

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XI

Capítulo 19

TUMOR NEUROENDÓCRINO PANCREÁTICO

ANA JÚLIA WINIK DRUM¹
ANA LUIZA MUNARETTO CARRA¹
ANDRIELE DALLA COSTA TONDELLO¹
CAMILA DOS SANTOS AZEREDO¹
GABRIEL MELLO¹
GABRIELA SANTIN PEREIRA¹
ISADORA DE ABREU BRKANITCH¹
ISADORA FOLLMER¹
LAURA VIZOTO SCHIMITT¹
LETÍCIA GRAHL NUNES¹
MILENA MORAES¹
NADINE WOLSHIK DEMBOGURSKI¹
RAQUE ROMAN FAEDO¹
VALENTINA DE LEMOS BORGES¹
JÚLIA ROSA PERIZZOLO¹

1. Discente – Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

Palavras-chave

Tumor Neuroendócrino Pancreático; Revisão de Literatura; Terapias.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEPs) são neoplasias raras que se originam através de células neuroendócrinas do pâncreas, que possuem potencial de secreção de hormônios reguladores da função do trato digestivo e relações metabólicas (MA *et al.*, 2020). Representam menos de 5% dos tumores pancreáticos, entretanto, sua incidência tem aumentado em virtude do aprimoramento de métodos clínicos diagnósticos (SCOTT & HOWE, 2019). Podem ser classificados como “funcionantes”, quando produzem hormônios biologicamente ativos, ou “não funcionantes”, em muitas das vezes de modo assintomático durante fases avançadas (MA *et al.*, 2020). De maneira clínica, os TNEPs apresentam curso variável, de maneira a evidenciar diferentes estágios de agressividade, sendo desafiadores tanto no diagnóstico quanto no manejo terapêutico (SCOTT & HOWE, 2019; MA *et al.*, 2020).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019) categoriza os diferentes tipos de TNEPs com base na diferenciação histológica e na taxa de proliferação celular (índice mitótico e Ki-67) (WHO, 2019). Essa especificação distingue tumores bem diferenciados (graus 1, 2 e 3), carcinomas pouco diferenciados (NECs) e neoplasias mistas (MiNENs) (WHO, 2019). Desse modo, a categorização auxilia na definição do prognóstico e direciona a melhor escolha terapêutica ao paciente, que pode optar por vigilância, cirurgia ou terapias sistêmicas (RINDI *et al.*, 2023; SCOTT & HOWE, 2019). Diante do exposto, a crescente importância clínica dos TNEPs induz ao aprimoramento abrangente sobre seus aspectos epidemiológicos, classificatórios, diagnósticos e terapêuticos, de modo a evidenciar a revisão e

o aprimoramento clínico e beneficiar indivíduos acometidos pelos TNEPs (MA *et al.*, 2020; RINDI *et al.*, 2023).

MÉTODO

O presente capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura, o qual analisou os tumores neuroendócrinos de pâncreas por meio de artigos recuperados em bases de dados como PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva, tais como “fisiopatologia”, “manifestações clínicas”, “subtipos”, “critérios diagnósticos” e “tratamento”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 até o mês de junho de 2025, publicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo. No total, foram selecionados 16 artigos principais que foram citados no decorrer deste trabalho, conforme critérios de inclusão e exclusão abordados previamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e subtipos clínicos

Os TNEPs originam-se das células neuroendócrinas das ilhotas de Langerhans do pâncreas, as quais são responsáveis pela produção de hormônios como insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático. Essas células apresentam características endócrinas e neuronais, expressando marcadores como cromogranina A e sinaptofisina (DEVITA *et al.*, 2023).

A maioria dos TNEPs é esporádica, mas cerca de 10% estão associadas a síndromes genéticas, como neoplasia endócrina múltipla tipo

1 (MEN1), Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1 (NF1) e esclerose tuberosa. Nessa perspectiva, as mutações mais comuns envolvem o gene MEN1, o qual codifica a proteína menina, que regula o ciclo celular, além de modificações nos genes DAXX, ATRX e na via de sinalização mTOR, o que promove proliferação celular, resistência à apoptose e angiogênese aumentada (via VEGF) (DEVITA *et al.*, 2023).

