

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DA METÁSTASE HEPÁTICA
DE TUMOR NEUROENDÓCRINO – AVALIAÇÃO DOS
FATORES PROGNÓSTICOS E RESULTADOS**

LEONARDO JÁCOMO VALADARES

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Paulo Herman

São Paulo

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Valadares, Leonardo Jácomo

**Tratamento cirúrgico da metástase hepática de tumor neuroendócrino:
avaliação dos fatores prognósticos e resultados** / Leonardo Jácomo Valadares
– São Paulo, 2010.

84p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Paulo Herman

Descritores: 1. TUMORES NEUROENDOCRINOS 2. HEPATECTOMIA
3. METÁSTASE 4. GENES p53 5. PROTEÍNA SUPRESSORA DE TUMOR
p53 6. Ki-67

DEDICATÓRIA

*À minha Esposa **Amanda**, pelo amor, paciência, incentivo, dedicação e carinho, imprescindíveis para realização deste trabalho e de tudo que faço.*

*À **Leticia**, minha filha, meu maior tesouro, motivo de inspiração e incentivo para a vida.*

*Aos meus pais, **Carmelito e Dalva**, pela educação, orientação, estímulo aos estudos e por nunca medirem esforços para minha formação.*

*Às Minhas irmãs, **Layse e Liliana**, pela atenção, companherismo e cuidado.*

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste estudo, expresso o meu mais profundo agradecimento

Ao Prof. Dr. Paulo Herman, por confiar no projeto desde o início, por sua amizade e todos os ensinamentos teóricos e práticos alcançados durante residência médica e pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, Diretor do Departamento de Anatomia Patológica, pela eficiência, dedicação e disponibilidade, indispensáveis para a elaboração desta dissertação.

Aos Drs. André Luis Montagnini e Riad Younes membros da banca de qualificação e que colaboraram com importantes sugestões durante toda a execução do trabalho.

Ao Dr. Wilson Costa Junior, médico titular do departamento de Cirurgia Adbominal do Hospital A.C.Camargo, pela orientação e ajuda na análise estatística.

Aos Amigos Alexander Bressan e Alex Sandro Almeida, pela amizade, companherismo durante os árduos períodos de residência médica no Hospital A.C.Camargo.

Aos Drs. Geraldo Ishak, Paulo Assumpção e Luis Alberto Rodrigues de Moraes, pelo apoio e ensinamentos durante a minha formação acadêmica e de Cirurgião Geral.

À Sonia, minha sogra, pelo carinho e por estar sempre pronta a ajudar-nos.

A todos dos Departamento de Anatomia Patológica e Cirurgia Abdominal do Hospital A.C.Camargo, por terem me auxiliado na realização deste trabalho.

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital A.C.Camargo, pela disponibilidade e sempre pronto atendimento às solicitações durante o período de coleta dos dados.

À Sra. Maria Aparecida Faria Marcondes Bussolotti, pela ajuda na revisão ortográfica e formatação deste trabalho.

A todos os funcionários da Biblioteca do Hospital A.C. Camargo, pela sua organização e disposição em ajudar.

À Sra. Suely Francisco, Bibliotecária, pela ajuda na formatação deste trabalho.

A todos os funcionários do Hospital A.C. Camargo, que me trataram com muito carinho e respeito durante a residência médica e pós-graduação.

RESUMO

Valadares LJ. **Tratamento cirúrgico da metástase hepática de tumor neuroendócrino: avaliação dos fatores prognósticos e resultados.** São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente)].

Introdução: Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras que tipicamente apresentam uma história natural indolente. Apesar de serem considerados tumores de crescimento lento e de pequena agressividade, tendem a desenvolver doença metastática à distância com relativa frequência, acarretando uma redução importante na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Em razão da raridade, complexidade, heterogeneidade clínica e biológica destas neoplasias, a identificação dos fatores prognósticos, a avaliação da sobrevida a longo prazo e a definição da melhor forma de tratamento tornam-se difíceis. **Objetivos:** Determinar fatores prognósticos clínicos, histológicos, biológicos e moleculares que possam ter impacto na mortalidade, morbidade e sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos. **Casuística e Métodos:** Foram estudados 22 pacientes submetidos à ressecção hepáticas devido à metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos, admitidos pelo Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A.C. Camargo de São Paulo, no período entre janeiro de 1997 e dezembro de 2007. Dados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e os obtidos pelas reações de imunoistoquímica para o Ki-67 e p53, foram correlacionados entre si e com as sobrevidas global e livre de doença. **Resultados:** A idade média foi de 48,5 anos e mediana de 57 anos (32-69 anos). Doze pacientes (54,5%) eram do sexo masculino e dez (45,5%) do feminino. Doença bilobar esteve presente em 17 pacientes (77,3%). Acometimento hepático maior ou igual a 50% foi detectado em 8 pacientes (36,4%). Sincronicidade com o tumor primário estava presente em 77,3% dos casos. Ressecção cirúrgica completa foi alcançada em 59,1%. O pâncreas foi a origem primária das metástases em 45,5% das vezes. Dez pacientes (45,5%) evoluíram com complicações no pós-operatório imediato, com 2 pacientes evoluindo ao óbito. A sobrevida global em 1 e 5 anos foi de 77,3% e 44,2% , em um

seguimento médio de 37 meses. A sobrevida média livre de doença em 5 anos foi de 13,6%. Recorrência ocorreu em 46,15% dos pacientes submetidos à ressecção completa das metástases. O tumor neuroendócrino primário do pâncreas ($p=0,006$), a marcação imunoistoquímica positiva para o p53 ($p=0,036$) e o índice do Ki-67 $\geq 1\%$ ($p=0,043$), foram associados à redução na sobrevida global. Os pacientes com número de nódulos metastáticos ≥ 10 ($p=0,03$) e os assintomáticos ao diagnóstico ($p=0,015$), apresentaram menor sobrevida livre de doença. Todos os seis pacientes submetidos a re-hepatectomia e/ou hepatectomia em dois tempos evoluíram com complicações no período pós-operatório. **Conclusão:** Metástases hepáticas oriundas de tumores neuroendócrinos pancreáticos demonstraram ser um fator prognóstico negativo. O índice de Ki-67 $\geq 1\%$ e a imunomarcação positiva para o p53 foram associados à redução na sobrevida global. O número de nódulos metastáticos foi associado à redução da sobrevida livre de doença. Pacientes submetidos à hepatectomia em dois tempos ou à re-hepatectomia evoluíram com maior taxa de complicações no período pós-operatório. Pacientes assintomáticos ao diagnóstico apresentaram menor sobrevida livre de doença.

SUMMARY

Valadares LJ. [Surgical treatment of liver metastasis of neuroendocrine tumor: evaluation of prognostic factors and results]. São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Neuroendocrine tumors are rare neoplasms that typically have an indolent natural history. Although there are considered slow-growing tumors and low-aggression, tend to develop metastatic disease with relative frequency, resulting in a significant reduction in survival and quality of life of patients. Because of the rarity, complexity, clinical and biological heterogeneity of these neoplasms, the identification of prognostic factors, assessment of long-term survival and determine the best form of treatment becomes difficult. **Objectives:** Determine clinical prognostic factors, histological, biological and molecular that may impact on mortality, morbidity and survival of patients undergoing surgical treatment of liver metastases of neuroendocrine. **Casuistic and Methods:** We studied 22 patients undergoing liver resection due to liver metastases of neuroendocrine tumors, admitted by the Department of Abdominal Surgery of A.C. Camargo Hospital, Sao Paulo, in the period between January 1997 and December 2007. Epidemiological, clinical, pathological data and those obtained by the reactions of immunohistochemistry for Ki-67 and p53, were correlated with each other and the overall survival and disease-free. **Results:** The mean age was 48.5 years and median of 57 years (32-69 years). Twelve patients (54.5%) were male and ten (45.5%) female. Bilobar disease was present in 17 patients (77.3%). Liver involvement greater than or equal to 50% was detected in 8 patients (36.4%). Synchronicity with the primary tumor was present in 77.3% of cases. Complete surgical resection was achieved in 59.1%. The pancreas was the primary source of metastases in 45.5% of the time. Ten patients (45.5%) developed complications in the immediate postoperative period with 2 patients progressing to death. The overall survival at 1 and 5 years was 77.3% and 44.2%, in a mean of 37 months. The median survival disease-free survival at 5 years was 13,6%. Recurrence occurred in 46.15% of patients undergoing complete resection. The primary

neuroendocrine tumor of the pancreas ($p=0,006$), the immunohistochemical staining positive for p53 ($p=0,036$), and the index of Ki-67 $\geq 1\%$ ($p=0,043$), were associated with reduction in overall survival. Patients with metastatic nodules ≥ 10 ($p=0,03$) and the asymptomatic patients ($p=0,015$) at diagnosis had lower disease-free survival. All six patients underwent rehepatectomy and/or hepatectomy in two stages had complications during the postoperative period. **Conclusions:** Liver metastases originating from pancreatic neuroendocrine tumors proved to be a negative prognostic factor. The index of Ki-67 $\geq 1\%$ and immunostaining positive for p53 were associated with reduced overall survival. The number of metastatic nodules was associated with reduced disease-free survival. Patients undergoing hepatectomy in two stages or re-hepatectomy evolved to a higher rate of complications during the postoperative period. Asymptomatic patients at diagnosis showed lower disease-free survival.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevida global.....	44
Figura 2	Curva de sobrevida global, de acordo com a idade.....	46
Figura 3	Curva de sobrevida global, de acordo com o sexo.....	46
Figura 4	Curva de sobrevida global, de acordo com o local do tumor primário.....	48
Figura 5	Curva de sobrevida global, de acordo com a marcação para o Ki-67.	50
Figura 6	Curva de sobrevida global, de acordo com a marcação para o p53.....	50
Figura 7	Curva de sobrevida livre de doença.....	51
Figura 8	Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com o número de nódulos metastáticos.....	53
Figura 9	Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a presença de sintomas.....	53
Figura 10	Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a localização do tumor primário.....	55
Figura 11	Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a marcação para o Ki-67.....	57
Figura 12	Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a marcação para o p53.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Clones, diluição e fabricantes dos anticorpos utilizados nas reações..	30
Tabela 2	Número e porcentagem de pacientes segundo suas características.....	35
Tabela 3	Procedimentos realizados.....	37
Tabela 4	Características do tratamento.....	38
Tabela 5	Complicações pós-operatórias.....	40
Tabela 6	Resultado da avaliação imunoistoquímica para Ki-67 e anti p53.....	41
Tabela 7	Correlação com complicações pós-operatórias.....	43
Tabela 8	Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo, variáveis relativas às características dos pacientes.....	45
Tabela 9	Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as variáveis relativas ao tratamento.....	47
Tabela 10	Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as variáveis relativas ao tumor.....	48
Tabela 11	Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as reações imunoistoquímicas para o Ki-67 e p53.....	49
Tabela 12	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo variáveis relativas às características dos pacientes.....	52

Tabela 13	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com variáveis relativas ao tratamento.....	54
Tabela 14	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com variáveis relativas ao tumor.....	55
Tabela 15	Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as reações imunoistoquímicas para o Ki-67 e p53.....	56
Tabela 16	Sobrevida global em 5 anos, de acordo com o modelo múltiplo.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
cm	Centímetro
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HR	<i>Hazard Ratio</i>
Ki-67	Proteína nuclear envolvida na proliferação celular
MIB-1	Molecular Immunology Bosrtel – anticorpo monoclonal anti-Ki-67
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
mM	milimolar
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organização Mundial da Saúde
NEM-1	Neoplasia endócrina tipo 1
p53	Proteína 53Kda
PBS	Phosphate Buffered Saline
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
R0	Ressecção cirúrgica completa
R1	Doença residual microscópica
R2	Doença residual macroscópica
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SPSS	Statistical Package For Social Science
SNC	Sistema Nervoso Central
TNE	Tumor Neuroendócrino
µm	Micrômetro

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
2.1	Objetivo geral.....	5
2.2	Objetivos específicos.....	5
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	6
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	24
4.1	Casuística.....	24
4.2	Análise imunoistoquímica.....	28
4.3	Análise estatística.....	32
4.4	Considerações éticas.....	33
5	RESULTADOS.....	34
5.1	Características dos pacientes.....	34
5.2	Características do tratamento.....	35
5.3	Complicações.....	38
5.4	Características do tumor e exame anatomopatológico.....	40
5.5	Imunoistoquímica.....	41
5.6	Situação clínica ao último seguimento.....	42
5.7	Análise dos fatores prognósticos de morbidade e mortalidade.....	42
5.8	Análise da sobrevida global.....	44
5.9	Análise da sobrevida livre de doença.....	51
5.10	Análise multivariada pelo modelo de Cox.....	58
6	DISCUSSÃO.....	59

7	CONCLUSÃO.....	74
----------	-----------------------	-----------

8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
----------	--	-----------

ANEXOS

Anexo 1 Carta de Aprovação do CEP.

Anexo 2 Formulário de coleta de dados.

1 INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias raras, de crescimento lento, com características clínicas e biológicas distintas em comparação a outras neoplasias.

Langhans foi o primeiro a descrever o tumor carcinóide intestinal em 1867, em 1888, Lubarsch foi quem primeiro relatou tais lesões em detalhes. Dois anos mais tarde, 1990, Ramson descreveu os sintomas da síndrome carcinóide. Em 1907, Oberndorfer usou pela primeira vez o termo “Karzinoid”, para descrever lesões diferentes morfológicamente e com evolução menos agressiva do que os adenocarcinomas. O reconhecimento dos carcinóides como tumores endócrinos foi estabelecido em 1914 por Gosset e Masson (MODLIN et al. 2003).

Diversos sinônimos estão disponíveis na literatura médica e na prática clínica para definir os tumores neuroendócrinos, destacando-se: carcinóide; tumor endócrino; carcinoma endócrino; apudoma; tumor neuroendócrino; tumor gastroenteropancreático (ARNOLD 2005). A confusão na nomenclatura destas neoplasias foi superada através da recente classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que se baseia em características clínicas, histológicas e moleculares, e sugere os termos tumor neuroendócrino ou tumor endócrino para definição destas neoplasias (KLOPPEL et al. 2004).

A exata incidência dos tumores neuroendócrinos é variável entre diversos estudos, acometendo 1 a 3/100.000 indivíduos (ROTHENSTEIN et al. 2008), representando 0,49% de todos os cânceres (MODLIN et al. 2003). Nos últimos 30 anos

está havendo um aumento da incidência desta neoplasia, a uma taxa de 6% ao ano, possivelmente pela melhora nos métodos diagnósticos e maior conhecimento destas lesões pelos profissionais de saúde (GUSTAFSSON et al. 2008). Em razão de seu curso indolente, a incidência real possivelmente é subestimada. A análise de espécimes cirúrgicos e produto de autópsias, em uma série sueca, revelou uma incidência de 8,4/100.000 indivíduos (KULKE 2007). O sexo feminino é mais acometido que o masculino, com uma incidência de 2/100.000 homens contra 2,4/100.000 mulheres (HEMMINKI e LI 2001).

Tendem a incidir na quinta década de vida, entretanto, esta faixa etária é variável com o sítio do tumor, visto que os tumores do apêndice cecal acometem pacientes entre a terceira e quarta décadas (MODLIN et al. 2003). Os tumores neuroendócrinos são prevalentes no trato gastrointestinal (67,5%) e no trato respiratório (25,3%), sendo que em 10% dos casos não se identifica o tumor primário. Dentro do sistema digestivo, geralmente, tem origem no intestino delgado (41,8%), seguido pelo reto (27,4%) e estômago (8,7%) (MODLIN et al. 2003).

As informações a respeito de fatores de risco são escassas e a maioria destes tumores são esporádicos, entretanto, podem fazer parte de algumas síndromes hereditárias, tais como: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1); Von Hippel-Lindau; e neurofibromatose tipo 1 (ZIKUSOKA et al. 2005). História familiar é relatada em menos de 1% dos casos, mas o risco relativo de desenvolver tumor carcinóide, para um indivíduo com um parente portador de primeiro grau, é de 3,6; aumentando para 12 vezes na presença de dois parentes de primeiro grau acometidos (ZUETENHORSET e TAAL 2005).

Embora considerados neoplasias com evolução indolente, os tumores neuroendócrinos tendem a desenvolver comprometimento metastático à distância com relativa frequência. Acometimento este responsável por redução na sobrevida dos pacientes, acompanhada por comprometimento na sua qualidade de vida.

O fígado é o órgão mais acometido pelas metástases à distância. Estima-se que 50% a 95% dos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos desenvolverão metástase hepática e 80% dos pacientes, com doença neste órgão, morrem em 5 anos (YAO et al. 2001). O fígado, frequentemente, é o único sítio de disseminação à distância (MODLIN et al. 2005).

Não há um consenso sobre qual a melhor forma de tratar os pacientes portadores de metástase hepática originária de tumores neuroendócrinos. Em razão da raridade e da heterogeneidade clínica e biológica destas neoplasias, há uma escassez de estudos randomizados sobre estas na literatura médica.

Seus fatores prognósticos são complexos e interligados, tornando-se difícil prever sua evolução e resposta ao tratamento. Diversos estudos têm investigado o papel prognóstico de marcadores moleculares, tais como: expressão do Ki-67, p53, de oncoproteínas e moléculas de adesão celular.

Nas duas últimas décadas tem havido uma preponderância de trabalhos procurando correlacionar o índice de proliferação do Ki-67 e a imunomarcação para o p53, ao prognóstico dos tumores neuroendócrinos.

Em nosso trabalho serão pesquisados fatores clínicos, histológicos e moleculares nos pacientes submetidos à hepatectomia, devido à metástase hepática originária de tumores neuroendócrinos, com a finalidade de determinar fatores prognósticos que

possam auxiliar na seleção dos pacientes que poderão beneficiar-se do tratamento cirúrgico. Além do fato de que poucos estudos pesquisaram marcadores moleculares diretamente nas metástases hepáticas; neste trabalho será analisada a expressão da proteína Ki-67 e do gene supressor de tumores p53, nos produtos de ressecção das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo determinar os fatores prognósticos clínicos, histológicos, biológicos e moleculares, que possam ter impacto na mortalidade, morbidade e sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar o índice de proliferação celular do Ki-67 e a imunomarcagem para o p53, com a sobrevida global e a sobrevida livre de doença;
- Identificar fatores clínicos, histológicos e moleculares associados ao aumento da morbidade e mortalidade;
- Determinar fatores clínicos, histológicos e moleculares relacionados à sobrevida global e à sobrevida livre de doença.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os tumores neuroendócrinos (TNE) constituem um grupo heterogêneo e incomum de neoplasias com história natural variável, crescimento lento e, frequentemente, uma evolução indolente. Caracterizam-se pela capacidade de sintetizar, armazenar e secretar substâncias hormonais e aminas vasoativas, que estão diretamente relacionados às suas manifestações clínicas (ROTHENSTEIN et al. 2008).

