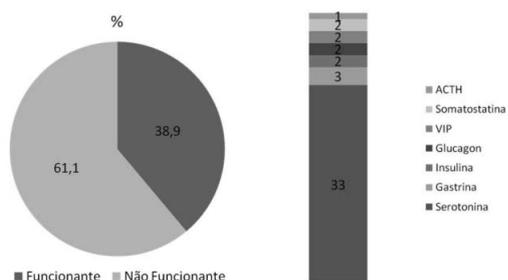
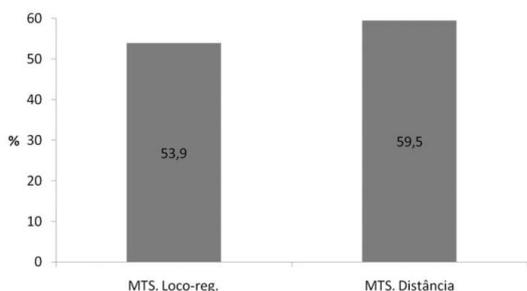


FIG. 4: Metastização (n=113)

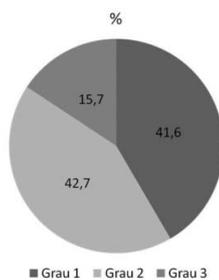


sendo 100% localizadas no fígado, 13,3% no osso e 12,0% em outros locais como o pulmão, órbita e supra-renal (Fig.4).

O cintilograma com análogos da SS foi realizado em 86 doentes, tendo mostrado fixação em 72,9%. O cintilograma com <sup>131</sup>I-MIBG foi realizado em 42 doentes, sendo positivo em 33,3%. O PET-FDG foi positivo em 90% dos 10 doentes a quem foi pedido, 4 dos quais com CEPD e cintilograma com análogos SS negativo.

A cirurgia foi curativa em apenas 17,4% dos 86 doentes operados, uma vez que nos restantes 56 casos só foi possível uma cirurgia cito-reductora que incluiu 6 casos submetidos a metastasectomia hepática. Nos 89 tumores (66,0%) em que foi realizada IHQ (Fig.5), 45,8% foram classificados como CEBD; 38,6% eram TEBD e 15,7% CEPD. De

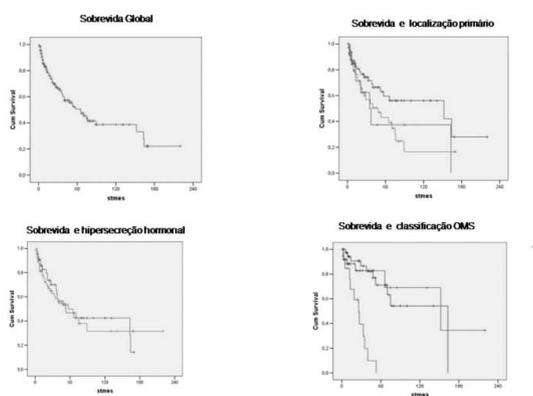
FIG. 5: Classificação OMS (n=89)



acordo com o algoritmo terapêutico estabelecido pela ENETS em função da classificação histológica da OMS, foram submetidos a terapêutica biológica 45 doentes com CEBD, 36 dos quais fizeram análogos da somatostatina, 2 interferon e 10 terapêutica combinada com ambos os fármacos. Foi realizada terapia ablativa das metástases hepáticas a 23 doentes, que incluiu embolização da artéria hepática (n=17), quimioembolização (n=4) e radiofrequência (n=2). Foram submetidos a QT, 23 doentes com CEPD ou com CEBD em progressão, a maioria tratados com cisplatino e etopósido (n=12).

Em Janeiro de 2009, 50,4% dos doentes estavam vivos, 42,0% tinham falecido e 7,6% tinham sido perdidos para *follow-up*. A sobrevida global aos 5 anos foi de 50,7%. Embora sem significado estatístico, a sobrevida mais baixa ocorreu nos carcinomas com primário desconhecido, tendo sido inferior nos TEP quando comparada com os TEGI (TEGI 56,1% vs TEP 43,0% vs. desconhecido 37,4%; p=0,45). A presença de hipersecreção hormonal relacionou-se com uma sobrevida mais baixa, também estatisticamente não significativa (funcionante 46,8%, não funcionante 49,8%; p=0,5). No entanto, registamos diferenças significativas (p=0,01) no tempo de sobrevida aos 5 anos em função da classificação da OMS dos tumores (82,8% grau 1 vs. 71,1% grau 2; nenhum caso com grau 3 atingiu 5 anos de sobrevida).

