

BMJ Best Practice

Síndrome de Verner-Morrison (VIPoma)

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Mar 26, 2025

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
Caso clínico	6
Diagnóstico	7
Abordagem	7
História e exame físico	9
Fatores de risco	10
Investigações	11
Diagnósticos diferenciais	15
Tratamento	19
Abordagem	19
Visão geral do algoritmo de tratamento	22
Algoritmo de tratamento	23
Novidades	39
Acompanhamento	40
Monitoramento	40
Complicações	40
Prognóstico	40
Diretrizes	42
Diretrizes diagnósticas	42
Diretrizes de tratamento	43
Referências	45
Imagens	52
Aviso legal	53

Resumo

VIPomas são tumores neuroendócrinos funcionais raros que, geralmente, surgem dentro do pâncreas.

O VIPoma é caracterizado por diarreia aquosa e profusa, hipocalemia, acidose metabólica e hipocloridria ou acloridria, na presença de peptídeo intestinal vasoativo (PIV) sérico elevado.

Algumas vezes, a síndrome clínica associada com VIPomas é chamada de síndrome de DAHA (diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria), síndrome de Verner-Morrison ou cólera pancreática.

VIPomas são altamente malignos. Geralmente, os pacientes apresentam envolvimento regional dos linfonodos ou do fígado no momento do diagnóstico.

A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão.

Os sintomas são controlados com hidratação, reposição de eletrólitos, análogos da somatostatina e/ou citorrredução cirúrgica se metastático.

Definição

VIPomas são tumores neuroendócrinos funcionais raros que são altamente malignos, que geralmente apresentam envolvimento regional dos linfonodos ou do fígado no momento do diagnóstico. Geralmente, são tumores solitários, e mais de 90% se originam no pâncreas. Os casos restantes surgem em locais extrapancreáticos, como o retroperitônio ou o tórax.^[1]

Os VIPomas secretam PIV, que causa uma síndrome clínica caracterizada por diarreia aquosa e profusa, hipocalemia, acidose metabólica e hipocloridria ou acloridria.

Epidemiologia

Tumores neuroendócrinos do pâncreas são responsáveis por <2% de todos os cânceres que surgem no pâncreas.[6]

Dados epidemiológicos para tipos específicos de tumores neuroendócrinos são escassos. Nos EUA, a incidência de tumor neuroendócrino do pâncreas aumentou de 0.27 para 1.00 por 100,000 indivíduos de 2000 a 2016 (com base em dados de do Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER]). Esse aumento foi atribuído à melhora das técnicas diagnósticas e aumento da detecção de doença localizada.[7]

Dados modestos sugerem que homens e mulheres são igualmente afetados por tumores neuroendócrinos, inclusive VIPoma.[8] [9] A idade média no diagnóstico de 51 anos (faixa de 11-75 anos) foi derivada de relatos de casos individuais.[9]

Etiologia

A causa subjacente de VIPomas não é totalmente conhecida. A maioria dos casos é esporádica. Mutações genéticas de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) foram relatadas em <1% dos pacientes com VIPoma.[10]

Fisiopatologia

VIPomas são tumores funcionais. Geralmente, surgem nas células neuroendócrinas pancreáticas que normalmente preenchem as ilhotas de Langerhans. Os VIPomas secretam peptídeo intestinal vasoativo (PIV), um hormônio que normalmente está presente nos neurônios entéricos e compartilha uma semelhança estrutural com a secretina.[11] [12] [13] [14] [15] [16] O PIV tem uma meia-vida na circulação de <1 minuto. Ele se liga à família da secretina dos receptores acoplados à proteína G, estimula a secreção exócrina pancreática, a secreção intestinal e o músculo liso entérico e inibe a produção de ácido gástrico.

Pacientes com VIPoma apresentam níveis plasmáticos acentuadamente elevados de PIV (devido à secreção excessiva e descontrolada do tumor), o que causa a estimulação excessiva do trato gastrointestinal e resulta em diarreia aquosa profusa. As perdas intestinais resultantes causam desidratação, hipocalemia, acidose metabólica (devido à perda de bicarbonato) e hipocloridria ou acloridria. Em alguns pacientes, o PIV pode estimular diretamente a reabsorção óssea (resultando em hipercalcemia), glicogenólise (resultando em hiperglicemia) e vasodilatação (resultando em rubor). A maioria dos pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) apresenta metástases nos linfonodos regionais ou no fígado no momento do diagnóstico.

A fisiopatologia exata do VIPoma extrapancreático é desconhecida.

Classificação

Classificação de Tumores Endócrinos e Neuroendócrinos da OMS (5a edição, 2022)[2]

A classificação de tumores neuroendócrinos (TNEs) da OMS descreve o grau do tumor com base no índice Ki67 e índice mitótico:[2] [3][4]

Neoplasia neuroendócrina bem diferenciada (NNE)

- Grau 1
- Grau 2
- Grau 3

NNE pouco diferenciada

- Carcinoma neuroendócrino (CNE) (alto grau)
 - Tipo de células pequenas (CNECP)
 - Tipo de células grandes (CNECG)
- Neoplasia endócrina e não endócrina mista (MiNEN) (grau 1-3)
 - TNE ou CNE combinado com um carcinoma não neuroendócrino (por exemplo, adenocarcinoma ou carcinoma escamoso); cada um é diferente do ponto de vista morfológico e imuno-histoquímico.
 - MiNEN não é, por si só, um diagnóstico, e os componentes individuais do tumor devem ser definidos usando uma terminologia específica para o local.
 - Os componente neuroendócrinos e não neuroendócrinos geralmente são mal diferenciados, mas um ou ambos podem ser bem diferenciados e devem ser graduados separadamente.

Estadiamento do American Joint Committee on Cancer (8a edição, 2017): tumores neuroendócrinos pancreáticos[5]

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer descreve a extensão da doença com base em três fatores anatômicos: tamanho e extensão do tumor primário (T); comprometimento dos linfonodos regionais (N); e presença ou ausência de metástases à distância (M).[\[5\]](#)

T1 Tumor limitado ao pâncreas, <2 cm

T2 Tumor limitado ao pâncreas, 2-4 cm

T3 Tumor limitado ao pâncreas, >4 cm, ou que invade o duodeno ou ducto colédoco

T4 Tumor que invade as estruturas adjacentes

N0 - sem metástases linfonodais regionais

N1 Metástase regional de linfonodo

M0 - ausência de metástases à distância

M1 Metástases à distância

M1a Metástases confinadas ao fígado

M1b Metástases em pelo menos um local extra-hepático

M1c Metástases hepáticas e extra-hepáticas

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 59 anos se apresenta com história de 3 meses de diarreia aquosa profusa, fraqueza e desidratação. O exame físico revela turgor cutâneo diminuído. Os resultados do exame de sangue mostram hipocalcemia grave (2.1 mmol/L [2.1 mEq/L]), hipercalcemia (2.79 mmol/L [11.2 mg/dL]), baixo bicarbonato (17 mmol/L [17 mEq/L]) e acidose metabólica (pH 7.26).

Abordagem

O VIPoma é caracterizado por diarreia aquosa e profusa, hipocalemia, acidose metabólica e hipocloridria ou acloridria, na presença de peptídeo intestinal vasoativo (PIV) sérico elevado. Algumas vezes, a síndrome clínica associada com VIPomas é chamada de síndrome de DAHA (diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria), síndrome de Verner-Morrison ou cólera pancreática.[17]

Tomografia computadorizada (TC) com contraste multifásica ou ressonância nuclear magnética (RNM) são recomendadas para identificar o tumor primário.[3]

História

Geralmente, os pacientes apresentam diarreia aquosa profusa (100% >700 mL/dia); o volume de fezes normalmente excede 3 L/dia (70% a 80% dos pacientes).[18] [19] [20] Tumores grandes podem resultar em volumes de fezes de 6-8 L por dia.[21] Caracteristicamente, a diarreia não tem odor e tem coloração de chá, e persiste mesmo após 48-72 horas de jejum.

Os pacientes podem se queixar de cefaleia e outros sintomas relacionados à desidratação. Rubor, secundário à vasodilatação, pode ocorrer em até 33% dos pacientes.[9]

O histórico médico pode revelar uma história pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1). No entanto, é um achado incomum; o VIPoma é relatado em <1% dos pacientes com NEM1.[10] [17]

Exame físico

Achados do exame físico refletirão hipocalemia (por exemplo, fraqueza muscular, câibras musculares) e depleção de volume (por exemplo, perda de peso, turgor cutâneo diminuído, membranas mucosas ressecadas). Pode haver evidências que sugerem metástase (por exemplo, hepatomegalia, perda de peso).[9]

Investigações laboratoriais

Um perfil bioquímico é a investigação laboratorial inicial em pacientes que apresentam diarreia aquosa intensa e persistente.

Normalmente, o perfil bioquímico revelará hipocalemia e níveis baixos de bicarbonato; hipercalcemia e hiperglicemia também podem estar presentes. Níveis baixos de bicarbonato podem resultar em acidose metabólica sem anion gap, que pode ser confirmada por gasometria arterial.

O teste da função hepática é recomendado; resultados anormais podem sugerir metástase hepática.[17]

O pH gástrico é elevado em pacientes com VIPoma devido à inibição da secreção de ácido gástrico pelo PIV.[21] O pH gástrico (via aspiração por sonda nasogástrica) raramente é medido, mas é útil para avaliar hipocloridria ou acloridria, se houver incerteza diagnóstica.[20]

Níveis de peptídeo intestinal vasoativo (PIV)

Geralmente, os pacientes com VIPoma apresentam níveis acentuadamente elevados de PIV (valor de referência <75 picogramas/mL).[9] Uma revisão de relatos de casos e séries de casos relatou níveis séricos de PIV entre 293 e 1500 picogramas/mL.[9]

O diagnóstico de síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) pode ser feito com base em níveis elevados de PIV e presença de síndrome clínica. O único tumor neuroendócrino pancreático a secretar PIV é a síndrome de Verner-Morrison (VIPoma).[17] Os níveis de PIV são medidos por radioimunoensaio em pacientes sintomáticos em jejum (de preferência, durante um episódio de diarreia). Se os níveis de PIV estiverem normais, o teste deve ser repetido, pois a secreção de PIV do tumor pode ser episódica.[22]

Marcadores tumorais neuroendócrinos

Marcadores tumorais neuroendócrinos (cromogranina A e polipeptídeo pancreático) têm utilidade limitada, pois são inespecíficos e secretados por uma grande variedade de tumores neuroendócrinos.[23]

Se os níveis de PIV estiverem normais, mas as preocupações quanto a tumores neuroendócrinos persistirem, a cromogranina A e o polipeptídeo pancreático podem ser medidos para auxiliar no diagnóstico.