WILLIAMS e SANDLER, em 1963, classificaram os tumores neuroendócrinos de acordo com a sua origem embriológica em: originários do intestino anterior - “Foregut”; do intestino médio - “Midgut”; e do intestino posterior - “Hindgut”. Os classificados como originários do intestino anterior agrupam aqueles que têm sua origem no pulmão; timo; estômago; esôfago; duodeno ou pâncreas. Já os do intestino médio originam-se do jejuno; íleo; apêndice cecal ou cólon proximal. E os do intestino posterior situam-se no cólon distal ou reto. Esta classificação é baseada na vascularização intestinal, isto é, o intestino anterior é vascularizado pelo tronco celíaco, o intestino médio, pela artéria mesentérica superior e o intestino posterior, pela artéria mesentérica inferior. Entretanto, esta classificação reúne em um mesmo grupo tumores com características clínicas e prognósticas diferentes, de modo que em estudos clínicos esta deve ser evitada (ARNOLD 2005).

Os TNE podem ser subdivididos em funcionantes e não funcionantes de acordo com a capacidade de produção e secreção de produtos biologicamente ativos. A secreção de hormônios e aminas vasoativas pelos tumores funcionantes leva a uma

miríade de formas de apresentação clínica, no entanto, somente 10% dos tumores neuroendócrinos são funcionantes (TOMASSETTI 1999).

Em 2000 a OMS classificou os tumores neuroendócrinos em: tumores neuroendócrinos bem diferenciados (evolução benigna e evolução incerta); carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (baixo grau de malignidade); e carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (alto grau de malignidade). Esta classificação é baseada em vários critérios: tamanho do tumor; índice mitótico; índice proliferativo (Ki-67); invasão vascular; invasão da parede do órgão; diferenciação histológica; presença de metástase à distância; necrose; e secreção de produtos biologicamente ativos (KLOPPPEL et al. 2004). Esta classificação foi subdividida com base na localização e biologia tumoral para, com isso, auxiliar na programação terapêutica e no estabelecimento do prognóstico (ARNOLD 2005).

As manifestações clínicas dos tumores neuroendócrinos dependem do sítio de origem do tumor primário, da presença ou ausência de metástases e da atividade biológica da neoplasia. Na maioria dos casos são tumores pequenos, assintomáticos e de evolução indolente. Os tumores gástricos e duodenais raramente produzem sintomas, sendo na maioria das vezes um achado incidental em endoscopias (PLOCKINGER et al. 2004). As lesões do intestino delgado são geralmente assintomáticas, sendo um achado de autópsia ou diagnosticadas após o aparecimento de doença metastática. Estas lesões podem produzir uma reação desmoplásica no mesentério, ocasionando fibrose, obstrução e infarto intestinal. Os sintomas mais comuns dos tumores de intestino delgado são: dor abdominal intermitente (51%); obstrução intestinal (31%); e sangramento (11%) (SOGA 1997b). Os tumores do apêndice são incidentalmente diagnosticados em produtos de

apendicectomia por apendicite. As lesões do intestino grosso são assintomáticas até o desenvolvimento de grandes tumores acompanhados de doença metastática. No reto estas neoplasias são na maioria dos casos um achado dos procedimentos endoscópicos, entretanto, podem ocasionar sangramento (39%); constipação (17%); e diarreia (12%) (SOGA 1997a).

Os tumores pancreáticos são divididos em não funcionantes e funcionantes, os primeiros representando 40%, em um achado incidental. Os tumores funcionantes produzem sintomas na dependência das substâncias secretadas; os insulinomas, que compreendem 25% dos casos, ocasionam sintomas de hipoglicemia; os gastrinomas, responsáveis por 15%, secretam gastrina e causam a síndrome de Zollinger-Ellison que se caracteriza por múltiplas lesões ulcerosas e diarreia. Os vipomas, somatostatínomas e glucagonomas são responsáveis pelos 15% restantes. Os vipomas produzem peptídeo intestinal vasoativo causando a síndrome de Werner-Morrison, caracterizada por diarreia profusa, hipocalcemia e acloridria. Os glucagonomas, que secretam glucagon, produzem eritema migratório necrolítico, estomatite e diabetes mellitus. Por fim, o somatostatínoma que produz somatostatina tende a ocasionar colelitíase, esteatorréa e diabetes mellitus (PLOCKINGER et al. 2004).

A síndrome carcinóide é uma manifestação hormonal dos tumores carcinóides, e sua presença está associada a um pior prognóstico. Os principais sintomas são rubor (78%); diarreia (67%); asma/broncoespasmo (10%); comprometimento cardíaco (33%) (SOGA et al. 1999). Esta ocorre somente quando concentrações significativas dos produtos hormonais secretados pelos tumores alcançam a circulação sistêmica e, na maioria das vezes, está associado à doença metastática, sobretudo, no fígado, entretanto,

também, podem ser ocasionadas por extensa doença linfonodal retroperitoneal (SOGA et al. 1999). Em razão de os tumores do intestino médio serem os que mais metastatizam eles são responsáveis por 75% a 87% das síndromes carcinóides. Tumores do intestino anterior (2 a 9%) e intestino posterior (1 a 8%) desenvolvem esta síndrome com menor frequência (FELDMAN 1987).

O comprometimento cardíaco é uma complicação tardia e ocorre em 2% a 3% dos paciente portadores de tumores neuroendócrinos, e 25% a 50% daqueles que desenvolvem síndrome carcinóide (NIEDERHUBER e FOJO 2006). Caracteristicamente, há o acometimento das válvulas cardíacas direitas, tricúspide e pulmonar. Sua patogênese está relacionada à fibrose induzida pelos altos níveis de serotonina liberados pelos tumores (ZUETENHORSET e TAAL 2005). A realização de ecocardiografia, sobretudo em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgico, é recomendável.

Os pacientes portadores de tumores neuroendócrinos têm um risco aumentado de desenvolver uma segunda neoplasia não endócrina, de maneira sincrônica ou metacrônica. MODLIN et al. (2003), em seu estudo com 20 anos de seguimento e uma população composta por 150 pacientes portadores de tumores neuroendócrinos gastrointestinais, observaram que 22% desenvolveram tumor não endócrino de maneira sincrônica, e 10% da forma metacrônica. GERSTLE et al. (1995), em um estudo com 69 pacientes, demonstraram que 42% apresentaram um segundo primário sincronicamente e 4%, metacronicamente.

O sítio mais comum de crescimento destes tumores secundários é o trato gastrointestinal, usualmente adenocarcinomas, principalmente localizados no cólon e reto

(GUSTAFSSON et al. 2008). Este fato é, possivelmente, explicado pela produção de fatores de crescimento pelo tumor carcinóide, que promovem alterações fenotípicas nas células susceptíveis e induz à transformação neoplásica. Cerca de 2% das lesões neuroendócrinas são multicêntricas, no entanto, isso ocorre em 33% dos pacientes com lesões de intestino delgado (KATONA et al. 2006).

Embora os tumores neuroendócrinos sejam, geralmente, indolentes e de crescimento lento, quando comparados aos carcinomas, metástases podem ocorrer tornando o prognóstico ruim. Séries de tumores neuroendócrinos demonstram que 17% a 27% apresentaram doença regional e 17% a 74% comprometimento metastático à distância (ROTHENSTEIN et al. 2008). MODLIN et al. (2003) demonstraram que 12,9% e 19% dos pacientes apresentaram doença regional e à distância, respectivamente.

O fígado é o órgão mais acometido pelas metástases à distância. Estima-se que 50% a 95% dos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos desenvolverão metástase hepática e 80% dos pacientes com doença neste órgão morrem em 5 anos (YAO et al. 2001). Metástase hepática pode ocorrer em 46% a 93% dos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos e podem envolver grandes porções do fígado antes de tornar-se sintomáticos (CHAMBERLAIN et al. 2000).

O fígado frequentemente é o único sítio de disseminação à distância (MODLIN et al. 2005). As metástases hepáticas originárias dos tumores neuroendócrinos podem ocasionar sintomatologia importante, uma vez que o fígado não poderá metabolizar os produtos secretados por estas lesões (NAVE et al. 2001). A morbidade relacionada à síndrome carcinóide e a outras endocrinopatias pode levar a um importante comprometimento na qualidade de vida dos pacientes (NORTON 2005).

Estas metástases apresentam um padrão de crescimento intra-hepático, raramente, envolvem grandes vasos ou ductos biliares, o que torna possível a sua ressecção cirúrgica e, poucas vezes, ocasionam insuficiência hepática (SARMIENTO e QUE 2003). Dentre todas as metástases hepáticas, 10% são de origem neuroendócrina, este acometimento, em 90% das vezes, é multifocal e bilobar (SUTCLIFFE et al. 2004). O mais importante preditor de pior sobrevida em pacientes com tumor neuroendócrino é a metástase hepática (MADEIRA et al. 1998; NORTON e JENSEN 2004).

A extensão do acometimento hepático correlaciona-se com a sobrevida (YU et al. 1999). NORTON e JENSEN (2004), estudando 212 gastrinomas seguidos por ao menos 10 anos, demonstraram que os pacientes os quais não apresentavam metástase hepática tinham 95% de sobrevida em 20 anos, ao contrário daqueles com acometimento hepático que apresentaram 15% de sobrevida em 10 anos.

A propensão para disseminação secundária varia de acordo com o sítio primário da neoplasia, destacando-se o ceco (81,5%), o pâncreas (71,9%) e o intestino delgado (58,3%) como principais fontes (MODLIN et al. 2003). Metástases em outras localizações também poderão ocorrer, sendo os ossos acometidos em 10% a 20% dos pacientes. As metástases no sistema nervoso central (SNC) são menos comuns, acometendo 6% dos pacientes (NIEDERHUBER e FOJO 2006).

O tratamento dos tumores neuroendócrinos pode ser subdividido em dois: o manejo da doença locorregional e da doença à distância.

Na doença locorregional a ressecção cirúrgica é o único tratamento que pode proporcionar a cura. A extensão da ressecção deve ser individualizada, pois a

probabilidade de disseminação metastática está relacionada ao tamanho, profundidade de invasão do órgão e ao sítio de origem da lesão.

Em pacientes portadores de tumores neuroendócrinos metastáticos os objetivos do tratamento são: a melhora da qualidade de vida através do alívio dos sintomas ocasionados pelo tumor ou pelas substâncias por eles produzidas, e o aumento da sobrevida. Existem diversas modalidades terapêuticas que são utilizadas para alcançar estes objetivos, destacando-se a ressecção cirúrgica, a quimioterapia, os análogos da somatostatina, a embolização arterial e a ablação por radiofrequência. Entretanto, não há consenso sobre a melhor forma de tratamento destes pacientes, visto que não dispomos na literatura médica de estudos randomizados controlados.

A presença de metástase para o fígado é um importante preditor de sobrevida (NORTON 2005) e sua ressecção constitui a única terapia potencialmente curativa. Enquanto em pacientes portadores de metástases hepáticas não tratadas a sobrevida é de 20% a 40% em 5 anos (CHEN et al. 1997), numerosos trabalhos têm demonstrado elevação desta sobrevida para 50% a 90% em 5 anos nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica das metástases (CHAMBERLAIN et al. 2000). O alívio dos sintomas é alcançado em 90% dos casos.

Os pacientes submetidos à ressecção completa apresentaram uma recidiva de 76% em 5 anos com média de 30 meses, já os ressecados de forma incompleta desenvolveram recorrência em 91% no período de 5 anos, com média de 14 meses, com 84% das recidivas ocorrendo em 5 anos e 94% em 10 anos, segundo estudo realizado por SARMIENTO et al. (2003). NAVE et al. (2001) demonstraram uma significativa diferença na sobrevida em 5 anos entre pacientes submetidos à ressecção R0 (86%) e R2

(26%) e concluíram que o aumento na taxa de sobrevida em 5 anos e o alívio dos sintomas, após a ressecção do tumor primário e de suas metástases, demonstram que a intervenção cirúrgica deva ser o tratamento de escolha para estes tumores. CHAMBERLAIN et al. (2000), demonstraram taxa de sobrevida superior nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica (76% em 5 anos), quando comparada aos pacientes tratados com medicamentos. NORTON et al. (2003), em um estudo retrospectivo em que foram avaliados 16 pacientes portadores de metástase hepática originárias de tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal, todos submetidos à ressecção completa das lesões, demonstraram sobrevida de 82% em 5 anos. Os autores concluíram que a ressecção da doença hepática e extra-hepática pode ser seguramente realizada, resultando em aumento da sobrevida e alívio dos sintomas, e também que a cirurgia deve ser a primeira opção de tratamento para estes pacientes.

A ressecção hepática em tumores neuroendócrinos metastáticos é segura, quando realizada em centros especializados, controlando os sintomas na maioria dos pacientes. A citorredução prolonga a sobrevida, embora a recidiva seja esperada. A ressecção hepática é justificada por seus efeitos na qualidade de vida e, também, na sobrevida (SARMIENTO et al. 2003; QUE et al. 1995). A redução tumoral leva à diminuição da necessidade de medicação para o controle dos sintomas nos pacientes com doença avançada (SARMIENTO et al. 2003).

A maioria dos pacientes torna-se resistente aos análogos da somatostatina após intervalo médio de 12 meses, para os carcinóides e de 3 meses, para os tumores neuroendócrinos pancreáticos (QUE et al. 1995). SARMIENTO et al. (2003), em seu estudo, demonstraram sobrevida semelhante entre pacientes sintomáticos e

assintomáticos, sobrevida em 5 anos de 60% nos sintomáticos e de 61% nos assintomáticos, reforçando a indicação de tratamento agressivo também no grupo de pacientes sem sintomas. SOREIDE et al. (1992) demonstraram que pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora, incluindo re-hepatectomias, obtiveram aumento de 3 a 4 vezes da sobrevida média, quando comparada com pacientes não submetidos ao tratamento cirúrgico, embora as taxas de complicações (33%) e mortalidade (9%) tenham sido elevadas, sendo a sobrevida de 216 meses para os pacientes submetidos à citorredução e de 48 meses, sem o tratamento agressivo.

Avanços na anestesia, técnica cirúrgica e nos cuidados peri-operatórios têm resultado em taxas de mortalidade inferiores a 4% nas ressecções hepáticas maiores (HODUL et al. 2006). O preciso manejo depende da localização e extensão do comprometimento hepático (MODLIN et al. 2005).

A cirurgia associada à ablação por radiofrequência tem sido um efetivo e seguro método de terapia citorrredutora, nos pacientes com acometimento extenso do parênquima hepático. Terapia citorrredutora agressiva deve ser considerada em todos os pacientes sintomáticos, nos quais 90% de suas lesões possam ser seguramente removidas, alcançando, dessa forma, alívio dos sintomas e aumento da sobrevida (PLOCKINGER et al. 2004).

Diversas características tornam os tumores neuroendócrinos atrativos para a terapia citorrredutora: um lento período de duplicação; o sítio mais comum de acometimento metastático dos tumores neuroendócrinos é o fígado, permanecendo este como o único foco de doença metastática por longo período de tempo; o padrão de crescimento dentro do parênquima hepático favorece a ressecção, pois o tumor raramente

envolve ou invade a via biliar, vasos intra-hepáticos ou estruturas peri-hepáticas. A maioria dos pacientes tem parênquima hepático preservado, para manter a função hepática adequada após a ressecção. Por fim, a melhora importante da sintomatologia leva a ganho na sobrevida (BYRON et al. 2007).

As contraindicações para a ressecção de metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos são: presença de comorbidades; doença intra-hepática rapidamente progressiva; doença extra-hepática irresssecável; e nos casos em que a ressecção resulte em parênquima hepático residual insuficiente (CLARY 2006).

Nos pacientes que apresentam sintomas devido à liberação de substâncias produzidas pelos tumores neuroendócrinos, a somatostatina interfere na secreção de hormônios e neurotransmissores, através da ativação de receptores de membrana, sendo sua meia-vida curta (2-4 minutos), o que impede o seu uso na prática clínica. Os análogos da somatostatina apresentam uma maior meia-vida, destacando-se o octreotídeo. Estes fármacos podem induzir alívio dos sintomas em até 80% dos pacientes (ZUETENHORSET e TAAL 2005). A cintilografia positiva, com octreotídeo marcado (octreoscan), pode predizer a resposta ao tratamento com estes análogos. Em adição ao alívio dos sintomas, também, têm sido reportado uma redução na taxa de crescimento induzida pelos análogos, entretanto, este decréscimo no tamanho do tumor é raramente observado (GUSTAFSSON et al. 2008). Infelizmente após 9 a 12 meses de tratamento, a maioria dos tumores desenvolvem resistência a estes medicamentos e os pacientes experimentam a recidiva dos sintomas (NIEDERHUBER e FOJO 2006).

As drogas quimioterápicas são pouco efetivas contra estes tumores, em parte pela atividade proliferativa reduzida dos tumores neuroendócrinos, e ao alto grau de

diferenciação tumoral. Sua principal indicação reside nos tumores pouco diferenciados (ZUETENHORSET e TAAL 2005). Estudos com fluoracil, estreptozontocina ou doxirrubicina têm demonstrado taxa de resposta de 20% (KULKE 2007). São mais efetivos nas lesões pancreáticas.

O tratamento através da radiologia intervencionista é baseado no fato de 80% do fluxo sanguíneo destes tumores originarem-se da artéria hepática, e o parênquima hepático normal é suprido pela veia porta, de modo que a oclusão seletiva da artéria hepática resultará na isquemia tumoral, entretanto, este efeito tem sido temporário, visto que os tumores hepáticos têm capacidade de desenvolver vasos colaterais. O alívio dos sintomas ocorre em 50% a 60% dos pacientes com duração média de 4 a 12 meses (HODUL et al. 2006). Pacientes com mais de 80% do fígado comprometido ou com oclusão da veia porta não são candidatos a este tratamento pelo risco de falência hepática. Efeitos colaterais incluem: dor abdominal (50-60%); náuseas e vômitos (50-70%); mais raramente poderá ocorrer insuficiência renal ou hepática (NIEDERHUBER e FOJO 2006).

As metástases hepáticas podem ser tratadas através da ablação por radiofrequência, esta técnica utiliza um eletrodo que é introduzido no tumor guiado por ultrassonografia ou tomografia, o qual gera uma corrente alternada de alta frequência, levando à necrose de coagulação induzida pelo calor gerado. Pode ser realizado por via laparoscópica, percutânea ou cirúrgica. Alívio dos sintomas ocorre em 95% dos pacientes com média de duração de 10 meses (WESSELS e SCHELL 2001). Complicações incluem: dor; febre; abscesso hepático; e lesão da via biliar. Recidiva ocorre em 2,2% a 6% nas lesões maiores que 5 cm (CURLEY 2001). A radiofrequência

pode ser usada em associação com a ressecção cirúrgica, aumentando o número de pacientes selecionados para o tratamento cirúrgico (SARMIENTO et al. 2003).

