

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



TUMORES NEURO-ENDÓCRINOS DO PÂNCREAS

Inês Barbosa Santos de Aguiar Pereira

Dissertação de Mestrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Inês Barbosa Santos de Aguiar Pereira

TUMORES NEURO-ENDÓCRINOS DO PÂNCREAS

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Orientadora - Mestre Donzília da Conceição Sousa da Silva

Categoria - Assistente Convidada

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

O Essencial é Invisível aos Olhos

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Donzília da Conceição Sousa da Silva, minha Orientadora, pela serenidade, pela confiança, pelo apoio, pela disponibilidade e pelo empenho que sempre demonstrou ao longo do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado, pelo exemplo de excelência que foi e é enquanto Médica e Pessoa... a minha gratidão e admiração.

À mãe que, inevitavelmente, me transmitiu a paixão pela arte que é a Medicina, pelo seu amor incondicional e pela presença em todos os momentos que me fizeram ser tudo o que hoje sou, o meu mais sincero e profundo agradecimento.

Por último, dirijo um especial agradecimento, ao Pedro, por me fazer acreditar que tudo é possível, por ser o meu equilíbrio, por fazer de mim uma pessoa melhor, por tornar cada dia especial, mas acima de tudo, por estar aqui, a meu lado.

RESUMO

Os tumores neuro-endócrinos do pâncreas representam 1 a 2% de todas as neoplasias pancreáticas, tendo a sua incidência aumentado nos últimos anos. Diferenciam-se dos demais tumores neuro-endócrinos pela sua patogénese molecular, pelo seu comportamento clínico e pela resposta a determinadas abordagens terapêuticas. Dependendo da sua associação a uma síndrome funcional ou não, são classificados como funcionais ou não-funcionais, respetivamente, podendo ser esporádicos ou parte integrante de uma endocrinopatia hereditária.

A heterogeneidade da apresentação clínica dos tumores neuro-endócrinos do pâncreas cria desafios únicos na sua abordagem, sendo necessária uma elevada suspeição e a realização de exames auxiliares de diagnóstico específicos para a sua confirmação. Adicionalmente, a maioria dos doentes apresenta-se com doença localmente avançada ou metastática o que limita as opções terapêuticas.

O advento de sistemas de estadiamento e a uniformização de conceitos e nomenclatura levaram à melhor estratificação dos doentes, o que possibilitou uma terapêutica mais específica e dirigida. O pilar do tratamento continua a ser a intervenção cirúrgica, que se tem vindo a tornar progressivamente mais segura e menos invasiva. No entanto, o prognóstico dos indivíduos com doença irresssecável é ainda relativamente reservado. Recentemente, têm surgido novas terapêuticas, orientadas para este grupo de doentes, que se mostraram bastante promissoras.

A deteção mais precoce e a localização mais exacta dos tumores neuro-endócrinos do pâncreas, por aprimoramento de técnicas imagiológicas, o maior conhecimento das suas bases biológicas, bem como os progressos na abordagem terapêutica médica e cirúrgica, permitiram uma melhoria significativa do prognóstico destes tumores.

Palavras-chave: Tumores neuro-endócrinos do pâncreas, Insulinoma, Gastrinoma, Tumores neuro-endócrinos do pâncreas funcionais raros, Tumores neuro-endócrinos do pâncreas não-funcionais, Metastização hepática, Ressecção cirúrgica, Terapêutica sistémica.

ABSTRACT

Pancreatic neuroendocrine tumours constitute 1 to 2% of pancreatic neoplasms and their incidence has increased over the last years. These tumours show unique molecular pathogenesis, clinical behaviour, and response to certain therapies relative to neuroendocrine tumours from other sites. They are classified as functional or non-functional, on the basis of their association with a distinct clinical syndrome or not, and may be sporadic or represent a manifestation of a hereditary endocrinopathy.

The heterogeneity in the clinical presentation of pancreatic neuroendocrine tumours creates unique challenges in their management, and a high grade of suspicion, as well as specific diagnostic methods are essential for their confirmation. Moreover, most patients present with regionally advanced or metastatic disease and have limited treatment options.

The advent of staging systems and the standardization of concepts and nomenclature led to better stratification of patients, allowing a more specific and targeted therapy. The mainstay of therapy still remains surgical intervention, which has become safer and is slowly shifting towards a more minimally invasive approach. However, the prognosis still is relatively bleak for patients with unresectable disease. Novel therapies have recently come into the limelight and have shown significant promise for the treatment of this group of patients.

While improvements in imaging modalities allow for early detection and better tumour localization, recent advances in basic science, as well as surgical and medical management of pancreatic neuroendocrine tumours have further improved the prognosis.

Keywords: Pancreatic neuroendocrine tumours, Insulinoma, Gastrinoma, Rare functional pancreatic neuroendocrine tumours, Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours, Liver metastases, Surgical resection, Systemic therapy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

GEP-NET:	Tumores Neuro-Endócrinos Gastroenteropancreáticos
pNET:	Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas
pNET-NF:	Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Não-Funcionais
RFT:	Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais Raros
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS:	Organização Mundial de Saúde
VIP:	Peptídeo Intestinal Vasoativo
ACTH:	Hormona Adrenocorticotrófica
GRF:	Fator Libertador da Hormona do Crescimento
LH:	Hormona Luteinizante
IF-II:	Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo II
CD117:	Recetor do Fator de Crescimento de Células Estaminais
CD99:	Glicoproteína de Cadeia Única tipo 1
PDX-1:	<i>Pancreatic and Duodenal Homeobox 1</i>
MEN1:	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1
VHL:	Von Hippel Lindau
NF1:	Neurofibromatose tipo 1
ZES:	Síndrome de Zollinger-Ellison
DAXX/ATRX:	<i>Death-Associated Protein 6/ X-linked Helicase II</i>
mTOR:	Inibidor da Atividade da Rapamicina em Mamíferos
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
DUP:	Doença Ulcerosa Péptica
DRGE:	Doença de Refluxo Gastro-Esofágico
PTHrp:	Proteína Relacionada com a Paratormona
IBP:	Inibidor da Bomba de Protões
TC:	Tomografia Computorizada
RM:	Ressonância Magnética
SRS:	Cintigrafia para os Recetores da Somatostatina
PET:	Tomografia por Emissão de Positrões
EUS:	Ecoendoscopia
TNM:	Classificação Tumoral (Tumor-Adenopatia-Metástase)
AJCC/UICC:	<i>American Joint Committee on Cancer / Union of International Cancer Control</i>
ENETS:	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
TAE:	Embolização Transarterial

TACE: Quimioembolização Transarterial
TARE: Radioembolização Transarterial
RFA: Ablação por Radiofrequência

ÍNDICE

Folha de Rosto	i
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	vi
Índice.....	viii
Índice de Tabelas	ix
I. Introdução.....	1
II. Objetivos.....	2
III. Material e Métodos	3
IV. Desenvolvimento	4
i. Classificação.....	4
a. Apresentação Clínica	5
b. Imuno-Histoquímica	5
c. Microscopia Eletrônica	6
i. Gênese Tumoral e Genética Molecular	7
ii. Epidemiologia.....	9
iii. Diagnóstico	10
a. Apresentação Clínica	10
i. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Não Funcionais.....	10
ii. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais	10
1) Insulinoma	10
2) Gastrinoma	11
3) Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais Raros	11
b. Bioquímica	12
i. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Não Funcionais.....	12
ii. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais	12
1) Insulinoma	12
2) Gastrinoma	13
3) Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais Raros	14
c. Imagiologia.....	14
d. Histopatologia e Genética	16
iv. Estadiamento	17
v. Tratamento.....	19
a. Tratamento Cirúrgico Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Localizados ...	19
b. Tratamento Médico.....	20
i. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais	20
1) Insulinoma.....	20
2) Gastrinoma	21
3) Síndromes Específicas Estabelecidas Raras	22
c. Tratamento da Doença Avançada	22
vi. <i>Follow-up</i>	25
V. Conclusão.....	26
VI. Bibliografia.....	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de Estadiamento TNM proposto pela ENETS para os tumores neuroendócrinos pancreáticos	17
Tabela 2 – Sistema de Estadiamento TNM proposto pela AJCC/UICC para os tumores neuroendócrinos pancreáticos	18

I. INTRODUÇÃO

Os tumores neuro-endócrinos do sistema gastrointestinal constituem um grupo heterogêneo de neoplasias raras que apresentam um comportamento biológico e funcional distinto ^[1]. Estes tumores derivam de células do sistema neuro-endócrino difuso ^[2] e, quando localizados no esôfago, estômago, duodeno, pâncreas, íleo, jejuno, apêndice cecal, cólon ou reto, são denominados tumores neuro-endócrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET, do inglês *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*) ^[1].

