



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 16 • Março 2011

# Opções Terapêuticas em Carcinomas Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (GEP NETS) Metastáticos

## Treatment Options in Metastatic Gastroenteropancreatic (GEP NETS) Neuroendocrine Tumors

*Isabel Fernandes, Teresa Amaral, Daniela Macedo, Paulo Cortes, Luís Costa*

Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Lisboa

### SUMÁRIO

Os tumores neuroendócrinos são um grupo de neoplasias relativamente raras, cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar e que apresentam diversas características clínicas.

Na doença metastática as abordagens terapêuticas são múltiplas e têm como objectivo aumentar a sobrevivência e/ou melhorar a qualidade de vida.

Neste artigo de revisão vão ser abordadas as diferentes opções terapêuticas actualmente utilizadas nos carcinomas neuroendócrinos gastroenteropancreáticos metastáticos, nomeadamente as terapêuticas médicas e sua articulação com terapêuticas cirúrgicas, intervenções radiológicas, radioterapia paliativa e terapêutica com radiofármacos.

### ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are relatively rare neoplasias with a large clinical presentations and outcomes.

In the metastatic disease multiple therapeutic approaches are possible in order to improve quality of life and extend survival.

In this review we will provide an update of treatment options routinely used in the management of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NETS) such as medical and surgical treatment, radiologic interventions and palliative or target radiotherapy.

### INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (NETs) são um grupo de neoplasias relativamente raras que podem ter origem em qualquer parte do organismo, sendo que cerca de 62-82% dos casos se encontram localizados no sistema digestivo –GEP NETs<sup>1</sup>.

Segundo dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results program database*), a incidência e a prevalência destes tumores têm vindo a aumentar notando-se que em 1973, a incidência ajustada para a idade foi de 1.09/100 000 enquanto e em 2004,

foi de 5,25/100 000.<sup>2</sup> No entanto, o aumento da prevalência, foi particularmente evidente após 1987, aquando da introdução do octreótido, devido a um significativo aumento da sobrevivência dos doentes com doença metastática.<sup>2</sup>

Estes tumores classificam-se de acordo com o seu comportamento menos ou mais indolente e de acordo com a sua localização, em tumores carcinóides e tumores neuroendócrinos pancreáticos/insulares (PETs)<sup>3,4</sup>, sendo que este último tipo pode surgir em locais extra-pancreáticos<sup>3</sup>. Tal como em outras patologias os doentes podem permanecer assintomáticos



durante anos ou apresentarem sintomatologia evidente, que depende da localização primária do tumor e dos neuropeptídeos e aminas bioactivas libertados, quer pelo tumor primário quer pelas suas metástases<sup>4</sup>. Assim, clinicamente, os NETs dividem-se em tumores funcionais e não-funcionais verificando-se que o último grupo representa a maioria dos casos<sup>3</sup>. A sintomatologia surge com atraso de meses ou anos relativamente ao início da doença, pelo que o diagnóstico é, mais frequentemente, estabelecido em fase avançada da doença<sup>1</sup>.

Nos tumores carcinóides funcionais, principalmente os localizados no intestino delgado e habitualmente com metastização hepática, os doentes podem surgir com sintomatologia enquadrada no designado Síndrome Carcinóide, que se caracteriza por rubor facial/pescoço (*flushing*), diarreia, dor abdominal, broncoespasmo e lesões cutâneas tipo pelagra<sup>3,4,5</sup>. No caso dos pNETs funcionais a sintomatologia está associada aos peptídeos específicos libertados sendo classificados de acordo com estes em gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, VIPomas, somatostatínomas e produtores de corticosteróides<sup>3,6</sup>.

O diagnóstico de NETs é estabelecido após comprovação histológica de amostra de lesão tumoral. Os marcadores bioquímicos utilizados mais frequentemente são o doseamento urinário do  $\alpha$ -5- hidroxindolacético (5-HIAA) e a cromogranina A<sup>7</sup>. A cromogranina A é considerado um melhor marcador por estar alterado quer nos tumores funcionais quer nos não funcionais e porque tem valor prognóstico independente, uma vez que sempre que se encontra em valores elevados está associado a pior prognóstico<sup>4</sup>. No entanto, com a terapêutica com ASS, este marcador pode reflectir alterações mais a nível da síntese e libertação hormonal do que na redução da massa tumoral, devendo este facto ter tido em conta na interpretação dos resultados<sup>3</sup>.