A última publicação da Associação Americana de Combate ao Câncer (AJCC), de 2002, exclui os tumores neuroendócrinos da classificação TNM. Como alternativas para estas neoplasias o *National Cancer Institute* (NCI) e *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) têm usado a seguinte terminologia: localizado para lesões confinadas ao órgão de origem, regional quando da presença de invasão a órgãos adjacentes ou acometimento linfático regional e distante para caracterizar o acometimento metastático sistêmico (MODLIN et al. 2003).

Segundo MODLIN et al. (2003), a sobrevida global em 5 anos para todos os tumores neuroendócrinos foi 67,2%; quando estratificaram de acordo com o estadiamento da doença, verificaram que as lesões localizadas apresentavam 78,2%, as regionais 71,7% e à distância 38,5% de sobrevida em 5 anos. Se os tumores forem agrupados conforme a sua origem embriológica, esta sobrevida fica assim demonstrada: intestino anterior 69,6%, intestino médio 60,8% e intestino posterior 88,3%. De acordo o sítio do tumor primário observaram as seguintes sobrevidas: estômago 63%, intestino delgado 61%, pâncreas 37,5%, cólon 61,8%, apêndice cecal 71% e reto 88,3%.

Os fatores que determinam o curso clínico e a resposta dos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos são complexos e interligados. Estes incluem fatores relacionados ao estadiamento dos tumores; aos indicadores histológicos e histoquímicos; às manifestações clínicas; e aos marcadores bioquímicos.

Diversos estudos na literatura internacional enfatizam a importância do sítio de origem do tumor como indicador prognóstico (MODLIN et al. 2003; SOGA 2003). No

geral, os tumores originários do reto e apêndice apresentam sobrevida superior aos situados no intestino delgado, estômago e cólon.

O tamanho do tumor primário tem sido correlacionado com a prevalência de metástase tanto linfonodal quanto à distância. As lesões menores que 1 cm apresentam risco de metástase linfonodal de até 12% e à distância, até 5%. Já os tumores com mais de 2 cm demonstram risco de acometimento linfonodal variando 33% a 85% e à distância, 39% a 47% (KOURA et al. 1997; RORSTAD 2005).

A presença de metástases tem sido associada com uma redução da sobrevida em 5 anos, que varia de 34% a 60% (KOURA et al. 1997; MODLIN et al. 2003). Metástase à distância, mais comum para o fígado, confere pior prognóstico que aquelas para linfonodos regionais. A extensão do acometimento metastático é um preditor de sobrevida, JANSON et al. (1997), demonstraram que pacientes portadores de cinco ou mais metástases hepáticas apresentam menor sobrevida que aqueles com menor comprometimento hepático.

Com relação às características histopatológicas, os critérios mais importantes associados ao maior grau de malignidade e pior prognóstico são: invasão da camada muscular própria ou além; invasão vascular sanguínea ou linfática; grau de atípia celular; necrose; e o índice mitótico (KOURA et al. 1997; SHEBANI et al. 1999; RORSTAD 2005).

Aproximadamente 30% dos tumores neuroendócrinos são diagnosticados incidentalmente e apresentam uma sobrevida livre de doença superior às de lesões sintomáticas. A prevalência da síndrome carcinóide entre pacientes com tumores neuroendócrinos é de 7,7%, pacientes que apresentam doença metastática para qualquer

sítio desenvolvem a referida síndrome em 19% (SOGA 2003). Aproximadamente 90% dos pacientes com síndrome carcinóide por tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal têm demonstrado metástases que produzem grande quantidade de hormônios e aminas vasoativas, que superam o metabolismo hepático e alcançam a circulação sistêmica. Desse modo, a manifestação da síndrome denota tumores mais avançados e com pior prognóstico. O comprometimento cardíaco é outro fator limitante na evolução dos pacientes. A presença e gravidade da doença cardíaca, particularmente disfunção tricúspide, está associada com decréscimo na sobrevida (PELLIKKA et al. 1993; WESTBERG et al. 2001)

BETTINI et al. (2008), analisando os fatores prognósticos em 180 pacientes portadores de tumores neuroendócrinos pancreáticos não funcionantes, demonstraram uma sobrevida mediana de 116,4 meses, com sobrevida em 5, 10 e 15 anos de 67%, 49,3% e 32,8%, respectivamente. Os preditores de mortalidade na análise multivariada foram: tumores pouco diferenciados; acometimento linfonodal; metástase hepática; perda de peso; e Ki-67>5% no tecido tumoral.

CLIFFORD et al. (2008), demonstraram que o grau histológico foi associado com pior sobrevida global e sobrevida livre de doença. As variáveis associadas à sobrevida global foram: grau histológico (alto grau média de 6 meses, grau intermediário média de 63 meses); tamanho da maior lesão hepática superior a 6,5 cm (média de 49 meses X 137 meses); tumor primário maior que 3 cm (média de 59 meses X 137 meses). As variáveis associadas à sobrevida livre de doença foram: grau histológico (5 meses para alto grau, 14 meses para grau intermediário e 26 meses para baixo grau); incapacidade para ressecção macroscópica completa (17 meses X 26 meses), tumor hepático > 6,5cm (12

meses X 30 meses). Concluíram que a determinação pré-operatória do grau histológico da metástase hepática, através da biópsia com agulha fina, poderá aumentar a capacidade de selecionar os pacientes mais indicados para serem submetidos à ressecção cirúrgica de suas metástases, excluindo o pequeno grupo de pacientes portadores de doença de alto grau que não se beneficiariam da cirurgia.

Atualmente, possíveis marcadores moleculares de prognósticos, tais como a expressão do Ki-67, p53, de oncoproteínas e moléculas de adesão celular, têm sido avaliados para predizer prognóstico e definir a conduta terapêutica. Diversas pesquisas têm focalizado o marcador de proliferação celular Ki-67 e o gene supressor tumoral p53.

O Ki-67 é uma proteína nuclear de alto peso molecular estruturalmente associada à cromatina para desenvolver função na proliferação celular. Está presente nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular, e ausente nas células quiescentes ou na fase G0.

O anticorpo monoclonal contra a proteína Ki-67 foi obtido por GERDES et al. em 1983, em um estudo cujo objetivo era produzir um anticorpo contra antígenos nucleares específicos de células de Hodgkin e Reed-Sternberg. No entanto, observaram que tal anticorpo só reagia com um antígeno nuclear de células em proliferação. Realizaram então, um estudo com estes anticorpos em tecidos normais e neoplásicos. Nos tecidos normais as características da marcação obtida coincidiram com a marcação das células em proliferação, realizada por métodos de incorporação de precursores do DNA. O número de células tumorais positivas para o anticorpo anti Ki-67, também, coincidiam com o índice de proliferação estimado dos tumores malignos analisados.

O índice de proliferação Ki-67 refere-se à porcentagem de células que são positivas para este antígeno em um fragmento do tumor. Estima-se que o índice Ki-67 é

o melhor marcador de proliferação celular, por não estar associado ao processo de reparo do DNA. Este índice tem sido utilizado pela Organização Mundial de Saúde para classificar os tumores neuroendócrinos: tumor endócrino bem diferenciado Ki-67 menor que 2%, carcinoma endócrino bem diferenciado Ki-67 entre 2 % e 15%, e carcinoma endócrino pouco diferenciado Ki-67 maior que 15%.

No presente trabalho será utilizado este marcador de proliferação celular, pois diversos estudos têm suportado a utilidade do índice de proliferação Ki-67 como indicador de prognóstico em diversos tumores, incluindo os neuroendócrinos, correlacionando-o com o tamanho do tumor primário , invasão linfática , presença de metástase (SHIMIZU et al. 2000) e menor sobrevida (AMARAPURKAR et al. 2003).

Muitos trabalhos têm demonstrado a utilidade deste índice para o planejamento terapêutico, sobretudo quanto à indicação de quimioterapia mais precoce para as lesões com índices mais elevados que denotam tumores menos diferenciados (VILAR et al. 2007). OHIKE e MOROHOSHI em 2005 avaliaram o impacto no prognóstico de diversos fatores histológicos, incluindo o Ki-67, para identificar tumores endócrinos pancreáticos com risco aumentado de metastatização. Demonstraram que tumores metastáticos apresentavam maior índice de Ki-67 que os não metastáticos.

HOTTA et al. em 2006, através de seu estudo sobre a utilidade do Ki-67 em prever potencial metastático de tumores carcinóides retais, demonstraram que a taxa de Ki-67 foi um confiável parâmetro histológico para prever evolução metastática dos carcinóides retais. A taxa de Ki-67 do grupo metastático foi superior ao não metastático. O Ki-67 >1,5% foi superior a outros parâmetros histológicos, tais como: profundidade de invasão, variação do tamanho nuclear, grau de permeação vascular. Também baseado no

fato de que existe na literatura uma escassez de estudos em que este marcador é pesquisado na metástase, neste trabalho será correlacionado o prognóstico dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases hepáticas dos tumores neuroendócrino com os índices de Ki-67 no tecido tumoral metastático.

A proteína nuclear p53 desempenha papel central na regulação de diferentes vias de sinalização que controlam as respostas celulares aos danos ao DNA, sendo considerada “o guardião do genoma”(LANE 1992). Esta fosfoproteína é uma reguladora transcricional induzida em resposta aos danos ao DNA, e quando ativada desencadeia uma série de eventos que culmina com o reparo da lesão ou pode levar à parada do ciclo celular, ou ainda induzir apoptose (FONTANINI et al. 1998).

É necessário que o p53 esteja presente na sua forma ativa para desempenhar suas funções protetoras, porém mutações podem ocorrer na região do DNA, que codifica a proteína, e alguma delas alteram a estrutura molecular em pontos chaves, de forma que o p53 torna-se inativo (CARBONE et al. 1994; SILVA 2004). O p53 mutado é inativo, não sendo mais eficaz na vigilância dos processos de duplicação e transcrição, concorrendo portanto para que fenômenos oncogenéticos obtenham êxito (VOGELSTEIN e KINZLER 1993).

Esta proteína em situações normais apresenta uma meia-vida muito curta, seus baixos níveis nos tecidos normais são mantidos por mecanismos que garantem a sua rápida degradação. Através de ensaios imunoistoquímicos pode-se detectar a proteína p53 mutante em tumores, uma vez que esta adota uma conformação mais resistente à degradação do que a proteína selvagem, apresentando níveis aumentados nas células tumorais que possuem a mutação do gene desta proteína (WEINBERG 2008).

Mutações neste gene supressor tumoral são as alterações genética mais encontrada nos cânceres humanos. Aproximadamente 50% dos tumores malignos humanos possuem mutações no gene TP53. Alterações genéticas deste gene, como as mutações e deleções, ocasionam o acúmulo nuclear da proteína p53. A p53 encontrada nos tumores, geralmente, apresenta substituições de aminoácidos, isso permite que a p53 mutante interfira com a p53 selvagem, com a qual forma complexos tetrâmericos (WEINBERG 2008).

A pesquisa da expressão da proteína p53 no presente estudo baseia-se no fato de que diversos estudos na literatura demonstram correlação entre a positividade para a esta proteína e o tamanho do tumor primário, aneuploidia e presença de metástases em diversos tumores, dentre eles os neuroendócrinos (TOMITA 1997). SUTCLIFFE et al. em 2004, através de estudo sobre o manejo da metástase hepática de tumores neuroendócrinos, correlacionaram o acúmulo nuclear de p53 com maior agressividade tumoral. MOYANA et al. em 2000, demonstraram que o Ki-67 e o p53 complementados pela graduação histológica podem ser usados como indicadores prognósticos. Poucos estudos avaliaram a expressão desta proteína diretamente nas metástases. A frequência de mutações no gene TP53 é menor nos tumores neuroendócrinos quando comparada com outras neoplasias, entretanto, a superexpressão da p53 em pacientes com tumores neuroendócrinos parece conferir uma maior agressividade, com consequente pior prognóstico (TOMITA 1997).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

O presente trabalho é um estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de metástase hepática de tumor neuroendócrino, tratados no Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A.C.Camargo, submetidos à ressecção cirúrgica com intuito curativo.

Para isso, utilizou-se um banco de dados do período compreendido entre janeiro de 1997 e dezembro de 2007, com 22 pacientes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão: pacientes portadores de metástase hepática originária de tumor neuroendócrino comprovada histologicamente, submetidos à ressecção hepática com intenção curativa; disponibilidade de material em condições adequadas no Departamento de Anatomia Patológica, para elaboração de novos cortes para estudo imunoistoquímico.

A coleta de dados foi realizada prospectivamente de acordo com protocolo padronizado, a partir de prontuários armazenados no SAME (Serviço de Arquivo Médico Estatístico) desta instituição, com a avaliação de material parafinado e estocado no Departamento de Anatomia Patológica, que servirá para as reações imunoistoquímicas.

Dados demográficos, características do tumor primário e das metástases, assim como achados operatórios e patológicos foram utilizados para a definição dos seguintes parâmetros, para análise de prognóstico: idade; gênero; sintomas; extensão da hepatectomia; ressecção hepática completa (R0) ou incompleta (R1); necessidade de

transusão sanguínea peri-operatória; presença de complicações pós-operatórias imediatas, mediatas e tardias; presença de doença metastática extra-hepática; apresentação clínica das metástases hepática (Sincronicidade X Metacronicidade); distribuição das metástases (Bilobar X Unilobar); tratamento complementar; número e tamanho das metástases hepáticas; sítio do tumor primário; grau de diferenciação histológica; estadiamento tumoral; números de cirurgias; desenvolvimento de recorrência ou recidiva; índice do Ki-67 e pesquisa do p53 no tecido tumoral metastático hepático; e morbimortalidade.

Características dos pacientes, do tecido tumoral e dos procedimentos cirúrgicos foram avaliadas e correlacionadas com: morbimortalidade; sobrevida global; e sobrevida livre de doença.

O tamanho, número, localização e extensão das metástases hepáticas foram definidos por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do abdômen, mapeamento radioisotópico com octerotide marcado (octreoscam), e em um caso foi realizado Pet-ct. Palpação minuciosa do fígado e ultrassonografia intra-operatória foram realizadas em todos os pacientes para avaliação de metástases não detectadas pelos métodos de imagem realizados na investigação pré-operatória, além disso, o exame foi útil para a definição da conduta operatória. Os relatórios cirúrgicos foram revistos para determinar a localização, extensão do envolvimento hepático e o tipo de ressecção hepática realizada.

Pacientes foram considerados apresentando doença sincrônica quando a identificação da metástase hepática e do tumor primário foram simultâneos, ou se detectada dentro de 6 meses do diagnóstico do tumor primário. Também foi assumido

como sincrônico quando a lesão primária não foi encontrada durante o período de observação. Doença metacrônica foi definida quando a metástase tornou-se aparente no período superior a 6 meses da detecção do tumor primário.

As nomenclaturas da localização e do tipo de ressecção hepática foram baseadas na classificação de Brisbane definida em 2000 (STRASBERG 2005). Ressecção hepática maior foi classificada quando três ou mais segmentos foram ressecados - Hepatectomia direita (segmentos V, VI, VII, VIII); hepatectomia esquerda (segmentos II, III, IV); trissectomia direita (segmentos IV, V, VI, VII, VIII); trissectomia esquerda (segmentos II, III, IV, V, VIII). Segmentectomias, enucleações, ressecções em cunha foram classificadas como ressecção hepática menor. Simultaneamente o tumor primário foi ressecado em 11 pacientes.

Pacientes com margens negativas e sem evidências de doença residual macroscópica foram considerados como tendo sido submetidos à ressecção completa (R0), ressecção que resultou em margens coincidentes com a área de secção ou doença residual microscópica foram classificadas como (R1).

Ressecção hepática em dois tempos foi realizada nos pacientes que apresentaram metástase hepática bilobar não passível de ressecção em um só tempo cirúrgico. Nestes, foi realizada ligadura de um ramo da veia porta com a finalidade de ocasionar a hipertrofia do fígado remanescente, possibilitando a remoção de todas as metástases hepáticas. Esta técnica foi realizada em 2 pacientes.

Re-hepatectomia foi realizada nos pacientes que evoluíram com recidiva hepática, em que a avaliação pré-operatória demonstrou ser possível a ressecção completa das lesões secundárias, 4 pacientes foram submetidos a este tipo de ressecção.

Os pacientes que evoluíram com recidivas não ressecáveis e aqueles que apresentaram progressão da doença receberam tratamento com análogos da somatostatina, quimioembolização da artéria hepática, quimioterapia, ou radioterapia:

- Análogos da somatostatina foram administrados a 5 pacientes, os quais apresentavam sintomatologia decorrente da produção hormonal tumoral;
- Cinco pacientes foram submetidos a sessões de quimioembolização, pois possuíam doença hepática disseminada não passível de ressecção cirúrgica;
- Quimioterapia com cisplatina e etoposídeo foi aplicada em 3 pacientes, os quais evoluíram com doença sistêmica disseminada;
- Radioterapia foi realizada em 2 pacientes para controle algico de metástase óssea.

Foram consideradas complicações todas as intercorrências nos pacientes, por menores que fossem, que necessitaram alguma intervenção médica ou maior permanência hospitalar, como prescrição de medicamentos, mudança de condutas, reintervenções cirúrgicas, dentre outras. As complicações pós-operatórias foram classificadas em imediatas quando ocorridas até o 30º dia de pós-operatorio e tardias, quando ocorridas após o primeiro mês .

A situação clínica dos pacientes, na data do último seguimento, foi classificada como:

- *Vivos sem doença:* pacientes tratados da metástase hepática sem evidência clínica, laboratorial e radiológica de atividade da doença.
- *Vivos com doença:* pacientes que, após a ressecção das metástases hepáticas, mantiveram evidência clínica, laboratorial ou radiológica da doença ou que apresentaram recidiva durante o seguimento.

- *Óbito por câncer*: pacientes que morreram decorrentes do tumor neuroendócrino ou de causa diretamente relacionada ao seu tratamento.
- *Óbito por doença não relacionada ao câncer* : pacientes que morreram por causa não relacionada ao tumor neuroendócrino ou a seu tratamento.
- *Perdidos de vista*: definidos por ausência de avaliação médica na instituição por período superior ao dobro que o determinado para o retorno da última consulta, exceção foi feita para os casos em que o contato pela equipe de preservação do hospital, por telefone ou carta, informavam o óbito do paciente com data e causa.

A sobrevida foi calculada a partir da primeira ressecção hepática. A recidiva foi definida pela data da primeira evidência radiográfica de um novo tumor quando realizada ressecção completa R0.

A sobrevida global (SG) foi definida pelo período de tempo, em meses, decorridos entre a data da primeira ressecção hepática e a data do óbito ou do último seguimento.

