



O PAPEL DA ECOENDOSCOPIA CONVENCIONAL NAS DECISÕES TERAPÊUTICAS EM PACIENTES COM TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTROINTESTINAIS

The role of conventional EUS in therapeutic decisions in patients with neuroendocrine gastrointestinal tumors

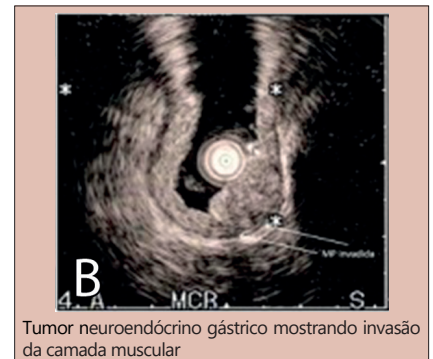
Rodrigo Dias da COSTA^{1,2}, Rafael KEMP³, José Sebastião dos SANTOS³, Débora Azeredo Pacheco Dias COSTA^{1,2}, José Celso ARDENGH^{1,3,4}, Jurandir Marcondes RIBAS-FILHO¹, Carmen Australia Paredes Marcondes RIBAS¹

RESUMO – Racional: Tumores neuroendócrinos gastrointestinais são raros geralmente apresentados como tumores subepiteliais ou polipoides. O diagnóstico preciso e a indicação do tipo de ressecção ainda são desafiadores. **Objetivo:** Determinar a eficácia da ecoendoscopia em determinar a profundidade das lesões (T) identificadas pela endoscopia com objetivo de avaliar indicação cirúrgica e/ou endoscópica, e avaliar os resultados da remoção endoscópica em seguimento em médio prazo. **Métodos:** Foram incluídos 27 pacientes todos submetidos à ecoendoscopia para estadiamento tumoral TN e à avaliação de possível ressecção endoscópica. Os parâmetros estudados foram: tamanho da lesão, camada de origem, profundidade do acometimento e adenopatias perilesionais identificadas. Os critérios de inclusão para ressecção endoscópica foram: 1) risco cirúrgico elevado; 2) aqueles com TNE <2 cm; 3) ausência de comprometimento da muscular própria; e 4) ausência de adenopatias perilesionais na ecoendoscopia e em outros sem metástases à distância. Os critérios de exclusão foram TNE ≥2 cm; os com infiltração da muscular própria; com adenopatias perilesionais e metástases à distância. As técnicas utilizadas foram: ressecção com alça de polipectomia; mucosectomia com injeção de solução salina; e mucosectomia após a ligadura com banda elástica. O estudo anatomopatológico dos espécimes incluiu avaliação das margens e imunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina e Ki 67) para caracterizar o tumor. O seguimento foi feito com 1, 6 e 12 meses. **Resultados:** Ressecções com alça de polipectomia foram realizadas em 15 pacientes; mucosectomia em cinco; mucosectomia e ligadura com banda elástica em três e os quatro restantes foram encaminhados para cirurgia. O anatomopatológico dos espécimes e as análises imunohistoquímicas mostraram cromogranina e sinaptofisina positivas, enquanto que o Ki 67 foi menor que 5% dentre todos os casos. O seguimento em médio prazo revelou três recidivas. A média de tamanho dos tumores no estômago foi de 7,6 mm e no duodeno 7,2 mm. As lesões bem demarcadas, hipoeólicas, homogêneas ocorreram em 75%; da camada mucosa em 80%; e da mucosa profunda e submucosa em 70%. **Conclusões:** A ecoendoscopia mostrou ser bom método para o estudo de lesões subepiteliais podendo identificar a camada acometida pela neoplasia, grau de invasão, ecogenicidade, heterogeneidade, tamanho da lesão e acometimento linfonodal perilesional e melhor indicar a opção de tratamento.

DESCRITORES: Endosonografia. Tumor carcinóide. Carcinoma Neuroendócrino.

