

Os Tumores Neuroendócrinos (Carcinoides): Aspectos Gerais

Dr. Riad N. Younes¹ • Dra. Cristina Badra²

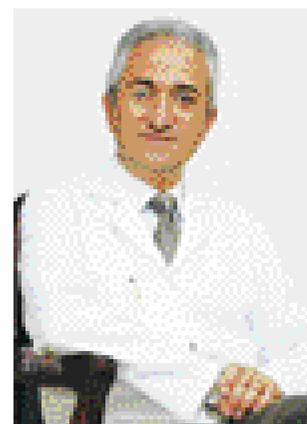
Os tumores neuroendócrinos (TNE) foram primeiramente descritos em 1888 por Lubarsch, que durante a autópsia de dois pacientes encontrou múltiplos tumores no íleo distal.⁽¹⁾ O termo “*karzinoide tumoren*” foi primeiro usado por Oberndorfer para descrever um tumor similar, mas morfológicamente distinto e com comportamento menos agressivo que os adenocarcinomas.⁽²⁾

A SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) contendo 20.436 TNE⁽⁵⁾ demonstra que os TNE representam 0,66% de todas as malignidades e sua incidência está aumentando (3-10%) por ano (de 1,09/100.000 (1973) para 5,25/100.000 (2004)), dependendo do subtipo.⁽⁶⁾ Em 2004, os TNE representaram 1,25% de todas as malignidades, enquanto em 1994 representavam somente 0,75% de todas as malignidades.^(5,7)

Até recentemente, os TNE eram considerados muito raros.⁽³⁾ Entretanto, o recente estudo de Yao e col.⁽¹⁵⁾ baseado nos dados do SEER⁽¹⁶⁾ também detectou aumento na incidência dos TNE, principalmente em pacientes do sexo feminino (52%), com tumores primários de pulmão, estômago, apêndice ou ceco, seguido pelo sexo masculino (48%), com primários em timo, duodeno, pâncreas, jejuno/íleo e reto.

são capazes de secretar peptídeos vasoativos,⁽⁸⁾ como a serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]).

A produção de serotonina é elevada, principalmente em tumores do intestino delgado, apêndice e ceco.⁽⁸⁾ Entretanto, além da serotonina, as células dos TNE são capazes de sintetizar, armazenar, e às vezes, secretar aproximadamente 40 produtos pertencentes a diversas famílias moleculares⁽⁹⁾: aminas biogênicas (HTP, 5-hidroxitriptofano, histamina, dopamina); peptídeos hormonais (ACTH, hormônio do crescimento, gastrina, glucagon, somatostatina, gonadotropina coriônica, calcitonina, peptídeo natriurético atrial, (ANP), cromograninas A/C, neurotensina, polipeptídico vasoativo intestinal, polipeptídeo pancreático (PP)); taquicininas (neuropeptídeo K, caliceína) e algumas prostaglandinas (PGE). A ação combinada de várias destas substâncias pode resultar em quadros clínicos típicos, como a síndrome carcinoide.⁽¹⁰⁾ Várias destas substâncias podem ser utilizadas clinicamente no diagnóstico, na caracterização e no seguimento de TNE. Como exemplo, o produto da decomposição da serotonina, 5-HIAA (ácido 5-hidróxi-indolacético), tem sido usado rotineiramente há muitos anos.⁽⁸⁾ Sua especificidade é quase 100%, mas a sensibilidade é muito menor



BIOLOGIA TUMORAL

Dependendo de seu sítio de origem, os TNE

1 - *Cirurgião Torácico. Professor-Livre Docente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP. Diretor Clínico do Hospital Sírio-Libanês e Coordenador do Núcleo Avançado de Tórax do Hospital Sírio-Libanês.*

2 - *Assistente de Pesquisa Clínica do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.*

(35%).⁽¹¹⁾ Os níveis podem ser influenciados pelo consumo de alguns alimentos (por ex.: bananas, abacates, abacaxi e nozes) ou pelo uso de medicações.⁽¹²⁾