Os tumores neuro-endócrinos do pâncreas (pNET, do inglês *pancreatic neuroendocrine tumors*) encontram-se entre os GEP-NET mais comuns e, embora exibam características histológicas semelhantes às dos outros tumores neuro-endócrinos pertencentes a este grupo, distinguem-se pela sua patogênese molecular, pelo seu comportamento clínico e pela resposta a determinadas abordagens terapêuticas ^[3, 4].

Descritos pela primeira vez por Nicholls, em 1902 ^[5, 6], os pNET, segundo o proposto pelos modelos mais recentes, apresentam duas possíveis origens: células endócrinas pancreáticas maduras (células α , β , δ e γ) e/ou células pluripotenciais do epitélio ductal ^[4, 7].

Dependendo da sua associação a uma síndrome funcional, devido à segregação de uma substância biologicamente ativa ou não, os tumores neuro-endócrinos pancreáticos são classificados como funcionais (pNET funcionais) ou não-funcionais (pNET-NF), respetivamente ^[8-10]. Os pNET funcionais podem ser divididos em nove síndromes funcionais específicas estabelecidas e cinco síndromes funcionais específicas possíveis ^[11].

Estes tumores representam apenas 1 a 2% das neoplasias primárias do pâncreas, com uma incidência anual menor que 1 em 100,000 indivíduos ^[12, 13].

O diagnóstico dos pNET baseia-se na clínica, segregação de peptídeos e/ou aminas biologicamente ativos e imagiologia, devendo ser confirmado histologicamente ^[14].

Independentemente do estadio à apresentação, a cirurgia é o tratamento de primeira linha e o único potencialmente curativo para os indivíduos com doença passível de ser abordada cirurgicamente ^[15, 16]. Se os doentes não se revelarem candidatos à ressecção cirúrgica, o tratamento depende do estadio, sintomas e histologia do tumor ^[17], passando a ser, na maioria das situações, de carácter paliativo com o intuito de aumentar a sobrevivência ^[15].

Nesta dissertação de mestrado os pNET não-funcionais e os dois pNET funcionais mais comuns (insulinoma e gastrinoma) serão considerados separadamente, para efeitos de apresentação clínica, diagnóstico e tratamento. As restantes síndromes funcionais específicas estabelecidas, bem como as síndromes funcionais específicas possíveis, por serem muito menos frequentes, serão agrupadas como pNET funcionais raros (RFT, do inglês *rare functional tumours*).

II. OBJETIVOS

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo a recolha e análise de dados emergentes na literatura no que diz respeito às bases biológicas, diagnóstico e opções terapêuticas dos tumores neuro-endócrinos do pâncreas, com particular ênfase nos registos publicados na última década.

III. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica nas bases de dados PUBMED, UPTODATE e CLINICALKEY utilizando os termos MeSH: *pancreatic endocrine/neuroendocrine tumors, current approach to pancreatic endocrine/neuroendocrine tumors, treatment of pancreatic endocrine/neuroendocrine tumors.*

Adicionalmente recorreu-se às orientações publicadas pela *European Neuroendocrine Tumor Society* e pela *North American Neuroendocrine Tumor Society*.

IV. DESENVOLVIMENTO

i. Classificação

A classificação dos tumores neuro-endócrinos pancreáticos apresenta uma longa história, tendo sido descritos vários métodos ao longo dos anos ^[18]. Na tentativa de uniformizar conceitos e nomenclatura, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs, em 2010, um sistema de classificação funcional e histopatológica para os GEP-NET ^[19]. Adicionalmente foi também descrito, por esta entidade, um sistema de graduação que permite avaliar o comportamento biológico destas neoplasias e, conseqüentemente, estimar o tempo de sobrevivência ^[18].

Com base na sua apresentação clínica, os pNET são atualmente classificados como funcionais e não funcionais ^[19]. Os pNET funcionais segregam peptídeos biologicamente ativos, ou hormonas produzindo uma das nove síndromes funcionais específicas estabelecidas (insulinoma, gastrinoma, VIPoma, glucagonoma, somatostatina, GRFoma, ACTHoma, pNET causador de síndrome carcinóide, pNET causador de hipercalemia) ou uma das cinco síndromes funcionais específicas possíveis (pNET que segregam calcitonina, renina, hormona luteinizante (LH), eritropoietina ou fator de crescimento semelhante à insulina tipo II - IF-II) ^[11]. O termo tumores neuro-endócrinos pancreáticos não-funcionais refere-se, exclusivamente, a neoplasias que não apresentam sintomas clínicos de hipersecreção hormonal ^[20]. No entanto, os pNET-NF podem exibir positividade imuno-histoquímica para hormonas que são produzidas, mas não segregadas, que são clinicamente inertes, como o polipeptídeo pancreático ou cujas concentrações séricas são insuficientes para induzir sintomatologia ^[20].

Histopatologicamente, a OMS diferencia tumores neuro-endócrinos bem diferenciados e tumores neuro-endócrinos mal diferenciados ou carcinomas de grandes ou pequenas células ^[20]. Os tumores neuro-endócrinos bem diferenciados são divididos, de acordo com o esquema de graduação, baseado na contagem de figuras mitóticas ou índice de proliferação Ki67/M1B1, em grau um (G1) – contagem de figuras mitóticas menor que 2 por 10 campos de grande ampliação e/ou índice de proliferação Ki67/M1B1 menor ou igual a 2% – e grau dois (G2) – contagem de figuras mitóticas entre 2 e 20 por 10 campos de grande ampliação e/ou índice de Ki67/M1B1 entre 3% e 20% ^[20]. Todos os tumores neuro-endócrinos mal diferenciados ou carcinomas de grandes ou pequenas células são classificados como grau três (G3) – contagem de figuras mitóticas maior que 20 por 10 campos de grande ampliação e/ou índice de proliferação Ki67/M1B1 maior que 20% ^[20].

a. Histopatologia

Os tumores neuro-endócrinos bem diferenciados são compostos por lâminas monótonas de pequenas células epiteliais arredondadas, com cordões anastomóticos, ninhos e trabéculas, núcleos relativamente uniformes, pontilhado cromatínico e citoplasma com granulosidade fina ^[21, 22]. Estruturas glandulares, tubulo-acinares e pseudoquistos podem também ser observados ^[22]. As mitoses são incomuns ^[22].

Os tumores neuro-endócrinos mal diferenciados são, histologicamente, semelhantes aos carcinomas do pulmão de grandes e pequenas células ^[21, 22]. A variante de grandes células é a mais comum, sendo caracterizada por células grandes, com nucléolo proeminente e citoplasma de conformação variável ^[22]. A variante de pequenas células exibe células pequenas a médias, com pontilhado cromatínico, citoplasma escasso, núcleos hiper-cromáticos, com moldagem, e nucléolo ausente ^[22]. Em ambas as variantes são visualizadas numerosas figuras mitóticas e extensa necrose tumoral ^[22].

b. Imuno-Histoquímica

Os pNET são, essencialmente, definidos pela presença de grânulos neuro-endócrinos citoplasmáticos, que podem ser identificados por marcadores imuno-histoquímicos específicos ^[22]. As cromograninas são glicoproteínas presentes nos grânulos secretores de hormonas e catecolaminas que se encontram dispersos pelo sistema neuro-endócrino ^[20]. A cromogranina A é o marcador neuro-endócrino mais usado e o mais específico (80-100%), apresentando uma sensibilidade diagnóstica global inferior a 50% em doentes com tumores localizados/estádios precoces, que aumenta para 60-100% em indivíduos com doença metastática ^[21-23]. As concentrações séricas de cromogranina A correlacionam-se, frequentemente, com o grau de diferenciação tumoral, metastização hepática, progressão da doença e eficácia do tratamento ^[24]. Outros biomarcadores (enolase neurónio-específica, sinaptofisina, subunidade α e β da gonadotrofina coriônica humana, polipeptídeo pancreático, citoqueratina 19, CD117, CD99, PDX-1, entre outros), relacionados com fatores prognósticos e/ou terapêuticos, foram identificados, no entanto, apesar de alguns deles se poderem revelar úteis para diagnóstico diferencial, atualmente a sua utilização não é recomendada por rotina ^[20, 22].

