

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

RELATO DE CASO: TUMOR NEUROENDÓCRINO INTESTINAL

GABRIELA INOCENTE KIKUCHI
JÉSSICA LAIS CAREGNATO DE MEIRA

MARINGÁ – PR
2020

GABRIELA INOCENTE KIKUCHI
JÉSSICA LAIS CAREGNATO DE MEIRA

RELATO DE CASO: TUMOR NEUROENDÓCRINO INTESTINAL

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Eduardo Henrique Stefano, Cirurgião do Aparelho Digestivo, Professor da Unicesumar, Maringá-PR e coorientação da Prof. Dra. Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da Silva, Doutora e professora na Universidade Cesumar, Maringá, PR, Brasil.

MARINGÁ – PR

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO
GABRIELA INOCENTE KIKUCHI
JÉSSICA LAIS CAREGNATO DE MEIRA

RELATO DE CASO: TUMOR NEUROENDÓCRINO INTESTINAL

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Eduardo Henrique Stefano, Cirurgião do Aparelho Digestivo, Professor da Unicesumar, Maringá-PR e coorientação da Prof. Dra. Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da Silva, Doutora e professora na Universidade Cesumar, Maringá, PR, Brasil.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Henrique Stefano

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

RELATO DE CASO: TUMOR NEUROENDÓCRINO INTESTINAL

Gabriela Inocente Kikuchi

Jéssica Laís Caregnato de Meira

RESUMO

Introdução e objetivo: o tumor neuroendócrino intestinal é um câncer raro, com incidência de 1-2/100.000 habitantes. A maioria dos casos é assintomático e de diagnóstico tardio. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso raro de tumor neuroendócrino intestinal (no íleo distal), bem diferenciado, com sintomas inespecíficos e característicos da doença.

Apresentação do caso: Homem, 56 anos, tabagista, diagnosticado com neoplasia neuroendócrina bem diferenciada, grau 1 histológico (G1), localizado em íleo terminal, após laparotomia exploradora.

Discussão: É uma neoplasia rara que acometendo principalmente o trato gastrointestinal. Quase sempre de crescimento lento. A clínica é inespecífica na maioria dos casos, e o principal sintoma é a dor abdominal. Há grande potencial de metástase, dependendo do tamanho do tumor, localização e grau histológico. Exames de imagem e laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico. A escolha da terapia depende do estadiamento, e pode ser desde a ressecção total do tumor à quimioterapia antitumoral.

Conclusão: Apesar de raros, a incidência dos TNEs intestinais vem aumentando com os anos, fazendo-se necessário seu conhecimento clínico e reconhecimento, possibilitando diagnóstico e tratamento precoces, melhorando o prognóstico destes pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma neuroendócrino. Sistemas Neurosecretores. Tumor Carcinóide. Neoplasias. Neoplasias intestinais.

CASE REPORT: INTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMOR

ABSTRACT

Introduction and objective: The intestinal neuroendocrine tumor is a rare cancer, with incidence of 1-2/100.000 inhabitants. Most cases are asymptomatic and late diagnosed. The aim of this work is to present a rare neuroendocrine intestinal tumor case (in the distal ileum), well-differentiated, with nonspecific and characteristic disease symptoms.

Case presentation: 56-year-old male smoker diagnosed with well-differentiated neuroendocrine neoplasia, histological grade 1 (G1), located in the terminal ileum, after exploratory laparotomy.

Discussion: It is a rare neoplasm that mainly affects the gastrointestinal tract. Practically always slow-growing. The clinic is nonspecific in most cases, and the principal indication is abdominal pain. There is great potential for metastasis, depending on the tumor size, location and histological grade. Imaging and laboratory tests can assist in diagnosis. The therapy selection depends on the stage, and can range from total tumor resection to antitumor chemotherapy.

Conclusion: Although rare, intestinal TNEs incidence has been increasing over the years, requiring clinical knowledge and recognition, and enabling early diagnosis and treatment, to improve these patients' prognosis.