A cromogranina A (CgA) é uma proteína hidrófila, presente nos grânulos das células neuroendócrinas. Em contraste aos níveis de 5-HIAA e serotonina nas plaquetas, ela pode ser usada tanto na detecção de tumores funcionantes como não-funcionantes.⁽⁸⁾ Embora sua especificidade seja menor que aquela vista no nível do 5-HIAA na urina (86% e 100%, respectivamente), a sensibilidade é muito maior (35% e 68%, respectivamente).⁽¹¹⁾ Direta comparação entre CgA no sangue e níveis de HIAA na urina mostrou que a CgA é mais segura na detecção de recidiva do tumor carcinoide.^(13,14)

CLASSIFICAÇÃO TUMORAL

Tradicionalmente, os TNE são classificados conforme seu sítio embriológico de origem, padrão morfológico e afinidade por prata. Este sistema de classificação, originalmente proposto por Williams e Sandler em 1963,⁽¹⁷⁾ subdividiu os neuroendócrinos em TNE procedentes do intestino anterior (foregut), intestino médio (midgut) e intestino caudal (hindgut). TNE com importância clínica, de acordo com localização de origem, se apresentam como segue: 41% são procedentes do intestino anterior (pulmão, brônquios, gástricos, duodenais, timo e vias biliares), 26% são procedentes do intestino médio (intestino delgado, apêndice, cólon proximal, 19% são procedentes do intestino caudal (cólon distal, reto, trato geniturinário), 13% dos pacientes têm sítio primário indeterminado.⁽¹⁵⁾ Infelizmente, o comportamento dos neuroendócrinos em cada divisão embrionária tem mostrado variar consideravelmente. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em um esforço de clarear a classificação dos TNE e padronizar um sistema que permita a comparação de pacientes, além

de prever o prognóstico de maneira segura, propôs nova classificação de TNE gastroenteropancreáticos.⁽¹⁸⁾

Com base em seu potencial, os tumores são divididos em cinco categorias principais: (a) tumor endócrino bem diferenciado (índice de proliferação <2%), (b) carcinoma endócrino bem diferenciado (índice de proliferação >2% mas <15%), (c) carcinoma endócrino pobremente diferenciado (índice de proliferação >15%), (d) tumores endócrinos-mistos, e (e) lesões tumor-like.

Os índices de proliferação são baseados no Ki-67, um marcador de proliferação celular e atividade mitótica importante. Muitos estudos retrospectivos identificaram a proteína Ki-67 como preditor do comportamento biológico do tumor carcinoide e da sobrevida dos pacientes.^(19,20)

Embora nenhum estudo prospectivo exista, Vilar et al.⁽²¹⁾ postularam que tumores com alto Ki-67 podem responder melhor à quimioterapia. Certamente a função desta proteína continuará expandindo estratégias terapêuticas e paliativas.

CARACTERÍSTICAS DOS TNE RELACIONADAS AO SÍTIO PRIMÁRIO

O tumor neuroendócrino tem sido publicado em uma grande variação de órgãos, mas a maior parte envolve o trato gastrointestinal e sistema broncopulmonar.⁽²²⁾ A natureza clínica, isto é, agressividade ou potencial metastático e prognóstico dos TNE variam dependendo da localização do tumor primário.⁽⁶⁾

TNE DE PULMÃO

Aproximadamente 1-2% de todas as malignidades de pulmão são TNE e aproximadamente 25-30% de todos os TNE.⁽⁶⁾ Em uma revisão recente de dados do registro do SEER, Modlin et al.⁽²³⁾ demonstraram uma incidência anual de carcinoide brônquico de 0,52 e 0,89 a cada 100.000 pessoas entre homens e mulheres

brancos, respectivamente, e entre negros 0,39 e 0,57, respectivamente. Os TNE de pulmão surgem das células de Kulchitsky disseminadas através da mucosa broncopulmonar.⁽²⁴⁾

