

Transplante Hepático como Abordagem Terapêutica para Tumores Neuroendócrinos Metastáticos

Liver transplantation as a therapeutic approach for metastatic neuroendocrine tumors

Tayane Oliveira Pires¹, Eduarda Vidal Rollemberg², Bárbara Valadão Junqueira³, Gustavo Sardinha Lisboa Leite⁴, Gustavo de Sousa Arantes Ferreira⁵, Columbano Junqueira Neto⁶

Resumo

Os Tumores neuroendócrinos (TNE) são um grupo raro e heterogêneo de neoplasia maligna com crescimento lento e variada capacidade secretória das células neuroendócrinas, principalmente do pâncreas, trato gastrointestinal e da árvore brônquica. Os TNE são pouco frequentes, sendo a incidência global de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos de 2,5 - 5 casos por 100.000 habitantes. O crescimento lento destes tumores favorece o curso clínico oligossintomático, consequentemente, são diagnosticados tardiamente quando já há metástase. O exame diagnóstico de imagem mais eficaz para visualizar o tumor primário é a cintilografia com somatostatina, que identifica as células tumorais as quais expressam os receptores de somatostatina. Atualmente, sabe-se que a cirurgia é a melhor forma de tratamento, sendo eficaz no alívio dos sintomas. Também, é o único manejo terapêutico potencialmente curativo se realizada a ressecção cirúrgica completa de lesões primárias e metastáticas. Sabe-se que a sobrevida cai significativamente se os pacientes que possuem metástase hepática do tumor neuroendócrino não forem beneficiados com a cirurgia de transplante, chegando a índices de 25% em 5 anos. Devido às suas características, a única indicação aceitável para transplante hepático em cânceres metastáticos é em caso de metástase hepática oriunda de um TNE. As indicações são: mal estado geral, impossibilidade de qualquer outra terapia e caso o paciente for apresentar os sintomas durante o resto da vida. O objetivo deste trabalho é mostrar a importância do transplante hepático como abordagem terapêutica para os tumores neuroendócrinos metastáticos, sendo o único tratamento potencialmente curativo nesses casos. **Palavras-chaves:** tumor neuroendócrino metastático, transplante hepático, tratamento.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

² Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

³ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

⁴ Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

⁵ Médico Cirurgião do Aparelho Digestivo. Docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

⁶ Médico Gastroenterologista. Especialista em patologia pancreática - Universidade Aix-Marseille. Preceptor da Residência Médica do Hospital de Base-DF

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of malignant neoplasms with slow growth. The secretory capacity of neuroendocrine cells, mainly of the pancreas, gastrointestinal tract and bronchial tree, may contribute to their late diagnosis. NETs are uncommon, with a global incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors of 2.5-5 cases per 100,000 inhabitants. The slow growth of these tumors favors the oligosymptomatic clinical course, consequently, are diagnosed late when metastasis already exists. Neuroendocrine tumors such as gastrinomas, insulinomas or glucagonomas have unusual symptoms such as hypoglycemia, diarrhea, cachexia or severe peptic ulcerations. The vast majority of these tumors are not functional, so they are usually discovered when metastasis is already present. In these cases the diagnosis is on average 5 to 7 years after the onset of symptoms. Usually the diagnosis is suspected during non-specific clinical examination or due to symptoms caused by tumor progression such as abdominal pain or weight loss. The late diagnosis makes it impossible to treat the primary tumor before the onset of metastasis and aggravates its prognosis. Currently, it is now known that surgery is the best form of treatment and is effective in relieving symptoms. The complete surgical resection of primary and metastatic lesions is also the only potentially curative therapeutic procedure. According to the literature, survival falls significantly if patients with hepatic metastasis of the neuroendocrine tumor do not benefit from transplant surgery, reaching rates of 25% in 5 years. Due to its characteristics, the only acceptable indication for liver transplantation in metastatic cancers is in the case of hepatic metastasis originating from an NET. The indications are: poor general condition, impossibility of any other therapy and if the patient will present symptoms for the rest of the life. Unfortunately, liver transplantation is limited by the small number of donors, individual and social controversies regarding organ transplantation, cost-effectiveness of different medical procedures and their consequences on life expectancy and quality of life. The objective of this work is to show the importance of liver transplantation as a therapeutic approach for metastatic neuroendocrine tumors, being the only treatment potentially curative in these cases.