O marcador imunohistoquímico mais importante para predizer o comportamento clínico é o Ki-67 (índice proliferativo) pois permite determinar o comportamento biológico, o grau do tumor e tem implicações prognósticas<sup>1,8,9,10</sup>.

Para além da tomografia computadorizada e, eventualmente, da ressonância magnética se metastização hepática, a cintigrafia para receptores da somatostatina é recomendada efectuar antes do tratamento. Cerca de 90% dos carcinomas neuroendócrinos, com excepção para os insulinomas, contêm elevada concentração destes receptores, podendo também ser um método utilizado para avaliação da extensão da doença e de resposta terapêutica com ASS<sup>4</sup>.

As estratégias terapêuticas, para a doença em estágio avançado, podem incluir a cirurgia de citoredução; intervenções pela área da imagiologia (embolização da artéria hepática ou quimioembolização transarterial e ablação por radiofrequência); terapêutica médica (sintomática, imunoterapia, ASS, quimioterapia e terapêuticas biológicas); terapêutica com radionuclídeos dirigidos aos receptores da somatostatina ou ainda, radioterapia externa paliativa apenas no caso de metastização cerebral ou metástases ósseas<sup>3,11</sup>. O estudo de novas abordagens terapêuticas e de outras vias envolvidas no crescimento dos NETs, como a via Akt-mTOR, pode permitir o aparecimento de outras opções terapêuticas.<sup>4,12</sup>

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS

### Terapêutica cirúrgica

A cirurgia é a única hipótese de cura dos GEP NETs mas está reservada para doentes com bom estado geral e doença localizada<sup>3</sup>.

O fígado é o principal local de disseminação à distância e, quando a doença metastática está localizada apenas a nível hepático (15%)<sup>11</sup>, está indicada a remoção do tumor primário e das metástases no mesmo tempo cirúrgico ou em etapas desfasadas<sup>3</sup>. A cirurgia tem por objectivo remover a totalidade da doença dado que a sobrevivência aos 5 anos aumenta de 30-40% para 60 a 83%<sup>3,13,14</sup>. Nos casos de síndrome carcinóide, para palição dos sintomas, deverá ser considerada uma metastasectomia hepática parcial<sup>3</sup>. A remoção do tumor primário deve ainda ser ponderada nos carcinomas endócrinos intestinais



mesmo nos casos de mesenterite retráctil, doença metastizada ou carcinomatose peritoneal para prevenir as complicações locais como oclusão intestinal ou isquémia mesentérica<sup>3,11</sup>. Durante a laparotomia deverá ser efectuada uma linfadenectomia tão extensa quanto possível assim como uma exploração cuidadosa de toda a cavidade abdominal para detecção de uma segunda localização tumoral, a qual ocorre em 30% dos casos<sup>11</sup>. Nestes casos deverá ser efectuada ainda uma colecistectomia profilática dada a probabilidade de o doente vir a efectuar análogos da somatostatina (ASS)<sup>11</sup>.

A elevada morbidade e mortalidade associada ao transplante hepático, assim como uma sobrevivência livre de doença aos 5 anos sem recidiva de 23 %<sup>3</sup> tem tornado o transplante hepático uma opção a ser apenas equacionada em doentes jovens, sem evidência de doença extra-hepática e com NETs de histologia bem diferenciada<sup>5,15</sup>.