É importante referir que a presença ou ausência de uma síndrome clínica específica não pode ser estabelecida com base apenas nos resultados da imuno-histoquímica e que estes não permitem diferenciar tumores neuro-endócrinos benignos de malignos ^[10].

c. Microscopia Eletrónica

A nível estrutural, os tumores neuro-endócrinos possuem grânulos neuro-secretores densos e, com frequência, contêm vesículas claras, que correspondem às vesículas sinápticas dos neurónios ^[5]. Embora muito útil no passado, a microscopia electrónica foi, atualmente, suplantada pela imuno-histoquímica, no que diz respeito ao diagnóstico destes tumores ^[22].

ii. Gênese Tumoral e Genética Molecular

Atualmente, existem dois possíveis modelos que poderão explicar a origem dos tumores neuro-endócrinos pancreáticos [25]. Uma das hipóteses sugere que estes tumores se formam a partir de células endócrinas pancreáticas maduras (α , β , δ e γ) que, sujeitas a uma sequência específica de mutações genéticas, adquirem a capacidade de proliferar indefinidamente e o potencial de, independentemente, iniciar outras neoformações [7, 25]. As evidências recentes concluíram que este modelo isoladamente não poderia explicar a heterogeneidade funcional observada nestes tumores [25]. Assim, outra teoria proposta coloca a hipótese de que a gênese tumoral se inicia a partir de células pluripotenciais do epitélio ductal, que preservam a capacidade de se diferenciarem em células endócrinas e exócrinas pancreáticas [4, 7]. Embora este modelo seja apoiado pelos estudos atuais, ainda é desconhecido o mecanismo exato que origina os pNET [25].

A maioria dos pNET é esporádica, no entanto estes tumores podem estar associados a endocrinopatias hereditárias, que envolvem a perda de um possível gene supressor tumoral, como a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN1), síndrome de Von Hippel Lindau (VHL), Neurofibromatose tipo 1 (NF1) e esclerose tuberosa [21].

Destas quatro síndromes hereditárias, a mais importante é a MEN1, já que 80-100% dos indivíduos com este distúrbio autossômico dominante irão desenvolver pNET não-funcionais e 20-80% pNETs funcionais (aproximadamente 54% dos portadores de MEN1 desenvolvem síndrome de Zollinger-Ellison (ZES, do inglês *Zollinger-Ellison syndrome*), 20% insulinosomas e menos de 4% os restantes pNET funcionais) [26].

A síndrome MEN1 é caracterizada por tumores/hiperplasia nos seguintes órgãos: glândulas paratiróides, pâncreas endócrino, hipófise e/ou glândulas supra-renais [21, 25]. Mutações no gene MEN1, localizado no braço longo do cromossoma 11 (locus 11q13), que codifica uma proteína nuclear de 610 aminoácidos denominada *menin*, são responsáveis por esta síndrome [25].

Os pNET, quando associados a MEN1, exibem importantes diferenças dos de origem esporádica: idade mais precoce de aparecimento, ocorrência simultânea de diferentes subtipos de tumores neuro-endócrinos pancreáticos e diagnóstico em estádios mais precoces devido ao seguimento periódico dos portadores desta mutação [25, 26].

Na síndrome de VHL, 10-17% dos indivíduos desenvolvem pNET, destes 98% são não-funcionais. Os somatostatinosomas, não associados a uma síndrome funcional, são as neoplasias características dos doentes com NF1 que desenvolvem pNET. Casos raros de pNET funcionais e não-funcionais são reportados naqueles com esclerose tuberosa [9].

Os pNET esporádicos não apresentam mutações, consideradas importantes para a sua patogênese molecular, nos oncogenes mais frequentes (*k-ras*, *myc*, *fos*, *src*, *jun*) ou nos genes

supressores tumorais comuns (p53, gene de suscetibilidade ao retinoblastoma) ^[9]. Por outro lado, encontram-se frequentemente associados a mutações nos genes MEN1, DAXX/ATRX e mTOR ^[27]. As mutações no gene MEN1 são de importância particular, já que ocorre perda de heterozigotia no *locus* MEN1 do cromossoma 11q13 em 20-90% dos casos de pNETs esporádicos e 27-39% dos mesmos exibem a mutação ^[9].

A hibridização genômica comparativa, os estudos de tipagem genômica global de alelos e as análises de polimorfismos de um nucleótido no genoma mostraram que as perdas (particularmente 1p, 3p, 3q e 6q) e os ganhos (especialmente 7q, 17q, 17p e 20q) cromossômicos ocorrem frequentemente nos pNET ^[9, 21].

A presença de alterações moleculares correlaciona-se com o crescimento, tamanho, extensão e natureza invasiva do tumor, podendo ter significado prognóstico ^[21].

iii. Epidemiologia

Os tumores neuro-endócrinos pancreáticos são neoplasias raras, com uma incidência anual menor que 1 em 100,000 indivíduos ^[12]. Em estudos de autópsias realizados, verificou-se que a verdadeira incidência destes tumores era bastante mais alta, entre os 0,8% e os 10% ^[28], o que permite concluir que os mesmos permanecem, frequentemente, assintomáticos e sem importância clínica, ao longo da vida ^[12]. Apesar de representarem menos de 2% de todas as neoplasias pancreáticas, a incidência dos pNET aumentou duas a três vezes nas últimas duas décadas ^[6, 12]. Com o uso crescente e disseminado das técnicas imagiológicas, como meio auxiliar de diagnóstico para diferentes indicações, verifica-se também um aumento nos pNETs incidentais ^[29].

Estas neoplasias, embora passíveis de ocorrer em qualquer faixa etária, exibem um pico de incidência entre a sexta e a oitava décadas de vida, sendo ligeiramente mais comuns em homens do que em mulheres ^[30].

No que diz respeito aos tipos de pNET, é observada uma predominância dos não-funcionais quando comparados com os funcionais ^[12]. Dos tumores neuro-endócrinos pancreáticos funcionais, os mais comuns são os insulinomas, seguidos, por ordem decrescente de frequência, pelos gastrinomas, VIPomas, glucagonomas, somatostatatomas e outros com apenas alguns casos relatados ^[31].

As neoplasias neuro-endócrinas do pâncreas podem ocorrer quase inteiramente neste órgão (insulinomas, glucagonomas, pNET não-funcionais e pNET que causam hipercalcemia) ou tanto no pâncreas como em locais extra-pancreáticos (gastrinomas VIPomas, somatostatatomas, GRFomas) ^[11]. São, frequentemente, solitários à exceção daqueles que se encontram associados a endocrinopatias hereditárias, quase invariavelmente múltiplos ^[11, 20]. A maioria dos pNET envolve a cabeça do pâncreas, mas podem estar, também, presentes no corpo ou cauda ^[22].

À exceção dos insulinomas, em que menos de 10% são malignos, os pNET exibem em 50 a 90% um comportamento maligno, com metastização inicial para os gânglios linfáticos, mais tarde para o fígado e, subsequentemente, para órgãos distantes como o osso ^[9].

Segundo as informações da base de dados do programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), os pNET, apesar de prognóstico mais favorável do que o adenocarcinoma do pâncreas, apresentam a menor taxa de sobrevivência aos cinco anos (27-37,6%) quando comparados com os restantes GEP-NET, sendo a mais baixa verificada nos pNET em estadios avançados e a mais alta nos tumores neuro-endócrinos pancreáticos funcionais ^[30].

iv. Diagnóstico

a. Apresentação Clínica

i. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Não Funcionais

Os pNETs que não se encontram associados a uma síndrome clínica por hipersecreção hormonal exibem sintomas à apresentação que se devem ao próprio tumor ou a metastização subsequente e incluem: dor abdominal (35-55%), perda ponderal (30-45%), náuseas e anorexia (45%), icterícia (25-40%), hemorragia intra-abdominal (4-20%) e/ou tumefacção abdominal palpável (10-40%) [20, 26]. Como estes sintomas são inespecíficos, os pNET-NF sintomáticos são geralmente diagnosticados num estadio avançado, como tumores primários grandes (média de 4-6 cm), e a maioria com presença de metástases hepáticas (40-90%) [26].

A detecção incidental dos pNET-NF, possível devido a técnicas imagiológicas utilizadas como meio auxiliar de diagnóstico, é cada vez mais comum, o que justifica o aumento, verificado nos últimos anos, da sua incidência e diagnóstico em estadios mais precoces, quando são ainda assintomáticos [9, 10].

ii. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais

1) Insulinoma

A apresentação clínica dos insulinomas deve-se à secreção ectópica excessiva de insulina, resultando em hipoglicemia [9]. Assim, os sintomas mais frequentemente observados resultam do efeito da hipoglicemia sobre o sistema nervoso central (sintomas neuroglicopénicos) e consistem em cefaleia, alterações visuais, confusão, tonturas, comportamento anormal, letargia, amnésia e raramente convulsões e coma [32, 33]. Adicionalmente, a maioria dos doentes apresenta sintomas (hipersudorese, fadiga, hiperfagia, tremor, náuseas, ansiedade e palpitações) devido à libertação excessiva de catecolaminas, pelo sistema nervoso autónomo, secundária à hipoglicemia [32, 33]. Estes sintomas ocorrem classicamente em períodos de jejum ou exercício, iniciam-se, em média, três anos antes do diagnóstico e os doentes apresentam frequentemente um ganho ponderal recente [9, 11].

