

## MANEJO CIRÚRGICO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS NÃO-FUNZIONANTES: REVISÃO NARRATIVA

Renata Barreto Russo<sup>1</sup>  
Emmanuel Apollo de Macedo Ferreira<sup>2</sup>  
Emanuel Ferreira Coelho<sup>3</sup>  
Delmarks Everton Almeida<sup>4</sup>  
Sofia Santiago Marinho<sup>5</sup>  
Matheus Zaian Rodrigues de Fonseca Lira<sup>6</sup>  
Alexandra Mano Almeida<sup>7</sup>

**RESUMO:** Os tumores neuroendócrinos (TNEs) consistem em um grupo heterogêneo de neoplasias com múltiplas manifestações clínicas e biológicas. Os TNEs pancreáticos (TNEPs) estão entre os tipos de TNEs mais comuns. TNEPs funcionais normalmente causam síndromes hiperfuncionais, como insulinomas, VIPomas, glucagonomas e gastrinomas. A maioria dos TNEPs, no entanto, não apresenta esses achados clínicos, sendo categorizados como não funcionantes, não produzindo sintomas até atingir uma massa tumoral significativa. Mais comumente, os TNEPs não funcionantes (TNEP-NF) são descobertos incidentalmente durante a investigação de outras condições, caracterizando o diagnóstico como um desafio, embora o uso de imagem nuclear seja útil para a detecção desses tumores. Embora os tumores funcionantes tenham clara indicação de tratamento cirúrgico, ainda há controvérsia sobre o tratamento adequado dos TNEP-NFs, considerando sua biologia mais insidiosa. Um estudo relata controvérsia sobre o papel da ressecção cirúrgica de TNEP  $\leq$  2cm assintomáticos como primeira linha de tratamento, com alguns autores sugerindo a vigilância ativa como alternativa. No entanto, uma análise retrospectiva encontrou uma taxa de mortalidade maior entre o grupo de tratamento não cirúrgico, em comparação com o tratamento cirúrgico. Os TNEPs também têm um potencial maligno imprevisível, e achados benignos na histopatologia não excluem a chance de progressão tumoral. Apesar de ainda não haver um consenso sobre o manejo ideal dos TNEPs, a abordagem cirúrgica ainda é a primeira escolha, pois alguns estudos verificam maiores benefícios com esta alternativa. No entanto, a vigilância ativa é cada vez mais bem-vinda no manejo de pequenos tumores.

4863

**Palavras-chave:** Tumores neuroendócrinos. Tumores pancreáticos.

<sup>1</sup> Residente de Cirurgia em Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza.

<sup>2</sup> Residente de Cirurgia em Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza.

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina na Universidade Federal do Ceará.

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina na Universidade Federal do Ceará.

<sup>5</sup> Acadêmica de Medicina na Universidade Federal do Ceará.

<sup>6</sup> Acadêmico de Medicina na Universidade Federal do Ceará.

<sup>7</sup> Cirurgiã Digestiva em Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza.

## INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEP) constituem-se como um grupo de neoplasias relativamente raras, representando de 1 a 5% de todos os tumores pancreáticos e 7% das neoplasias neuroendócrinas (CHEN et al., 2021; ASSI et al., 2019). Formam um grupo heterogêneo, que pode ser subdividido em tumores funcionantes (insulinoma, glucagonoma, VIPoma, entre outros) e não-funcionantes, que correspondem ao tipo mais prevalente de TNEP (VAN BEEK et al., 2021). Quanto à sua etiologia, podem ser esporádicos ou estar associados a síndromes hereditárias como a NEM-1 (TITAN et al., 2020).

