

Tumores Neuroendócrinos do reto: do diagnóstico à terapêutica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

Narcisa Flôr Rodrigues Pinto Guimarães

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António
Ano letivo 2013/2014

Orientador:

Prof. Doutor F. Castro Poças
Assistente hospitalar graduado de Gastrenterologia
Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António
Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Coorientadora:

Dr.^a Ângela Maria Carvalho Rodrigues
Interna de formação específica em Gastrenterologia
Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Porto, junho de 2014

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO RETO: DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA

Narcisa Flôr Rodrigues Pinto Guimarães

narcisa.guimaraes@gmail.com

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina submetida no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2013/2014

Orientador: Prof. Doutor F. Castro Poças

Grau académico: Doutoramento

Título profissional: Assistente hospitalar
graduado de Gastrenterologia do Centro
Hospitalar do Porto, Professor Associado
Convidado do ICBAS-UP/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228,
4050-313 Porto

Coorientadora: Dr.^a Ângela Maria
Carvalho Rodrigues

Grau académico: Mestrado

Título Profissional: Interna de formação
específica em Gastrenterologia do Centro
Hospitalar do Porto – Hospital de Santo
António

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Material e métodos	7
Definição e Classificação	8
Epidemiologia	9
Apresentação clínica	11
Diagnóstico e estadiamento	12
Tratamento	16
Vigilância	21
Prognóstico	22
Conclusão	22
Referências	23
Anexo I – Artigo Científico Complementar	26

LISTA DE ABREVIATURAS

NET – Tumor Neuroendócrino
GEP-NET – Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático
GI – Gastrointestinal
OMS – Organização Mundial de Saúde
ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society
AJCC – American Joint Committee on Cancer
NANETS – North American Neuroendocrine Tumor Society
SEER - Surveillance Epidemiology and End Results
CgA – Cromogranina A
GLP – Péptido semelhante ao glucagon
PP/PYY – Peptído YY
EUS – Ecoendoscopia
TC – Tomografia Computarizada
RM – Ressonância Magnética
PET – Tomografia por Emissão de Positrões
CRS – Cintigrafia de recetores da somatostatina
SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
FDG – ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose
NSE – Enolase neuro-específica
β-HCG – Gonadotropina Coriônica Humana-β
5-HIAA – Ácido 5-hidroxi-indolacético
PSA – Antígeno Prostático Específico
CgB – Cromogranina B
EMR – Mucosectomia Endoscópica
ESD – Disseção Submucosa Endoscópica
TAE – Excisão Transanal
TEM – Microcirurgia Endoscópica Transanal
m-EMR – Técnicas de Mucosectomia Endoscópica modificadas
PRRT - Terapêutica radiometabólica com peptídeos

RESUMO

Introdução: Os tumores neuroendócrinos do reto são neoplasias bem-diferenciadas, com pouca atipia celular e baixa atividade proliferativa. A sua incidência tem vindo a aumentar representando, atualmente, cerca de 18% de todos os tumores neuroendócrinos, e 27% dos tumores neuroendócrinos gastrointestinais.

Objetivos: Revisão dos aspetos fundamentais para a compreensão dos tumores neuroendócrinos retais: definição, epidemiologia, classificação, diagnóstico, estadiamento, terapêutica, vigilância e prognóstico.

Desenvolvimento: Nos últimos anos vários aspetos dos tumores neuroendócrinos do reto, como definição, classificação e o tratamento têm estado em evolução. Em 2010, a Organização Mundial de Saúde propôs uma nova classificação para as neoplasias neuroendócrinas passando a considerar que estas são, enquanto categoria, malignas. Esta medida permitiu, entre outros, uma maior uniformização de nomenclatura e melhoria na obtenção de dados epidemiológicos, que podem permitir uma maior e melhor investigação médica. Em 2012, a European Neuroendocrine Tumor Society propôs um algoritmo de tratamento para tumores neuroendócrinos do reto baseado essencialmente no tamanho, invasão e grau histológico da lesão primária.

Conclusões: A uniformização de conceitos tem permitido um avanço no conhecimento destes tumores e, assim, algoritmos de tratamento e propostas de vigilância que podem aplicar-se globalmente, não menosprezando, no entanto, a importância da avaliação caso-a-caso.

Palavras-chave: Tumores, neuroendócrinos, reto, definição, epidemiologia, classificação, diagnóstico, estadiamento, terapêutica, prognóstico.

ABSTRACT

Rectal Neuroendocrine Tumors are well-differentiated neoplasias, with little cellular atypia and low proliferative activity. Its incidence has been increasing representing, currently, about 18% of all neuroendocrine tumors, and 27% of gastrointestinal neuroendocrine tumors.

We intend to do a review of the key aspects for understanding the rectal neuroendocrine tumors: definition, epidemiology, classification, diagnosis, staging, therapy monitoring and prognosis.

In recent years, various aspects of neuroendocrine tumors of the rectum, such as definition, classification and treatment have been evolving. In 2010, the World Health Organization has proposed a new classification for neuroendocrine tumors, implying that these, as a category, should now be considered malignant. This new classification enabled for greater standardization of nomenclature and improvement in obtaining epidemiological data, which may allow a greater and better medical research. In 2012, the European Neuroendocrine Tumor Society proposed a treatment algorithm for neuroendocrine rectal tumors, mainly based on size, invasion and histological grade of the primary lesion.

The standardization of concepts has allowed an advance in the acquaintance of these tumors and, thus, treatment algorithms and surveillance strategies that can be applied globally, not belittling, however, the importance of an individualized evaluation.

Keywords: tumors, neuroendocrine, rectal, definition, epidemiology, classification, diagnosis, staging, treatment, prognosis.

INTRODUÇÃO

Langhans descreveu, em 1867, um tumor carcinoide do intestino (1) e, em 1907, Oberndorfer diferenciou tumores carcinoides de carcinomas do trato gastrointestinal (GI) (2), descrevendo tumores que aparentavam um comportamento mais benigno do que aquele dos carcinomas. Contudo, apenas aquando do trabalho de Gosset e Mason, em 1914, é que se percebeu que os tumores carcinoides eram tumores relacionados com o sistema endócrino (3).