É particularmente importante a distinção entre a hipoglicemia que é causada por um insulinoma e a hipoglicemia associada a outras patologias ou que ocorre após a cirurgia de *bypass* gástrico para tratamento da obesidade [32, 34, 35]. Esta última costuma ser pós-prandial e, em alguns casos, causada por nesidioblastose, uma causa incomum de hipoglicemia

hiperinsulinêmica, que surge em consequência de hiperplasia das células dos ilhéus pancreáticos [11, 34, 35].

2) Gastrinoma

O gastrinoma, tumor neuro-endócrino que segrega gastrina, provoca hipergastrinemia que, por sua vez, estimula a hipersecreção gástrica de ácido - síndrome de Zollinger-Ellison [10].

Os doentes com ZES, exceto uma pequena percentagem com doença avançada, apresentam-se clinicamente com sintomas resultantes da hipersecreção de ácido gástrico [26]. Os sintomas iniciais mais comuns devem-se a doença ulcerosa péptica (DUP) ou doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE) severa (dor abdominal, náuseas/vômitos, epigastralgia, hemorragia, perda ponderal) com ou sem diarreia [11, 26]. As observações importantes que sugerem ZES incluem DUP com diarreia, de localização incomum ou com múltiplas úlceras, refratária ao tratamento ou persistente, associada a pregas da mucosa gástrica proeminentes, associada a achados sugestivos de endocrinopatia (particularmente de síndrome MEN1), na ausência de *Helicobacter pylori* (apenas 24-48% dos doentes com ZES e DUP exibem infecção por esta bactéria, ao contrário do que se verifica na DUP esporádica em que mais de 90% estão colonizados pela mesma), história familiar de DUP ou endocrinopatias, hipergastrinemia e/ou hipercalcemia [10].

Verifica-se um atraso médio no diagnóstico de 5,2 anos, desde o início dos sintomas [11].

3) Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais Raros

Os RFT incluem as síndromes funcionais específicas estabelecidas raras (glucagonoma, VIPoma, somatostatina, GRFoma, ACTHoma, pNET causador de síndrome carcinóide ou de hipercalcemia) e cinco síndromes funcionais específicas possíveis (pNET que segregam calcitonina, renina, LH, eritropoietina ou IF-II) [11]. As síndromes funcionais específicas possíveis são assim denominadas uma vez que não há consenso se realmente representam uma síndrome específica, devido ao número escasso de casos conhecidos [11].

Os RFT apresentam-se clinicamente com sintomas relacionados com a hipersecreção hormonal [11].

O glucagonoma ao segregar quantidades excessivas de glucagon causa uma síndrome distinta caracterizada por dermatite específica (eritema necrolítico migratório), perda ponderal, diabetes *mellitus* ou intolerância à glicose, patologia mucosa (queilite, glossite, estomatite), diarreia, doença tromboembólica, anemia e hipoaminoacidemia [25, 26]. A síndrome do somatostatina, devido a secreção de somatostatina em excesso por um tumor neuro-endócrino funcional (somatostatina), caracteriza-se por diabetes *mellitus*, patologia biliar,

diarreia, esteatorreia e perda ponderal ^[9, 26]. O VIPoma, por secreção excessiva de peptídeo intestinal vasoativo, apresenta-se com diarreia aquosa profusa, desidratação, hipocalcemia, hiperglicemia, hipercalcemia, hipocloridria e rubor ^[9]. O GRFoma, ao segregar fator libertador da hormona do crescimento em excesso, dá origem a acromegalia ^[26]. Os ACTHomas segregam hormona adrenocorticotrópica e são causa subjacente de uma pequena percentagem dos casos de síndrome de Cushing ectópico ^[11, 21]. As principais manifestações clínicas dos pNET que causam síndrome carcinóide, por libertação de serotonina e taucicinas, são diarreia, rubor, dor, asma e cardiopatia ^[21]. Os poucos indivíduos com pNET causadores de hipercalcemia, que libertam uma proteína relacionada com a paratormona (PTHrp), manifestam-se com dor abdominal por metastização hepática e sintomas relacionados com a hipercalcemia ^[11, 21].

Nos casos extremamente raros de pNET que segregam calcitonina, renina, LH, eritropoietina e IF-II, os principais sintomas relatados foram diarreia, hipertensão, virilização ou redução da libido, policitemia e hipoglicemia, respetivamente ^[21].

b. Bioquímica

i. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Não Funcionais

Embora classificados como não funcionais, estes tumores podem causar elevação da concentração sérica de várias hormonas e peptídeos que não estão associadas a uma síndrome clínica ^[20, 25]. A constatação de concentrações séricas anormais de marcadores neuro-endócrinos não-específicos, como a cromogranina A (60-100%), o polipeptídeo pancreático (25-70%) (daí a denominação alternativa de PPoma para os pNET-NF), a enolase neurónio-específica (31%), as subunidades α e β da gonadotrofina coriónica humana (20%) e, menos frequentemente, a grelina e neurotensina, suporta o diagnóstico de pNET-NF ^[20, 25, 26, 36].

ii. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais

1) Insulinoma

O diagnóstico de insulinoma deve ser considerado num indivíduo que apresente a tríade de Whipple: sintomas de hipoglicemia, concentração sérica de glicose baixa e alívio dos sintomas com a administração de glicose ^[26]. Para além de concentração sérica de glicose ≤ 40 mg/dL, o diagnóstico definitivo deste pNET funcional requer a presença de concentrações séricas de insulina ≥ 6 μ U/mL, peptídeo C ≥ 220 pmol/L (para excluir hiperinsulinemia exógena), pró-insulina ≥ 5 pmol/L, β -hidroxibutirato ≤ 2.7 mmol/L, e rastreio negativo para as

sulfonilureias ou seus metabolitos, já que estes anti-diabéticos orais causam elevação da concentração sérica de insulina e peptídeo-C ^[11].

O *gold-standard* para diagnóstico de insulinoma consiste em jejum de 72 horas ^[32]. Quando o doente se torna sintomático e a glicose sérica é inferior ou igual a 40 mg/dL, são determinadas as concentrações séricas de peptídeo C, pró-insulina e insulina. Não se verificando uma diminuição apropriada das concentrações séricas de insulina na presença de hipoglicemia, o diagnóstico de insulinoma é sustentado ^[11].

Atualmente, com aumento da utilização de ensaios específicos para a insulina, em detrimento dos radioimunoensaios clássicos, que podem apresentar reacção cruzada com a pró-insulina, assiste-se a um crescente número de doentes com insulinomas que apresentam concentrações séricas de insulina menores que 6 µU/mL ^[11]. Nestes casos, a obtenção de uma concentração sérica elevada de pró-insulina quando a glicose sérica é inferior a 45 mg/dL, é sensível e específica para diagnóstico de insulinoma ^[11].

2) Gastrinoma

Para além da clínica, o diagnóstico de gastrinoma exige a demonstração de hipergastrinemia inapropriada, ou seja, hipergastrinemia na presença de hipercloridria ou pH ácido (preferencialmente menor ou igual a 2) ^[9, 11].

O primeiro exame auxiliar de diagnóstico a ser realizado na suspeita de ZES é a determinação da concentração sérica de gastrina em jejum, que se encontra elevada em mais de 98% dos casos ^[9-11]. No entanto, o aumento dos níveis de gastrina, por si só, não é suficiente para o diagnóstico, visto que a hipergastrinemia pode ser causada por hipocloridria/acloridria (gastrite crónica, anemia perniciosa, tratamento com inibidor da bomba de protões - IBP) bem como por outras patologias que, tal como a ZES, causam hipergastrinemia e hipercloridria (infecção por *Helicobacter pylori*, obstrução pilórica, síndrome do intestino curto, hiperplasia de células G do antro, síndrome do antro retido e insuficiência renal) ^[26, 37]. Recentemente tem sido dada especial relevância aos IBP, uma vez que a utilização destes fármacos, cada vez mais frequente, complica e atrasa o diagnóstico de ZES ^[10, 11]. Estes inibidores potentes da secreção de ácido gástrico, com longa duração de ação (aproximadamente 1 semana), causam hipergastrinemia em indivíduos com DUP idiopática e controlam os sintomas da maioria dos doentes portadores de ZES, ocultando o diagnóstico ^[11, 37].