ABSTRACT - Background: Gastrointestinal neuroendocrine tumors are rare, usually presented as subepithelial or polypoid tumors. Accurate diagnosis and indication of the type of resection are still challenging. **Aim:** To determine the effectiveness of echoendoscopy in determining the depth of the lesions (T) identified by endoscopy in order to evaluate surgical and/or endoscopic indication, and to evaluate the results of endoscopic removal in the medium term. **Methods:** Twenty-seven patients were included, all of whom underwent echoendoscopy for TN tumor staging and the evaluation of possible endoscopic resection. The parameters were: lesion size, origin layer, depth of involvement and identified perilesional adenopathies. The inclusion criteria for endoscopic resection were: 1) high surgical risk; 2) those with NET <2 cm; 3) absence of impairment of the muscle itself; and 4) absence of perilesional adenopathies in echoendoscopy and in others without distant metastases. Exclusion criteria were TNE > 2 cm; those with infiltration of the muscle itself; with perilesional adenopathies and distant metastases. The techniques used were: resection with polypectomy loop; mucosectomy with saline injection; and mucosectomy after ligation with an elastic band. The anatomopathological study of the specimens included evaluation of the margins and immunohistochemistry (chromogranin, synaptophysin and Ki 67) to characterize the tumor. Follow-up was done at 1, 6 and 12 months. **Results:** Resections with polypectomy loop were performed in 15 patients; mucosectomy in five; mucosectomy and ligation with elastic band in three and the remaining four were referred for surgery. The anatomopathological specimens and immunohistochemical analyzes showed positive chromogranin and synaptophysin, while Ki 67 was less than 5% among all cases. The medium-term follow-up revealed three recurrences. The average size of tumors in the stomach was 7.6 mm and in the duodenum 7.2 mm. Well-demarcated, hypoechoic, homogeneous lesions occurred in 75%; mucous layer in 80%; and the deep and submucosal mucosa in 70%. **Conclusions:** Echoendoscopy proved to be a good method for the study of subepithelial lesions, being able to identify the layer affected by the neoplasm, degree of invasion, echogenicity, heterogeneity, size of the lesion and perilesional lymph node involvement and better indicate the treatment option.

HEADING: Endosonography. Carcinoid Tumor. Carcinoma, Neuroendocrine.



Tumor neuroendócrino gástrico mostrando invasão da camada muscular

Mensagem central

O tumor neuroendócrino não funcionante é o mais frequente de todos os tumores desse tipo no sistema digestório (73%). Principalmente ocorrem no estômago/duodeno (25%), reto (14%), e apêndice (12%). Estão sendo diagnosticados com mais frequência e o papel da ecoendoscopia convencional para tomada de decisões terapêuticas tem sido fundamental

Perspective

Os tumores neuroendócrinos gastrointestinais foram “overtreated” em passado recente, e como tal, há tendência atual em direcionar a realização de tratamentos mais conservadores, como as polipectomias e/ou mucosectomias. Muitos estudos têm mostrado que a remoção bem sucedida dos tumores pequenos com a mucosectomia não apresenta recorrência frequente em seguimentos em longo prazo. Este estudo mostra que deverá em breve futuro haver mais frequentemente a utilização de procedimentos minimamente invasivos e endoscópicos com o uso da ecoendoscopia.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/ Instituto de Pesquisas Médicas, Curitiba, PR, Brasil; ²Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil; ³Seção de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil; e ⁴Programa de Pós-Graduação do Departamento de Diagnóstico por Imagem Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar esse artigo: da Costa RD, Kemp R, dos Santos JS, DAPD, Ardengh JC, Ribas-Filho JM, Ribas CAPM. O papel da ecoendoscopia convencional nas decisões terapêuticas em pacientes com tumores neuroendócrinos gastrointestinais. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(2):e1512. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1512

Correspondência:

Rodrigo Dias da Costa
E-mail: rodiasmg@gmail.com

Fonte de financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 15/01/2020

Aceito para publicação: 23/04/2020

INTRODUÇÃO

O tumor neuroendócrino (TNE) não funcionante é o mais frequente de todos os tumores neuroendócrinos do sistema digestório (73,7%) e ocorrem no estômago/duodeno em 25%, no reto em 14%, apêndice vermiforme em 12% e pâncreas em menor frequência^{19,24,34,35}. Estão sendo mais diagnosticados e os dados de vigilância epidemiológica americana mostraram que nos últimos 35 anos o número deles no intestino delgado aumentou em cerca de 300-500%^{17,27}.