Exames por imagem

Localizar de maneira precisa o tumor e as metástases é importante para o estadiamento e a orientação do tratamento.[17] Técnicas de imagem anatômica e funcional devem ser usadas sempre que disponíveis, conforme indicação clínica.

Imagem anatômica

Devido à natureza hipervascular dos tumores neuroendócrinos pancreáticos, a TC e RNM multifásicas são recomendadas para identificar tumores primários e doença metastática.[24] [25]

tomografia computadorizada (TC)

Geralmente, os VIPomas são tumores solitários, >3 cm de diâmetro no diagnóstico. Assim, a maioria pode ser localizada com TC com contraste abdominal multifásica.[26]

RNM

A RNM multifásica do abdome localiza efetivamente os VIPomas e é justificada se a exposição à radiação precisar ser evitada (por exemplo, gestação).[26] A RNM é superior à TC na identificação de metástases hepáticas.[26]

Ultrassonografia endoscópica

Para tumores menores que se mostram indefinidos (raros), a ultrassonografia endoscópica pode permitir um diagnóstico definitivo via aspiração com agulha fina da massa guiada por ultrassonografia.[17] [24]

Exames funcionais por imagem

Caso a imagem da TC e da RNM for inconclusiva, as técnicas de imagem baseadas em receptores da somatostatina funcionais devem ser consideradas, se disponíveis. Receptores de somatostatina são expressos em 80% a 90% dos casos de VIPoma.[9]

As técnicas de imagem baseadas em receptores da somatostatina têm sensibilidade elevada para detectar tumores neuroendócrinos (inclusive metástases), em comparação com TC e RNM, tornando-as particularmente úteis para estadiamento e orientação do tratamento.[26] [27] Essas modalidades podem identificar pacientes com expressão do receptor de somatostatina pelo tumor suficiente, que podem se beneficiar do tratamento com análogos da somatostatina.[26] [27]

A cintilografia com receptores de somatostatina (usando análogo da somatostatina radiomarcado, por exemplo, octreotida) pode confirmar o local do tumor e detectar metástases hepáticas ocultas. No entanto, ela foi amplamente substituída pela tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)/RNM.

PET-CT/RNM que utiliza novos traçadores de PET para receptor de somatostatina (por exemplo, 68Ga-DOTATATE; 64Cu-DOTATATE; 68Ga-DOTATOC) tem sensibilidade elevada para detectar tumores neuroendócrinos e metástases, em comparação com TC, RNM e cintilografia tradicionais.[\[3\]](#)[\[17\]](#)[\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#) [\[29\]](#)

Biópsia

Em pacientes com doença cirurgicamente ressecável, a biópsia pré-operatória não é indicada. Para doença irressecável, o diagnóstico tecidual é recomendado com aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica. A avaliação patológica foca em Ki-67 e mitose por campo de grande aumento para determinar o grau do tumor e o prognóstico.[\[17\]](#)

Exploração cirúrgica

Uma ultrassonografia intraoperatória pode ser usada durante a exploração cirúrgica para localizar tumores menores. No entanto, a maioria dos tumores é facilmente visualizada e palpada na exploração pancreática.

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

diarreia aquosa profusa (comuns)

- Geralmente, os pacientes apresentam diarreia aquosa profusa (100% >700 mL/dia); o volume de fezes normalmente excede 3 L/dia (70% a 80% dos pacientes).[\[18\]](#) [\[19\]](#) [\[20\]](#)
- Tumores grandes podem resultar em volumes de fezes de 6-8 L por dia.[\[21\]](#)
- Caracteristicamente, a diarreia não tem odor e tem coloração de chá, e persiste mesmo após 48-72 horas de jejum.
- A diarreia aquosa profusa faz parte da síndrome clínica para VIPoma (às vezes chamada de síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreática ou síndrome DAHA [diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria]).

Outros fatores diagnósticos

aproximadamente 50 anos de idade (comuns)

- A idade média no diagnóstico de 51 anos (faixa de 11-75 anos) foi derivada de relatos de casos individuais.[\[9\]](#)

cefaleia (comuns)

- Os pacientes podem se queixar de cefaleia e outros sintomas relacionados à desidratação.

perda de peso (comuns)

- Geralmente devido à depleção de volume crônica secundária à diarreia, ou, menos comumente, doença metastática. Ocorre em 36% a 100% dos pacientes.[9]

turgor cutâneo diminuído (comuns)

- Devido à depleção de volume crônica secundária à diarreia.

membranas mucosas ressecadas (comuns)

- Devido à depleção de volume crônica secundária à diarreia.

fraqueza muscular (comuns)

- Devido à hipocalemia.

cãibras musculares (comuns)

- Devido à hipocalemia.

sintomas gastrointestinais (comuns)

- Secreção excessiva de peptídeo vasoativo intestinal. Movimentos intestinais frequentes podem acusar desconforto abdominal e dor.

sintomas de hiperglicemia (comuns)

- Os pacientes podem apresentar sintomas relacionados à hiperglicemia (por exemplo, polidipsia, poliúria e fadiga). Devido à estimulação pelo peptídeo intestinal vasoativo à glicogenólise. Pode afetar de 20% a 50% dos pacientes.[30]

rubor (incomuns)

- Secundário à vasodilatação (como um efeito direto do peptídeo intestinal vasoativo). Ocorre em 0% a 33% dos pacientes.[9]

hepatomegalia (incomuns)

- Devido à metástase hepática.

história de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) (incomuns)

- O VIPoma é relatado em <1% dos pacientes com NEM1.[10][17]

Fatores de risco

Fracos**neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1)**

- O VIPoma é relatado em <1% dos pacientes com NEM1.[10]
- NEM1 é um distúrbio hereditário raro caracterizado por múltiplos tumores que surgem no pâncreas, glândula paratireoide, hipófise ou outras partes do trato digestivo. Consulte Síndromes de neoplasia endócrina múltipla .

aproximadamente 50 anos de idade

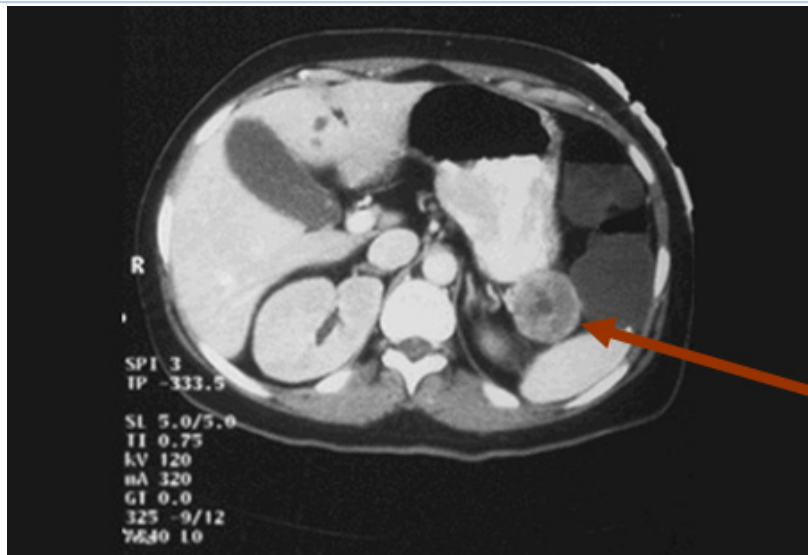
- Relatou-se que a idade média no diagnóstico era de 51 anos (faixa: 11-75 anos).[9]

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
potássio sérico - A hipocalemia ocorre devido à perda de potássio nas fezes. - A hipocalemia faz parte da síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) clínica.	reduzida (geralmente <3 mol/L [<3 mEq/L])
bicarbonato sérico - Níveis baixos de bicarbonato ocorrem devido à perda de eletrólitos nas fezes. - Níveis baixos de bicarbonato podem resultar em acidose metabólica sem anion gap, que pode ser confirmada por gasometria arterial. - A acidose metabólica faz parte da síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) clínica.	reduzida
cálcio sérico - A hipercalcemia deve-se à estimulação da reabsorção óssea pelo peptídeo intestinal vasoativo. - Desidratação e distúrbios eletrolíticos secundários à diarreia podem contribuir.[20] [31]	elevada
glicose sérica - A hiperglicemia ocorre devido à estimulação pelo peptídeo intestinal vasoativo à glicogenólise. - Pode afetar de 20% a 50% dos pacientes.[30]	elevada
radioimunoensaio do peptídeo intestinal vasoativo (PIV) - O VIPoma é caracterizado por diarreia aquosa e profusa, hipocalemia, acidose metabólica e hipocloridria ou acloridria, na presença de PIV sérico elevado. O único tumor neuroendócrino pancreático a secretar PIV é a síndrome de Verner-Morrison (VIPoma).[17] - Os níveis de PIV são medidos por radioimunoensaio em pacientes sintomáticos em jejum (de preferência, durante um episódio de diarreia). Se os níveis de PIV estiverem normais, o teste deve ser repetido, pois a secreção de PIV do tumor pode ser episódica.[22] - Geralmente, os pacientes com VIPoma apresentam níveis acentuadamente elevados de PIV (valor de referência <75 picogramas/mL).[9] Uma revisão de relatos de casos e séries de casos relatou níveis séricos de PIV entre 293 e 1500 picogramas/mL.[9]	PIV sérico em jejum >75 picogramas/mL pode indicar a presença de tumor enteropancreático; >200 picogramas/mL é altamente sugestivo de VIPoma.
testes da função hepática Podem estar anormais na presença de metástases hepáticas.	normal ou anormal