Para excluir hipergastrinemia fisiológica (associada a hipocloridria/acloridria), é essencial determinar o pH gástrico em jejum que será menor ou igual a 2 em todos aqueles com ZES que não estão em tratamento com fármacos anti-secretórios ^[10, 26]. Se a concentração sérica de gastrina em jejum for superior a dez vezes o normal (ou seja, superior a 1000 pg/ml) e o pH gástrico menor que 2 o diagnóstico de ZES é estabelecido, desde que a síndrome de

antro retido tenha sido excluída pela anamnese ^[26]. Se a elevação da concentração sérica de gastrina em jejum for inferior a dez vezes o normal, o que acontece nas outras patologias que causam hipergastrinemia e hipercloridria, é necessária uma avaliação complementar da produção de ácido basal e a realização de um teste provocativo de secretina ^[26]. A produção de ácido basal encontra-se habitualmente elevada (superior a 15 mEq/h) na maioria dos doentes com ZES (mais de 85%) não submetidos a cirurgia para redução da secreção de ácido gástrico ^[11]. O aumento dos níveis de gastrina 120 pg/mL acima do nível basal, com o teste provocativo de secretina, apresenta uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 100% para ZES ^[26].

A ZES é a manifestação clínica inicial em até 30% dos indivíduos com síndrome MEN1, sendo que a maioria apresenta-se com hiperparatiroidismo primário ^[25]. Recomenda-se que as concentrações séricas de cálcio ionizado, paratormona e prolactina sejam determinadas em todos os doentes com este pNET funcional ^[11]. O diagnóstico de ZES em indivíduos com MEN1 pode ser dificultado se os mesmos foram submetidos a uma paratiroidectomia total (mais do que ou 3,5 glândulas removidas), já que a correção do hiperparatiroidismo diminui acentuadamente as concentrações séricas de gastrina em jejum, a produção de ácido basal e os resultados do teste provocativo de secretina ^[10].

iii. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais Raros

O diagnóstico de um RFT implica, para além da clínica, a constatação de elevação anormal da concentração sérica de uma hormona específica e análise bioquímica direcionada para alterações provocadas por atividade hormonal em excesso ^[11, 38]. Os marcadores gerais, como a cromogranina A sérica, podem suportar a presença de um tumor neuro-endócrino e ser úteis na monitorização do mesmo, mas não estabelecem o diagnóstico de uma determinada síndrome funcional causada por RFT ^[11]. No caso dos pNET associados a síndrome de Cushing, após suspeita por anamnese e exame físico, deve ser efectuada a determinação do cortisol livre na urina de 24 horas e da concentração sérica de cortisol matinal após teste de supressão noturna com dexametasona, se necessário ^[11].

c. Imagiologia

A localização tumoral é necessária em todos os indivíduos com tumores neuro-endócrinos pancreáticos ^[11]. Os métodos imagiológicos são essenciais para identificar o tumor primário, determinar a extensão da doença bem como avaliar se a ressecção cirúrgica está ou não indicada e prever a eficácia do tratamento ^[11].

Exames de imagem convencionais (tomografia computadorizada - TC, ressonância magnética - RM, ecografia), cintigrafia para os recetores da somatostatina (SRS), tomografia

por emissão de positrões - PET, ecoendoscopia - EUS, angiografia seletiva, localização funcional por determinação dos gradientes hormonais venosos e métodos de localização intra-operatória são utilizados para identificar os pNET [11, 20].

A TC, preferencialmente com utilização de contraste, RM, ecografia e SRS revelam-se úteis para identificação da maioria dos pNET com diâmetro superior a 3 cm, mas apresentam dificuldade na visualização de pNET com menos de 1 cm de diâmetro [9, 39]. A SRS, utilizando um análogo da somatostatina (In^{111} -DTPAd-Phe¹-octreótido), em virtude da sua sensibilidade e capacidade de localização tumoral em todos os órgãos, é considerada um excelente método para reconhecimento de pNET primários e metastáticos (80-90% de todos os pNET apresentam recetores para a somatostatina) [20]. Os insulinomas e os tumores neuro-endócrinos mal diferenciados apresentam uma concentração baixa de recetores da somatostatina e portanto a probabilidade de serem detetados por SRS é menor [21].

A PET com C^{11} -5-HTP ou análogos da somatostatina marcados com gálio⁵⁸ possui maior sensibilidade do que os exames convencionais ou a SRS e, provavelmente, será utilizada com frequência cada vez maior no futuro [9].

A ecoendoscopia mostra-se altamente sensível para detecção de tumores neuro-endócrinos localizados no pâncreas já que pode identificar neoplasias com apenas 2-3 mm de diâmetro.[21] Este exame imagiológico é particularmente útil na localização de insulinomas primários já que estes pNET funcionais são, na grande maioria, intra-pancreáticos e pequenos, não identificados pelos exames de imagem convencionais nem por SRS [9]. A biopsia de aspiração com agulha fina guiada por EUS é utilizada com frequência para avaliação histopatológica de pNET, principalmente não-funcionais [9, 20, 21]. A EUS assume, cada vez mais, um papel fulcral nos indivíduos MEN1, não só por detetar pequenos pNET não identificados por outras modalidades, mas também por permitir monitorização do crescimento e determinação do momento ideal para intervenção cirúrgica [9, 21]. Este método imagiológico pode também ser usado nos doentes com síndrome de VHL, com as mesmas finalidades para as quais é usado na síndrome MEN1 [9].

A angiografia para localização funcional, por determinação das concentrações séricas de gastrina após infusão arterial de secretina no gastrinoma, ou das concentrações séricas hormonais após infusões arteriais de cálcio no insulinoma, constitui um método diagnóstico sensível [9, 21]. Embora esta técnica seja importante para doentes com tumores neuro-endócrinos funcionais imagiologicamente ocultos, a necessidade de a utilizar tem vindo a diminuir à medida que a sensibilidade da TC, RM e EUS aumenta [9, 21].

A ecografia e a transiluminação laparoscópicas intra-operatórias são utilizadas maioritariamente como adjuvantes da palpação intra-operatória, para identificação de pNET funcionais que não foram localizados no pré-operatório [21].

d. Histopatologia e Genética

A descrição detalhada dos aspetos macroscópicos, microscópicos e imuno-histoquímicos dos pNET, para confirmação diagnóstica e classificação segundo os critérios atuais da OMS, é indispensável ^[11, 20]. É, portanto, necessária a realização de biopsia do tumor primário (preferencialmente por aspiração com agulha fina guiada por ecoendoscopia ou cirúrgica se localmente avançado) ou das metástases hepáticas (guiada por ecografia) ^[11, 20, 40].

De acordo com as recomendações da OMS, no relatório histopatológico deve constar a classificação histológica da lesão, o grau, o estadio TNM e, opcionalmente, a expressão de hormonas, fatores de transcrição e/ou recetores da somatostatina ^[19].

A pesquisa de alterações genéticas apenas se justifica se houver uma forte suspeita clínica e/ou laboratorial das endocrinopatias hereditárias associadas a pNET e deve ser realizada somente após aconselhamento genético ^[11, 20].

v. Estadiamento

Os dois principais sistemas de estadiamento dos pNET incluem o da *American Joint Committee on Cancer / Union of International Cancer Control* (AJCC/UICC) e o da *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), ambos com a classificação Tumor-Adenopatia-Metástase (TNM) [21, 22].

No sistema de estadiamento proposto pela ENETS (Tabela 1) o estadiamento é determinado pelo tamanho do tumor e invasão de estruturas adjacentes [15]. Na ausência de metastização para os gânglios linfáticos ou à distância o estadiamento do tumor será entre o I e o IIIA, dependendo do seu tamanho. Metastização para os gânglios linfáticos regionais classifica-se como estadiamento IIIB e metastização para órgãos distantes estadiamento IV [15].

Tabela 1 - Sistema de Estadiamento TNM proposto pela ENETS para os tumores neuro-endócrinos pancreáticos [41].

Tumor Primário (T)			
Tx	Tumor não identificável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
T1	Tumor limitado ao pâncreas com < 2 cm		
T2	Tumor limitado ao pâncreas com 2-4 cm		
T3	Tumor limitado ao pâncreas > 4 cm ou tumor que invade o duodeno ou a via biliar		
T4	Tumor que invade órgãos adjacentes ou grandes vasos		
Gânglios linfáticos regionais (N)			
Nx	Gânglios não avaliáveis		
N0	Sem metástases ganglionares regionais		
N1	Metástases ganglionares regionais		
Metástases à distância (M)			
Mx	Presença de metástases à distância não avaliável		
M0	Sem metástases à distância		
M1	Metástases à distância		
Estádios			
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T2	N0	M0
Estádio IIIB	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T4	N0	M0
Estádio IIIB	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

A classificação da AJCC/UICC (Tabela 2) agrupa todos os tumores do pâncreas, verificando-se deste modo que o sistema de estadiamento designado para os pNET é o mesmo que para os adenocarcinomas e outras neoplasias pancreáticas [15, 22]. Para distinção entre T2 e

T3, este sistema requer o reconhecimento de invasão dos tecidos peri-pancreáticos, independentemente do tamanho do tumor, critério muito difícil de avaliar ^[22, 42].

Tabela 2 – Sistema de estadiamento TNM proposto pela AJCC/UICC para os tumores neuro-endócrinos pancreáticos ^[15].

