



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FILIPA MERUJE FERREIRA

***Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Estudo
Retrospectivo de uma Casuística de Doentes Operados***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOSÉ SILVA BERNARDES

DR.^a CATARINA JOSÉ MONTEIRO CAMPOS DE MELO

MARÇO/2017

Título: Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo – Estudo Retrospetivo de uma
Casuística de Doentes Operados

Autora: Filipa Meruje Ferreira

Afiliação: Estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Campos de Figueiredo, nº6 Vila Nova, 3040-810 Cernache, Coimbra,
Portugal

Correio eletrónico: filipameruje@gmail.com

Orientador: Professor Doutor António José Silva Bernardes

Afiliação: Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade
de Coimbra, Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra

Coorientadora: Dr.^a Catarina José Monteiro Campos de Melo

Afiliação: Interna do Internato Complementar em Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra

A autora e os seus orientadores negam qualquer conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar e muito especialmente, ao meu orientador, o Professor Doutor António Bernardes, por me ter aceitado como orientanda e ter acreditado no meu projeto. Foi uma oportunidade irrepetível e um imenso privilégio. Devo muito à sua disponibilidade e ao seu empenho neste trabalho. Terminar o meu Curso sob orientação do Professor que me recebeu no primeiro dia, no Anfiteatro Anatómico da Faculdade de Medicina, foi o perfeito concluir de um ciclo e um prazer.

Agradeço à Dr.^a Catarina Melo, minha coorientadora, pela colaboração e pela ajuda que tão generosamente disponibilizou.

Agradeço ao Dr. Fernando Melo pela sua ajuda indispensável na colheita de dados e no início deste projeto e pela disponibilidade que sempre teve para comigo.

Por fim, agradeço à minha família, a quem dedico este trabalho. *A Meus Pais*, que sempre me deram todas as oportunidades, que fomentaram os meus sonhos e que me encorajam, todos os dias, a manter-me no seu encaço. *A Meu Irmão*, um jovem extraordinário com o qual tanto aprendo todos os dias. Por serem sempre o meu porto seguro, haja o que houver, por me amarem incondicionalmente e por acreditarem sempre em mim. Espero estar um dia à vossa altura.

NOTA PRÉVIA

Este trabalho tem por tema “Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo” e divide-se em dois capítulos. No Capítulo I apresenta-se uma revisão teórica e o estado da arte, com base na pesquisa de artigos científicos efetuada na base de dados PubMed, sob o nome “Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Estado da Arte”. O Capítulo II diz respeito ao estudo estatístico de um grupo de doentes operados, sob o nome “Estudo Retrospectivo de uma Casuística de Doentes Operados”.

Índice

Abreviaturas e Acrónimos.....	6
Resumo.....	9
Abstract	10
Capítulo I – Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Estado da Arte	11
Introdução.....	11
Epidemiologia.....	13
Classificação e Histologia	14
Etiologia e Patogénese.....	17
Neoplasias Neuroendócrinas do Esófago	17
Neoplasias Neuroendócrinas do Estômago	18
Neoplasias Neuroendócrinas do Duodeno.....	19
Neoplasias Neuroendócrinas do Intestino Delgado.....	20
Neoplasias Neuroendócrinas do Apêndice	21
Neoplasias Neuroendócrinas do Cólon.....	21
Neoplasias Neuroendócrinas do Recto	22
Manifestações Clínicas	22
Síndrome Carcinoide	23
Diagnóstico.....	24
Diagnóstico de Tumores Primários Ocultos	27
Terapêutica	29
Tratamento Cirúrgico do Tumor Primário	29

Tratamento Cirúrgico da Doença Metastática	32
Tratamento Loco-regional da Doença Metastática	35
Tratamento Sistémico	37
Conclusão	43
Capítulo II – Estudo Retrospectivo de uma Casuística de Doentes Operados.....	44
Introdução	44
Material e Métodos	44
Resultados.....	51
Discussão.....	57
Conclusões.....	63
Referências Bibliográficas	67

Abreviaturas e Acrónimos

5-HIAA – ácido 5-hidroxiindolacético

BNP – *brain natriuretic peptid*

Cdx-2 – fator de transcrição Cdx-2

CgA – cromogranina A

CGA – campos de grande ampliação

cm – centímetros

CNE – carcinoma neuroendócrino

d – dias

DOPA – dihidroxifenilalanina

DOTA – tetraxetano

DOTANOC – tetraxetano-Nal3-octreótido

DOTATATE – tetraxetano-octreotato

DOTATOC – edotriótido ou tetraxetano-octreótido

EDA – endoscopia digestiva alta

EDB – endoscopia digestiva baixa

ENETS – Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (em inglês *European Neuroendocrine Tumour Society*)

¹⁸F – 18-Flúor

FDG – fluorodesoxiglucose

G1 – grau 1

G2 – grau 2

G3 – grau 3

⁶⁸Ga – 68-Gálio

IFN – interferão

Isl-1 – fator de transcrição *Islet 1*

¹⁷⁷Lu – 177-Lutécio

M – meses

MANEC – carcinoma misto adenoneuroendócrino (em inglês *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*)

MEN1 – neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (em inglês *Multiple Endocrine Neoplasia type 1*)

MIB1 – anticorpo monoclonal para o produto do gene MKI67

mm – milímetros

NSE – *neuron-specific enolase*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PET – tomografia por emissão de positrões (em inglês *positron emission tomography*)

PDGF – *platelet-derived growth factor*

PRRT – *peptide receptor radionuclide therapy*

R0 – margem de ressecção cirúrgica sem doença macro ou microscópica

R1 – margem de ressecção cirúrgica sem doença macroscópica mas com doença microscópica

R2 – margem de ressecção cirúrgica com doença macroscópica

RM – ressonância magnética

SIRT – *selective internal radiation therapy*

SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único (em inglês *single-photon emission computed tomography*)

SSA – análogos da somatostatina (em inglês *somatostatin analogs*)

SSTR – recetores da somatostatina (em inglês *somatostatin receptor*)

SVglobal – sobrevivência global

SVlivre – sobrevivência livre de doença

TACE – quimio-embolização arterial (em inglês *transarterial chemoembolization*)

TACE-DEB – *transarterial chemoembolization with drug eluding beads*

TAE – embolização arterial (em inglês *transarterial embolization*)

TC – tomografia computadorizada

TNE – tumor neuroendócrino

TNEtd – tumor neuroendócrino do tubo digestivo

TNEp – tumor neuroendócrino do pâncreas

TTF-1 – *thyroid transcription factor 1*

VEGF – *vascular endothelial growth factor*

⁹⁰Y – 90-Ítrio

Resumo

As neoplasias neuroendócrinas são raras e heterogêneas. Os tumores neuroendócrinos do tubo digestivo são muito diversos e afetam vários órgãos, tendo diferentes características epidemiológicas, particularidades diagnósticas, fatores de prognóstico e abordagens terapêuticas.

Este artigo tem por objetivo reunir o conhecimento atual sobre o tema, na primeira parte, e determinar que fatores influenciam o curso e prognóstico da doença, no segundo capítulo.

O estado da arte foi elaborado a partir de uma pesquisa de artigos científicos na base de dados PubMed, em maio de 2016, com as palavras-chave “neuroendócrino”, “carcinoide”, “digestivo”, “tumor” e “paraneoplásico”, sendo incluídos apenas resultados a partir de 2010. A base de referências bibliográficas foi atualizada em fevereiro de 2017, de forma a incluir os novos consensos da Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos.

Foi realizado um estudo retrospectivo em 58 doentes operados baseado na: apresentação clínica, métodos complementares de diagnóstico, estudo anátomo-patológico das peças operatórias, estadiamento, abordagem terapêutica, seguimento e sobrevivência. A análise estatística foi efetuada com o programa IBM SPSS Statistics 22.0.

Conclui-se que a sintomatologia inespecífica coloca obstáculos ao diagnóstico pré-operatório de TNEtd. A epidemiologia destes tumores modificou-se nas últimas décadas. As opções terapêuticas têm de ser concertadas por equipas multidisciplinares de acordo com o doente, mas faltam dados sobre a utilização sequencial dos vários tratamentos. Embora múltiplas características influenciem o curso da doença, apenas a dimensão tumoral e o seu grau de diferenciação (G1, G2 e G3) são fatores independentes de prognóstico.

Abstract

The neuroendocrine neoplasms are rare and heterogenous. The neuroendocrine tumours of the digestive tract are heterogenous themselves and affect several organs, having different epidemiological characteristics, diagnostic peculiarities, prognostic factors and therapeutic approaches.

The aim of this paper is to reunite the present knowledge on the subject and to determine which factors influence the evolution and the prognosis of the disease.

The state of the art is based upon PubMed search for scientific articles under the keywords: “neuroendocrine”, “carcinoid”, “digestive”, “tumor”, and “paraneoplastic”, carried out in May 2016. Articles published from 2010 and onwards were included. This so obtained bibliography was updated in February 2017, so that the new consensus guidelines by the European Society of Neuroendocrine Tumours were included.

A retrospective study of 58 patients that underwent surgery was conducted. It concerned to: clinical presentation, auxiliary methods of diagnostic, histological analysis of the surgical specimens, staging, therapeutic approach, follow-up and survival. The statistical analysis was carried out through IBM SPSS Statistics 22.0 software.

Conclusions: unspecific symptomatology poses an obstacle to the pre-operative diagnostic of TNE of the digestive tract. Also, the epidemiology of these neoplasm has changed in the last decades. Several therapeutic modalities are available but their use must be determined by multidisciplinary committees and individualized. Data concerning the sequential use of different therapeutic options is lacking. Although several tumour features influence the evolution of the disease, only size and differentiation degree (G1, G2 or G3) are independent prognostic factors.

Capítulo I

Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Estado da Arte

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) constituem um grupo muito heterogéneo de neoplasias^{1,2}. O termo neuroendócrino aplica-se a todos os tumores que se desenvolvem a partir das células do sistema endócrino difuso, independentemente da sua localização ou origem embriológica¹. São neoplasias epiteliais com diferenciação predominantemente neuroendócrina, expressando vários marcadores específicos³. São mais frequentes no aparelho digestivo (70%) e no aparelho respiratório (20%)⁴.

A primeira descrição histológica de um TNE data de 1888, mas só em 1907 foram denominados como “carcinoides”, por Oberndorfer^{1,5}. Com este nome, o patologista alemão pretendia distinguir estes tumores aparentemente benignos dos adenocarcinomas, mas reconheceu o seu potencial maligno mais tarde, ao observar o aparecimento de metástases⁵.

Para além das diferenças encontradas entre os grandes grupos de TNEs, dentro dos tumores neuroendócrinos do aparelho digestivo há também grande disparidade entre tumores pancreáticos (TNEp) e tumores do tubo digestivo (TNEtd) e larga heterogeneidade dentro deste último subgrupo^{1,6,7}. As diferenças não se devem apenas aos locais de origem, sendo os vários TNEtd entidades distintas, com grande variabilidade de apresentação, comportamento biológico e prognóstico. No fundo, partilham uma histologia comum que pode ter desenlaces muito diferentes.

A primeira classificação dos TNE foi estabelecida em 1963, por Williams e Sander, de acordo com a sua origem embriológica⁵. Os TNEs foram assim divididos em três grupos: *foregut* (timo, trato respiratório, esófago, estômago, duodeno, vesícula biliar, jejuno proximal,

pâncreas), *midgut* (jejuno distal, íleo, apêndice, cólon ascendente e divertículo de Meckel) e *hindgut* (cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide, recto e canal anal)^{3,4,7}. Esta classificação carecia, no entanto, de utilidade clínica, já que agrupava neoplasias com comportamentos muito diferentes.

A ausência de uma nomenclatura universalmente aceite e, como consequência, de ferramentas de estadiamento, era um dos principais problemas dos TNE. A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou, em 2000, uma abordagem racional para a nomenclatura e estadiamento destes tumores, com uma terminologia coerente, que permitia a estratificação prognóstica⁸. Embora largamente aceite na Europa, não foi adotada nos Estados Unidos e em outros países, devido à complexidade das classificações clínico-patológicas e à introdução de uma categoria de tumores ditos de “potencial maligno desconhecido”⁸.

Em 2006, a Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (ENETS - *European Society of Neuroendocrine Tumours*) criou duas ferramentas complementares à classificação OMS de 2000: uma classificação por graus das neoplasias neuroendócrinas e um esquema de estadiamento específico para cada localização primária, incorporando o melhor conhecimento sobre a heterogeneidade, diferenciação e malignidade dos TNEs⁸. Só em 2010 foi publicada uma classificação largamente aceite, com a incorporação das ferramentas criadas pela ENETS, com ligeiras modificações⁹. Com a nova classificação, estabeleceu-se o termo “carcinoide” como desadequado, não devendo ser utilizado, e introduziram-se os conceitos de tumor neuroendócrino e carcinoma neuroendócrino^{5,8}.

Recentemente, a ENETS, nas suas últimas *guidelines* de consenso, determinou que a terminologia prévia com base embriológica não é precisa e que estes tumores passarão a ser classificados de acordo com os locais anatómicos de origem¹⁰.

Epidemiologia

Os TNEtd são raros, com uma incidência estimada de 0,84 casos por cada 100 000 habitantes, na Europa¹, sendo esta maior nos países do Norte¹.

Nos últimos 20 a 30 anos, vários países registaram um aumento da incidência de TNEtd, atribuída a um maior número de casos diagnosticados graças aos avanços imagiológicos¹ mas também à maior consciência médica da sua existência¹¹ embora estes motivos não pareçam justificar a diferença na sua totalidade, especulando-se que a incidência destas neoplasias possa estar, de facto, a aumentar.

Os TNEs do esófago são extremamente raros. São maioritariamente neoplasias grandes, ulceradas e pouco diferenciadas^{7,8}, havendo muito poucos casos descritos de TNEs esofágicos bem diferenciados⁸. Os tumores pouco diferenciados são muito mais frequentes nos homens e associam-se a grandes fumadores^{3,8} e ao consumo excessivo de álcool³, enquanto a existência de Esófago de Barrett se associa a ambas as formas de TNE⁸.

Os TNEs gástricos representam entre 5,6 e 8,7% de todas as neoplasias neuroendócrinas¹². A incidência é marcadamente mais elevada no Japão, rondando os 30% de todos os TNEs gastrointestinais, onde o rastreio endoscópico de neoplasias é intensivo⁸.

Os TNEs do intestino delgado são os mais frequentes na Europa e nos Estados Unidos, sendo bastante menos frequentes na Ásia, por extrapolação dos dados japoneses^{6,10}. Dentro deste grupo, as neoplasias duodenais são as mais raras e as ileais as mais comuns⁸. Conforme as séries, não exibem preferência por nenhum dos sexos ou são ligeiramente mais frequentes nos homens^{6,8,10}, mas são até 60% mais frequentes na população negra, quando comparada com a população caucasiana^{6,10}. A sua incidência clínica é muito inferior à verdadeira incidência: 0,67 comparada com 1,22 por 100 000 habitantes, observada em estudos *post-mortem*, pelo que serão muito mais abundantes do que se crê¹⁰.

Os TNEs apendiculares são uma entidade distinta de todos os outros tumores intestinais. A sua incidência sofreu grandes modificações, passando de uma das neoplasias neuroendócrinas mais raras para uma das mais frequentes nos últimos 40 anos⁶, o que não corresponde à realidade porque muita da epidemiologia mais antiga considerava apenas os TNEs apendiculares malignos⁶, para além de nem todos os casos serem reportados⁸. Os dados mais recentes da ENETS referem uma incidência entre os 0,15 e os 0,60 casos por cada 100 000 habitantes/ano, com uma ligeira preponderância no sexo feminino¹³.