A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida pelo período de tempo, em meses, decorridos entre a data da primeira ressecção hepática e data do diagnóstico da recidiva ou do último seguimento.

4.2 ANÁLISE IMUNOISTOQUÍMICA

Foram avaliadas as peças cirúrgicas procedentes das ressecções hepáticas armazenadas no Departamento de Anatomia Patológica desta instituição e submetidas à

pesquisa, através de imunohistoquímica dos seguintes marcadores moleculares: Ki-67 e p53. Os passos técnicos realizados estão abaixo descritos (SOINI et al. 2001):

▪ **ETAPA DA DESPARAFINIZAÇÃO DAS LÂMINAS**

Desparafinização dos cortes de 5 µm de espessura, do material incluído em parafina, em lâminas previamente tratadas com 3-Aminopropyltriethoxy-silano (Sigma, A-3648, EUA), e deixadas por 24 horas em estufa 60°C:

- Xilol a 60°C por 20 minutos
- Xilol à temperatura ambiente por 20 minutos
- Etanol 100% 30 segundos
- Etanol 95% 30 segundos
- Etanol 70% 30 segundos
- Lavar as lâminas em água corrente e destilada.

▪ **ETAPA DA RECUPERAÇÃO DE ANTÍGENOS**

- Ferver a solução tampão citrato 10 mM pH 6.0 em panela de pressão (Eterna®, Nigro) destampada.
- Mergulhar as lâminas e lacrar a panela com a válvula de segurança aberta.
- Após a saída do vapor saturado, abaixar a válvula de segurança e aguardar a pressurização total. Contar 4 minutos após esse sinal.
- Deixar a panela fechada sob água corrente até a despressurização total.
- Destampar a panela e lavar as lâminas em água corrente e destilada.

▪ **ETAPA DO BLOQUEIO DA PEROXIDASE ENDÓGENA**

- Proceder ao bloqueio da peroxidase endógena com H₂O₂ 3% (água oxigenada 10 vol) com 3 trocas, 10 minutos cada.
- Lavar em água corrente e destilada e com solução tamponada com fosfatos (PBS-phosphate buffered saline) 10mM pH 7.4 por 5 minutos.

▪ **ETAPA DA INCUBAÇÃO COM O ANTICORPO PRIMÁRIO**

Incubar as lâminas com o anticorpo primário diluído em título pré-estabelecido, conforme a Tabela 1, a seguir, em tampão PBS contendo albumina bovina (BSA) 1% (Sigma, A9647, EUA) e Azida sódica (NaN₃) 0,1% por 18 horas a 4°C em câmara úmida. Lavar em tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada.

Tabela 1 – Clones, diluição e fabricantes dos anticorpos utilizados nas reações

Anticorpo	Clones	Títulos	Fabricantes
Ki-67	MIB-1	1:200	Dako, cód#M7240, Glostrup, Dinamarca
p53	DO-7	1:100	Dako, Cód#M7001, Glostrup, Dinamarca

▪ **ETAPA DA REAÇÃO COM O SISTEMA DE AMPLIFICAÇÃO**

- Incubar por 30 minutos a 37°C com Advance™ HRP Link (Dako cod#4068, Carpinteria, CA, EUA).
- Lavar com tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada. Incubar com Advance™ HRP Enzyme por 30 minutos a 37°C.
- Lavar em tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada.

▪ **ETAPA DA REVELAÇÃO COM CROMÓGENO**

- Incubar as lâminas em solução substrato: 3,3' Diaminobenzidine Tetrahydrochloride (DAB) (Sigma, D-5637, EUA); 1 mL de Dimetilsulfóxido (DMSO); 1 mL de H₂O₂ 6% (água oxigenada 20 vol); 100 mL de PBS; por 5 minutos a 37°C, ao abrigo da luz.
- Observar ao microscópio, nas lâminas-controle, o desenvolvimento de precipitado castanho-dourado, como produto final da reação.
- Lavar em água corrente e água destilada por 3 minutos.

▪ **ETAPA DA CONTRACOLORAÇÃO**

- Contracorar com Hematoxilina de Harris por 1 minuto. Lavar bem em água corrente e destilada.
- Imergir 2 vezes em água amoniacal (solução de hidróxido de amônio 0,5%), lavando em seguida em água corrente e destilada.

▪ **ETAPA DA DESIDRATAÇÃO E MONTAGEM DAS LÂMINAS CORADAS**

As lâminas foram desidratadas nas seguintes soluções:

- Etanol 80%, 30 segundos;
- Etanol 95%, 30 segundos;
- Etanol 100% 2 vezes, 30 segundos cada;
- Xilol 4 vezes, 30 segundos cada;
- Montagem das lâminas em Entellan neu (Merck, 1.07961, Alemanha).

As reações foram acompanhadas de controles positivos, em tecidos conhecidamente positivos para os marcadores, e um controle negativo. O controle positivo é realizado pelo uso do anticorpo primário, e o controle negativo pela supressão do anticorpo durante os passos da reação.

As marcações imunoistoquímicas para o Ki-67 e p53 foram avaliadas pela presença de coloração marrom nos núcleos das células tumorais. No pequeno aumento foram selecionadas as áreas mais representativas e avaliada a relação entre núcleos positivos e negativos, em pelo menos 10 campos de grande aumento. Para o p53 foi utilizado como graduação: negativo para ausência de marcação nuclear, positivo quando a marcação foi presente. No caso do Ki-67 utilizou-se como graduação: $<1\%$ e $\geq 1\%$ conforme a proporção de células marcadas para esta proteína.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados e arquivados em um banco de dados com o auxílio do programa “Excel 2008”.

Na análise estatística foi empregado o software *Statistical Package For Social Science* (SPSS) for Windows versão 15.0”.

Para descrever as variáveis categóricas, a distribuição de frequências absolutas e relativas foram utilizadas.

Na análise das variáveis numéricas, as medidas de tendência central e de dispersão foram aplicadas.

Na correlação entre variáveis categóricas foi empregado o teste do “Qui-quadrado” em tabela 2x2. Nos casos em que os valores esperados na tabela de contingência foram menores que 5 em mais de 20% das células e/ou menor que 1, o teste exato de Fisher foi realizado.

Nas análises de sobrevida global e livre de doença foi empregada a técnica de Kaplan-Meier, a significância foi avaliada pelo teste de Log rank.

Significância estatística foi considerada $p < 0,05$.

Para a análise múltipla das sobrevidas foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox. As variáveis selecionadas para o processo de moldagens múltiplas foram as que atingiram $p < 0,20$ na análise univariada. Permaneceram no modelo múltiplo as variáveis com $p < 0,05$ ou com significância próximo a este valor. A proporcionalidade dos riscos foi avaliada através dos gráficos $\ln - \ln [s(t)]$. A medida de risco estimada foi a razão das funções de risco relativo (*hazard ratio – HR*), que é a exponencial dos coeficientes de regressão do modelo múltiplo.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por se tratar de um estudo retrospectivo e não identificar individualmente nenhum dos pacientes incluídos, tornou-se desnecessária a aplicação de termo de consentimento pós-informado.

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Doze pacientes (54,5%) eram do sexo masculino e 10 (45,5%) do feminino. A idade média ao diagnóstico da metástase hepática foi de 48,5 anos e mediana de 57 anos, com variação de 32 a 69 anos. Em seis pacientes (27,3%) o diagnóstico foi incidental, os outros 16 pacientes (72,7%) foram sintomáticos ao diagnóstico.

As metástases hepáticas foram diagnosticadas de maneira sincrônica com o tumor primário em 17 casos (77,3%), e de modo metacrônico, em 5 (22,7%). Em dezessete pacientes (77,3%) as metástases distribuíram-se de forma bilobar no parênquima hepático e de maneira unilobar em 5 (22,7%).

Metade dos pacientes apresentava menos que 10 nódulos, a outra metade apresentava um número de nódulos metastáticos maior ou igual a 10. O parênquima hepático apresentou comprometimento maior ou igual a 50% em 8 pacientes (36,4%) e inferior a 50% em 14 casos (63,6%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Número e porcentagem de pacientes segundo suas características.

Variável	Categoria	n	%
Apresentação das metástases	Sincrônica	17	77,3
	Metacrônica	5	22,7
Idade	< 50 anos	13	59,1
	≥ 50 anos	9	40,9
Sintomas	Assintomáticos	6	27,3
	Sintomáticos	16	72,7
Distribuição das metástases	Unilobar	5	22,7
	Bilobar	17	77,3
Numero de metástases	< 10	11	50
	≥ 10	11	50
Sexo	Feminino	10	45,5
	Masculino	12	54,5
Porcentagem de acometimento hepático	< 50%	14	63,6
	≥ 50%	8	36,4

5.2 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO

Apesar da ressecção com intenção curativa ter sido planejada em todos os 22 pacientes, somente em 13 (59,1%) foi alcançada cirurgia radical ou R0, nos outros 9 (40,9%) o procedimento cirúrgico foi R1.

Dentre os 22 pacientes, 20 foram submetidos a ressecções hepáticas em um tempo, tendo sido realizadas: 13 ressecções hepáticas menores; 2 setorectomias lateral esquerda; 2 hepatectomias direita; 2 hepatectomias esquerda; e uma setorectomia posterior direita.

Concomitante às ressecções hepáticas, outros procedimentos cirúrgicos foram realizados: 11 colecistectomias; 6 ablações das metástases hepáticas por radiofrequência,

4 duodenopancreatectomias; 4 enterectomias; 3 pancreatectomias corpo caudal; 3 alcoolizações das metástases hepáticas; e uma adrenalectomia.

Em 2 pacientes optou-se pela realização da ressecção hepática em dois tempos, em um paciente, no primeiro tempo foi realizado uma segmentectomia do VII mais enucleação dos segmentos VIII, IV e V, e a ligadura do ramo esquerdo da veia porta. No segundo tempo, foi realizado uma trissectomia esquerda. Em outro paciente foi realizada segmentectomia do III, com enucleação do segmento IV e ligadura do ramo direito da veia porta no segundo tempo foi realizada uma hepatectomia direita.

Quatro pacientes evoluíram com recidiva hepática e foram submetidos à re-hepatectomia, um paciente apresentou mais duas recidivas no fígado, também ressecadas. Foram realizadas 3 ressecções hepáticas menores, uma trissectomia esquerda, uma hepatectomia direita e uma hepatectomia esquerda. (Tabela 3)

Tabela 3 – Procedimentos realizados.

Variável	Categoria	n
Intenção de tratamento	R0	13
	R1	9
Hepatectomia em um tempo	Ressecção menor	13
	Setorectomia lateral esquerda	2
	Hepatectomia direita	2
	Hepatectomia esquerda	2
	Setorectomia posterior direita	1
Hepatectomia em dois tempos	Ressecção menor (1º tempo)	2
	Trissectomia esquerda (2º tempo)	1
	Hepatectomia direita (2º tempo)	1
Re-hepatectomia	Ressecção menor	3
	Trissectomia direita	1
	Hepatectomia esquerda	1
	Hepatectomia direita	1
Procedimentos associados	Colecistectomia	11
	Radiofrequência	6
	Duodenopancreatectomia	4
	Enterectomia	4
	Pancreatectomia corpo caudal	3
	Alcoolização	3
	Adrenalectomia	1

A duração média dos procedimentos cirúrgicos foi de 337 minutos, mediana de 315 minutos, variando de 65 a 840 minutos. O tempo médio de internação foi de 7,2 dias, mediana de 6 dias, mínimo de 2 dias e máximo de 17 dias. Oito pacientes (36,4%) receberam transfusão sanguínea, com uma média de 360 ml por transfusão (Tabela 4).

Tabela 4 – Características do tratamento.

Variável	Categoria	n
Tempo de cirurgia	Mínimo	65min
	Máximo	840min
	Média	337min
	Mediana	315min
Tempo de internação	Mínimo	2 dias
	Máximo	17 dias
	Média	7,2 dias
	Mediana	6 dias
Transfusão de sangue	Sim	8 pacientes
	Não	14 pacientes

5.3 COMPLICAÇÕES

Dez pacientes (45,5%) evoluíram com complicações no período pós-operatório imediato, totalizando 11 complicações, sendo: duas broncopneumonias, uma sepse com foco indeterminado, e uma infecção do trato urinário ambas tratadas com antibioticoterapia; um hemoperitoneo que necessitou de relaparotomia para o seu controle; uma fibrilação atrial tratada com amiodarona; um derrame pleural tratado com toracocentese; um seroma que recebeu cuidados locais; uma insuficiência hepática

manejada através de sintomáticos; e em dois pacientes a complicação pós-operatória culminou com o óbito destes (Tabela 5).

Os dois casos que evoluíram a óbito foram os seguintes:

- *um paciente de 56 anos*, portador de tumor neuroendócrino de pâncreas já tendo sido submetido à ressecção do tumor primário e de metástases hepática em outro serviço. Foi submetido à ressecção hepática em dois tempos, devido ao acometimento hepático bilateral. Evoluiu ao óbito em razão de um abscesso hepático.
- *uma paciente de 60 anos*, portadora de tumor neuroendócrino de pâncreas, pneumectomizada à direita devido a um carcinóide brônquico. Foi submetida à pancreatectomia corpo caudal com setorectomia lateral esquerda, evoluiu na Unidade de Terapia Intensiva com pneumonia aspirativa e óbito.

Todos os 6 pacientes submetidos à ressecção hepática em dois tempos e à re-hepatectomia apresentaram complicações no período pós-operatório.

Tabela 5 – Complicações pós-operatórias

Complicação	Tratamento
Broncopneumonia	Antibioticoterapia
Broncopneumonia	Antibioticoterapia
Infecção do trato urinário	Antibioticoterapia
Sepse foco indeterminado	Antibioticoterapia
Hemoperitoneo	Relaparotomia
Pneumonia aspirativa	Óbito
Abcesso hepático	Óbito
Insuficiência hepática	Sintomáticos
Derrame pleural	Toracocentese
Fibrilação atrial	Amiodarona
Seroma	Cuidados locais

5.4 CARACTERÍSTICAS DO TUMOR E EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

Dez pacientes (45,5%) apresentaram tumor neuroendócrino de pâncreas; em oito (36,4%) o primário situou-se no íleo terminal; dois (9,1%) no duodeno; um (4,5%) no reto; um (4,5%) no jejunio.

O tamanho médio das lesões metastáticas ressecadas foi de 48,33mm, mediana de 42,5mm, variando de 6mm a 150mm. O número médio de nódulos metastáticos ressecados foi de 3,43, com mediana de 2, variando de 1 a 11 lesões.

Onze pacientes (50%) apresentaram comprometimentos dos linfonodos regionais ao tumor primário.

5.5 IMUNOISTOQUÍMICA

A expressão imunoistoquímica do Ki-67 pôde ser avaliada em todas as amostras de metástase hepática. Todas as metástases expressaram o Ki-67. A sua marcação foi confinada ao núcleo celular. Em 10 pacientes (45,5%) a marcação ocorreu em $<1\%$ das células tumorais, e nos 12 pacientes (54,5%) restantes ocorreu em $\geq 1\%$ das células tumorais (Tabela 6).

A imunomarcação do anticorpo anti-p53 mostrou-se positiva em 5 pacientes (22,7%). Dentre estes, 4 demonstraram marcação $<10\%$ das células tumorais e em 1 a marcação foi superior a 50% das células. Em 17 pacientes (77,3%) não houve marcação para o anticorpo anti-p53 (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados da avaliação imunoistoquímica para Ki-67 e anti p53.

Variável	Categoria	n	%
Ki-67	$< 1\%$	10	45,5
	$\geq 1\%$	12	54,5
p53	Negativo	17	77,3
	Positivo	5	22,7

5.6 SITUAÇÃO CLÍNICA AO ÚLTIMO SEGUIMENTO

O tempo de seguimento dos pacientes variou de 0 a 107 meses com mediana de 32,92 meses e média de 37 meses. Dentre os treze pacientes submetidos à ressecção completa, seis pacientes (46,15%) apresentaram recidiva. Todos apresentaram recidivas no fígado, sendo que dois pacientes apresentaram também recidiva óssea, e em outro óssea e no sistema nervoso central.

Ao término do estudo, 5 pacientes (22,7%) estavam vivos sem doença neoplásica; 8 estavam vivos com doença (35,4%); e ocorreram 9 óbitos (40,9%).

5.7 ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE MORBIDADE E MORTALIDADE

Os 22 pacientes foram submetidos a 30 ressecções hepáticas, dentre estas ressecções, 11 (36,7%) evoluíram com complicação no período pós-operatório imediato. O único fator que correlacionou com a ocorrência de complicação no pós-operatório foi a realização de mais de uma hepatectomia, visto que todas estas ressecções hepáticas evoluíram com algum tipo de complicação ($p=0,028$). As demais variáveis estudadas não apresentaram correlação significativamente estatística com a ocorrência de complicação pós-operatória (Tabela 7).

Tabela 7 – Correlação com complicações pós-operatórias.

Variável	Categoria	n	Complicacao	p
Mais de uma hepatectomia	Sim	8	6	0,028
	Não	22	5	
Cirurgia associada	Sim	15	8	0,058
	Não	15	3	
Trnsfusao de sangue	Sim	10	6	0,108
	Não	20	5	
Tempo de cirurgia	< 315min	15	4	0,256
	≥ 315min	15	7	
Extensão da hepatectomia	Menor	18	5	0,266
	Maior	12	6	
Maior metástase	< 30mm	11	3	0,466
	≥ 30mm	19	8	
Pancreatectomia	Sim	7	3	1
	Não	23	8	

5.8 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL

A sobrevida global para os 22 pacientes foi de 77,3% a 1 e 3 anos, e de 44,2% aos 5 anos (Figura 1).