A classificação dos TNE de pulmão inclui carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma de células pequenas e carcinoma neuroendócrino de células grandes. Os tumores típicos, TNE atípicos e carcinoma neuroendócrino de células grandes representam somente 1-3% dos tumores de pulmão, enquanto os carcinomas de células pequenas representam 15-25% de todas as malignidades do pulmão.⁽²⁵⁾

Os TNE típicos, isto é, TNE bem diferenciados, são caracterizados por baixa atividade mitótica (<2 mitoses por 2 mm²).⁽²⁴⁾ Estes têm excelente prognóstico após ressecção cirúrgica radical (5 anos sobrevida, 90-98%).⁽⁶²⁾ O diâmetro destes tumores normalmente é menor que 3 cm, e o padrão histológico varia de adenoide a sólido, trabecular e paraganglioide.⁽²⁵⁾

Os TNE atípicos são histologicamente similares aos TNE típicos, mas com atividade mitótica de 2-10 mitoses por 2 mm² e necrose focal. A taxa da sobrevida de 5 anos é 60% após tratamento cirúrgico radical.⁽²⁵⁾

Carcinoma de pulmão de pequenas células é o tipo mais distinto entre os carcinomas neuroendócrinos do pulmão. A atividade mitótica destes tumores é alta (>11 mitoses por 2 mm²). Além disso, estes tumores geralmente mostram necrose mais extensa que os tumores atípicos.⁽²⁵⁾ O que diferencia o carcinoma de pequenas células daqueles de grandes células é o tamanho das células, abundância de citoplasma, nucléolo proeminente e vesicular.⁽²⁵⁾

O prognóstico dos carcinomas neuroendócrinos de grandes células é similar àquele do carcinoma de pequenas células. Entretanto, enquanto os carcinomas de pequenas células normalmente respondem bem ao tratamento quimioterápico, os carcinomas neuroendócrinos de grandes

células não apresentam resposta objetiva na mesma frequência.⁽²⁵⁾

Os TNE brônquicos podem levar à obstrução mecânica do brônquio principal e também podem secretar hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), produzindo assim a síndrome de Cushing. Esta, devido à secreção de serotonina é muito rara e ocorre somente na presença de metástases.⁽²⁵⁾

TUMOR NEUROENDÓCRINO GÁSTRICO

Os TNE gástricos representam 5,4% dos todos os TNE.⁽⁵⁾ Pelo avanço tecnológico e pelo fato destes tumores frequentemente serem descobertos acidentalmente durante endoscopia, sua incidência nos últimos anos tem aumentado.⁽²²⁾

Os tumores do estômago normalmente são divididos em três grupos, conforme suas características clínica e histológica: TNE associados com gastrite atrófica crônica, com a síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) ou MEN-1 e TNE que ocorrem esporadicamente.⁽²²⁾

Os neuroendócrinos gástricos tipo I abrangem 70%-80% de todos os TNE gástricos.⁽²⁷⁾ Estes tumores são pequenos, benignos, associados com gastrite atrófica crônica e hipergastrinemia. Em particular, os tumores tipo I raramente são sintomáticos.⁽²⁶⁾ São tumores não-funcionantes, tipicamente encontrados durante endoscopia alta do GI por sintomas de dispepsia ou por anemia.⁽²⁷⁾ Estes tumores frequentemente se apresentam como múltiplos pólipos, normalmente < 1 cm de diâmetro, localizados no fundo gástrico.⁽²⁸⁾ Clinicamente, estes tumores não são associados com qualquer sintoma hormonal e são principalmente encontrados em mulheres.⁽²⁵⁾ São tumores com bom prognóstico, com uma taxa de sobrevida de 5 anos de 96%.⁽²⁶⁾ As metástases são raras, ocorrendo principalmente em tumores com dimensão > 2 cm,⁽²⁹⁾ e com infiltração da parede do estômago.⁽²⁵⁾