FIG. 6: Análise de sobrevida



## DISCUSSÃO

Embora a casuística dos TNE apresentada inclua casos diagnosticados desde 1986, só com a constituição no IPO do Porto de uma equipa multidisciplinar dedicada à patologia, foi possível uma tentativa de uniformização diagnóstica e terapêutica. Foi este “embrião” (pioneiro em Portugal) e que posteriormente deu origem à Clínica de Tumores Endócrinos, a primeira a pedir sistematicamente o doseamento de CgA e o cintilograma com análogos da SS no diagnóstico e seguimento destes tumores, a utilizar a classificação da OMS<sup>8</sup> para delinear a estratégia terapêutica em função do grau de proliferação (com a introdução progressiva da IHQ com determinação da % ki67, a partir de 2004) e a realizar por sistema terapêuticas ablativas das metástases hepáticas nos doentes com carcinomas bem diferenciados. Em 2006 e 2008 foram publicadas normas internacionais para o seguimento destes tumores (ENETS, 2006-2008)<sup>9,10</sup>, que têm sido progressivamente implementadas no IPO do Porto, o que contribuiu decisivamente para uma uniformização da abordagem diagnóstica e terapêutica da patologia. Como é dado observar na Fig.1, o aumento exponencial do nº de doentes admitidos desde 1986 traduz bem o prestígio que esta instituição tem vindo a adquirir ao diferenciar-se nesta área.

A idade média na altura do diagnóstico (58,0±15,4 anos) é ligeiramente inferior (64±15,0 anos) àquela observada no maior estudo epidemiológico até agora publicado e que se baseia na estatística obtida do programa SEER 17 (Surveillance, Epidemiology and End Results, 2000-2004) nos EUA<sup>5</sup>. Em relação ao sexo, a proporção entre indivíduos do sexo masculino e feminino sobre põe-se, com um ligeiro predomínio do sexo masculino (1,1). No entanto, o referido estudo inclui os TNE do pulmão e timo (mais frequentes nos homens), sendo que a nossa casuística se refere apenas aos TNED. Por outro lado, o facto de não existir urgência

aberta ao exterior no IPO do Porto, contribui para o reduzido número de carcinóides do apêndice, diagnosticados na sequência de uma apendicite aguda, que são mais frequentes nas mulheres entre a 4ª e a 5ª década de vida<sup>11</sup>. Ainda em relação à localização do tumor primitivo verificamos que na nossa casuística, são mais frequentes os carcinóides intestinais (26 casos com origem no ID, 10 no recto e 5 no cólon), tal como descrito na literatura<sup>1</sup>. Em segundo lugar situam-se os carcinóides gástricos (22 doentes), cuja incidência tem vindo a aumentar, sobretudo o tipo 1, detectada ocasionalmente no decurso de uma EDA realizada para estudo de anemia ou queixas gástricas inespecíficas. Embora o assunto ainda esteja envolvido numa grande controvérsia, alguns estudos apontam a utilização generalizada de inibidores da bomba de prótons (IBPs) como um contributo importante para o aumento a incidência destes tumores, uma vez que, ao inibir a secreção de HCl, aumentam a secreção de gastrina, com estimulação trófica das células neuroendócrinas do corpo e fundo gástrico<sup>12</sup>.