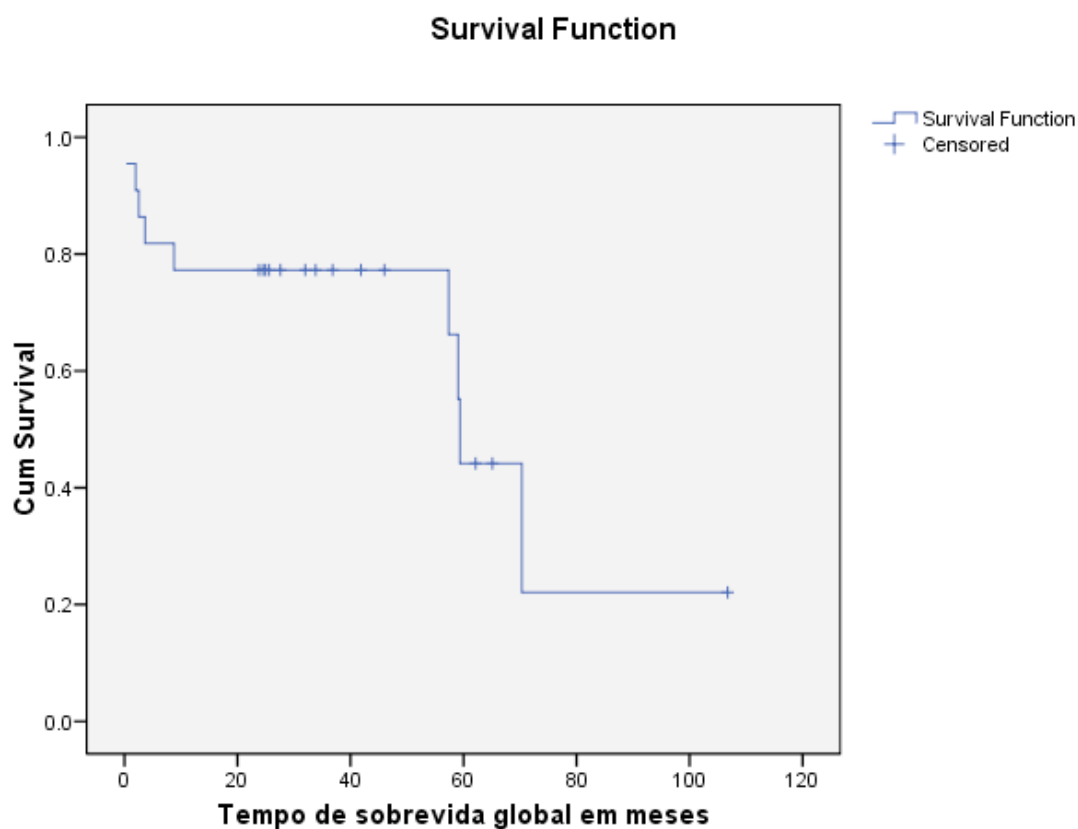


Figura 1 - Curva de sobrevida global.

Nenhuma variável relativa às características dos pacientes apresentou influência na taxa de sobrevida com significância estatística. A idade e o sexo foram selecionados para a análise multivariada pelo modelo de Cox, pois apresentaram $p < 0,2$ (Tabela 8) (Figuras 2,3).

Embora existam diferenças na taxa de sobrevida entre os pacientes com doença sincrônica e os pacientes com doença metacrônica, sendo, respectivamente, 38,2% versus 80%, estas taxas não demonstraram significância estatística, pois apresentaram $p=0,565$ (Tabela 8).

Tabela 8 – Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo variáveis relativas às características dos pacientes.

Variável	Categoria	n	SG (%/5anos)	p (Log rank)
Apresentação das metástases	Sincrônica	17	38,2	0,565
	Metacrônica	5	80	
Idade	< 50 anos	13	67,7	0,069
	≥ 50 anos	9	0	
Sintomas	Assintomáticos	6	66,7	0,598
	Sintomáticos	16	32,5	
Distribuição das metástases	Unilobar	5	40	0,75
	Bilobar	17	45,9	
Numero de metástases	< 10	11	49,1	0,394
	≥10	11	36,4	
Sexo	Feminino	10	23,3	0,138
	Masculino	12	62,5	

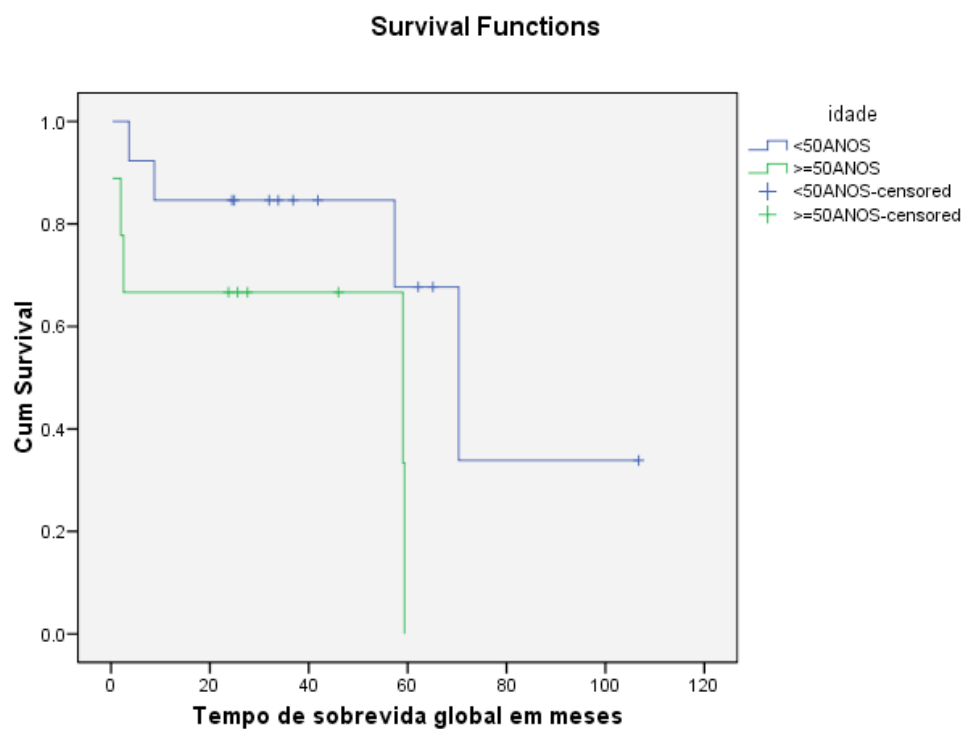


Figura 2 - Curva de sobrevida global, de acordo com a idade ($p=0,069$).

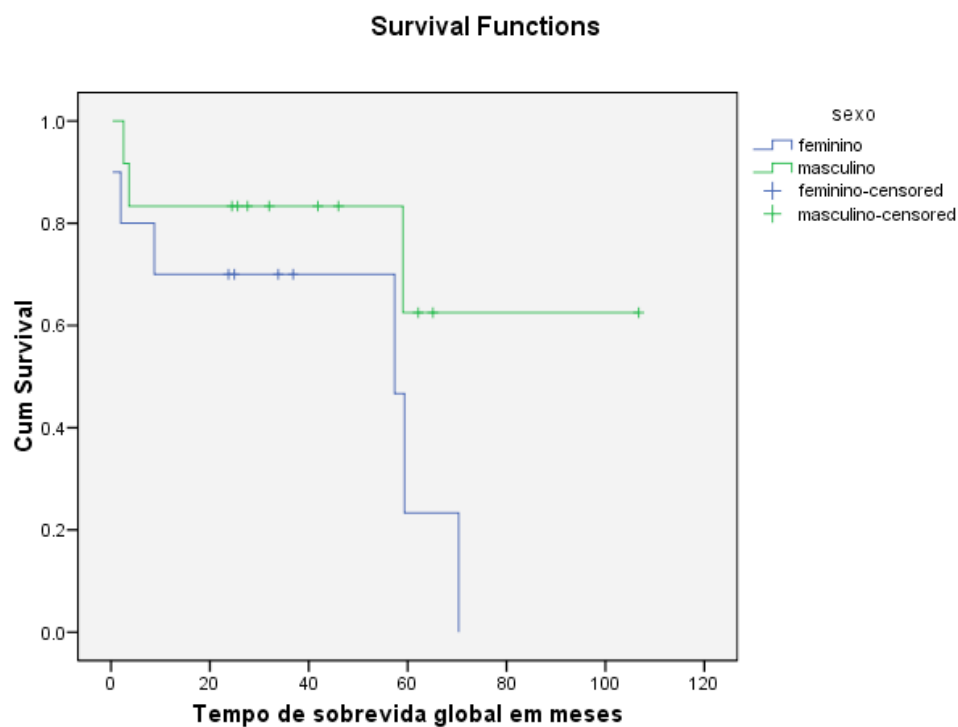


Figura 3 - Curva de sobrevida global, de acordo com o sexo ($p= 0,138$).

Nenhuma variável relativa ao tratamento apresentou significância estatística ou foi selecionada para a análise multivariada pelo modelo de Cox, como preditores de sobrevida global. Embora a influência da ressecção prévia do tumor primário e a presença de complicação pós-operatória tenham apresentado diferenças nas taxas de sobrevida global, elas não se mostraram estatisticamente significante, $p= 0,2$ e $0,219$, respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9 - Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as variáveis relativas ao tratamento.

Variável	Categoria	n	SG (%/5anos)	p (Log rank)
Intenção de tratamento	R0	13	38,50	0,610
	R1	9	46,70	
Recidiva	Sim	6	42,90	0,9
	Não	16	43,80	
Re-hepatectomia	Sim	4	25	0,444
	Não	18	72,2	
Complicação pós-operatória	Sim	10	20	0,219
	Não	12	75	
Ressecção prévia do tumor	Sim	7	85,7	0,2
	Não	15	29,3	
Transfusão de sangue	Sim	8	42,90	0,876
	Não	14	43,80	

Entre as variáveis relativas ao tumor, a localização do primário apresentou diferença significativa estatisticamente na sua curva de sobrevida; a sobrevida global em 5 anos para os pacientes que apresentavam o tumor primário originário do pâncreas foi de 15% versus 91,70% para os pacientes que apresentavam o tumor primário originário

do tubo digestivo ($p=0,006$) (Figura 4). Também foi selecionada para análise multivariada pelo método de Cox, a presença de doença linfonodal regional ($p=0,150$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as variáveis relativas ao tumor.

Variável	Categoria	n	SG (%/5anos)	p (Log rank)
Local do primário	Pâncreas	10	15	0,006
	TGI	12	91,70	
Doença linfonodal regional	Sim	11	81,80	0,15
	Não	11	29,10	

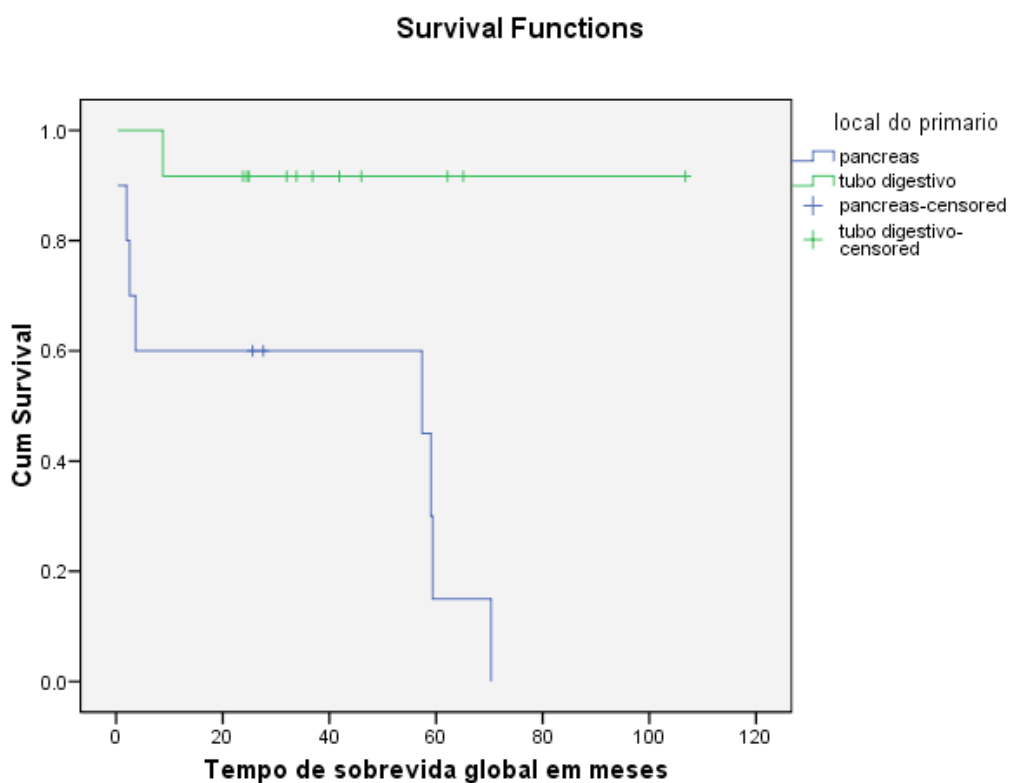


Figura 4 - Curva de sobrevida global, de acordo com o local do tumor primário ($p=0,006$).

As expressões imunoistoquímicas do Ki-67 e do p53 tiveram influência estatisticamente significativa na sobrevida global dos pacientes.

A sobrevida global em 5 anos, para os pacientes que expressaram em suas metástases hepáticas um índice de Ki-67 < 1%, foi de 67,5% versus 22,2% nos pacientes que expressavam um índice de Ki-67 $\geq$ 1% (p=0,043) (Tabela 11) (Figura 5).

Nenhum paciente em que a imunomarcação do anticorpo anti-p53 mostrou-se positiva apresentou sobrevida global em 5 anos, ao passo que se observou uma sobrevida em 5 anos em 65,9% dos pacientes que não demonstraram marcação para o anticorpo anti-p53 (p= 0,036) (Tabela 11) (Figura 6).

Tabela 11 - Taxas de sobrevida global em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as reações imunoistoquímicas para Ki-67 e p53.

Variável	Categoria	n	SG (%/5anos)	p (Log rank)
Ki-67	< 1%	10	67,5	0,043
	$\geq$ 1%	12	22,2	
p53	Negativo	17	65,9	0,036
	Positivo	5	0	

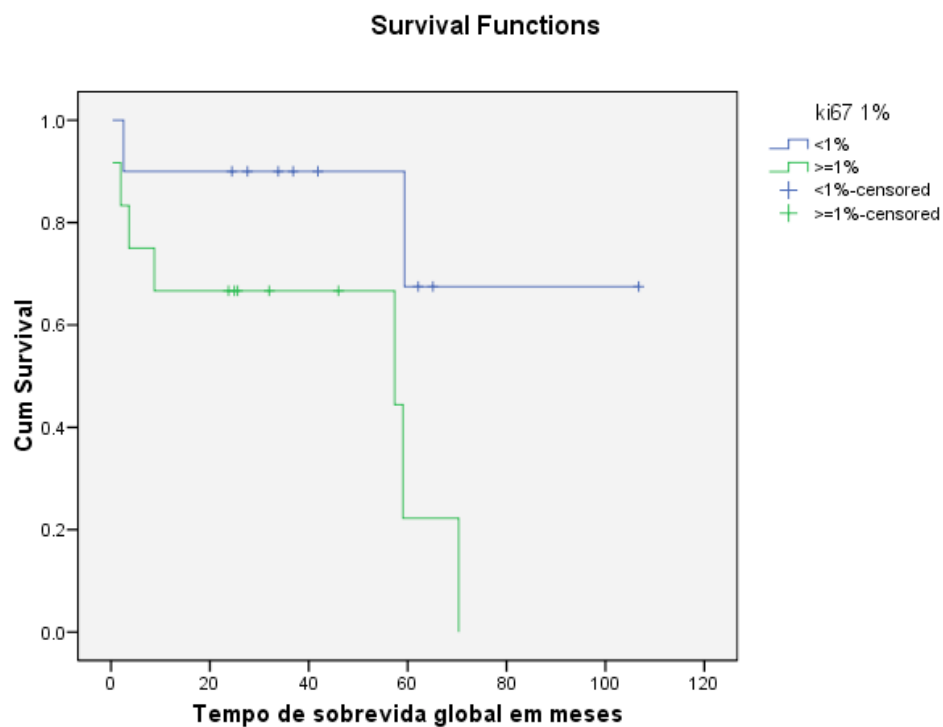


Figura 5 - Curva de sobrevida global, de acordo com a marcação para o Ki-67 ($p=0,043$).

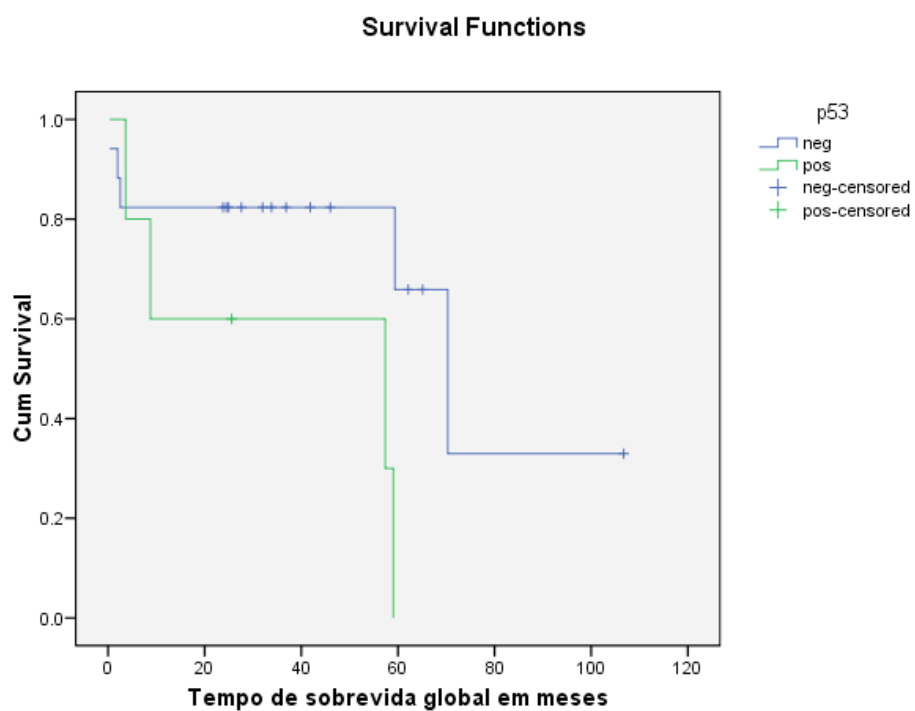


Figura 6 – Curva de sobrevida global, de acordo com a marcação para o p53 ($p=0,036$).

5.9 ANÁLISE DA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

A sobrevida livre de doença em 5 anos para os 22 pacientes foi de 13,6% (Figura 7).