Os neuroendócrinos gástricos tipo I abrangem 70%-80% de todos os TNE gástricos. Estes tumores são pequenos, benignos, associados com gastrite atrófica crônica e hipergastrinemia

Com um total de aproximadamente 5% dos neuroendócrinos gástricos, os tumores do tipo II surgem em associação com MEN-1 e ZES.⁽²²⁾ Como os TNE gástricos do tipo I, eles são conhecidos por surgirem das células ECL, sofrendo influência de hipergastrinemia, resultando em um comportamento maligno de baixo grau e associado com hiperplasia das células ECL circunvizinhas.⁽³⁰⁾

Em aproximadamente 30% dos casos, ocorrem metástases.⁽²⁵⁾ As alterações genéticas associadas com MEN I (mutação no gene MEN I no cromossomo 11q13) juntamente com hipergastrinemia são provavelmente a base do desenvolvimento do tumor.⁽²⁵⁾

Os TNE gástricos tipo III representam 15%-25% dos tumores e não estão associados com CAG ou MEN I e mostram uma preferência pelo sexo masculino.⁽³¹⁾ Estes tumores são solitários e não têm qualquer localização no estômago. Em 30% dos casos são maiores que 2 cm quando diagnosticados, com invasão profunda e angioinvasão, e frequente presença de metástases.⁽²⁹⁾ Histologicamente, estes são predominantemente bem diferenciados e são compostos de células ECL.⁽³²⁾

TUMORES CARCINOIDES DO INTESTINO DELGADO

Dentro do trato gastrointestinal, aproximadamente 45% dos TNE surgem

no intestino delgado, tornando-o o sítio mais comum do tu carcinoide.^(7,33) Eles representam 24,3% de todos os TNE.⁽⁵⁾ Presumindo-se seu surgimento a partir das células endócrino epitelial disseminado pelo intestino, os TNE do intestino delgado ocorrem normalmente no ílio distal dentro de 60 cm da válvula ileocecal⁽³⁴⁾ e a incidência aumenta com a proximidade ao ceco. Esses tumores se apresentam aos 60-70 anos com sintomas de dor abdominal ou obstrução intestinal. Obstrução tem sido reconhecida como característica deste tumor pela infiltração mesentérica, provocando uma intensa reação fibrótica que resulta em isquemia intestinal. Os TNE do intestino delgado frequentemente são múltiplos, exibindo multicentricidade em mais de 30% dos pacientes,⁽³⁵⁾ e frequentemente metastatizam para linfonodos (39%) ou para o fígado (31%).⁽³³⁾ A síndrome carcinoide é rara (5% a 7% dos casos), sendo associada a um prognóstico pior.^(35,61)

A taxa de sobrevida de 5 anos em pacientes com metástase hepática é aproximadamente 40%, enquanto a sobrevida global é 64,1%.⁽⁵⁾

TUMOR CARCINOIDE DO APÊNDICE

Os tumores do apêndice são responsáveis por 4,7% de todos os TNE.⁽⁵⁾ Normalmente são pequenos e descobertos acidentalmente durante a cirurgia.⁽⁷⁾ Entre todos os tipos de TNE gastrointestinal, este é o que tem melhor prognóstico, e seu curso essencialmente benigno reflete o sítio anatômico e sua detecção no início e remoção, além da biologia do próprio tumor.⁽⁶⁾ Os tumores maiores que 2 cm ou que apresentem invasão mesoapendiceal, invasão vascular, alta atividade mitótica, presença de elementos não neuroendócrinos (mucina) e específicos marcadores moleculares necessitam de hemicolectomia devido ao significativo risco de extensão metastática (30-60%).⁽³⁶⁾

A taxa de sobrevida de 5 anos para

lesões localizadas, doença localmente avançada e metástase a distância é de 94%, 84% e 26%, respectivamente.⁽⁵⁾