A epidemiologia dos TNEs cólicos e rectais apresenta alguns desafios na sua interpretação, já que, conforme as séries, estas neoplasias ora são tidas como entidades distintas ora como entidades semelhantes cujos dados são reportados conjuntamente, tal como nos adenocarcinomas^{6,7,14}. A incidência dos TNE do cólon aumentou nos últimos anos pelo maior uso da colonoscopia como método de rastreio, entre outros fatores.

Os TNEs bem diferenciados são mais frequentes que os pouco diferenciados, numa razão de 20:1, embora certas localizações primárias apresentem maior proporção de tumores pouco diferenciados⁷, como o esófago.

As metástases encontram-se mais frequentemente no fígado e nos gânglios linfáticos¹³. Podem encontrar-se metástases ósseas (menos de 15%), peritoneais, pulmonares ou cerebrais¹⁵. Encontram-se metástases hepáticas isoladas em 80% dos casos¹.

Classificação e Histologia

A classificação e nomenclatura dos TNEtd seguem as normas publicadas pela OMS em 2010. Segundo esta, os TNE são classificados em três categorias, ditas G1, G2 e G3, de acordo com critérios morfológicos e índice de proliferação⁸.

Para a correta classificação destas neoplasias é necessário avaliar o índice mitótico e o índice proliferativo, vulgo índice Ki-67, cujos critérios mínimos foram recentemente

atualizados pela ENETS⁹. Perren *et al.*⁹ definiram como elementos obrigatórios da análise anátomo-patológica: morfologia e diferenciação avaliadas com coloração de hematoxilina-eosina e técnicas de imunohistoquímica: para sinaptofisina, o marcador neuroendócrino considerado mais sensível¹⁶, cromogranina A (CgA), o marcador considerado mais específico¹⁶, que juntas confirmam o fenótipo neuroendócrino, e para determinação do índice Ki-67^{8,9}. O índice mitótico é o número de mitoses em 10 campos de grande ampliação (CGA), determinado a partir da avaliação de pelo menos 40 CGA nas áreas de maior densidade mitótica da peça⁹. O índice de proliferação é a percentagem de células positivas para marcação com o anticorpo MIB1, avaliada numa população de 500 a 2000 células, nas áreas de marcação mais densa^{8,9}. A partir da avaliação destes dois índices é determinado o grau de diferenciação tumoral, segundo três categorias^{8,9}:

- G1: número de mitoses ≤ 2 por 10 CGA e/ou Ki-67 $\leq 2\%$
- G2: número de mitoses: 2 a 20 por 10 CGA e/ou Ki-67: 3 a 20%
- G3: número de mitoses >20 por 10 CGA e/ou Ki-67 $> 20\%$

Tanto o índice mitótico como o índice proliferativo têm de ser relatados no estudo anátomo-patológico^{8,9} porque se houver discrepância entre índices o tumor é classificado de acordo com o maior grau^{8,9,17}. O intervalo existente nos valores do índice proliferativo entre G1 e G2, criando um vazio entre índices superiores a 2 mas inferiores a 3%, levanta várias questões sobre a classificação destas neoplasias quando há discrepância entre este e o índice mitótico^{9,17,18}. Pelo menos um estudo sugeriu estabelecer o limiar entre G1 e G2 nos 2,5%¹⁷, enquanto outro determinou que o *cutoff* ideal seriam os 2,8%¹⁸. As novas *guidelines* da ENETS sugerem que a próxima classificação da OMS estabeleça os 3% como limiar entre G1 e G2⁹.

A classificação de 2010 foi usada pela OMS para introduzir os novos conceitos de tumores neuroendócrinos: tumores bem diferenciados, correspondente aos G1 e G2; e de

carcinomas neuroendócrinos (CNE): tumores pouco diferenciados, de alto grau, correspondentes aos G3, que podem ser de pequenas ou grandes células, conforme a morfologia observada^{7,8}. As neoplasias com um componente neuroendócrino que apresentem um segundo componente, tipicamente de adenocarcinoma, numa proporção de pelo menos 30% são classificadas como MANEC (carcinoma misto adenoneuroendócrino, no inglês *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*)⁸. No entanto, sabe-se atualmente que nem todos os G3 são pouco diferenciados^{7,9,16,17,19-21}. Existem diferenças em termos de prognóstico: os doentes com G3 bem diferenciados têm uma sobrevida mais longa que aqueles com neoplasias G3 pouco diferenciadas, embora mais curta que a dos tumores G2^{9,16,17,20,21}. O mesmo acontece na resposta terapêutica: os G3 com Ki-67 inferior a 55% têm respostas inferiores aos esquemas de quimioterapia com cisplatina, quando comparados com os G3 com Ki-67 superior, que têm boas respostas^{16,17,20-22}. Em conjunto com o estabelecimento de uma relação entre boa diferenciação morfológica e índices proliferativos entre 20 e 50%⁹, estes dados têm levado ao surgimento de uma nova entidade, por alguns designada como G3 bem diferenciado, cujo Ki-67 é inferior a 50%⁹, embora os critérios exatos permaneçam por definir²¹.

A gradação dos tumores de acordo com o índice proliferativo pode ser subestimada quando o material de biópsia não é suficiente, pelo que quando sejam observadas menos de 500 células tal deve ser notado no relatório histológico⁹. Pode ser sobrestimada se for feita a partir de uma metástase, pois há alguma heterogeneidade entre tumores primários e secundários, com tendência para que os índices proliferativos das metástases sejam mais elevados que os dos tumores primários^{9,23}.

Em relação ao estudo imunohistoquímico para determinação do carácter funcional dos TNEs: só deverá ser feito perante manifestações clínicas de síndromes hormonais, em

metástases hepáticas de tumores primários ocultos ou no seguimento de tumores com síndrome hormonal previamente documentada⁹.

Etiologia e Patogénese

Não existem fatores etiológicos claramente identificados para os TNEs como um todo e a patogénese permanece desconhecida¹. Existem, no entanto, associações bem estabelecidas de certos fatores com TNEtd de determinados órgãos ou subtipos, apresentadas adiante, nas secções correspondentes.

Alguns TNEs podem ocorrer no contexto de síndromes tumorais hereditárias: Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1 (MEN1, *Multiple Neuroendocrine Neoplasia Syndrome*, no inglês original), Doença de Von Hippel-Lindau, Neurofibromatose de Recklinghausen e Esclerose Tuberosa de Bourneville^{1,16}. Todas são doenças de hereditariedade autossómica dominante¹⁶ e os TNEs envolvidos são sempre bem diferenciados². No contexto da MEN1 podem encontrar-se TNEs gástricos produtores de histamina, TNEs duodenais produtores de gastrina e TNEp produtores de insulina ou de gastrina¹⁶. Na Neurofibromatose de Recklinghausen, ou de tipo 1, encontram-se ocasionalmente TNE duodenais ou ampulares e, raramente, somatostatonomas pancreáticos¹⁶. À Doença de Von Hippel-Lindau e à Esclerose Tuberosa de Bourneville não estão associados TNEtd, apenas TNEp¹⁶.

Neoplasias Neuroendócrinas do Esófago

São muitíssimo raras^{7,8} e, na sua maioria, CNEs ou MANECs⁸. Localizam-se preferencialmente no terço inferior do esófago, em relação com o maior número de células endócrinas aí presentes⁸. Os TNEs esofágicos são por norma pequenos pólipos, frequentemente associados a Esófago de Barrett, enquanto os CNEs, mais frequentes⁷, são

lesões grandes, vegetantes ou ulceradas, com infiltração profunda da parede⁸, tipicamente de pequenas células³.

Os doentes com CNEs esofágicos apresentam-se frequentemente com disfagia, perda ponderal e dor retrosternal. É comum a existência de metástases ganglionares e à distância aquando do diagnóstico³. Estas neoplasias surgem mais frequentemente em homens entre os 50 e os 70 anos³.

Enquanto os TNEs G1 e G2 têm bom prognóstico⁸, os CNEs têm uma sobrevivência muito reduzida, de cerca de 20 meses³.

Neoplasias Neuroendócrinas do Estômago

Os TNEs gástricos são um caso particular, pela sua subdivisão em entidades patológicas diferentes. Distinguem-se quatro tipos: três de TNE bem diferenciado e um de CNE^{6,7,16}.

- Tipo I: tumores de células enterocromafins associados a hipergastrinémia prolongada secundária a gastrite atrófica crónica^{1,12,16}. É o tipo mais comum, representando entre 70 e 80% dos TNEs gástricos^{6,7,16}. Muitas vezes são multicêntricos¹⁶. Ocorrem maioritariamente em mulheres entre os 50 e os 60 anos⁷. São os tumores gástricos de melhor prognóstico⁷, com sobrevivência livre de doença a 2 anos de 100%¹².
- Tipo II: histologicamente muito semelhantes aos tumores de tipo I, mas surgindo no contexto de MEN1 e Síndrome de Zollinger-Ellison, igualmente associados a hipergastrinémia^{7,12,16}. Tendencialmente multicêntricos, a mucosa que os rodeia não se apresenta atrófica, como no tipo I, mas hiperplásica^{7,16}. Este tipo é igualmente frequente em ambos os sexos⁷.
- Tipo III: são tumores bem diferenciados esporádicos, únicos, mais agressivos, frequentemente invasivos e metastáticos^{1,7}, que não se associam a nenhum dos fatores

dos tipos I e II^{12,16,24}. São o segundo tipo mais frequente de TNE gástrico, representando entre 14 e 20% dos casos⁶. São os TNEs gástricos de pior prognóstico¹ e afetam sobretudo homens, por volta dos 55 anos⁷.

- Tipo IV: são carcinomas neuroendócrinos, ou seja, tumores pouco diferenciados e de alto grau, tipicamente encontrados num estadio avançado, com extensa metastização, mas muito menos frequentes^{3,6,7}. São mais comuns no sexo masculino, entre os 60 e os 70 anos^{3,7}.

Neoplasias Neuroendócrinas do Duodeno

Os TNEs do duodeno não só representam uma entidade diferente como são mais fáceis de diagnosticar (de forma incidental durante a endoscopia digestiva alta (EDA)) e mais indolentes na sua evolução, quando comparados com os TNE intestinais²⁵.

Tal como outros TNEs ao alcance do endoscópio, a sua incidência tem vindo a aumentar, com uma diminuição concomitante no número de pacientes que se apresentam em estadios avançados de doença²⁵.

A maioria dos TNEs duodenais produz gastrina ou somatostatina, mas nem todos são verdadeiramente funcionantes, isto é, não cursam com clínica hormonal. Cerca de 50% dos tumores produtores de gastrina são funcionantes, designando-se gastrinomas, mas os tumores produtores de somatostatina parecem nunca produzir a síndrome hormonal correspondente, frequentemente observada com TNEp do mesmo tipo⁷. Os TNEs produtores de somatostatina associam-se à Neurofibromatose tipo 1¹⁶. São raros os TNEs duodenais produtores de serotonina que induzam síndrome carcinoide⁷.

Os CNEs duodenais são muito raros e encontram-se sobretudo na região ampular ou peri-ampular. Aquando do diagnóstico apresentam-se tipicamente em estadios avançados, com metástases ganglionares, hepáticas e noutros locais^{3,7}.

Neoplasias Neuroendócrinas do Intestino Delgado

Os TNEs do intestino delgado derivam de células enterocromafins, produtoras de serotonina, e têm um comportamento biológico diferente dos restantes TNEs digestivos^{8,10}. Têm baixos índices proliferativos, sendo indolentes na sua evolução, e podem ser tumores funcionais ou não^{10,16,26}. São multicêntricos em até um terço dos casos^{1,16}. Localizam-se predominantemente no íleo terminal, próximos da válvula íleo-cecal^{1,8,16,26}.

São quase sempre assintomáticos e por isso diagnosticados tardiamente, já num estadio avançado, com metástases ganglionares e hepáticas^{1,16,26}. Podem ser diagnosticados na sequência de oclusão intestinal, por serem tipicamente rodeados por ampla reação desmoplásica, para além da clássica síndrome carcinoide, associada a metastização hepática em 95% dos casos¹⁶.

O risco de metástases aumenta com o tamanho da lesão: abaixo de 0,5 cm as metástases são pouco comuns, se têm 1 cm cerca de 30% dos tumores têm metástases ganglionares e acima dos 2 cm de diâmetro todos os tumores cursam com metástases nos gânglios linfáticos^{16,26}.

Não se associam a nenhuma das síndromes hereditárias, mas em 15 a 29% dos casos cursam com outras neoplasias, como adenocarcinomas gastrointestinais e cancro da mama^{16,26}.

A sobrevivência global dos TNEs do intestino delgado é de 50 a 60% a 5 anos^{7,8}, com uma redução para os 35% com a presença de metástases hepáticas^{7,8}, e cerca de 40% a 10 anos⁸, caindo para os 15% se há metastização hepática⁸. Conforme o grau tumoral, a sobrevida a 5 anos é de 93%, 83% e 50% para os tumores G1, G2 e G3, respectivamente¹³.

Neoplasias Neuroendócrinas do Apêndice

Representam 8,1% dos TNEs do aparelho digestivo¹ e entre 30 a 80% de todos os tumores apendiculares¹³. São diagnosticados sobretudo de forma fortuita em peças de apendicectomia por processos agudos^{1,13}, estima-se que tenham uma taxa de 3 a 5 casos por cada 1000 apendicectomias¹³. São ligeiramente mais frequentes no sexo feminino¹³, entre os 40 e os 50 anos¹⁶. Afetam também a população pediátrica, entre os 4 e os 19 anos^{13,16}.

A maioria dos TNEs do apêndice localiza-se na extremidade distal do órgão (60 a 75%). Entre 5 e 20%, conforme as séries, têm origem no terço médio e menos de 10% na base do apêndice¹³. Tal como no intestino delgado, os CNEs são excecionalmente raros^{3,13}.

O prognóstico da maioria destes tumores é bom, com sobrevida a 5 anos entre os 70 e os 85%. Se a doença é apenas localizada, a sobrevida a 5 anos ronda os 100% mas estadios avançados de doença podem ter um prognóstico muito reservado, com taxas de sobrevida a 5 anos entre os 12 e os 28%¹³.

Neoplasias Neuroendócrinas do Cólon

Os TNEs cólicos são raros, representam apenas 0,3 a 0,4% de todas as neoplasias cólicas^{1,8}. São mais frequentes no cólon direito, nomeadamente na região cecal^{1,7}, sendo por isso detetados, por norma, numa fase tardia, na investigação de uma síndrome tumoral, já metastizados em 40 a 60% dos casos¹.

Embora raros, os CNEs são mais frequentes no cólon do que noutras localizações intestinais^{7,8}, havendo associação, tanto síncrona como metácrona, com carcinomas colorectais⁷. Tipicamente grandes, o seu tamanho é preditor de envolvimento ganglionar: tumores com mais de 2 cm de diâmetro têm muito maior probabilidade de invasão nodular⁷. Os índices proliferativos destes tumores são geralmente altos⁷ (70% dos CNES cólicos têm Ki-67 > 55%)³, tal como o índice mitótico, que pode atingir 140 mitoses por 10 CGA³.

Tanto TNEs como CNEs cólicos são, frequentemente, achados incidentais à EDB⁷. Embora produzam serotonina, a clínica hormonal é uma exceção⁷.

Devido à maior prevalência de CNEs e de metástases, o prognóstico dos tumores cólicos não é tão bom, com uma sobrevida a 5 anos de cerca de 40%⁸. Os CNEs são especialmente agressivos, com uma taxa de sobrevida de apenas 13% a 5 anos⁸.

Neoplasias Neuroendócrinas do Recto

Representam entre 0,7 e 1,3% dos tumores malignos do recto¹ e entre 10 a 15% dos tumores neuroendócrinos do aparelho digestivo¹¹. Desde 2000 que os TNEs rectais se tornaram mais frequentes que as neoplasias neuroendócrinas do intestino delgado¹⁴. São descobertos por acaso em EDB sob a forma de pequenos pólipos sésseis¹¹ com menos de 0,5cm em 70% dos casos¹ e menos de 1 cm em 80%¹⁶. Associam-se positivamente a doentes jovens, do sexo masculino e ao consumo de álcool¹⁴.