Os tumores neuroendócrinos (NETs) constituem um grupo heterogêneo de tumores que emerge em diversas localizações anatómicas e partilha a capacidade de produzir péptidos vasoativos e hormonas (4). Surgem a partir de células do sistema neuroendócrino difuso, mas são essencialmente encontrados nos sistemas gastrointestinal (60%) e respiratório (25%) (5). Dentro do sistema GI, os tumores designam-se genericamente como tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NETs) surgindo a partir das células enterocromafins e, no caso de tumores do cólon distal e reto, surgindo predominantemente das células L (4). Assim, e ao contrário da maioria dos restantes tumores neuroendócrinos, a maioria dos NETs retais são não-funcionantes.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo abordar todos os aspetos fundamentais para a compreensão dos tumores neuroendócrinos retais (definição, epidemiologia, classificação, diagnóstico, estadiamento, terapêutica, vigilância e prognóstico) e os pontos que têm gerado discussão.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados artigos publicados em língua inglesa desde outubro de 1986 até abril de 2014 que abordam o tema proposto e cujo conteúdo se considerou adequado aos objetivos citados. A pesquisa foi efetuada no PubMed (www.pubmed.gov) com os termos “net”, “neuroendocrine tumor”, “retal”, “carcinoid”, “epidemiology”, “definition”, “diagnosis”, “staging”, “management” e “prognosis”. Outros artigos foram adicionados utilizando a opção “Related articles” e através da análise das referências bibliográficas dos artigos principais.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma nova classificação para neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo definindo os tumores bem-diferenciados e mal-diferenciados como “Neoplasias neuroendócrinas” (NENs), implicando que estas, como categoria, passassem a ser classificadas como malignas.

Atualmente são reconhecidas três categorias de NENs:

NET – Tumores neuroendócrinos

NEC – Carcinomas neuroendócrinos

MANEC – Carcinoma misto adenoneuroendócrino

Segundo a OMS (6) e a European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (7) o grau (G) dos NETs deve ser definido pela sua proliferação celular e classificado como:

G1 – < 2 mitoses por 10 campos e/ou Ki67 $\leq 2\%$

G2 – 2-20 mitoses por 10 campos e/ou Ki67 3-20%

G3 – >20 mitoses por 10 campos e/ou Ki67 >20%

O Índice Mitótico deve ser efetuado em, pelo menos, 50 campos de grande aumento e o Índice Proliferativo Ki-67 definido como a percentagem de células tumorais positivas em “*hot-spots*” (500-2000 células), usando o anticorpo monoclonal M1B1. Quando o grau calculado por estes dois componentes diferir, deve assumir-se o grau mais elevado (7).

Os NETs retais, por definição, são classificados como G1 ou G2, constituindo neoplasias neuroendócrinas bem-diferenciadas, que geralmente expressam marcadores neuroendócrinos como cromogranina A (CgA), sinaptofisina e hormonas, essencialmente péptido semelhante ao glucagon – GLP – e péptido YY – PP/PYY (7,8).

No estudo de Yamaguchi et al (2013) ficou claro que a divisão dos GEP-NETs em G1/G2 baseada no Índice Proliferativo Ki67 era adequado como preditor de metastização e recorrência (9). O estudo de Salama et al (2014), que avaliou 112 NETs, favorece a utilidade do Índice Proliferativo Ki67 sobre o Índice Mitótico na avaliação do *outcome* (10).

De acordo com esta nova classificação, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a ENETS desenvolveram dois sistemas de estadiamento TNM –

tumor primário (T), gânglios linfáticos regionais (N) e metástases à distância (M) – exibindo poucas diferenças entre cada um. (tabela 1)

Tabela 1 – Estadiamento de NETs do cólon e reto. Adaptado de Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RRP, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):767-74

Estadio	AJCC	ENETS
	Tumor primário (T)	T-Tumor primário
Tx	Tumor primário indeterminado	Tumor primário indeterminado
T0	Sem evidência de tumor primário	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor invade a lâmina própria ou submucosa e tem tamanho ≤2cm	Tumor invade mucosa ou submucosa
T1a	Tamanho tumoral <1cm na maior dimensão	Tamanho <1cm
T1b	Tamanho tumoral 1-2cm na maior dimensão	Tamanho 1-2cm
T2	Tumor invade a muscular própria ou tem >2cm com invasão da lâmina própria ou submucosa	Tumor invade a muscular própria ou tem >2cm
T3	Tumor invade através da muscular própria até à subserosa ou até tecidos não-peritonizados pericólicos ou perirretais	Tumor invade subserosa/pericólico/gordura perirretal
T4	Tumor invade o peritônio ou outros órgãos	Tumor invade diretamente outros órgãos/estruturas e/ou perfura o peritônio visceral
	Nódulos linfáticos regionais (N)	N-Nódulos linfáticos regionais
NX	Nódulos linfáticos regionais indeterminados	Nódulos linfáticos regionais indeterminados
N0	Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais	Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais
N1	Metástases nos nódulos linfáticos regionais	Metástases nos nódulos linfáticos regionais
	Metástases à distância(M)	M-Metástases à distância
M0	Sem metástases à distância	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância	Metástases à distância
	Estadio	Estadio
	T	T
	N	N
	M	M
	I	IA
	T1	T1a
	N0	N0
	M0	M0
	IIA	IB
	T2	T1b
	N0	N0
	M0	M0
	IIB	IIA
	T3	T2
	N0	N0
	M0	M0
	IIIA	IIB
	T4	T3
	N0	N0
	M0	M0
	IIIB	IIIA
	Qualquer T	T4
	N1	N0
	M0	M0
	IV	IIIB
	Qualquer T	Qualquer T
	Qualquer N	N1
	M1	M0
		Qualquer N
		M1

No sentido de corroborar a relevância do sistema de classificação TNM no *outcome* e prognóstico dos doentes e a sua aplicabilidade clínica, Jann et al. (2011) e Weinstock et al. (2013) realizaram estudos retrospectivos que validaram este sistema como instrumento de estadiamento e graduação tumoral (11,12).