Tumor Primário (T)			
Tx	Tumor não identificável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Tumor <i>in situ</i>		
T1	Tumor limitado ao pâncreas ≤ 2 cm		
T2	Tumor limitado ao pâncreas > 2 cm		
T3	Tumor invade estruturas adjacentes sem envolvimento do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior		
T4	Tumor invade o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior		
Gânglios linfáticos regionais (N)			
Nx	Gânglios não avaliáveis		
N0	Sem metástases ganglionares regionais		
N1	Metástases ganglionares regionais		
Metástases à distância (M)			
Mx	Presença de metástases à distância não avaliável		
M0	Sem metástases à distância		
M1	Metástases à distância		
Estádios			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Qualquer N	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

A classificação proposta pela OMS, descrita anteriormente, deve ser complementada pelo sistema de estadiamento da ENETS e/ou AJCC/UICC para determinação com acuidade do prognóstico e tratamento dos pNET ^[21].

Segundo o sistema de estadiamento da ENETS a taxa de sobrevivência aos 5 anos para doença em estadio I é de quase 100%, em estadio II de 93%, em estadio III de 65% e em estadio IV de 35% ^[43]. Usando a classificação TNM da AJCC/UICC, as taxas de sobrevivência aos 5 anos para doença em estadio I, II, III e IV são de 92%, 84%, 81% e 57% respectivamente ^[21].

vi. Tratamento

a. Tratamento Cirúrgico dos Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Localizados

A ressecção cirúrgica é a única modalidade terapêutica com potencial curativo nos indivíduos com pNET localizados, representando o tratamento de escolha sempre que esteja associada a benefícios significativos em termos de sobrevivência ^[10, 20].

A controvérsia reside nos doentes com MEN1/ZES e com MEN1 associada a pNET não-funcionais, já que estes exibem um excelente prognóstico sem cirurgia, desde que não se verifique a existência de pNET com diâmetro superior a 2 centímetros ^[10, 11, 20, 44]. Adicionalmente, a ressecção curativa nos indivíduos MEN1/ZES, geralmente requer duodenopancreatectomia (procedimento de Whipple), que apresenta alta incidência de complicações peri-operatórias e apenas 0-13% dos pNET-NF pequenos e/ou microscópicos associados a MEN1 crescem e/ou se tornam sintomáticos ^[10, 44].

A ressecção local ou enucleação são os procedimentos de escolha para os pNET ^[10]. Vários pNETs, particularmente os insulinomas, pNET-NF e gastrinomas com menos do que 2 centímetros, podem ser abordados cirurgicamente por enucleação, desde que se encontrem a distância igual ou superior a 3 milímetros do ducto pancreático principal ^[10, 11]. As abordagens cirúrgicas mais extensas, como o procedimento de Whipple, não estão recomendadas por rotina, exceto em casos cuidadosamente seleccionados ^[10, 11, 45].

Por regra, à exceção dos insulinomas, os pNET são abordados por laparotomia para que seja possível a exploração exhaustiva de todo o abdómen e a procura de metastização linfática ^[9, 11, 45]. Os insulinomas esporádicos são cada vez mais abordados por laparoscopia, já que na grande maioria são únicos, intra-pancreáticos e, se localizados antes da cirurgia, curados em 70-100% com esta abordagem ^[9, 10].

Atualmente, a taxa de cura cirúrgica dos insulinomas aproxima-se dos 100%, dos gastrinomas esporádicos 60% no pós-operatório e 40% aos 5 anos, sendo inferiores nos restantes pNET, já que muitos doentes apresentam doença avançada aquando do diagnóstico ^[10].

A adrenalectomia bilateral pode estar indicada em indivíduos com pNET associado a síndrome de Cushing, já que estes são frequentemente refratários ao tratamento farmacológico ^[11, 38].

Em suma, recomenda-se que a ressecção cirúrgica de um pNET primário seja tentada sempre que possível, desde que o doente não apresente outras morbilidades que limitem a esperança média de vida ou aumentem o risco cirúrgico, metastização hepática difusa ou uma das endocrinopatias hereditárias associadas a pNET ^[10, 11, 20]. Esta recomendação baseia-se na recente comprovação de que a ressecção cirúrgica dos pNET diminui a probabilidade de

desenvolvimento de metástases subsequentes e aumenta a sobrevivência ao prevenir a progressão da doença ^[10].

b. Tratamento Médico

i. Tumores Neuro-Endócrinos do Pâncreas Funcionais

No passado, a maioria dos doentes não sobrevivia devido aos efeitos laterais do estado de excesso hormonal descontrolado, assim o tratamento sintomático dos pNET funcionais revela-se fundamental ^[11]. As recomendações para indivíduos com pNET e sintomas associados à hipersecreção hormonal dependem da hormona que é segregada ^[10].

1) Insulinoma

A hipoglicemia associada ao insulinoma pode ser controlada com a ingestão frequente de pequenas refeições e com o uso de diazóxido (dose 50-300 mg/dia, que pode ser aumentada até 600 mg/dia) ^[11]. Esta benzotiadiazida inibe a secreção de insulina, atuando diretamente nas células β pancreáticas ^[9, 10]. De facto, o diazóxido é considerado o tratamento mais eficaz para a hipoglicemia, controlando-a em 50% a 60% dos doentes com insulinoma ^[9-11]. O tratamento com este fármaco causa frequentemente retenção de fluidos e sódio, náuseas quando em doses elevadas e, ocasionalmente, hirsutismo ^[9, 10].

Os análogos da somatostatina com longa duração de ação (octreótido, lanreótido) previnem a hipoglicemia em indivíduos com insulinoma que apresente positividade para o subtipo 2 do recetor da somatostatina ^[11]. No entanto, a utilização destes fármacos necessita de ser monitorizada cuidadosamente já que, em alguns casos, pode agravar a hipoglicemia ^[9-11].

O verapamil, a difenil-hidantoína e o interferão- α foram também reportados como fármacos eficazes no controlo da hipoglicemia e, em casos refratários, os glicocorticóides, como a prednisolona, apresentaram também eficácia ^[11].

Recentemente, estudos de um pequeno número de casos de insulinomas malignos demonstraram que os inibidores da mTOR (everolimus, rapamicina) permitiam controlar a secreção de insulina e a hipoglicemia ^[46-48].

2) Gastrinoma

Na ZES a hipersecreção de ácido gástrico é a manifestação clínica mais importante ^[9]. É essencial controlar a secreção gástrica excessiva de ácido em todos os doentes para prevenção das complicações pépticas que surgem muito rapidamente nos indivíduos com ZES, já que a secreção basal de ácido gástrico pode ser cinco vezes superior ao normal (média de 45 mEq/h) ^[11, 37].

Tanto os antagonistas dos recetores H2 da histamina, como os IBP são eficazes no controlo da hipersecreção ácida em quase todos os indivíduos com ZES ^[9, 10]. Para que os antagonistas H2 demonstrem eficácia as doses requeridas são muito maiores do que aquelas usadas convencionalmente para a DUP e são necessárias administrações de 4 em 4 ou 6 em 6 horas ^[11]. Os IBP, em virtude da sua longa duração de ação e potência, o que possibilita a administração de uma dose, uma a duas vezes ao dia, constituem os fármacos de eleição na ZES ^[9-11, 37].

Para controlar a hipersecreção gástrica em indivíduos com ZES complicada (presença de MEN1 com hipercalcemia, sintomas de DRGE grave ou resseção Billroth II prévia), são necessárias doses mais altas e administração mais frequente dos fármacos anti-secretores gástricos, incluindo os IBP ^[9, 11].

O tratamento a longo prazo com IBP não se encontra associado a taquifilaxia e exhibe um excelente perfil de segurança, embora a acloridria induzida pelo fármaco possa dar origem a deficiências nutricionais (principalmente de vitamina B12) ^[9-11].

Durante os períodos nos quais se revela necessária a administração parenteral de anti-secretores gástricos, os IBP endovenosos, administrados de modo intermitente, são os fármacos de escolha, embora os antagonistas H2 em infusão contínua também possam ser utilizados ^[10, 11, 37].

É importante que o controlo da secreção ácida basal (menor que 10 mEq/h uma hora antes da próxima dose do fármaco anti-secretor em uso ou menor que 5 mEq/h em indivíduos submetidos a cirurgia gástrica prévia) seja documentado sempre que possível ^[9, 10].

Os análogos da somatostatina com longa duração de ação também controlam a secreção ácida excessiva, mas não se encontram recomendados com este propósito na ZES, devido à eficácia e facilidade de administração (via oral) dos fármacos anteriormente descritos ^[10, 11, 37].