Ao contrário do cólon, são mais frequentes os TNEs e menos os CNEs⁷. No entanto, tal como no cólon, os índices proliferativos são geralmente elevados (80% dos tumores têm Ki-67 > 55%)³.

A sua evolução é lenta¹. Pacientes com doença localizada têm um prognóstico favorável, com uma sobrevida a 5 anos de 88 a 91%¹¹. Têm baixo potencial metastático¹ mas este confere pior prognóstico¹¹.

Manifestações Clínicas

São vagas e variam conforme a localização do tumor¹. Encontra-se também uma grande percentagem de casos assintomáticos. Existe, no entanto, uma síndrome específica, manifestação clássica de um TNE: a Síndrome Carcinoide. As restantes manifestações clínicas não são específicas e muitas vezes estão presentes ao longo de vários anos antes do

diagnóstico^{8,26}: dor abdominal inespecífica, perda ponderal, cansaço e, raramente, febre sem foco¹⁰. Também podem surgir sintomas por efeito de massa relacionados com oclusão intestinal: náuseas e vômitos, icterícia (colestase metastática), e hemorragia digestiva, mas numa menor percentagem de doentes¹⁰. Existem depois particularidades semiológicas conforme o tumor primário: a disfagia e o refluxo gastro-esofágico podem ser manifestações de um TNE esofágico avançado⁸, um TNE duodenal pode provocar icterícia obstrutiva⁸ e, embora não sejam a causa da apendicite aguda, os TNEs apendiculares apresentam-se muitas vezes desta forma¹³.

- **Síndrome Carcinoide**

Surge devido à libertação de serotonina e outras substâncias, como prostaglandinas e histamina, pelo tumor, tipicamente do intestino delgado¹. A serotonina libertada para o sistema porta não causa sintomas, por ser metabolizada no fígado em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Os sintomas surgem quando serotonina e outras aminas alcançam a circulação sistémica, ou seja, quando há suficiente metastização hepática para comprometer a sua metabolização em 5-HIAA²⁶. Apenas 20 a 30% dos doentes desenvolvem esta síndrome, já que depende da existência de metástases hepáticas (95% dos casos)^{1,10,26} ou de metástases retroperitoneais ou ováricas (5%) que pela sua localização libertam serotonina diretamente para a circulação sistémica¹⁰.

A síndrome carcinoide é caracterizada por *flush* e diarreia motora, que podem ser manifestações isoladas em 5 e 15% dos casos, respectivamente¹. Surgem associadas 70% das vezes¹. Em menos de 10% dos casos pode haver broncoconstrição intermitente, embora muitas vezes não tenha tradução clínica¹⁰. O *flush* pode ser espontâneo ou desencadeado por emoções, exercício físico, consumo de certos alimentos e de álcool e toma de inibidores seletivos da recaptção da serotonina^{1,26}. A crise carcinoide é um

episódio grave da síndrome, em que o *flush* é acompanhado de broncospasmo, hipotensão com taquicardia, insuficiência renal aguda ou confusão mental e que pode culminar num coma^{1,26}. As crises carcinoides podem ocorrer de forma independente, durante uma infecção, ou ser desencadeadas por procedimentos médicos: indução anestésica, endoscopia, biópsia tumoral, cirurgia, embolização, terapêutica com radioisótopos ou quimioterapia, usando-se análogos da somatostatina para as prevenir^{1,26}. O diagnóstico de síndrome carcinoide é clínico, mas são úteis os doseamentos da serotonina plasmática e de 5-HIAA, seu metabolito urinário, que é mais específico¹.

Entre 25 e 50% dos doentes com síndrome carcinoide podem desenvolver uma cardiopatia carcinoide, ou Síndrome de Hedinger, que pode ser fatal¹⁰. Há um espessamento fibroso do endocárdio associado a retração e fixação das válvulas¹⁰, com consequente insuficiência tricúspide, estenose pulmonar e insuficiência cardíaca direita^{1,10,26}. Estas alterações serão causadas pelo excesso de libertação de serotonina e secreção conjunta de outros fatores fibrogénicos, como as taquininas e fator de crescimento do tecido conjuntivo¹⁰. Todos os doentes com síndrome carcinoide ou com níveis elevados de serotonina e 5-HIAA devem fazer um eletrocardiograma de rastreio¹, sendo o diagnóstico confirmado pelo ecocardiograma transtorácico¹⁰. Se disponível, o *brain natriuretic peptid* (BNP) tem-se mostrado um indicador sensível de cardiopatia carcinoide precoce e pode ser monitorizado regularmente em doentes com metastização hepática¹⁰.

Diagnóstico

Como em todos os tumores, o *gold standard* para o diagnóstico de um TNE é o estudo anátomo-patológico⁹, feito preferencialmente numa biópsia, e não num esfregaço obtido por punção aspirativa com agulha fina, quando não for possível o estudo da peça de ressecção

cirúrgica⁹. O exame macroscópico da peça operatória é essencial para o estadiamento T e N e para classificação das margens de ressecção⁹.

O diagnóstico bioquímico é feito através do doseamento de CgA sérica, para qualquer TNE^{10,13}. O doseamento de 5-HIAA na urina de 24 horas obtém resultados positivos apenas perante tumores produtores de serotonina, sendo por isso preditor, com uma especificidade de quase 100%, da presença de tumores primários do jejuno-íleo¹⁰. O doseamento da *neuron-specific enolase* (NSE) sérica não é obrigatório mas pode ser útil, principalmente nos CNEs²¹. O rastreio de outros marcadores hormonais será feito apenas quando a clínica o justifique²¹. Os tumores bem diferenciados têm valores mais elevados de CgA e mais baixos de NSE, quando comparados com os pouco diferenciados²¹. O doseamento de serotonina plasmática não é recomendado, por ter pouca sensibilidade e especificidade¹⁰.

A utilização de métodos complementares de diagnóstico imagiológicos é fulcral na identificação dos tumores primários e das suas metástases.

Se o tumor estiver ao seu alcance, deve optar-se pela endoscopia, que permite avaliar o local e obter biópsias para estudo histológico²¹. A EDA permanece o *gold standard* do diagnóstico de TNEs gástricos e duodenais e a ecografia endoscópica é de grande importância na avaliação loco-regional¹². A colonoscopia é útil na deteção de tumores do recto, do cólon e, excepcionalmente, do íleo terminal e do apêndice^{10,13,14}. A deteção de neoplasias jejunais, ileais, cólicas ou rectais, por qualquer método, deve levar sempre à realização de uma EDB total pela possibilidade de lesões múltiplas e doença neoplásica síncrona^{10,14}.

A ecografia abdominal tem um interesse limitado mas pode detetar TNEs apendiculares, com grande grau de dependência do operador¹³. Tem bons resultados no rastreio de metástases hepáticas e, com sondas de alta frequência, pode mesmo identificar metástases em gânglios mesentéricos e lesões primárias do intestino delgado¹⁰. No entanto,

não está recomendada para seguimento, pela grande dependência de operador dos resultados¹⁰.

Nos tumores do intestino delgado, as novas *guidelines* da ENETS sugerem a utilização da endoscopia por vídeo-cápsula ou da enteroscopia com duplo balão¹⁰, carecendo estes métodos de comprovação. A enteróclise melhora a sensibilidade da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) na deteção de tumores do intestino delgado²⁷.

A TC e a RM têm equivalente sensibilidade para a deteção do tumor primário¹ mas menor que a da endoscopia ou da cintigrafia quando o tumor tem menos de 1 cm¹. O doente deve ser submetido a TC e/ou RM, tanto para exclusão de metástases ganglionares e à distância como para estadiamento^{10,12}. As metástases hepáticas são tipicamente muito vascularizadas, sendo detetadas pela RM com gadolínio, método superior à TC¹.

O Octreoscan[®], ou cintigrafia de recetores da somatostatina, foi introduzido nos anos 90 e tornou-se indispensável na pesquisa de metástases e de tumores primários ocultos. A maioria dos TNEtd e das suas metástases exprime recetores da somatostina (SSTR) do subtipo 2 e estes têm grande afinidade pelo octreótido, que é marcado com radioisótopos. Tem uma sensibilidade de 90% para o tumor primário¹⁰, superior a 95% no caso das metástases hepáticas¹⁰ e de pelo menos 80% se as metástases são extra-hepáticas¹. É também mais sensível e específico que a cintigrafia óssea na deteção de metástases ósseas¹. Para além da sua utilidade diagnóstica, o Octreoscan[®] pode ser usado para prever os resultados terapêuticos da utilização dos análogos da somatostatina¹ e no seguimento pós-operatório, apesar de não estar comprovado o seu interesse neste último caso¹. Se o Octreoscan[®] não estiver disponível, a presença de SSTR₂, e consequentemente a utilidade dos SSA, pode ser avaliada pelas técnicas de imunohistoquímica⁹.

Recentemente têm-se desenvolvido novas técnicas imagiológicas como a tomografia por emissão de positrões (PET, *positron emission tomography*) e a tomografia computadorizada

por emissão de fóton único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*), assim como técnicas híbridas que permitem a fusão destas imagens com aquelas obtidas numa TC ou RM. A PET com dihidroxifenilalanina marcada com ^{18}F (^{18}F -DOPA) foi desenvolvida para deteção de TNEs, embora a sua sensibilidade dependa da origem embriológica e do grau dos tumores²⁷. Como alternativa ao Octreoscan[®], foi introduzida a PET com SSA marcados com ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-SSTa)²⁷ e rapidamente se desenvolveram outros peptídeos semelhantes a SSA acoplados a DOTA, com excelente afinidade para os SSTR₂: DOTATOC, DOTATATE e DOTANOC, este último com afinidade também para os SSTR₃ e ₅, embora o valor clínico da afinidade por vários SSTRs não esteja comprovado²⁷. A PET com fluorodesoxiglicose (FDG) tem um interesse limitado nos TNEtd bem diferenciados, mas é o exame de escolha na avaliação inicial dos tumores pouco diferenciados^{1,10}.

A cintigrafia de recetores da somatostatina, hoje feita com SPECT/TC, continua a ser uma importante ferramenta para avaliação inicial e seguimento dos TNEs¹⁰. As novas técnicas híbridas com novos radiofármacos, pese terem resultados muito promissores, não estão ainda amplamente disponíveis¹⁰.

Na ausência de sintomas neurológicos, não se recomenda a realização de TC ou RM crânio-encefálica, uma vez que menos de 5% dos TNEs extrapulmonares cursam com metástases cerebrais²¹.

- **Diagnóstico de Tumores Primários Ocultos**

Definem-se como tumores de localização desconhecida, cujo diagnóstico foi feito a partir do estudo anátomo-patológico de uma metástase, sem que se identifique a lesão primária com recurso à imagiologia convencional. Desconhece-se a localização primária em cerca de 13% de todos os doentes diagnosticados^{15,28}. Os TNEs com primários ocultos são mais frequentes no intestino delgado e têm pior prognóstico²⁷. Mesmo perante doença

metastática, deve procurar-se o tumor primário já que a sua ressecção pode melhorar a sobrevida, para além de que a escolha de agentes quimioterápicos depende da localização²⁷.

O Octreoscan[®] deteta tumores ocultos em 80% dos casos, contra 40 a 60% dos casos diagnosticados pela imagiologia convencional¹. No entanto, com as novas técnicas imagiológicas, a cintigrafia de recetores da somatostatina deverá ser substituída pela ¹⁸F-DOPA-PET/TC, cuja sensibilidade é de 95%, ou pela ⁶⁸Ga-SSTa-PET/TC, com uma sensibilidade de 93% e 96% de especificidade, na deteção de TNEs primários ocultos²⁷. A ¹⁸F-DOPA-PET/TC poderá ter resultados inferiores quando perante tumores pouco diferenciados ou que não produzam serotonina²⁷. Embora nenhum método imagiológico seja altamente sensível para a deteção de metástases ganglionares mesentéricas, conseguem identificar-se linfadenopatias em cerca de 65% dos casos de lesão primária oculta, a que se associa um valor preditivo positivo de 90% para a localização do tumor nas suas imediações²⁸.

Devido à importância da determinação da origem destes tumores, foram realizados vários estudos com vista à identificação de marcadores específicos. Embora nenhum destes marcadores seja perfeitamente sensível ou específico só por si, são bastante úteis². O Cdx-2 já é usado como marcador de origem intestinal^{2,10,20}. O Isl-1 (*islet-1*), originalmente usado como marcador de TNEs pancreáticos, indica uma origem rectal^{2,15,20}. O TTF-1 (*thyroid transcription factor type 1*), embora seja marcador de TNEs bem diferenciados do pulmão^{2,20} e negativo perante um TNEtd ou um TNEp²⁰, deve ser incluído sempre no estudo para excluir a hipótese de um TNE pulmonar². O uso destes marcadores requer extremo cuidado perante um TNE pouco diferenciado, cuja expressão destes marcadores pode ser independente do seu local de origem²⁰. Em 2014, Kerr *et al.* desenvolveram um classificador molecular, baseado na análise de 92 genes com

resultados promissores: 99% de sensibilidade para identificação de tumores neuroendócrinos e 95% para o seu local de origem²⁹, cujos resultados precisam ainda de ser confirmados²⁰.

Terapêutica

A abordagem terapêutica é muitíssimo variada, graças às particularidades de cada tipo de tumor e às condicionantes do seu estadiamento. A cirurgia é o único tratamento curativo e deve ser sempre considerada inicialmente ou após obtenção de boa resposta terapêutica a tratamentos médicos¹, podendo ser uma opção válida em todos os estadios de doença³⁰. A ressecção cirúrgica do tumor primário melhora a sobrevida a 5 anos em algumas séries^{1,27} enquanto a cirurgia incompleta ou a ausência de intervenção cirúrgica pioram o prognóstico¹.

O prognóstico destes tumores prende-se sobretudo com a localização do tumor primário, grau de diferenciação tumoral e estadiamento^{30,31}.

- **Tratamento Cirúrgico do Tumor Primário**

TNEs Esofágicos – devido à sua raridade, a terapêutica cirúrgica permanece mal definida na literatura. A cirurgia só deverá ser uma opção quando houver um claro benefício para a sobrevivência do doente. Deve estar associada a outras modalidades terapêuticas (quimioterapia e/ou radioterapia)³.

TNEs Gástricos – nas lesões dos tipos I e II com menos de 2cm prefere-se uma abordagem conservadora, com mucosectomia endoscópica ou dissecação endoscópica da submucosa^{12,30}, partindo-se para a abordagem cirúrgica (excisão local ou gastrectomia parcial) com lesões maiores, lesões múltiplas, quando as margens de ressecção sejam positivas ou haja invasão de gânglios regionais^{12,30}. O tratamento do tipo II pode ser condicionado pela presença de TNEs pancreáticos ou duodenais associados a MEN-1¹². As lesões dos tipos III e

IV devem ser tratadas agressivamente³², com ressecção radical e linfadenectomia^{12,30,32}. Recomenda-se o seguimento destes doentes com EDA, pelo menos a cada dois anos¹².

TNEs Duodenais – o tratamento endoscópico é seguro e eficaz para lesões com menos de 1 cm, confinadas à submucosa e sem metástases ganglionares ou à distância^{12,30}. Recomenda-se a realização de ecografia transmural antes de qualquer terapêutica³². Lesões com mais de 2 cm ou metástases ganglionares requerem tratamento cirúrgico¹², embora seja controversa a melhor abordagem, desde excisão local a duodenopancreatectomia^{30,32}. As lesões com 1 a 2 cm têm um tratamento ainda mais controverso, não estando presentemente definido^{12,30,32}. O seguimento pós-operatório é idêntico aos dos TNEs gástricos.