EPIDEMIOLOGIA

Um estudo de Yao et al (2008), que analisou 35,618 registos de NETs do programa Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) dos E.U.A., registou um incremento da incidência global de NETs com um aumento significativo da

proporção de NETs retais de 0.2 por 100,000 habitantes em 1973 para 0.86 por 100,000 habitantes em 2004, representando atualmente 18% da totalidade de NETs e 27% de todos os NETs gastrointestinais (13). Em estudos europeus, contudo, podem encontrar-se valores um pouco distintos, variando a proporção de NETs retais entre os NETs gastrointestinais entre 5,8% e 15,4% (14–17); na Ásia esta proporção atingiu 55,7% num estudo de Ito et al. (2010) (18).

Se, por um lado, é possível que estes valores sejam uma subestimação da realidade, por não serem reportados casos de NETs retais “benignos” (7), por outro lado este incremento global da incidência pode não constituir um aumento genuíno na incidência real, mas sim o resultado de uma crescente preocupação dos médicos em reportar os pequenos NETs polipóides removidos por endoscopia ou mesmo da crescente melhoria e precisão diagnóstica (7,15). A diferença observada entre os estudos europeus e norte-americanos e os estudos asiáticos pode ser consequência essencialmente da maior realização de colonoscopias e maior número de casos relatados destes últimos.

No estudo de Yao et al. (2008), o reto constitui o local mais comum para NETs gastrointestinais porém, nos estudos de Hauso et al. (2008) e Garcia et al. (2010), esta tendência não foi observada, o que parece ser consequência da diferença racial populacional entre os E.U.A. e a Europa, pois em todos estes estudos há uma clara diferença na incidência de NETs retais entre as populações caucasiana e africana, podendo ser entre 3 a 6 vezes superior na segunda (13–15).

As diferenças epidemiológicas entre população asiática e não-asiática também já foram relatadas, nomeadamente no estudo de Modlin et al. (2003), onde se regista uma razão asiáticos:não-asiáticos de 4.99 em NETs localizados no reto (5), sugerindo a existência de fatores protetores genéticos e dietéticos (19). Esta observação é corroborada também na análise de Yao et al. (2008), que estende estas diferenças étnicas aos índios americanos/nativos do Alasca (13).

A idade média de diagnóstico dos NETs retais é de 56 anos (5,13), não tendo sido observadas diferenças significativas na idade ao diagnóstico entre sexos, mas tendo-se verificado uma idade de diagnóstico de NETs mais baixa entre as populações negra, asiática e índios americanos/nativos do Alasca (13).

Quanto a diferenças epidemiológicas de incidência de NETs retais entre sexos, apesar de valores ligeiramente discrepantes entre estudos, observa-se na generalidade uma preponderância masculina, com um ratio homem-mulher a variar entre 1.1:1 a 1.48:1 (20,21).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Aproximadamente metade dos doentes com NETs retais são diagnosticados por endoscopia realizada como parte de um sistema de rastreio ou vigilância ou por queixas não relacionadas com o tumor constituindo, assim, achados incidentais (12,21,22). Entre os sintomas e sinais de apresentação encontram-se hematoquezias, sintomatologia anorretal (como tenesmo, desconforto ou dor), dor abdominal, alterações dos hábitos intestinais (diarreia mais frequente que obstrução intestinal, que normalmente se associa a efeito de massa numa fase mais avançada da doença), perda de peso, entre outros (7,12,21–24).

Ao contrário da maioria de outras NENs gastrointestinais, os NETs retais não costumam cursar com síndrome carcinoide (22,24,25), dada a escassez de células enterocromafins, caracterizando-se estes, como supracitado, pela produção hormonal de GLP e PP/PYY.

Foi relatada a associação de NETs no cólon distal e reto com a doença inflamatória intestinal, sugerindo que a esta possa ter um papel desencadeante (25–27), assim como a associação com adenomas colorretais síncronos, por Yoon et al. (2010) que, na análise de 203 casos de NETs retais, verificou que estes estavam presentes em 24.6% dos casos estudados (21).

Doença metastática

Quando, no diagnóstico, a doença metastática já está presente, a sintomatologia pode incluir dor no quadrante superior direito, hepatomegalia, letargia, caquécia, ou sintomatologia generalizada por carcinomatose (7).

Vários estudos analisaram as características dos NETs retais à apresentação, tornando-se evidente que a grande maioria dos tumores são localizados aquando do diagnóstico, correspondendo a 82% a 92% dos casos. Entre 2% a 4% apresentam invasão regional e cerca de 2% a 5% exibem metastização à distância (5,13,21).

As características tumorais predisponentes à metastização incluem a invasão da camada muscular própria, depressão central, invasão linfovascular e alto índice mitótico, no entanto, o tamanho tumoral é a característica mais estudada e descrita: concluiu-se que os tumores com ≤ 10 mm apresentavam metastização à distância em 1% a 3%, os tumores entre 11-19 mm em 10 a 15%, e os tumores com ≥ 20 mm em 50% a 80% dos casos (12,21,28,29). Um estudo retrospectivo de Gleeson et al. (2014) relata, no entanto, valores de metastização à apresentação que atingem 66% para tamanhos intermédios de NETs retais (11-19mm) (30).

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico e estadiamento dos NETs retais inclui exames de imagem e marcadores bioquímicos.

Exames endoscópicos

Endoscopia

A grande maioria dos NETs retais são achados incidentais em endoscopia, como supracitado, permanecendo esta modalidade diagnóstica como central no diagnóstico, caracterização e tratamento destes tumores.

À endoscopia, os NETs retais apresentam-se como tumores pequenos, móveis, nódulos submucosos ou áreas focais de espessamento submucoso (31) geralmente, entre 5 a 10 cm da margem anal (32). O estudo de Shim et al. (2004) analisou 67 NETs retais e verificou que 87% se encontravam dentro destes limites, com apenas 7% encontrados abaixo e 6% acima deste intervalo (33). A cicatriz superficial, a hemorragia e a ulceração podem estar presentes e, nestes casos, sugerir invasão tumoral (34).

O estudo de Weinstock et al (2013) relata um tamanho tumoral médio de 0,88 cm, com aproximadamente 75% dos tumores com <1 cm, 11% dos tumores com tamanho intermédio – 1.0-2.0 cm – e 14% dos tumores com tamanho ≥2 cm (12).

