U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento Endoscópico de Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais

Ana Margarida Marques Choupina

M

2022

Tratamento Endoscópico de Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais

ARTIGO ORIGINAL

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante:
Ana Margarida Marques Choupina
Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço de correio eletrónico: margaridachoupina14@gmail.com

Orientador:
Doutor Ricardo Sigalho Küttner de Magalhães
Colaborador Externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Assistente Hospitalar de Gastrenterologia do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Co-orientador:
Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto
Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Assistente Graduado de Gastrenterologia do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Porto, junho de 2022

Ana Margarida Marques Choupina

Ana Margarida Marques Choupina

Ricardo Sigalho Küttner de Magalhães

Ricardo Sigalho Küttner de Magalhães

Ricardo Jorge Marcos Pinto

Ricardo Jorge Marcos Pinto

Agradecimentos

Ao Doutor Ricardo Küttner de Magalhães e ao Doutor Ricardo Marcos Pinto, por toda o apoio, opiniões e sugestões construtivas durante a realização deste trabalho.
Ao Dr. Carlos Peixoto pela disponibilidade e ajuda na seleção dos casos.
À minha família, aos meus amigos e ao Pedro por sempre acreditarem em mim e me desafiarem a ser melhor todos os dias.

Resumo

Introdução: A incidência e prevalência de tumores neuroendócrinos gastrointestinais têm vindo a aumentar nas últimas décadas, sendo a maioria achado incidentais em exames endoscópicos. Pequenos tumores neuroendócrinos gastrointestinais, nomeadamente do estômago, duodeno e reto, sem invasão local ou metastização à distância, podem ser abordados por diversas técnicas de resseção endoscópica.

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança de diferentes técnicas endoscópicas no tratamento de tumores neuroendócrinos do estômago, duodeno e reto.

Métodos: Estudo retrospetivo que analisa os resultados a curto e longo prazo de doentes com tumores neuroendócrinos gástricos, duodenais e retais, submetidos a resseção endoscópica, no Centro Hospitalar Universitário do Porto-Hospital de Santo António, de janeiro de 2015 a dezembro de 2021. Realizou-se uma análise comparativa entre polipectomia, mucosectomia assistida por elástico e disseção endoscópica da submucosa, bem como a sua influência na recidiva local dos diferentes tipos de tumores neuroendócrinos gastrointestinais.

Resultados: Foram incluídos 16 doentes submetidos a resseção endoscópica de 21 tumores neuroendócrinos gastrointestinais (6 gástricos, 8 duodenais e 7 retais). A média do tamanho endoscópico foi de 8,1 ± 2,9 mm, não se verificando diferença significativa com a dimensão anatomopatológica média (7,6 ± 3,0mm). Verificou-se uma preferência pela realização de mucosectomia assistida por elástico (66,7% de todas as resseções). A disseção endoscópica da submucosa foi a técnica preferencial em lesões com mais de 10mm (p=0,02). Não foram observadas complicações no decorrer de nenhum dos procedimentos. Na maioria das resseções (52,4%) verificou-se margens livres de lesão, com maior dificuldade na obtenção de resseções completas nos tumores neuroendócrinos duodenais (12,5% contra 83,3% nos gástricos e 71,4% nos retais, p=0,04). A polipectomia foi a técnica na qual não se verificou nenhuma resseção completa de lesão, em oposição à mucosectomia assistida por elástico (57,1%) e à disseção endoscópica da submucosa (75,0%). Durante um tempo total de seguimento médio de 34,0±17,8 meses, ocorreu apenas 1 recorrência local (5,6%), em doente submetido a polipectomia. Apesar destes resultados, não se verificou associação significativa entre a técnica de resseção endoscópica ou o estado de margens da lesão ressecada e a existência de recidiva local.

Conclusão: A resseção endoscópica é uma opção de tratamento segura e eficaz no tratamento de tumores neuroendócrinos gástricos, duodenais e retais, de pequenas dimensões. Verifica-se uma preferência para a realização de mucosectomia assistida por elástico e disseção endoscópica da submucosa, esta última principalmente na abordagem de lesões de maiores dimensões. Contudo, verifica-se uma maior dificuldade na obtenção de margens livres de lesão nos tumores neuroendócrinos duodenais. Apesar da taxa de recidiva local ser muito baixa, a única recidiva verificada foi após realização de polipectomia, com margens intersetadas por lesão, enfatizando a importância da escolha de outras técnicas na abordagem de tumores neuroendócrinos gastrointestinais que permitam mais facilmente alcançar uma resseção completa.

Palavras-chave: tumores neuroendócrinos gastrointestinais, polipectomia, mucosectomia assistida por elástico, disseção endoscópica da submucosa

Abstract

Background: The incidence and prevalence of gastrointestinal neuroendocrine tumours has been increasing in the last decades, most of which are incidental diagnosis in endoscopic screening. Small gastrointestinal neuroendocrine tumours, specifically of the stomach, duodenum and rectum, without local invasion or evidence of distant metastasis, may be approached by numeral endoscopic resection techniques.

Objectives: To assess the efficacy and safety of the different endoscopic techniques used to treat neuroendocrine tumours of the stomach, duodenum and rectum.

Methods: Retrospective study which analyses long-term outcomes of endoscopic resection of neuroendocrine tumours of the stomach, duodenum and rectum, performed in Centro Hospitalar Universitário do Porto-Hospital de Santo António, between January of 2015 and December of 2021. Description and comparative analysis among polypectomy, ligation-assisted endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection were performed, as well as its influence in local recurrence of the different types of neuroendocrine gastrointestinal tumours.

Results: 16 patients who underwent endoscopic resection of 21 lesions, subsequently diagnosed as gastrointestinal neuroendocrine tumours (6 gastric, 8 duodenal and 7 rectal), were included. The average endoscopic size was 8,1±2,9 mm, and no significant difference in medial anatomopathological dimension was verified (7,6±3,0mm). A preference for ligation-assisted endoscopic mucosal resection was observed (66.7% of all resections). There was a significant preference for endoscopic submucosal dissection of tumours larger than 10 mm (p=0,02). There were no complications during any of the procedures. In most resections (52.4%) free margins were obtained, with more difficult complete resections being obtained in duodenal neuroendocrine tumours (12.5% against 83,3% in gastric tumours and 71,4% in rectal tumours, p=0,04). Polipectomy was the technique in which no complete resection of the lesion was verified, as opposed to ligation-assisted endoscopic mucosal resection (57,1%) and endoscopic submucosal dissection (75,0%). Only 1 local recurrence (5,6%) occurred throughout the total average follow-up time of 34,0±17,8 months, on a patient submitted to polypectomy. Despite these results, no association between the endoscopic resection technic or resection margins status and existence of local recurrence was observed.