TUMOR CARCINOIDE DO CÓLON

TNE do cólon (8,8% de todos os tumores neuroendócrinos) ocorrem mais frequentemente (53,%) no ceco.⁽⁵⁾ Os TNE do cólon se apresentam entre a sexta e sétima década da vida, durante a avaliação de sintomas como anorexia, dor abdominal, alteração do hábito intestinal e sangramento. Nesta localização, exibem um dos piores prognósticos entre os TNE gastrointestinais, com sobrevida de 5 anos de 52% para cecal, 38% para cólon ascendente, 33% para cólon transverso e 48% para cólon descendente.⁽⁵⁾

Como proposta de tratamento, os TNE do cólon podem ser tratados como adenocarcinomas do cólon, através de ressecção em bloco.⁽⁶⁾

TUMOR CARCINOIDE DO RETO

Os TNE do reto compreendem 16,3% de todos os TNE.⁽⁵⁾ Aproximadamente 50% dos pacientes com TNE do reto são assintomáticos, e são identificados na investigação de sangramento.

Devido à baixa propensão de metástase e diagnóstico no início da doença durante procedimento endoscópico, apresentam prognóstico favorável, com taxa de sobrevida de 5 anos de 85,4%.⁽⁵⁾

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Uma vez que o diagnóstico bioquímico da doença carcinoide tenha sido confirmado, combinações de estudos por imagem facilitam a localização do tumor. Tradicionalmente, a tomografia (CT) de abdome tem sido o método mais comum para identificação e localização do TNE e suas metástases.⁽³³⁾ Infelizmente, a sensibilidade da CT é limitada (44-55%), embora recentes dados sugiram que ela pode ser

melhorada através de scanners capazes de produzir reconstruções multiplanares.⁽³⁷⁾ CT é especialmente útil na identificação de doença localmente avançada com envolvimento mesentérico,⁽³⁷⁾ além da identificação de metástases hepáticas.⁽³⁸⁾ A ressonância magnética tem sido mais útil na definição da extensão do comprometimento hepático que a CT.

MEDICINA NUCLEAR

O uso de peptídeos marcados radioativamente e cintilografia oferece informação terapêutica e diagnóstica em pacientes com TNE. A localização do sítio do tu primário com octreotide marcado com ¹¹¹In (Octreoscan) é superior às imagem de CT ou de ressonância magnética. Entre os benefícios que o Octreoscan oferece estão: (a) diagnóstico e localização do primário ou da recidiva, (b) prediz a resposta do tumor à terapia com análogos da somatostatina e (c) estadiamento da doença carcinoide e diferenciação da doença benigna.⁽³⁷⁾ A sensibilidade diagnóstica do Octreoscan em pacientes com TNE gastrointestinais varia de 80% a 90%,⁽³⁹⁾ sendo mais elevada (>90%) naqueles com síndrome carcinoide.⁽³⁹⁾

A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG), uma alternativa para o Octreoscan, também pode ser usada na localização da doença carcinoide. Aproximadamente 40% a 60% dos pacientes com TNE⁽³³⁾ têm MIBG positivo.

A função da tomografia com emissão de pósitron fluorodeoxiglicose marcado com ¹⁸F (FDG-PET) ainda é limitada no estadiamento de TNE bem diferenciados, devido ao comportamento relativamente indolente da doença e à baixa taxa metabólica dos TNE. Por outro lado, ¹⁸F-diidroxi-fenilalanina-PET e ¹¹C-5-HTP-PET, ainda em estudos experimentais, têm mostrado elevadas taxas de detecção e localização dos TNE.⁽⁴⁰⁾