Keywords: metastatic neuroendocrine tumors, liver transplantation, treatment

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

Tumores neuroendócrinos (TNE) são originários de diferentes partes do sistema neuroendócrino e são pouco frequentes. Cerca de 70% dos casos ocorrem no Trato gastrointestinal (TGI) e em segundo lugar o sistema broncopulmonar (27,4%). Os órgãos mais acometidos são o intestino delgado (30,8%), seguido pelo reto (26,3%), cólon (17,6%), pâncreas (12,1%), estômago (8,9%) e o apêndice (5,7%).¹

De acordo com YANKO, Y. et.al. (2015), a incidência global de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos é de 2,5 - 5 casos por 100.000 habitantes.²

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos representam cerca de 3% das neoplasias pancreáticas,³ sendo que 35 a 50% desses tumores são não funcionantes e sua taxa de malignidade é de mais de 50%.⁴ Mediante as mudanças do sistema de classificação deste tumor e da aplicação de novas técnicas para o diagnóstico, tem-se observado aumento da prevalência dessa doença nos últimos 30 anos.^{2,3}

Embora a maioria dos TNE surja esporadicamente, um pequeno grupo de pacientes é afetado pela hereditariedade na neoplasia endócrina múltipla do tipo 1, com um risco de desenvolver malignidades neuroendócrinas em 30% dos casos.⁵

Aproximadamente 30-45% dos pacientes com TNE desenvolvem metástases, sendo

este o principal fator que contribui para morbimortalidade.^{6,7}

Em geral, TNE originários do trato gastrointestinal são de crescimento lento e frequentemente descobertos na fase metastática (40-80% dos pacientes com diagnóstico apresentam metástase), sendo o fígado o órgão mais acometido (40-93%) seguido pelo tecido ósseo (12-20%) e pulmão (8-10%).^{2,5,7,8,9}

Segundo Bruzoni, M. et al.,(2009) a média de sobrevida da doença é de 8 anos, inclusive para os pacientes em estágio avançado da doença.⁴

Os Tumores Neuroendócrinos (TNE)

Os TNE são um grupo raro e heterogêneo de neoplasia maligna com crescimento lento e a variada capacidade secretória das células neuroendócrinas, principalmente do pâncreas, trato gastrointestinal e da árvore brônquica podem contribuir para o seu diagnóstico tardio.^{1,2,6,10}

O crescimento lento favorece o curso clínico oligossintomático a não ser que haja secreção hormonal excessiva ou compressão consequente ao crescimento tumoral.¹⁰ Tumores neuroendócrinos funcionantes como os gastrinomas, insulinomas ou glucagonomas cursam com sintomatologia incomum como hipoglicemia, diarreia, caquexia ou ulcerações pépticas graves. A maioria desses tumores é não funcionante,

portanto, descoberto habitualmente quando já há metástase. Nesses casos o diagnóstico é tardio em média 5 a 7 anos após o início dos sintomas. Em geral a suspeita diagnóstica ocorre durante a realização de exames clínicos convencionais inespecíficos ou devido aos sintomas ocasionados pelo avanço do tumor como dor abdominal ou perda de peso. O diagnóstico tardio impossibilita o tratamento do tumor primário antes do surgimento de metástases com agravamento do prognóstico.^{1,3}

De acordo com a literatura, o exame diagnóstico de imagem mais eficaz para visualizar o tumor primário é a cintilografia com somatostatina, que identifica as células tumorais as quais expressam os receptores de somatostatina.¹ Pode-se realizar outros exames para diagnóstico e acompanhamento do prognóstico, como a Cromogranina A (CgA). A CgA é uma glicoproteína ácida, que é armazenada em células neuroendócrinas e é possível detectá-la no plasma. É utilizada como marcador tumoral devido à sua alta sensibilidade (80%). Entretanto observa-se resultados falso-positivos em paciente que possui insuficiência renal ou utiliza inibidores da bomba de prótons.¹