3) Síndromes Funcionais Específicas Estabelecidas Raras

Os análogos da somatostatina com longa duração de ação são geralmente eficazes para tratamento sintomático inicial dos RFT, especialmente em doentes com glucagonomas, VIPomas, GRFomas e, em alguns casos, somatostatinomas ^[10, 11, 38].

Para controlo sintomático, o tratamento com octreótido dever ser iniciado em doses de 300 mg, com administração subcutânea 2 a 3 vezes ao dia, durante 1 a 2 dias ^[9, 11]. Posteriormente, o octreótido ou o lanreótido podem ser administrados mensalmente como preparações de libertação controlada ^[11]. Com o tratamento a longo prazo pode ocorrer uma recorrência sintomática, neste caso o aumento da dose ou da frequência de administração poderá resolver temporariamente a situação ^[10, 11, 38].

Os efeitos secundários destes fármacos são na maioria das vezes leves, ocorrendo em aproximadamente 50% dos indivíduos em tratamento com octreótido, e incluem flatulência, diarreia/esteatorreia, náuseas, litíase biliar, intolerância à glicose e acloridria ^[9, 10, 25].

Se o tratamento com análogos da somatostatina não se revelar eficaz, o interferão- α , isoladamente ou em combinação com os referidos fármacos, poderá ser uma boa opção para controlo dos sintomas ^[10, 11].

Em indivíduos com pNET associado a síndrome de Cushing, a maioria dos quais se apresenta com doença metastática, os bloqueadores adrenérgicos são usados para controlo sintomático, antes da realização da adrenalectomia ^[11]. A carbegolina, agonista da dopamina, pode também ter um papel no controlo da secreção ectópica de ACTH ^[11].

c. Tratamento da Doença Avançada

Os pNET exibem padrões de crescimento e malignidade altamente variáveis, no entanto grande percentagem dos indivíduos apresenta metastização hepática, sendo esta a principal causa de morte isolada nos mesmos ^[49]. Assim, a ressecção cirúrgica é recomendada em qualquer doente com um pNET maligno, que não apresente metástases extra-hepáticas, desde que se considere possível a remoção de mais de 90% da massa tumoral visível, o que só se verifica em aproximadamente 5% a 15% dos casos ^[9-11, 20].

A taxa de sobrevivência aos 5 anos é de 90 a 100% nos doentes submetidos a ressecção cirúrgica curativa do pNET ou cujo pNET não é visualizado pelos métodos imagiológicos, 20% a 75% naqueles com ressecções incompletas e 10% a 50% nos doentes com metastização hepática difusa ^[9, 10, 20].

Apesar da ressecção cirúrgica permanecer a opção primária para doentes em estadio precoce e com doença avançada, verifica-se que na maioria das situações o tratamento de indivíduos com pNET metastáticos exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada ^[25].

As abordagens utilizadas incluem terapêuticas dirigidas à metastização hepática (embolização transarterial - TAE, quimioembolização transarterial - TACE, radioembolização transarterial - TARE, ablação por radiofrequência - RFA e transplante hepático), quimioterapia, bioterapia (análogos da somatostatina e interferão- α), terapêutica com análogos da somatostatina radiomarcados e terapêuticas moleculares dirigidas (agentes anti-angiogênicos, inibidores do fator de crescimento epidérmico, inibidores mTOR e inibidores da multitirosina quinase) ^[10, 50].

A TAE ou TACE (com doxorubicina ou estreptozotocina) são técnicas frequentemente utilizadas para indivíduos com metástases hepáticas sintomáticas que não são candidatos a ressecção cirúrgica ^[49, 50]. Os doentes não submetidos a duodenopancreatectomia, com veia porta patente, metastização limitada ao fígado, sem insuficiência hepática significativa e com bom estado geral são candidatos a estes procedimentos ^[21]. Tanto a TAE como a TACE são métodos eficazes no controlo dos sintomas e do crescimento do tumor, levando a uma redução significativa da concentração sérica dos marcadores bioquímicos e documentação imagiológica da redução do tamanho tumoral em aproximadamente metade dos casos ^[50]. Não existem dados suficientes que permitam suportar o uso de uma destas técnicas em detrimento da outra ^[10, 50]. A TARE, com microsferas contendo ítrio-90, é um tratamento em investigação para doentes com pNET não ressecáveis e metastização hepática ^[50]. Até à data não existem ensaios clínicos prospectivos randomizados que comparem a eficácia dos diferentes métodos de embolização descritos, assim a terapêutica arterial ideal para as metástases hepáticas progressivas e irressecáveis permanece indefinida ^[49, 50].

As técnicas ablativas locais, como a RFA, podem ser usadas isoladamente ou em combinação com a ressecção cirúrgica para tratamento das metástases hepáticas dos pNET. Esta abordagem, para além de ser eficaz no controlo dos sintomas e das metástases localizadas, parece estar associada a menor morbilidade quando comparada com a ressecção cirúrgica ou com as diferentes técnicas de embolização ^[21, 50]. Assim, é recomendado que as metástases hepáticas com diâmetro inferior a 3 cm sejam preferencialmente tratadas com RFA em combinação com a ressecção cirúrgica, desde que o número de lesões seja limitado ^[50].

O transplante hepático pode ser uma opção a considerar num indivíduo com um pNET metastático irressecável limitado ao fígado, especialmente se sintomático e refratário às outras abordagens terapêuticas disponíveis ^[10, 20, 21].

A quimioterapia padrão usada até à atualidade para os pNET metastáticos baseia-se na combinação de estreptozotocina, doxorubicina e 5-fluorouracilo ^[25]. Recentemente, a capecitabina e a temozolamida foram avaliadas como fármacos de primeira linha para tratamento de indivíduos com pNET metastáticos ^[51]. Os doentes que receberam capecitabina e temozolamida apresentaram taxas de resposta mais elevadas, melhores resultados em termos de sobrevivência e perfis de toxicidade superiores, quando comparados com os que

receberam regimes baseados na estreptozotocina ^[51]. De facto, devido a estes resultados promissores, a quimioterapia padrão poderá sofrer mudanças num futuro próximo ^[25].

Os análogos da somatostatina com ação prolongada e o interferão- α raramente reduzem o tamanho do tumor (menos de 10% dos casos), no entanto a bioterapia com estes fármacos exerce um efeito citostático, evitando o crescimento tumoral adicional em 40-70% dos casos ^[9, 10, 50]. Ainda não foi possível provar que estes fármacos beneficiem os indivíduos com pNET metastáticos em termos de prognóstico e sobrevivência geral, enquanto uns apoiam que sejam usados precocemente após o diagnóstico, devido aos seus efeitos estabilizadores tumorais e boa tolerância, outros preferem uma abordagem expectante com monitorização imagiológica para estabelecimento do padrão de crescimento tumoral ^[10, 49, 50]. Nesta última situação, se o pNET revelar um padrão de crescimento progressivo inicia-se a terapêutica ^[49, 50].

O tratamento com análogos da somatostatina radiomarcados é uma opção terapêutica relativamente recente, que pode ser usada paliativamente em pNET malignos com alta densidade de recetores da somatostatina ^[21, 50]. Os radioisótopos, acoplados a um análogo da somatostatina, utilizados incluem o ítrio-90 e o lutécio-177 ^[49, 50]. Embora com benefício clínico, resposta tumoral objetiva (redução da progressão e tamanho do tumor) e toxicidade aceitável em estudos clínicos realizados ^[52-55], o grau de atividade e toxicidade que os indivíduos com doença metastática avançada podem esperar deste tratamento ainda não se encontra bem definido ^[49].

O everolimus, inibidor oral do mTOR, e o sunitinib, agente anti-angiogénico oral, demonstraram atividade anti-tumoral significativa em indivíduos com pNET malignos ^[56, 57]. Quer os indivíduos em tratamento com everolimus, quer aqueles em uso de sunitinib, revelaram uma sobrevivência livre de progressão da doença significativamente superior em comparação com o grupo placebo ^[56, 57]. Adicionalmente, os doentes aos quais foi administrado everolimus apresentaram taxas inferiores de complicações graves e os que receberam sunitinib uma maior taxa de resposta objetiva e sobrevivência geral, quando comparados com o grupo placebo ^[56, 57]. Estas duas terapêuticas moleculares dirigidas representam assim opções em indivíduos com pNET irrecorríveis, como alternativa, ou na doença refratária à quimioterapia padrão ^[20].

vii. Follow-up

O acompanhamento dos indivíduos com pNET deve ser individualizado conforme o grau do tumor (G1, G2 ou G3) e a abordagem terapêutica adotada (ressecção cirúrgica curativa ou tratamento da doença avançada não ressecável) [20].

É recomendada que a monitorização destes doentes inclua anamnese, exame físico, avaliação bioquímica (sendo particularmente importante a determinação da concentração sérica da cromogranina A) e métodos imagiológicos convencionais (TC/RM) [20]. Se a concentração sérica da cromogranina A não se encontrar elevada, a enolase neurónio-específica revela-se um marcador bioquímico alternativo [58].