Conclusions: Endoscopic resection is a safe and effective option in treating gastric, duodenal and rectal neuroendocrine tumours of small dimensions. There is a preference in performing ligation-assisted endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection, the last one particularly in lesions of larger dimensions. However, a greater difficulty in obtaining free margins of the lesions is observed in duodenal neuroendocrine tumours. In spite of the local recurrence rate being very low, the only local recurrence was verified after the realization of polypectomy, with margins intercepted by lesions, which emphasizes the importance of choosing other techniques when approaching gastrointestinal neuroendocrine tumours which allow for an easier complete resection.

Keywords: gastrointestinal neuroendocrine tumor, endoscopic polypectomy, ligation-assisted endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection

Lista de Abreviaturas

DP – Desvio Padrão
ESD – Disseção Endoscópica da Submucosa
EMR – Mucosectomia
EMR-L – Mucosectomia assistida por elástico
EUS – Ecoendoscopia
IQR – Intervalo interquartis
NEM-1 – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1
RE – Resseção Endoscópica
TNE – Tumores Neuroendócrinos
TNE-GI – Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais
TNEg – Tumores Neuroendócrinos Gástricos
TNEd – Tumores Neuroendócrinos Duodenais
TNEr – Tumores Neuroendócrinos Retais
TTS – Tempo Total de Seguimento

Índice

Introdução..... 1
Objetivo..... 4
Metodologia..... 4
Resultados..... 6
Discussão..... 8
Conclusões..... 12
Apêndices..... 12
Referências bibliográficas..... 23

Lista de Figuras

Figura 1 – Seleção dos doentes e lesões em estudo 13

Lista de Tabelas

Tabela I – Classificação das neoplasias neuroendócrinas do trato grastrointestinal (adaptado a partir da Classificação de Tumores do Sistema Digestivo da Organização Mundial da Saúde 2019)..... 14
Tabela II – Classificação dos tumores neuroendócrinos gástricos 15
Tabela III – Características dos doentes 16
Tabela IV – Características Ecoendoscópicas dos Tumores Neuroendócrinos Retais 17
Tabela V – Características Endoscópicas e Anatomopatológicas por tipo de Tumor Neuroendócrino 18
Tabela VI – Características Endoscópicas, Anatomopatológicas e Recidiva por Técnica de Resseção Endoscópica..... 19
Tabela VII – Descrição do seguimento por tipo de Tumor Neuroendócrino..... 20
Tabela VIII – Periodicidade da realização de exames complementares de diagnóstico e terapêutica durante o seguimento, por tipo de Tumor Neuroendócrino 21
Tabela IX – Descrição dos casos sujeitos a nova resseção endoscópica durante o tempo total de seguimento 22

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são um grupo de neoplasias raras (constituem cerca de 0,5% de todas as neoplasias malignas) e muito heterogéneas.[1,2] Afetam maioritariamente o aparelho respiratório e o trato gastrointestinal, representando, neste último sistema, cerca de 2% de todos os tumores malignos.[2] A maioria dos TNE gastrointestinais (TNE-GI) envolve o estômago (23%), o apêndice (21%), o intestino delgado (15%) e o reto (14%).[1]

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento da incidência e prevalência dos TNE-GI a nível mundial. Tal deve-se ao crescente número de indicações para a realização de exames endoscópicos, o que aumenta consequentemente o diagnóstico de TNE-GI, principalmente de tumores localizados e de baixo grau.[3]

Os TNE-GI são classificados, com base no índice mitótico e índice Ki-67, em G1, G2 ou G3 TNE (tumores bem diferenciados), carcinoma neuroendócrino (pouco diferenciado) e neoplasia neuroendócrina-não neuroendócrina mista (Tabela I).[4]

A maioria dos TNE-GI são achados incidentais em exames endoscópicos. As técnicas endoscópicas são o *gold standard* no diagnóstico, estadiamento e tratamento de TNE-GI luminais, onde se incluem os TNE gástricos, duodenais e retais.[1,3,5] Apesar da sua baixa incidência, existem já alguns estudos e meta-análises que confirmam a segurança e eficácia de técnicas de resseção endoscópica (RE) em pequenos TNE-GI. Contudo, a maioria inclui um número reduzido de doentes, existindo poucos estudos que comparem as diferentes técnicas de RE, nomeadamente ao nível do resultado a longo prazo desta opção de tratamento. Não obstante, a maioria dos estudos sugere que a mucosectomia (EMR), nomeadamente, mucosectomia assistida por elástico (EMR-L), e a disseção endoscópica da submucosa (ESD) têm taxas superiores de resseção completa, e por isso, deverão ser as técnicas eleitas na abordagem destes tumores.[1,6-14]

Tumores Neuroendócrinos Gástricos

Os TNE gástricos (TNEg) têm uma incidência anual ajustada à idade de 0,2/100.000.[1] São subclassificados de acordo com características clinicopatológicas em 4 tipos, com implicações a nível terapêutico e prognóstico (Tabela II).[1,15]

Nos TNEg de qualquer tipo com >10 mm está recomendada a realização de ecoendoscopia (EUS) por permitir avaliar a profundidade da invasão, a existência de metastização ganglionar local e possibilidade de realização de RE.[1,15,16]

Os *TNEg tipo I* (70-80% dos TNEg), estão comumente associados a gastrite autoimune crónica e hipergastrinemia compensatória em resposta à hipocloridria.[5,9,17] Em consequência, são frequentemente múltiplos, de reduzidas dimensões (<10 mm), limitados à mucosa ou submucosa. Têm um baixo risco metastático e um excelente prognóstico, com sobrevivência aos 5 anos superior a 95%.[15] A gestão deste tipo de tumores é definida com base no tamanho e profundidade de invasão tumoral, sendo este último o fator de prognóstico mais importante.[3] Para tumores com <10 mm, a *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) recomenda vigilância endoscópica (anual ou bianual) ao invés de RE; no entanto também pode ser considerada uma abordagem mais interventiva com RE de todas as lesões visíveis (polipectomia <5mm ou EMR nas lesões >5 mm) ou apenas das de maiores dimensões. Para lesões com ≥10 mm (sem invasão da muscular própria), a ENETS recomenda RE de todas as lesões, por EMR ou ESD. A longo prazo são tumores recorrentes, com um tempo médio para a recorrência de 24 meses.[15] Assim, a ENETS recomenda doseamentos de cromogranina A (CgA), gastrina, ferro e vitamina B12 cada 6-12 meses, e realização de endoscopia a cada 12-24 meses, com RE de novas lesões, caso tenham >5 mm.[15,18]

Os *TNEg tipo II* (5-6% dos TNEg), histologicamente parecidos com os do tipo I, surgem frequentemente associados a Síndrome de Zollinger-Ellison ou Neoplasia Endócrina Múltipla tipo-1 (NEM-1).[17] Em endoscopia, habitualmente observa-se hipertrofia das pregas gástricas, com ulceração gástrica ou duodenal difusa, em oposição à mucosa atrófica característica dos TNEg tipo I. A gestão dos *TNEg tipo II* é influenciada pela presença de TNE duodenais ou pancreáticos concomitantes, como parte da NEM-1. De acordo com a ENETS, se indicado, todas as lesões deverão ser ressecadas, mesmo na presença de múltiplas lesões, estando a RE recomendada nos tumores localizados.[18]

Os *TNEg tipo III* e *tipo IV* são tumores esporádicos e com pior prognóstico, por serem frequentemente invasivos e metastáticos aquando do diagnóstico. Assim, a maioria tem indicação para resseção cirúrgica. No entanto, devido ao uso crescente de técnicas endosópicas, tem-se assistido a um aumento do diagnóstico de *TNEg tipo III* de reduzidas dimensões e de baixo grau.