Enquanto os tumores funcionantes produzem manifestações clínicas evidentes, a depender do produto secretado, os TNEP não-funcionantes geralmente são insidiosos, sendo detectados muitas vezes em estágios mais avançados, como achados incidentais em exames de imagem. Somado ao fato de que alguns desses tumores podem apresentar comportamento agressivo, é possível que a doença seja detectada apenas após a ocorrência de metástases, geralmente para o fígado (CHEN et al., 2021; TITAN et al., 2020; ZHANG; PENG; TIAN, 2019)

O tratamento cirúrgico ainda é o único considerado curativo no caso dos TNEP não-funcionantes em sítio primário, e a técnica utilizada depende da localização topográfica do tumor. Enquanto neoplasias no corpo e cauda do pâncreas podem ser manejadas por pancreatectomia distal, as que se localizam na cabeça desse órgão geralmente demandam a duodenopancreatectomia (HEIDSMA et al., 2021). Sabendo-se da complexidade e do alto risco de complicações perioperatórias inerentes a essas técnicas, evidencia-se a necessidade de pesquisar técnicas alternativas para manejo dos TNEP.

Nesse contexto, o presente trabalho tem por objetivo apresentar as principais técnicas utilizadas atualmente no manejo dos TNEP não-funcionantes, bem como avaliar os resultados obtidos até o momento com técnicas alternativas no manejo dessas neoplasias.

## METODOLOGIA

Para a produção da presente revisão narrativa, utilizou-se a plataforma PubMed. Realizou-se a pesquisa com os descritores "pancreatic neuroendocrine

tumors" AND "surgery", filtrando os resultados para artigos de livre acesso, nos últimos 5 anos, excluindo-se artigos de revisão.

### Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)

A OMS apresenta, no seu manual de classificação de tumores do sistema endócrino (LLOYD et al., 2019), dois sistemas básicos de classificação para os TNEP: o clássico estadiamento TNM (Figura 1) e o sistema de graus com base nos índices Ki-67 e mitótico (Tabela 1). Enquanto o sistema TNM leva em consideração as características de invasão local do tumor, o acometimento de linfonodos regionais e a ocorrência de metástases, o sistema de graus tem correlação direta com a atividade replicativa do tumor.

O índice de proliferação Ki-67 é determinado por avaliação de uma quantidade  $\geq 500$  células em áreas de alta marcação nuclear (*hotspots*), ao passo que o índice mitótico expressa a quantidade de mitoses para cada 10 campos de grande aumento (CGA), após a avaliação de 50 CGA (1 CGA = 0,2 mm<sup>2</sup>) em zonas de alta densidade tumoral. Por fim, entre ambos os índices, utiliza-se aquele que determina o mais alto grau para o tumor.

**Figura 1.** Estadiamento TNM dos tumores neuroendócrinos pancreáticos.

**Fonte:** Elaborado pelos autores, a partir de dados d

**T - Tumor Primário**

- Tx - Tumor primário não pode ser avaliado;
- T1 - Tumor limitado ao pâncreas, com maior diâmetro < 2 cm;
- T2 - Tumor limitado ao pâncreas, com maior diâmetro entre 2 e 4 cm;
- T3 - Tumor limitado ao pâncreas, com maior diâmetro acima de 4 cm, Tumor invadindo duodeno ou ducto biliar;
- T4 - Tumor perfura peritônio visceral (serosa) ou outros órgãos ou estruturas adjacentes.

**M - Metástase a Distância**

- M0 - Sem metástase a distância;
- M1 - Metástase a distância;
- M1a - Apenas metástase hepática;
- M1b - Apenas metástase extra-hepática;
- M1c - Metástases hepática e extra-hepática.

**N - Linfonodos Regionais**

- Nx - Linfonodos regionais não podem ser avaliados;
- N1 - Sem metástase para linfonodos regionais;
- N2 - Metástase para linfonodos regionais.

Estágio	T	N	M
I	1	0	0
II	2, 3	0	0
III	4	0	0
IV	Qualquer	1	0
	Qualquer	Qualquer	Qualquer

e Lloyd et al. (2019, p. 210).