Para doentes submetidos a ressecção cirúrgica R0/R1 do pNET é recomendado o acompanhamento a cada 3-6 meses caso este seja G1/G2 ou a cada 2-3 meses caso seja G3 [50, 58].

Para aqueles com doença metastática hepática não ressecável recomenda-se a monitorização em intervalos de 3 meses após o diagnóstico inicial, que podem ser alargados para 6 ou 12 meses após estabilização da doença, particularmente no caso de pNET G1 [50].

A SRS deve também ser incluída na monitorização de pNETs que expressem recetores tipo 2 para a somatostatina, sendo realizada 18 a 24 meses após abordagem terapêutica [50, 58].

Se for verificada rápida progressão tumoral ou se não for possível a avaliação imagiológica, pode ser necessário efectuar nova biopsia das metástases hepáticas, para avaliar o índice de proliferação Ki67/M1B1, principal indicador de progressão do tumor (por cada aumento unitário de Ki67/M1B1, o risco de progressão aumenta 2%) [20, 50, 58].

V. CONCLUSÃO

Os tumores neuro-endócrinos do pâncreas são um grupo de neoplasias raras, com comportamento biológico e funcional característico, que se distinguem das demais pelo desafio que representam, particularmente a nível de diagnóstico e terapêutica.

Os avanços na compreensão da génese tumoral, genética molecular e epidemiologia, bem como a recente uniformização da classificação e nomenclatura pela OMS e o aprimoramento dos sistemas de estadiamento da AJCC/UICC e ENETS, possibilitaram uma abordagem mais dirigida e personalizada, melhorando a taxa de sobrevivência a longo prazo dos indivíduos com tumores neuro-endócrinos do pâncreas, como verificado nas últimas duas décadas.

Os progressos no diagnóstico, principalmente pela maior sensibilização das equipas de saúde para este grupo de tumores e pela evolução e incremento da utilização de técnicas imagiológicas, têm contribuído para a alteração, que se começa agora a verificar, do perfil característico dos doentes com pNET. Outrora, frequentemente diagnosticados tardiamente, com doença avançada e conseqüentemente com restrição nas opções terapêuticas, na sua maioria de carácter paliativo, o diagnóstico destes indivíduos é, cada vez mais, precoce, visando a ressecção cirúrgica com intenção curativa.

A estratégia terapêutica tem, também, vindo a ser otimizada nas suas diversas vertentes. Embora a ressecção cirúrgica continue a ser a única opção potencialmente curativa, a crescente preocupação com a qualidade de vida do doente faz com que, sempre que seja possível, sejam utilizadas abordagens minimamente invasivas e que se pondere a dualidade risco-benefício antes de qualquer intervenção cirúrgica. O tratamento de pNET irressecáveis é, na atualidade, o grande foco da investigação, já que o seu prognóstico é relativamente desfavorável. As novas terapêuticas propostas têm-se revelado bastante promissoras, com ganhos na resposta tumoral objetiva, sobrevivência e qualidade de vida.

É notório, que existem ainda vários dilemas na abordagem do doente com tumores neuro-endócrinos do pâncreas, tornando imperativo um conhecimento mais aprofundado destas neoplasias, para que seja possível curar um maior número de indivíduos ou, no limite, melhorar a sua qualidade de vida e sobrevivência.

Por fim, é de extrema relevância que o clínico procure a constante aquisição de agnições e as torne parte integrante da sua prática diária, para que, mesmo na exceção, seja bem-sucedido.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Kloppel G, Perren A, Heitz PU (2004). The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1014: 13-27.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B (2010). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-related cancer*, 17(4): 909-18.
3. Dickson PV, Behrman SW (2013). Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *The Surgical Clinics of North America*, 93(3): 675-91.
4. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grutzmann R (2009). Neuroendocrine tumors of the pancreas. *The Oncologist*, 14(5): 456-67.
5. O'Grady HL, Conlon KC (2008). Pancreatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Surgical Oncology*, 34(3): 324-32.
6. Ellison TA, Edil BH (2012). The Current Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Advances in Surgery*, 46(1): 283-96.
7. Zhou C, Zhang J, Zheng Y, Zhu Z (2010). Pancreatic neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *International Journal of Cancer*, 131(5): 1013-22.
8. Oberg K (2010). Pancreatic endocrine tumors. *Seminars in Oncology*, 37(6): 594-618.
9. Metz DC, Jensen RT (2008). Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology*, 135(5): 1469-92.
10. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al (2010). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*, 39(6): 735-52.
11. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al (2012). ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*, 95(2): 98-119.
12. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM (2008). Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-related Cancer*, 15(2): 409-27.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 26(18): 3063-72.
14. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al (2012). Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*, 61(1): 6-32.
15. Burns WR, Edil BH (2012). Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Current Treatment Options in Oncology*, 13(1): 24-34.
16. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM (2008). Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of Oncology*, 19(10): 1727-33.
17. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L (2008). Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointestinal Cancer Research*, 2(3): 113-25.
18. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 39(6): 707-12.
19. Bosman F CF, Hruban R, Theise N (2010). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press.
20. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al (2012). ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*, 95(2): 120-34.

21. Muniraj T, Vignesh S, Shetty S, Thiruvengadam S, Aslanian HR (2013). Pancreatic neuroendocrine tumors. *Disease-a-month*, 59(1): 5-19.
22. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV (2014). Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Current Concepts and Controversies. *Endocrine Pathology*, 25(1): 65-79.
23. de Herder WW (2007). Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(1): 33-41.
24. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, et al (2008). Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology*, 8(4-5): 510-9.
25. Krampitz GW, Norton JA (2013). Pancreatic neuroendocrine tumors. *Current Problems in Surgery*, 50(11): 509-45.
26. Ito T, Igarashi H, Jensen RT (2012). Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26(6): 737-53.
27. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al (2011). DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*, 331(6021): 1199-203.
28. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y (1991). Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Digestive Diseases and Sciences*, 36(7): 933-42.
29. Zarate X, Williams N, Herrera MF (2012). Pancreatic incidentalomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(1): 97-103.
30. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD (2012). Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26(6): 691-703.
31. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, et al (2010). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*, 39(6): 713-34.
32. Vanderveen K, Grant C (2010). Insulinoma. *Cancer Treatment and Research*, 153: 235-52.
33. Guettier JM, Gorden P (2010). Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 5(2): 217-27.
34. Clancy TE, Moore FD, Jr., Zinner MJ (2006). Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(8): 1116-9.
35. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV (2005). Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*, 353(3): 249-54.
36. Rampurwala MM, Kumar A, Kannan S, Kowalczyk P, Khera S (2011). Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors - a case report and review of literature. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 42(4): 257-62.
37. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, et al (2006). Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*, 84(3): 173-82.
38. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, et al (2006). Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 84(3): 189-95.
39. Amador Cano A, García F, Espinoza A, Bezies N, Herrera E, De Leija Portilla J (2013). Nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas: case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, 4(2): 225-8.
40. Atiq M, Bhutani M, Bektas M, Lee J, Gong Y, Tamm E, et al (2012). EUS-FNA for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Tertiary Cancer Center Experience. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(3): 791-800.
41. Edge SB, Compton CC (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17(6): 1471-4.

42. Kloppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS (2010). The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Archives*, 456(6): 595-7.
43. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al (2010). Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Modern Pathology*, 23(6): 824-33.
44. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA (2008). Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*, 113(7 Suppl): 1807-43.
45. Oberg K, Eriksson B (2005). Endocrine tumours of the pancreas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19(5): 753-81.
46. Ong GS, Henley DE, Hurley D, Turner JH, Claringbold PG, Fegan PG (2010). Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *European Journal of Endocrinology*, 162(5): 1001-8.
47. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC (2009). Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *The New England Journal of Medicine*, 360(2): 195-7.
48. Bourcier ME, Sherrod A, DiGuardo M, Vinik AI (2009). Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(9): 3157-62.
49. Reidy-Lagunes D, Thornton R (2012). Pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors: what's new, what's old, and what's different? *Current Oncology Reports*, 14(3): 249-56.
50. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, et al (2012). 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*, 95(2): 157-76.
51. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al (2011). First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 117(2): 268-75.
52. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J (2001). The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Annals of Oncology*, 12(7): 941-5.
53. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, et al (2002). Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(5): 610-6.
54. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P (2002). In- and Y-DOTA-1anreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Seminars in Nuclear Medicine*, 32(2): 148-55.
55. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al (2008). Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of Clinical Oncology*, 26(13): 2124-30.
56. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al (2011). Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine*, 364(6): 514-23.
57. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al (2011). Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine*, 364(6): 501-13.
58. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A (2012). Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23 (7 Suppl): vii124-30.