Transplante hepático como tratamento para TNEs metastáticos

Até há pouco tempo o tratamento cirúrgico era considerado apenas como paliativo em casos de pacientes com grandes massas tumorais e com sintomas severos.⁵ Além disso, a falta de *guidelines* e estudos com nível I de evidência sobre como deveria ser feita a abordagem desses tumores, fizeram com que as técnicas terapêuticas fossem empíricas por muitos anos. Embora fosse conhecido que, mesmo na presença de metástases, a maioria dos pacientes era beneficiada pela ressecção cirúrgica do tumor primário, essa terapêutica não era realizada com frequência.⁴ Diversas estratégias foram testadas durante anos em pacientes portadores de TNE com metástase hepática como a embolização e quimioembolização transarterial da artéria hepática, ablação térmica por radiofrequência e a crioablação associados aos análogos de somatostatina e quimioterapia a fim de reduzir a massa tumoral e a atividade metabólica nos casos irresssecáveis.^{1,5,7,8,11} No entanto, a maioria dessas abordagens terapêuticas conservadoras ainda permanece controversa.² Atualmente, sabe-se que o tratamento cirúrgico é a melhor opção terapêutica, sendo eficaz no alívio dos sintomas. Também, é o único tratamento potencialmente curativo, se realizada a

ressecção cirúrgica completa de lesões primárias e metastáticas.^{1,2} De acordo com a literatura, a sobrevida cai significativamente se os pacientes que possuem metástase hepática do tumor neuroendócrino não forem beneficiados com a cirurgia de transplante, chegando a índices de 25% em 5 anos.^{8,11} Devido às suas características, a única indicação aceitável para transplante hepático em cânceres metastáticos é em caso de metástase hepática oriunda de um TNE.^{1,15} Infelizmente a realização do transplante hepático é limitada pela reduzida quantidade de doadores, controvérsias individuais e sociais com relação à transplantação de órgãos, custo-benefício de diferentes procedimentos médicos e suas consequências na expectativa e qualidade de vida. Associado a isso, uma das grandes dificuldades do procedimento é a elaboração de critérios de elegibilidade que sejam universalmente aceitos e possibilitem a realização do procedimento apenas em pacientes com maiores chances de cura. Com isso, diversas equipes multidisciplinares elaboraram critérios para selecionar pacientes com massa tumoral limitada, ausência de doença sistêmica e cujos tumores tenham características biológicas favoráveis. Atualmente, um dos mais aceitos são os *Critérios de Milão* (Quadro 1).^{2,5}

Quadro 1. Critérios de Milão para indicação de transplante hepático em pacientes com metástase hepática.

Critérios de inclusão:

1. Histologia de tumor carcinóide confirmada (TNE de baixo grau) na presença ou ausência de doença sintomática.
2. Tumor primário drenado pelo sistema porta (pâncreas e intestino médio: do estômago distal até o cólon sigmóide) removido com a ressecção curativa (remoção pré-transplante de todos os depósitos tumorais extra-hepáticos) por procedimentos cirúrgicos diferentes e separados do transplante.
3. Difusão metastática para o parênquima hepático $\leq 50\%$.
4. Boa resposta ou doença estável por pelo menos 6 meses durante o período pré-transplante.
5. Idade ≤ 55 anos.

Critérios de exclusão:

1. Carcinoma de células pequenas e carcinomas neuroendócrinos de alto grau (tumores não carcinóides).
2. Outra condição médica ou cirúrgica que contraindique o transplante hepático, incluindo tumores prévios.
3. Tumores carcinóides não gastrointestinais ou que não sejam drenados pelo sistema porta.

Fonte: *Adaptada de* MAZZAFERRO, Vincenzo; PULVIRENTI, Andrea; COPPA, Jorgelina. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?. *Journal of hepatology*, v. 47, n. 4, p. 460-466, 2007.

A Sociedade Europeia de Tumor Neuroendócrino elaborou um protocolo (Quadro 2) com as indicações para transplante hepático. Recomendam o transplante hepático em casos de TNE em pacientes sintomáticos ou assintomáticos com tumor irressecável, bem diferenciado e confinado apenas ao fígado. Além disso, o transplante não deve ser associado à grande ressecção extra-hepática.^{1,2,9}

Quadro 2. Protocolo da Sociedade Europeia de Tumor Neuroendócrino 2012 - Indicações para realização de transplante hepático.

- 1- Tumor bem diferenciado com KI-67 com índice < ou igual a 10%
- 2- Idade < 55 anos
- 3- Remoção do tumor primário no mínimo 6 meses antes do transplante
- 4- Doença estabilizada no mínimo 6 meses antes do transplante
- 5- Comprometimento do fígado <50% e no caso de pacientes com sintomas hormonais refratários, <75%
- 6- Metástase não ressecável confinada apenas ao fígado (com exceção de doença extra-hepática visualizada no PET com Gálio-68)

Fonte: *Adaptada* de ROSSI, R.E. et al. Liver Transplantation for Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Annals Surgical Oncology*, v.21, p.2398-2405, 2014.