Na prática clínica, a maioria destas lesões apresenta-se como um achado incidental que, tendo ≤1 cm, são removidas por polipectomia e apenas após estudo histológico se revelam NETs (7). Nestes casos, o *status* da margem de ressecção e a classificação histológica vão definir a necessidade de investigação adicional e o follow-up, ainda que uma colonoscopia completa esteja sempre indicada de modo a estadiar a lesão e excluir carcinomas síncronos ou outras patologias concomitantes (35). O local de excisão da lesão deve ser tatuado de modo a facilitar a localização da eventual lesão residual (7). No caso da lesão apresentar características macroscópicas indicativas de comportamento invasivo, a remoção endoscópica deve ser evitada, recomendando-se a realização de biópsia da lesão (7,35).

Ecoendoscopia retal

A ecoendoscopia (EUS) retal apresenta uma relevância inquestionável na avaliação dos NETs retais, sendo esta a modalidade de que depende o algoritmo de tratamento proposto pela ENETS, em 2012. Esta modalidade imagiológica

determina com rigor o tamanho tumoral, a invasão tumoral e a presença de metastização linfovascular perirretal (7).

São múltiplos os estudos que têm avaliado e comprovado a utilidade da EUS como método de diagnóstico e caracterização dos NETs gastrointestinais (36,37). Um estudo especialmente relevante parece ser o de Kobayashi et al. (2005), que avaliou a concordância diagnóstica entre a EUS e o estudo histopatológico posterior à ressecção em 52 lesões (49 avaliadas como submucosas e 3 avaliadas como tendo invasão da muscular própria pela EUS), concluindo que os resultados endoscópicos eram concordantes com essa avaliação posterior em todos os casos; neste estudo constatou-se que a EUS era eficaz em diagnosticar e descrever lesões com apenas 2 mm (38).

Exames de imagem

Ecografia abdominal

A ecografia abdominal tem pouca sensibilidade no diagnóstico da doença primária e local, mas é relevante na avaliação da doença metastática hepática e na orientação de biópsias de lesões suspeitas podendo também ser importante no seguimento dos doentes (7,19,39).

Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

De acordo com o algoritmo de tratamento proposto pela ENETS em 2012, a TC e a RM estão indicadas quando as lesões detetadas por EUS têm mais de 10 mm.

O papel da Tomografia Computorizada (TC) nos NETs retais geralmente não passa pelo diagnóstico, mas pela deteção de doença metastática regional e à distância, de modo a estadiar corretamente o tumor (40). No caso de uma colonoscopia incompleta, a colonografia por TC deve ser considerada na investigação de lesões síncronas (7).

A RM assume particular importância em duas situações: avaliação das estruturas pélvicas e caracterização de lesões hepáticas, ósseas e cerebrais. A RM pélvica deve ser aplicada de modo a avaliar a invasão local e todas as estruturas pélvicas, complementando a avaliação pelas demais modalidades imagiológicas quando necessário. Quanto à avaliação de lesões hepáticas, e particularmente na diferenciação entre metástases e hemangiomas, a RM pode ser indispensável (40).

Imagem por recetores de somatostatina

A imagem por recetores de somatostatina pode ser obtida pela Cintigrafia usando a gama-câmara ou, mais recentemente, por Tomografia por Emissão de Positrões (PET). A imagem obtida a partir destas modalidades facilita o estadiamento tumoral e o diagnóstico de doença metastática. Além deste papel, a utilização destas modalidades na seleção de doentes sensíveis à terapêutica com análogos da somatostatina constitui uma vantagem incontornável (41).

Cintigrafia de recetores da somatostatina (CRS) com ¹¹¹In-Pentetreótido (Octreoscan)

Os recetores de somatostatina estão presentes com elevada densidade na grande maioria dos tumores neuroendócrinos, sendo o mais prevalente o recetor de somatostatina 2 (sstr2), expresso em mais de 80% dos NETs gastrointestinais. Este recetor é importante dada a sua afinidade em ligar-se aos análogos da somatostatina e aos análogos de somatostatina radiomarcados (42,43). A imagem por Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) é geralmente obtida 24 a 48 horas após a injeção do radiofármaco e a sua combinação com a CRS permite a sobreposição da imagem funcional com a anatómica. A sensibilidade da CRS para deteção de NETs é estimada em mais de 80% (43) contudo, uma das principais limitações da CRS é a resolução da imagem, pelo que é importante referir que tumores com menos de 10 mm podem não ser detetados, o que é especialmente relevante no caso dos NETs retais que são, geralmente, tumores pequenos (41,44).

Dado que a maioria dos NETs retais são não-funcionantes, o estudo por Octreoscan não tem, geralmente, especial importância na deteção da lesão primária, acabando por assumir mais relevância na deteção de doença metastática e estadiamento do tumor. Uma vez detetada doença metastática, esta modalidade pode orientar a terapêutica, permitindo seleccionar casos com doença sensível à terapia com análogos da somatostatina e radionuclídeos, como supracitado (19).

Tomografia por Emissão de Positrões

As células endócrinas capturam percursores hormonais e, com a ajuda de um detetor, a PET pode ser útil para localizar com precisão essa localização espacial.

A PET com ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose (FDG) é essencialmente útil na deteção e estadiamento de tumores neuroendócrinos de alto grau/pouco diferenciados, pelo que a sua aplicabilidade nos processos de diagnóstico nos NETs retais é reduzida

(7).

Nos últimos anos, no entanto, têm-se desenvolvido novos radiofármacos marcados com emissores de positrões para estudo de tumores neuroendócrinos, nomeadamente o 68-Gálio-DOTA-Octreótido. A PET utilizando estes análogos foi estudada e comparada com a CRS e a TC e RM, tendo-se apresentado superior a estas (41).

Além do papel no diagnóstico e estadiamento, e tal como a CRS, a PET pode desempenhar uma importante função na orientação terapêutica, sendo que doentes com expressão elevada de recetores para a somatostatina são melhores candidatos ao tratamento com análogos desta substância (45).

Marcadores bioquímicos

Os requisitos mínimos para auxiliar o diagnóstico histológico de tumor neuroendócrino incluem a análise imunohistoquímica para Cromogranina A (CgA) e Sinaptofisina. Além destes marcadores imunohistoquímicos, podem ainda considerar-se outros como PP, o GLP, a enolase neuro-específica (NSE), a gonadotropina coriônica humana- β (β -HCG), o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) ou o antígeno prostático específico (PSA).