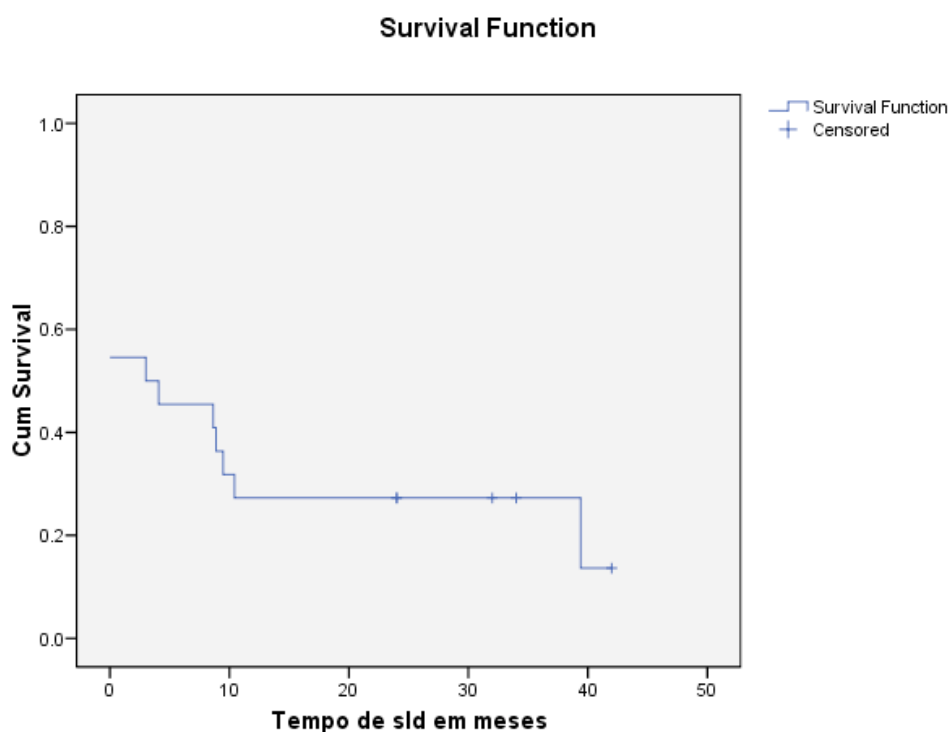


Figura 7 - Curva de sobrevida livre de doença.

Entre as variáveis relativas às características dos pacientes, o número de metástases no fígado apresentou influência com significância estatística; pacientes que apresentavam menos que 10 nódulos metastáticos demonstraram 9,1% de sobrevida livre de doença em 5 anos versus 0% para os pacientes que apresentavam número maior ou igual a 10 nódulos metastáticos ($p=0,03$) (Tabela 12) (Figura 8) A presença de

sintomatologia ao diagnóstico também apresentou significância estatística, uma vez que os pacientes que apresentaram sintomas ao diagnóstico demonstraram 18,8% de sobrevida livre de doença contra 0% para os pacientes assintomáticos ($p=0,015$) (Tabela 12) (Figura 9). Foram selecionadas para análise multivariada pelo método de Cox a Apresentação das metástases ($p=0,155$), idade ($p=0,162$) e a distribuição das metástases ($p=0,121$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, segundo variáveis relativas às características dos pacientes.

Variável	Categoria	n	SLD (%/5anos)	p (Log rank)
Apresentação das metástases	Sincrônica	17	17,6	0,155
	Metacrônica	5	0	
Idade	< 50 anos	13	19,2	0,162
	≥ 50 anos	9	11,1	
Sintomas	Assintomáticos	6	0	0,015
	Sintomáticos	16	18,8	
Distribuição das metástases	Unilobar	5	0	0,121
	Bilobar	17	17,6	
Numero de metástases	< 10	11	9,1	0,03
	≥10	11	0	
Sexo	Feminino	10	0	0,966
	Masculino	12	25	

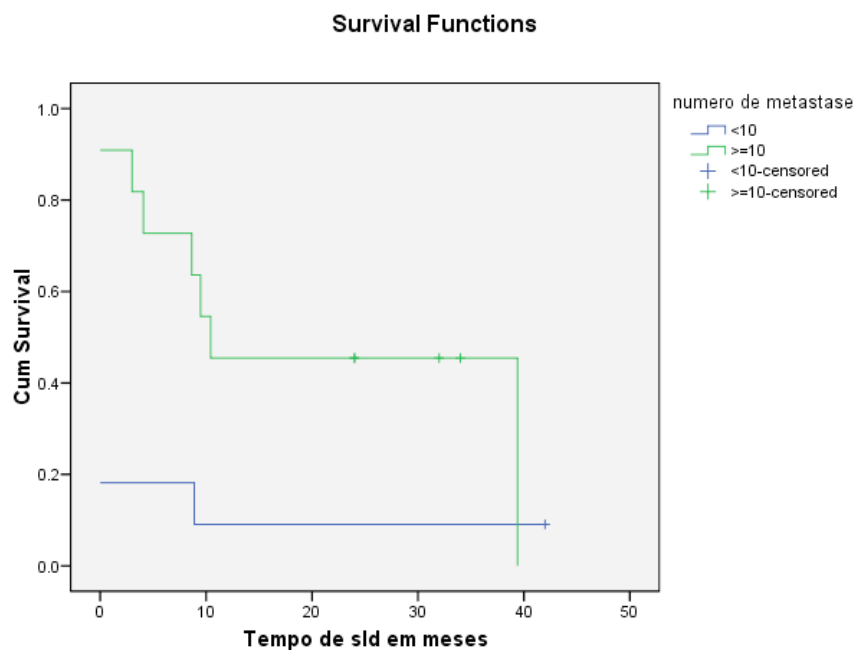


Figura 8 - Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com o número de nódulos metastáticos ($p=0,03$).

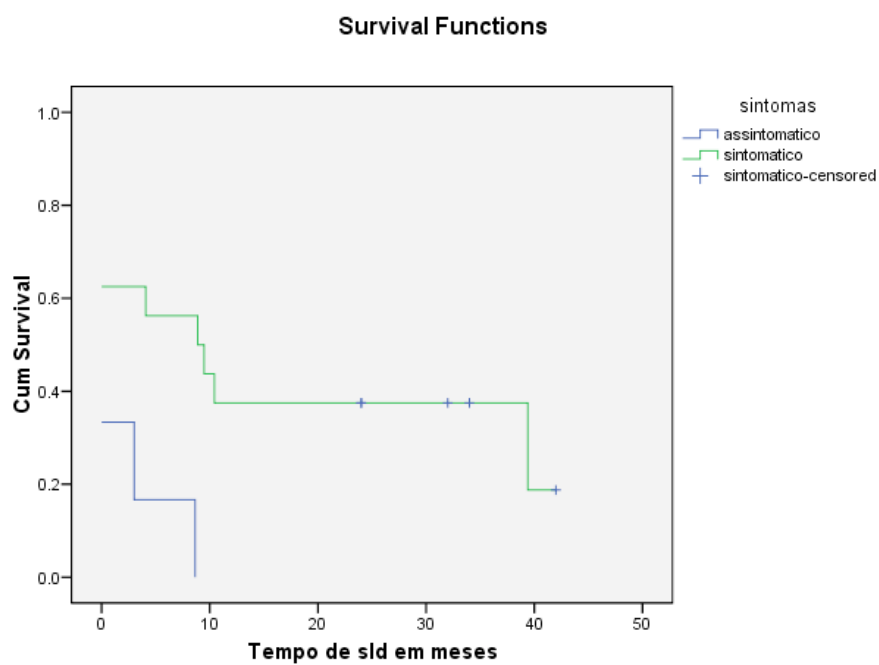


Figura 9 - Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a presença de sintomas ($p=0,015$).

Nenhuma variável relativa ao tratamento apresentou significância estatística na sobrevida livre de doença ou foi selecionada para a análise multivariada pelo Cox (Tabela13).

Tabela 13 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com variáveis relativas ao tratamento.

Variável	Categoria	n	SLD (%/5anos)	p (Log rank)
Re-hepatectomia	Sim	4	0	0,796
	Não	18	27,8	
Transusão de sangue	Sim	8	0	0,319
	Não	14	21,4	
Complicação pós-operatória	Sim	10	0	0,676
	Não	12	33,3	
Ressecção prévia do primário	Sim	7	14,3	0,621
	Não	15	0	

Nenhuma variável relativa às características do tumor apresentou significância estatística em relação à sobrevida livre de doença. Embora exista diferença na taxa de sobrevida livre de doença entre os pacientes em que o tumor primário originou no pâncreas e aqueles cujo primário teve origem no trato gastrointestinal, não houve significância estatística demonstrando um $p=0,052$, tendo a localização do tumor primário sido selecionada para a análise multivariada pelo modelo de Cox, pois demonstrou $p<0,2$ (Tabela 14) (Figura 10).

Tabela 14 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as variáveis relativas ao tumor.

Variável	Categoria	n	SLD (%/5anos)	p (Log rank)
Local do primário	Pâncreas	10	0	0,052
	TGI	12	41,7	
Doença linfonodal regional	Sim	11	36,4	0,347
	Não	11	9,1	

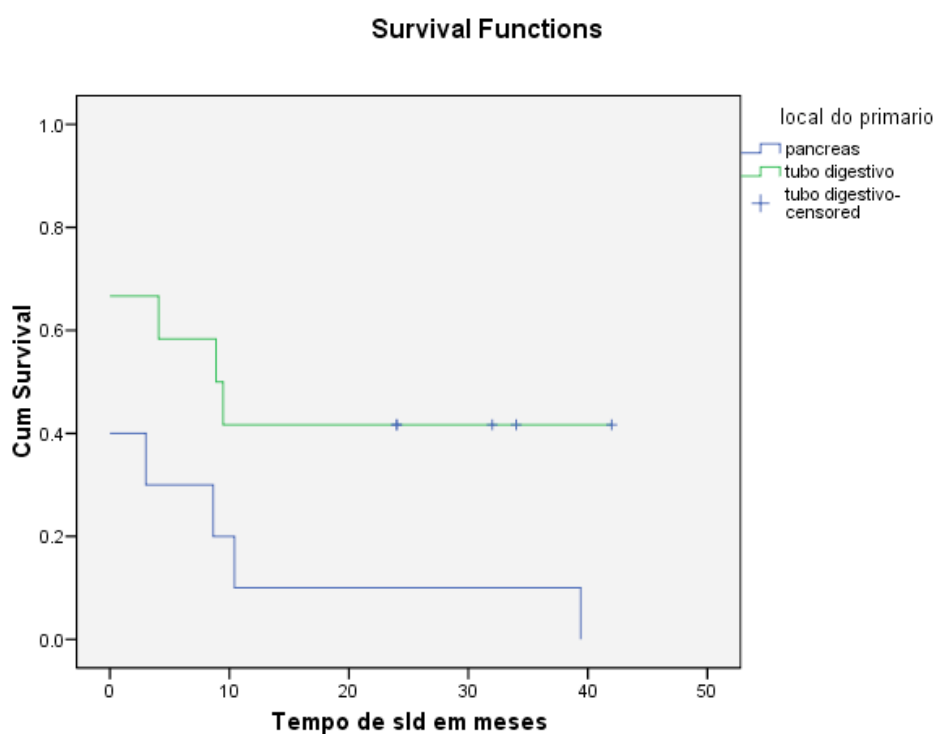


Figura 10 - Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a localização do tumor primário ($p=0,052$).

As expressões imunoistoquímicas do Ki-67 e do p53 não apresentaram impacto estatisticamente significativas na sobrevida livre de doença. (Tabela 15)

A sobrevida livre de doença em 5 anos para os pacientes que expressaram em suas metástases hepáticas um índice de Ki-67 < 1% foi de 30%, versus 0% dos pacientes que expressavam Ki-67 $\geq$ 1% (p=0,735) (Figura 11).

Nenhum paciente em que a imunomarcacão do anticorpo anti-p53 mostrou-se positiva apresentou sobrevida livre de doença em 5 anos,versus uma sobrevida em 5 anos de 17,6% dos pacientes que não demonstraram marcação para o anticorpo anti-p53 (p= 0,236) (Figura 12).

Tabela 15 - Taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com as reações imunoistoquímicas para Ki-67 e p53.

Variável	Categoria	n	SLD (%/5anos)	p (Log rank)
Ki-67	< 1%	10	30	0,735
	$\geq$ 1%	12	0	
p53	Negativo	17	27,6	0,236
	Positivo	5	0	

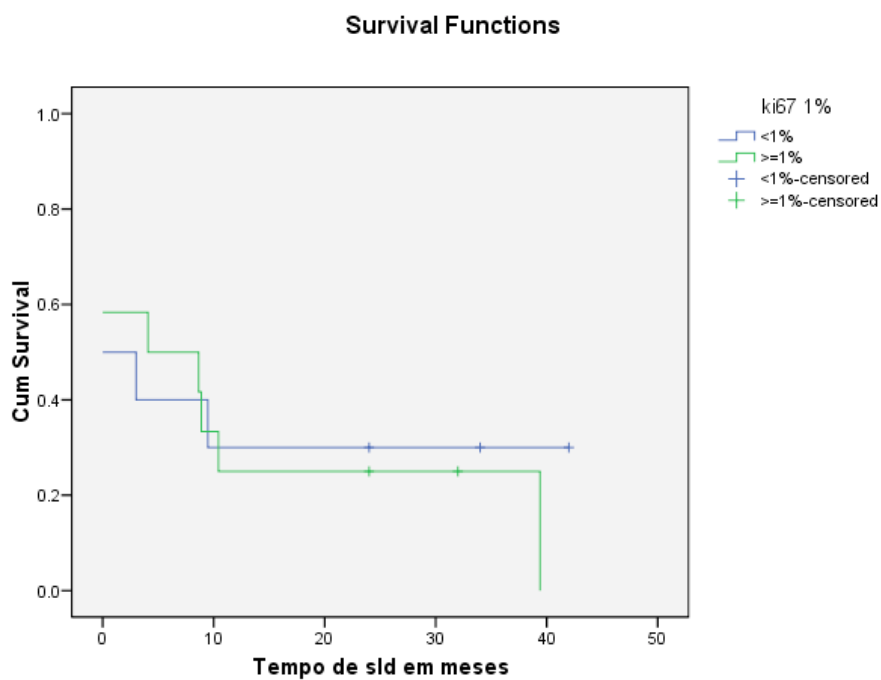


Figura 11 - Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a marcação para o Ki-67 ($p=0,735$).

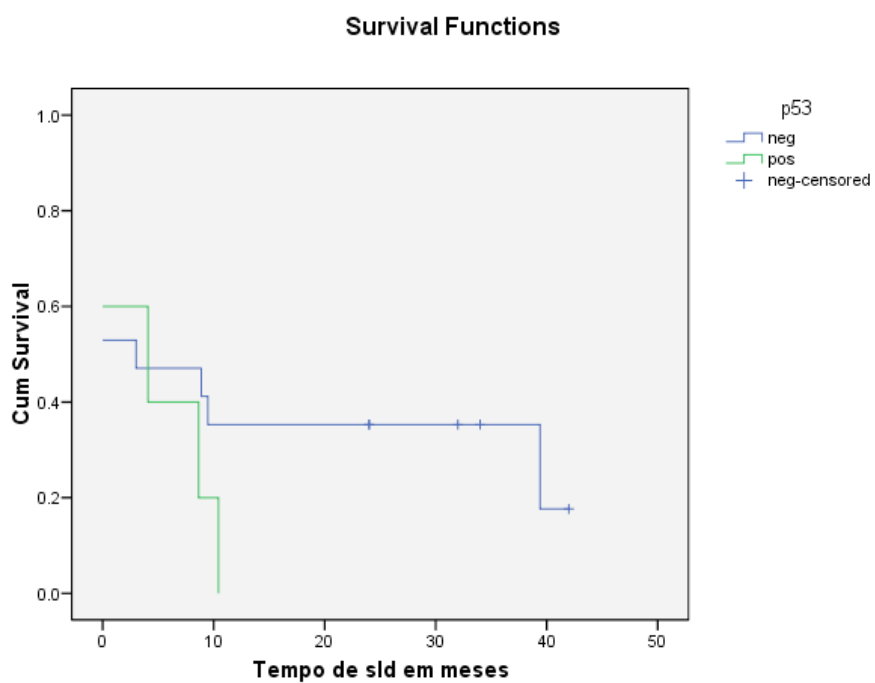


Figura 12 - Curva de sobrevida livre de doença, de acordo com a marcação para o p53 ($p=0,236$).

5.10 ANÁLISE MULTIVARIADA PELO MODELO DE COX

Pela análise multivariada nenhum fator apresentou impacto com significância estatística com relação à sobrevida global, apesar de a localização do tumor primário pancreático ter apresentado um risco relativo de 7.252, maior que o trato gastrointestinal ($p=0,084$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Sobrevida global em 5 anos, de acordo com o modelo múltiplo.

Variável	Categoria	Risco relativo	p	Intervalo de confiança
Local do primário	TGI	1	0,084	0.767 – 68.580
	Pâncreas	7,252		
p53	Negativo	1	0,613	0.251 – 9.081
	Positivo	1,509		
Ki-67	< 1%	1	0,401	0.382 – 11.066
	≥1%	2,056		

Pela análise multivariada nenhum fator apresentou significância estatística com relação à sobrevida livre de doença.

6 DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras que, tipicamente, apresentam uma história natural indolente (TOUZIOS et al. 2005). Embora de crescimento lento, uma proporção de tumores evoluem de modo agressivo (JENSEN 2000). Usualmente são considerados menos agressivos, quando comparados com os carcinoma exócrinos (PANZUTO et al. 2005).

Sua incidência está em crescimento nas últimas décadas. Os dados do SEER demonstram uma elevação de 720% nos últimos trinta anos (MODLIN et al. 2008). Este aumento ocorre a uma taxa de 6,3% ao ano, superior à de outras neoplasias, como o câncer de mama que cresce a 2,1% ao ano e o de pulmão a 1% (MAGGARD et al. 2004).

Apesar de serem considerados tumores de crescimento lento e de pequena agressividade, tendem a desenvolver doença metastática à distância com relativa frequência, sendo o fígado o órgão mais acometido. Estima-se que entre 50% a 95% dos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos desenvolveram metástase hepáticas (CHAMBERLAIN et al. 2000; YAO et al. 2001; MODLIN et al. 2003; ROTHENSTEIN et al. 2008). O fígado, frequentemente, é o único sítio de disseminação à distância (MODLIN et al. 2005; BYRON et al. 2007).

O desenvolvimento de metástase hepática acarreta uma redução importante na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. A sobrevida em 5 anos na presença de disseminação hepática oriunda de tumores neuroendócrinos varia de 13% a 35% (YAO et al. 2001; GULEC et al. 2002; NORTON 2005; OSBORNE et al. 2006). Sendo inferior

à sobrevida de 77% a 99%, no mesmo período, quando livre do comprometimento hepático (MODLIN et al. 2003).

É bem conhecido na prática clínica que, entre os pacientes portadores de metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos, alguns apresentam um curso clínico indolente, sobrevivendo por longos períodos de tempos com pouca sintomatologia, sem limitação na sua qualidade de vida. Entretanto, outro grupo de pacientes evolue de forma mais agressiva, com redução da sobrevida e na qualidade de vida. A presença da doença metastática não é suficiente para predizer o curso clínico do paciente, apesar de diversos estudos terem demonstrado menor sobrevida. Fatores intrínsecos à biologia tumoral, distintos da capacidade de metastatização, podem ter importante função na evolução dos pacientes (RORSTAD 2005).

Em razão das raridade, complexidade, heterogeneidade clínica e biológica destas neoplasias, a identificação dos fatores prognósticos e a avaliação da sobrevida a longo prazo tornam-se difíceis (PANZUTO et al. 2005).