Vilsteren, F. *et al.*, (2006) relataram os critérios de elegibilidade para transplante hepático utilizados na Clínica Mayo (Quadro 3). Nesta pesquisa, foram acompanhados 17 pacientes selecionados segundo esses critérios. Os resultados mostraram que a sobrevida deles era similar a dos pacientes transplantados por outras causas. Também, observou-se a importância da Cintilografia dos Receptores da Somatostatina (Octreoscan) para detecção de doença extra-hepática em curso e consequentemente excluir candidatos ao transplante. Foi constatado que os pacientes com metástase hepática advinda de um TNE carcinóide apresentaram um prognóstico melhor do que os pacientes com TNE pancreático de modo que a recorrência da doença foi menor.¹²

Quadro 3. Critérios de seleção para transplante utilizado na Clínica Mayo.

Critérios de inclusão:

1. Confirmação histológica de tumor gastroenteropancreático (TGEP) com metástase hepática ou confirmação histológica de TGEP primário com evidências clínicas de doença metastática.
2. Metástases hepáticas bilobares irressecáveis.
3. Ressecção completa do TGEP primário pelo menos 6 meses antes do transplante - sendo excluídos os pacientes com localização do tumor primário desconhecida, a não ser que alguma das lesões hepáticas seja identificada como dominante caracterizando uma doença primária do fígado.
4. Ausência de doença extra-hepática, com exceção de metástase para linfonodos regionais e peri hepáticos, que são considerados ressecáveis.
5. O paciente deve ser considerado elegível para o transplante por uma equipe capaz e alocado na lista de receptores da United Network for Organ Sharing.

Critérios de exclusão:

1. Outros cânceres conhecidos, com exceção de câncer de pele não-melanoma, a não ser que haja pelo menos 5 anos livre de doença antes do transplante.
2. Comorbidades severas ou infecção em curso.
3. Embolização não-seletiva da artéria hepática, a não ser que o angiograma seja revisado e aprovado pelo cirurgião (válido apenas para os pacientes que estejam sendo avaliados para transplante de fígado de doador vivo).
4. Tumor carcinóide retal como tumor primário.
5. Tumor carcinóide anaplástico ou TNE pobremente diferenciado.
6. Pressão do átrio direito de 15 mmHg com ou sem sinais de doença cardíaca carcinóide.
7. Gravidez conhecida.

Fonte: *Adaptada* de VAN VILSTEREN, Frederike GI et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transplantation*, v. 12, n. 3, p. 448-456, 2006.

Os estudos de tumores neuroendócrinos com metástase hepática do tipo carcinóide e tumor endócrino pancreático revelaram altas taxas de sobrevida através do acompanhamento por dois anos. Os

resultados mostraram que 100% dos pacientes cujo diagnóstico era carcinoide e 67% dos pacientes com tumor endócrino pancreático sobreviveram, destes 75% e 33%, respectivamente, ficaram livres da doença.¹¹

O ponto mais controverso envolve a definição do momento ideal para a realização do transplante hepático. Há uma divergência na literatura, alguns autores acreditam que a cirurgia deve ser realizada em pacientes com resposta ao tratamento clínico e/ou com metástase hepática estável por 6 a 12 meses. Outros autores recomendam o transplante em pacientes refratários ao tratamento clínico e com uma carga tumoral hepática progressiva. Até o momento, os estudos não conseguiram definir o melhor tempo, porém, sabe-se que estabilidade da doença melhora o prognóstico do paciente.⁷

Sabe-se ainda que a terapia com somatostatina no pré-transplante cujos tumores primários localizam-se no pulmão e intestino também favorece o prognóstico.^{7,13} Com esse manejo pré-operatório, a sobrevida aumentou em 39 meses.⁷ Segundo Frilling et.al., (2012) 73% dos pacientes relataram melhora dos sintomas após essa terapia e 66% cursaram com regressão ou estabilização dos tumores primários após 6 meses de tratamento.¹