TNEs do Jejuno-íleo – devem ser considerados agressivos, devido à prevalência de multicentricidade, de invasão ganglionar e à frequência do diagnóstico tardio³³. Assim, requerem cirurgia radical com linfadenectomia adequada³³. A abordagem recomendada é a ressecção intestinal com linfadenectomia (mínimo de 8 gânglios³³) e dissecação do mesentério^{10,30,32,33}, exceto para os tumores do íleo terminal, que devem ser tratados com hemicolectomia direita^{10,32}. Durante a cirurgia, todo o intestino delgado deve ser avaliado através de palpação bidigital, de forma a identificar tumores multicêntricos e garantir a sua excisão completa^{30,33}. A possibilidade de uma ressecção oncológica adequada é muitas vezes condicionada pela presença de doença mesentérica e metástases ganglionares volumosas que podem ser envolvidas por marcada reação desmoplásica³³. Ainda assim, o tumor é considerado ressecável a não ser que haja envolvimento total da raiz dos vasos mesentéricos ou infiltração retroperitoneal³³ e o objetivo será sempre a ressecção com margens cirúrgicas livres de doença microscópica (R0)¹⁰. Quando os tumores forem ressecáveis *borderline* (doença mesentérica considerável, sem envolvimento total dos vasos e/ou do retroperitoneu³³) ou irressecáveis, podendo complicar-se de oclusão intestinal ou isquémia intestinal local, recomenda-se a ressecção radical ou meramente paliativa em doentes sintomáticos³³. Estes

tumores podem apresentar-se com metástases hepáticas e carcinomatose peritoneal, cuja ressecabilidade determinará o prognóstico na maioria dos doentes³³. Depois da cirurgia com intenção curativa, não se recomenda nenhuma terapêutica médica específica¹⁰. O seguimento pós-operatório mínimo consiste em dosear a CgA e o 5-HIAA e TC trifásica¹⁰, a cada 6 ou 12 meses nos doentes submetidos a cirurgia curativa, 6 a 3 meses em doentes submetidos a cirurgia paliativa e não mais de 3 meses em CNEs¹⁰. O seguimento deverá prolongar-se durante toda a vida do doente, já que a sobrevivência livre de doença a 25 anos é de apenas 20%¹⁰.

TNEs apendiculares – tumores bem diferenciados com menos de 2 cm são curados com apendicectomia^{13,30}. Tumores com mais de 2 cm devem ser excisados através de hemicolectomia direita com linfadenectomia^{13,30,32}, tal como os CNEs, independentemente do seu tamanho¹³. Tumores com 1 a 2 cm podem ser excisados através de apendicectomia ou de hemicolectomia direita^{13,30,32}, optando-se por esta última quando as margens cirúrgicas forem positivas ou dúbias, quando houver invasão meso-apendicular e/ou angioinvasão e quando o tumor for G2¹³. O seguimento pós-operatório é necessário apenas em doentes com tumores maiores de 2 cm, metástases ou ressecção incompleta (R1), devendo ser feito aos 6 e 12 meses e depois anualmente¹³.

TNEs cólicos – deverão ser ressecados por hemicolectomia direita ou esquerda^{30,32} quando forem maiores de 2 cm ou invadirem a camada muscular³². Lesões mais pequenas (<2cm) podem ser excisadas endoscopicamente através de polipectomia ou mucosectomia, embora lesões pouco diferenciadas ou incompletamente excisadas devam ser submetidas a ressecção cirúrgica³².

TNEs rectais – o tamanho da lesão é o fator determinante da abordagem cirúrgica^{14,30,32}. Lesões com menos de 2 cm podem ser tratadas endoscopicamente ou através ressecção transanal^{14,30,32}, salvaguardando-se a avaliação prévia através de ecografia

transmural das lesões que tenham entre 1 e 2 cm³⁰. São modalidades de tratamento endoscópico a polipectomia, a mucosectomia e a dissecação submucosa¹⁴. Lesões com mais de 2 cm têm um potencial metastático bastante mais alto³² e, assim como lesões com invasão da camada muscular ou metástases ganglionares³⁰, devem ser submetidas a ressecção anterior do recto ou amputação abdomino-perineal^{30,32} (esta raramente necessária³⁰).

- **Tratamento Cirúrgico da Doença Metastática**

As metástases à distância mais prevalentes nos TNEs são as hepáticas¹⁵, mais frequentemente associadas a tumores primários intestinais³². Para além de a presença de metástases hepáticas ser um fator prognóstico de grande importância, dentro do grupo de doentes com metástases hepáticas a localização primária também influencia o prognóstico³².

A terapêutica cirúrgica na doença metastática é controversa³⁰ e recomenda-se a tomada de decisão caso a caso, em contexto multidisciplinar, dada a heterogeneidade dos TNEs e a complexidade de cada caso¹⁵. Embora seja claro que metástases hepáticas únicas ou num só lobo devam ser tratadas cirurgicamente¹, a abordagem de outras situações não é linear. Ao ponderar o tratamento cirúrgico de metástases hepáticas deve ter-se em conta o grau tumoral (só tumores G1 e G2 devem ser submetidos a cirurgia), a presença de doença metastática extra-hepática, o volume de parênquima hepático são restante e a presença de sintomas³².

Nos tumores produtores de serotonina, provocando síndrome carcinoide ou não, tem de ser iniciado tratamento com análogos da somatostatina pré-operatoriamente, como prevenção da crise carcinoide intra ou pós-operatória^{15,32}.

As *guidelines* de 2012 da ENETS estabelecem quatro critérios essenciais à cirurgia com intenção curativa de doentes com TNEs metastáticos^{30,32,34}:

1. Tumores bem diferenciados (Ki-67 <5%)

2. Ausência de insuficiência cardíaca direita
3. Ausência de doença extra-abdominal e nodal irressecável
4. Ausência de carcinomatose peritoneal difusa ou irressecável

A exclusão de doença extra-abdominal deve ser feita com $^{68}\text{Ga-DOTA-PET/TC}^{33}$.

O objetivo da cirurgia deve ser sempre uma ressecção com margens R0^{31,34}, mas esta só é alcançável em cerca de 10% dos doentes com metástases³¹. Ainda assim, a recidiva é sempre uma possibilidade³¹, havendo uma alta taxa de recidivas no espaço de 3 a 5 anos^{15,31,32,34}. No entanto, ressecções com margens R1 ou R2 têm bons resultados também em termos de sobrevida, que é muito melhor até nos doentes submetidos apenas a *debulking* quando comparados com doentes não operados (sobrevida a 10 anos de 51,4% versus 19,4%)³¹.

O padrão de metastização hepática é classificado em três tipos diferentes^{30,32,33}:

- tipo I) metástase isolada, de qualquer tamanho
- tipo II) conglomerado metastático isolado, acompanhado de outros pequenos focos, com envolvimento bilobar
- tipo III) metastização hepática disseminada, com envolvimento bilobar (todo o parênquima está invadido, virtualmente).

Se a ressecção das metástases for exequível com uma intervenção *minor*, pode ser feita no mesmo tempo operatório que a ressecção do tumor primário¹⁰. De outra forma, deve reserva-se para um segundo tempo cirúrgico¹⁰. As metástases bilobares caem neste segundo grupo, sugerindo-se o seu tratamento em dois tempos. No primeiro, com a ressecção do tumor primário, deve proceder-se à excisão de todas as metástases do lobo hepático esquerdo e à laqueação da veia porta direita, de forma a induzir hipertrofia do lobo esquerdo. No segundo tempo operatório, que deve ser levado a cabo dois meses mais tarde, se não houver progressão da doença, procede-se a hepatectomia direita^{30,33}.

A cirurgia de *debulking* está indicada em doentes com TNEs funcionantes, com predomínio de doença hepática, para melhoria do controlo sintomatológico¹⁵. Embora alguns estudos defendam que tal abordagem só deve ser adotada quando um mínimo de 90% da doença metastática seja ressecável³⁴, as novas *guidelines* da ENETS alargam a indicação aos doentes com menor percentagem de doença ressecável que necessitem de controlo sintomatológico¹⁵. A cirurgia de *debulking* pode ser também uma forma de melhorar os resultados de outras terapêuticas³⁴.

O transplante hepático é a solução mais controversa para a doença metastática. Só é opção terapêutica num grupo muito restrito de pacientes, de preferência jovens com síndromes funcionais precocemente refratárias à terapêutica médica¹⁵. Baseando-se na sua larga experiência com carcinoma hepatocelular, o grupo de Milão estabeleceu os critérios de inclusão para o transplante hepático de doentes com TNEs³⁰:

1. Tumores bem diferenciados com Ki-67 <5%, ou <10% segundo as *guidelines* ENETS 2017³³
2. Tumores com drenagem venosa pelo sistema porta
3. Idade <55 anos, ou <60 anos segundo as *guidelines* ENETS 2017³³
4. Doença estável há pelo menos 6 meses
5. Ressecção pré-transplante do tumor primário com margens R0
6. Envolvimento hepático inferior a 50% do parênquima
7. Ausência de doença extra-hepática, que pode ser confirmada por laparoscopia exploradora³³.

São critérios de exclusão para transplante hepático: CNEs de pequenas células, CNEs G3, outras condições médico-cirúrgicas que contraindiquem o transplante e tumores que não sejam drenados pelo sistema porta³⁴. Um tumor primário oculto não deve ser considerado uma contraindicação absoluta³³. Só cumprindo ambos os conjuntos de critérios é que a

transplantação hepática é benéfica, com uma sobrevida significativamente melhor em relação a tratamentos alternativos³³. O grupo de Milão, num estudo prospetivo, reporta uma sobrevivência global de 96% a 5 anos e uma sobrevivência livre de doença de 80% no mesmo espaço de tempo³⁴. Devido às questões éticas que se levantam sobre a atribuição de órgãos para transplante, este só deverá ser considerado em doentes com uma sobrevida esperada de pelo menos 70% a 5 anos e sobrevida livre de doença a 5 anos de pelo menos 50%³⁴.

Perante doença metastática irressecável, a sobrevivência global melhora com ressecção do tumor primário^{30,34}. Sempre que as metástases sejam consideradas irressecáveis, a excisão do tumor primário associada a linfadenectomia deve ser considerada para prevenção ou controlo de sintomatologia oclusiva^{10,33}.

TNE primário oculto – entre 20 e 60% destes doentes apresentam-se com doença avançada²⁸. Vários estudos retrospectivos sugerem a cirurgia de *debulking* como benéfica mesmo perante metástases hepáticas irressecáveis nestes casos, aumentando a sobrevivência²⁸. Muitos dos tumores primários ocultos localizam-se no intestino delgado e o atraso na intervenção cirúrgica pode permitir o desenvolvimento de metástases ganglionares volumosas e de reação desmoplásica considerável, levando ao surgimento de sintomas obstrutivos e complicações²⁸. A decisão pela intervenção cirúrgica não deve ser adiada até que se consiga determinar a localização primária da doença²⁸, pois a maioria das lesões são identificáveis intra-operatoriamente uma vez que o local mais frequente, no aparelho digestivo, é o intestino delgado^{15,28}.

- **Tratamento Loco-regional da Doença Metastática**

A terapêutica local da doença metastática não está perfeitamente definida, dependendo a escolha do tratamento tanto do doente como da experiência do centro que o trata¹⁹. Pode recorrer-se à embolização arterial, à quimio-embolização, à radio-embolização, à ablação por

radiofrequência ou à ablação por micro-ondas^{1,19,34,35}. Podem ser efetuadas múltiplas vezes no decorrer da doença e como alternativa ao tratamento sistémico¹⁹. Tal como o tratamento cirúrgico, requerem prevenção da crise carcinoide, pelo que deverão ser realizadas durante, ou pouco tempo após, o tratamento com SSAs¹⁹.

A radiofrequência é o tratamento ablativo mais utilizado³⁴, porque pode ser feita tanto por via percutânea como por laparoscopia e tem baixas morbidade e mortalidade, sendo bem-sucedida no controlo sintomático da doença³⁴. Pode ser utilizada como tratamento neoadjuvante^{34,35}, adjuvante da quimioterapia³⁵, ou a solo³⁴. É mais eficaz em tumores pouco volumosos, embora os critérios exatos sejam discutíveis. Rossana *et al.* sugerem lesões <4 cm, o número de 8 a 10 metástases no máximo e que não estejam próximas de estruturas biliares ou venosas³⁵. Grandhi *et al.* afirmam que as lesões devem ter menos de 3,5 cm de diâmetro, ser menos de 5 em número e ter uma soma de diâmetros inferior a 8 cm³⁴, mantendo que não devem estar próximas do hilo ou das vias biliares, por haver um maior risco de complicações nesses casos, assim como com metástases >5 cm, nem de vasos de grande calibre (>4 mm) porque estes limitam a eficácia³⁴. Quando eficaz, pode transformar doença previamente irressecável em doença ressecável³⁵. Em alguns dos casos em que a radio-ablação está contraindicada, opta-se pelo uso de micro-ondas, que são menos sensíveis ao arrefecimento pelo tecido conjuntivo e mais eficazes na destruição tumoral³⁴.

As terapêuticas intra-arteriais baseiam-se na alta vascularização arterial das metástases hepáticas³⁴. Estão disponíveis a TAE (*transarterial embolization*) e a TACE (*transarterial chemoembolization*). A TAE usa micropartículas para conseguir oclusão vascular e assim induzir isquémia e necrose da metástase^{34,35}, enquanto a TACE associa-lhe a injeção de agentes citotóxicos, mais comumente doxorrubicina, mitomicina C, 5-fluorouracilo e streptozocina^{1,34,35}, mas também cisplatina ou mirplatina³⁴. A TACE permite atingir grandes concentrações locais de citotóxico e limitar os efeitos sistémicos da quimioterapia, tendo sido

otimizada com recurso a “*drug eluting beads*”, que libertam lentamente os agentes citotóxicos (TACE-DEB)³⁴. A radio-embolização é uma técnica relativamente recente, que utiliza Ítrio (⁹⁰Y) para entregar radiação localmente, tal como a SIRT (*selective internal radiation therapy*)^{34,35}, que se considera puramente experimental por agora¹⁹. São contraindicações para as terapêuticas intra-arteriais: a presença de anastomose bilio-digestiva ou de próteses biliares^{1,34,35}, que aumentam o risco de complicação por abscesso hepático¹, a trombose venosa portal e a insuficiência hepática^{1,34,35}. Não só podem despoletar uma crise carcinoide como é frequente que surja a síndrome pós-embolização: febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e citólise hepática, que pode, em si mesma, provocar uma crise carcinoide também¹.

No tratamento das metástases ósseas (menos de 15% dos doentes¹⁹) e das metástases cerebrais prevê-se apenas a radioterapia paliativa²¹. Não se recomenda a irradiação craniana profilática quando perante TNEtd, já que as metástases cerebrais são extremamente raras neste contexto²¹.

- **Tratamento Sistémico**

O tratamento sistémico dos TNEs serve essencialmente dois propósitos: controlo sintomático da síndrome hormonal e controlo do crescimento tumoral, havendo algumas modalidades que permitem atingir os dois objetivos.

A escolha da terapêutica anti-proliferativa tem de ser ajustada a vários fatores como: localização primária, *status* funcional tumoral, ritmo de crescimento, grau de diferenciação, estado geral do doente e objetivo terapêutico, para além de ser condicionada pela escolha do doente¹⁵.

Os SSA são a terapêutica de 1ª linha tanto para o tratamento anti-proliferativo dos TNEs do *midgut*, estáveis ou progressivos^{15,35}, como para o tratamento sintomático dos TNEs funcionantes¹⁵. A sua utilidade foi comprovada pelos estudos PROMID e CLARINET para o

octreótido¹ e para o lanreótido¹⁵, respetivamente. Embora ambos atrasem a proliferação tumoral, não melhoram a sobrevivência global³⁴ e raramente conseguem respostas objetivas definidas pela imagiologia^{1,36}.