Há uma escassez de estudos clínicos randomizados controlados sobre estes tumores na literatura médica. A grande maioria dos estudos são retrospectivos, não controlados, os quais são comparados a séries históricas. Em uma proporção significativa desses estudos é realizada apenas a análise univariada, o que pode comprometer a significância de seus resultados.

Predizer a evolução clínica e a resposta ao tratamento dos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos, sobretudo na presença de disseminação metastática hepática, tem desafiado os médicos há quase um século (RORSTAD 2005). Para alcançar uma

melhora dos resultados no tratamento destes pacientes, um maior conhecimento da biologia tumoral é necessária (MODLIN et al. 2008).

Algumas controvérsias no manejo dos pacientes portadores de metástase hepática inclui os objetivos do tratamento se curativo ou paliativo, quando devemos iniciar, e qual a melhor forma de tratar (MADOFF et al. 2006).

Por estes motivos, a presente dissertação estuda os pacientes portadores de doença metastática hepática originária de tumores neuroendócrinos.

Poucos estudos pesquisaram marcadores moleculares diretamente nas metástases hepáticas, neste trabalho analisa-se a expressão da proteína Ki-67 e do gene supressor de tumores p53 nos produtos de ressecção das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos.

Na presente pesquisa a ressecção cirúrgica completa (R0) das metastases hepáticas foi alcançada em 13 pacientes (59,1%), apesar de a cirurgia com intenção curativa ter sido planejada em todos os 22 pacientes. Estando de acordo com a literatura, sendo descrita uma taxa de ressecção completa que varia entre 20% e 54% (CHAMBERLAIN et al. 2000; NAVE et al. 2001; NIEDERHUBER e FOJO 2006; LANDRY et al. 2008).

FRILLING et al. (2009) alcançaram ressecção completa das metástases hepáticas apenas nos pacientes que apresentavam metástase única no parênquima hepático. Esta elevada porcentagem de ressecção incompleta (R1/R2), ocorre devido à baixa sensibilidade dos métodos diagnósticos de avaliação pré-operatória das metástases hepáticas. ELIAS et al. em 2003, encontraram metástase no fígado adicionais à laparotomia em 53% dos pacientes e disseminação microscópica, em 19%. Sendo de

grande importância o minucioso inventário da cavidade com a palpação detalhada do fígado e a utilização da ultrassonografia intraoperatória. Conduta rotineiramente realizada em nosso trabalho.

Em razão da raridade destas neoplasias, a maioria dos estudos são retrospectivos e compostos por uma casuística limitada, variando entre 13 e 47 pacientes, sobretudo quando são analisados apenas os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de suas metástases (JAECK et al. 2001; NAVE et al. 2001; ELIAS et al. 2003; MUSUNURU et al. 2006). A nossa casuística foi composta por 22 pacientes, todos submetidos a ressecção cirúrgica das suas metastases hepáticas.

Em nosso estudo, a sobrevida global em 5 anos após a ressecção hepática foi de 44,2%, durante um tempo de seguimento médio de 37 meses. Embora superior a controles históricos de pacientes que não receberam tratamento cirúrgico (DOUSSET et al. 1996; NORTON et al. 2003; TOUZIOS et al. 2005), nossos resultados foram relativamente inferiores aos mais recentes estudos (CHAMBERLAIN et al. 2000; NORTON et al. 2003; TOUZIOS et al. 2005; FRILLING et al. 2009). Esta redução na sobrevida global pode ser explicada pelas características da nossa população de estudo a qual foi composta por 45,5% dos pacientes que possuíam tumor primário originário no pâncreas, em 77,3% dos casos houve um comprometimento bilobar do parênquima hepático, o tamanho médio das metastases ressecadas foi de 48,33 mm, sincronidade entre o tumor primário e a metástase hepática foi observada em 77,3% dos pacientes e metade de nossa casuística foi composta de pacientes portadores mais de dez nódulos metastáticos.

Apesar da relativa falta de consenso sobre a melhor forma de tratamento destes pacientes, a cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo para as metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos, visto que nenhuma outra forma de manejo tem demonstrado ser efetiva na completa erradicação do tumor. Entretanto a ressecção das metástases hepáticas é possível em menos de 10% dos casos (SCHNIRER et al. 2003; PLOCKINGER et al. 2004).

NORTON et al. em 2003, realizaram ressecção completa (R0) das metastases hepáticas em todos os 16 pacientes de seu estudo e alcançaram uma sobrevida global em 5 anos de 82%.

NAVE et al. (2001), em seu estudo composto de 31 pacientes portadores de metástase hepática de neuroendócrino, evidenciaram que os 10 pacientes (32,25%) submetidos à ressecção completa (R0) de suas lesões secundárias apresentaram uma sobrevida de 80% em 5 anos, contra 26% dos pacientes submetidos à ressecção incompleta (R1/R2).

HIBI et al. em 2007, analisaram os pacientes tratados no *National Cancer Center Hospital* de Tokio, no Japão, evidenciaram que nos pacientes em que se obteve a ressecção completa das lesões metastáticas foi alcançado uma maior sobrevida global.

No presente estudo a extensão da ressecção hepática não demonstrou significância estatística, os 13 pacientes submetidos à ressecção completa apresentaram uma sobrevida global em 5 anos de 38,5%, e os 9 que tiveram a ressecção incompleta de suas metástases apresentaram uma sobrevida de 46,7% em 5 anos.

Nesta série, a idade média foi de 48,5 anos com uma mediana de 57 anos (32-69 anos) e 40,9% dos pacientes apresentaram idade superior ou igual a 50 anos. Os

pacientes com idade inferior a 50 anos evoluíram com maior sobrevida global em 5 anos, em relação aos pacientes com idade maior ou igual a esta, sendo as taxas de 67,7% e 0%, respectivamente ($p=0,069$).

PANZUTO et al. em 2005, encontraram resultados semelhantes aos nossos: pacientes mais jovens apresentaram sobrevida superior aos de idade mais avançada, sendo uma taxa de sobrevida em 5 anos de 85,3% para aqueles com idade menor ou igual a 50 anos, contra 70,3% com idade superior aos 50 anos ($p=0,03$).

Em nosso trabalho, o gênero não apresentou impacto significativo na sobrevida global em 5 anos, estando alinhado com a maioria dos trabalhos na literatura (CHAMBERLAIN et al. 2000; YAO et al. 2001; MUSUNURU et al. 2006).

Nesta casuística, apesar da diferença na taxa de sobrevida global em 5 anos, entre os pacientes com doença metastática sincrônica e os com acometimento hepático metacrônico, respectivamente 38,2% contra 80%, não houve significância estatística. Estando em concordância com os resultados de outros estudos (CHAMBERLAIN et al. 2000; MUSUNURU et al. 2006).

BOUDREAUX et al. (2005), observaram que os pacientes portadores de acometimento hepático bilobar apresentaram menor sobrevida global em comparação aos com doença unilobar, sendo a sobrevida global em 4 anos de 89% para unilobar contra 52% quando bilobar. Segundo NORTON (2005), a presença de metástase hepática bilobar reduz a sobrevida para 15% em 10 anos.

Em nosso estudo, a apresentação das metástases hepáticas de modo unilobar ou bilobar não apresentou impacto na sobrevida global dos pacientes.

TOUZIOS et al. em 2005, demonstraram que os pacientes portadores de envolvimento do parênquima do fígado superior a 50% pelas metástases hepáticas apresentaram pior prognóstico com menor sobrevida global. Sugerindo que os pacientes com esta extensão de comprometimento hepático poderiam não ser beneficiados pelo tratamento cirúrgico agressivo. CHAMBERLAIN et al. (2000), concluíram que os pacientes portadores de acometimento superior a 75% do parênquima hepático, por doença metastática, não foram beneficiados pela conduta mais agressiva.

FRILLING et al. em 2009, dividiram sua população de estudo, composta por 119 pacientes portadores de metástase hepática oriunda de tumores neuroendócrinos, em três grupos: Tipo 1 – Metástase hepática solitária; Tipo 2 – Volumosa metástase acompanhada de pequenos depósitos; e Tipo 3 – Doença disseminada. A ressecção cirúrgica só foi possível nos pacientes Tipo 1. Demonstraram diferença significativa na sobrevida global entre os três grupos, com uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 100%, 84% e 51%, respectivamente. Os autores concluíram que a localização e características biológicas das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos podem definir o tratamento e prever resultados.

Em nosso trabalho a extensão do acometimento hepático pela doença metastática não apresentou impacto na sobrevida global.

Metástase hepática originária de tumor neuroendócrino pancreático, em nossa casuística, demonstrou impacto significativo na sobrevida global. Os pacientes portadores de tumor primário pancreático apresentaram uma sobrevida global em 5 anos de 15% versus 91,7%, para os que apresentavam o tumor primário oriundo do tubo digestivo. Apesar do risco relativo de 7,252 na análise multivariada, a origem pancreática não foi

significante estatisticamente, $p=0,084$. Possivelmente devido à nossa reduzida população de estudo.

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas (71,9%) e do ceco (81,5%) são os que apresentam maior porcentagem de doença não localizada (MODLIN et al. 2003). Segundo OBERG e ERIKSSON (2005), os tumores neuroendócrinos pancreáticos desenvolvem metástase hepática entre 30% e 85% dos casos. Extenso comprometimento metastático de origem pancreática tem pior prognóstico (CARTY et al. 1992; CHAMBERLAIN et al. 2000; TOUZIOS et al. 2005). SARMIENTO et al. (2002), relataram que as metastases hepáticas oriundas do pâncreas são potencialmente ressecáveis somente em 7% a 15% dos pacientes.

NAVE et al. em 2001, demonstraram que os pacientes portadores de metástases hepáticas originárias do pâncreas não sobreviveram nos primeiros cinco anos de pós-operatório, ao passo que os pacientes cuja metástases eram originárias do trato digestivo apresentaram uma sobrevida de 58% em 5 anos.

PANZUTO et al. (2005), comparando os fatores prognósticos e a sobrevida entre os tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal e os pancreáticos, evidenciaram que a origem pancreática na análise univariada foi um fator prognóstico negativo, com um risco relativo de 4,64. Fato que foi confirmado na análise multivariada. A sobrevida em 5 anos dos tumores do trato gastrointestinal foi de 89,9% contra 62% dos pancreáticos.

BETTINI et al. (2008), estudaram 180 pacientes portadores de tumores neuroendócrinos pancreáticos, concluíram que a presença da metástase hepática foi associada significativamente com a mortalidade, tendo um risco relativo de 3,29.

CLIFFORD et al. em 2008, analisando pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos, evidenciaram que a origem pancreática foi associada a uma pior sobrevida global e livre de progressão.

Atualmente, possíveis marcadores moleculares, tais como a expressão do Ki-67, p53, de oncoproteínas e moléculas de adesão celular, têm sido avaliados com o intuito de prever o prognóstico e definir a conduta terapêutica dos tumores neuroendócrinos. Diversas pesquisas têm focalizado o marcador de proliferação Ki-67 e o gene supressor de tumores p53.

A pesquisa da literatura revelou uma preponderância de estudos nas últimas duas décadas suportando a validade do Ki-67 como indicador prognóstico dos tumores neuroendócrinos.

Uma grande limitação, durante anos, na utilização do Ki-67 foi que os anticorpos contra esta proteína somente podiam ser usados em tecidos frescos ou congelados, mas não fixados por formalina. A chegada de novos anticorpos, tais como mib-1 e mib-3, foi responsável pela maior utilização desta proteína, uma vez que seu estudo se tornou mais fácil, sendo possível a sua pesquisa em vários tipos de preparações histológicas (JAMALI e CHETTY 2008).

Em nosso estudo, a expressão imunoistoquímica do Ki-67 apresentou influência significativa na sobrevida global dos pacientes. A sobrevida em 5 anos para os pacientes que expressaram em suas metástases um índice de Ki-67 inferior a 1% foi de 67,5% contra 22,2% para pacientes com este índice, superior ou igual a 1%. Na análise multivariada, apesar do risco relativo de 2.056, não apresentou significância estatística, provavelmente, em razão de nossa caústica reduzida. Resultados, esses, semelhantes aos

alçaçados em diversos estudos na literatura. Vale ressaltar que neste estudo a proteína Ki-67 foi pesquisada nas metástases hepáticas e poucos trabalhos têm realizado tal investigação.

CHAUDHRY et al. (1992), observaram que pacientes com tumores neuroendócrinos gastrointestinal, que apresentavam baixo índice de Ki-67, evoluíam com melhor sobrevida. MOYANA et al. (2000), concluíram que a positividade para o Ki-67 foi associada a um maior potencial metastático.

BETTINI et al. (2008), demonstraram que a presença de um índice de Ki-67 superior a 5% foi associado significativamente com a mortalidade, apresentando um risco relativo de 2,5.

AMARAPURKAR et al. em 2003, em seu estudo composto por 14 pacientes, objetivaram avaliar o valor do Ki-67, através da marcação imunoistoquímica pelo mib-1, como marcador prognóstico de recorrência e sobrevida em pacientes submetidos a transplante hepático ortotópico, devido à metástase de tumores neuroendócrinos. Observaram que os pacientes com elevados índices de Ki-67 (>5%) apresentavam recorrência precoce e menor sobrevida do que os portadores de menores índices (<5%). Concluíram que a correlação entre o índice de Ki-67 e a sobrevida sugere que uma elevada taxa de proliferação, avaliada por este marcador, pode detectar os tumores com evolução mais agressiva.

PANZUTO et al. (2005), compararam fatores prognósticos e a sobrevida entre os tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal e os pancreáticos. Demonstraram que os pacientes que apresentavam índices elevados do Ki-67 evoluíam com menor sobrevida em 5 anos.

ROSENAU et al. em 2002, procuraram identificar preditores de sobrevida em 19 pacientes submetidos a transplante hepático em razão de metástase hepática de tumores neuroendócrinos. Observaram que os pacientes portadores de Ki-67 menor que 5% evoluíram com melhor sobrevida. Concluíram que o Ki-67 pôde auxiliar na identificação de pacientes com prognóstico favorável, após transplante hepático por tumores neuroendócrinos metastáticos.

CUNNINGHAM et al. em 2007, avaliaram a importância prognóstica do Ki-67 em 81 pacientes portadores de tumores neuroendócrinos metastáticos. Pesquisaram este marcador nos tumores primários e nas metástases. Demonstraram que os pacientes portadores de um índice de Ki-67 maior ou igual a 1% no primário e nas metástases tiveram um risco aumentado para uma menor sobrevida, sendo o risco relativo de 5,4 e 2,5 para as lesões primárias e metastáticas, respectivamente. Este estudo também demonstrou que o índice de Ki-67 menor que 2% não pode ser usado para indicar uma evolução benigna destas neoplasias.

Pesquisou-se a expressão da proteína p53 baseado no fato de que vários estudos na literatura têm correlacionado a positividade para este marcador e o tamanho do tumor primário, presença de metástase e sobrevida. Vale ressaltar que, em nosso estudo, a proteína p53 foi pesquisada nas metástases hepáticas, e poucos estudos na literatura têm realizado tal investigação.

Na presente casuística, a positividade para o p53 apresentou influência significativa na sobrevida global, pela análise univariada. Nenhum paciente cuja imunomarcção do anticorpo anti-p53 mostrou-se positiva, apresentou sobrevida em 5 anos, ao passo que se observou uma sobrevida em 5 anos de 65,9% dos pacientes que

não demonstraram marcação para o p53. Na análise multivariada não houve significância estatística na imunomarcação para o p53 e a sobrevida global em 5 anos. Resultados estes estão em concordância com a literatura.

Estudos têm demonstrado uma marcação para o p53 em tumores neuroendócrinos que varia de 0 a 19% (CHENG et al. 1996; TOMITA 1997; MOYANA et al. 2000; KAWAHARA et al. 2002). No atual estudo a positividade para p53 ocorreu em 22,72% dos casos.

MOYANA et al. (2000), concluíram que a positividade para o p53 foi associada a um maior potencial metastático. Embora infrequentemente encontrada, a superexpressão do p53 em pacientes portadores de tumores neuroendócrinos parece, usualmente, conferir uma maior agressividade e pior prognóstico (RORSTAD 2005).

Diversos estudos realizados têm demonstrado que os pacientes portadores de metástases hepáticas originárias de tumores neuroendócrinos evoluem com elevadas taxas de recorrência. O sítio mais comum de recorrência é o próprio fígado, seguido pelo osso, cérebro e pulmão (MUSUNURU et al. 2006).

AMERSI et al. em 2006, em seu estudo composto por 63 pacientes, demonstraram 88% de recorrência confirmada por métodos de imagem. A maioria das recidivas (73%) foi intra-hepáticas e ocorreu nos pacientes portadores de lesões hepáticas superiores a 4 cm, presença de cinco ou mais nódulos metastáticos ou pacientes tratados através de métodos ablativos em conjunto com a ressecção cirúrgica.

Menos de 15% dos pacientes com metástase hepática são curados (CHAMBERLAIN et al. 2000; MODLIN et al. 2008). Embora pacientes portadores de metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos não sejam considerados cirurgicamente

curáveis, eles podem ter uma elevação de sua sobrevida. A citorredução reduz, mas não evita a progressão da doença (BYRON et al. 2007).

HIBI et al. em 2007, demonstraram uma taxa de recorrência de 57% no grupo de pacientes submetidos à ressecção curativa das metástases hepáticas e evidenciaram que 92% das mortes resultaram de múltiplas metástases hepáticas. Sugeriram que, em última análise: todos os pacientes poderiam morrer pela recorrência hepática. A presença de lesões metastáticas ocultas no parênquima hepático remanescente é o fator limitante na sobrevida destes pacientes; e a tentativa de se alcançar a ressecção cirúrgica completa das metástase deve, meramente, ajudar em um melhor controle da doença.

ELIAS et al. em 2003, demonstraram uma taxa de recorrência hepática de 75% em 10 anos. Ressecção cirúrgica completa das metástases hepáticas; acometimento hepático bilobar pela doença metastática; número de nódulos metastáticos no fígado (>10); e a origem pancreática do tumor primário foram todos significativamente correlacionados com a sobrevida livre de doença.

CLIFFORD et al. (2008), observaram que 81% dos pacientes desenvolveram alguma forma de progressão da doença. Os fatores relacionados à sobrevida livre de progressão foram: grau histológico da neoplasia; ressecção cirúrgica completa ou não; tamanho da maior lesão metastática superior a 6,5cm; primário de origem pancreática. Concluíram que a cura é pouco provável nestes pacientes, conseguindo-se um ganho na sobrevida.