Tipos de Procedimentos Cirúrgicos

Cahlin, et al.(2003) pesquisaram os diferentes prognósticos e resultados entre os transplante de fígado ortotópico (TFO) e os transplantes multivisceral (TMV). – fígado, pâncreas, estômago, duodeno, e a primeira parte do jejuno. Foram incluídos no estudo, 10 pacientes com TNE com metástase hepática do tipo carcinoide e tumor endócrino pancreático, em um período de 28 meses.¹¹

Observaram que os 7 pacientes que receberam o TFO, apenas 1 foi reoperado, devido a estenose de ducto biliar, que ocorreu após 19 meses. No entanto, os 3 pacientes que receberam o TMV foram submetidos a 10 reoperações. A diferença na taxa de sobrevida também foi bastante significativa entre os dois tipos de cirurgia. Os pacientes que receberam TFO permanecem vivos, após acompanhamento de 28 meses. E apenas um com o TMV sobreviveu a esse mesmo período de acompanhamento e foi ao óbito após 30 meses da cirurgia.¹¹ Dessa forma, o procedimento TMV foi associado a um pior prognóstico, com alta morbimortalidade.^{7,11}

Entretanto, atualmente com informações prognósticas mais precisas baseadas nas características clínicas e do tumor, o TFO se tornou uma opção curativa. Principalmente, para pacientes jovens que possuem uma expectativa de maior

sobrevida, pequena massa tumoral e comportamento biológico favorável do tumor.¹ Além disso, sabe-se hoje que a única maneira de se alcançar um “R0 verdadeiro” é a partir da ressecção hepática total com posterior transplante de fígado.^{5,7}

Desta forma, o procedimento cirúrgico mais adequado segundo H. Lang. et al.,(1999) seria realizado em dois tempos. Inicialmente é feita a retirada do tumor primário e das metástases, em um segundo momento, seria feito o transplante hepático. A vantagem estaria na diminuição do trauma cirúrgico, consequentemente, diminuição da morbimortalidade pós-operatória. Este tipo de cirurgia também possibilita a exploração da cavidade abdominal em busca de focos metastáticos extra-hepáticos, principalmente na cabeça do pâncreas,⁷ e acompanhamento do crescimento da massa tumoral e da evolução clínica do paciente. A desvantagem desse procedimento está na maior dificuldade da hepatectomia devido às aderências causadas pela primeira cirurgia, com uma maior chance de hemorragia na hora do transplante.^{7,10,13,14}

As indicações para transplante hepático em um único tempo não são frequentes, porém são bem toleradas nos pacientes cuja função do enxerto se mantém apropriada. Em todo caso, a decisão cirúrgica deve ser

individualizada já que o procedimento em dois tempos não seria o mais recomendado para os pacientes com sintomatologia importante devido a necessidade de uma rápida melhora de seu quadro clínico. A única indicação para todos os pacientes seria a ressecção radical e extensa de linfonodos, uma vez que estes são o primeiro sítio de recorrência para esse tipo de tumor.^{7,10,13,14}

Acompanhamento pós-transplante

A imunossupressão após o transplante deve ser feita com baixas doses de inibidores da calcineurina e retirada precoce de esteróides. Após o transplante a quimioterapia ou o uso de análogos de somatostatina deve ser descontinuado a não ser que haja recorrência.⁵

Há controvérsias na literatura sobre o tempo de acompanhamento após transplante. Segundo MAZZAFERRO, V. et. al.,(2007) é imprescindível o acompanhamento para reestadiamento tumoral pelo menos 4 vezes ao ano nos primeiros 2 anos e continuada posteriormente com intervalos maiores.¹ No entanto, de acordo com ROSSI, R.E. et.al., (2014) do segundo ao quinto ano, os pacientes devem ser monitorados a cada 6 meses.^{1,5,15}

Preconiza-se um monitoramento cuidadoso utilizando uma abordagem multidisciplinar e exames como imagem em corte

transversal, marcadores tumorais e cromogranina A. Sabe-se que o nível da cromogranina A pode cair para mais de 80%, melhorando os resultados e sintomas.¹ Também, é importante o paciente realizar anualmente o PET com Gálio-68.⁸