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
análise da gasometria arterial A análise da gasometria arterial pode ser usada para confirmar acidose metabólica (devido à perda de bicarbonato nas fezes).	pH baixo; HCO_3 baixo
monitoramento do potencial hidrogeniônico (pH) gástrico - O pH gástrico é elevado em pacientes com VIPoma devido à inibição da secreção de ácido gástrico pelo peptídeo intestinal vasoativo.[21] - Medido via aspiração por sonda nasogástrica para avaliar hipocloridria ou acloridria.[20]	pH gástrico maior que o normal (6-7)
cromogranina A Um marcador generalizado que é secretado por uma ampla variedade de tumores neuroendócrinos. Pode auxiliar na confirmação do diagnóstico se os níveis de PIV estiverem normais, mas as preocupações relativas ao tumor neuroendócrino persistirem.[23]	elevada
polipeptídeo pancreático Um marcador generalizado que é secretado por uma ampla variedade de tumores neuroendócrinos. Pode auxiliar na confirmação do diagnóstico se os níveis de PIV estiverem normais, mas as preocupações relativas ao tumor neuroendócrino persistirem.[23]	elevada
TC com contraste do abdome - Geralmente, os VIPomas são tumores solitários, >3 cm de diâmetro no diagnóstico. Assim, a maioria pode ser localizada com TC com contraste abdominal multifásica.[26] - Lesões hipervasculares são mais comumente encontradas nos segmentos do corpo/cauda do pâncreas e parecem um pouco esféricas ou ovoides.  <i>Imagem de tomografia computadorizada de VIPoma próxima à cauda do pâncreas</i> Do acervo de Charles J. Yeo, MD; usado com permissão	lesão hipervascular

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste do abdome - A RNM multifásica do abdome localiza efetivamente os VIPomas e é justificada se a exposição à radiação precisar ser evitada (por exemplo, gestação).[26] - A RNM é superior à TC na identificação de metástases hepáticas.[26] - Lesões hipervasculares são mais comumente encontradas nos segmentos do corpo/cauda do pâncreas e parecem um pouco esféricas ou ovoides.	lesão hipervascular
PET-TC/RNM com receptores da somatostatina - Caso a imagem da TC e da RNM for inconclusiva, as técnicas de imagem baseadas em receptores da somatostatina funcionais devem ser consideradas, se disponíveis. - Receptores de somatostatina são expressos em 80% a 90% dos casos de VIPoma.[9] - PET-CT/RNM que utiliza novos traçadores de PET para receptor de somatostatina (por exemplo, 68Ga-DOTATATE; 64Cu-DOTATATE; 68Ga-DOTATOC) tem sensibilidade elevada para detectar tumores neuroendócrinos, em comparação com TC, RNM e cintilografia tradicionais.[26] [27][28] [29] - As técnicas de imagem baseadas em receptores da somatostatina são particularmente úteis para o estadiamento e a orientação do tratamento.[26] [27] Essas modalidades podem identificar pacientes com expressão do receptor de somatostatina pelo tumor suficiente, que podem se beneficiar de um tratamento com análogos da somatostatina.[26] [27]	lesão primária ou metastática
cintilografia com receptores da somatostatina - Caso a imagem da TC e da RNM for inconclusiva, as técnicas de imagem baseadas em receptores da somatostatina funcionais devem ser consideradas, se disponíveis. - Receptores de somatostatina são expressos em 80% a 90% dos casos de VIPoma.[9] - A cintilografia com receptores de somatostatina (usando análogo da somatostatina radiomarcado, por exemplo, octreotida) pode confirmar o local do tumor e detectar metástases hepáticas ocultas. Ela tem sensibilidade elevada para detectar tumores neuroendócrinos (inclusive metástases), em comparação com a TC e a RNM.[26] [27] No entanto, essa modalidade de imagem tem sido substituída por técnicas de imagem mais avançadas (por exemplo, PET/TC com receptores da somatostatina). - As técnicas de imagem baseadas em receptores da somatostatina são particularmente úteis para o estadiamento e a orientação do tratamento.[26] [27] Essas modalidades podem identificar pacientes com expressão do receptor de somatostatina pelo tumor suficiente, que podem se beneficiar de um tratamento com análogos da somatostatina.[26] [27]	captação do radiotraçador pelo tumor primário e metástases
ultrassonografia endoscópica Útil em casos com tumores pequenos (raros). A ultrassonografia endoscópica pode permitir um diagnóstico definitivo via aspiração com agulha fina da massa guiada por ultrassonografia.[24]	lesão hipoeoica no pâncreas

Exame	Resultado
exploração cirúrgica A maioria dos tumores é facilmente visualizada e palpada na exploração pancreática.	visualização ou palpação do tumor
ultrassonografia intraoperatória A ultrassonografia intraoperatória pode ser usada durante a exploração cirúrgica para localizar tumores se eles não são visualizados ou palpados na exploração pancreática.	lesão hipoecoica no pâncreas
biópsia Em pacientes com doença cirurgicamente ressecável, a biópsia pré-operatória não é indicada. Para doença irressecável que obtém um diagnóstico tecidual, recomenda-se aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica. A avaliação patológica focam em Ki-67 e mitose por campo de grande aumento para determinar o grau do tumor e o prognóstico.^[17]	Células tumorais de VIPoma: coloração positiva para PIV, somatostatina, enolase neurônio-específica, cromogranina A, sinaptofisina e citoqueratina

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gastroenterite infecciosa	Viagem ou exposição recente. Normalmente aguda, pode estar relacionada com febre ou outros sintomas sistêmicos.	Exame microscópico das fezes para ovos e parasitas: pode isolar ovos e/ou parasitas específicos, incluindo giárdia e Entamoeba histolytica.
Diarreia osmótica	Os sintomas remitem com jejum.	- Radiografias intestinais com contraste: ajudam a diferenciar entre a hipermotilidade intestinal e a doença inflamatória intestinal. - Uma biópsia exclui causas infecciosas, bem como doença inflamatória intestinal.
Má absorção do ácido biliar ileal	Volume menor do débito fecal. Os sintomas remitem com jejum.	Teste com colestiramina: a ligação dos sais biliares em excesso reduz a diarreia, que geralmente é um sintoma de excesso de bile chegando ao cólon.
Gastrinoma	Diarreia ácida, maior produção de ácido gástrico, doença do refluxo gastroesofágico, dor/úlcera péptica, ausência de acidose metabólica.	Níveis de gastrina sérica: elevados.
Síndrome carcinoide	Rubor mais intenso.	Ácido 5-hidroxiindolacético urinário em 24 horas: elevado.
Somatostatinoma	Esteatorreia, diabetes mellitus, cálculos biliares.	Níveis de somatostatina plasmática: elevados.
Doença de Crohn	Diarreia menos grave e dor abdominal associada. Lesões perianais, ulceração na boca, sangue nas fezes.	- Radiografia abdominal simples: dilatação do intestino delgado ou colônica, calcificação, sacroileíte e/ou abscessos intra-abdominais. - Colonoscopia: úlceras aftosas, hiperemia, edema, nodularidade mucosa e/ou lesões descontínuas e segmentares (skip lesions).

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
		• Biópsia: envolvimento transmural com granulomas não caseosos.
Colite ulcerativa	• Diarreia menos grave e dor abdominal associada. Sangramento retal, sangue nas fezes, artrite, espondilite, erupção cutânea, uveíte, episclerite.	• Radiografia abdominal simples: o cólon ulcerado geralmente não contém fezes sólidas, alças dilatadas com nível hidroaéreo secundário a íleo paralítico. • Colonoscopia e sigmoidoscopia flexível: envolvimento retal uniforme contínuo, perda dos contornos vasculares, eritema difuso, granularidade da mucosa, fístulas e/ou ileíte de refluxo leve na pancolite. • Biópsia: doença distal contínua, depleção de mucina, plasmocitose basal, atrofia difusa da mucosa, ausência de granulomas e preservação anal.
Síndrome do intestino irritável (SII)	• Geralmente apresenta-se com história crônica e intermitente de diarreia. Diarreia menos grave e dor abdominal associada.	• Ausência de exames diagnósticos específicos; sintomas e idade orientam a investigação inicial para descartar doença não SII.
Doença celíaca	• Diarreia e evidências de má absorção são típicas.	• Imunoglobulina A-transglutaminase tecidual (IgA-tTG) ou IgG DGP (peptídeo de gliadina desamidada): título elevado. • Endoscopia com biópsia duodenal: atrofia e serrilhamento das pregas da mucosa, nodularidade e padrão mosaico da mucosa, achados histológicos típicos (presença de linfócitos intraepiteliais, atrofia vilosa e hiperplasia da cripta).
Supercrescimento bacteriano no intestino delgado	• História de diabetes, cirurgia prévia, doença celíaca ou de Crohn; os sintomas típicos são distensão abdominal, flatulência, cólicas e diarreia leve a moderada.	• Teste respiratório: elevação de >20 ppm de hidrogênio ou metano (ou ambos) em 90 minutos. • Tentativa terapêutica de antibióticos: melhora

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	O exame físico geralmente é inespecífico.	significativa e duradoura dos sintomas.
Carcinoma cólico	Diarreia menos grave e melhora com jejum. Sangramento retal, história familiar positiva, anemia.	- Teste imunoquímico fecal quantitativo: ≥ 10 microgramas de hemoglobina/g de fezes. - Colonoscopia: lesão ulcerada exofítica da mucosa que pode estreitar o lúmen intestinal. - Biópsia: aparências patológicas características e grau de diferenciação do tumor.
Efeitos de medicamentos	Abuso de laxantes em longo prazo; outros medicamentos causadores de diarreia (por exemplo, inibidores de bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteroidais, metformina e quinina); em muitos casos, os pacientes usam diversos medicamentos; o momento de início pode ser muito variável, portanto, pode ser difícil identificar o agente desencadeante.	Melhora dos sintomas após a descontinuação do medicamento.
Hipertireoidismo	Diarreia menos grave. Palpitações, irregularidade menstrual, tremor, ansiedade, diaforese, exoftalmia.	Teste de função tireoidiana: hormônio estimulante da tireoide reduzido, tri-iodotironina elevada e tiroxina elevada.
Doença de Addison	Colapso sistêmico, hiperpigmentação, fissura por sal.	- Níveis de eletrólitos séricos: sódio sérico reduzido, cálcio sérico reduzido, potássio elevado. - Nível de hormônio adrenocorticotrófico: elevado.
Câncer medular da tireoide	Massa cervical, história familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 2A ou 2B.	- Níveis de calcitonina sérica: pode estar elevado. - Biópsia: aparências patológicas características.
Feocromocitoma	Hipertensão, palpitações, diaforese.	Níveis de catecolamina, metanefrina e normetanefrina séricas ou urinárias: elevados.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neuroblastoma	Raramente ocorre após 10 anos de idade.	Níveis séricos e/ou urinários de catecolaminas: podem estar elevados.