### **Quimioembolização e radiofrequência**

As metástases hepáticas dos NETs são lesões tumorais hipervascularizadas a partir da artéria hepática, ao contrário dos hepatócitos normais. A técnica de embolização da artéria hepática (com ou sem quimioterapia como a doxorrubicina, cisplatina, mitomicina C e estreptozotocina) é utilizada como uma técnica paliativa em doentes com tumores irrecetáveis e doença progressiva predominantemente hepática e sintomática, sem comprometimento da função hepática<sup>4,11</sup>. Esta modalidade controla os sintomas e o crescimento tumoral em mais de 50% dos casos. Contudo, a duração da resposta pode ser breve, variando entre 4 a 51 meses em séries de doentes não controlados<sup>4</sup>. Não existe evidência de que a quimioembolização seja mais eficaz que embolização sem agentes químicos, embora seja a mais amplamente usada já há cerca de 20 anos<sup>11,16</sup>. As contra-indicações para esta técnica são a trombose da veia porta, a insuficiência hepática e colecistectomia prévia<sup>11,17</sup>. Os efeitos adversos mais frequentes estão incluídos na designada Síndrome pós- embolização que ocorre em 90% dos casos e consiste em náuseas, febre, dor abdominal e

aumento das transaminases<sup>11,17</sup>. Podem surgir efeitos mais graves como insuficiência hepática ou renal aguda, crise carcinóide, colecistite ou hemorragia de úlcera péptica, mas são menos frequentes (10%). A administração concomitante de antibioterapia e ASS deve ser usada, pois permite prevenir crise carcinóide e abscessos hepáticos<sup>11</sup>. Relativamente à administração de ASS, esta deve ser semelhante à efectuada para os procedimentos cirúrgicos. Nos casos em que os sintomas do síndrome carcinóide estão bem controlados com análogos da somatostatina de longa acção, deve-se administrar uma dose suplementar de octreótido de curta duração 1 a 2 horas antes do procedimento e, em alguns casos, deve ser considerada um bólus intravenoso (500-1000mcg) a cada 5 minutos, até ao controlo sintomático<sup>7</sup>.

A ablação por radiofrequência é uma técnica manuseada quer por via percutânea quer por via laparoscópica no tratamento da doença metastática hepática irrecetável e em que embolização não foi efectiva, assim como acontece com a crioablação. As taxas de resposta vão de 80-95%. No entanto, em lesões volumosas ou numerosas não parecem ser tão eficazes, devendo só ser aplicada em lesões com 3 a 5 cm de maior diâmetro e menos de 3 a 5 lesões por sessão<sup>11</sup>.

### **Radioterapia/Radioisótopos**

A radioterapia externa tem um valor limitado nos carcinomas neuroendócrinos pois esta induz fibrose e pode ocasionar perda dos receptores da somatostatina da superfície celular e conseqüentemente diminuir a eficácia dos receptores da somatostatina<sup>7</sup>. A radioterapia externa conformacional está apenas indicada na metastização cerebral e nas metástases ósseas sintomáticas<sup>11</sup>.

A terapêutica com radioisótopos é extremamente atractiva, especialmente nos doentes com tumores com receptores da somatostatina embora os recursos necessários para efectuar estas terapêuticas limitem o seu uso a poucos centros especializados<sup>3,11</sup>. Os tratamentos com <sup>90</sup>Ytrium octreotido (<sup>90</sup>Y-DOTATOC), <sup>90</sup>Y-lanreotido e Lu<sup>177</sup>-DOTA octreotato são usados



com benefício clínico mas com diversas respostas clínicas<sup>7</sup>. A resposta sintomática é até 80%, a resposta parcial atinge os 35% e 56% dos doentes ficam com doença estabilizada<sup>11</sup>.

### Terapêutica médica

Existem várias opções no campo da terapêutica médica dos GEP NETS, nomeadamente a terapêutica sintomática, os ASS, a imunoterapia com interferão, a quimioterapia ou terapêutica citotóxica e ainda novas moléculas/terapêuticas biológicas mais recentes. Tal como foi anteriormente referido, o índice Ki-67 é considerado um marcador preditivo e de prognóstico<sup>8</sup>. Diversos autores consideram que um nível superior ou igual a 5% surge em tumores com um índice proliferativo elevado, sendo estes tumores os que mais beneficiam de quimioterapia. Por outro lado, aceitando esta lógica, tumores com Ki-67 inferior a 5% beneficiariam sobretudo de outro tipo de terapêuticas médicas (ASS, interferão, inibidores mTOR e terapêutica anti-angiogénica)<sup>7</sup>.