O octreótido obteve bons resultados com tumores G1, funcionantes ou não, com invasão hepática inferior a 10% do parênquima^{1,15}, enquanto o lanreótido é eficaz nestes e em tumores G2 com Ki-67 <10% e maior invasão hepática (até 25%)¹⁵. Para além dos tumores do *midgut*, os SSAs podem ter interesse anti-proliferativo noutras localizações primárias se os tumores forem de baixo grau¹⁵. Embora um subgrupo de CNEs expresse SSTRs²¹, não há dados que suportem a utilização de SSAs no seu tratamento^{1,21}.

Como apenas prolongam a sobrevivência sem progressão tumoral, e não a global, muitas vezes não se inicia o tratamento com SSAs até que se prove a existência de doença progressiva³⁴, mas pode partir-se para terapêutica *ab initio* em doentes *naïve*³⁵.

O pasireótido é um SSA mais recente, com menor afinidade para o SSTR₂ mas muito maior afinidade para os SSTR_{1, 3 e 5}, quando comparado com o octreótido e o lanreótido³⁶. Parece ser eficaz e tem benefício após falência do octreótido, embora não lhe seja superior^{15,36}, mas quase 80% dos doentes desenvolvem hiperglicémia com o tratamento^{34,36}.

O octreótido e o lanreótido são considerados igualmente eficazes no controlo sintomático¹⁵: melhoram os sintomas em 92% dos casos e induzem remissão completa dos mesmos em 40 a 60%¹. São usadas formulações de ação retardada (*depot*) injetáveis por via intramuscular ou subcutânea^{15,36}. Obtêm alívio sintomático em 70% dos doentes e resposta bioquímica em 50% dos doentes tratados com octreótido e 40% dos tratados com lanreótido, com redução dos doseamentos de 5-HIAA urinário para metade³⁶. Não está provado, mas como altos níveis de 5-HIAA se associam a cardiopatia carcinoide, os SSAs podem contribuir para reduzir o risco de cardiopatia ou atrasar o seu desenvolvimento³⁶. O pasireótido poderá ser uma alternativa na síndrome carcinoide refratária, quando todas as outras terapêuticas,

incluindo as ablativas, falhem^{15,37}. A colelitíase é um efeito secundário importante dos SSAs, mas raramente é sintomática. Assim, embora não se recomende a colecistectomia profilática *ab initio*, se o doente for submetido a cirurgia e estiver planeado o uso de SSAs no seu tratamento, esta deverá ser executada^{10,36}.

Recentemente surgiu o *telotristat etiprate*, um inibidor da síntese de serotonina. Se o seu uso for aprovado, será uma nova opção terapêutica na síndrome carcinoide refratária aos SSAs¹⁹. É mais eficaz no controlo da diarreia³⁷, que é também o sintoma pior controlado pelos SSAs³⁶. Consegue uma redução sintomática superior a 30%, num terço dos doentes, com 70% de respostas bioquímicas³⁷.

O interferão-alfa (IFN- α) tem efeitos anti-proliferativos e controla os sintomas hormonais^{1,34}. Reduz o *flushing* em 60 a 80% dos doentes e a diarreia em pouco mais de 50%¹. O seu efeito anti-tumoral é menos importante, conseguindo apenas 15% de respostas objetivas, pese a estabilização tumoral em 40% dos casos¹.

Não deve ser usado como 1ª linha pela sua toxicidade^{34,36}, mas sim reservar-se para os doentes intolerantes aos SSAs ou quando o efeito terapêutico destes seja insuficiente³⁶.

A associação de IFN- α a SSA, em princípio melhor tolerada que o IFN- α em monoterapia, não teve resultados significativos nos ensaios^{1,36}. Como o IFN- α acrescenta toxicidade sem ser claramente superior, a associação não é recomendada como 1ª linha³⁶ mas apenas como 2ª linha para tumores funcionantes¹⁹. Nos doentes que não tolerem os regimes convencionais, deve usar-se o IFN- α peguilado¹⁹. A associação de IFN- α a quimioterapia não aumenta a eficácia do tratamento, só a toxicidade¹, pelo que se abandonou o seu uso.

O IFN- α pode ser utilizado como terapêutica anti-proliferativa se não houver outros tratamentos aprovados disponíveis, particularmente nos tumores do *midgut*³⁶.

A quimioterapia, cuja utilidade era discutível pela pouca quimio-sensibilidade dos TNETd no geral¹, é atualmente a 1ª linha de tratamento nos tumores G3, bem ou pouco

diferenciados^{3,19,21,34} e pode ser uma opção terapêutica nos tumores G2, se Ki-67 > 15%, ou nos tumores SSTR negativos^{19,35}. No caso dos tumores G3 pouco diferenciados recomenda-se a rápida orientação para quimioterapia paliativa, já que a deterioração do estado geral pode ser muito rápida e prevenir a utilização de outras modalidades terapêuticas²¹. A sobrevivência dos doentes com CNEs metastáticos submetidos a quimioterapia é muito variável, mas parece ser substancialmente melhor que a dos doentes submetidos apenas ao melhor tratamento de suporte²¹.

Nos tumores G3, o tratamento de 1ª linha é a associação de cisplatina e etoposide^{19,21,34}, mas podem usar-se carboplatina e irinotecan em vez da cisplatina e do etoposide, respetivamente^{19,21}.

Nos tumores G2, após falência de outros tratamentos, pode usar-se o temozolomide e/ou a capecitabina, associados ou não a SSAs, ou a capecitabina associada a bevacizumab¹⁹.

Se houver progressão da doença durante a quimioterapia, a 2ª linha de tratamento inclui os esquemas FOLFOX (oxaliplatina, 5-fluorouracilo e ácido folínico), FOLFIRI (irinotecan, 5-fluorouracilo e ácido folínico), temozolomide em monoterapia e ainda temozolomide associado a capecitabina^{19,21}. Os doentes que não respondem à 1ª linha parecem responder melhor ao tratamento de 2ª linha que aqueles que têm boa resposta inicial, devendo optar-se por esquemas com temozolomide nestes casos³. Se houver progressão, no mínimo, 3 meses após o último ciclo de quimioterapia, pode ponderar-se a repetição do tratamento com cisplatina, ou carboplatina, e etoposide se houve boa resposta inicial²¹.

A PRRT (*peptide receptor radionuclide therapy*, no inglês original) consiste na infusão de pequenos peptídeos semelhantes a SSAs ligados a radioisótopos³⁸. É uma opção terapêutica em TNEs progressivos, com SSTR positivos e de distribuição homogênea, após falência da terapêutica médica (SSA e/ou everolimus)¹⁵. Usam-se o Ítrio (⁹⁰Y), que tem maior

penetrância tecidual³⁸, e o Lutécio (¹⁷⁷Lu). Aos radioisótopos são acoplados os mesmos peptídeos usados na imagiologia: DOTATOC com o ⁹⁰Y e DOTATATE com ambos³⁸.

Para além dos bons resultados na redução da dimensão tumoral, prolongamento da sobrevivência global e sem progressão tumoral, conseguem uma grande melhoria na qualidade de vida dos pacientes (reduzem insónia, diarreia e anorexia) e no estado geral de saúde³⁸. Apesar disso, a maioria dos doentes volta a exibir doença progressiva e a única hipótese nesses casos é repetir o tratamento com PRRT, embora a resposta nunca seja tão boa quanto a inicial³⁸. Não está provada a utilidade da associação de ⁹⁰Y com ¹⁷⁷Lu^{15,38}. Parecem ter melhor resposta os tumores rectais e pior os tumores metastáticos, G2 ou que tenham sido submetidos a TACE previamente³⁷. É um tratamento bem tolerado³⁸. A medula óssea e o rim são os órgãos limitantes, devido à toxicidade a curto e/ou longo prazo da irradiação local, que é mais frequente com o ítrio do que com o lutécio³⁸.

Embora um subgrupo de CNEs expresse SSTRs e alguns destes, com alta densidade de recetores, tenham obtido respostas duradouras após PRRT, a terapêutica não é bem-sucedida no geral e não há dados que suportem o seu uso neste contexto²¹.

A terapêutica dirigida a alvos moleculares tem sido objeto de vários ensaios. A sobre expressão de mTOR e/ou dos seus alvos celulares foi identificada num grande número de casos e associa-se a maior atividade proliferativa e a resultados clínicos adversos³⁷. Serão opções terapêuticas vários inibidores da via do mTOR (everolimus, temsirolimus, sunitinib, vandetanib, pazopanib, sorafenib, famitinib, regorafenib...) e anticorpos monoclonais como o bevacizumab^{37,39}.

O everolimus, a opção terapêutica melhor documentada, viu a sua utilidade comprovada no ensaio RADIANT-1, mas apenas para os TNEp³⁷. Assim, o seu uso só está aprovado em TNEp irressecável, localmente avançado ou metastático^{37,39}. O tratamento com everolimus para TNEs extra-pancreáticos parece ser uma estratégia promissora, segura e bem

tolerada³⁹, de acordo com os resultados do ensaio RADIANT-4, dirigido especificamente a TNEs gastrointestinais e pulmonares, em que provou ser significativamente superior ao placebo em tumores não funcionantes^{37,39}. No entanto, alguns TNEtd estão melhor representados que outros, como os TNEs ileais e colo-rectais, por oposição aos gástricos, o que dificulta a obtenção de conclusões³⁹. Outro problema é a ausência de tumores G3 destes ensaios, postulando-se a hipótese de as terapêuticas moleculares serem de interesse no subgrupo de G3 bem diferenciados³⁹.

O sunitinib é uma opção válida para TNEs em geral mas, à semelhança do everolimus, só está provada a sua utilidade nos TNEp³⁷.

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal anti-VEGF, que é o fator alvo, direta ou indiretamente, da maioria dos inibidores da via do mTOR, em conjunto com o PDGF^{37,39}. É utilizado tanto em monoterapia como associado a outras modalidades terapêuticas, nomeadamente a quimioterapia³⁷.

A terapêutica dirigida a moléculas-alvo será de particular interesse nos TNEs bem diferenciados, nos quais a quimioterapia raramente é eficaz e os agentes biológicos só prolongam a sobrevivência sem doença progressiva^{34,39}. No geral, carece-se de informação específica sobre a sua utilização nos TNEtd, aguardando-se os resultados de vários ensaios clínicos.

Conclusão

A epidemiologia dos TNEtd modificou-se nas últimas décadas, o que se deve em boa parte à expansão do uso da endoscopia. Certos tipos de TNEtd têm vindo, de facto, a crescer em incidência. Uma nova classificação, universalmente aceite e bem definida, pode também ter contribuído para este aspeto.

A obtenção de dados robustos sobre a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica dos TNEtd tem sido grandemente dificultada pela heterogeneidade e raridade da doença, para além de a maioria dos estudos publicados serem retrospectivos e de pequenas séries. Com a publicação de estudos respeitantes a grandes séries foi possível formular *guidelines* que visam homogeneizar a prática clínica e facilitar a obtenção de bons dados.

Abrem-se assim possibilidades de grandes estudos prospetivos e multicêntricos, cujos resultados permitirão colmatar o conhecimento atual sobre estes tumores e definir a sua abordagem de uma forma mais robusta, com maior base na evidência científica e não tanto na opinião de especialistas, como se verifica atualmente em certos aspetos do tratamento dos TNEtd.

Capítulo II

Estudo Retrospetivo de uma Casuística de Doentes Operados

Introdução

O tubo digestivo é a localização mais frequente dos TNEs. Surgem ao longo de todo o tubo digestivo: do esófago ao recto. Por isso, a apresentação clínica, o diagnóstico, a terapêutica, a evolução e o prognóstico são bastante diferentes. Os estudos publicados são baseados em pequenos números de casos e retrospectivos, dificultando a obtenção de estatística robusta e conclusiva.

Pretendeu-se realizar um estudo retrospectivo de doentes com diagnóstico pré ou pós-operatório de TNEtd, operados no Serviço de Cirurgia B do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). A informação necessária à criação da base de dados foi obtida a partir dos processos clínicos dos doentes. Esta base foi submetida a análise estatística descritiva e a vários testes de hipóteses, com o objetivo de identificar os fatores com impacto no curso e prognóstico da doença e, de entre estes, aqueles que são fatores independentes de prognóstico.

A partir destes resultados esperamos concluir sobre as diferenças epidemiológicas e prognósticas dos vários tipos de TNEtd e sobre a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica dos mesmos.

Material e Métodos

Estudaram-se retrospectivamente 58 doentes portadores de tumor neuroendócrino do tubo digestivo (TNEtd) operados no Serviço de Cirurgia B do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre janeiro de 2000 e janeiro de 2013.

Os doentes (Tabela 1), eram 33 homens e 25 mulheres, com uma idade média de 57,5 anos (limites: 14 e 88 anos). Encontraram-se apenas 2 casos abaixo dos 20 anos de idade e 15 casos entre os 20 e os 50 anos (25,9%). Mais de metade dos doentes tinham entre 50 e 80 anos (65,5%). O diagnóstico foi incidental durante o tratamento de patologia cirúrgica aguda em 16 casos: no decurso de uma apendicite aguda em 11 doentes (19%); por oclusão ou suboclusão intestinal em 4 doentes (6,9%) e laparotomia exploradora por traumatismo abdominal no caso restante. A clínica de apresentação consistiu em: dor abdominal em 38 doentes, náuseas ou vômitos em 13, perda ponderal em 21 casos, hemorragia digestiva, alta ou baixa, em 22 doentes e síndrome carcinoide em 2 doentes apenas.

Tabela 1. Apresentação Clínica

Características do Paciente	Número e % ou Média e Desvio-padrão
Idade, anos	57,50 ± 17,45
Intervalo	74 (14-88)
Sexo	
Masculino	33 (56,9)
Feminino	25 (43,1)
Diagnóstico	
Sintomático	42 (72,4)
Incidental cirúrgico	16 (27,6)
Sinais e Sintomas	
Dor abdominal	38 (65,5)
Náuseas/vômitos	13 (22,4)
Perda ponderal	21 (36,2)
Hemorragia digestiva	22 (37,9)
Síndrome carcinoide	2 (3,4)

Os tumores localizavam-se no (Tabela 2): estômago (12 casos), duodeno (5 casos), íleo (14 casos), apêndice (11 casos), cólon (11 casos) e recto (5 casos). Em 45 casos a doença era localizada. Treze doentes apresentaram-se com doença disseminada à altura do diagnóstico, 10 com metástases hepáticas e 3 com carcinomatose peritoneal. Em 9 casos (15,5%) os tumores eram multicêntricos. Em 7 doentes (12,1%) os tumores eram síncronos.