Prognóstico

Nos pacientes com TNE, o manejo terapêutico com transplante hepático permanece controverso devido a diversidade de dados reportados na literatura.² Apesar da taxa de sobrevivência em 5 anos após o transplante ser de 33% a 90%, o risco de recorrência do tumor após o transplante permanece um imbróglio clínico. A recidiva geralmente acontece de 2 a 3 anos após o transplante sendo a progressão do tumor residual exacerbada pela terapia imunossupressora. Essa terapia também pode alterar a natureza do tumor, com isso, o paciente pode apresentar um tumor recorrente mais agressivo e em lugares não usuais. No entanto, não há dados suficientes na literatura sobre o efeito da terapia imunossupressora pós-transplante hepáticos em pacientes com TNE e nem protocolos para detecção ou prevenção da recorrência do tumor.^{1,8}

Os casos de dez pacientes submetidos a transplante hepático devido metástase por TNE foram relatados por um estudo

realizado por H. Lang et al. (1999) . As indicações cirúrgicas consistiram na não-resssecabilidade tumoral metastática e na presença de sintomas causados pela liberação hormonal excessiva ou fator compressivo. Todos os pacientes tiveram melhora completa do quadro para-neoplásico, com o retorno dos níveis hormonais para os padrões normais. No final do estudo, 9 pacientes permaneceram vivos e 1 paciente faleceu devido à metástase disseminada por toda a cavidade abdominal, 68 meses após a cirurgia. Dois pacientes estavam sem sinais de recorrência, sendo que um deles já havia sido reoperado por metástase linfonodal. A taxa de sobrevida livre de doença mais longa é de 7 anos. Em sete pacientes, a recorrência do tumor aconteceu entre 1,5 e 48 meses após a terapia. O estudo concluiu que mesmo com a grande taxa de recorrência da doença, o transplante hepático para pacientes com metástases irresssecáveis originárias de TNE pancreático e sintomatologia importante pode ser extremamente benéfico, podendo ser, inclusive, uma opção de cura.¹⁰

Grat et al.(2014) elaboraram um trabalho coorte com os 12 pacientes transplantados devido à metástase hepática por TNE dos anos de 1989 a 2013 em um grande centro de Varsóvia. Após 8 anos, 2 pacientes faleceram, ambos sem sinais de recorrência tumoral, e 6 haviam

desenvolvido novas metástases. O lugar mais comum de recorrência tumoral foram primeiramente os linfonodos abdominais, segundo os ossos, seguido pelo enxerto, peritônio e, por último, o pâncreas. A taxa de sobrevida foi de 91,7% no primeiro ano e 78,6% no terceiro, quinto e décimo anos. A taxa de cura da doença foi de 82,5% no primeiro ano, 61,9% no terceiro ano, 51,6% no quinto ano e 15,5% no nono ano. Neste estudo, foi concluído que os fatores de maior associação com a diminuição da sobrevida livre de doença, consequentemente, pior prognóstico foram: índices do marcador de proliferação celular Ki-67 > 2%, tumores no estágio G2 e necessidade de transfusão sanguínea intra-operatória. Além disso, o trabalho constatou que a terapia proposta é de grande valia para o tratamento dos TNE metastáticos irsecáveis. Pois, apresentou prognóstico semelhante ao de doenças benignas e proporcionou uma sobrevida de 78,6% nos primeiros 5 anos sendo que, para ser considerada aceitável, essa taxa deve ser maior que 50%.⁶

Olausson, M. *et al.*,(2007) realizaram um estudo com padrões diferentes dos acima citados. Nessa pesquisa, foram incluídos um total de 15 pacientes com mais de 64 anos, índice de KI-67 relativamente alto e massa tumoral que excedia 50% do volume do fígado. Destes, 10 possuíam tumor carcinóide ou localizados na cauda

do pâncreas e foram submetidos a um procedimento em dois tempos, sendo o segundo, o TFO. Já os 5 pacientes que possuíam tumor em cabeça de pâncreas precisavam de uma cirurgia de Whipple (duodenopancreatectomia), e, portanto, tiveram que ser tratados com TMV.¹⁶

Na avaliação retrospectiva desses pacientes que realizaram apenas transplante hepático, o índice KI-67 < 5% combinado com a expressão de E-caderina (marcador de potencial metastático) em níveis regulares foi associado com melhor prognóstico. Por outro lado, a idade, o tamanho da massa tumoral, o KI-67 e o tempo de diagnóstico não tiveram influência significativa na taxa de recorrência. A taxa de sobrevivência depois de 5 anos para os pacientes que realizaram o TFO foi de 90%, sendo que os mesmos apresentaram alívio sintomático importante e um longo tempo livre de doença. Para os pacientes que realizaram TMV, a taxa dos que ficaram livres da doença por pelo menos 1 ano foi de 70%. Também foi constatado que a probabilidade de não recorrência é inversamente proporcional ao tempo após o transplante.¹⁶