Keywords: Neuroendocrine carcinoma. Neurosecretory Systems. Carcinoid Tumor. Neoplasms. Intestinal neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

O tumor neuroendócrino é derivado das células enterocromafins-like nas criptas de Lieberkuhn. Considerado raro, com incidência de 1-2/100.000 habitantes, mas esta vem aumentando com o advento de melhores técnicas diagnósticas.¹ O local mais comumente acometido é o trato gastrointestinal (TGI), afetando principalmente intestino delgado, apêndice cecal e reto.²

A maioria dos casos é assintomático, sendo o diagnóstico ainda tardio. Esse, tem por base dosagem de aminas, comumente secretados pelos tumores, além da tomografia computadorizada, exame de escolha para determinar metástases. O tratamento curativo é a ressecção cirúrgica do tumor.^{1, 3} O objetivo deste trabalho é relatar um caso⁴ de tumor neuroendócrino localizado no íleo distal e ressaltar a importância do diagnóstico e ressecção precoce.

2 RELATO DE CASO

J. B. S., 56 anos, encaminhado ao Hospital Municipal de Maringá – PR queixando-se de dor abdominal difusa, tipo cólica, de forte intensidade há 20 horas, associada à vômitos. Sem história de perda de peso prévia, febre ou hiporexia e astenia. Portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS), *Diabetes Mellitus* tipo 2 e hipercolesterolemia. Em uso de Metformina, Losartana, Sinvastatina, Gliclazida e Omeprazol. Tabagista (30 maços/ano) e etilista social. Sem história familiar para neoplasias. No exame físico, bom estado geral, descorado 1+/4+, hidratado, afebril, eupneico. Pressão arterial 140/80 mmHg, frequência cardíaca 80 bpm, frequência respiratória 18 rpm e temperatura 36,8°C. Abdome: globoso, flácido, pouco distendido e timpânico, doloroso à palpação difusamente, mais intenso em fossa ilíaca direita, ruídos hidroaéreos presentes. Sem dor a descompressão.

Apresentou: Hb 16,3 g/dl; VG de 49,3%; 12.650 leucócitos/mm³; 4% de bastões e 256.000 plaquetas e Proteína C reativa (PCR) de 19,8 mg/l (Referência: até 5mg/l). Tomografia Computadorizada (TC): *“Discreto aumento do conteúdo líquido/gasoso no intestino delgado com alguns níveis hidroaéreos; pequena quantidade de líquido livre na cavidade pélvica; divertículos no sigmoide sem processo inflamatório”*. Paciente foi submetido à laparotomia exploradora por abdome agudo obstrutivo. No intra-operatório, identificado pequena quantidade de líquido livre, grande distensão de todo o delgado, a partir do ângulo de Treitz até seu terço médio, com ponto abrupto de afilamento no qual a palpação identificou-se nódulo endurecido e aderida à luz intestinal, causando a obstrução. Realizada enterectomia segmentar com enteroenteroanastomose mecânica. Paciente iniciou dieta no segundo pós-operatório e recebeu alta no quinto pós-operatório, sem intercorrências. No anátomo-patológico da peça: *“Neoplasia neuroendócrina bem diferenciada, grau 1 histológico (G1), medindo 0,5 cm no maior eixo, localizado em intestino delgado. A profundidade da invasão foi até a subserosa, com índice mitótico de 1 mitose / 10 CGA e estadiamento patológico (TNM, 8a ed, 2017) pT3 pN0. Não foram detectados invasão angiolinfática, necrose tumoral, infiltração perineural, depósitos tumorais em mesentério. A margem cirúrgica proximal e distal*

estavam livres e a margem cirúrgica radial estava livre e distando 1,5 cm da lesão. O tecido adiposo mesentérico estava livre de neoplasia”.