A maioria (60%) dos casos da nossa instituição com TNED não era funcionante, o que está de acordo com a literatura<sup>13</sup>. Salva-guarda-se no entanto, que alguns tumores hiperfuncionantes possam estar sub-diagnosticados uma vez que, sobretudo antes de 2000, não era feita uma avaliação sistemática da secreção hormonal. Muitas vezes o diagnóstico é histológico, efectuado após a cirurgia, não sendo possível a avaliação hormonal pré-operatória. Apesar disso e, sobretudo depois de a especialidade de Endocrinologia ter sido envolvida no seguimento desta patologia, foi possível diagnosticar 33 carcinóides, 4 gastrinomas (3 do pâncreas e 1 do duodeno) e 6 tumores pancreáticos funcionantes raros (TPFR), dos quais 2 somatostatatomas e 1 VIPoma foram classificados retrospectivamente com base na apresentação clínica da doença (triade do somatostatatomoma e síndrome Werner-Morrisson, respectivamente). Nos

restantes casos, 2 insulinomas, 2 glucagonomas, 1 VIPoma e 1 ACTH-oma, a suspeita clínica foi confirmada analiticamente. A dificuldade em confirmar por estudo genético, a presença de mutações no gene MEN1 não permitiu encontrar carcinoma gástrico tipo 2 e gastrinomas de origem hereditária. No entanto, a história familiar destes doentes era negativa e não havia evidência sugestiva de outros TE (nomeadamente hiperparatiroidismo), muito embora a idade de diagnóstico antes dos 30 anos em 2 casos, tenha levantado a suspeita de se tratar de uma neoplasia endócrina múltipla.

A maioria dos TNE cujo primitivo não foi identificado (60%) era funcionante, com elevação do 5HIAA, e correspondia provavelmente a carcinóides derivados do intestino médio que não tinham sido localizados. É de salientar que a utilização recente da ecoendoscopia e da videoendoscopia por cápsula tem permitido a localização mais frequente do tumor primário nestes casos.

O doseamento de CgA para diagnóstico e monitorização da resposta terapêutica<sup>14</sup> começou a ser pedido em 2001, inicialmente de um modo irregular e, a partir de 2004, de um modo sistemático. O doseamento de 5HIAA na urina de 24h é pedido a todos os doentes com TNE, sobretudo do ID e nas metástases de primário desconhecido.

Os resultados da nossa casuística no que concerne à presença de metástases na altura do diagnóstico, coincide com as estatísticas internacionais<sup>15</sup>. Apresentavam MTD 60% dos casos, 100% dos quais localizadas no fígado, sendo na maioria dos casos a forma de apresentação inicial da doença. Foi diagnosticada metastização extra-hepática em 18% dos doentes, sobretudo no osso (11 casos), mas também no pulmão, suprarrenais e órbita. Em 53,6% dos casos foram encontradas metástases nos gânglios linfáticos regionais, quer nos exames de estadiamento pré-operatório, quer durante o acto cirúrgico. A frequência de gânglios metastizados é superior à descrita para os TEP<sup>15</sup>.

Com a utilização dos análogos da soma-

tostatina para controlo dos sintomas e para inibição da hipersecreção hormonal desde meados da década de 80 do século passado, a sobrevida dos TNED aumentou significativamente de 18 para 67%<sup>16</sup>, estando indicada nos carcinomas neuroendócrinos sintomáticos e secretores, quando fixam os análogos da SS. Além disso, o estudo PROMID publicado em 2009, veio contribuir para a confirmação do efeito anti-proliferativo dos análogos da SS (neste caso do octreotídeo LAR), demonstrando uma estabilização da doença em 67% doentes com CEBD não funcionantes do intestino médio tratados com 30 mg i.m. cada 4 semanas comparativamente com 37% dos doentes tratados com placebo<sup>17</sup>. A utilização sistemática no IPO do Porto, desde 2000, do cintilograma com análogos da SS com o objectivo de localizar o tumor primitivo, estadiar a doença e avaliar a capacidade de resposta à terapêutica com análogos da somatostatina, veio permitir não só diagnosticar alguns tumores ocultos (raramente), como seleccionar os candidatos à referida terapêutica. O cintilograma com análogos da SS, foi positivo em 72,9% dos doentes aos quais foi efectuado (n=86), o que permitiu iniciar terapêutica em 41 casos (60,5%) de CNBD funcionantes ou em CNPD com sintomas de hipersecreção hormonal<sup>18</sup>. Uma vez que está descrito que alguns TNED possuem receptores para o <sup>131</sup>I-MIBG<sup>19</sup>, foi pedida cintigrafia com este radiofármaco a 42 doentes, concomitantemente com o cintilograma com análogos da SS ou nos casos em que este foi negativo, numa tentativa de avaliar a possibilidade de terapêutica com <sup>131</sup>I-MIBG, uma arma terapêutica eficaz e de custo relativamente pouco elevado, quando comparado com outros tratamentos. No entanto, apesar de este ter sido positivo em 33,3% foram propostos para tratamento, poucos doentes. Embora ainda não possamos ainda dispor de PET com marcadores específicos para os TNE, tal como o 5-hidroxitriptofano (5-HT-PET/CT), o (68)Ga-DOTA-TOC-PET/CT e o 18-Fluor-DOPA-PEI/CT<sup>20,21</sup> recorreremos ao PET-FDG (disponível na nossa