Abordagem

O tratamento de pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) inclui o tratamento imediato dos sintomas associados com a síndrome clínica. Recomenda-se a avaliação de uma equipe multidisciplinar que inclui cirurgiões, gastroenterologistas e oncologistas em um centro com experiência no tratamento de síndrome de Verner-Morrison (VIPoma).^[32]

A reposição eletrolítica e hídrica são fornecidas para tratar o desequilíbrio eletrolítico e hídrico. Análogos da somatostatina de ação curta, que suprimem a secreção de peptídeo intestinal vasoativo (PIV), possibilitam o controle rápido dos sintomas.

A ressecção cirúrgica do tumor primário e metástase é recomendada, se viável, com o objetivo de melhorar o controle e remissão dos sintomas.

O tratamento clínico deve ser considerado se os tumores forem irresssecáveis ou se houver evolução da doença.

Manejo dos sintomas

Reposição eletrolítica e de fluidos

O tratamento inicial da síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) envolve a correção da desidratação com fluidoterapia intravenosa baseada em soro fisiológico e reposição de eletrólitos com eletrólitos padrão (por exemplo, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, fósforo).^{[3] [17] [33]}

Análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina (por exemplo, octreotida, lanreotida) são o padrão de cuidados para controlar os sintomas relacionados à síndrome de Verner-Morrison (VIPoma), inclusive diarreia, e reduzir a secreção de PIV.^{[3][32] [33]} Até 80% dos pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) alcança resposta clínica (por exemplo, melhora na diarreia) com análogos da somatostatina, e uma pequena porcentagem também apresenta redução do tumor.^{[34] [35]}

Os pacientes recebem um análogo da somatostatina de ação curta (por exemplo, octreotida) para o controle rápido dos sintomas. Os pacientes passam para um análogo da somatostatina de ação prolongada (octreotida ou lanreotida), com titulação da dose para o controle ideal dos sintomas. Análogos de ação curta podem ser usados para o controle de sintomas súbitos.^[3]

Os pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) muitas vezes precisam de terapia vitalícia com análogo da somatostatina para manter o controle dos sintomas.^[32]

Os pacientes que recebem análogo da somatostatina em longo prazo podem desenvolver cálculos biliares em decorrência da estase biliar.^[36] A colecistectomia pode ser realizada se o uso de um análogo da somatostatina em longo prazo for esperado, com base no ciclo clínico do paciente.

Pode ocorrer resistência ao medicamento com o uso prolongado de análogos da somatostatina; pode ser necessário intensificar a dose.

Controle tumoral

O tratamento do controle tumoral na síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) ocorre da seguinte maneira:^{[3] [32] [37]}

- Análogo da somatostatina: efeitos antitumorais
- Terapias adicionais
 - Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo: utiliza análogo da somatostatina radiomarcado para fornecer radiação direcionada às células tumorais, ajudando a controlar o crescimento do tumor, especialmente na doença metastática
 - Terapias direcionadas: everolimo, sunitinibe
- Quimioterapia: especialmente para doença metastática e progressiva
- Cirurgia
 - ressecção
 - Cirurgia de citorredução

Tratamento para doença localizada

A ressecção cirúrgica completa da doença localizada consiste na única oportunidade de cura do VIPoma e é recomendada, quando viável.[\[3\]](#)

O tipo de cirurgia realizada deve basear-se no local e tamanho do tumor primário.[\[3\]](#) A duodenopancreatectomia é a abordagem padrão para tumores primários grandes (>2 cm) localizados na cabeça do pâncreas. A pancreatectomia distal (com ou sem esplenectomia) é a abordagem padrão para tumores grandes localizados no corpo ou na cauda do pâncreas.

A remoção dos linfonodos regionais (linfadenectomia peripancreática) é recomendada se a ressecção cirúrgica for realizada.[\[3\]](#) No entanto, a consequência prognóstica da linfadenectomia em pacientes com VIPoma não está clara.[\[38\]](#)

Em casos raros em que o tumor primário é pequeno (<2 cm), a enucleação ou a excisão local do tumor podem ser consideradas.[\[3\]](#)

Tratamento para doença metastática

Mais da metade dos pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) apresentam metástases à distância (mais comumente no fígado) no momento do diagnóstico.[\[39\]](#)

Cirurgia, embolização ou ablação

O tratamento cirúrgico em casos metastáticos é paliativo e deve ser individualizado com base em fatores do paciente (por exemplo, idade, comorbidades) e em fatores da doença (por exemplo, local, distribuição e grau de metástase).[\[40\]](#) Os pacientes com doença metastática podem ser submetidos à ressecção cirúrgica para remover o tumor primário e os linfonodos regionais e à citorredução de lesões metastáticas (por exemplo, ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, crioablação) para reduzir a carga tumoral e aliviar os sintomas.[\[3\]](#) [\[24\]](#) [\[38\]](#)

Pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica de metástases hepáticas podem se submeter a terapias direcionadas ao fígado, como embolização transarterial, quimioembolização transarterial, ablação por radiofrequência, crioablação ou radioterapia interna seletiva para fazer ablação dos tumores funcionais.[\[3\]](#) [\[41\]](#) [\[42\]](#) Geralmente, a ablação só é considerada se a metástase hepática for pequena (<3 cm) e não houver mais que 4 lesões.[\[3\]](#)

O transplante de fígado foi realizado com sucesso em pacientes altamente selecionados com tumor primário ressecado que apresentam doença metastática irresssecável e estável de longo prazo limitada ao fígado.[43] [44] No entanto, ela é raramente usada.

Tratamento clínico

O tratamento clínico pode ajudar a controlar o crescimento do tumor e tratar os sintomas relacionados ao tumor.[24] O sequenciamento ideal do tratamento clínico não está claro.[3]

Os análogos da somatostatina (por exemplo, octreotida, lanreotida) são recomendados para o tratamento clínico, se ainda não tiverem sido usados.[3] [32] Além de controlar a diarreia, esses agentes podem ter efeito antiproliferativo.[40] [45] Em estudos de fase 3, octreotida e lanreotida prolongaram significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com placebo.[46] [47]

Everolimo (um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR]) e sunitinibe (um inibidor de tirosina quinase de receptor multialvo) prolongou a sobrevida livre de progressão em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo em pacientes com tumor neuroendócrino pancreático.[48] [49] [50] Esses agentes podem ser combinados com um análogo da somatostatina ou usados para terapia alternativa; entretanto, seu uso específico no VIPoma não foi avaliado em ensaios clínicos.[3] [51] [52]

A quimioterapia pode ser considerada para pacientes com carga tumoral clinicamente significativa ou doença progressiva sintomática.[3] [32] Esquemas combinados de quimioterapia contendo estreptozocina ou temozolomida são usados com frequência (por exemplo, estreptozocina associada a fluoruracila; estreptozocina associada a fluoruracila e doxorrubicina; temozolomida associada a capecitabina).[53] [54] [55] [56] Um análogo da somatostatina pode ser administrado em conjunto com a quimioterapia para melhorar o controle dos sintomas síndrômicos.[17]

Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo com lutécio Lu 177 dotatate (um análogo da somatostatina radiomarcado) é uma opção para pacientes com tumores positivos para receptor de somatostatina (confirmados por imagem baseada em receptor de somatostatina) que apresentaram evolução após o tratamento com análogos da somatostatina convencionais e/ou de ação prolongada.[3] [32] [57] Em um ensaio clínico de fase 3 de pacientes com tumor neuroendócrino no intestino médio positivo para receptor de somatostatina avançado ou progressivo, o lutécio Lu 177 dotatate melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta, em comparação com a octreotida de ação prolongada em altas doses.[58] A análise final da sobrevida global favoreceu o lutécio Lu 177 dotatate, mas não foi estatisticamente significativa.[59]

Doença refratária

Para pacientes com sintomas refratários persistentes, apesar da terapia cirúrgica e medicamentosa, podem ser usados corticosteroides para controle dos sintomas em curto prazo.[60]

Se possível, deve-se considerar a inscrição em um ensaio clínico.[3]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda (Resumo)	
apresentação inicial do paciente sintomático	
1a.	correção intravenosa de fluidos e desequilíbrio eletrolítico + análogo da somatostatina
Contínua (Resumo)	
doença localizada	
1a.	ressecção curativa do tumor primário associado a fluidos orais e correção de eletrólitos
2a.	tratamento clínico associado a fluidos orais e correção de eletrólitos
Doença metastática: candidato a cirurgia	
1a.	ressecção paliativa do tumor primário e citorredução de metástases associado a fluidos orais e correção de eletrólitos
adjunta	transplante de fígado
2a.	tratamento clínico associado a fluidos orais e correção de eletrólitos
adjunta	transplante de fígado
Doença metastática: não candidato a cirurgia	
1a.	tratamento clínico associado a fluidos orais e correção de eletrólitos
adjunta	terapias direcionadas ao fígado
doença refratária	
1a.	corticosteroide ou ensaio clínico associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

apresentação inicial do paciente sintomático

1a. correção intravenosa de fluidos e desequilíbrio eletrolítico + análogo da somatostatina

Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas por pelo menos 2 semanas, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta, a dose habitual varia entre 150-750 microgramas/dia; 20 mg por via intramuscular (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas por 2 meses, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta a cada 2 meses, a dose habitual varia entre 10-30 mg a cada 4 semanas

A formulação de depósito intramuscular de ação prolongada só deve ser usada em pacientes que apresentaram resposta e toleram a formulação subcutânea de ação curta. Os pacientes devem continuar com a formulação subcutânea por até 2-4 semanas após o início da formulação de ação prolongada para evitar a exacerbação dos sintomas. A formulação subcutânea pode ser necessária periodicamente para controle dos sintomas durante o uso da formulação de ação prolongada.