O TNE gástrico (TNEg) do tipo I tende a ser benigno, com baixo risco de progressão ou metástases²⁷. Destarte, o objetivo da vigilância e o tratamento é questão de debate. Eles compõem 7% de todos os TNEs gastrintestinais e 2% de todos os pólipos gástricos excisados^{3,4,27}. Os do intestino delgado, especialmente aqueles do duodeno, são cada vez mais vistos em estágios iniciais e facilmente tratáveis (com diâmetro ≤ 10 mm)^{5,15,16,32}. Geralmente são não funcionantes e achados durante endoscopia digestiva alta que está sendo realizada por outras razões^{9,11,18}. No caso dele apresentar hipersecreção hormonal a situação é diferente, mais delicada e rara. Os TNEs duodenais (TNEd) funcionantes geralmente têm metástases no momento do diagnóstico^{7,8,13,25,26}. Provavelmente os TNEg e TNEd foram "overtreated" em passado recente, e como tal, há tendência atual em direcionar a realização de tratamentos mais conservadores como as polipectomias e/ou mucosectomias, além do seguimento e vigilância endoscópica. Os TNEs ≤ 1 cm são ressecados por endoscopia, com seguimento endoscópico a cada seis ou 12 meses. Muitos estudos têm mostrado que a remoção bem sucedida de TNEg pequenos com a mucosectomia não apresenta recorrência frequente em seguimentos em longo prazo^{10,26,28,31}.

A ressecção endoscópica deve remover o tumor completamente (ressecção R0)^{22,29}. Até o momento nenhuma recorrência tem sido observada após polipectomia/mucosectomia que afetasse o prognóstico geral²⁰. A ecoendoscopia (EUS) tem sido cada vez mais usada para avaliar a invasão desses tumores e identificar a presença de metástases linfáticas, além de determinar o estágio adequado da lesão^{6,14,21}. Poucos são os trabalhos que avaliam seu papel com a intenção de determinar quais os melhores candidatos à ressecção endoscópica^{1,2,23,30,33}.

O objetivo desse trabalho foi determinar a eficácia da EUS em estadiar lesões subepiteliais identificadas pela endoscopia com vistas a indicar a forma de tratamento, endoscópico e/ou cirúrgico, e avaliar os resultados da remoção endoscópica em seguimento de médio prazo.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná e todos os pacientes foram previamente esclarecidos sobre ele e assinaram o consentimento informado utilizado pelo Departamento de Endoscopia do Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil e da Seção de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Foram atendidos 27 pacientes com suspeita de TNE nos serviços citados e submetidos à EUS para o estadiamento tumoral TN da classificação TNM e avaliação da possibilidade de ressecção endoscópica, imediatamente após. Todos tinham lesões subepiteliais identificadas pela endoscopia digestiva alta e/ou biópsia com TNE e foram submetidos à EUS radial, setorial ou com miniprobos nas frequências de 5,0, 7,5, 10 e 12 MHz. Os exames foram realizados com sedação profunda utilizando propofol com doses individuais para cada paciente a critério do anestesista.

Os parâmetros estudados na EUS foram: tamanho, camada

de origem, profundidade do acometimento (uT1=mucosa, uT1=submucosa, uT2=muscular própria e uT3=serosa acometida) e adenopatias perilesionais.

Foram incluídos para ressecção endoscópica aqueles que preencheram os seguintes critérios: 1) risco cirúrgico elevado; 2) TNE < 2 cm; 3) ausência de comprometimento da muscular própria; e 4) ausência de adenopatias perilesionais pela EUS e ultrassom, tomografia e ressonância sem metástases à distância. Foram excluídos os TNE ≥ 2 cm.

As técnicas de endoscopia terapêutica utilizadas foram: alça de polipectomia; mucosectomia com injeção de solução salina; e mucosectomia após a ligadura com banda elástica. Além disso, foi realizado estudos anatomopatológico, incluindo a avaliação das margens, e imunoistoquímico com a prova da cromogranina, sinaptofisina e Ki 67 da peça removida.