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Sempre que possível, a ressecção ci-

rúrgica de TNE é recomendada. Em casos de TNE bem diferenciados, a ressecção limitada, preservando órgãos, geralmente é possível. No entanto, carcinomas neuroendócrinos exigem ressecções amplas, geralmente associadas a linfadenectomia regional.⁽⁴⁾ Tratamentos cirúrgicos paliativos, no intuito de evitar complicações tumorais, como obstrução ou sangramento, assim como para o controle clínico de síndromes hormonais (citorredução ou debulking), podem ser indicados em casos selecionados.⁽⁴¹⁻⁴⁹⁾ Cirurgia com ressecção completa dos nódulos metastáticos, ou somente citorredutora, pode ser um papel importante no controle da doença metastática e na melhora da sobrevida.^(50,51) Em uma metanálise de hepatectomia parcial citorredutora em pacientes com doença avançada ou metastática, 70% destes pacientes tiveram uma sobrevida de 5 anos e 86% obtiveram completa resolução dos sintomas carcinoide.⁽⁵²⁾ Em outro estudo recente, 83% dos pacientes tiveram atenuação da isquemia mesentérica.⁽⁵³⁾

OPÇÕES DE TRATAMENTOS SISTÊMICOS

Além dos análogos da somatostatina, opções de quimioterapia para síndrome carcinoide metastática incluem interferon-alfa e agentes citotóxicos.⁽⁵¹⁾ O uso de INF-alfa em TNE bem diferenciados tem produzido taxas de resposta objetiva variando de 15% a 40%, além de primeira linha para TNE gastrointestinal com índices de proliferação elevados (Ki-67 >5%-10%). Tradicionalmente, tratamento citotóxico com único agente tem produzido limitado benefício em pacientes com TNE, com taxa de resposta < 30%.⁽⁵¹⁾ Entretanto, combinações de terapias – a combinação mais comum sendo estreptozocina, 5-fluorouracil e doxorrubicina (taxa de resposta > 50% em tumores pancreático), é a combinação mais usada em TNE nos EUA e na Europa. Novos agentes promissores estão sendo avaliados atualmente,

incluindo everolimus, temozolomida, anti-VEGF, entre outros.⁽⁶²⁾ Infelizmente, muitos resultados definitivos destes estudos ainda estão sendo aguardados.

ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA

A somatostatina é um peptídeo que ocorre naturalmente, agindo primariamente como regulador negativo de uma variedade de diferentes tipos de células, bloqueando processos como secreção hormonal, crescimento celular e contração muscular.

As funções intracelulares da somatostatina são iniciadas pela ligação de um peptídeo a uma ou mais de cinco proteínas receptoras de superfície celular (SSTR-1 a SSTR-5) ativando uma ou mais proteínas G intracelulares e iniciando os caminhos da sinalização bioquímica. Para dados, dois análogos da somatostatina – octreotide, um octapeptídeo análogo da somatostatina com meia-vida relativamente curta, e lanreotide, um análogo da somatostatina de longa ação – são usados no tratamento dos TNE.⁽³³⁾ Embora ambos análogos se liguem primariamente ao SSTR-2, SSTR-3 e SSTR-5,⁽⁶⁴⁾ a eficácia clínica de cada um parece relacionada somente com a ligação do SSTR-2.⁽⁶⁵⁾

Embora os análogos da somatostatina de longa ação tenham mostrado ser altamente eficazes na redução dos marcadores dos TNE e controlarem os sintomas da síndrome carcinoide,^(33,56,57) a regressão do tumor (resposta objetiva) é relativamente rara (4% a 10%).⁽⁶⁸⁾ Entretanto, aproximadamente 60% dos pacientes tratados com análogos da somatostatina tiveram sua doença estabilizada por um período superior a 11 meses.⁽⁶⁹⁾

Recentemente, resultados de um estudo prospectivo (PROMID) demonstraram a eficiência de administração de análogos de somatostatina a pacientes com TNE metastático, no aumento significativo de sobrevida livre de progressão tumoral (dados apresentados no congresso ENETs,

*A somatostatina
é um peptídeo que
ocorre naturalmente,
agindo primariamente
como regulador
negativo de uma
variedade de diferentes
tipos de células*

abril 2009, por Dr. Arnold). Os resultados finais desse estudo devem modificar a estratégia de tratamento dos TNE metastáticos no futuro próximo.