Instituição desde 2004) nos CEPD com o intuito de estadiar a doença, sobretudo se não apresentavam fixação no cintilograma com análogos da somatostatina, uma vez que são as neoplasias com alto índice proliferativo que apresentam maior avidéz para a fluoro-desoxiglucoze. Na nossa casuística, o PET-FDG foi pedido em 10 doentes, tendo sido positivo em 90%. Nos 4 casos com de CEPD e cintilograma com análogos da SS negativo, o PET-FDG foi positivo em todos os doentes.

Uma vez que mais de metade dos casos apresentava MTD na altura do diagnóstico, as cirurgias foram curativas em muito poucos casos. Na realidade, a maioria das cirurgias realizadas foi cito-redutora (82,6%). Antes de 1995, estes carcinomas eram tratados como os adenocarcinomas, isto é, a presença de metástases constitua contra-indicação cirúrgica, avançando-se para terapêutica sistémica, que incluía invariavelmente QT. Quando estes tumores passaram a ser avaliados e tratados por uma equipa vocacionada para os tumores endócrinos passou a fazer-se cirurgia cito-redutora (incluindo metastasectomias hepáticas) e a utilizar outro tipo de terapêuticas, nomeadamente bioterapia e terapêutica ablativa das metástases hepáticas (sobretudo embolização da artéria hepática e, mais recentemente radiofrequência). Pensamos no entanto, que as cirurgias poderão vir a ser ainda mais radicais, sobretudo nos casos de CEBD, aqueles que têm uma evolução mais lenta e para os quais estão indicadas várias modalidades terapêuticas, uma vez que a diminuição da massa tumoral inicial permite uma maior eficácia da terapêutica médica e se relaciona directamente com a sobrevida livre de doença<sup>22,23</sup>.

Aos doentes com TEBD incompletamente ressecados ou CEBD, funcionantes, positivos no cintilograma análogos da SS foi instituída terapêutica com análogos da somatostatina no sentido de controlar os sintomas e inibir a secreção tumoral. Mais recentemente, e sobretudo após a publicação dos

resultados do estudo PROMID<sup>17</sup> temos proposto esta terapêutica em casos seleccionados de CEBD não funcionantes, sobretudo com origem no intestino médio, positivos no cintilograma análogos da SS.

A partir do final da década de 90, adoptamos as indicações internacionais que preconizavam a associação o Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) com os análogos da SS (10 casos)<sup>24</sup>. Estudos posteriores levantaram dúvidas acerca dos benefícios da associação. Em 2003, um trabalho publicado por Faiss<sup>25</sup>, não conseguiu demonstrar um aumento da sobrevida dos doentes que fizeram terapêutica combinada com lanreótido e INF- $\alpha$ , em relação aos que foram submetidos a análogos da somatostatina em monoterapia, com menor qualidade de vida, devido aos efeitos laterais do INF- $\alpha$ . Por esse motivo deixamos de prescrever a associação. Mais recentemente, Fazio<sup>26</sup>, numa revisão sobre este assunto, conclui que a associação não parece trazer benefícios, excepto se houver progressão da doença em monoterapia.