**Tabela 2.** Gradação dos tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Classificação/grau	Índice Ki-67	Índice Mitótico
G1	< 3%	< 2
G2	5-20%	2-20
G3	> 20%	> 20

**Fonte:** Lloyd et al. (2019, p. 202).

## Abordagem Cirúrgica Tradicional

Sun et al. (2021) avaliaram a sobrevida geral e a sobrevida câncer-específica (método de Kaplan-Meier) entre pacientes com TNEP não-funcionantes de baixo grau submetidos a cirurgia e aqueles que não realizaram tal procedimento. Observou-se no estudo, por teste log-rank, uma melhor sobrevida para os pacientes que se submeteram à remoção cirúrgica do tumor primário, independentemente do tamanho do tumor ou do grau de avanço da doença (tumor localizado, regional ou doença metastática). Os autores salientam que, embora não se tenha um consenso quanto à melhor abordagem para TNEP de baixo grau e tamanho reduzido, a abordagem cirúrgica pode ter melhores resultados a longo prazo.

Enquanto muitos trabalhos concentram-se na avaliação do tratamento para os TNEP em estágios T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>, ou após ocorrência de metástases, Titan et al. (2020) avaliaram o desfecho da ressecção de tumores localmente avançados, em estágio T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, sem metástases a distância. Observou-se que, apesar de se tratarem de cirurgias complexas, demandando muitas vezes ressecção de estruturas adicionais (baço, alças intestinais e vasos sanguíneos, por exemplo), houve 61% de sobrevida livre de doença, além de 91% de sobrevida geral em 5 anos (n = 99), com boa qualidade de vida, avaliada pela escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que quantifica a interferência da doença nas atividades de vida diária do paciente. Como fatores contribuintes para a recidiva, destacaram-se o sexo masculino, a necessidade de ressecção de órgãos adicionais e o acometimento linfonodal; tumores funcionantes correlacionaram-se com um menor risco de recidiva, enquanto que a necessidade de ressecção vascular não influenciou consideravelmente esse parâmetro. Assim, os autores evidenciaram resultados positivos com a ressecção de tumores avançados sem metástases a distância.

## Abordagens Alternativas

Kim et al. (2020) compararam os desfechos no manejo de TNEP não-funcionantes por técnicas minimamente invasivas (laparoscópica e assistida por robótica) e pela técnica cirúrgica aberta. Não se observou diferenças significativas no que tange a complicações a curto prazo, como fístulas pancreáticas e retardo no esvaziamento gástrico, bem como em relação a sobrevida livre de doença. Por fim,

constatou-se que a técnica de escolha não se constitui como um fator independente na predição de prognóstico, portanto, os benefícios já conhecidos das técnicas minimamente invasivas (menor tempo de internação pós-operatória, por exemplo) advogam em favor desses métodos.

Já Heidsma et al. (2020) postularam que TNEP de pequeno tamanho (média de 1,7 cm) podem ser abordados por enucleação, que tem como principal vantagem a preservação de parênquima pancreático. Há, contudo, a preocupação quanto aos aspectos oncológicos do procedimento, visto que a enucleação não tem por foco a preservação de margens nem a ressecção linfonodal. Assim, haveria a preocupação de estender essa técnica para os tumores não-funcionantes, que geralmente são descobertos em estágios mais avançados, com uma manifestação mais agressiva. Também, Chen et al. (2021) evidenciaram que pacientes com TNEP bem diferenciados de grau G1 e com diâmetro  $\leq 4$  cm se beneficiam da abordagem por enucleação, proporcionando melhores resultados quanto à sobrevida geral e a sobrevida câncer-específica, a longo prazo, em comparação com ressecções radicais (duodenopancreatectomia e pancreatectomia parcial ou total). Ambos os trabalhos salientam que a enucleação geralmente é realizada em tumores funcionantes, com destaque para os insulinomas, mas Chen et al. (2021) destacam que com o avanço de técnicas diagnósticas e melhor compreensão dos mecanismos dos tumores neuroendócrinos, a enucleação também pode ser uma possível técnica na abordagem dos TNEP não-funcionantes. Ainda, ambos salientam a maior incidência de fístulas pancreáticas pós-operatórias seguindo a enucleação, porém tal ocorrência pode ser diminuída estabelecendo-se critérios de distância mínima recomendada entre o sítio de enucleação e o ducto pancreático; valores acima de 2 a 3 mm aparentam ser suficientes para evitar tal complicação.