Conclusão

Os TNE acometem principalmente intestino delgado (30,8%), reto (26,3%), cólon (17,6%), pâncreas (12,1%). E o principal local de metástase é o fígado (40-93%), fase que esse tipo de tumor é mais diagnosticado. A sobrevida média da doença é de 8 anos. O transplante hepático não é opção terapêutica para maioria dos tumores metastáticos hepáticos. Entretanto, mostrou-se uma opção viável para tumores neuroendócrinos metastáticos, sobretudo, devido, a lenta progressão desse tipo de tumor. Dado que as controvérsias individuais e quantidades de doadores são fatores limitantes para a realização do transplante hepático, a maioria dos centros utiliza-se dos critérios de Milão para selecionar o paciente apto para o recebimento do transplante. Ainda se discute qual o melhor tempo para realização do transplante. Os transplantes de fígado ortotópico se mostraram curativos, realizando em dois tempos cirúrgicos, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 90%. Portanto, é possível concluir que o transplante hepático é a melhor forma de tratamento no caso de tumores neuroendócrinos metastáticos. Essa abordagem terapêutica é eficaz no alívio

dos sintomas, no aumento da sobrevida e é a única potencialmente curativa.

Referências Bibliográficas

1. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscap. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19 R163–R185.
2. Yankol Y, Mecit N, Kanmaz T, Kalayoglu M. Living Donor Liver Transplantation: A Life-Saving Option in Emergency Situations for Diffuse Hepatic Neuroendocrine Tumor Metastasis. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):427-30
3. Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, Ghayouri M, Han G, Hodul PJ, et al. Relapse-Free Survival in Patients With Nonmetastatic, Surgically Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Analysis of the AJCC and ENETS Staging Classifications. *Ann Surg*. 2012 Aug;256(2):321-5.
4. Bruzoni M, Parikh P, Celis R, Are C, Ly QP, Meza JL, et al. Management of the primary tumor in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumor: a contemporary single-institution

- review. *Am J Surg.* 2009 Mar;197(3):376-81.
5. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):460-6.
 6. Grat M, Remiszewski P, Smoter P, Wronka KM, Lewandowski Z, Koperski L, et al. Outcomes following liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation proceedings.* Elsevier, 2014. vol 46, issue 8, p. 2766-2769.
 7. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors in Europe—Results and Trends in Patient Selection A 213-Case European Liver Transplant Registry Study. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):807-15.
 8. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver Transplantation for Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2398-405.
 9. Sher LS, Levi DM, Wechsler JS, Lo M, Petrovic LM, Groshen S, et al. Liver Transplantation for Metastatic Neuroendocrine Tumors: Outcomes and Prognostic Variables. *J Surg Oncol.* 2015 Aug;112(2):125-32.
 10. Lang H, Schlitt HJ, Schmidt H, Flemming P, Nashan B, Scheumann GF, et al. Total hepatectomy and liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas—a single center experience with ten patients. *Langenbecks Arch Surg.* 1999 Aug;384(4):370-7.
 11. Cahlin C, Friman S, Ahlman H, Backman L, Mjornstedt L, Lindner P, et al. Liver Transplantation for Metastatic Neuroendocrine Tumor Disease. *Transplant Proc.* 2003 Mar;35(2):809-10.
 12. van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl.* 2006 Mar;12(3):448-56.

13. Fernández JA, Robles R, Marín C, Hernández Q, Sánchez Bueno F, Ramírez P, et al. Role of Liver Transplantation in the Management of Metastatic Neuroendocrine Tumors. **Transplantation Proceedings**, v. 35, p. 1832–1833, 2003.
14. Stauffer JA, Steers JL, Bonatti H, Dougherty MK, Aranda-Michel J, Dickson RC, et al. Liver transplantation and pancreatic resection: A single-center experience and a review of the literature. *Liver Transpl.* 2009 Dec;15(12):1728-37.
15. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver Transplantation for Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2398-405.
16. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl.* 2007 Mar;13(3):327-33.