Aceite do comitê de ética:

CAAE: 35552720.2.0000.5539;

Número do parecer: 4.194.802

3 DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são tumores bem diferenciados, derivados da hiperplasia e crescimento descontrolado do sistema celular neuroendócrino difuso, que são localizadas em vários órgãos, acometendo o TGI (55%), sistema respiratório (30%) ou locais mais raramente, rins e ovários. Originam-se nas células enterocromafins nas cristas de Lieberkuhn e surgem de células intra-epiteliais.^{3, 5} O local mais comum de acometimento é o intestino delgado (29%), seguido pelo reto (14%), estômago e apêndice (5%).⁶

São neoplasias raras, com incidência de 1-2/100.000 habitantes¹, consideradas um mal silencioso, por ficarem tantos anos assintomáticos (5-7 anos).^{7, 8} Geralmente o diagnóstico é tardio, embora a incidência dos TNEs vem aumentando devido ao advento de melhores técnicas endoscópicas e de imagem.² A incidência superou os adenocarcinomas.² Os fatores de risco mais descritos na literatura são os considerados não comportamentais, com predominância feminina em pacientes com até 60 anos, e maiores riscos em afro-americanos, hispânicos e asiáticos, além da forte associação entre história familiar positiva de câncer.⁹ Outros estudos relatam maior prevalência em homens.^{1, 10}

Aparentam ser esporádicos, mas também há um componente genético relacionado, a deleção no gene supressor tumoral PLC beta3 que leva ao crescimento celular descontrolado. E já foi descrito também em síndromes familiares, neoplasias neuroendócrinas múltiplas (NEM-1 e NEM-2) que acometem indivíduos mais jovens.¹¹

De acordo com seu sítio de origem, apresentam diferentes perfis de produção hormonal: tumores com origem embrionária no intestino anterior (Foregut), acometem o trato respiratório e o timo, na fase adulta, e são responsáveis pela liberação, principalmente de 5-hidroxitriptofano e ACTH, causando rubor facial. Já no intestino médio (Midgut), se manifestam em jejuno, íleo e cólon direito, sendo os de maior frequência e com maior liberação de serotonina.^{5, 12, 13, 14} Quando originários do intestino posterior (Hindgut), acometem o cólon esquerdo e o reto, possuindo baixa produção de serotonina, sendo assim, rara a apresentação como síndrome carcinóide.¹² Na maioria dos casos, possuem crescimento lento, o grau de diferenciação e a taxa de proliferação (taxa mitótica e KI-67) predizem o comportamento clínico.^{3, 15, 16}

O sintoma mais comum (40%) é a dor abdominal, devido efeito mecânico compressor do tumor, isquemia mesentérica, resposta desmoplásica secundária ao tumor, por comprometimento vascular/metástases e enterorragia.^{3, 13} Com o avançar da doença, pode surgir a síndrome carcinóide: Rubor facial, diarreia secretória, broncoespasmo, cianose e flutuação da pressão arterial.^{11, 17} Essa síndrome acomete uma minoria dos pacientes e quando ocorre, indica fases mais avançadas da doença e prováveis metástases.¹¹

TNEs possuem grande potencial de metástase sendo estas chances dependentes do tamanho do tumor, localização e grau histológico.^{18, 19} No caso dos intestinais, quando menores de 1 cm as chances de metástases são cerca de 2% e quando maiores que 1-2cm tem chances de 50-90%.^{13, 20}

Devido aos fatores citados acima, as classificações dos tumores neuroendócrinos são complexas e confusas.⁶ A maioria das classificações, leva em conta principalmente a taxa de proliferação (índice de mitose e Ki-67) e a extensão da disseminação tumoral. Índice ki-67 <3% classifica o como de baixo grau, de 3-20% grau intermediário e >20% de alto grau. Pela classificação da OMS, as neoplasias neuroendócrinas são separadas em dois grupos quanto ao grau de diferenciação: Tumores bem diferenciados (grau 1 e 2), sólidos ou glandulares, com núcleos uniformes, cromatina grosseira e pontilhada e prognóstico melhor. E carcinomas neuroendócrinos (CNEs), que seriam carcinomas de alto grau, parecidos com os de pequenas células, pouco diferenciados (grau 3) e rapidamente progressivos e agressivos.²¹