#### *Terapêutica sintomática*

A terapêutica sintomática pretende o controlo dos sintomas causados pelas substâncias produzidas pelos tumores carcinóides funcionais. Os sintomas podem ser vasomotores em 90% dos casos (flushing facial, telangiectasias, cianose facial crónica, rinite), associados ao aumento da motilidade intestinal em 80 % dos casos (diarreia, dores abdominais), falência cardíaca em 40 % dos casos (fibrose do endocárdio, insuficiência tricúspide, estenose pulmonar) e em 15% dos casos podem apresentar-se como fenómenos de broncoconstricção<sup>7</sup>. Os fármacos usados para o tratamento destes sintomas são a loperamida e os antagonistas dos receptores H1 e H2 entre outros. O octreótido de acção rápida também pode ser usado como terapêutica profilática previamente à realização de procedimentos cirúrgicos, para evitar a crise carcinóide<sup>4,7</sup>.

#### *Análogos da somatostatina*

O paradigma da terapêutica dirigida nos carcinomas neuroendócrinos é a terapêutica com análo-

gos da somatostatina que é direccionada a 2 dos 5 receptores existentes na superfície celular das células tumorais (SSR2 e SSR5)<sup>3,18</sup>. Os ASS ligam-se de forma selectiva aos seus receptores. Estão indicados no tratamento dos sintomas associados aos GEP-NETs funcionais, diminuindo a produção hormonal, reduzindo o risco de crises carcinóides e síndrome carcinóide<sup>3,4,7</sup>. Os ASS podem ser de dois tipos – análogos de acção rápida ou de acção prolongada (octreótido ou lanreótido). A melhoria sintomática associada à administração destes fármacos está sobretudo relacionada com a normalização dos níveis circulantes de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), bem como com a estabilização do crescimento tumoral<sup>7</sup>. Numa fase inicial a abordagem terapêutica envolve a administração da formulação rápida durante 3 a 7 dias (100-500µg, subcutânea, três vezes por dia), seguida da administração da formulação lenta (30mg, intramuscular, de 4/4 semanas) que se pode manter por tempo indeterminado<sup>7</sup>.

A elevação dos níveis séricos de 5-HIAA está relacionada com o aparecimento de alterações cardíacas – coração carcinóide<sup>7,19,20</sup>, pelo que se verificarem valores superiores a 70mg/24h, mesmo em doentes assintomáticos, deve ser considerada terapêutica com ASS<sup>7</sup>.

Em 2009 foram publicados os resultados do ensaio PROMID<sup>21</sup>. Neste ensaio duplamente cego os doentes foram aleatorizados em dois braços para receber terapêutica com octreótido LAR 30mg ou placebo até evidência de progressão de doença radiológica ou morte<sup>7,21,22</sup>. No braço tratado com octreótido LAR verificou-se um aumento estatisticamente significativo do tempo até à progressão do tumor (14.3 meses vs 6.0 meses), tanto em doentes com tumores funcionais como não funcionais (cerca de 60% dos doentes tinham tumores não funcionais) independentemente dos níveis de cromogranina A, demonstrando de forma convincente uma estabilização da doença com esta terapêutica<sup>3,7,22</sup>.

Actualmente, a terapêutica com octreótido não está reservada somente para o controlo dos sintomas associados aos tumores funcionais, mas deve ser empregue



também como terapêutica anti-tumoral (controlo da progressão) em GEP-NETS<sup>23</sup>. Um estudo efectuado recentemente demonstrou que para além da estabilização da doença, é possível ocorrer resposta parcial da doença com os análogos da somatostatina<sup>24</sup>. Na figura 1 podemos observar um exemplo de um doente com um tumor carcinóide metastizado que obteve resposta parcial, de longa duração, com octreótido a nível da metastização hepática.