Opções secundárias

» **lanreotida**: 120 mg por via subcutânea (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas

» O tratamento inicial do vipoma (pancreático e extrapancreático) deve focar no manejo imediato dos sintomas associados com a síndrome clínica.

» Inclui correção da desidratação com fluidoterapia intravenosa baseada em solução salina, reposição de eletrólitos com eletrólitos padrão (por exemplo, cloreto de potássio, sulfato

Aguda

de magnésio, fósforo) e controle da diarreia com análogos da somatostatina (por exemplo, octreotida, lanreotida, que reduzem a secreção de hormônio do peptídeo intestinal vasoativo [PIV]).[3][32][33]

» A maioria dos pacientes com VIPoma (até 80%) alcançam resposta clínica (melhora na diarreia) com análogos da somatostatina, e uma pequena porcentagem também apresentam redução do tumor.[34] [35]

» O manejo em longo prazo dos sintomas é continuado com análogos da somatostatina de ação prolongada e maior suplementação com eletrólitos e fluido oral, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3] Análogos da somatostatina de ação prolongada devem ter a dose ajustada para otimizar o controle dos sintomas. Análogos da somatostatina de ação curta podem ser usados para o controle rápido dos sintomas e o manejo de sintomas súbitos.

» Os pacientes que recebem análogo da somatostatina em longo prazo podem desenvolver cálculos biliares em decorrência da estase biliar.[36] A colecistectomia pode ser realizada se o uso de um análogo da somatostatina em longo prazo for esperado.

» Pode ocorrer resistência ao medicamento com o uso prolongado de análogos da somatostatina; pode ser necessário intensificar a dose.

Contínua

doença localizada

1a. ressecção curativa do tumor primário

» A ressecção cirúrgica completa da doença localizada consiste na única oportunidade de cura do VIPoma e é recomendada, quando viável.[3]

» O tipo de cirurgia realizada deve basear-se no local e tamanho do tumor primário.[3] A duodenopancreatectomia é a abordagem padrão para tumores primários grandes (>2 cm) localizados na cabeça do pâncreas. A pancreatectomia distal (com ou sem esplenectomia) é a abordagem padrão para tumores grandes localizados no corpo ou na cauda do pâncreas.

» A remoção dos linfonodos regionais (linfadenectomia peripancreática) é recomendada se a ressecção cirúrgica for realizada.[3] No entanto, a consequência prognóstica da linfadenectomia em pacientes com VIPoma não está clara.[38]

» Em casos raros em que o tumor primário é pequeno (<2 cm), a enucleação ou a excisão local do tumor podem ser consideradas.[3]

associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3]

2a. tratamento clínico

Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta, a dose habitual varia entre 150-750 microgramas/dia; 20 mg por via intramuscular (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas por 2 meses, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta a cada 2 meses, a dose habitual varia entre 10-30 mg a cada 4 semanas. A formulação de depósito intramuscular de ação prolongada só deve ser usada em pacientes que apresentaram resposta e toleram a formulação subcutânea de

Contínua

ação curta. Os pacientes devem continuar com a formulação subcutânea por até 2-4 semanas após o início da formulação de ação prolongada para evitar a exacerbação dos sintomas. A formulação subcutânea pode ser necessária periodicamente para controle dos sintomas durante o uso da formulação de ação prolongada.

ou

» **lanreotida**: 120 mg por via subcutânea (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **everolimo**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **sunitinibe**: 37.5 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **estreptozocina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **fluorouracil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **estreptozocina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **fluorouracil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **temozolomida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **capecitabina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

Contínua

» **lutécio Lu 177 dotatate**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Descontinue os análogos da somatostatina de ação prolongada pelo menos 4 semanas antes de cada dose de lutécio Lu 177 dotatate (octreotida de ação curta pode ser usado durante esse período, conforme a necessidade, para controle sintomático). Descontinue a octreotida de ação curta pelo menos 24 horas antes de cada dose.

Administre octreotida de ação prolongada entre 4 e 24 horas após cada dose de lutécio Lu 177 dotatate. Octreotida de ação curta pode ser administrada para manejo dos sintomas durante o tratamento com lutécio Lu 177 dotatate. Continue o tratamento com octreotida de ação prolongada após concluir o tratamento até a progressão da doença ou por 18 meses após o início do tratamento.

Administre os pré-medicamentos e os medicamentos concomitantes (por exemplo, antiemético, solução de aminoácido) para mitigar a toxicidade conforme recomendação do fabricante.

» Se a ressecção curativa não for possível, considere o tratamento clínico para controlar o crescimento do tumor e os sintomas relacionados ao tumor.[24] O sequenciamento ideal do tratamento clínico não está claro.[3]

» Os análogos da somatostatina (por exemplo, octreotida, lanreotida) são recomendados para o tratamento clínico, se ainda não tiverem sido usados.[3] [32] Além de controlar a diarreia, esses agentes podem ter efeito antiproliferativo.[40] [45] Em estudos de fase 3, octreotida e lanreotida prolongaram significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com placebo.[46] [47]

» Análogos da somatostatina de ação prolongada devem ser usados para o manejo de sintomas em longo prazo, com a dose ajustada para otimizar o controle dos sintomas.[3] Análogos da somatostatina de ação curta podem ser usados para o controle rápido dos sintomas e o manejo de sintomas súbitos.

Contínua

- » Os pacientes que recebem análogo da somatostatina em longo prazo podem desenvolver cálculos biliares em decorrência da estase biliar.[36] A colecistectomia pode ser realizada se o uso de um análogo da somatostatina em longo prazo for esperado.
- » Pode ocorrer resistência ao medicamento com o uso prolongado de análogos da somatostatina; pode ser necessário intensificar a dose.
- » Everolimo (um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR]) e sunitinibe (um inibidor de tirosina quinase de receptor multialvo) prolongou a sobrevida livre de progressão em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo em pacientes com tumor neuroendócrino pancreático.[48] [49] [50] Esses agentes podem ser combinados com um análogo da somatostatina ou usados para terapia alternativa; entretanto, seu uso específico no VIPoma não foi avaliado em ensaios clínicos.[3] [51] [52]
- » A quimioterapia pode ser considerada para pacientes com carga tumoral clinicamente significativa ou doença progressiva sintomática.[3] [32] Esquemas combinados de quimioterapia contendo estreptozocina ou temozolomida são usados com frequência (por exemplo, estreptozocina associada a fluoruracila; estreptozocina associada a fluoruracila e doxorrubicina; temozolomida associada a capecitabina).[53] [54] [55] [56] Um análogo da somatostatina pode ser usado em conjunto com a quimioterapia para melhorar o controle dos sintomas síndrômicos.[17]
- » Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo com lutécio Lu 177 dotatate (um análogo da somatostatina radiomarcado) é uma opção para pacientes com tumores positivos para receptor de somatostatina (confirmados por imagem baseada em receptor de somatostatina) que apresentaram evolução após o tratamento com análogos da somatostatina convencionais e/ou de ação prolongada.[3] [32] [57] Em um ensaio clínico de fase 3 de pacientes com tumor neuroendócrino no intestino médio positivo para receptor de somatostatina avançado ou progressivo, o lutécio Lu 177 dotatate melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta, em comparação com a octreotida de ação prolongada em altas doses.[58] A análise final da sobrevida global favoreceu o lutécio Lu 177 dotatate, mas não foi estatisticamente significativa.[59]

Contínua

»

associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3]

Doença metastática: candidato a cirurgia

1a. ressecção paliativa do tumor primário e citorredução de metástases

» Os pacientes com doença metastática (mais comumente no fígado) podem ser submetidos à ressecção cirúrgica para remover o tumor primário e os linfonodos regionais e à citorredução de lesões metastáticas (por exemplo, ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, crioablação) para reduzir a carga tumoral e aliviar os sintomas.[3] [24] [38]

» Geralmente, a ablação só é considerada se a metástase hepática for pequena (<3 cm) e não houver mais que 4 lesões.[3]

» O tratamento cirúrgico em casos metastáticos é paliativo e deve ser individualizado com base em fatores do paciente (por exemplo, idade, comorbidades) e em fatores da doença (por exemplo, local, distribuição e grau de metástase).[40]

» A duodenopancreatectomia é a abordagem padrão para tumores primários grandes (>2 cm) localizados na cabeça do pâncreas. A pancreatectomia distal (com ou sem esplenectomia) é a abordagem padrão para tumores grandes localizados no corpo ou na cauda do pâncreas.

» A remoção dos linfonodos regionais (linfadenectomia peripancreática) é recomendada se a ressecção cirúrgica for realizada.[3] No entanto, a consequência prognóstica da linfadenectomia em pacientes com VIPoma não está clara.[38]

» Em casos raros em que o tumor primário é pequeno (<2 cm), a enucleação ou a excisão local do tumor podem ser consideradas.[3]

associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Contínua

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3]

adjunta

transplante de fígado

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O transplante de fígado foi realizado com sucesso em pacientes altamente selecionados com tumor primário ressecado que apresentam doença metastática irresssecável e estável de longo prazo limitada ao fígado.[43] [44] No entanto, raramente é usado.

2a.

tratamento clínico

Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta, a dose habitual varia entre 150-750 microgramas/dia; 20 mg por via intramuscular (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas por 2 meses, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta a cada 2 meses, a dose habitual varia entre 10-30 mg a cada 4 semanas. A formulação de depósito intramuscular de ação prolongada só deve ser usada em pacientes que apresentaram resposta e toleram a formulação subcutânea de ação curta. Os pacientes devem continuar com a formulação subcutânea por até 2-4 semanas após o início da formulação de ação prolongada para evitar a exacerbação dos sintomas. A formulação subcutânea pode ser necessária periodicamente para controle dos sintomas durante o uso da formulação de ação prolongada.

ou

» **lanreotida**: 120 mg por via subcutânea (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **everolimo**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

ou

Contínua

» **sunitinibe**: 37.5 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **estreptozocina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **fluorouracil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **estreptozocina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **fluorouracil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **doxorubicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **temozolomida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **capecitabina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **lutécio Lu 177 dotatate**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Descontinue os análogos da somatostatina de ação prolongada pelo menos 4 semanas antes de cada dose de lutécio Lu 177 dotatate (octreotida de ação curta pode ser usado durante esse período, conforme a necessidade, para controle sintomático). Descontinue a octreotida de ação curta pelo menos 24 horas antes de cada dose.