Neste estudo, a recorrência se apresenta em 46,15% dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa de suas metástases hepáticas. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 13,6%. Na análise univariada, o número de nódulos metastáticos

apresentou influência significativa na sobrevida livre de doença, os pacientes portadores de um número maior ou igual a 10 nódulos metastáticos apresentaram menor sobrevida livre de doença. A presença de sintomatologia ao diagnóstico também apresentou influência significativa na sobrevida livre de doença, os pacientes assintomáticos evoluíram com menor sobrevida livre de doença. Na análise multivariada nenhum fator apresentou significância estatística.

No passado, as ressecções hepáticas eram consideradas cirurgias de elevada complexidade, entretanto, com a evolução nas técnicas cirúrgicas e anestésicas e no manejo perioperatório, estas cirurgias têm se tornado seguras, principalmente, se realizadas em grandes centros com alto volume cirúrgico.

Em nosso estudo, 10 pacientes (45,5%) apresentaram complicações nos primeiros 30 dias de pós-operatório deste 2 evoluíram a óbito neste período. Na análise dos fatores preditores para ocorrência de complicações pós-operatórias, destacaram-se a realização de múltiplas hepatectomias e de cirurgias associadas às ressecções hepáticas. Dos 2 pacientes, um havia sido submetido à mais de uma ressecção hepática. SOREIDE et al. em 1992, demonstraram que os pacientes submetidos à citorredução cirúrgica agressiva, a qual incluía re-hepatectomias e cirurgias em dois tempos, apresentavam uma ganho na sobrevida global, porém, a taxa de complicações (33%) e de mortalidade (9%) foram elevadas.

A segurança no manejo destes pacientes pode ser alcançada através da seleção de bons candidatos à cirurgia, adequada avaliação pré-operatória, técnica cirúrgica apropriada e adequado manejo anestésicos e pós-operatório.

A maior limitação dos estudos, sobre o manejo de pacientes portadores de metástase hepática originária de tumores neuroendócrinos reside nos seguintes argumentos: os estudos são retrospectivos e trazem apenas análise univariada, em sua maioria, representam a casuística de uma única instituição, sem grupo controle. Não há estudos randomizados controlados comparando as alternativas terapêuticas.

Para que ocorra uma melhoria, são necessários: a individualização do tratamento; métodos que determinem precisamente a extensão tumoral; determinação de fatores prognósticos; e elucidação da biologia celular tumoral.

O número da amostra de diversos estudos publicados é invariavelmente, pequeno. A raridade dos tumores neuroendócrinos capacita poucas instituições a coletar grandes séries. O que torna difícil para um centro especializado ter número suficiente de pacientes que permita a condução de estudos sobre o curso clínico da doença avançada, por longos períodos. O estudo aqui apresentado possui algumas características: primeiro, ele envolve um número de casos observados longitudinalmente em uma única instituição; segundo, foi composta por pacientes portados de doença metastática, todos submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa; terceiro, a pesquisa imunoistoquímica dos marcadores Ki-67 e p53 foi realizada em material obtido das metástases hepáticas. Esforços futuros devem ser dirigidos para a seleção de pacientes visando ao tratamento cirúrgico, e para novas abordagens terapêuticas, que podem ter seu melhor lugar no cenário adjuvante e neoadjuvante.

7 CONCLUSÃO

- 1 Metástases hepáticas oriundas de tumores neuroendócrinos pancreáticos demonstraram ser um fator prognóstico negativo.
- 2 A maior expressão da proteína Ki-67 foi associada a redução na sobrevida global.
- 3 A marcação pelos anticorpos anti-p53 teve um impacto negativo na evolução dos pacientes.
- 4 O número de nódulos metastáticos ≥ 10 , foi associado a redução na sobrevida livre de doença.
- 5 Pacientes submetidos à hepatectomia em dois tempos ou a re-hepatectomia evoluíram com maior taxa de complicações no período pós-operatório.
- 6 Pacientes assintomáticos ao diagnóstico apresentaram menor sobrevida livre de doença.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amarapurkar AD, Davies A, Ramage JK, et al. Proliferation of antigen MIB-1 in Metastatic carcinoid tumours removed at liver transplantation: Relevance to prognosis. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2003; 15:139-43.

Amersi FF, Garza AM, Ahmed A, et al. Survival benefit of extensive hepatic cytoreduction for symptomatic metastases from neuroendocrine tumors. **Ann Surg Oncol** 2006; 13(Suppl 2):14. [Present at 59th Annual Cancer Symposium; 2006 March 23-26; San Diego-(CA)].

Arnold R. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2005; 19:491-505.

Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. **Ann Oncol** 2008; 19:903-8.

Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. **Ann Surg** 2005; 241:839-45.

Byron EW, Chris CL, Anton JB. Hepatic cytoreductive surgery for neuroendocrine cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 2007; 16:627-37.

Carbone DP, Mitsudomi T, Chiba I, et al. p53 immunostaining positivity is associated with reduced survival and is imperfectly correlated with gene mutations in resected non-small cell lung cancer: a preliminary report of LCSG 871. **Chest** 1994; 106(6 Suppl):377S-81S.

Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors. **Surgery** 1992; 10:24-31.

Chamberlain R, Canes D, Brown KT, et al Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcome? **J Am Coll Surg** 2000; 190:432-44.

Chaudhry A, Oberg K, Wilander EA. A study of biological behaviour based on the expression of a proliferating antigen in neuroendocrine tumors of the digestive system. **Tumour Biol** 1992; 13:27-35.

Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastase from neuroendocrine tumor: does resection prolong survival? **J Am Coll Surg** 1997; 187:88-93.

Cheng JY, Sheu LF, Meng CL, et al. Expression of p53 protein in colorectal carcinoids. **Arch Surg** 1996; 131:67-70.

Clary B. Treatment of isolated neuroendocrine liver metastase. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:332-4.

Clifford SC, Labow DM, Tang L, et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. **Cancer** 2008; 113:126-34.

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 Ki67 index above 1% identifies patients with a poorer prognosis. **Acta Oncol** 2007; 46:747-56.

Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. **Oncologist** 2001; 6:14-23.

Dousset B, Saint-Marc O, Pittre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. **World J Surg** 1996; 20:908-15.

Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-years single center prospective study. **Surgery** 2003; 133:375-82.

Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. **Semin Oncol** 1987; 14:237-46.

Fontanini G, Boldrini L, Vignati S, et al. Bcl2 and p53 regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) mediated angiogenesis in no-small cell lung carcinoma. **Eur J Cancer** 1998; 34:718-23.

Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid KW, Bockisch A, Broelsch CE. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. **Br J Surg** 2009; 96:175-84.

Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a nuclear antigen associated with cell proliferation. **Int J Cancer** 1983; 31:13-20.

Gerstle JT, Kauffman Jr. GL, Koltun WA. The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and second primary malignancies. **J Am Coll Surg** 1995; 180:427-32.

Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. **Am Surg** 2002; 68:667-72.

Gustafsson BJ, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. **Curr Opin Oncol** 2008; 20:1-12.

Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. **Cancer** 2001; 92:2204-10.

Hibi T, Sano T, Sakamoto Y, et al. Surgery for hepatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience in Japan. **Jpn J Clin Oncol** 2007; 37:102-7.

Hodul P, Malafa M, Choi J, Kvols L. The role of citorective hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas. **Cancer control** 2006; 13:61-71.

Hotta K, Shimoda T, Nakanishi Y, Saito D. Usefulness of ki-67 for predicting the metastatic potential of rectal carcinoids. **Pathol Int** 2006; 56:591-6.

Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Hepatic matastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. **World J Surg** 2001; 25:689-92.

Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of ki-67 immunostaining. **Endocr Pathol** 2008; 19:282-8.

Janson E, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. **Ann Oncol** 1997; 8:685-90.

Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. **Curr Opin Oncol** 2000; 12:368-77.

Katona TM, Jones TD, Wang M, et al. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis. **Cancer Res** 2006; 66:4936-42.

Kawahara M, Kammori M, Kanauchi H, et al. Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumors. **Eur J Surg Oncol** 2002; 28:140-6.

Kloppel G, Perren A, Heita PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. **Ann N Y Acad Sci** 2004; 1014:13-27.

Koura AN, Giacco GG, Curley SA, et al. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. **Cancer** 1997; 79:1294-8.

Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. **Hematol Oncol Clin N Am** 2007; 21:433-55.

Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. **J Surg Oncol** 2008; 97:253-8.

Lane DP. Cancer: p53, guardian of the genome. **Nature** 1992; 358:15-6.

Madeira I, Terris B, Voss M, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. **Gut** 1998; 43:422-7.

Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Murthy R, Yao JC. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. **J Vasc Interv Radiol** 2006; 17:1235-49.

Maggard MA, O'Connell JB, KO CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. **Ann Surg** 2004; 240:117-22.

Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. **Cancer** 2003; 97:934-59.

Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. **Gastroenterology** 2005; 128:1717-51.

Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. **Lancet Oncol** 2008; 9:61-72.

Moyana TN, Xiang J, Senthilselvan A, Kulaga A. The spectrum of neuroendocrine differentiation among gastrointestinal carcinoids: importance of histologic grading, MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity. **Arch Pathol Lab Med** 2000; 124:570-6.

Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. **Arch Surg** 2006; 141:1000-4.

Nave H, Mossinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. **Surgery** 2001; 129:170-5.

Niederhuber JE, Fojo T. Treatment of metastatic disease in patients with neuroendocrine tumors. **Surg Oncol Clin N Am** 2006; 15:511-33.

Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. **Surgery** 2003; 134:1057-65.

Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. **Ann Surg** 2004; 240:757-73.

Norton JA. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2005; 19:577-83.

Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2005; 19:753-81.

Ohike N, Morohoshi T. Pathological assessment of pancreatic endocrine tumors for metastatic potential and clinical prognosis. **Endocr Pathol** 2005; 16:33-40.

Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:572-81.

Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. **Endocr Relat Cancer** 2005; 12:1083-92.

Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. **Circulation** 1993; 87:1188-96.

Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. **Neuroendocrinology** 2004; 80:394-424.

Que FG, Nagorney DM, Batts KP, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. **Am J Surg** 1995; 169:36-42.

Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. **J Surg Oncol** 2005; 89:151-60.

Rosenau J, Bahr MJ, Von Wasielewski R, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. **Transplantation** 2002; 73:386-94.

Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. **Am J Clin Oncol** 2008; 31:64-70.

Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, Nagorney DM. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. **World J Surg** 2002; 26:1267-71.

Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metástases from neuroendocrine tumors. **Surg Oncol Clin N AM** 2003; 12:231-42.

Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metástases to the liver: A plea for resection to increase survival. **J Am Coll Surg** 2003; 197:29-37.

Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid-a comprehensive review. **Acta Oncol** 2003; 42:672-92.

Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. **Ann Surg** 1999; 229:815-21.

Shimizu T, Tanaka S, Haruma K, et al. Growth characteristics of rectal carcinoid tumors. **Oncology** 2000; 59:229-37.

Silva RLA. Oncogenes e genes supresores de tumor. In: Ferreira CG, Rocha JC, editores. **Oncologia molecular**.. São Paulo: Atheneu; 2004. p.29-42.

Soini Y, Puhakka A, Kahlos K, et al. Endothelial nitric oxide synthase is strongly expressed in malignant mesothelioma but does not associate with vascular density or the expression of VEGF, FLK1 or FLT1. **Histopathology** 2001; 39:179-86.

Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. **Surg Today** 1997a; 27:112.

Soga J. Carcinoids of the small intestine: a statistical evaluation of 1102 cases collected from the literature. **J Exp Clin Cancer Res** 1997b; 16:353.

Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. **J Exp Clin Cancer Res** 1999; 18:133.

Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas: an analysis of 11842 reported cases. **J Exp Clin Cancer Res** 2003; 22:517-30.

Soreide O, Berstad T, Bakka A, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advance abdominal carcinoid tumors. **Surgery** 1992; 111:48-54.

Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. **J Hepatobiliary Pancreat Surg** 2005; 12:351-5.

Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, et al. Management of neuroendocrine liver metastases. **Am J Surg** 2004; 187:39-46.

Tomassetti P. Clinical aspects of carcinoid tumors. **Digest Liver Dis** 1999; 31(suppl 2):S143-146.

Tomita T. p53 and proliferating cell nuclear antigen in endocrine tumors of pancreas and intestinal carcinoids. **Pathology** 1997; 29:147-53.

Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases – Does aggressive management improve survival ? **Ann Surg** 2005; 241:776-85.

Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Tabernero J. Chemotherapy and role of proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. **Endocr Relat Cancer** 2007; 14:221-32.

Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. **Trends Genet** 1993; 9:138-41.

Weinberg RA, editor. **A biologia de câncer**. Trad. de. Selbach B, Czekster CM, Nunes CP, et al. Porto Alegre: Artmed; 2008. p53 e apoptose: guardião e executor; p.307-56

Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. **J Surg Res** 2001; 95:8-12.

Westberg G, Wängberg B, Ahlman H, et al. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. **Br J Surg** 2001; 88:865-72.

Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. **Lancet** 1963; 1:238.

Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. **Surgery** 2001; 130:677-85.

Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. **J Clin Oncol** 1999; 17:615-630

Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin IM. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **Cancer** 2005; 104:2292-308.

Zuetahorset JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. **Oncologist** 2005; 10:123-32.

Anexo 1 Carta de Aprovação do CEP.



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 16 de Dezembro de 2008.

Ao
Dr. Paulo Herman

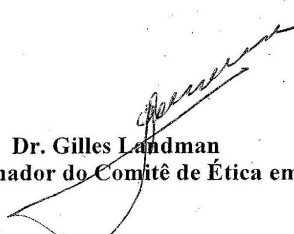
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1092/08
“Tratamento cirúrgico da metástase hepática de tumor neuroendócrino – Avaliação dos fatores prognósticos e resultados”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 23/09/2008, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 08/07/2008, aprovaram a realização do estudo em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com resoluções CNS;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de Ciência do Departamento de Cirurgia Abdominal;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Dr. Gilles Landman
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Formulário de coleta de dados.

IDENTIFICAÇÃO

1. Caso número.....() caso
2. Nome.....() nome
3. RGH.....() rgh
4. Idade.....() idade
5. Sexo.....(1) mulher (2) homem () sexo
6. Procedência.....() procedenc
7. Data primeira consulta no abdômen.....() l_consul

HISTÓRIA CLÍNICA

8. Apresentação da metástase.....(1) sincrônica (2) metacrônica () apre_meta
9. Sintomas.....(0) assintomático (1) dor, sub oclusão () sintoma
(2) síndrome carcinóide (99) ignorado
(3) outros.....

DIAGNÓSTICO

10. Distribuição da metástase no fígado....(1) unilobar (2) bilobar () dist_meta
11. Número de metástase no fígado() num_meta
12. Porcentagem de acometimento hepático...(1) < 50% (2) > 50% () porc_meta
13. Função tumoral.....(0) não funcionante (1) funcionante (99) ignorado() fcao_tum
14. Cromogranina A..... (0) não (1) sim () cga
(1) pré (2) pós () qdo_cga
qto.....() qto_cga
15. 5HIAA.....(0) não (1) sim () 5hiao
(1) pré (2) pos () qdo_5hiao
qto..... () qto_5hiao

TRATAMENTO

16. Data da cirurgia.....()data_cg
17. Intenção do tratamento.....(1)R0-cura (2)R1/R2-paliação ()int_tto
18. Alívio dos sintomas.....(0)não (1)sim (99)ignorado ()alivio
19. Tipo de ressecção hepática....(1) trisegmentectomia direit ()hepatec
(2) trisegmentectomia esquerda
(3) hepatectomia direita
(4) hepatectomia esquerda
(5) hepatectomia direita estendida
(6) hepatectomia esquerda estendida
(7) lobectomia hepática esquerda
(8) lobectomia hepática direita
(9) ressecção hepática menor
20. Cirurgia associada.....(1) colecistecomia ()cg-assoc
(2) linfadenectomia
(3) duodenopancreatectomia
(4) pancreatectomia caudal
(5) eneterectomia
(6) apendicectomia
(7) colectomia
(8) retosigmoidectomia
(0) só a hepatectomia
(9) radiofrequência
21. Tempo de cirurgia(min).....()tempo_cg
22. Perda de sangue (ml).....(99)ignorado ()perda_sg
23. Transfusão de sangue (ml)... (0) não (1) sim (99) ignorado ()transfu_sg
24. Tratamento adjuvante..... (0) não (1) sim (99) ignorado ()adjuv
25. Radiofrequência adjuvante....(0) não (1) sim (99) ignorado ()rdf_adj
26. Sandostatin adjuvante.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()sand_adj
27. Quimioterapia adjuvante.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()qt_adj
28. Radioterapia adjuvante..... (0) não (1) sim (99) ignorado ()rxt_adj

29. Quimioembolização..... (0) não (1) sim (99) ignorado ()quimioemb
30. Re-hepatectomia..... (0) não (1) sim (99) ignorado ()rehepatec

PÓS-OPERATÓRIO

31. Complicação pós-operatória.....(0) não (1) sim (99) ignorada ()compl_pos
32. Qual complicação pós-operatória.....()qual_comp
33. Tratamento da complicação...()tto_comp
34. Mortalidade pós-operatória ou intra-hospitalar.. (0) não (1) sim ()obt_pos
35. Tempo de internação (dias)..... ()tempo_int

PATOLOGIA

36. Número do exame..... ()num_exa
37. Localização do primário..... ()local_prim
38. Tamanho da maior lesão hepática (mm).....()maior_meta
39. Tamanho da menor lesão hepática (mm).....()menor_meta
40. Número de tumores ressecados.....()num_tu_res
41. Tamanho da maior lesão ressecada(mm).....()tam_res
42. Doença extra-hepática(0) não (1) sim (99) ignorado ()extra_hepa
43. Localização da doença extra-hepática.....()loc_extra
44. Grau de diferenciação histológica do primário...(1) bem dif ()dif_prim
(2) mod dif
(3) pouco dif
(99) ignorado
45. Grau de diferenciação histológica da meta..... (1) bem dif ()dif_meta
(2) mod dif
(3) pouco dif
(99) ignorado

46. IVSL.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()ivsl
47. IPN.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()ipn
48. Diâmetro do primário (mm)..... ()diam_pri
49. Necrose.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()necrose
50. Mitose.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()mitose
51. Índice mitótico (10cga).....()ind_mito
52. Atipia nuclear.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()atipia_nu
53. Invasão na parede do primário..(0) insitu ()inv_parede
(1) mucosa/submucosa
(2) muscular própria
(99) ignorado
54. Metástase linfonodal..... (0) não (1) sim (99) ignorado ()meta_lfd

55. Imunoistoquímica

SEGUIMENTO

56. Recidiva/progressão.....(0) não (1) sim (99) ignorado ()recidiva
57. Data da recidiva.....()data_rec
58. Local da recidiva.....()loc_rec
59. Data da última consulta/noticia.....()data_ultim
60. Status na última consulta/notícia..(1) vivo, sem doença ()status_ult
(2) vivo, com doença
(3) óbito pela doença/tto
(4) óbito por outra causa
(5) óbito SOE