Tabela 2. Caracterização das Neoplasias

Características Tumorais	Número e % ou Média e Desvio-padrão
Localização	
Estômago	12 (20,7)
Duodeno	5 (8,6)
Jejuno	0 (0,0)
Íleo	14 (24,1)
Apêndice	11 (19)
Cólon	11 (19)
Recto	5 (8,6)
Disseminação	
Não metastizado	45 (77,6)
Metástases hepáticas	10 (17,2)
Carcinomatose peritoneal	3 (5,2)
Tumor Multicêntrico	
Estômago	4
Duodeno	2
Íleo	3
Tumor Síncrono	
TNE pancreático	3
Adenocarcinoma gástrico	1
GIST duodenal	1
Adenocarcinoma cólico	2

Foram efetuados doseamentos séricos da CgA e de CEA ou CA19.9 e doseamentos do 5-HIAA urinário, em 22, 37 e 15 doentes, respetivamente. Vinte e nove doentes realizaram ecografia abdominal, 44 TC, 24 endoscopia digestiva alta, 25 endoscopia digestiva baixa, 3 PET e 21 Octreoscan®. Com as exceções dos doseamentos de CEA/CA19.9 e da ecografia abdominal, todos os exames foram positivos em mais de 75% dos casos. A utilização de meios complementares de diagnóstico, tanto

laboratoriais quanto imagiológicos, é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Meios Complementares de Diagnóstico Utilizados

Exame Complementar de Diagnóstico	Realizados, Número	Positivos, Número e %
Marcadores Tumorais		
Cromogranina A	22	21 (95,5)
CEA/CA19.9	37	9 (24,3)
5-HIAA	16	15 (93,8)
Exames Imagiológicos		
Ecografia abdominal	29	3 (10,3)
Tomografia computadorizada	44	40 (90,9)
Endoscopia digestiva alta	24	19 (79,2)
Endoscopia digestiva baixa	25	20 (80,0)
PET	3	3 (100,0)
Octreoscan®	21	20 (95,2)

Foi realizada ressecção cirúrgica do tumor primário em todos os doentes. Dos 10 doentes com metástases hepáticas, 8 foram submetidos a metastesectomia no mesmo tempo operatório e 2 encaminhados para quimioterapia por apresentarem metástases múltiplas. Os procedimentos cirúrgicos utilizados são listados na Tabela 4.

Tabela 4. Intervenções cirúrgicas realizadas para excisão do tumor primário

Procedimento	Número	%
Gastrectomia subtotal	3	5,2
Gastrectomia total	7	12,1
Gastrectomia atípica	2	3,4
Gastrectomia radical	1	1,7
Ressecção em cunha do duodeno	1	1,7
Duodenopancreatectomia cefálica	3	5,2
Enterectomia segmentar	7	12,1
Apendicectomia	11	19,0
Hemicolectomia direita	14	24,1
Hemicolectomia esquerda	3	5,2
Sigmoidectomia	1	1,7
Ressecção rectal endoscópica	1	1,7
Ressecção anterior do recto	2	3,4
Excisão transanal	1	1,7
Amputação abdomino-perineal	1	1,7

Após a intervenção cirúrgica, os doentes foram encaminhados para uma consulta de seguimento, onde foi efetuado o controlo pós-operatório da mesma.

Foram obtidas margens cirúrgicas R0 em 55 casos, R1 em um e R2 em dois (respetivamente 94,8%, 1,7% e 3,4%). Os dois casos com margens cirúrgicas com doença macroscópica (R2) eram ambos TNEs de estadio IV: uma ressecção em cunha de um tumor duodenal e uma enterectomia segmentar na sequência de um TNE ileal, multicêntrico, associado a um TNE pancreático.

Os resultados do estudo histológico (Tabela 5) revelaram lesões primárias com um tamanho médio de 22,7mm. A maioria dos tumores era bem diferenciada (75,9%), tinha baixos índices proliferativos (43,1%) e baixos índices mitóticos (60,3%). Menos de metade das neoplasias eram G1 (43,1%), sendo 27,6% G2 e 29,3% G3.

Tabela 5. Estudo Histológico dos TNEs

Características Tumorais	Número e % ou Média e Desvio-padrão
Dimensão, mm	22,7 ± 17,0
Diferenciação	
Bem diferenciado	44 (75,9)
Pouco diferenciado	14 (24,1)
Ki-67, %	40 ± 100,9
Ki-67 ≤ 2%	25 (43,1)
3 ≤ Ki-67 ≤ 20%	18 (31,0)
Ki-67 > 20%	15 (25,9)
Índice mitótico	3,7 ± 6,2
nº mitoses ≤ 2	35 (60,3)
2 < nº mitoses ≤ 20	21 (36,2)
nº mitoses > 20	2 (3,4)
Grau (ENETS)	
G1	25 (43,1)
G2	16 (27,6)
G3	17 (29,3)

O estadiamento foi feito segundo o esquema TNM. Os tumores estavam confinados à submucosa (T1) em 25,8% dos casos e à camada muscular (T2) em 27,6%. Foram classificados 31% dos tumores em T3 e 13,8% em T4, ou seja, 44,8% dos tumores eram localmente avançados. Quase um terço das neoplasias (29,3%) não apresentava invasão ganglionar (N0), mas a maioria foi considerada N1 ou N2, respetivamente, 46,6% e 5,2%. Numa percentagem considerável de casos, 19%, não foi possível avaliar a presença de invasão ganglionar. Foram classificados como M0 45 casos (77,6%) e como M1 13 casos (22,4%). Na classificação final, 15 doentes (29,5%) tinham doença no estadio I, 9 (15,5%) no estadio II, 25 (43,1%, a maior parte) no estadio III e outros 9 (15,5%) no estadio IV.

Os casos foram agrupados segundo a localização do tumor primário (Tabela 6).

Os tumores gástricos eram mais frequentes no sexo masculino, com uma média de idades de 60,1 anos e apresentaram dor abdominal, perda ponderal e hemorragia digestiva. Um terço dos TNEs gástricos era pouco diferenciado morfológicamente, sendo 50% dos tumores G3. Quatro tumores (33,3%) eram multicêntricos.

Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo – Estudo Retrospectivo de uma Casuística de Doentes Operados

Tabela 6. Análise descritiva segundo agrupamento por localização do tumor primário

Características do Paciente/Tumor	N e % ou Média e Desvio-padrão	N e % ou Média e Desvio-padrão	N e % ou Média e Desvio-padrão	N e % ou Média e Desvio-padrão	N e % ou Média e Desvio-padrão	N e % ou Média e Desvio-padrão
	Estômago, n=12	Duodeno, n=5	Íleo, n=14	Apêndice, n=11	Cólon, n=11	Recto, n=5
Sexo						
Masculino	9 (75,0)	3 (60,0)	9 (64,3)	3 (27,3)	6 (54,5)	3 (60,0)
Feminino	3 (25,0)	2 (40,0)	5 (35,7)	8 (72,7)	5 (45,5)	2 (40,0)
Idade, anos	60,1 ± 11,6	59,2 ± 16,6	66,8 ± 10,3	35,5 ± 17,8	62,0 ± 15,1	62,2 ± 15,3
Intervalo	33 (44-77)	41 (33-74)	40 (48-88)	57 (14-71)	50 (34-84)	42 (39-81)
Sinais e Sintomas						
Dor abdominal	5 (41,7)	2 (40,0)	0 (0,0)	11 (100,0)	6 (54,5)	0 (0,0)
Náuseas/vômitos	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (50,0)	6 (54,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perda ponderal	7 (58,3)	4 (80,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	4 (36,4)	2 (40,0)
Hemorragia digestiva	6 (50,0)	3 (60,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	5 (45,5)	5 (100,0)
Síndrome carcinoide	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dimensão, mm	23,4 ± 16,0	19,2 ± 9,7	23,3 ± 12,1	9,2 ± 4,7	40,3 ± 23,0	13,4 ± 4,2
Diferenciação						
Bem diferenciado	8 (66,7)	5 (100,0)	12 (85,7)	11 (100,0)	4 (36,4)	4 (80,0)
Pouco diferenciado	4 (33,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (63,6)	1 (20,0)
Ki-67, %	59,4 ± 141,6	2,4 ± 2,8	11,7 ± 26,9	1,1 ± 0,3	63,4 ± 86,9	138,8 ± 207,2
Ki-67 ≤ 2%	4 (33,3)	3 (60,0)	4 (28,6)	11 (100,0)	2 (18,2)	1 (20,0)
3 ≤ Ki-67 ≤ 20%	5 (41,7)	2 (40,0)	8 (57,1)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (20,0)
Ki-67 > 20%	3 (25,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	7 (63,6)	3 (60,0)
Índice mitótico	3,9 ± 6,9	2,8 ± 3,7	2 ± 1,8	0,2 ± 0,6	9,2 ± 8,9	5,0 ± 8,4
nº mitoses ≤ 2	6 (50,0)	3 (60,0)	9 (64,3)	11 (100,0)	2 (18,2)	4 (80,0)
2 < nº mitoses ≤ 20	5 (41,7)	2 (40,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	8 (72,7)	1 (20,0)
nº mitoses > 20	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Grau (ENETS)						
G1	4 (33,3)	2 (40,0)	5 (35,7)	10 (90,9)	2 (18,2)	2 (40,0)
G2	2 (16,7)	3 (60,0)	7 (50,0)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (40,0)
G3	6 (50,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	8 (72,7)	1 (20,0)
Tumor Multicêntrico	4 (33,3)	2 (40,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumor Síncrono	0 (0,0)	4 (80,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Estadiamento TNM						
I	2 (16,7)	2 (40,0)	0 (0,0)	8 (72,7)	1 (9,1)	2 (40,0)
II	4 (33,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
III	4 (33,3)	2 (40,0)	10 (71,4)	0 (0,0)	7 (63,6)	2 (40,0)
IV	2 (16,7)	1 (20,0)	2 (14,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (20,0)

Os tumores duodenais surgiram em 3 homens e 2 mulheres, com idade média de 59.2 anos, e apresentaram dor abdominal, perda ponderal e hemorragia digestiva. Todos os tumores duodenais eram bem diferenciados. Embora 2 fossem G2, nenhum era G3. Dois tumores (40%) eram multicêntricos e 4 eram síncronos (80%), sendo os dois multicêntricos síncronos também.

Os tumores ileais eram mais frequentes no sexo masculino (64,3%), a idade média dos doentes era 66,8 anos, a mais avançada de entre todas as localizações. Apresentaram-se com náuseas/vômitos, perda ponderal e hemorragia digestiva, para além de se encontrarem neste grupo os dois casos de síndrome carcinoide. Eram tumores na sua maioria bem diferenciados.

Três eram multicêntricos e 3 eram síncronos, sendo um tumor tanto multicêntrico como síncrono.

Os TNEs apendiculares afetaram mais frequentemente mulheres com a idade média mais baixa de todas as localizações: 35,5 anos. Todos os doentes referiram dor abdominal e mais de metade náuseas/vômitos. Eram os tumores com a dimensão média mais pequena (9,2mm). Quase todos eram G1 (apenas um era G2).

Os TNEs do cólon ocorreram em 6 homens e 5 mulheres, com 62 anos, em média, e apresentavam-se com dor abdominal, perda ponderal e hemorragia digestiva. Eram os maiores tumores, atingindo uma média de 40,3mm. Eram também os pior diferenciados, com 72,7% de tumores G3.

Por fim, os tumores do recto foram diagnosticados em 3 homens e 2 mulheres, com 62,2 anos em média, cursando todos com hemorragia digestiva e 40% com perda ponderal. Embora 80% fossem bem diferenciados em termos morfológicos, 40% eram G2 e 20% G3.

Os dados colhidos foram estudados com o programa IBM SPSS Statistics 22.0. Para o estudo estatístico, os casos foram agrupados segundo 3 variáveis: sexo do doente, localização primária do tumor e estadiamento. Submeteram-se as variáveis a análise descritiva e depois a vários testes de hipóteses: Mann-Whitney U para 2 amostras independentes, Kruskal-Wallis H para k amostras independentes, Teste de Scheffé, Testes de Independência do Qui-quadrado, com coeficiente de correlação de Spearman. A sobrevivência, global (SVglobal) e livre de doença (SVlivre), foi submetida a análise univariada Kaplan-Meier com teste Log-Rank e multivariada segundo o Modelo de Regressão de Cox. Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$.

Resultados

A mortalidade pós-operatória foi de 3,4% (2 doentes) e a morbilidade de 10,3% (6 doentes). As mortes durante o internamento foram causadas por acidente vascular cerebral, ao terceiro dia do pós-operatório (doente do sexo masculino, de 74 anos, com um tumor do duodeno), e por pneumonia nosocomial, ao vigésimo quarto dia (doente do sexo masculino, de 77 anos, com um tumor do cólon). As restantes complicações foram: fístula anastomótica (3 casos), pneumonia nosocomial (2 casos) e insuficiência renal aguda (1 caso).

O tempo de internamento médio foi de 11,4 dias, com um mínimo de dois e máximo de 40 dias.

No controlo pós-operatório, 50 doentes efetuaram doseamento da cromogranina A e Octreoscan[®] (86,2%). Os resultados foram positivos em 38% dos Octreoscans[®] e em 40% dos doseamentos da CgA, respetivamente, em 20 e 19 doentes.

O agrupamento dos casos de acordo com o sexo dos pacientes não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas nem na apresentação clínica, nem na caracterização tumoral pré-operatória, nem no seu estudo histológico pós-operatório.

Foram identificadas múltiplas variáveis com diferenças significativas entre localizações primárias: dor abdominal ($p < 0,0005$), náuseas/vómitos ($p = 0,001$), perda ponderal ($p = 0,023$), hemorragia digestiva ($p = 0,003$), dimensões ($p < 0,0005$), diferenciação ($p = 0,008$), estadiamento ($p = 0,012$), grau ENETS ($p = 0,003$), índice mitótico ($p = 0,005$), índice de proliferação Ki-67 ($p = 0,001$) e recidivas ($p = 0,041$). O Teste de Scheffé (Tabela 7) identificou as localizações primárias com maiores diferenças entre si.

Tabela 7. Teste de Scheffé aplicado às variáveis identificadas como significativas no Teste de Kruskal-Wallis H à localização do tumor

Variável	Par de grupos	Diferenças Positivas	p
Dor Abdominal	Íleo e Estômago	0,583	0,011
	Íleo e Recto	1,000	<0,0005
	Apêndice e Estômago	0,583	0,020
	Apêndice e Recto	1,000	<0,0005
Náuseas/Vómitos	Íleo e Estômago	0,500	0,031
	Íleo e Cólon	0,500	0,037
	Apêndice e Estômago	0,545	0,024
	Apêndice e Cólon	0,545	0,029
Perda Ponderal	Sem resultados significativos		
Hemorragia Digestiva	Recto e Íleo	0,786	0,039
	Recto e Apêndice	1,000	0,005
Diferenciação	Cólon e Apêndice	0,636	0,019
Estadiamento	Íleo e Apêndice	1,545	0,010
	Cólon e Apêndice	1,455	0,031
Grau ENETS	Estômago e Apêndice	1,076	0,042
	Cólon e Apêndice	1,450	0,002
Dimensões	Estômago e Apêndice	1,061	0,020
	Íleo e Apêndice	1,084	0,011
	Cólon e Apêndice	1,364	0,001
Índice Mitótico	Cólon e Apêndice	0,909	0,007
Índice de Proliferação	Cólon e Apêndice	1,455	0,001
	Recto e Apêndice	1,400	0,020
Recidiva	Sem resultados significativos		

De acordo com o estadiamento TNM, obtiveram-se os resultados estatisticamente significativos seguintes: diferenciação ($p=0,022$), grau ENETS ($p=0,002$), dimensões ($p<0,0005$), índice mitótico ($p=0,040$) e índice de proliferação Ki-67 ($p=0,001$). O Teste de Scheffé (Tabela 8) revelou os níveis de estadiamento onde as diferenças foram maiores.

Tabela 8. Teste de Scheffé aplicado às variáveis identificadas como significativas no Teste de Kruskal-Wallis H ao estadiamento TNM

Variável	Par de grupos	Diferenças	
		Positivas	p
Diferenciação	IV e I	0,556	0,020
Grau ENETS	III e I	0,893	0,008
	IV e I	0,067	0,016
Dimensões	III e I	1,187	<0,0005
	IV e I	1,222	<0,0005
Índice Mitótico	Sem resultados significativos		
Índice de Proliferação	III e I	0,973	0,002

Realizaram tratamento adjuvante 18 doentes: 12 com doença em estadio III e seis em estadio IV. Não há relação da necessidade de tratamento adjuvante com as margens cirúrgicas ($p=0,675$). No entanto, há relação entre a realização de tratamento adjuvante e a existência de metástases aquando do diagnóstico ($p=0,002$), assim como entre tratamento adjuvante e o surgimento de recidivas ($p<0,0005$).