Quanto a secreção de hormônios, os tumores podem ser classificados em funcionais ou não funcionais. São considerados, ainda, como fatores de gravidade o grau de invasão angiolinfática, necrose tumoral, infiltração perineural e a invasão a tecidos vizinhos ou resíduos tumorais nas proximidades.^{19, 21} A classificação TNM leva em conta a profundidade/invasão, acometimento de linfonodos e metástases.²²

De acordo com o atual (oitava edição, 2017) sistema de estadiamento TNM do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)*, esses tumores são divididos em dois grupos: tumores jejunoileais (tabela 1) e duodenal/ampola (tabela 2).²³

Quando há a suspeita do tumor, os exames indicados são: pesquisa na urinária do ácido 5-hidro- xiindolacético (5-HIAA), útil em pacientes com TNEs do intestino médio, pela alta produção de serotonina; dosagem da cromogranina pois aumentam proporcionalmente com o aumento da carga tumoral.^{15, 24, 25} Quanto aos exames de imagem, podem auxiliar a tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia endoscópica e endorretal (USER), ressonância nuclear magnética (RNM) e videocápsula endoscópica podem ser úteis para diagnóstico, localização e estadiamento da doença.²⁴

O tratamento depende do grau do tumor; pacientes com tumores grau 1 e sem metástase, se beneficiam com ressecção local do tumor e tratamento clínico para os sintomas (antagonistas de serotonina); já em casos de metástases irressecáveis ou tumores de graus elevados, o tratamento é a quimioterapia, podendo ser beneficiados com terapia antitumoral.^{2, 3, 23, 26}

Com relação ao caso descrito, um TNE bem diferenciado (grau 1), localizado e sem metástases, o tratamento definitivo foi a excisão cirúrgica além da investigação de outros TNEs no intestino durante a cirurgia, já que em 25% dos casos é encontrado TNEs múltiplos no local.^{27, 28}

De acordo com um estudo epidemiológico de 2017, foram confirmados como fatores prognósticos, a idade, sexo, local de acometimento, índice de proliferação, grau de diferenciação e estágio do tumor, sendo que as taxas de sobrevida melhoraram muito com as melhorias na terapia e no reconhecimento mais precoce.²¹ A sobrevida nos próximos 10 anos em casos de TNE intestinal depende principalmente do estágio do tumor, sendo que no estágio 1 há 95% de chance; no estágio 2A há 95%, no estágio 2B há 77%, no estágio 3A há 68% , no estágio 3B há 77% e no estágio 4 há 42%.^{23, 29, 30}

3.1 ELEMENTOS DE APOIO PARA ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1.2 Tabelas, quadros, figuras e quadros:

Imagem 1: Tomografia Computadorizada (TC) do caso relatado



Tabela 1: Estadiamento TNM dos tumores neuroendócrinos do jejunum e íleo – AJCC/UICC 8ª edição.

Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Invades lamina propria or submucosa and less than or equal to 1 cm in size
T2	Invades muscularis propria or greater than 1 cm in size
T3	Invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa
T4	Invades visceral peritoneum (serosal) or other organs or adjacent structures

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis has occurred
N1	Regional lymph node metastasis less than 12 nodes
N2	Large mesenteric masses (>2 cm) and/or extensive nodal deposits (12 or greater), especially those that encase the superior mesenteric vessels

Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to liver
M1b	Metastases in at least one extrahepatic site (eg, lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	Both hepatic and extrahepatic metastases

Fonte: STROSBURG, Jonathan. Staging, treatment, and posttreatment surveillance of nonmetastatic, well-differentiated gastrointestinal tract neuroendocrine (carcinoid) tumors. **UpToDate**, 2020.

Tabela 2: Estadiamento TNM dos tumores neuroendócrinos do duodeno e ampola de Vater – AJCC/UICC 8ª edição.

Neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T1	Tumor invades the mucosa or submucosa only and is ≤1 cm (duodenal tumors). Tumor ≤1 cm and confined within the sphincter of Oddi (ampullary tumors).
T2	Tumor invades the muscularis propria or is >1 cm (duodenal). Tumor invades through sphincter into duodenal submucosa or muscularis propria, or is >1 cm (ampullary).
T3	Tumor invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue
T4	Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node involvement
N1	Regional lymph node involvement

Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastases
M1a	Metastasis confined to liver
M1b	Metastases in at least one extrahepatic site (eg, lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	Both hepatic and extrahepatic metastases

Fonte: STROSBURG, Jonathan. Staging, treatment, and posttreatment surveillance of nonmetastatic, well-differentiated gastrointestinal tract neuroendocrine (carcinoid) tumors. **UpToDate**, 2020.

5 CONCLUSÃO

TNE intestinal é uma neoplasia rara, com quadro clínico inespecífico ou assintomático, sendo por muitas vezes diagnosticado acidentalmente em cirurgias de emergência. Sua incidência vem aumentando devido a melhores técnicas diagnósticas disponíveis. O diagnóstico precoce tem grande valia pois reflete em um melhor prognóstico do paciente. O tratamento curativo é a excisão cirúrgica total. E, portanto, o diagnóstico e ressecção tem grande impacto na sobrevida dos pacientes.

6 REFERÊNCIAS

(1) LONG, Dan L. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 18 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013

- (2) LINHARES, Eduardo; et al. Tumores neuroendócrinos do intestino delgado: Experiência do Instituto Nacional do Câncer em 12 anos. **GED Gastroenterol Endosc Dig**, vol. 30, n. 1, p. 7-12, 2011.
- (3) STROSBURG, Jonathan R.; et al. Clinical characteristics of well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors arising in the gastrointestinal and genitourinary tracts. **UpToDate**, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-characteristics-of-well-differentiated-neuroendocrine-carcinoid-tumors-arising-in-the-gastrointestinal-and-genitourinary-tracts>
- (4) RILEY, David S.; et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. **J Clin Epidemiol**, vol. 89, p. 218-235, doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026. Set. 2017
- (5) WOLTERING, Eugene A.; et al. **Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum**. American Joint Committee on Cancer - AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Chicago 2017.
- (6) RINDI, Guido; et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. **Mod Pathol**, vol. 31, n. 12, p. 1770-1786, doi: 10.1038/s41379-018-0110-y. Dez. 2018
- (7) FERNANDES, Luis César; PUCCA, Luiz; MATOS, Delcio. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 87-92, mar. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302002000100038> Acesso em: 28 set. 2020.
- (8) MODLIN, Irvin M.; SANDOR, Andras. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. **Cancer**, vol. 79, n. 4, p. 813-829, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970215)79:4<813::aid-cnrc19>3.0.co;2-2. Fev. 1997
- (9) HASSAN, Manal M.; et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. **Int J Cancer**, vol, 123, n. 4, p. 867-873, doi:10.1002/ijc.23529 Ago. 2008
- (10) KAMEI, Douglas Jun; SHIGIHARA, Rafael Shinmi; ARAUJO, Fernando Romani de. Tumor neuroendócrino de intestino delgado: relato de caso. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, São Paulo, v. 33, n. 1, e1492, doi: [10.1590/0102-672020190001e1492](https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1492), 18 de maio de 2020.
- (11) RIECHELMANN, Rachel P. et al. Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumores gastrointestinal.

Ecancermedicalscience, Bristol, v.11, art. 716, doi: 10.3332/ecancer.2017.716 2017.

(12) ZATERKA, Schilioma; Eiseig JN. Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós- graduação. 2a edição - Editora Ateneu, 2016.