<u>Tumores Neuroendócrinos Duodenais</u>

Os TNE duodenais (TNEd) são raros, representando 2,8% de todos os TNE, com uma incidência anual ajustada à idade de 0,19/100.000.[1] São mais comuns em homens, a partir da 6ª década de vida.[1]

Os TNEd incluem tumores não funcionais (60-98% de todos os TNEd), gastrinomas, somatostatinomas, paragangliomas gangliocíticos duodenais e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados. A maioria está localizada na primeira ou segunda porção do duodeno. Os TNEd da região ampular (20% dos TNEd) têm um perfil mais agressivo, com maior tendência para a existência de metastização ganglionar ao diagnóstico, mesmo em tumores de pequenas dimensões, acarretando pior prognóstico.[1,19]

Endoscopicamente são tipicamente lesões únicas, pequenas (tamanho médio de 15 mm), sésseis, pálidas ou avermelhadas.[1] Na EUS, recomendada no estadiamento de tumores com >20 mm, na exclusão de pequenos gastrinomas pancreáticos concomitantes e no estudo de metastização loco-regional que condicionam a RE, os TNEd estão tipicamente localizados na submucosa, apresentando-se como lesões redondas, hipoecogénicas e com margens bem definidas.[16,18] Segundo a ENETS, todos os doentes devem ainda ter doseamento da CgA aquando do diagnóstico; outros doseamentos hormonais deverão ser pedidos consoante a suspeita clínica ou positividade imunohistoquímica.[18]

A gestão dos TNEd é baseada no tamanho, localização, grau histológico, estadio e tipo tumoral. Apesar da RE de TNEd estar associada a um maior risco de complicações e dificuldade na obtenção de margens de resseção livres de lesão, nos TNEd não ampulares, G1/G2, localizados e com ≤10 mm, poderá ser uma opção terapêutica.[1,3] Múltiplas técnicas já foram propostas contudo, a escolha varia consoante a localização, forma e tamanho tumoral, assim como a experiência do médico que realiza o procedimento. Estudos indicam que a EMR-L deve ser preferencialmente eleita quando comparada com a polipectomia e a EMR convencional; a ESD deve ser cuidadosamente selecionada devido ao alto risco de perfuração duodenal.[3] Todos os outros TNEd têm, normalmente, abordagem cirúrgica.[1]

O seguimento dos TNEd não funcionais deve ser realizado com doseamento de CgA a cada 6-12 meses e endoscopia anual.[1,18]

<u>Tumores Neuroendócrinos Retais</u>

Os TNE retais (TNEr) têm uma incidência anual ajustada à idade de 0,86/100.000.[1] Envolvem principalmente o reto médio, sendo mais frequentes no sexo masculino, com uma idade média ao diagnóstico de 57 anos.[1,6]

Em endoscopia geralmente apresentam-se como lesões pequenas (cerca de 80% apresenta um diâmetro ≤10 mm), únicas, sésseis, cobertas por mucosa normal ou

amarelada, limitadas à submucosa, sem envolvimento ganglionar ou metastização.[7,10] Achados atípicos (formas semipediculadas, hiperémia, depressões, erosões e ulcerações) estão frequentemente associados a tumores de maiores dimensões e a doença mais agressiva.[12]

Os achados na EUS são semelhantes aos TNEg e TNEd. Está recomendada a sua realização em lesões com >5-10 mm ou com características atípicas, para avaliação da profundidade de invasão e presença de metastização ganglionar regional.[1,6,16,20]

A gestão dos TNEr é baseada no tamanho, grau e estadio tumoral. Para tumores <20 mm, a RE é uma opção terapêutica.[10] Nem sempre é fácil obter margens livres de lesão com EMR convencional, porque a maioria invade a submucosa.[7,21] Assim, a ESD (para lesões entre 10-20 mm) e técnicas de EMR modificadas (para lesões <10 mm) permitem obter, com maior segurança, uma margem profunda livre de lesão.[1,7,21]

Os TNEr são os que acarretam melhor sobrevivência de entre todos os TNE-GI (TNEr localizados têm uma sobrevida aos 5 anos de 98-100%), sendo o estadio tumoral ao diagnóstico o fator de prognóstico mais importante.[1]

De acordo com a ENETS, TNEr G1/G2 completamente ressecados com <10 mm, sem invasão da muscular própria ou metastização, não requerem seguimento regular. TNEr G1/G2 com 10-20mm devem realizar doseamento de CgA anual, endoscopia a cada 6-12 meses e EUS pelo menos 1 vez.[1,20]

Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança de diferentes técnicas endoscópicas no tratamento de tumores neuroendócrinos do estômago, duodeno e reto.

Metodologia

O presente estudo foi realizado no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto - Hospital de Santo António, tendo-se incluído retrospetivamente todos os doentes com diagnóstico de TNEg, TNEd ou TNEr que realizaram RE (polipectomia, EMR-L e ESD), entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2021. Foram excluídos os casos com diagnóstico de TNE realizado em biópsia endoscópica.

Os dados demográficos, antecedentes pessoais, relatórios de exames complementares de diagnóstico e terapêutica (nomeadamente relatórios dos

exames endoscópicos e relatórios anatomopatológicos), bem como as informações relativas ao seguimento, foram recolhidos através da análise do processo clínico (SClínico®) de cada doente.

As lesões foram caracterizadas consoante o relatório das endoscopias, nomeadamente no que diz respeito à data (mês e ano), técnica de RE ("polipectomia", "EMR-L" e "ESD"), existência de complicações imediatas durante o procedimento endoscópico ("perfuração" e "hemorragia"), localização ("estômago", "duodeno" e "reto") e tamanho da lesão (definido pelo tamanho macroscópico estimado pelo gastrenterologista). Nos casos em que se realizou EUS prévia à excisão endoscópica, as lesões foram caracterizadas segundo: tamanho, camada de envolvimento, ecogenicidade, homogeneidade, contorno e adenopatias descritas como suspeitas.

De igual forma foi analisado o relatório anatomopatológico das lesões excisadas, com caracterização das mesmas segundo: tamanho, grau e tipo histológico, invasão linfática, vascular e perineural, estado das margens ("livres de lesão – R0", "com lesão – R1", "não avaliável - Rx").