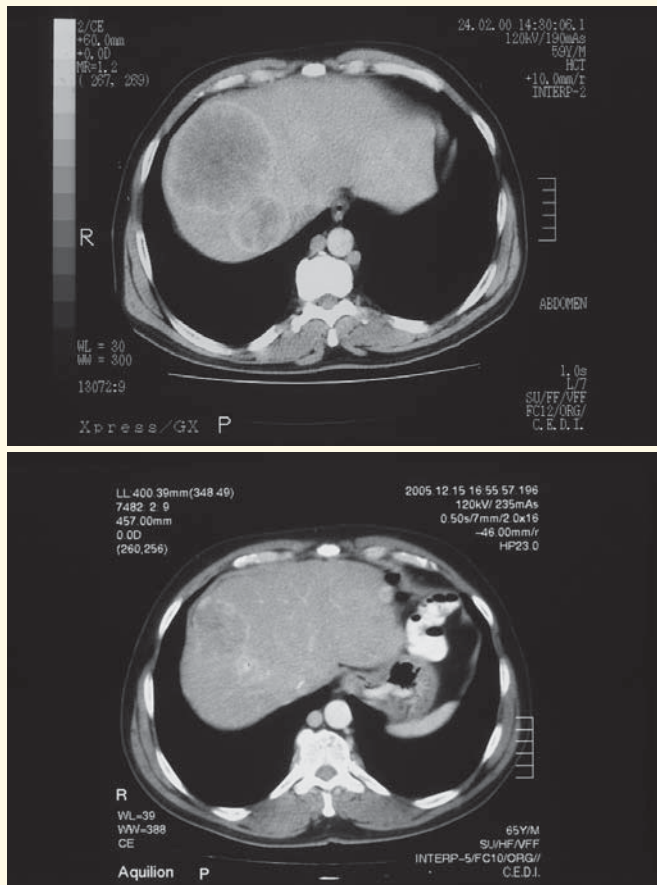


Figura 1 – Resposta de metástases hepáticas ao octreótido em tumor carcinóide (comparação imagiológica entre 2000 e 2005).

A acção dos péptidos da somatostatina é mediada por receptores de superfície específicos (sst 1-5). Os análogos sintéticos ligam-se preferencialmente ao sst2 e ao sst5, com afinidade moderada para o sst3 e baixa afinidade para o sst1 e sst4. Quando o tumor tem estes receptores, o octreoscan é habitualmente positivo e permite complementar os métodos de imagem e sugere que pode haver um efeito anti-proliferativo

directo pela inibição do ciclo celular, inibição dos factores de crescimento e um efeito pró-apoptótico, pela utilização dos análogos da somatostatina. No entanto, nem todos os doentes têm a mesma resposta à terapêutica com análogos da somatostatina, o que pode estar relacionado com acções antitumorais indirectas da somatostatina tais como a inibição da secreção dos factores de crescimento e hormonas promotoras de crescimento (exº: IGF-1).<sup>18,23</sup>, mas também com a presença de resistência intrínseca à actuação deste grupo de fármacos.

### Imunoterapia

O INF $\alpha$  inibe a síntese proteica e hormonal nas células tumorais, a angiogénese e estimula o sistema imunitário<sup>4,7</sup>. A capacidade do INF para estimular os linfócitos T e controlar a secreção de substâncias pelo tumor, determinou o seu uso na terapêutica da síndrome carcinóide<sup>4</sup>. Pode ser usado isoladamente ou em combinação com os ASS em tumores com baixo índice proliferativo<sup>7</sup>. A adição de INF $\alpha$  à terapêutica com ASS parece ser eficaz no controlo sintomático em doentes com síndrome carcinóide que poderiam ser resistentes à terapêutica com ASS isoladamente. As doses de INF usadas na terapêutica de GEP-NETs são menores do que em outras indicações e por isso frequentemente melhor toleradas. A dose recomendada de INF $\alpha$  é 3-5 MU, injeção subcutânea, 3 a 5 vezes/semana, devendo ser ajustada individualmente<sup>7</sup>.