(13) SABISTON, D.C.Jr., ed. et al. Tratado de cirurgia: A base Biológica da prática Cirúrgica Moderna. 19a Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014

(14) ARAUJO, Nicole Almeida de; PANTAROTO, André; OLIVEIRA, Célia Tosello de. Tumores neuroendócrinos: revisão de literature. **Perspectivas Médicas**, vol. 23, n. 1, p. 35-41, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=243225435007>

(15) HAINSWORTH, John D.; GRECO, Anthony F.; STROSBURG, Jonathan R. Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site. **UpToDate**, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site?search=Neuroendocrine%20tumor&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

(16) BIAZI, Izabela Mendes; SESTI, Fernando Spinosa. Tumor neuroendócrino de reto: relato de caso. **GED Gastroenterol Endosc Dig**, vol. 35, n. 4, p. 148-154, 2016

(17) VAN DER LELY, Aart J.; HERDER, Wouter W. de. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 850-860, doi: 10.1590/S0004-27302005000500028. Oct. 2005.

(18) RIIHIMÄKI, Matias; et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. **Int J Cancer**, vol. 139, n. 12, p. 2679-2686, doi: 10.1002/ijc.30400. Dez. 2016

(19) JANN, Henning; et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. **Cancer**, vol. 117, n. 15, p. 3332-3341, doi: 10.1002/cncr.25855. Ago. 2011

(20) PAULSON, EK.; et al. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. **Radiology**, vol. 206, n. 1, p. 143-150, doi: 10.1148/radiology.206.1.9423664. Jan 1998

(21) KLIMSTRA, David S.; YANG, Zhaohai. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-neuroendocrine-neoplasms-arising-in-the-digestive-system>

- (22) DAL PIZZOL, Alezandre César; et al. Tumores Neuroendócrinos do Estômago: Série de Casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 4, p. 453-461, 2010. Disponível em:
https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_56/v04/pdf/07_artigo_tumores_neuroendocrinos_estomago_serie_casos.pdf
- (23) STROSBURG, Jonathan. Staging, treatment, and posttreatment surveillance of nonmetastatic, well-differentiated gastrointestinal tract neuroendocrine (carcinoid) tumors. **UpToDate**, 2020. Disponível em:
<https://www.uptodate.com/contents/staging-treatment-and-posttreatment-surveillance-of-nonmetastatic-well-differentiated-gastrointestinal-tract-neuroendocrine-carcinoid-tumors>
- (24) STROSBURG, Jonathan. Diagnosis of carcinoid syndrome and tumor localization. **UpToDate**, 2019. Disponível em:
<https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-carcinoid-syndrome-and-tumor-localization>
- (25) CHIN, Liong Jun; O'TOOLE, Dermot. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. **Clin Endosc**, vol. 50, n. 6, p. 520-529, doi: [10.5946/ce.2017.181](https://doi.org/10.5946/ce.2017.181) Nov. 2017.
- (26) LASKARATOS, Faidon-Marios; CAPLIN, Martyn. Treatment challenges in and outside a network setting: Gastrointestinal neuroendocrine tumours. **Eur J Surg Oncol**, vol. 45, n. 1, p. 52-59, doi: [10.1016/j.ejso.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.012). Jan. 2019
- (27) FAVE, Gianfranco Delle; et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. **Neuroendocrinology**, vol. 95, n. 2, p. 74-87, doi: [10.1159/000335595](https://doi.org/10.1159/000335595). 2012
- (28) PAPE, Ulrich-Frank; et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. **Neuroendocrinology**, vol. 95, n. 2, p. 135-156, doi: [10.1159/000335629](https://doi.org/10.1159/000335629). 2012
- (29) DASARI, Arvind; et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. **JAMA Oncol**, vol. 3, n. 10, p. 1335-1342, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.0589](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589) Oct. 2017
- (30) DOLCETTA-CAPUZZO, Anna; et al. Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. **Cancer**, vol. 119, n. 1, p. 36-44, doi: [10.1002/cncr.27716](https://doi.org/10.1002/cncr.27716) Jan 2013