Abandonamos também a quimioembolização da artéria hepática (n= 4) em favor da embolização simples (n=17), uma vez que vários estudos demonstraram que os benefícios não compensavam o risco de efeitos adversos no primeiro caso<sup>27,28</sup>. A nossa experiência com radiofrequência para tratamento ablativo das metástases hepáticas é ainda reduzida (apenas 2 casos na altura em que foi efectuada esta revisão). Na maior série publicada sobre tratamento de metástases hepáticas de TNED com RF por via laparoscópica<sup>29,30</sup> os autores concluíram que se tratava de um método eficaz no alívio dos sintomas e no controlo local da doença, nos casos de doença metastática agressiva, sem outras alternativas terapêuticas. Outras técnicas ablativas como a crioablação, termocoagulação com laser ou a injeção de etanol, nunca foram por nós adoptadas, uma vez que a literatura considera os seus resultados duvidosos e os efeitos laterais importantes<sup>27</sup>.

Em relação aos 23 doentes submetidos a

QT sistémica, alguns foram propostos antes de ser efectuada por sistema a classificação da OMS, apenas porque se encontravam metastizados. Mais recentemente, a QT é proposta na nossa Clínica com indicações mais precisas e de acordo com as normas internacionais<sup>31</sup>: a combinação cisplatino/etoposídeo nos CEPD ou nos CEBD bem diferenciados em que se verifica progressão da doença, com desdiferenciação do tumor e a combinação de 5-fluoruracilo (5-FU) com estreptozotocina (STZ) nos TEP em que se verifica progressão da doença, apesar das terapêuticas mais conservadoras.

A sobrevida média global aos 5 anos foi de 50,7%, inferior à sobrevida média de 67,2% referida na literatura<sup>32</sup>. Este resultado, não é decerto alheio ao facto de sermos uma Instituição Oncológica que recebe, portanto casos mais graves (é raro, como foi referido, serem admitidos doentes com carcinóides do apêndice ou insulinomas, com excepção de raros casos, mais agressivos). Quando analisamos a sobrevida em função da localização do tumor, os TEP apresentam uma sobrevida inferior aos TEGI (43% vs. 56,1% aos 5 anos), o que está de acordo com a literatura internacional, que atribui pior prognóstico aos TEP<sup>15,33,34</sup>, embora no nosso caso, a diferença não seja significativa ( $p=0,45$ ). Já nos carcinomas cujo primitivo não foi encontrado, a sobrevida aos 5 anos é inequivocamente mais baixa (37,4%), reflectindo provavelmente uma certa heterogeneidade nas opções terapêuticas.

Apesar de os estudos não serem consensuais, os tumores funcionantes parecem apresentar sobrevidas mais longas, uma vez que a detecção da síndrome de hipersecreção hormonal permite o tratamento em fases mais precoces da doença<sup>15,33</sup>. Na nossa casuística, embora as diferenças encontradas não apresentem significado estatístico, os tumores funcionantes sobrevivem menos tempo que os não funcionantes (sobrevida 5 anos 46,8 vs 49,8%;  $p=0,50$ ), o que poderá ser explicado também pelo facto de, mesmo os TEP com hipersecreção hormonal se

terem apresentado em fases muito tardias, já com metástases à distância, como foi o caso dos insulinomas, da maioria dos gastrinomas e do carcinoma produtor de ACTH. No que respeita à sobrevida em função da classificação da OMS<sup>35</sup>, os nossos achados não oferecem dúvidas: enquanto os tumores classificados como grau 1 apresentam uma sobrevida aos 5 anos de 82,8%; apenas 71,1% com CEBD (grau 2 da OMS) estão vivos ao fim desse tempo. Mais importante ainda, é o facto de sobreviverem durante cerca de sete anos e a partir dessa altura a doença progredir rapidamente para a morte (Fig.6). Os nossos doentes com CNPD (grau 3 da OMS) comportam-se como adenocarcinomas, tal como descrito na literatura, com sobrevidas inferiores a cinco anos.