Relativamente ao seguimento, foi estudado o "tempo total de seguimento" (TTS) definido como o tempo decorrido entre a data de RE e a data da alta clínica, morte do doente ou do término do estudo (dezembro de 2021). Avaliou-se ainda o "intervalo entre a RE e a 1ª consulta pós-procedimento", a "metodologia de seguimento" na qual se estudou quais os exames realizados ("sem exames", "estudo analítico", "endoscopia" e "ecoendoscopia") e com que periodicidade (calculou-se quantos exames o doente realizou a cada 12 meses, durante o TTS). Também foi estudada a existência ou não de recidiva local do TNE no local da RE.

Os dados recolhidos foram analisados estatisticamente com recurso ao IBM SPSS Statistics versão 27.0 *(IBM Corp. Armonk, New York, USA)*. As variáveis categóricas foram descritas usando frequências e percentagens e as variáveis contínuas usando a média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis que não apresentassem distribuição normal. O teste da normal distribuição dos dados foi realizado com recurso ao teste de *Shapiro-Wilk*. Definiu-se a significância estatística (valor p) com um *cut-off* de 0,05; para comparação entre as diferentes variáveis categóricas foi usado o teste exato de *Fisher* e comparação entre variáveis continuas o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

O presente estudo obteve parecer favorável do Conselho de Administração, Comissão de Ética para a Saúde, Gabinete Coordenador de Investigação e Direção

de Departamento de Ensino, Formação e Investigação do Centro Hospitalar Universitário do Porto (N/REF.ª 2021-310 (256-DEFI/264-CE)).

Resultados

Amostra

Durante os 7 anos em estudo, 26 doentes foram diagnosticados com TNE após abordagem endoscópica. Incluíram-se 16 doentes nos quais foi feito o diagnóstico através de polipectomia, EMR-L ou ESD. Excluíram-se 10 doentes nos quais o diagnóstico foi realizado em biópsias endoscópicas.

Dos 16 doentes incluídos, foram estudadas 21 RE de TNE-GI (2 doentes realizaram resseção de mais do que uma lesão no mesmo procedimento endoscópico e 3 realizaram nova RE durante o TTS): 6 (28,6%) TNEg, 8 (38,1%) TNEd e 7 (33,3%) TNEr (Figura 1).

Características dos doentes

Oito dos 16 doentes (50,0%) eram do género feminino. O diagnóstico de TNEg e TNEr foi mais frequente em mulheres (100,0% e 57,1%, respetivamente), em oposição ao verificado nos TNEd (16,7%). Verificou-se uma idade mediana, aquando do diagnóstico, de 65,5 anos (IQR 50,5-72,0). Os doentes inicialmente diagnosticados com TNEd apresentavam uma idade mediana mais elevada. No que diz respeito aos antecedentes pessoais, 3 apresentavam o diagnóstico de gastrite autoimune, associados todos a TNEg (TNEg tipo 1), e 1 NEM-1, com diagnóstico de TNEd, sem outros TNE diagnosticados (Tabela III).

Características dos tumores neuroendócrinos

1. Características ecoendoscópicas

Foi realizada EUS prévia à RE em 13 (61,9%) lesões: 1/6 TNEg (16,7%), 6/8 TNEd (75,0%) e 6/7 TNEr (85,7%). O TNEg dizia respeito a uma lesão com 6,1 mm de diâmetro, localizada na mucosa profunda, hipoecogénica, homogénea, com limites bem definidos e sem adenopatias suspeitas. Os TNEd apresentavam um diâmetro médio de 6,7 mm (DP 1,9). Todos envolviam a submucosa, eram hipoecogénicos, homogéneos, com limites bem definidos e sem adenopatias suspeitas. Já no que diz respeito aos TNEr exibiam um diâmetro médio de 7,4mm (DP 2,9), 5 (83,4%) localizavam-se na submucosa, 4 (66,7%) eram lesões homogéneas e 1 (16,7%) era isoecogénica (Tabela IV). Todas apresentavam limites bem definidos e sem adenopatias suspeitas.

2. Características endoscópicas e anatomopatológicas por tipo de tumor neuroendócrino e por técnica de resseção endoscópica

As 21 lesões apresentavam um diâmetro médio estimado em endoscopia de 8,1 mm (DP 2,9); histologicamente, o diâmetro médio observado foi 7,6 mm (DP 3,0) (Tabela V). Não se verificou diferença significativa entre as dimensões estimadas por endoscopia e as dimensões histopatológicas dos TNE-GI (p=0,36; n=20), nem entre estas duas variáveis e as dimensões obtidas por EUS (p=0,06; n=12).

À exceção de 1/6 (16,7%) TNEg classificado como G2 TNE, todos os outros TNE foram classificados como G1 TNE.

A EMR-L foi a técnica de RE mais realizada (66,7%), seguida da ESD (19,0%) e da polipectomia (16,7%), sem que se tenha assistido a nenhuma complicação durante as RE em estudo (Tabela VI). Constatou-se que a dimensão da lesão se relaciona com a técnica de RE, tendo a ESD sido preferencialmente utilizada em lesões de maiores dimensões (>10 mm; p=0,02).

Dois (9,5%) TNE, ambos ressecados por EMR-L, apresentavam invasão linfática: 1 TNEg (16,7%), com 6 mm, margens R0, e 1 TNEd (12,5%), com 9 mm, margens Rx. Não foi observada invasão vascular ou invasão perineural em nenhum TNE.

Verificou-se RE completa (R0) em 11 (52,4%) TNE-GI, constatando-se apenas a invasão das margens por lesão em 2 (9,5%) casos, ambos TNEd: 1 (33,3%) polipectomia e 1 (7,2%) EMR-L. Na realidade, nenhuma das 3 polipectomias foi classificada como R0, em oposição à EMR-L (57,1%) e à ESD (75,0%). Da mesma forma, a polipectomia foi a técnica em que se observaram mais resseções R1 (33,3%), seguida da EMR-L (7,2%) e da ESD (não se verificou nenhuma resseção R1). Não foi observada associação significativa entre a técnica de RE e o tipo do TNE-GI (p=0,37) ou o estado das margens (p=0,25).

Nos TNEg e TNEr foi alcançada uma maior percentagem de resseções R0 (83,3% e 71,4%, respetivamente), em oposição aos TNEd, em que a percentagem foi apenas de 12,5%, sendo esta dado estatisticamente significativo (p=0,04).