### Quimioterapia

Os GEP-NETs não são tumores muito quimiossensíveis, pensando-se que esta característica seja devida a um baixo índice mitótico, à presença de níveis elevados da proteína anti-apoptótica Bcl-2 e a um aumento da expressão do gene MDR-1 (*multi-drug resistance gene*)<sup>3</sup>. No entanto, em doentes com tumores mais agressivos, nomeadamente em doentes com progressão rápida ou doença recorrente e com índices de proliferação elevados, podem verificar-se respostas entre 40-70%<sup>3,25</sup>. Os fármacos mais frequentemente utilizados são a estreptozocina, 5 flu-



orouracilo (5-FU), dacarbazina (DTIC), doxorubicina, talidomida e temozolomida, isoladamente ou em combinação<sup>3,4,7</sup>. Os pNETS são mais sensíveis à quimioterapia do que os tumores carcinóides. A quimioterapia poderá ser administrada em monoterapia com ou sem análogos da somatostatina, especialmente nos tumores neuroendócrinos pouco diferenciados em que um dos regimes mais frequentemente utilizados é a cisplatina e o etoposido<sup>3</sup>. Esta poderá diminuir a proliferação celular em tumores com elevados índices proliferativos, aumentando desta forma a eficácia das outras opções terapêuticas, nomeadamente a recessão cirúrgica, a quimioembolização arterial hepática, a terapêutica com ASS, INF $\alpha$  e a terapêutica com radioisótopos<sup>4,7</sup>.

#### Terapêuticas biológicas

A eficácia muito modesta das terapêuticas sistêmicas levou ao desenvolvimento de outras moléculas e ao equacionar de outras abordagens em doentes com GEP-NETs avançados<sup>4</sup>.

Os GEP-NETs apresentam uma exuberante vascularização com grande expressão de moléculas pró-angiogénicas como o factor de crescimento endotelial (VEGF), bem como uma sobre-expressão de alguns receptores tirosina cinase tais como receptor do factor de crescimento endotelial (EGFR), receptor do factor de crescimento da Insulina (IGFR) e os seus componentes da via de transdução de sinal (PI3K-AKT-mTOR)<sup>26</sup>.

A terapêutica antiangiogénica pode ser dividida em três grandes grupos: a) moléculas que actuam a nível do VEGF tais como o bevacizumab; b) moléculas que inibem os domínios TK do receptor do VEGF e do receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) tais como o SU11248- sunitinib, sorafenib e valatinib; c) outras moléculas com mecanismos antiangiogénicos diferentes tais como talidomida e endostatina<sup>27</sup>.

Os receptores tipo I da família TK compreendem quatro receptores transmembranares estruturalmente relacionados: EGFR (erbB-1), HER2neu (erbB2), HER3 e HER4. A expressão ou sobre-expressão do

EGFR e do receptor HER2neu foi relacionada com a progressão tumoral e a resistência à terapêutica, sendo que ambos os receptores existem nos GEP-NETs<sup>27,28</sup>. Foram exploradas terapêuticas com os inibidores do domínio extracelular do EGFR (cetuximab e panitumumab) bem como os inibidores TK de baixo peso molecular (gefitinib e erlotinib)<sup>26,29,30</sup>.