Os TNEPs podem ser classificados por ordem histológica, como: bem diferenciados (NETs) e pouco diferenciados (NECs). As células tumorais bem diferenciadas (NETs) apresentam formato pequeno, com cromatina granular “sal e pimenta”, núcleos uniformes redondos ou ovais. Elas mantêm, geralmente, a estrutura organoide com nichos sólidos, ou em trabéculas, ou ainda lembrando formações tubuloacinares. As NECs apresentam atipia nuclear, aumento da atividade mitótica e necrose tumoral. A atipia nuclear é caracterizada por núcleos aumentados e de forma irregular com padrões de cromatina atípicos (ALENCAR *et al.*, 2023).

A classificação, além da histológica, se estende à produção hormonal e funcional, como: TNEPs funcionais e não funcionais (ALENCAR *et al.*, 2023). Os TNEPs funcionais são os responsáveis por provocar hipersecreção de hormônios, gerando sinais clínicos evidentes (ALENCAR *et al.*, 2023). Esses representam cerca de 30% dos TNEPs e são classificados de acordo com o hormônio secretado e a síndrome clínica resultante (DEVITA *et al.*, 2023). Por outro lado, os TNEPs não funcionais, ou não secretantes, possuem manifestações da doença menos específicas e mais relacionadas ao tamanho e aos sintomas obstrutivos (ALENCAR *et al.*, 2023).

Os subtipos funcionais dos TNEPs são compostos por: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma e somatostatinoma.

O insulinoma origina-se das células beta das ilhotas de Langerhans, as quais passam a secretar insulina de forma autônoma e desregulada, independente dos níveis glicêmicos. Tal excesso de insulina promove captação aumentada de glicose pelos tecidos periféricos, o que inibe a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, resultando em episódios frequentes de hipoglicemia (DEVITA *et al.*, 2023).

O gastrinoma deriva das células G, levando à hipersecreção de gastrina, a qual é responsável por estimular as células parietais gástricas a produzirem grandes quantidades de ácido clorídrico, causando hipercloridria (ABELOFF *et al.*, 2020).

O glucagonoma origina-se das células alfa, levando à secreção excessiva de glucagon, o qual é responsável por estimular a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, resultando em hiperglicemia persistente (diabetes mellitus). O excesso de glucagon promove catabolismo proteico e alterações metabólicas que contribuem para emagrecimento e manifestações cutâneas (MANUAL, 2022).

O VIPoma origina-se das células D1 ou células do sistema APUD, levando à secreção excessiva de VIP, o qual é responsável por estimular a secreção de água e eletrólitos no intestino delgado, inibe a absorção intestinal de sódio e cloreto e reduz a secreção gástrica de ácido. O resultado dessa resposta excessiva de secreção é uma diarreia aquosa profusa, com grande perda de potássio (hipocalemia) e desidratação (DEVITA *et al.*, 2023).

O somatostatinoma deriva das células delta, levando à produção excessiva do hormônio somatostatina. A somatostatina inibe a secreção de vários hormônios digestivos (insulina, glucagon, gastrina, colecistocinina), além de reduzir a motilidade gastrointestinal e a secreção biliar. Isso resulta em um quadro clínico de hiper-

glicemia (por conta da inibição insulínica), esteatorreia (por redução da secreção pancreática), colelitíase (por diminuição da contração da vesícula biliar) e hipocloridria (ABELOFF *et al.*, 2020).