TRATAMENTO DAS METÁSTASES HEPÁTICAS IRRESSECÁVEIS

Em pacientes com metástase hepática que não sejam candidatos para ressecção completa, há outras opções de tratamento, como ablação por radiofrequência (RFA) e quimioembolização hepática. A RFA é uma nova proposta para aqueles com envolvimento hepático limitado, onde se usa coagulação térmica do tumor para destruir metástases isoladas. Em um estudo retrospectivo com 73 pacientes com metástases hepáticas de TNE, Eriksson e col.⁽⁶⁰⁾ mostraram resolução das metástases hepáticas em 46% dos casos. A melhora dos sintomas foi notada em 71% dos pacientes com síndrome carcinoide, e os níveis de 5-HIAA e CgA reduziram-se em 75% e 50% dos pacientes, respectivamente.

Quimioembolização hepática pode ser usada em pacientes com TNE irressecáveis. Em uma publicação feita com 20 pacientes com metástases hepáticas de um tumor primário do pâncreas ou tumores carcinoides, Yao e col.⁽⁶¹⁾ demonstraram significativa resposta radiológica, estabilização do tumor ou alívio dos sintomas clínicos em 90% do seu grupo.

ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA MARCADOS RADIOATIVAMENTE

Em recentes anos, muitos grupos de pesquisa em medicina nuclear e radiofarmácia têm desejado desenvolver análogos da somatostatina ligados a receptores que possam agir como veículos para guiar a radioatividade até tecidos que expressem SSTR, tais como metástases de tumores carcinoides. O primeiro análogo da somatostatina – ácido dodecanetetracético – ⁹⁰Y-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N, N',N'',N'''-ácido tetracético (DOTA)⁰, Tyr³, octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC) – empregado no uso de análogos da somatostatina marcado junto com ⁹⁰Y, um emissor beta puro.⁽⁶²⁾

Em um estudo na fase II para avaliar a resposta dos TNE a altas doses de irradiação com ⁹⁰Y-DOTATOC, Waldherr e col.⁽⁶⁴⁾ demonstraram uma resposta objetiva de 38% em aproximadamente 13 pacientes com EPTs; da mesma maneira, uma significativa redução dos sintomas clínicos foi notada nestes pacientes. Mais recentemente, no tratamento com ¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³octreotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), um componente com maior afinidade ao SSTR-2, foram mostradas respostas completa e parcial em aproximadamente 30% dos pacientes com doença neuroendócrina.⁽⁶²⁾ Parece que para tumores maiores os resultados são mais eficazes com ⁹⁰Y-DOTATOC; enquanto para lesões menores os resultados obtidos são melhores com ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Tratamentos combinando ⁹⁰Y-DOTATOC e ¹⁷⁷Lu-DOTATATE estão sendo explorados.⁽⁶³⁾ ♦

REFERÊNCIAS

1. Lubarsch O. Ueber dem primaren Krebs des Ileum nebst Bemerkungen ber das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. Virchows Arch Pathol Anat 1888;111:280-317.
2. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunn-darms. Frankf Z Pathol 1907;1:425-42.
3. Younes RN; GETNE (Grupo de Estudo de Tumores Neuroendócrinos). Neuroendocrine tumors: a registry of 1, 000 patients. Rev Assoc Med Bras 2008 Jul-Aug;54(4):305-7.
4. Costa F, Domenichini E, Garavito G, Medrano R, Mendez G, O'Connor J et al. Management of neuroendocrine tumors: a meeting of ex-