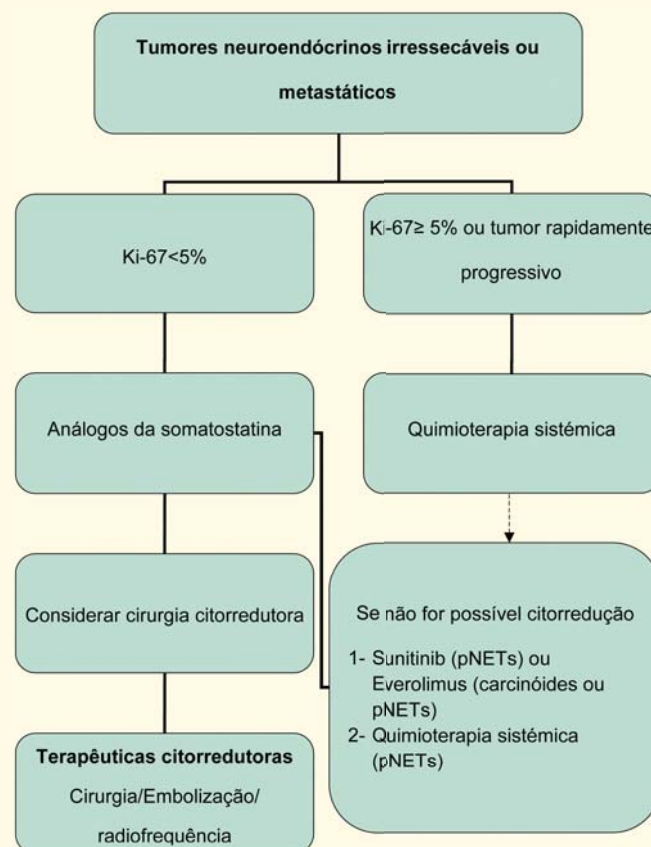


Figura 2 – Fluxograma de decisão para GEP-NETs metastáticos.

A mTOR é uma proteína cinase que participa e regula várias etapas do ciclo celular, nomeadamente proliferação, crescimento e apoptose celular. Verifica-se que nos GEP NETs a via de transdução de sinal PIK3/AKT/mTOR poderá estar activada de forma aberrante<sup>26,31</sup>. A molécula temsirolimus tem capacidade para inibir a actividade da mTOR podendo por isso ser uma arma terapêutica neste tipo de tumores. A molécula RAD 001 (everolimus) foi também testada em GEP-NETs de baixo grau e em combinação com octreótido, tendo-se verificado uma resposta



parcial em 14,8% dos doentes e em 1/3 dos doentes uma redução em cerca de 50% dos níveis de cromogranina<sup>26,28</sup>. Vários ensaios clínicos encontram-se actualmente a decorrer com inibidores mTOR com ou sem análogos da somatostatina. Um desses estudos foi apresentado no 11º Congresso mundial de cancro gastrointestinal em Barcelona em 2010 e mostrou que os inibidores da mTOR associados aos análogos da somatostatina aumentavam o controlo da doença de 77% para 84,4% e aumentavam a sobrevivência livre de doença em 7 meses (16,7 versus 9,7)<sup>3</sup>.

A profusão de estudos nesta área, com um grande número de novas moléculas a serem testadas e a investigação de novos alvos terapêuticos cada vez mais dirigidos demonstra a existência de uma necessidade médica não colmatada neste tipo de tumores.

Na figura 2 apresentamos uma proposta de fluxo-grama de decisão para GEP-NETs metastáticos.

## CONCLUSÕES

Os carcinomas neuroendócrinos gastroenteropancreáticos constituem um vasto grupo de doenças com características semelhantes mas com variações biológicas, comportamentais, terapêuticas e prognósticas importantes.

Na doença avançada a terapêutica médica tem um papel preponderante, cujo paradigma são os ASS. No entanto, a multidisciplinaridade tem um papel fundamental pois a conjugação da cirurgia, das intervenções radiológicas e da radioterapia com a terapêutica médica, permite uma melhoria da qualidade de vida por diminuição dos sintomas e um aumento da sobrevivência dos doentes. As novas terapêuticas a serem desenvolvidas, nomeadamente terapêuticas dirigidas a alvos moleculares, vão permitir uma melhoria do prognóstico destes doentes.