Manifestações clínicas

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos podem manifestar uma ampla variedade de sintomas clínicos, dependendo de sua funcionalidade hormonal e do estágio da doença. Os tumores funcionantes secretam hormônios biologicamente ativos, o que leva ao surgimento de síndromes clínicas específicas. Entre os sintomas mais comuns estão: hipoglicemia, observada nos insulinomas; refluxo gastroesofágico e úlcera péptica, característicos dos gastrinomas; além de diarreia aquosa e hipocalemia, associadas aos VIPomas. Esses sintomas tendem a surgir de forma mais precoce, facilitando o diagnóstico em alguns casos. Em contrapartida, os tumores não funcionantes não produzem hormônios em quantidades clinicamente significativas e, por isso, costumam ser silenciosos nos estágios iniciais. Esses tumores podem causar, de forma mais tardia, sintomas inespecíficos como dor abdominal, perda de peso, dispepsia, icterícia, especialmente se houver obstrução biliar, e massa abdominal palpável, geralmente associada ao crescimento local ou à presença de metástases. A ausência de sintomas específicos nos tumores não funcionantes pode dificultar o diagnóstico precoce, levando à identificação apenas em fases mais avançadas da doença (MA *et al.*, 2020).

Métodos diagnósticos

O diagnóstico de tumor neuroendócrino pancreático é feito com base em exames bioquímicos e de imagem. A ordem deles varia de acordo com os sintomas primários do paciente. Se forem anormalidades hormonais, deve-se

optar pelo exame de sangue inicialmente (HOWE & SCOTT, 2019).

Os testes laboratoriais utilizam hormônios específicos secretados pelas células tumorais e biomarcadores comuns à maioria dos tumores neuroendócrinos pancreáticos, dentre os quais está a cromogranina A (CgA), uma glicoproteína ácida, presente nos grânulos secretores de todas as células neuroendócrinas, utilizada para medir a carga patológica (HOWE & SCOTT, 2019).

Os exames de imagem são cruciais para o diagnóstico e a investigação de tumores neuroendócrinos pancreáticos. A tomografia computadorizada (TC) é o mais usual e tem características que a tornam favorável para ser um dos principais exames, sendo rápida, amplamente disponível e fornecendo excelente definição anatômica do pâncreas, além de ter uma sensibilidade média para tumores neuroendócrinos pancreáticos de 82%. Já a ressonância magnética (RM) tem sensibilidade média de 79% para esses tumores (HOWE & SCOTT, 2019).

TNEPs hereditários

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos hereditários (pNETs) correspondem a apenas 10-17% de todos os TNEPs e são considerados raros e heterogêneos (FOGASSA, 2023). Embora representem apenas 1-2% de todas as neoplasias pancreáticas (MARINI *et al.*, 2021), essa proporção é significativa, uma vez que cerca de 10% dos pNETs ocorrem no contexto de síndromes tumorais endócrinas hereditárias (MARINI *et al.*, 2021), como neoplasia endócrina múltiplo tipo 1 (MEN1), neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), esclerose tuberosa (TSC) e MEN4 (FOGASSA, 2023).

Essas síndromes estão relacionadas a mutações germinativas que afetam vias moleculares-

chave, responsáveis por regulação do crescimento celular, diferenciação e angiogênese (FOGASSA, 2023). Como consequência, há perda do controle sobre a multiplicação das células neuroendócrinas, especialmente no pâncreas, órgão com alta atividade secretora hormonal.

Os pNETs associados a síndromes hereditárias se desenvolvem em 80-100% dos pacientes com MEN1, em 10-17% daqueles com VHL, em até 10% nos casos de NF1, e eventualmente em pacientes com esclerose tuberosa (JENSEN *et al.*, 2008). Costumam ser múltiplos, de surgimento precoce e podem estar associados a outras neoplasias endócrinas e não-endócrinas (KULKE *et al.*, 2010).

Tratamento cirúrgico e terapias sistêmicas

O tratamento dos TNEPs inclui vigilância ativa, ressecção cirúrgica e tratamento sistêmico. A escolha dessas opções terapêuticas depende de fatores como funcionalidade, localização, grau histológico e tamanho tumoral (ALLENDORF & CHABOT, 2025).