Sob outra óptica, Assi et al. (2019) avaliaram a conduta expectante no manejo de TNEP não-funcionantes bem diferenciados, e evidenciaram uma equivalência na sobrevida geral para tumores menores que 1 cm, em comparação com a abordagem cirúrgica. A equivalência não se manteve nas classes de tumores com 1 a 2 cm de diâmetro e de tumores maiores que 2 cm, nas quais a abordagem cirúrgica proporcionou melhor sobrevida geral a longo prazo. Assim, a vigilância ativa poderia se constituir como uma abordagem alternativa à imediata ressecção cirúrgica invasiva,

para classes específicas de TNEP; os próprios autores, porém, mencionam que são necessários estudos prospectivos randomizados para confirmar seus achados.

### Limitações do estudo

Devido à própria raridade dos TNEP, a maioria dos estudos sobre o tema é de natureza monocêntrica e retrospectiva, inserindo viés de seleção na elaboração dos trabalhos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda não há um consenso quanto ao tratamento ideal para os tumores neuroendócrinos pancreáticos, devido, em parte, à grande heterogeneidade desse grupo de neoplasias. Enquanto a abordagem cirúrgica ainda é a primeira escolha, é evidente a necessidade de pesquisas com outras técnicas, menos invasivas e com maior preservação de parênquima pancreático. Os estudos diferem consideravelmente no que tange ao uso de diferentes técnicas: enquanto alguns mostram desfechos semelhantes para técnicas tradicionais e alternativas, outros constataam benefício superior com o uso das técnicas cirúrgicas já estabelecidas; pode-se supor que isso se deva a diferenças entre as populações escolhidas para a realização dos estudos, às amostras relativamente pequenas inerentes às pesquisas sobre doenças raras, ou até mesmo a manifestações distintas da doença por mecanismos ainda não completamente compreendidos.

4868

## REFERÊNCIAS

ASSI, H. A. et al. Surgery Versus Surveillance for Well-Differentiated, Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. **The Oncologist**. [S.l.]: Oxford University Press (OUP), v. 25, n. 2, p. 276-283, out. 2019;

CLOYD, Jordan M.; POULTSIDES, George A. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: advances in diagnosis and management. **World journal of gastroenterology**: WJG, v. 21, n. 32, p. 9512, 2015.

CHEN, J. et al. Prognosis Analysis of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors after Surgical Resection and the Application of Enuclation. **World Journal of Surgical Oncology**. [S.l.]: Springer Science and Business Media LLC., v. 19, n. 11, jan. 2021;

CONCORS, S. J. et al. The Impact of Surgery for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Contemporary Evaluation Matching for Chromogranin a Level. **HPB**. [S.l.]: Elsevier BV, v. 22, n. 1, p. 83-90, jan. 2020;

HEIDSMA, C. M. et al. Indications and Outcomes of Enucleation versus Formal Pancreatectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **HPB**. [S.l.]: Elsevier BV, v. 23, n. 3, p. 413-421, mar. 2021;

KIM, J. et al. Minimally invasive vs open pancreatectomy for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**. [S.l.]: Baishideng Publishing Group Inc, v. 12, n. 10, p. 1133-1145, out. 2020;

LLOYD, Ricardo V. et al. (ed.). **WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs**. Geneva: WHO Press, 2019;

SUN, Y. et al. Surgical Resection of Primary Tumor Is Associated with Prolonged Survival in Low-Grade Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**. [S.l.]: Elsevier BV, v. 45, n. 1, jan. 2021;

TITAN, A. L. et al. Evaluation of Outcomes Following Surgery for Locally Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **JAMA Network Open**. [S.l.]: American Medical Association (AMA), v. 3, n. 11, nov. 2020;

VAN BEEK, D.-J. et al. Prognosis after Surgery for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Functionality Matters. **Surgery**. [S.l.]: Elsevier BV, v. 169, n. 4, p. 963-973, abr. 2021;

ZHANG, J.; PENG, C.; TIAN, Y. Primary Site Surgery for Elderly Patients with Distant Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor: To Do or Not to Do? **Clinical Interventions in Aging**. [S.l.]: Informa UK Limited, v. 2019, n. 4, p. 1419-1432, ago. 2019