## REFERÊNCIAS

- (1) Modlin I, Oberg K, Chung D, Jensen R, Herder W, Thakker R, Caplin M et al. "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours", *The Lancet. Oncology*. 2008. 9: 61-72.
- (2) Yao J, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mores J, Abdalla E et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States. *JCO*. 2008. 26(18): 3063-73.
- (3) Basu B, Sirohi B and Corrie P. "Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin". *Endocrine-Related Cancer*. 2010. 17: R75-R90.
- (4) Kulke M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for target therapies? *Endocrine related cancer*. 2007. 14: 2007-19.
- (5) Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. 2008. Mc Graw Hill Medical. 15:2347-2358.
- (6) Alsamarai S, Libutti S and Saif M. Updates in pancreatic neuroendocrine carcinoma – Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. *Journal of the pancreas (Online)*. 2010. 11 (4): 336-340.
- (7) Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, Reid R et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Current Oncology*. 2010. 17 (3): 49-64.
- (8) Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol*. 2008. 19 (4): 282-8.
- (9) Cunningham JL, Grimelius L, Sundin A, Agarwal S, Janson ET. Malignant ileocaecal serotonin-producing carcinoid tumours: the presence of a solid growth pattern and/or Ki-67 index above 1% identifies patients with a poorer prognosis. *Acta Oncol*. 2007; 46 (6): 747-56.
- (10) Boo YJ, Park SS, Kim JH, Mok YJ, Kim SJ, Kim CS. Gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. *J Surg Oncol*. 2007. 95 (2): 110-7.
- (11) Gilles Poncet, Jean-Luc Faucheron, Thomas Walter, "Recent trends in the treatment of well-differentiated endocrine carcinoma of the small bowel", *World Journal of Gastroenterology*. 2010. 16(14): 1696-1706.
- (12) Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, Rojo F, Salmena L, Alimonti A, Egia A et al. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2008. vol 118 (9): 3065-74.
- (13) Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, LLstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastasis to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197:29-37.
- (14) Ahlman H, Nilsson O, Olausson M. Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1: 67-73.
- (15) Marín C, Robles R, Fernández JA, Bueno FS, Ramírez P, Miras M, Parrilla P. Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. *Transplant proc*. 2007. 39 (7): 2302-3.





- (16) Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN, Ajani JA, Yao JC. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1590-602.
- (17) O'Toole D, Maire F, Ruzsiewicz P. Ablative therapies for liver metastases of digestive endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Dec;10(4):463-8.
- (18) Susini C et Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Annals of Oncology*. 2006. Doi: 10.1093/annonc/mdl 105.
- (19) Moller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N. Engl J Med* 2003; 348:1005-15.
- (20) Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87:1188-96.
- (21) Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. placebo controlled, double blind, prospective, randomized study of the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumours: a report from PROMID Study Group. *J. Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
- (22) Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *World Journal of Gastroenterology* 2010 June 28; 16(24): 2963-70.
- (23) Grozinsky-Glaberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman A. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumors: efficacy and mechanisms. *Endocrine-related cancer*. 2008. 15: 701-20.
- (24) Rodrigues T, Quintela A, Costa L. Efficacy and Safety of Prolonged Use of Somatostatin Analogues in Irresectable/ Metastatic Neuroendocrine Tumours. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 15641.
- (25) Arnold R, Rinke A, Schmidt C, Hofbauer L. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: chemotherapy. Best practice and research. *Clinical Gastroenterology* 2005 19: 649-656.
- (26) Durán I, Salazar R, Casanovas O, Arrazubi V, Vilar E, Siu LL, Yao J, Tabernero J. New drug development in digestive neuroendocrine tumors. *Annals of Oncology* 2007; 18:1307-13.
- (27) Papouchado B, Erickson LA, Rohlinger AL et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2005; 18 1329-35.
- (28) Yao JC, Phan AT, Chang DZ et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (Sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Abstr 4042).
- (29) Hopfner M, Sutter AP, Gerst B et al. A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib (ZD 1839). *Br J Cancer* 2003; 89:1766-75.
- (30) Shah T, Hochhauser D, Frow R et al. Epidermal growth factor receptor expression and activation in neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2006; 18:355-60.
- (31) Wang L, Ignat A, Axiotis CA. Differential expression of the PTEN tumor suppressor protein in fetal and adult neuroendocrine tissues and tumors: progressive loss of PTEN expression in poorly differentiated neuroendocrine neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 139-46.

### Contacto

DR. LUÍS COSTA  
 luiscosta.oncology@gmail.com



Isabel Fernandes, Teresa Amaral, Daniela Macedo, Paulo Cortes, Luís Costa