A escolha do tipo de cirurgia baseia-se na localização e na extensão do tumor por meio de exames pré-operatórios como a tomografia por emissão de pósitrons com Gallium-68 dotatoc. No entanto, caso o tumor não seja localizado, a exploração completa do pâncreas deverá ocorrer no intraoperatório com auxílio da ultrassonografia e da manobra de Kocher para um melhor acesso ao órgão afetado (ALLENDORF & CHABOT, 2025).

As ressecções tradicionais (pancreaticoduodenectomia, pancreatectomia distal ou total) são indicadas para TNEPs maiores, invasivos ou com metástases. Quanto às ressecções poupadoras de parênquima (enucleação ou pancreatectomia central), são realizadas para TNEPs pequenos, não-funcionantes ou insulinos, o

que permite a preservação da função pancreática. No entanto, vale ressaltar que mesmo os tumores pequenos podem apresentar metástase linfonodal, tornando necessária a abordagem tradicional (ALLENDORF & CHABOT, 2025).

Há variações entre as principais diretrizes internacionais a respeito de TNEPs não-funcionantes. A European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) orienta a vigilância ativa para tumores menores do que 1 cm e indica que tumores entre 1 e 2 cm, na ausência de dilatação do ducto pancreático principal, devem ter conduta individualizada, considerando as características clínicas do paciente (RINDI *et al.*, 2023). Já a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) permite tanto a observação quanto a ressecção para tumores não-funcionantes menores do que 2 cm, desde que não sejam invasivos ou apresentem sintomas clínicos (NCCN, 2023). Além disso, a North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) recomenda vigilância para tumores menores do que 1 cm, e tratamento personalizado para lesões entre 1 e 2 cm, com base em fatores como idade, comorbidades, grau tumoral, velocidade de crescimento, extensão da cirurgia necessária e preferência do paciente (HOWE *et al.*, 2020).

Os TNEPs funcionantes, como insulinosas e gastrinomas, “devem ser ressecados para aliviar os sintomas sempre que possível e clinicamente apropriado”. Em funcionantes menores do que 2 cm localizados em áreas favoráveis e distantes do ducto pancreático, pode-se considerar a enucleação. Contudo, em casos de funcionantes maiores do que 2 cm ou próximos ao ducto pancreático, recomenda-se a ressecção tradicional com linfadenectomia (ALLENDORF & CHABOT, 2025).

Já a terapia sistêmica é indicada para TNEPs bem diferenciados, metastáticos ou irressecáveis, com o objetivo de controlar a progressão

tumoral e de reduzir sintomas relacionados à hipersecreção hormonal. A escolha da terapia baseia-se em fatores como grau e carga tumoral, sintomas, taxa de progressão, presença de receptores de somatostatina e comorbidades (CHAN *et al.*, 2025).

O tratamento para pacientes assintomáticos com tumores de crescimento lento pode iniciar com análogos de somatostatina. Aqueles com progressão radiológica, sintomas graves ou doença volumosa podem receber terapia molecularmente direcionada (terapia-alvo), quimioterapia ou PRRT, a depender do perfil molecular e histológico do tumor (CHAN *et al.*, 2025).

Exemplos de análogos sintéticos da somatostatina são a octreotida e a lanreotida, os quais possuem efeito antiproliferativo e ação sobre sintomas funcionais. São indicados para TNEPs grau 1–2 que expressam receptores de somatostatina, especialmente em casos de crescimento lento e baixa carga tumoral. O uso prolongado pode estabilizar a doença em até 40-60% dos pacientes (CHAN *et al.*, 2025).

Em terapia-alvo, everolimo é um inibidor da via mTOR, o qual reduz a proliferação celular, e sunitinibe é um inibidor de tirosina-quinase com ação antiangiogênica. Ambos são indicados em doença progressiva grau 1 ou 2, com boa função orgânica. A escolha entre eles depende de fatores como toxicidade esperada e perfil clínico do paciente (CHAN *et al.*, 2025).