Houve 21 recidivas (36,2%): 20 de ressecções R0, correspondentes a 36,4% destas, e 1 de uma ressecção R2 (50%). Não se encontrou relação entre as recidivas e as margens cirúrgicas ($p=0,693$), mas sim entre as recidivas e a presença inicial de metástases ($p=0,001$).

Os coeficientes de correlação entre terapêutica adjuvante e metastização aquando do diagnóstico ($\rho=0,444$) estabeleceram uma associação entre as duas variáveis, de força moderada, tal como entre terapêutica adjuvante e recidiva ($\rho=0,580$) e ainda entre metastização aquando do diagnóstico e recidiva ($\rho=0,455$).

O tempo médio de seguimento foi de 47,5 meses, encontrando-se vivos sem doença 36 doentes (62,1%) e vivos com doença 4 pacientes (6,9%). Dos pacientes falecidos, 13 morreram da doença e 5 de outras causas, respetivamente 22,4% e 8,6%.

A sobrevivência global média foi de 47,5 meses (+/- 38,2 meses), e a sobrevivência livre de doença média foi de 40,7 meses (+/-39,0 meses).

Não se encontraram diferenças significativas para a sobrevivência livre de doença ($p=0,277$) nem para a sobrevivência global ($p=0,184$) segundo o sexo dos doentes.

Segundo as diferentes localizações primárias, tanto a SVlivre ($p=0,044$) como a SVglobal ($p=0,033$) demonstraram diferenças significativas.

Para os vários estadios tumorais, identificou-se uma diferença estatisticamente significativa na SVlivre ($p=0,021$) mas não na SVglobal ($p=0,203$).

Observaram-se diferenças significativas na sobrevivência global ($p=0,004$) entre os doentes submetidos a terapêutica adjuvante e aqueles que não a realizaram (Figura 1).

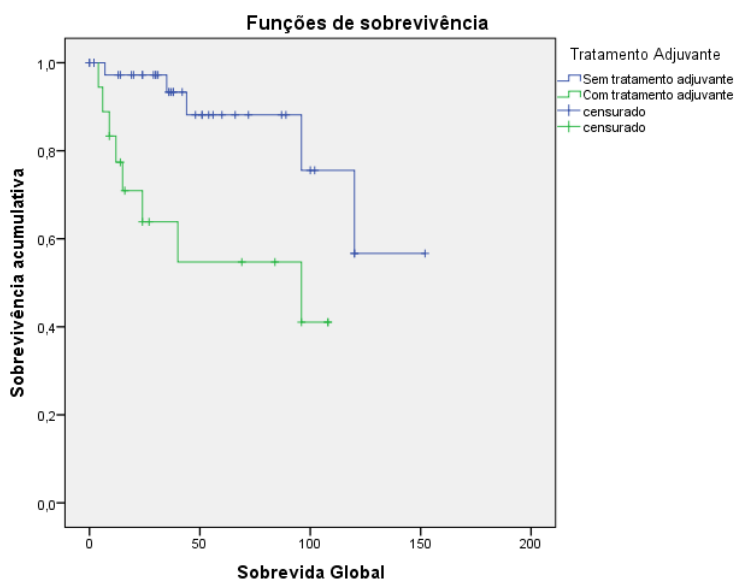


Figura 1 Funções de Sobrevivência segundo Tratamento Adjuvante

Foram encontradas diferenças com significância estatística na sobrevivência global ($p<0,0005$) entre os doentes com e sem recidiva (Figura 2).

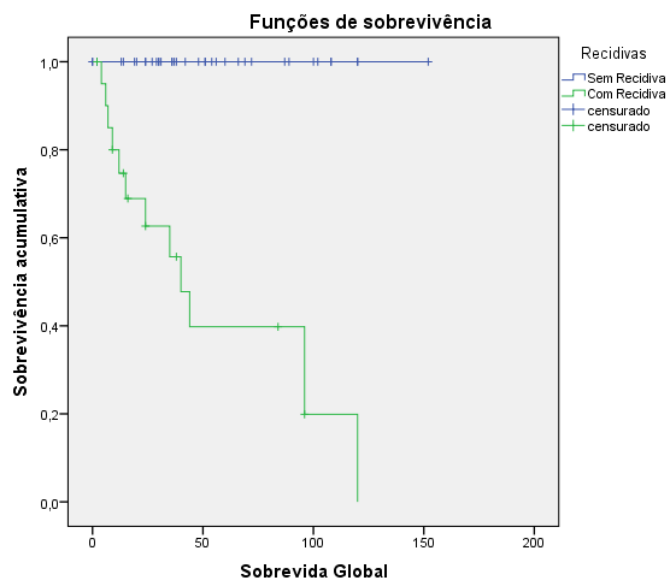


Figura 2 Funções de Sobrevivência segundo Recidiva

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas nem na SVglobal ($p=0,814$) nem na SVlivre ($p=0,787$) dos doentes agrupados conforme as margens cirúrgicas.

A sobrevivência estimada geral foi de 109,7 meses. Estimada a probabilidade de sobrevivência, global e livre de doença, para múltiplas variáveis, de acordo com as categorias estabelecidas para cada uma, observou-se existência de diferenças entre as mesmas, de acordo com o Teste Log-Rank (Tabela 9). Obtiveram diferenças significativas tanto na sobrevivência estimada global como na sobrevivência estimada livre de doença: localização primária, dimensões, diferenciação, grau ENETS, índice mitótico, índice proliferativo e recidivas. A metastização aquando do diagnóstico só teve resultados significativos para a sobrevivência livre de doença. Observou-se uma maior sobrevivência estimada, global e livre de doença, nos tumores: com menos de 19mm; bem diferenciados; de G1; com índice mitótico ≤ 2 ; com índice proliferativo $\leq 2\%$ e de estadio I. A ausência de metástases ao diagnóstico influencia apenas a estimativa de sobrevivência livre de doença. A localização primária e o surgimento de recidivas influenciam tanto a SVglobal como a SVlivre, mas não foi possível obter estimativas da esperança de vida.

Tabela 9. Resultados da Análise Univariada de Kaplan-Meier/Log Rank Test

Variável e categorias	SV Global Estimada, Meses	p, válido se p<0,05	SV Livre de Doença Estimada, Meses	p, válido se p<0,05
Localização				
Estômago				
Duodeno				
Intestino delgado	†	0,006*	†	0,005*
Apêndice				
Cólon				
Recto				
Dimensão				
≤ 19mm	121,54		121,03	
> 19mm	80,76	0,042*	77,24	0,037*
Diferenciação				
Bem diferenciado	126,16		125,86	
Pouco diferenciado	49,08	<0,0005*	37,45	<0,0005*
Estadiamento TNM				
Estadio I	136,00		132,00	
Estadio II	101,00		98,75	
Estadio III	85,97	0,116	81,32	0,206
Estadio IV	60,11		65,25	
Metastização				
Presente	66,69		54,30	
Ausente	118,16	0,059	116,24	0,023*
Grau ENETS				
G1	141,33		138,67	
G2	101,71	<0,0005*	95,63	<0,0005*
G3	52,45		38,79	
Índice mitótico				
nº mitoses ≤ 2	129,28		128,07	
2 < nº mitoses ≤ 20	77,62	<0,0005*	73,11	<0,0005*
nº mitoses > 20	19,50		6,50	
Ki-67				
Ki-67 ≤ 2%	141,33		138,67	
3 ≤ Ki-67 ≤ 20%	87,35	0,003*	81,91	0,003*
Ki-67 > 20%	53,59		43,39	
Recidivas	†	<0,0005*	†	<0,0005*

* Resultados estatisticamente significativos

† Todos os casos são censurados em pelo menos uma categoria, não é possível estimar a sobrevida por categoria

Entre as variáveis com resultados significativos no teste anterior (Tabela 9), foram identificadas como fatores prognósticos independentes a dimensão do tumor e o seu grau (Tabela 10), com coeficientes de risco de 1,402 para a dimensão e 8,223 para o grau.

Tabela 10. Resultados do Modelo de Regressão Multivariada de Cox

Variável	p	Coefficiente de Risco
Localização	0,409	1,164
Dimensões	0,039*	1,402
Diferenciação	0,558	0,492
Índice de proliferação	0,990	1,000
Índice mitótico	0,369	1,049
Grau (ENETS)	0,001*	8,223
Recidivas	0,904	41,254

*Resultados estatisticamente significativos

Discussão

Embora descritos como tumores geralmente assintomáticos, a maioria dos casos, 72,4% (correspondentes a 42 doentes), foi diagnosticada no decorrer de investigação por sintomatologia inespecífica ou, por acaso, através de exames complementares de diagnóstico requisitados por outro motivo. O que se verifica é o carácter inespecífico dos mesmos, que pode ser responsável pela não evocação da hipótese de diagnóstico correta. Apenas um doente não tinha quaisquer sinais ou sintomas, correspondendo a um caso de traumatismo abdominal, o que permite colocar duas hipóteses: ou estamos perante tumores erradamente tidos como assintomáticos ou perante um viés criado pela evocação *à posteriori* de sintomas inespecíficos. Estes podem ser de outras causas até, mas os doentes, quando confrontados com o diagnóstico de TNEtd, atribuem-nos à neoplasia, levando ao seu registo na base de dados. É também necessário salvaguardar a possibilidade de a patologia aguda e tumoral síncrona ter criado outro viés na recolha de informação. Os únicos casos sintomáticos em que se pode ter a certeza da sua associação com os TNE diagnosticados são os de síndrome carcinoide, que é altamente específica, mas também rara nesta amostra. Na presente casuística os dois casos com síndrome carcinoide correspondem a tumores ileais, o que vai de encontro ao esperado segundo a literatura.

Das características gerais (Tabela 2) importa salientar que os tumores multicêntricos foram encontrados nos órgãos esperados segundo a literatura. Os tumores multicêntricos são mais frequentes nos TNE gástricos mas, nesta série, tal achado deve-se ao acaso e não a uma verdadeira tendência na população. Os tumores síncronos também surgiram associados às neoplasias esperadas.

Embora não se tenham obtido resultados com significância estatística que comprovem a existência de diferenças entre doentes do sexo masculino e doentes do sexo feminino, observaram-se algumas tendências. Os homens eram mais velhos à altura do diagnóstico e

tinham sintomas mais facilmente associados a patologia neoplásica (hemorragia digestiva e perda ponderal), enquanto as mulheres se queixavam sobretudo de dor abdominal. As mulheres tinham tumores com índices proliferativos (Ki-67) mais baixos, mas o mesmo não se verificou nos índices mitóticos nem no grau de diferenciação. Isso explica que a sobrevivência seja aparentemente maior em relação aos homens, que se apresentaram mais vezes com metástases e que sofreram mais recidivas, mas depois não seja afetada de forma estatisticamente significativa. Sabendo que há várias diferenças entre sexos descritas na literatura, estes resultados podem explicar-se à luz de dois factos: uma amostra pequena (n=58), fruto da raridade da patologia em estudo, e dispersa, com vários tumores primários diferentes, cujos comportamentos distintos podem ter anulado eventuais diferenças.

Quando analisados à luz da localização do tumor primário, são evidenciadas várias diferenças com significância estatística, nomeadamente a presença de certos sintomas (dor abdominal, náuseas/vómitos, perda ponderal, hemorragia digestiva), várias características tumorais: dimensão, diferenciação, estadiamento, grau de diferenciação, índice mitótico e índice proliferativo, e ainda o número de recidivas. Nenhum destes achados levanta especiais questões, uma vez que é lógico que tumores em diferentes locais condicionem diferente sintomatologia, facto amplamente documentado na literatura. Correspondendo as diferentes localizações primárias a entidades distintas, é igualmente lógico que os tumores exibam diferentes características histológicas. Estas condicionam, por sua vez, o comportamento biológico das neoplasias, tornando-as mais ou menos agressivas com as evidentes consequências no número de recidivas observadas.

É de salientar que não há um único caso de TNE jejunal na amostra, o que pode ir de encontro ao que se sabe sobre os TNEs do intestino delgado: são mais frequentes no íleo terminal. No entanto, numa amostra tão reduzida a sua ausência pode dever-se apenas ao acaso e não corresponder, proporcionalmente, à incidência real destes casos. O mesmo se

aplica à ausência de TNEs esofágicos da amostra. Pode corresponder à raridade destes tumores ou ser fruto do acaso. Não se podem tirar conclusões.

Os TNE apendiculares afetam, em média, doentes mais jovens (Tabela 6). Esta diferença pode dever-se à maior incidência de apendicite aguda nas camadas mais jovens da população, o que leva a um maior grau de suspeição deste diagnóstico, maior número de intervenções cirúrgicas e, por conseguinte, maior número de peças de apendicectomia estudadas, levando ao aumento de diagnósticos incidentais, criando um viés. Ou seja, o maior número de casos de TNE apendiculares pode dever-se não a uma diferença real entre faixas etárias mas sim à maior probabilidade de serem encontrados por acaso em doentes mais jovens. A maior facilidade no seu diagnóstico pode também explicar o facto de serem os tumores mais pequenos, por ser mais provável o seu diagnóstico precoce. Por oposição temos os TNEs cólicos que são, em média, os maiores e, nesta amostra como na literatura, são mais frequentes no cólon direito, onde têm maior possibilidade de crescimento oculto. Ainda sobre os TNEs do apêndice, há que destacar o facto de serem o grupo com maior número de casos em que não foi possível estudar a invasão ganglionar (Nx). Tal pode ser explicado pela forma incidental do seu diagnóstico, o que condiciona a peça operatória estudada: a apendicectomia não é feita com linfadenectomia, e pelo seu bom prognóstico, no geral e após a dita apendicectomia, não há necessidade de segunda intervenção cirúrgica para alargamento das margens cirúrgicas através de uma hemicolectomia direita oncológica¹³.

A análise posterior pelo Teste de Scheffé das variáveis com diferenças significativas (Tabela 7) identificou vários pares de grupos responsáveis pelas mesmas. O par cólon e apêndice é o mais frequentemente associado às diferenças histológicas, o que pode indicar uma maior divergência intrínseca nas suas naturezas. O grupo de tumores do apêndice é o grupo mais vezes referido nos vários pares de grupos, indicando que a sua natureza será a mais distinta de entre todos os TNEs estudados. Os tumores apendiculares são também, com

os tumores ileais, os principais responsáveis pelas diferenças na apresentação clínica, parecendo causar mais vezes dor abdominal e náuseas ou vômitos. Já os TNEs rectais parecem ser responsáveis pela distribuição assimétrica das hemorragias digestivas. Ainda a partir deste teste de hipóteses, é possível extrair a informação de que as diferenças observadas no que toca a perda ponderal e ao número de recidivas não serão atribuíveis a nenhum par de grupos específicos, significando isto que todos os grupos são diferentes entre si sem que nenhum se destaque.

Na análise dos dados segundo o estadiamento são identificadas várias diferenças significativas entre as neoplasias: diferenciação, grau ENETS, dimensões, índice mitótico e índice proliferativo. Quando submetidas ao Teste de Scheffé, os pares de grupos identificados como responsáveis pelas diferenças são recorrentemente os tumores de estadio III e IV por oposição aos tumores de estadio I (Tabela 8). Pode avançar-se a hipótese de que estas características, que não fazem parte dos critérios de estadiamento, o influenciem de forma indireta. Ou seja, embora o tamanho do tumor, a sua diferenciação histológica e a sua velocidade de crescimento não sejam tidos em conta nos esquemas de estadiamento, são responsáveis pela sua capacidade de invasão da parede, dos gânglios linfáticos e de outros órgãos, adjacentes ou longínquos. Ao determinarem a capacidade invasiva do tumor, estas características acabarão por influenciar o estadiamento do mesmo.