## CONCLUSÃO

A criação no Instituto Português de Oncologia do Porto, da Consulta de Grupo Multidisciplinar de Tumores Endócrinos em 1999, e posteriormente, da Clínica de Tumores Endócrinos em 2006, surgiu da necessidade de uma abordagem abrangente de todos os tumores endócrinos seguidos pela instituição e que se encontravam dispersos por várias unidades, nomeadamente os TNE-GEP, que eram seguidos pela unidade de patologia digestiva, para onde não estava destacado nenhum endocrinologista. No que respeita a este tipo particular de tumores endócrinos, as medidas institucionais tomadas foram da maior importância para uma abordagem sistemática e multidisciplinar do diagnóstico e da terapêutica, com claros benefícios para o doente, o que se vem traduzindo por um número crescente de casos referenciados, reflectindo o prestígio desta Clínica na comunidade médica, sobretudo do Norte do país. No entanto, apesar dos progressos obtidos e da evolução positiva observada, a sobrevida média dos doentes é ainda baixa, pelo que é necessário continuar a envidar esforços no sentido

de uma abordagem diagnóstica e terapêutica segundo o estado da arte das normas internacionais. Só deste modo será possível, não só prolongar a vida, mas também garantir uma razoável qualidade de vida, uma vez que estes tumores, mais do que quaisquer outros, pelas suas características intrínsecas, apresentam uma evolução muito insidiosa que se associa a um bom estado geral, permitindo a utilização de um manancial terapêutico único, com o objectivo de permitir prolongar a vida com poucos danos para o doente, sobretudo quando se trata de casos com CEBD, aqueles em que este investimento se revela mais gratificante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1464-73.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72.
3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113(10):2655-64.
4. Berge T, Linell T. Carcinoid tumors. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1976;84:322-330.
5. Yao, J. C., M. Hassan, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063-3072.
6. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123(4):867-873.
7. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25(3):458-511.
8. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. World Health Organization International Histological Classification of Endocrine Tumours. *Histological Typing of Endocrine Tumours* 2nd. Edn. 2000
9. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1- Stomach, Duodenum and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3): 152-216.
10. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 2 – Midgut and Hindgut tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):1-63.152-216.
11. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF;

- Frascati Consensus Conference Participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008; 87(1):20-30.
12. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone DF. Gastric Carcinoids: A temporal increase with proton pump introduction. *Surg endosc* 2005; 19:1610-1612.
  13. Vinik AI, Perry RR: Neoplasms of the Gastroenteropancreatic Endocrine System. Chap 103. In: *Cancer Medicine*, 4th Ed. Vol.1. Holland JF, et al. Baltimore. Williams & Wilkins:1605-1641, 1997.
  14. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25(15):1967-1973.
  15. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: Comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12:1083.
  16. Anthony LB, Martin W, Delbeke D, Sandler M. Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations. *Digestion*. 1996;57 (Suppl 1):50-3.
  17. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4635-6.
  18. Santos Ana P, Bacelar MC, Barrondo J, Canelhas A, Teixeira Gomes J, Salcedo I. Octreotide as supportive treatment in adult nesidioblastosis and metastatic multisecretory pancreatic tumor. *Serono Symposia Publications from Raven Press. Recent advances on hypoglycemia* 1992; 89:215-18.
  19. Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer HP, Palmedo H, Bucerius J, Reinhardt MJ, Biersack HJ. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2006; 47(2):223-33.
  20. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36(3): 228-47.
  21. Goldsmith SJ. Update on nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors. *Future Oncol* 2009; 5(1):75-84.
  22. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, Kleinhans H, Yekebas EF, Izbicki JR. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 2007; 245(2): 273-81.
  23. Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:222-33.
  24. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion*. 2000; 62 (Suppl 1):92-7.
  25. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörfel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B; International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors-the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2689-96.
  26. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007; 18(1):13-9.
  27. Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, Caplin ME, Buscombe JR, Yu D. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographics*. 2008; 28(4):1131-45.
  28. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN, Ajani JA, Yao JC. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104(8):1590-602.

29. Elvin A, Skogseid B, Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imaging* 2005; 30(4):427-34.
30. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142(1): 10-9.
31. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Taberner J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(2): 221-32.
32. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-year decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59.
33. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(2): 409-27.
34. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endoc Rel Cancer* 2008; 15(4):1083-1087.
35. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23):7798-7803.