Administre octreotida de ação prolongada entre 4 e 24 horas após cada dose de lutécio Lu 177 dotatate. Octreotida de ação curta pode ser administrada para manejo dos sintomas durante o tratamento com lutécio Lu 177 dotatate. Continue o tratamento com octreotida de ação prolongada após concluir

Contínua

o tratamento até a progressão da doença ou por 18 meses após o início do tratamento.

Administre os pré-medicamentos e os medicamentos concomitantes (por exemplo, antiemético, solução de aminoácido) para mitigar a toxicidade conforme recomendação do fabricante.

» Pacientes que apresentam evolução da doença devem ser considerados para o tratamento clínico para controlar o crescimento do tumor e os sintomas relacionados ao tumor.[24] O sequenciamento ideal do tratamento clínico não está claro.[3]

» Os análogos da somatostatina (por exemplo, octreotida, lanreotida) são recomendados para o tratamento clínico, se ainda não tiverem sido usados.[3] [32] Além de controlar a diarreia, esses agentes podem ter efeito antiproliferativo.[40] [45] Em estudos de fase 3, octreotida e lanreotida prolongaram significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com placebo.[46] [47]

» Análogos da somatostatina de ação prolongada devem ser usados para o manejo de sintomas em longo prazo, com a dose ajustada para otimizar o controle dos sintomas.[3] Análogos da somatostatina de ação curta podem ser usados para o controle rápido dos sintomas e o manejo de sintomas súbitos.

» Os pacientes que recebem análogo da somatostatina em longo prazo podem desenvolver cálculos biliares em decorrência da estase biliar.[36] A colecistectomia pode ser realizada se o uso de um análogo da somatostatina em longo prazo for esperado.

» Pode ocorrer resistência ao medicamento com o uso prolongado de análogos da somatostatina; pode ser necessário intensificar a dose.

» Everolimo (um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR]) e sunitinibe (um inibidor de tirosina quinase de receptor multialvo) prolongou a sobrevida livre de progressão em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo em pacientes com tumor neuroendócrino pancreático.[48] [49] [50] Esses agentes podem ser combinados com um análogo da somatostatina ou usados para terapia alternativa; entretanto, seu uso

Contínua

específico no VIPoma não foi avaliado em ensaios clínicos.[3] [51] [52]

» A quimioterapia pode ser considerada para pacientes com carga tumoral clinicamente significativa ou doença progressiva sintomática.[3] [32] Esquemas combinados de quimioterapia contendo estreptozocina ou temozolomida são usados com frequência (por exemplo, estreptozocina associada a fluoruracila; estreptozocina associada a fluoruracila e doxorrubicina; temozolomida associada a capecitabina).[53] [54] [55] [56] Algumas vezes, um análogo da somatostatina é usado em conjunto com a quimioterapia para melhorar o controle dos sintomas síndrômicos.[17]

» Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo com lutécio Lu 177 dotatate (um análogo da somatostatina radiomarcado) é uma opção para pacientes com tumores positivos para receptor de somatostatina (confirmados por imagem baseada em receptor de somatostatina) que apresentaram evolução após o tratamento com análogos da somatostatina convencionais e/ou de ação prolongada.[3] [32] [57] Em um ensaio clínico de fase 3 de pacientes com tumor neuroendócrino no intestino médio positivo para receptor de somatostatina avançado ou progressivo, o lutécio Lu 177 dotatate melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta, em comparação com a octreotida de ação prolongada em altas doses.[58] A análise final da sobrevida global favoreceu o lutécio Lu 177 dotatate, mas não foi estatisticamente significativa.[59]

associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3]

adjunta transplante de fígado

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O transplante de fígado foi realizado com sucesso em pacientes altamente selecionados com tumor primário ressecado que apresentam doença metastática irresssecável e estável de longo prazo limitada ao fígado.[43] [44] No entanto, ela é raramente usada.

Contínua

Doença metastática: não candidato a cirurgia

1a. tratamento clínico

Opções primárias

» **octreotida**: 200-300 microgramas/dia por via subcutânea administrados em 2-4 doses fracionadas, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta, a dose habitual varia entre 150-750 microgramas/dia; 20 mg por via intramuscular (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas por 2 meses, em seguida ajustar a dose de acordo com a resposta a cada 2 meses, a dose habitual varia entre 10-30 mg a cada 4 semanas. A formulação de depósito intramuscular de ação prolongada só deve ser usada em pacientes que apresentaram resposta e toleram a formulação subcutânea de ação curta. Os pacientes devem continuar com a formulação subcutânea por até 2-4 semanas após o início da formulação de ação prolongada para evitar a exacerbação dos sintomas. A formulação subcutânea pode ser necessária periodicamente para controle dos sintomas durante o uso da formulação de ação prolongada.

ou

» **lanreotida**: 120 mg por via subcutânea (depósito de ação prolongada) a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **everolimo**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **sunitinibe**: 37.5 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **estreptozocina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **fluorouracil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Contínua

ou

» **estreptozocina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **fluorouracil**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **temozolomida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **capecitabina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

ou

» **lutécio Lu 177 dotatate**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Descontinue os análogos da somatostatina de ação prolongada pelo menos 4 semanas antes de cada dose de lutécio Lu 177 dotatate (octreotida de ação curta pode ser usado durante esse período, conforme a necessidade, para controle sintomático). Descontinue a octreotida de ação curta pelo menos 24 horas antes de cada dose.

Administre octreotida de ação prolongada entre 4 e 24 horas após cada dose de lutécio Lu 177 dotatate. Octreotida de ação curta pode ser administrada para manejo dos sintomas durante o tratamento com lutécio Lu 177 dotatate. Continue o tratamento com octreotida de ação prolongada após concluir o tratamento até a progressão da doença ou por 18 meses após o início do tratamento.

Administre os pré-medicamentos e os medicamentos concomitantes (por exemplo, antiemético, solução de aminoácido) para mitigar a toxicidade conforme recomendação do fabricante.

» Pacientes que não podem fazer cirurgia ou que têm tumores irresssecáveis devem ser

Contínua

considerados para o tratamento clínico para controlar o crescimento do tumor e os sintomas relacionados ao tumor.[24] O sequenciamento ideal do tratamento clínico não está claro.[3]

» Os análogos da somatostatina (por exemplo, octreotida, lanreotida) são recomendados para o tratamento clínico, se ainda não tiverem sido usados.[3] [32] Além de controlar a diarreia, esses agentes podem ter efeito antiproliferativo.[40] [45] Em estudos de fase 3, octreotida e lanreotida prolongaram significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com placebo.[46] [47]

» Análogos da somatostatina de ação prolongada devem ser usados para o manejo de sintomas em longo prazo, com a dose ajustada para otimizar o controle dos sintomas.[3] Análogos da somatostatina de ação curta podem ser usados para o controle rápido dos sintomas e o manejo de sintomas súbitos.

» Os pacientes que recebem análogo da somatostatina em longo prazo podem desenvolver cálculos biliares em decorrência da estase biliar.[36] A colecistectomia pode ser realizada se o uso de um análogo da somatostatina em longo prazo for esperado.

» Pode ocorrer resistência ao medicamento com o uso prolongado de análogos da somatostatina; pode ser necessário intensificar a dose.

» Everolimo (um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR]) e sunitinibe (um inibidor de tirosina quinase de receptor multialvo) prolongou a sobrevida livre de progressão em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo em pacientes com tumor neuroendócrino pancreático.[48] [49] [50] Esses agentes podem ser combinados com um análogo da somatostatina ou usados para terapia alternativa; entretanto, seu uso específico no VIPoma não foi avaliado em ensaios clínicos.[3] [51] [52]

» A quimioterapia pode ser considerada para pacientes com carga tumoral clinicamente significativa ou doença progressiva sintomática.[3] [32] Esquemas combinados de quimioterapia contendo estreptozocina ou temozolomida são usados com frequência (por exemplo, estreptozocina associada a fluoruracila; estreptozocina associada a fluoruracila e doxorubicina; temozolomida associada a capecitabina).[53] [54] [55] [56] Algumas vezes, um análogo da somatostatina

Contínua

é usado em conjunto com a quimioterapia para melhorar o controle dos sintomas síndrômicos.[17]

» Terapia com radionuclídeo para receptor de peptídeo com lutécio Lu 177 dotatate (um análogo da somatostatina radiomarcado) é uma opção para pacientes com tumores positivos para receptor de somatostatina (confirmados por imagem baseada em receptor de somatostatina) que apresentaram evolução após o tratamento com análogos da somatostatina convencionais e/ou de ação prolongada.[3] [32] [57] Em um ensaio clínico de fase 3 de pacientes com tumor neuroendócrino no intestino médio positivo para receptor de somatostatina avançado ou progressivo, o lutécio Lu 177 dotatate melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta, em comparação com a octreotida de ação prolongada em altas doses.[58] A análise final da sobrevida global favoreceu o lutécio Lu 177 dotatate, mas não foi estatisticamente significativa.[59]

associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3]

adjunta terapias direcionadas ao fígado

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica de metástases hepáticas podem se submeter a terapias direcionadas ao fígado, como embolização transarterial, quimioembolização transarterial, ablação por radiofrequência, crioablação ou radioterapia interna seletiva para fazer ablação dos tumores funcionais.[3] [41] [42]

» Geralmente, a ablação só é considerada se a metástase hepática for pequena (<3 cm) e não houver mais que 4 lesões.[3]

doença refratária

1a. corticosteroide ou ensaio clínico

» Para pacientes com sintomas refratários persistentes, apesar da terapia cirúrgica e medicamentosa, podem ser usados

Contínua

corticosteroides para controle dos sintomas em curto prazo.[60]

» Se possível, deve-se considerar a inscrição em um ensaio clínico.[3]

associado a fluidos orais e correção de eletrólitos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» É necessário que os pacientes tenham maior ingestão oral e suplementação com eletrólitos, conforme orientado por exames de sangue regulares.[3]

Novidades

Surufatinibe

Surufatinibe, um inibidor de tirosina quinase, recebeu a designação de tramitação rápida pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de tumores neuroendócrinos (TNE) pancreáticos e extrapancreáticos avançados e progressivos com base em dois ensaios clínicos de fase 3 realizados na China e um ensaio clínico de fase 1 realizado nos EUA. Em um ensaio clínico de fase 3 realizado na China com 198 pacientes adultos com TNEs extrapancreáticos, a sobrevida livre de progressão foi de 9.2 meses com surufatinibe, em comparação com 3.8 meses com placebo.[61] Em 2022, a FDA rejeitou a aprovação devido à falta de dados clínicos multirregionais (entre outros motivos). Desde então, o fabricante retirou sua solicitação de autorização de comercialização na Europa. Surufatinibe está aprovado na China.