A quimioterapia citotóxica é indicada para tumores mais agressivos, grau 2 de alto índice mitótico ou grau 3 bem diferenciados. Esquemas comuns incluem temozolomida associada à capecitabina (CAPTEM) ou estreptozocina com 5-FU. Pode ser usada como primeira ou segunda linha em pacientes sintomáticos com doença volumosa (CHAN *et al.*, 2025).

A terapia com receptores peptídicos ligados a radionuclídeos (PRRT) com lutécio-177 dotatate é uma opção eficaz para tumores com alta

captação de receptores de somatostatina, evidenciada em PET com Ga-68. Apresenta benefícios em controle da doença e qualidade de vida, especialmente após falha de linhas anteriores de terapias (CHAN *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos, embora menos comuns que os adenocarcinomas pancreáticos (tipo de câncer que se origina da parte exócrina do pâncreas, especialmente nas células que produzem enzimas digestivas e revestem os ductos pancreáticos), não são necessariamente menos agressivos do que outros tipos de câncer no pâncreas e não devem ser negligenciados.

Diante dos fatos evidenciados neste capítulo, torna-se evidente a importância de um diagnóstico clínico adequado e preciso, o qual deve envolver uma combinação de exames clínicos, laboratoriais e de imagem, podendo incluir biópsia para confirmação.

Desse modo, quanto mais precocemente forem reconhecidos, maior a chance de os tumores neuroendócrinos serem tratados de maneira eficaz, seja por meio de um acompanhamento clínico, dependendo de seu grau de malignidade, funcionalidade e comportamento, seja por terapias medicamentosas ou procedimentos cirúrgicos.

Portanto, o entendimento médico aprofundado de sintomas, casos associados e necessidades do paciente é primordial para uma prática clínica funcional e integrativa. O conhecimento possibilita tratamentos e intervenções mais seguros, personalizados e eficazes, com o objetivo de proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELOFF, M.D. *et al.* Abelloff's clinical oncology. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- ALENCAR, R.S. *et al.* Tumores neuroendócrinos do pâncreas: revisão de literatura. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 36, e1722, 2023. doi: 10.55684/81.1.9.
- ALLENDORF, J. & CHABOT, J. Surgical resection of sporadic pancreatic neuroendocrine neoplasms. UpToDate, 2025.
- CHAN, J.A. *et al.* Systemic therapy of metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. UpToDate, 2025.
- DEVITA, V.T. *et al.* Cancer: principles & practice of oncology. 11. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2023.
- FOGASSA, C.A.Z. Neoplasias neuroendócrinas em pacientes jovens: perfil epidemiológico, aspectos clínicos e fatores prognósticos [dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente, 2023.
- HOWE, J.R. *et al.* NANETS Treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas. Pancreas, v. 39, p. 735, 2020. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb168.
- JENSEN, R.T. *et al.* Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. Cancer, v. 113, p. 1807, 2008. doi: 10.1002/cncr.23648.
- KULKE, M.H. *et al.* NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas, v. 39, p. 735, 2010. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb168.
- MA, Z.Y. *et al.* Tumores neuroendócrinos pancreáticos: uma revisão de biomarcadores séricos, estadiamento e manejo. World Journal of Gastroenterology, v. 26, p. 2305, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2305.
- MANUAL de oncologia clínica do Brasil. 9. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2022.
- MARINI, F. *et al.* Pancreatic neuroendocrine neoplasms in multiple endocrine neoplasia type 1. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 8, p. 4041, 2021. doi: 10.3390/ijms22084041.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2023. [S.l.]: National Comprehensive Cancer Network, 2023.
- RINDI, G. *et al.* ENETS Consensus guidelines: update for the management of non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology, 2023. doi: 10.1111/jne.13343.
- SCOTT, A.T. & HOWE, J.R. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. Surgical Clinics of North America, v. 99, p. 793, 2019. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Digestive system tumours. 5. ed. Lyon: IARC Press, 2019.