Cromograninas

A CgA é uma glicoproteína ácida presente nos grânulos secretores electrodensos da maioria das células neuroendócrinas (46). Esta glicoproteína tem sido vastamente usada como marcador imunohistoquímico de tumores neuroendócrinos, e é reconhecida como o marcador sérico mais efetivo na sua deteção, sendo cossecretada em tumores com aminas e peptídeos que estão presentes nos grânulos neuro-secretores, podendo estar elevada nos NETs funcionais e nos não-funcionais (46).

A especificidade da CgA no diagnóstico dos NETs varia com o tipo de tumor e a carga tumoral, podendo estar elevada em indivíduos normais (principalmente naqueles submetidos a terapêutica com inibidores da bomba de prótons, hipergastrinemia, insuficiência renal, entre outras (20,46,47)) e indivíduos com tumores não-neuroendócrinos apesar de, nestas situações, os valores séricos encontrados serem geralmente inferiores (46). A avaliação da CgA parece ser especialmente relevante como marcador prognóstico nos tumores neuroendócrinos bem-diferenciados, especificamente na monitorização dos casos com doença metastática ou na vigilância de tumores do estadio II ou III previamente intervencionados (20).

Apesar das inúmeras evidências valorizando a relevância da CgA como marcador imunohistoquímico de NETs, há autores que não a consideram um bom marcador de NETs retais (48). Nos casos em que esta não está elevada pode, ocasionalmente, encontrar-se a Cromogranina B (CgB) (49). A CgB é uma glicoproteína codificada por um gene diferente da CgA, e não é afetada pelas condições citadas anteriormente, responsáveis por elevações da CgA não relacionadas com o tumor (49).

Sinaptofisina

A sinaptofisina é um componente da membrana de vesículas pré-sinápticas, estando amplamente distribuída nas células neuroendócrinas e neurónios (50).

Em alguns estudos, a percentagem de tumores neuroendócrinos retais marcados positivamente com sinaptofisina foi superior àquela de NETs marcados com CgA. Yoon et al. (2010) relatou que, na pesquisa imunohistoquímica, 99% e 46,2% dos NETs retais analisados expressavam, respetivamente, sinaptofisina e CgA (21). O estudo mais recente de Jeon et al. (2014) relatou que 91,3% e 87,6% dos tumores marcavam positivamente para sinaptofisina e CgA, respetivamente (51).

Outros

A medição do 5-HIAA, um metabolito da serotonina, não é particularmente relevante no caso de NETs retais, já que estes não são produtores deste neurotransmissor. Por outro lado, há outros marcadores relevantes, como o PP e o GLP-1, já citados anteriormente como hormonas produzidas pelos NETs retais.

O PSA, a β -HCG e a NSE são potenciais marcadores para NETs retais, embora não esteja ainda recomendada a sua pesquisa por rotina (25,48,52,53).

TRATAMENTO

A abordagem dos NETs retais está em contínua evolução, constituindo a completa ressecção do tumor a única garantia de cura (7,29). Na prática clínica, geralmente, opta-se por um algoritmo de tratamento baseado no tamanho tumoral e invasão da camada muscular própria, – o que está de acordo com as últimas recomendações da ENETS – dividindo-se o tratamento dos tumores em 3 grupos: tumores pequenos (≤ 10 mm), intermédios (11-19 mm) e grandes (≥ 20 mm). Os tumores com ≤ 10 mm são, geralmente, candidatos a tratamento endoscópico, sendo que no grupo de tumores com ≥ 20 mm é comum decidir-se pelo tratamento cirúrgico. A principal discussão centra-se, assim, nos tumores com tamanho

intermédio.

Tumores pequenos (≤ 10 mm)

O estudo por EUS permite avaliar com precisão o tamanho e a invasão tumoral e, deste modo, orientar o tratamento. Assim, em sintonia com as recomendações da ENETS e da NANETS, os tumores pequenos que não apresentam invasão da muscular própria devem ser submetidos a ressecção endoscópica, enquanto naqueles que apresentam invasão desta camada muscular, deve considerar-se a excisão convencional transanal (TAE). Apesar destas orientações, as modalidades endoscópicas que devem ser adotadas na prática clínica não são definidas por nenhuma das Sociedades.

São diversas as técnicas descritas para realizar a ressecção das lesões tumorais, incluindo polipectomia endoscópica, mucosectomia endoscópica (EMR), disseção submucosa endoscópica (ESD), excisão convencional transanal (TAE) e microcirurgia endoscópica transanal (TEM).

A polipectomia endoscópica é comumente a técnica adotada, apesar de estar contraindicada em determinadas situações, como no caso de invasão local (20). O estudo de Kobayashi et al. (2005) reportou margens positivas em 17% das polipectomias endoscópicas realizadas (38). Devido a estas limitações, a modalidade tem vindo a ser abandonada em benefício de outras técnicas.

Uma revisão e meta-análise de Zhou et al. (2013) comparou ESD, EMR e técnicas de EMR modificadas (m-EMR) – como EMR com auxílio de cap ou ligadura e ressecção endoscópica da submucosa com recurso a ligadura elástica. A duração do procedimento foi significativamente superior no grupo submetido a ESD, em comparação com o grupo submetido a EMR, sem diferenças significativas encontradas entre os grupos submetidos a m-EMR e ESD e a EMR e m-EMR. O sangramento no pós-operatório e a perfuração da víscera foram as complicações mais prevalentes, não tendo sido relatadas diferenças significativas na incidência entre os indivíduos sujeitos a EMR e ESD. O número de recorrências encontradas, no entanto, difere entre grupos, tendo sido de 1,52% (5/328) em doentes sujeitos a EMR (todas constituíram recorrências locais), e de 0% nos doentes onde se optou por ESD e m-EMR (0/290 e 0/90, respetivamente). Concluiu-se, assim, que a ESD e as técnicas modificadas de EMR podem ser aplicadas aos tumores neuroendócrinos retais com indicação para tratamento endoscópico.

A microcirurgia endoscópica transanal é uma alternativa minimamente invasiva à TAE, permitindo uma excisão alargada e de espessura total, assim como a determinação adequada das margens de ressecção. As suas principais indicações

em NETs retais pequenos são a resseção incompleta do tumor e a distância à margem anal (lesões que se localizam até 20 cm da margem anal, que são de difícil remoção por endoscopia) (7,20). A TAE apresenta várias limitações, nomeadamente ao nível da visualização da lesão e do acesso ao tumor, condicionado ao reto inferior. A TEM, no entanto, permite um melhor acesso à lesão tumoral, apresentando maior probabilidade de produzir margens de resseção negativas e uma menor taxa de recorrência de lesões malignas e benignas do reto (54).