<u>Seguimento e estudo de recidiva local</u>

Os 16 doentes foram seguidos durante um TTS médio de 34,0 meses (DP 17,8). Dois doentes morreram durante o período em estudo (causa de morte não relacionada com TNE); os restantes mantêm seguimento em consulta externa. A mediana entre a realização da RE e a primeira consulta médica de seguimento foi de 2,0 meses (IQR 1,0-3,8). Em nenhuma destas duas variáveis (TTS médio e

intervalo mediano entre a RE e a primeira consulta médica de seguimento) se verificou diferença significativa entre os diferentes tipos de TNE-GI (Tabela VII).
Durante o TTS, 1 (6,3%) doente ainda não tinha realizado exames de seguimento (RE realizada em julho de 2021); a maioria dos doentes realizou estudo analítico, com doseamento de CgA, (81,3%) e/ou endoscopia (87,5%). Nos TNEr verificou-se uma percentagem mais elevada de realização de EUS de seguimento (57,1%) contra 33,3% nos TNEg e TNEd (Tabela VII).
Foram realizados, em média, 1,1 doseamentos de CgA (DP 0,4; n=13) e 0,9 endoscopias (DP 0,4; n=14) a cada 12 meses (Tabela VIII).
Três doentes ainda não tinham realizado endoscopia e/ou biópsia após a ER, e por isso, não existia ainda informação acerca de possível recidiva local. Apenas se verificou 1 (5,6%) recidiva local, dizendo respeito a uma polipectomia de um TNEd com margens de resseção R1, com um TTS de 77 meses (Tabela IX). Contudo, não se verificou a existência de associação entre a existência de recidiva e a técnica de RE (p=0,17).
Durante o TTS, 2 doentes realizaram a excisão de 2 novas lesões: um caso com diagnóstico inicial de TNEd, que efetuou posterior RE de um TNEg, e um doente com diagnóstico de TNEg tipo 1, que 1 ano após a primeira RE realizou excisão de outro TNEg (Tabela IX). O doente diagnosticado com G1 TNEd com invasão linfática, efetuou durante o TTS doseamento de CgA, endoscopia e ecoendoscopia, não se constatando recidiva tumoral.
Apesar da maioria das RE (52,4%) serem classificadas como R0, não se observou relação entre as margens de RE e a existência de recidiva local (p=0,07).

Discussão

Apesar de raros, o diagnóstico de TNE-GI tem aumentado nas últimas décadas, verificando-se um número crescente de RE na abordagem de pequenos TNE-GI localizados. Diversos estudos já demonstraram a eficácia e segurança de algumas técnicas endoscópicas no tratamento destes tumores. Não obstante, continuam a existir poucas orientações específicas sobre a técnica mais recomendada e poucos estudos que comparem e estudem a influência das diferentes técnicas na recidiva tumoral a curto e longo prazo. Deste modo, o presente estudo tentou colmatar esta falha, sendo um dos primeiros estudos realizados com um período de seguimento tão alargado e no qual foram comparadas três técnicas de RE.
Os resultados obtidos confirmam que a RE é uma opção terapêutica eficaz e segura, devendo ser a primeira linha em TNE-GI de pequenas dimensões, permitindo

alcançar a cura na maioria dos casos. Apesar de não existir evidência estatística, os resultados permitem-nos concluir que, independentemente da técnica e das margens de resseção, a recidiva local é baixa.

Efetuando uma análise por órgão, há poucos estudos que façam uma comparação entre diferentes técnicas de RE em TNEg, todos com uma amostra muito reduzida. Os TNEg tipo 1 são mais frequentes no sexo feminino[1], à semelhança do constatado neste estudo. São frequentemente multifocais, de pequenas dimensões (<10 mm) e que devido à baixa mortalidade relacionada com a doença, podem ser geridos de múltiplas formas.[15] TNEg tipo 1 com <10 mm podem apenas ser vigiados com endoscopia anual ou bianual.[3] Isto poderá explicar o porquê de ser o tipo de TNE-GI com menos casos no presente estudo. Por outro lado, também foi nos doentes com diagnóstico de TNEg que se observou RE de mais do que uma lesão, quer no mesmo procedimento, quer durante o seguimento, corroborando a multifocalidade da maioria destes tumores. Alguns estudos demonstram não existir recorrência após RE por EMR e ESD, mesmo em casos em que se verificam margens de resseção positivas.[22,23] Pimentel-Nunes et al.[24] confirmaram que a influência de margens positivas nos resultados clínicos a longo prazo é mínima. Com um tempo de seguimento médio de 44,6 meses, apenas verificou a recorrência local de 1/25 TNEg (4,0%), novamente tratado com RE. Os nossos resultados estão em consonância com estas conclusões: das 6 ER nenhuma recorreu num TTS médio de 37,0 meses (DP 6,6), mesmo tendo-se verificado 1 RE com margens Rx.

Os TNEd são um tipo de TNE-GI mais frequentes no sexo masculino, a partir da 6ª década de vida[1], como verificado neste estudo. Apesar da RE de TNEd estar associada a um maior risco de complicações e dificuldade na obtenção de margens livres de lesão, técnicas como a EMR-L e a ESD permitem uma elevada taxa de resseção completa.[25–27] Contudo, a ESD está associada a um alto risco de perfuração duodenal, devendo ser utilizada em casos muito selecionados.[1,3] Os resultados obtidos neste estudo vão ao encontro destas mesmas conclusões: das 8 lesões, nenhuma foi excisada por ESD, verificando-se uma preferência pela realização de EMR-L (75,0%). Foi também o tipo de TNE-GI em que se observou maior percentagem de resseções não R0 (Rx=62,5% e R1=25,0%), corroborando a dificuldade de obtenção de margens livres de lesão nesta localização.

A bibliografia disponível sobre RE de TNEr é ligeiramente mais vasta quando comparada com os outros tipos de TNE-GI, existindo diversas meta-análises já realizadas.[10,21] Ao contrário do observado neste estudo, em que 57,1% são do sexo feminino, este tipo de TNE-GI é mais frequente no sexo masculino.[1] Zhang et al.[21]

concluíram que as técnicas de EMR modificadas e a ESD permitem alcançar uma maior taxa de resseção completa quando comparadas com a EMR convencional. Contudo, a ESD acarreta um risco aumentado de eventos adversos e maior tempo de procedimento, e por isso, técnicas de EMR modificadas poderão ser as mais indicadas em lesões de menores dimensões. Demonstraram ainda que a taxa de recidiva local é extremamente baixa (0,84%).[21] Zheng et al.[10] também concluíram que técnicas de EMR modificadas são uma melhor opção no tratamento de TNEr quando comparadas com a EMR convencional. Uma vez mais, o presente estudo comprovou estes mesmos resultados: existiu uma preferência pela realização de EMR-L (71,4%) e nos 2 TNEr em que não foi possível avaliar as margens, e que por isso, não se confirmava uma resseção completa, não se observou recidiva tumoral durante um seguimento de 26 e 37 meses.