- perts from Latin America. *Neuroendocrinology* 2008;88(3):235-42.
5. US National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973-2004.
 6. Björn I., Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008;20:1-12.
 7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
 8. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic Carcinoid Tumors: A clinical review. *Oncol* 2005;10:123-31.
 9. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994;178:187-211.
 10. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 2006;43:391-450.
 11. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-65.
 12. Kema IP, Schellings AM, Meiborg G et al. Influence of a serotonin- and dopamine-rich diet on platelet serotonin content and urinary excretion of biogenic amines and their metabolites. *Clin Chem* 1992;38:1730-36.
 13. Pirker RA, Pont J, Pohnl R et al. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumors. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:837-40.
 14. Faiss S, Pape UF, Bohmig M et al. 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;21:2689-96.
 15. Yao JC, Hassan M, Phan A 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, 26:3063-72
 16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER Stat Database: SEER 17 Regs Nov 2006 sub (1973-2004). Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2007.
 17. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963;1:238-39.
 18. Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al. guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43:617-625.
 19. Sökmenser C, Gedikoglu G, Uzunlimoglu B. importance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumors: a clinicopathologic study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:720-723.
 20. Kawahara M, Kammori M, Kanauchi H et al. immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumors. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:140-146.
 21. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J et al. Chemotherapy and role of proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:221-232.
 22. SN, Kyle Holen et al. Carcinoid tumors. *Oncol* 2008;13:1255-69.
 23. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
 24. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA et al. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1983;49:519-537.
 25. Gunter Klöppel. Tumor biology and histopathology of neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabol* 2007;21:15-31.
 26. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005;242:64-73.
 27. Borch K, Renvall H & Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985;88:638-48.
 28. Campana D, Nori F et al. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocrine-Related Cancer* 2008;15:337-42.
 29. Rappel S, Altendorf-Hofmann A & Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1995;56:455-62.
 30. Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-868.
 31. Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumors of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepat* 1999;31(suppl 2):S198-S201.
 32. Klöppel G & Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1996;69:69-74.
 33. Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463-478.
 34. Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7,4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
 35. Moertel CG, sauer WG, Dockerty MB et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961;14:901-12.
 36. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumors (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:729-38.
 37. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:409-432.
 38. Gamin RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* 2000;9:173-179.
 39. Ramage JK, Davies AH, Andill J et al. guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005;54(suppl 4):iv1-iv16.
 40. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;26:1489-1495.
 41. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F et al. Endoscopic resection of carcinoid of the minor duodenal papilla. *World J Gastroenterol* 2007;13:3763-3764.
 42. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J et al. Viability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. *J Gastrointest Surg* 2007;11:893-97.
 43. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:189-195.
 44. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA et al. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 2001;119:14-18.
 45. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E et al. Pulmonary atypical carcinoid; predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1255-65.
 46. Barberis M, Barbieri B et al. Typical and atypical bronchial carcinoids. *Respire Med* 1989;83:305-308.
 47. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:8-17.
 48. Chughtai TS, Morin JE, Sheiner NM et al. bronchial carcinoid-twenty years' experience defines a selective surgical approach. *Surgery* 1997;122:801-808.
 49. Kerstrom G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumors: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:717-28.
 50. Woodside KJ, Townsend CM Jr., Evers BM. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2004;8:742-756.
 51. Maroon J, Kocha W, Kvolis L et al. guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumors. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 2006;13:67-76.
 52. Que FG, Sarmiento JM. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Control* 2002;9:67-79.
 53. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ et al. surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: Lessons learned. *Ann Surg* 2005;241:839-846.
 54. Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (HSSTR 1-5). *Endocrinology* 1994;135:2814-2817.
 55. Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and na implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest* 1994;93:1321-1325.
 56. Kvolis LK, Moertel CG, O'Connell MJ et al. treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-666.
 57. Kvolis LK. Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:557-568.
 58. Faiss S, Pape UF, Bohmig M et al. 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;21:2689-2696.
 59. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E et al. antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* 1996;38:430-438.
 60. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32:930-938.
 61. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001;130:677-685.
 62. Kaltsas GA, Papadogiorgas D, Makras P et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:683-699.
 63. Muros MA, Varsavsky M, Iglesias Rozas P, Valdivia J, Delgado JR, Forrer F et al. Outcome of treating advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Clin Transl Oncol*. 2009 Jan;11(1):48-53.

Endereço para correspondência:

R. Dona Adma Jafet, 50
CEP 01308-050 - São Paulo - SP.