Tumores de tamanho intermédio (11-19 mm)

O comportamento e probabilidade de metastização dos tumores de tamanho intermédio permanece indefinido, com relatos que variam entre 10% a 66% na presença da doença metastática à apresentação. Por este motivo, a discussão acerca da abordagem destas lesões mantém-se, com opiniões divergindo entre recomendações favorecendo a resseção radical *versus* abordagem endoscópica local ou TAE.

O tratamento proposto pela ENETS, em 2012, baseia a decisão terapêutica na existência de invasão da camada muscular própria e invasão linfovascular, recomendando também a pesquisa de atipia e do índice mitótico ou proliferativo. De um modo geral, está recomendada a TAE ou resseção endoscópica para tumores que não invadem a camada muscular própria e que não apresentam invasão nodular, sendo candidatos a resseção anterior do reto, TEM e amputação abdominoperineal os tumores com invasão da muscular e/ou nódulos positivos (7).

No estudo retrospectivo de Gleeson et al. (2014), está recomendada uma abordagem semelhante à da ENETS para tumores que não invadem a muscular própria e sem envolvimento linfovascular. Para decidir sobre a abordagem local em tumores intermediários, recomenda-se a revisão das técnicas expostas na abordagem aos NETs retais pequenos, abordados anteriormente (30).

Neste seguimento, a abordagem cirúrgica está recomendada para tumores que invadem a camada muscular própria ou com envolvimento linfovascular, ou no caso da resseção tumoral inicial estar incompleta (55). As técnicas cirúrgicas recomendadas estão enumeradas na secção “tumores grandes (≥ 20 mm)”.

Nos tumores pequenos a excisão da peça com margens de resseção negativas parece suficiente para assegurar a cura, e o seguimento dos doentes não se prevê necessário (7) no entanto, em tumores de tamanho intermédio, o seguimento parece ser importante independentemente do *status* da margem. A este propósito Gleeson et al. (2014) relatou uma incidência de 50% de doença metastática no seguimento aos 5.8 anos de doentes com um tamanho tumoral

estimado entre 11-19 mm por EUS, recomendando o estadiamento e abordagem agressivos destes tumores, principalmente quando exibem características de risco (30).

Tumores grandes (≥ 20 mm)

As lesões com dimensões ≥ 20 mm têm, como referido, um potencial metastático elevado, essencialmente devido à invasão da muscular própria. Parece existir um consenso geral de que estes tumores (assim como tumores com dimensões inferiores que apresentam envolvimento linfovascular) devem ser tratados de modo semelhante aos adenocarcinomas retais e, portanto, submetidos a ressecção cirúrgica (7,20,30,56,57). As técnicas de ressecção cirúrgica recomendadas são a ressecção anterior do reto ou a amputação abdominoperineal.

Na Figura 1 encontra-se o algoritmo de tratamento proposto pela ENETS, nas recomendações publicadas em 2012.

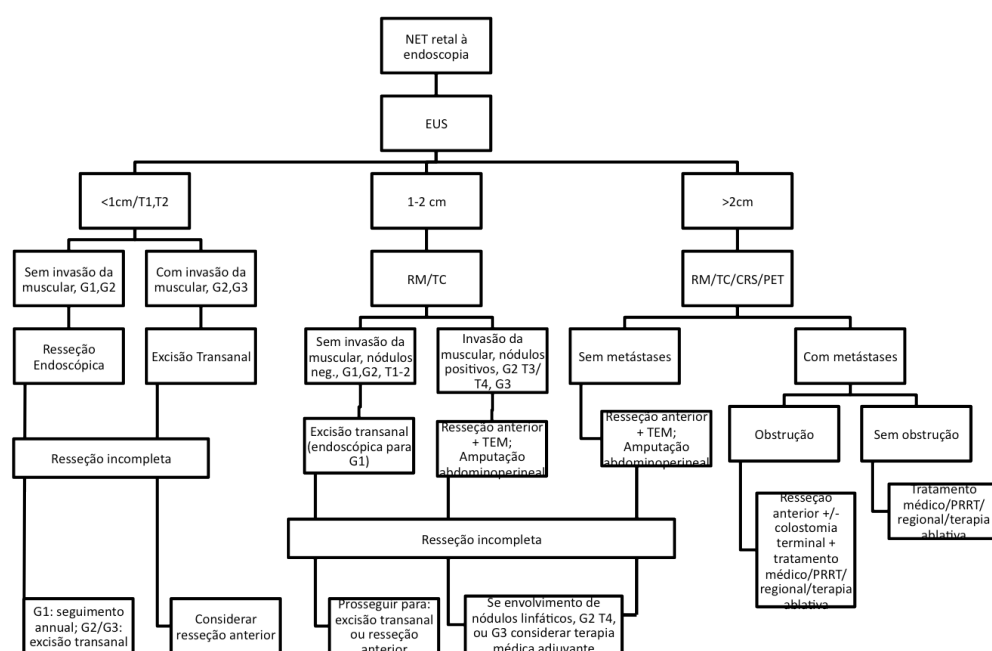


Figura 1 – Algoritmo de tratamento para NENs retais. Adaptado de Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012 Jan; 95(2):88–97.

O impacto da cirurgia no prognóstico dos indivíduos com doença metastática está pouco esclarecido, estando provavelmente limitado ao alívio sintomático dos doentes, sem impacto significativo na sua sobrevivência. O tratamento médico adjuvante posterior ao tratamento cirúrgico não está recomendado por rotina (7,55).

Tratamento na doença avançada

Os tumores neuroendócrinos do reto são tumores com bom prognóstico, dado que costumam ser pequenos, de baixo grau e ocorrem predominantemente na mucosa ou na submucosa superficial (58) apresentando uma baixa prevalência de doença metastática. Deste modo, o tratamento da doença avançada não constitui um tema de especial relevância, fazendo-se nesta revisão apenas um sumário dos mais recentes avanços e recomendações.