Agrupando todos os tipos de TNE-GI, este estudo verificou que as três técnicas de RE são altamente eficazes no tratamento de pequenos TNE-GI, com preferência para a realização de EMR-L (66,7% das RE em estudo). A ESD é a técnica preferencial para excisão de TNE >10 mm (p=0,02), não se observando um maior risco de complicações na realização deste procedimento no presente estudo. Pimentel-Nunes et al.[24] também observaram a preferência pela realização de técnicas de EMR (convencional ou modificadas) e preferência para realização de ESD em lesões de maiores dimensões, principalmente no estômago e no reto, já que no duodeno esta técnica está associada a maior risco de perfuração. Assim, reforça-se a ideia de que para a maioria dos TNE gástricos, duodenais e retais localizados e com <10 mm, técnicas modificadas de EMR deverão ser preferidas perante as restantes.

A EUS é especialmente importante no estadiamento de TNEg com >10mm, TNEd >20mm e em todos os TNEr, exceto nos <5mm, permitindo avaliar a profundidade de invasão tumoral e a presença de invasão ganglionar local, o que condiciona a possibilidade de RE.[1,16,18,20] Nos TNEd, a EUS é especialmente importante na exclusão de pequenos gastrinomas pancreáticos concomitantes.[1] Neste estudo, a maioria das EMR-L e ESD (71,4% e 50,0% respetivamente) foram antecedidas pela realização de EUS, assumindo maior importância nos TNEd e TNEr. Assim, e desde que disponível, será um exame que poderá ajudar na avaliação da possibilidade de RE e escolha da melhor técnica, devendo ser realizada especialmente em lesões de maiores dimensões.

Apesar de 52,4% das RE serem classificadas como R0, não se observou uma implicação direta de margens não-R0 na recorrência local, não se verificando, por isso, associação entre a existência de recidiva local e o estado das margens de

resseção. Pimentel-Nunes et al.[24] constataram que a recorrência local (1,9%), mesmo apesar de existirem resseções R1, é rara. Este facto pode ser explicado pelo efeito da eletrocauterização aquando das RE, que gera uma onda de calor que poderá levar à destruição de células tumorais remanescentes. Deste modo, a positividade das margens após RE completa não deverá ser fator único que condicione uma alteração na estratégia de seguimento do doente, não justificando por si só uma nova abordagem endoscópica.

A única recidiva verificada (frequência de recidiva local = 5,6%) neste estudo foi num TNE-GI excisado por polipectomia. De facto, apesar da polipectomia ser uma técnica segura e tecnicamente mais fácil e rápida de executar, nem sempre permite a completa resseção de TNE-GI, uma vez que a maioria destes tumores infiltra a submucosa. No seu estudo Sun et al.[28] observou apenas 2 recidivas tumorais (2,2%) em 89 doentes, com um período médio de seguimento de 26,6 meses (DP=19,1). Ambas diziam respeito a RE por polipectomias. Assim, conclui-se que deverá ser dada preferência a técnicas de RE que permitam abordagens mais profundas, como técnicas modificadas de EMR e a ESD, salvaguardando as questões já anteriormente mencionadas na realização de ESD.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o reduzido tamanho da amostra, que está desde logo condicionado pela reduzida incidência e prevalência dos TNE-GI em estudo. Contudo, a inclusão de 16 doentes que realizaram um total de 21 RE, num período de estudo de 7 anos, numa única instituição, julga-se adequado dado esta mesma condicionante. Em segundo, devido à inclusão de diferentes órgãos a interpretação e generalização dos resultados também deve ser feita com cautela. Terceiro, as conclusões retiradas na comparação das diversas técnicas devem ser cuidadosamente interpretadas, devido à possível ocorrência de viés de seleção relacionada com a natureza retrospetiva do estudo. De igual forma, a possível existência de viés de informação, mais concretamente de viés de observador, causada pela subjetividade e variabilidade associada aos relatórios anatomopatológicos, pode influenciar os resultados obtidos, devendo ser tida em conta aquando da sua interpretação. De forma a diminuir a possibilidade de existência de alguns destes problemas, sugere-se a realização de novos estudos multicêntricos e prospetivos.

Não obstante, o presente estudo apresenta igualmente pontos fortes. É um dos poucos em que se avalia a eficácia de diferentes técnicas de RE num tempo médio de seguimento tão alargado. Para além disso, foi realizada uma comparação entre 3 diferentes técnicas de RE, tentando colmatar a escassa bibliografia disponível,

uma vez que a maioria dos artigos publicados compara apenas 2 técnicas ou avalia a eficácia a longo prazo de apenas uma técnica ou de um tipo de TNE-GI. Conseguiu-se demonstrar com este estudo que a RE é uma técnica segura e eficaz no tratamento de TNE-GI, independentemente do órgão.

Conclusões

A incidência e prevalência dos TNE-GI tem aumentando a nível mundial nas últimas épocas, constatando-se concomitantemente um aumento da importância da endoscopia e das técnicas de RE na gestão da doença. Pequenos TNE gástricos, duodenais e retais, sem invasão local ou metastização à distância, podem ser abordados com diversas técnicas de RE.

Este estudo demonstrou uma elevada eficácia da RE em TNE-GI, com preferência para a realização de EMR-L na abordagem de TNE gástricos, duodenais e retais com ≤10 mm. A realização de ESD revela-se melhor opção na em lesões de maiores dimensões (>10 mm) gástricas e retais, não se tendo verificado maior risco de eventos adversos quando comparada com as outras técnicas.

Constata-te ainda que a taxa de recidiva local é extremamente baixa, observando-se um único caso em que a polipectomia foi a técnica utilizada. Assim, a EMR-L e a ESD revelam-se melhores opções na abordagem a TNE-GI, por permitirem maior percentagem de RE com margens histológicas livres de lesão. Apesar de algumas RE não conduzirem a margens livres de lesão, não se observou um aumento da recorrência local. Também se observou maior dificuldade em alcançar resseções completas nos TNEd.

No futuro deverão ser realizados ensaios clínicos multicêntricos randomizados que confirmem e suportem os resultados já alcançados por estudos retrospetivos.