Sobre a utilização de meios complementares de diagnóstico no estudo destes doentes, observou-se uma discrepância clara entre o número e especificidade de meios requisitados pré e pós-operatoriamente. Avançou-se a hipótese de tal diferença se dever ao facto de o diagnóstico ser muitas vezes pós-operatório e histológico, criando a necessidade de avaliar a presença de metástases e/ou de lesões multicêntricas *à posteriori*. Outra hipótese avançada prende-se com a manutenção de resultados positivos após a cirurgia: serão atribuíveis à identificação das ditas metástases e lesões multicêntricas, para além dos tumores síncronos.

A PET, o Octreoscan[®] e a TC obtiveram boas taxas de diagnóstico (Tabela 3) mas este estudo é retrospectivo e não dispõe de um número suficiente de exames realizados que permita concluir sobre a utilidade de cada método. As endoscopias digestivas e a ecografia tiveram resultados bastantes inferiores (Tabela 3), o que se poderá explicar pelo grau de dependência do operador e pela localização do próprio tumor, não havendo dados em número suficiente para se concluir sobre este tópico.

Embora o tratamento cirúrgico de todos os tumores primários tenha sido perfeitamente documentado em termos de método (Tabela 4) e margens de ressecção obtidas, existe um grande número de procedimentos, muito diferentes, aplicados a entidades neoplásicas também muito diversas. Assim, não foi possível estudar o *outcome* de cada método e avançar hipóteses sobre qual a melhor abordagem terapêutica na cirurgia do tumor primário.

A análise do tratamento adjuvante, pese não ter sido registado com a mesma minúcia, pois não é discriminada a terapêutica escolhida, permitiu mesmo assim avançar e testar algumas hipóteses: a terapêutica adjuvante é necessária após ressecções incompletas e quando existem metástases ao diagnóstico, reduz o número de recidivas e melhora a SVglobal. Só a primeira não se confirmou, mas tendo em conta o número de ressecções incompletas, 3 em 58, será precipitado tirar daí ilações.

Avançaram-se as hipóteses de que as recidivas se relacionassem com as margens de ressecção e com a presença inicial de metástases e que piorassem a SVglobal dos doentes, confirmando-se apenas as duas últimas. Mais uma vez, as margens cirúrgicas parecem carecer de importância na abordagem terapêutica, mas mantém-se a ressalva supracitada. Esta limitação estende-se à influência das margens cirúrgicas na sobrevida, cuja hipótese (ressecções completas melhoram a sobrevida) também não se confirmou.

A análise da sobrevivência segundo a localização primária dos tumores revelou a influência que esta tem sobre as SVglobal e SVlivre, resultado facilmente imputável ao

comportamento biológico distinto das várias entidades neoplásicas. Já o estadiamento, analisado de igual modo, parece afetar apenas a SVlivre, podendo isto atribuir-se à relação do estadiamento com a capacidade de invasão e metastização tumorais. A influência da localização na sobrevivência foi reforçada pelos resultados da Análise Univariada de Kaplan-Meier/Log Rank Test (Tabela 9), mas o estadiamento não obteve os mesmos resultados, modificando as conclusões que poderiam advir do primeiro teste.

Foram identificados como fatores potencialmente prognósticos (Tabela 9) as variáveis: localização, dimensões, diferenciação, grau ENETS, índices mitótico e proliferativo, metastização e recidivas, não se levantando quaisquer questões face a estes resultados, uma vez que vão de encontro à literatura. A metastização é a única variável que predirá, exclusivamente, a SVlivre, o que também vai de encontro ao conhecimento atual sobre os TNEs.

Só as dimensões do tumor primário e o seu grau de diferenciação (G1, G2 ou G3) obtiveram resultados significativos no Modelo de Regressão Multivariada de Cox (Tabela 10), ou seja, só estes serão fatores prognósticos independentes. Estes resultados não surpreendem, estando amplamente documentados. É interessante que o mesmo não se verifique para a localização primária, uma vez que certas localizações têm um prognóstico francamente melhor que outras. A aparente falta de importância da recidiva no prognóstico destes tumores pode explicar-se pela sua natureza indolente.

Conclusões

Na amostra estudada, os TNEtd foram diagnosticados em doentes com idades muito variáveis, desde adolescentes a grandes idosos, com maior incidência nas sétima e oitava décadas de vida, 24,1% e 22,4%, respetivamente, pelo que se conclui que a incidência dos TNEtd aumenta com a idade, com um pico na sétima década de vida (24,1%).

Os sintomas mais frequentes foram a dor abdominal (65,5%), a hemorragia digestiva (37,9%) e a perda ponderal (36,2%), que não são específicos, dificultando o diagnóstico clínico. Devido à sintomatologia inespecífica e tardia, e não à ausência de sintomas, o diagnóstico foi colocado maioritariamente em estadios avançados, sobretudo em estadio III. O diagnóstico destas neoplasias é sobretudo incidental, quer em contexto de patologia cirúrgica aguda, ou, sobretudo, através de métodos complementares de diagnóstico imagiológicos.

A localização mais frequente foi o íleo, seguindo-se o estômago e, em igual proporção, o apêndice e o cólon. A maioria dos doentes não apresentava metástases aquando do diagnóstico (77,6%), mas 3, correspondentes a 5,2%, apresentaram-se já com carcinomatose peritoneal. Dez doentes (17,2%) tinham metástases hepáticas à altura do diagnóstico, mas apenas dois desenvolveram síndrome carcinoide, logo a ausência da manifestação clássica destas neoplasias não exclui a sua metastização.

Embora se tenham observado algumas tendências, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre doentes do sexo masculino e do sexo feminino, pelo que não se podem tirar conclusões.

Os TNE apendiculares afetaram em geral doentes mais jovens, enquanto os TNE ileais ocorreram em doentes mais velhos. Os TNE apendiculares foram também os de menores dimensões (9,2mm) aquando do diagnóstico, sendo os cólicos os maiores (40,3mm). O apêndice foi a localização primária que concentrou a larga maioria de casos em que não foi possível determinar a invasão ganglionar, o que se explica pela forma de obtenção destas

peças: apendicectomia, e pelo bom prognóstico destes tumores após ressecção sem linfadenectomia, facto que elimina a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica que permitisse o estudo anátomo-patológico dos ditos gânglios linfáticos.

A apresentação clínica variou bastante conforme a origem do TNE, não havendo um único par de grupos responsável por esta variabilidade.

Tanto o índice mitótico como o índice proliferativo foram mais elevados nos tumores do recto, seguindo-se, por ordem decrescente, os tumores do cólon e do estômago, sendo estas as formas mais agressivas de TNE. Tal conclusão é reforçada pela maior frequência de tumores pouco diferenciados nestes três grupos. O apêndice foi a localização que, por oposição, teve tumores melhor diferenciados e com menores índices mitótico e proliferativo.

Os tumores do íleo e do cólon foram diagnosticados em estadios mais avançados, respetivamente 85,7% e 81,8% nos estadios III e IV.

As recidivas foram mais frequentes nos tumores com maiores índices mitóticos e proliferativos: cólon, recto e estômago.

A sobrevivência, livre de doença e global, foi melhor nos TNEs apendiculares e pior nos TNE duodenais.

O comportamento dos TNEs é muito variável conforme a sua localização primária, sem que haja uma localização particularmente distinta das restantes, pois todas contribuem para a heterogeneidade.

No geral, o diagnóstico foi colocado antes da disseminação à distância. Todas as localizações primárias, exceto o recto, apresentaram uma taxa de ausência de metastização acima de 75%. No entanto, a maioria dos TNEs foi diagnosticada num estadio avançado: 25 casos diagnosticados em estadio III e 9 em estadio IV, num total de 58,6% dos casos, ou seja, são neoplasias de diagnóstico tardio.

A proporção de tumores bem diferenciados diminuiu enquanto a de tumores pouco diferenciados aumentou com o agravamento do estadiamento, contribuindo para esta tendência a boa diferenciação dos tumores de estadio I por oposição à fraca diferenciação dos tumores de estadio III e IV.

Quanto maior o tumor, mais avançado foi o seu estadio, concluindo-se, do teste de Scheffé (Tabela 8), que os tumores de estadio I em relação ao estadio IV são o par de grupos que mais contribui para este facto.

A discrepância nos números e especificidade dos meios complementares de diagnóstico imagiológico entre o estudo pré e pós-operatório é atribuída à natureza incidental do diagnóstico destas neoplasias, feito histologicamente e após a cirurgia, e à necessidade de, já depois da intervenção cirúrgica, excluir a existência de tumores multicêntricos, síncronos e/ou metástases.

A PET, o Octreoscan[®] e a TC são todos bons meios de diagnóstico topográfico destas neoplasias, embora a natureza retrospectiva do estudo não permita tirar conclusões sobre a sensibilidade e especificidade destes meios complementares de diagnóstico. O mesmo se aplica aos piores resultados das EDA, EDB e ecografia abdominal.

O tratamento adjuvante não dependeu das margens cirúrgicas obtidas mas sim da existência de metástases aquando do diagnóstico.

As recidivas relacionaram-se com a existência de metástases iniciais e com a necessidade de tratamento adjuvante. Não se relacionaram com as margens cirúrgicas.

Tanto o tratamento adjuvante como a recidiva têm impacto na sobrevivência do doente, mas não as margens cirúrgicas obtidas. O sexo do paciente não afetou nem a SVglobal nem a SVlivre. A localização primária influenciou tanto a SVglobal como a SVlivre. Não se pode concluir com segurança sobre o valor do estadiamento na previsão da sobrevivência devido aos resultados contraditórios.

Para além da localização primária, pode concluir-se que outras características relacionadas com o comportamento biológico dos tumores influenciam o tempo de sobrevivência global e livre de doença: dimensão, diferenciação, grau ENETS, índice mitótico, índice proliferativo e recidiva tumoral. A metastização aquando do diagnóstico influencia apenas a sobrevivência livre de doença. Conclui-se que tumores mais pequenos, melhor diferenciados, G1, com índice mitótico igual ou inferior a 2 e índice proliferativo igual ou inferior a 2% têm um tempo de sobrevivência mais longo e melhor prognóstico.

São fatores de prognóstico independentes, apenas, a dimensão do tumor e o seu grau de diferenciação ENETS. Tumores maiores têm pior prognóstico, tal como tumores de mais alto grau (G2 e G3). O risco de morte é 8,22 vezes maior para tumores com mais de 19mm em relação àqueles com menos de 19mm. É também 1,40 vezes maior para tumores G2 em relação aos G1 e para os G3 em relação aos G2.

Referências Bibliográficas

1. Mitry E. Tumeurs neuroendocrines digestives. *Encyclopédie Medico-chirurgicale Gastro-entérologie*. 2013;8(4).
2. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The Spectrum of Neuroendocrine Tumors: Histologic Classification, Unique Features and Areas of Overlap. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015;35:92–103.
3. Ilett E, Langer S, Olsen I, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics*. 2015;5(2):119–176.
4. Karakus E, Helvaci A, Ekinici O, Dursun A. Comparison of WHO 2000 and WHO 2010 classifications of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2014;25(1):81–87.
5. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(1):3–17.
6. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2012;26(6):691–703.
7. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Related Cancer*. 2011;18(S1):S1–S16.
8. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. In: *WHO Classification of Tumours, Volume 3*. 4th ed.;

- 2010:417.
9. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, Gorbounova V, Gross D, Grossma A, Jense RT, Kulke M, Oeberg K, Rindi G, Sorbye H, Welin S. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017.
 10. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, Oberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–138.
 11. Jernman J, Välimäki MJ, Louhimo J, Haglund C, Arola J. The Novel WHO 2010 Classification for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours Correlates Well with the Metastatic Potential of Rectal Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):317–324.
 12. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniwski P. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119–124.
 13. Pape U-F, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, Oberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, Krenning E, Reed N, O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144–152.

14. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruzniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139–143.
15. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape U-F, Oberg K. 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):172–185.
16. Kim JY, Hong S-M. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016;140(5):437–448.
17. Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO Classification of Digestive Neuroendocrine Neoplasms: a Critical Appraisal four years after Its Introduction. *Endocrine Pathology*. 2014;25(2):186–192.
18. Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita S, Ichikawa K, Mitomi H, Ohno K, Shida Y, Kato H. Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence. *Diagnostic Pathology*. 2013;8(1):752.
19. Pavel M, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017.
20. Uccella S, Sessa F, Rosa S La. Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas. *Turkish Journal of Pathology*. 2015.

21. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–194.
22. La Rosa S, Sessa F. High-Grade Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: from Morphology to Proliferation and back. *Endocrine Pathology*. 2014;25(2):193–198.
23. Singh S, Hallet J, Rowsell C, Law CHL. Variability of Ki67 labeling index in multiple neuroendocrine tumors specimens over the course of the disease. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(11):1517–1522.
24. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Archiv*. 2007;451(S1):9–27.
25. Fitzgerald TL, Dennis SO, Kachare SD, Vohra NA, Zervos EE. Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors: Incidental discovery of indolent disease? *Surgery*. 2015;158(2):466–471.
26. Bolanowski M, Bednarczyk T, Bobek-Billewicz B, Handkiewicz-Junak D, Jeziorski A, Nowakowska-Duława E, Steinhof-Radwańska K, Zajęcki W, Zemczak A, Kos-Kudła B, Participants of the Consensus Conference O, Andrysiak-Mamos E, Blicharz-Dorniak J, Cichocki A, Cwikła JB, et al. Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynologia Polska*. 2014;64(6):480–493.

27. Santhanam P, Chandramahanti S, Kroiss A, Yu R, Ruzniewski P, Kumar R, Taïeb D. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(7):1144–1155.
28. Bartlett EK, Roses RE, Gupta M, Shah PK, Shah KK, Zaheer S, Wachtel H, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL. Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries. *Journal of Surgical Research*. 2013;184(1):221–227.
29. Kerr SE, Schnabel C a, Sullivan PS, Zhang Y, Huang VJ, Erlander MG, Brachtel EF, Dry SM. A 92-gene cancer classifier predicts the site of origin for neuroendocrine tumors. *Modern Pathology*. 2014;27(1):44–54.
30. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S, Falconi M. GEP-NETS UPDATE: A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(4):R153–R162.
31. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, Lang H, Musholt TJ. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;400(3):349–358.
32. Tamburrino D, Spoletini G, Partelli S, Muffatti F, Adamenko O, Crippa S, Falconi M. Surgical management of neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(1):93–102.
33. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, Nieveen van Dijkum EJM, Pape U-F, Pascher A, Ramage J, Reed N, Ruzniewski P, Scoazec J-Y, Toumpanakis C, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic

- Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017.
34. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(12):2273–2282.
 35. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M, Morgese F, Partelli S, Caramanti M, Onofri A, Polenta V, Pagliaretta S, Falconi M, Cascinu S. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy—A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;98:264–274.
 36. Rinke A, Krug S. Neuroendocrine tumours – Medical therapy: Biological. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(1):79–91.
 37. Berardi R, Morgese F, Torniai M, Savini A, Partelli S, Rinaldi S, Caramanti M, Ferrini C, Falconi M, Cascinu S. Medical treatment for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2016;8(4):389–401.
 38. Brabander T, Teunissen JJM, Van Eijck CHJ, Franssen GJH, Feelders RA, de Herder WW, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(1):103–114.
 39. Faggiano A, Malandrino P, Modica R, Agrimi D, Aversano M, Bassi V, Giordano EA, Guarnotta V, Logoluso FA, Messina E, Nicastro V, Nuzzo V, Sciaraffia M, Colao A. Efficacy and Safety of Everolimus in Extrapancreatic Neuroendocrine Tumor: A Comprehensive Review of Literature. *The Oncologist*. 2016;21(7):875–886.