Bioterapia

Análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina constituem a terapia *standard* para os NETs funcionantes, independentemente do local de origem. No entanto, em NETs não-funcionantes, onde a síndrome carcinoide é incomum, esta opção terapêutica tem evidência limitada, sendo no entanto recomendada por especialistas no caso de serem classificados como NETs de G1 ou G2 (58,59).

Interferon- α

O uso do interferon também pode ser considerado para alívio sintomático, quando os análogos da somatostatina não podem ser usados, ou em combinação com estes, apesar de apresentar um perfil de toxicidade mais desfavorável (59). O interferon parece manifestar igual eficácia em tumores funcionantes e não-funcionantes, estando indicado no caso de tumores com baixo índice proliferativo, com eficácia comprovada muito limitada (58).

Quimioterapia sistêmica

A eficácia da quimioterapia sistêmica no tratamento de doentes com tumores neuroendócrinos colorretais não está comprovada em NETs retais, podendo esta modalidade ser considerada em casos de doença progressiva (59). Apesar de não estarem definidos os agentes de escolha, recomenda-se uma combinação de estreptozotocina com 5-fluorouracil $\pm$ doxorubicina (7).

Terapia dirigida

Assim como com os agentes utilizados na bioterapia, a terapia dirigida está indicada para lesões com baixo índice proliferativo (58). O interesse em estudar estas terapias é crescente, no entanto não há ainda evidências da sua eficácia em

NETs retais, estando restrita a *case reports* (19).

Terapêutica radiometabólica com peptídeos (PRRT)

A terapia com PRRT pode ser considerada em casos com doença metastática inoperável e Octreoscan com ¹¹¹idium positivo (7). Foram descritos resultados encorajadores em alguns estudos e *case reports* no *downstaging* das metástases hepáticas sob imunoquimioterapia e PRRT – ou a combinação de ambas – podendo estas aumentar a ressecabilidade das lesões. No entanto, a eficácia deste tratamento permanece por comprovar como terapia neoadjuvante ou adjuvante em NETs ressecáveis grau 1 e grau 2 (58).

Terapia dirigida a lesões metastáticas hepáticas

Não há dados publicados acerca do *outcome* das diferentes opções terapêuticas para doentes com NETs retais que apresentam doença metastática, o que se deve à raridade e heterogeneidade desta apresentação (19,20).

As opções terapêuticas passam por resseção hepática, ablação local e técnicas locorregionais (nomeadamente ablação por radiofrequência, termoablação, embolização e quimioembolização hepáticas) e transplante hepático (59).

VIGILÂNCIA

A vigilância dos tumores neuroendócrinos do reto está ainda pouco definida. Em 2012, a ENETS publicou as seguintes recomendações (7):

- Tumores G1-2, <1 cm, sem envolvimento linfonodular, sem invasão da muscular própria: sem dados para recomendar vigilância por rotina;
- Tumores G3, <1 cm e tumores G1-3, 1-2 cm: seguimento anual semelhante aos protocolos de seguimento dos pólipos adenomatosos;
- Tumores G1-2, >2 cm: uma avaliação endoscópica, imagiológica e marcador sérico no primeiro ano.
- Tumores G3, >2 cm: : uma avaliação endoscópica, imagiológica e marcador sérico a cada 4-6 meses no primeiro ano, com repetição anual (no mínimo)

Os métodos de vigilância para NETs retais recomendados pela ENETS são a ecoendoscopia retal, colonoscopia e RM e a CgA.

A NANETS, em 2010, publicou as seguintes recomendações:

- Estadio I, confinados à submucosa, <2 cm: o baixo risco de recorrência após ressecção, não justifica o seguimento endoscópico ou radiológico a longo-termo.
- Estadio II ou III, invadindo a muscular própria ou através dela, ou com envolvimento de nódulos linfáticos locorregionais: seguimento radiográfico deve ser garantido.

A duração do seguimento recomendado pela ENETS é de dez anos (7), sendo que a NANETS recomenda que, em alguns casos, o tempo de seguimento deve ser superior a cinco anos, dado o que o risco de desenvolver metástases se mantém após o diagnóstico inicial (20).

Um estudo de Kim et al. (2014), avaliando o *outcome* a longo prazo de doentes diagnosticados com NETs retais corrobora as recomendações publicadas pela ENETS concluindo, de modo semelhante, que os tumores com tamanho <1 cm e sem fatores de risco – como invasão da muscular própria, alto índice mitótico, invasão linfovascular ou metastização regional – não parecem necessitar de vigilância pós-tratamento local, recomendando, no entanto, a realização de colonoscopia, de modo a excluir a presença de lesões síncronas (60) – o que é também recomendado pela ENETS.

PROGNÓSTICO

Os tumores neuroendócrinos do reto são os tumores neuroendócrinos gastrointestinais que apresentam o melhor prognóstico, com taxas de sobrevida global que atingem 88,3% (5). Este prognóstico varia, no entanto, com diversos fatores, incluindo tamanho tumoral, histologia tumoral, profundidade da invasão, invasão linfovascular ou índice proliferativo elevado (7,20,61).

São relatadas taxas de sobrevivência para doença localizada, regional e à distância de 90,8%, 48,9% e 32,2% (5), respectivamente, correlacionando-se deste modo com uma sobrevida média de 290, 90 e 22 meses (13), pela mesma ordem.

CONCLUSÃO

A crescente incidência de casos de tumores neuroendócrinos do reto detetados obriga a uma proporcional definição dos vários parâmetros envolventes, com especial atenção para a necessidade de criação de um algoritmo de tratamento e vigilância devidamente validados, que possam ser aplicados universalmente e que sejam eficazes. O prognóstico aparentemente favorável pode, por vezes, facilitar um

defeito no reconhecimento do potencial maligno dos NETs retais, com consequente tratamento inadequado e estratégias de vigilância desajustadas.

Os algoritmos de tratamento propostos pelos diversos estudos apontam para o tamanho tumoral como principal definidor de estratégia. A discussão quanto ao tratamento dos tumores de tamanho intermédio parece favorecer a necessidade de estratégias mais agressivas, de modo semelhante aos tumores grandes, dado o potencial de malignidade semelhante entre os dois grupos, essencialmente quando o primeiro grupo exhibe características de mau prognóstico.