Apêndices

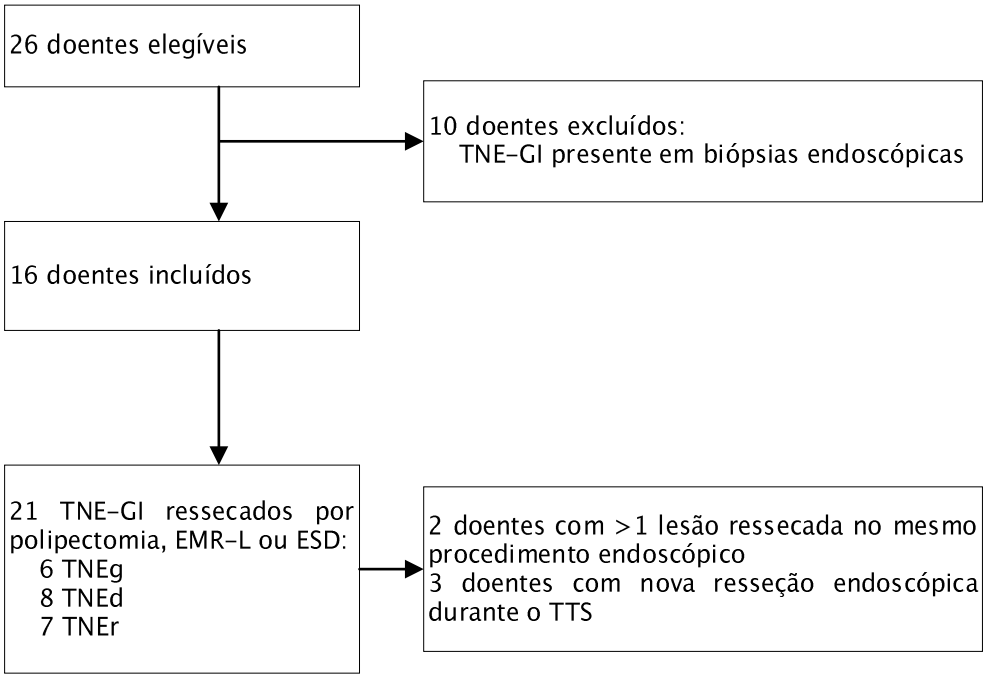


Figura 1 – Seleção dos doentes e lesões em estudo

Tabela I – Classificação das neoplasias neuroendócrinas do trato gastrointestinal (adaptado a partir da Classificação de Tumores do Sistema Digestivo da Organização Mundial da Saúde 2019)

Terminologia	Diferenciação	Grau	Índice mitótico	Índice ki-67
TNE, G1	Bem diferenciado	Baixo	<2	<3%
TNE, G2		Intermédio	2-20	3-20%
TNE, G3		Alto	>20	>20%
CNE, tipo pequenas células	Pouco diferenciado	Alto	>20	>20%
CNE, tipo grandes células			<20	>20%
NENMi	Bem ou pouco diferenciado	Variável	Variável	Variável

TNE, tumor neuroendócrino; CNE, carcinoma neuroendócrino; NENMi, neoplasia neuroendócrina-não neuroendócrina mista[4]

Tabela II – Classificação dos tumores neuroendócrinos gástricos

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
TNEg (%)	70–80	~5	15–20	Raro
Condições associadas	Gastrite auto-imune crónica	NEM-1 Síndrome de Zollinger-Ellison	Esporádico	Esporádico
Endoscopia	Múltiplos, <10 mm, tumores do fundo/corpo, amarelos/vermelhos		Único, >10 mm, em qualquer localização	Único, >20 mm, ulcerado
EUS	Lesões hipo ou isoecogénicas, com margens regulares, localizados na lâmina própria ou submucosa			
Patologia	G1/G2 TNE		G3 TNE	CNE
Gastrina sérica	↑	↑	N	N
pH gástrico	↑	↓	N	N
Cromogranina A sérica	↑	↑	N	N
Metástases (%)	Muito raras	<10	25–30	>50
Mortalidade (%)	<1	<10	25–30	>50

NEM-1, neoplasia endócrina múltipla tipo 1; EUS, ecoendoscopia; TNE, tumor neuroendócrino; CNE, carcinoma neuroendócrino; TNEg, tumor neuroendócrino gástrico;

Tabela III – Características dos doentes

	TNEg (n=3)	TNEd (n=7)	TNEr (n=6)	TOTAL (n=16)
Género feminino, n (%)	3 (100,0%)	1 (16,7%)	4 (57,1%)	8 (50,0%)
Idade mediana (IQR), anos	68,0 (68,0–68,5)	70,5 (44,0–81,3)	58,0 (49,0–63,0)	65,5 (50,5–72,0)
Antecedentes pessoais				
Gastrite auto-imune crónica, n (%)	3 (100,0%)	–	–	3 (18,8%)
NEM-1, n (%)	–	1 (14,3%)	–	1 (6,3%)

Tabela IV – Características Ecoendoscópicas dos Tumores Neuroendócrinos Retais

	TNEr (n=6)	
	n	%
Dimensão média (DP), mm	7,4 (2,9)	
Camada envolvente		
Mucosa profunda	1	16,7
Submucosa	5	83,4
Ecogeneidade		
Hipoecoico	6	83,4
Isoecogénica	1	16,7
Homogeneidade	4	66,7
Contornos bem definidos	6	100,0
Adenopatias suspeitas	0	0,0

Tabela V – Características Endoscópicas e Anatomopatológicas por tipo de Tumor Neuroendócrino

	TNEg (n=6)		TNEd (n=8)		TNEr (n=7)		TOTAL (n=21)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
EUS prévia	1	16,7	6	75,0	6	85,7	13	61,9
Dimensão ecoendoscópica média (DP), mm	1	6,1	6	6,7 (1,9)	8	7,4 (2,9)	13	7,0 (2,3)
Dimensão endoscópica média (DP), mm	9,3 (3,2)		6,8 (2,7)		8,4 (2,8)		8,1 (2,9)	
Técnica de RE								
Polipectomia	1	16,7	2	25,0	–	–	3	14,3
EMR-L	3	50,0	6	75,0	5	71,4	14	66,7
ESD	2	33,3	–	–	2	28,6	4	19,0
Dimensão histológica média (DP), mm	6,3 (4,5)		8,0 (2,2)[#]		8,3 (1,9)		7,6 (3,0)	
Grau e Tipo Histológico								
G1 TNE	5	83,3	8	100,0	7	100,0	20	95,2
G2 TNE	1	16,7	–	–	–	–	1	4,8
Invasão linfática	1	16,7	1	12,5	–	–	2	9,5
Margens de resseção								
R0	5	83,3	1	12,5	5	71,4	11	52,4
R1	–	–	2	25,0	–	–	2	9,5
Rx	1	16,7	5	62,5	2	28,6	8	38,1
Recidiva	–	–	1		–	–	1	5,6[*]

[#]n= 7; *n=18

Tabela VI – Características Endoscópicas, Anatomopatológicas e Recidiva por Técnica de Ressecção Endoscópica

	Polipectomia (n=3)	EMR-L (n=14)	ESD (n=4)	p
EUS prévia, n (%)	1 (33,3)	10 (71,4)	2 (50,0)	0,05
Dimensão endoscópica média (DP), mm	7,8 (2,3)	7,1 (2,6)	11,8 (1,7)	
≤10 mm, n (%)	3 (100,0)	13 (92,9)	1 (25,0)	**0,02**
>10mm, n (%)	–	1 (7,1)	3 (75,0)	
Dimensão histológica média (DP), mm	–*	6,5 (2,5)	11,0 (1,4)	
≤10 mm, n (%)	1 (50,0)	14 (100,0)	2 (50,0)	**0,02**
>10mm, n (%)	1 (50,0)	–	2 (50,0)	
Margens de resseção, n (%)				0,25
R0	–	8 (57,1)	3 (75,0)	
Rx	2 (66,7)	5 (35,7)	1 (25,0)	
R1	1 (33,3)	1 (7,2)	–	
Tipo de TNE, n (%)				0,37
TNEg	1 (33,3)	3 (21,4)	2 (50,0)	
TNEd	2 (66,7)	6 (42,9)	–	
TNEr	–	5 (35,7)	2 (50,0)	
Recidiva, n (%)	1 (33,3)	–	–	0,17