Cabozantinibe

Cabozantinibe, um inibidor de tirosina quinase, demonstra ter potencial como opção de tratamento para pacientes com TNEs metastáticos, inclusive síndrome de Verner-Morrison (VIPoma), embora não tenha sido especificamente testado para VIPoma. Um estudo de fase 3 realizado com pacientes com TNEs pancreáticos e extrapancreáticos relatou que cabozantinibe protelou consideravelmente a progressão da doença, em comparação com placebo.[62] Os ensaios clínicos estão em recrutamento ou em andamento.

Monitoramento

Monitoramento

Após a ressecção cirúrgica com intenção curativa, os pacientes devem ter seus níveis de peptídeo intestinal vasoativo (PIV) no plasma verificados periodicamente para avaliar se há recorrência do tumor ou metástases. O aumento nos níveis de PIV ou a recorrência de sintomas necessita de investigação adicional com exames de imagem para identificar a origem da doença recorrente. Exames de imagem conforme indicação clínica.[3]

Os pacientes submetidos a tratamento clínico requerem acompanhamento regular combinado com o controle rigoroso de fluidos e eletrólitos.

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
estase biliar relacionada ao tratamento e colelitíase	longo prazo	baixa
Os pacientes que recebem análogo da somatostatina em longo prazo podem desenvolver cálculos biliares em decorrência da estase biliar.[36] A colecistectomia pode ser realizada se o uso de um análogo da somatostatina em longo prazo for esperado.		
caquexia	variável	Médias
A caquexia é observada em pacientes com doença avançada, diarreia recalcitrante e desidratação crônica e pode causar morte.		
obstrução do intestino grosso	variável	baixa
O vipoma pode ficar muito grande antes do diagnóstico e resultar em complicações relacionadas ao efeito de massa. Um cenário típico para obstrução intestinal envolveria uma massa grande no corpo do pâncreas obstruindo o ligamento de Treitz.		
obstrução do intestino delgado	variável	baixa
O vipoma pode ficar muito grande antes do diagnóstico e resultar em complicações relacionadas ao efeito de massa. Um cenário típico para obstrução intestinal envolveria uma massa grande no corpo do pâncreas obstruindo o ligamento de Treitz.		

Prognóstico

O prognóstico depende do estágio tumoral e da presença e gravidade das metástases no diagnóstico. A ressecção está associada com a sobrevida superior.[1] [63] No entanto, os dados relativos à sobrevida do tumor neuroendócrino são limitados devido à baixa incidência.[64]

VIPomas são tumores de crescimento lento; por isso, os desfechos de sobrevida são relativamente bons, mesmo para pacientes com doença metastática. Com base em dados do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) dos EUA (2009-2016), a sobrevida global média para tumores neuroendócrinos pancreáticos, incluindo VIPoma, era de 85 meses.^[7]

Doença localizada

A extirpação cirúrgica completa do vipoma resulta em uma sobrevida de 5 anos >90%.^[1] No entanto, <50% dos pacientes apresentam doença localizada no momento do diagnóstico.^[39]

Doença metastática

A maioria dos pacientes com síndrome de Verner-Morrison (VIPoma) apresenta metástases à distância no momento do diagnóstico (>50%).^[39] Esses tumores são de crescimento lento e caracteristicamente apresentam mitose limitada. O único método pelo qual a malignidade é diagnosticada é pela identificação de células tumorais nos linfonodos ou locais distantes. Em um estudo retrospectivo de 241 casos de VIPoma, a sobrevida de 5 anos para pacientes com doença metastática excedeu 60%.^[1]

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (<https://gut.bmj.com/content/61/1/6>)

Publicado por: British Society of Gastroenterology; Society for Endocrinology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Surgical Specialty Associations; United Kingdom Neuroendocrine Tumour Group

Última publicação: 2012

Europa

European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2023

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<https://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2020

Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology - diagnosis and prognostic stratification (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2017

Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2017

Consensus guidelines for high grade gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas (NEC) (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2016

Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2016

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors (<https://nanets.net/net-guidelines-library>)

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2013

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (<https://gut.bmj.com/content/61/1/6>)

Publicado por: British Society of Gastroenterology; Society for Endocrinology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Surgical Specialty Associations; United Kingdom Neuroendocrine Tumour Group

Última publicação: 2012

Europa

European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2023

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<https://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2020

Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2016

Consensus guidelines for high grade gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas (NEC) (<https://www.enets.org/guidelines.html>)

Publicado por: European Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2016

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

ASCO guideline: systemic therapy for tumor control in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (<https://society.asco.org/practice-patients/guidelines/endocrine-and-neuroendocrine-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2023

Consensus guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors (<https://nanets.net/net-guidelines-library>)

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2020

Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors (<https://nanets.net/net-guidelines-library>)

Publicado por: North American Neuroendocrine Tumor Society

Última publicação: 2013

Principais artigos

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol.* 2023 Aug;35(8):e13318. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13318\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13318) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37578384?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37578384?tool=bestpractice.bmj.com)
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):844-60. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)36394-8/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/fulltext)
- Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, et al. Systemic therapy for tumor control in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 10;41(32):5049-67. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01529\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01529) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37774329?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37774329?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998 Dec;17(4):389-400. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089056?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089056?tool=bestpractice.bmj.com)
2. World Health Organization. WHO classification of tumours online: endocrine and neuroendocrine tumors (5th edition, 2022). 2022 [internet publication].
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine and adrenal tumors [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
4. Helderman NC, Suerink M, Kiling G, et al. Relation between WHO classification and location- and functionality-based classifications of neuroendocrine neoplasms of the digestive tract. *Neuroendocrinology.* 2024;114(2):120-33. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10836754\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10836754) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37690447?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37690447?tool=bestpractice.bmj.com)
5. American College of Surgeons. American Joint Committee on Cancer: cancer programs. Sep 2023 [internet publication].
6. Camera L, Severino R, Faggiano A, et al. Contrast enhanced multi-detector CT and MR findings of a well-differentiated pancreatic vipoma. *World J Radiol.* 2014 Oct 28;6(10):840-5. [Texto](#)

- completo (<https://www.doi.org/10.4329/wjr.v6.i10.840>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349667?tool=bestpractice.bmj.com>)
7. Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, et al. Survival and incidence patterns of pancreatic neuroendocrine tumors over the last 2 decades: a SEER database analysis. *Oncologist*. 2022 Jul 5;27(7):573-8. Texto completo (<https://academic.oup.com/oncolo/article/27/7/573/6555099>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35348774?tool=bestpractice.bmj.com>)
 8. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335-42. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448665?tool=bestpractice.bmj.com>)
 9. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg*. 2008 Feb;12(2):382-93. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17510774?tool=bestpractice.bmj.com>)
 10. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011. Texto completo (<https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/2990/2536740>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723327?tool=bestpractice.bmj.com>)
 11. Holst JJ, Fahrenkrug J, Knuhtsen S, et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the pig pancreas: role of VIPergic nerves in the control of fluid and bicarbonate secretion. *Regul Pept*. 1984 Apr;8(3):245-59. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6379759?tool=bestpractice.bmj.com>)
 12. Robberecht P, Conlon TP, Gardner JD. Interaction of porcine vasoactive intestinal peptide with dispersed pancreatic acinar cells from the guinea pig: structural requirements for effects of vasoactive intestinal peptide and secretin on cellular adenosine 3':5'-monophosphate. *J Biol Chem*. 1976 Aug 10;251(15):4635-9. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/181379?tool=bestpractice.bmj.com>)
 13. Barbezat GO, Grossman MI. Intestinal secretion: stimulation by peptides. *Science*. 1971 Oct 22;174(4007):422-4. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5111998?tool=bestpractice.bmj.com>)
 14. Fahrenkrug J. Transmitter role of vasoactive intestinal peptide. *Pharmacol Toxicol*. 1993 Jun;72(6):354-63. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8103215?tool=bestpractice.bmj.com>)
 15. Biancani P, Walsh JH, Behar J. Vasoactive intestinal polypeptide: a neurotransmitter for lower esophageal sphincter relaxation. *J Clin Invest*. 1984 Apr;73(4):963-7. Texto completo (<http://www.jci.org/articles/view/111320/pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6142903?tool=bestpractice.bmj.com>)
 16. Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology*. 1994 Dec;135(6):2662-80. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988457?tool=bestpractice.bmj.com>)
 17. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023

- Aug;35(8):e13318. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13318\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13318) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37578384?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37578384?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):713-34. [Texto completo \(https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2010/08000/NANETS_Consensus_Guidelines_for_the_Diagnosis_of.3.aspx\)](https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2010/08000/NANETS_Consensus_Guidelines_for_the_Diagnosis_of.3.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664471?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664471?tool=bestpractice.bmj.com)
 19. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):735-52. [Texto completo \(https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2010/08000/NANETS_Treatment_Guidelines__Well_Differentiated.4.aspx\)](https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2010/08000/NANETS_Treatment_Guidelines__Well_Differentiated.4.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664472?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664472?tool=bestpractice.bmj.com)
 20. Una Cidon E. Vasoactive intestinal peptide secreting tumour: an overview. *World J Gastrointest Oncol*. 2022 Apr 15;14(4):808-19. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35582098?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35582098?tool=bestpractice.bmj.com)
 21. de Herder WW, Hofland J. Vasoactive intestinal peptide-secreting tumor (VIPoma). 2023 Apr 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278960\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278960) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905195?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905195?tool=bestpractice.bmj.com)
 22. Scottish Neuroendocrine Tumour Group. Consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine tumours. July 2015 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.woscan.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/FINAL-PUBLISHED-SCONET-Guideline-v1.1-July-2015.pdf\)](https://www.woscan.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/FINAL-PUBLISHED-SCONET-Guideline-v1.1-July-2015.pdf)
 23. O'Toole D, Kianmanesh R, Caplin M. ENETS 2016 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: an update. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):117-8. [Texto completo \(https://karger.com/nen/article/103/2/117/220108/ENETS-2016-Consensus-Guidelines-for-the-Management\)](https://karger.com/nen/article/103/2/117/220108/ENETS-2016-Consensus-Guidelines-for-the-Management)
 24. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-60. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)36394-8/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/fulltext)
 25. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013 May;42(4):557-77. [Texto completo \(https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2013/05000/consensus_guidelines_for_the_management_and.2.aspx\)](https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2013/05000/consensus_guidelines_for_the_management_and.2.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591432?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591432?tool=bestpractice.bmj.com)
 26. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355596?tool=bestpractice.bmj.com)

27. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2018 Jan;59(1):66-74. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.2967/jnumed.117.202275\)](https://www.doi.org/10.2967/jnumed.117.202275) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025982?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025982?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med. 2007 Apr;48(4):508-18. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.2967/jnumed.106.035667\)](https://www.doi.org/10.2967/jnumed.106.035667) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401086?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401086?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis. J Nucl Med. 2017 May;58(5):756-61. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.2967/jnumed.116.185587\)](https://www.doi.org/10.2967/jnumed.116.185587) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082438?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082438?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology. 2008 Nov;135(5):1469-92. [Texto completo \(https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)00868-8/fulltext\)](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)00868-8/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703061?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703061?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Ataallah B, Buttar BS, Kulina G, et al. Hypercalcemia in a patient diagnosed with a vasoactive intestinal peptide tumor. Cureus. 2020 Feb 4;12(2):e6882. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.7759/cureus.6882\)](https://www.doi.org/10.7759/cureus.6882) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190445?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190445?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, et al. Systemic therapy for tumor control in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2023 Nov 10;41(32):5049-67. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01529\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01529) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37774329?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37774329?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan 15;31(2):169-88. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845567?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845567?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:S111-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762335?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762335?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors. Dig Dis Sci. 1989;34(3 suppl):28-39S. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537716?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537716?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Brighi N, Panzuto F, Modica R, et al. Biliary stone disease in patients with neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs: a multicenter study. Oncologist. 2020 Mar;25(3):259-65. [Texto completo \(https://academic.oup.com/oncolo/article/25/3/259/6443343?login=false\)](https://academic.oup.com/oncolo/article/25/3/259/6443343?login=false) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32162819?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32162819?tool=bestpractice.bmj.com)

37. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020 Aug;49(7):863-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675783?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675783?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):1-33. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31856076?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31856076?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Perry RR, Vinik AI. Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Aug;80(8):2273-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7629220?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7629220?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731013?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731013?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 May;188(5):1201-7. [Texto completo \(http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.06.0933\)](http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.06.0933) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449759?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449759?tool=bestpractice.bmj.com)
42. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008 Sep 1;113(5):921-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618495?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618495?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Johnston PC, Ardill JE, Johnston BT, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting pancreatic tumour with hepatic metastases: long term survival after orthotopic liver transplantation. *Ir J Med Sci*. 2010 Sep;179(3):439-41. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825477?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825477?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A, et al. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation*. 2011 Mar 15;91(5):575-82. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200365?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200365?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Merola E, Panzuto F, Delle Fave G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46624-34. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.18632/oncotarget.16686\)](https://www.doi.org/10.18632/oncotarget.16686) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402955?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402955?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.8510) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704057?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704057?tool=bestpractice.bmj.com)

47. Caplin ME, Pavel M, Ówika JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316158\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316158) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014687?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014687?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501-13. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306237?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306237?tool=bestpractice.bmj.com)
49. National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease. June 2017 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ta449\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ta449)
50. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514-23. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1009290\)](https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1009290) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306238?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306238?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Capdevila J, Teulé A, Barriuso J, et al. Phase II study of everolimus and octreotide LAR in patients with nonfunctioning gastrointestinal neuroendocrine tumors: the GETNE1003_EVERLAR study. *Oncologist*. 2019 Jan;24(1):38-46. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0622\)](https://www.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0622) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794066?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794066?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Bajetta E, Catena L, Pusceddu S, et al. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: a 5-year update. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):307-11. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743120?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743120?tool=bestpractice.bmj.com)
53. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):519-23. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1056/NEJM199202203260804\)](https://www.doi.org/10.1056/NEJM199202203260804) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310159?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310159?tool=bestpractice.bmj.com)
54. Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1253-62. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935542?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935542?tool=bestpractice.bmj.com)
55. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4762-71. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.2004.04.024\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.2004.04.024) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570077?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570077?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):268-75. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/cncr.25425\)](https://www.doi.org/10.1002/cncr.25425) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824724?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824724?tool=bestpractice.bmj.com)

57. Hope TA, Bodei L, Chan JA, et al. NANETS/SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of (177)Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy. J Nucl Med. 2020 Feb;61(2):222-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.2967/jnumed.119.240911\)](https://www.doi.org/10.2967/jnumed.119.240911) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32015164?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32015164?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-35. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1607427\)](https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1607427) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076709?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076709?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. (177)Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1752-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34793718?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34793718?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Nguyen HN, Backes B, Lammert F, et al. Long-term survival after diagnosis of hepatic metastatic VIPoma: report of two cases with disparate courses and review of therapeutic options. Dig Dis Sci. 1999 Jun;44(6):1148-55. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389687?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389687?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1500-12. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32966811?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32966811?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Chan JA, Geyer S, Zemla T, et al. Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2024 Sep 16. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39282913?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39282913?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Roland CL, Bian A, Mansour JC, et al. Survival impact of malignant pancreatic neuroendocrine and islet cell neoplasm phenotypes. J Surg Oncol. 2012 May;105(6):595-600. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006521?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006521?tool=bestpractice.bmj.com)
64. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer. 2013 Jul;49(11):2565-78. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541566?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541566?tool=bestpractice.bmj.com)

Imagens

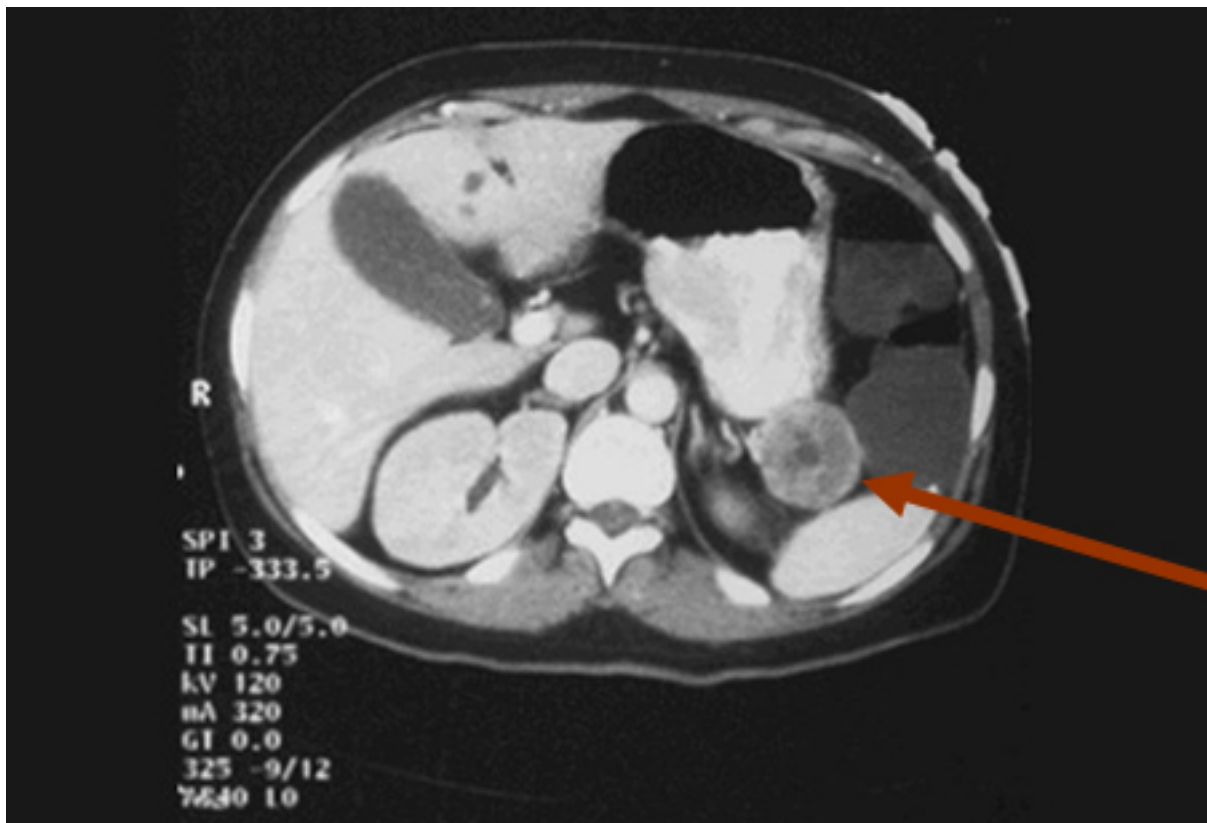


Figura 1: Imagem de tomografia computadorizada de VIPoma próxima à cauda do pâncreas

Do acervo de Charles J. Yeo, MD; usado com permissão

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Harish Lavu, MD, FACS

Professor of Surgery

Sidney Kimmel Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

Declarações: HL declares that he has no competing interests.

Charles J. Yeo, MD, FACS

The Samuel D. Gross Professor and Chair

Department of Surgery, Sidney Kimmel Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

Declarações: CJY declares that he has no competing interests.

// Pares revisores:

Alexandria Phan, MD

Professor of Medicine

Froedtert Hospital and the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

Declarações: AP declares that she has no competing interests.

Jonathan Strosberg, MD

Professor

Moffitt Cancer Center, Tampa, FL

Declarações: JS has consulted for Novartis and serves on the Speakers' Bureau for Ipsen.

Jaime Ruiz-Tovar, MD

Fellow of the Spanish Association of Surgeons (AEC)

Department of Surgery, University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain

Declarações: JRT declares that he has no competing interests.