Torna-se evidente, assim, que a uniformização da nomenclatura, com um crescente número de dados disponíveis e a aparente maior disponibilidade e sensibilidade dos clínicos para estas neoplasias, facilitam e tornam possível a constante evolução do conhecimento e, deste modo, os melhores resultados no diagnóstico e no tratamento dos doentes.

REFERÊNCIAS

1. Langhans T. Over one glandular polyp in the ileum. *Virchows Arch für Pathol Anat und Physiol und für Klin Medizin*. 1867;38:559–60.
2. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankfurter Zeitschrift für Pathol*. 1907;1:426–32.
3. Gosset A, Mason P. Endocrine tumors of the appendix. *Presse Med*. 1914;25:237–9.
4. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1014:13–27.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934–59.
6. Rindi G, Arnold R, Bosman F, Capella C, Klimstra D, Klöppel G, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F H, RH TN, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC; 2010. p. 13–4.
7. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012 Jan;95(2):88–97.
8. Fiocca R, Rindi G, Capella C, Grimelius L, Polak JM, Schwartz TW, et al. Glucagon, glicentin, proglucagon, PYY, PP and proPP-icosapeptide immunoreactivities of rectal carcinoid tumors and related non-tumor cells. *Regul Pept*. 1987 Jan;17(1):9–29.
9. Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita S, Ichikawa K, Mitomi H, Ohno K, et al. Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence. *Diagn Pathol*. 2013 Jan;8(1):65.
10. Salama A, Badawy O, Mokhtar N. Ki-67 is a powerful tool for grading neuroendocrine tumors among Egyptian patients: a 10-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Apr;140(4):653–61.
11. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3332–41.
12. Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, Warner RRP, Itzkowitz S, Kim MK. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2013 Jan;98(3):180–7.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3063–72.
14. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010 Sep;21(9):1794–803.
15. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2655–64.

16. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Dec;17(4):909–18.
17. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001 Oct 15;92(8):2204–10.
18. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010 Feb;45(2):234–43.
19. Mandair D, Caplin ME. Colonic and rectal NET's. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):775–89.
20. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RRP, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):767–74.
21. Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim S-B, Kim JC. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Sep;25(9):1087–92.
22. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, Stark PC, Elgadi KM, Tanabe KK, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg*. 1999 Jun;229(6):815–21; discussion 822–3.
23. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J, Cheney R, Dunn KB, Rajput A. Viability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jul;11(7):893–7.
24. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg*. 2000 Oct;232(4):549–56.
25. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. 2007 Aug;451 Suppl S9–27.
26. Nascimbeni R, Villanacci V, Di Fabio F, Gavazzi E, Fellegara G, Rindi G. Solitary microcarcinoid of the rectal stump in ulcerative colitis. *Neuroendocrinology*. 2005 Jan;81(6):400–4.
27. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Sessa F, La Rosa S, Rindi G. Disorders of the endocrine system. In: Ming S, Goldman H, editors. *Pathology of the gastrointestinal tract*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1998. p. 295–322.
28. Mani S, Modlin IM, Ballantyne G, Ahlman H, West B. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1994 Aug;179(2):231–48.
29. Zhou X, Xie H, Xie L, Li J, Cao W, Fu W. Endoscopic resection therapies for rectal neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;29(2):259–68.
30. Gleeson FC, Levy MJ, Dozois EJ, Larson DW, Wong Kee Song LM, Boardman LA. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jan 23;
31. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1717–51.
32. Wang AY, Ahmad NA. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Sep;22(5):529–35.
33. Shim K-N, Yang S-K, Myung S-J, Chang H-S, Jung S-A, Choe JW, et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy*. 2004 Apr;36(4):313–6.
34. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum*. 1992 Aug;35(8):717–25.
35. Attili F, Capurso G, Vanella G, Fuccio L, Delle Fave G, Costamagna G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Liver Dis*. 2014 Jan;46(1):9–17.
36. Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, Goto H, Hase S, Mizutani K, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(3):375–83.
37. Martínez-Ares D, Souto-Ruzo J, Varas Lorenzo MJ, Espinós Pérez JC, Yáñez López J, Abad Belando R, et al. Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic resection of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004 Dec;96(12):847–55.
38. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum*. 2005 Feb;48(2):285–91.
39. Reznick RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging*. 2006 Jan;6:S163–77.
40. Sundin A, Vullierme M-P, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009 Jan;90(2):167–83.
41. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Elsevier; 2012 Dec 12;26(6):803–18.
42. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009 Jan;90(2):184–9.

43. De Herder WW. GEP-NETS update: Functional localisation and scintigraphy in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). *Eur J Endocrinol*. 2014 Jan;170(5):R173–83.
44. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev*. 2011 Mar;30 Suppl 1:3–7.
45. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):2004–10.
46. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009 Jan;90(2):194–202.
47. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest*. 2001 Sep;31(9):802–11.
48. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):705–17.
49. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):791–802.
50. Gould VE, Lee I, Wiedenmann B, Moll R, Chejfec G, Franke WW. Synaptophysin: A novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms. *Hum Pathol*. 1986 Oct;17(10):979–83.
51. Jeon JH, Cheung DY, Lee SJ, Kim HJ, Kim HK, Cho HJ, et al. Endoscopic resection yields reliable outcomes for small rectal neuroendocrine tumors. *Dig Endosc*. 2014 Jan 22;
52. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer*. 1990 Jan 1;65(1):135–40.
53. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012 Jan 1;61(1):6–32.
54. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jul;51(7):1026–30; discussion 1030–1.
55. Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg*. 2008 May;143(5):471–5.
56. Shields CJ, Tíret E, Winter DC. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg*. 2010 Nov;252(5):750–5.
57. Kim HR, Lee WY, Jung KU, Chung HJ, Kim CJ, Yun H-R, et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of well-differentiated rectal neuroendocrine tumors. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012 Aug;28(4):201–4.
58. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):e8–21.
59. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012 Jan;95(2):157–76.
60. Kim DH, Lee JH, Cha YJ, Park SJ, Cheon JH, Kim T II, et al. Surveillance strategy for rectal neuroendocrine tumors according to recurrence risk stratification. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr;59(4):850–6.
61. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5):1735–43.

ANEXO I – ARTIGO CIENTÍFICO COMPLEMENTAR

**TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO RETO:
UM ESTUDO RETROSPETIVO**