*n=2 (5,4 e 11 mm)

Tabela VII – Descrição do seguimento por tipo de Tumor Neuroendócrino

	TNEg (n=3)		TNEd (n=6)		TNEr (n=7)		TOTAL (n=16)	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Tempo total de seguimento médio (DP), meses	37,0 (6,6)		34,7 (24,6)		32,1 (16,4)		34,0 (17,8)	
Intervalo mediano entre RE e 1ª consulta de seguimento (IQR), meses	3,0 (2,0–3,5)		2,0 (1,0–3,0)		2,0 (1,0–4,5)		2,0 (1,0–3,8)	
Metodologia de seguimento								
Sem exames	–	–	–	–	1	14,3	1	6,3
Estudo analítico	3	100,0	6	100,0	4	57,1	13	81,3
Endoscopia	3	100,0	5	83,3	6	85,7	14	87,5
Ecoendoscopia	1	33,3	2	33,3	4	57,1	7	43,8

Tabela VIII – Periodicidade da realização de exames complementares de diagnóstico e terapêutica durante o seguimento, por tipo de Tumor Neuroendócrino

	Doseamentos CgA		Endoscopias		Ecoendoscopia	
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	n	Média (DP)
TNEg (n=3)	3	1,2 (0,3)	3	1,1 (0,1)	2	–*
TNEd (n=6)	6	1,1 (0,4)	5	1,0 (0,6)	1	–**
TNEr (n=7)	4	0,9 (0,5)	6	0,8 (0,2)	4	0,4 (0,1)
Total (n=16)	13	1,1 (0,4)	14	0,9 (0,4)	7	0,3 (0,1)

*0,4; **0,3 e 0,3

Tabela IX – Descrição dos casos sujeitos a nova resseção endoscópica durante o tempo total de seguimento

	Ano de RE	Técnica de RE	Tipo e Grau Histológico	Dimensão Endoscópica/ histológica, mm	Invasão linfática/ vascular/ perineural	Margens de RE	Tempo Toral de Seguimento, meses	Metodologia de seguimento	Mesma localização que TNE inicial	Recidiva
Caso 1	2015	Polipectomia	G1 TNEd	5,5/-	-/-/-	R1	77	CgA + Endoscopia + EUS	Sim	Sim
	2021	EMR-L	G1 TNEd	3/8	-/-/-	R1				Ainda não avaliada
Caso 2	2020	Polipectomia	G1 TNEd	8/11	-/-/-	R0	22	CgA + Endoscopia	Não	Não
	2021	EMR-L	G1 TNEg	4/1,6	-/-/-	Rx				Não
Caso 3	2019	EMR-L	G1 TNEg	10/6	+/-/-	R0	30	CgA + Endoscopia + EUS	Não	Não
	2020	EMR-L	G2 TNEg	8/1,8	-/-/-	R0				Não

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvão J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Libânio D. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Focused Review and Practical Approach for Gastroenterologists. GE Port J Gastroenterol. 2021;28(5):336–48.
2. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. World J Gastrointest Oncol. 2020;12(8):791–807.
3. Andreasi V, Partelli S, Muffatti F, Manzoni MF, Capurso G, Falconi M. Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Dig Liver Dis [Internet]. 2021;53(2):171–82.
4. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182–8.
5. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB. Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019;12.
6. Rodrigues Â, Castro-Poças F, Pedroto I. Neuroendocrine Rectal Tumors: Main Features and Management. GE Port J Gastroenterol. 2015;22(5):213–20.
7. Park SS, Han KS, Kim B, et al. Comparison of underwater endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection of rectal neuroendocrine tumors (with videos). Gastrointest Endosc. 2020;91(5):1164–1171.e2.
8. Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, Schmidt A, Caca K. Full-thickness resection of neuroendocrine tumors in the rectum. Endoscopy. 2020;52(1):68–72.
9. Daskalakis K, Tsoli M, Karapanagioti A, Chrysochoou M, Thomas D, Sougioultzis S, et al. Recurrence and metastatic potential in Type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91(4):534–43.
10. Zheng JC, Zheng K, Zhao S, Wang ZN, Xu HM, Jiang CG. Efficacy and safety of modified endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumors: A meta-analysis. Z Gastroenterol. 2020;58(2):137–45.
11. Kim GU, Kim KJ, Hong SM, Yu ES, Yang DH, Jung KW, et al. Clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors ≤ 10mm following endoscopic resection. Endoscopy. 2013;45(12):1018–23.
12. Basuroy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajaskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(4):332–45.
13. Choi HH, Kim JS, Cheung D, Cho YS. Which endoscopic treatment is the best for small rectal carcinoid tumors? World J Gastrointest Endosc. 2013;5(10):487.
14. De Mestier L, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. Endoscopy. 2013;45(12):1039–46.
15. Tan H. Advances in the diagnosis and treatment of gastric neuroendocrine neoplasms. Transl Gastroenterol Hepatol. 2016;1.
16. Zilli A, Arcidiacono PG, Conte D, Massironi S. Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows. Dig Liver Dis. 2018;50(1):6–14.
17. Exarchou K, Howes N, Pritchard DM. Systematic review: management of localised low-grade upper gastrointestinal neuroendocrine tumours. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(12):1247–67.
18. Fave GD, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103(2):119–24.
19. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno KI, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric

and duodenal neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 2016;22(30):6817–28.
20. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103(2):139–43.
21. Zhang HP, Wu W, Yang S, Lin J. Endoscopic treatments for rectal neuroendocrine tumors smaller than 16 mm: a meta-analysis. Scand J Gastroenterol. 2016;51(11):1345–53.
22. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type i gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014.
23. Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, et al. Long-term results of endoscopic resection for type i gastric neuroendocrine tumors. J Surg Oncol. 2014;109(2):71–4.
24. Pimentel-Nunes P, Ortigão R, Afonso LP, Bastos RP, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic Resection of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Long-Term Outcomes and Comparison of Endoscopic Techniques. GE - Port J Gastroenterol. 2022;1–9.
25. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y, Nokubi M. Duodenal carcinoid tumors: 5 cases treated by endoscopic cubmucosal dissection. 2011; 74.5:1152-1156
26. Suzuki S, Ishii N, Uemura M, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. 2012;26.3:759-763
27. Kim GH, Kim JI, Jeon SW et al. Endoscopic resection for duodenal carcinoid tumors: a multicenter, retrospective study. 2014; 29.2:318-324
28. Sun W, Wu S, Han X, Yang C. Effectiveness of Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. Med (United States). 2016;95(15):1–6.