O seguimento dos pacientes foi obtido com exames de imagem. Utilizou-se ressonância magnética, tomografia computadorizada, endoscopia digestiva e EUS com 1, 6 e 12 meses.

RESULTADOS

As características demográficas dos 27 pacientes podem ser observadas na Tabela 1. Eram 16 homens e 11 mulheres com média de idade de 59,4 anos (34-78). Dezesesseis tinham TNEg (Figuras 1 e 2) sendo dois no fundo, três no corpo proximal e médio, 11 no corpo distal. Onze eram TNEd sendo nove na primeira e 20 na segunda porção duodenal. Nessa série a biópsia endoscópica fez o diagnóstico de TNE em 26/27 pacientes (96,2%). O achado de TNE foi incidental em 89% (n=24) e em 11% (n=3) síndrome carcinoide havia sido diagnosticada apenas clinicamente, antes da realização da endoscopia. O tamanho dos tumores foi avaliado durante este exame, e dividido em dois grupos: menores ou iguais a 10 mm (52%) e de 11-19 mm (48%).

TABELA 1 - Características demográficas e variáveis avaliadas (n=27)

Variáveis	Número de pacientes (%)
Pacientes	27
Gênero	
Masculino	16 (59,3)
Feminino	11 (40,7)
TNE ressecado	23 (85,1%)
Número de procedimentos	29
Pacientes com TNE multifocais	5 (18,5%)
Condições associadas	
Gastrite atrófica, tipo 1	4 (14,8)
Síndrome carcinoide	3 (11,1)
Localização	
Estômago	16 (59,2)
Corpo	11
Fundo/corpo	3
Fundo	2
Duodeno	11 (40,8)
Primeira porção	9
Segunda porção	2
Tamanho	
≤ 10	14 (52)
11-19 mm	13 (48)
Técnica de ressecção	
Técnica convencional – alça polipectomia	15 (55)
Mucosectomia com elevação (injeção) da submucosa	5 (34)
Mucosectomia após a ligadura com banda elástica	3 (11)
Ressecção completa (margens livres)	23/29 (79,3)
Complicações	
Recidiva	3 (11)
Dor abdominal	1 (3,7)
Perfuração duodenal	1* (3,7)

*Paciente foi a óbito após vários procedimentos cirúrgicos

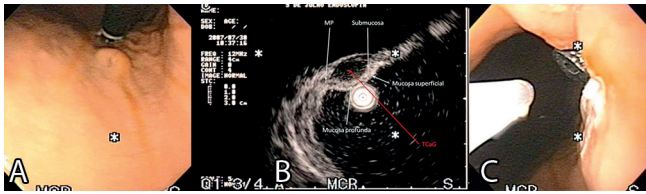


FIGURA 1 - Paciente com TNEg: A) visão endoscópica; B) visão ecoendoscópica com a camada muscular livre; C) após a ressecção endoscópica

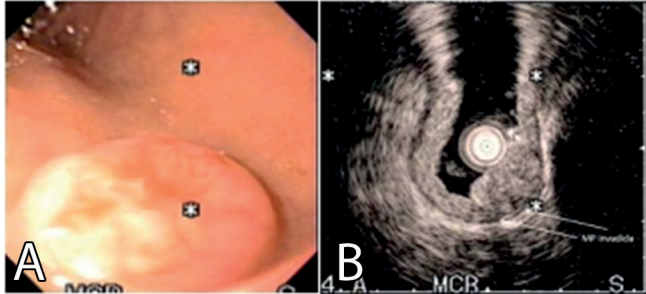


FIGURA 2 - Paciente com TNEg encaminhado à cirurgia: A) visão endoscópica do piloro; B) visão EUS com invasão da camada muscular

Vinte e três pacientes (85%) foram submetidos à ressecção endoscópica tendo sido ressecados 29 TNE. Optou-se pela técnica convencional com alça de polipectomia em 15, a mucosectomia com injeção de solução salina em cinco e a mucosectomia após a ligadura com banda elástica em três pacientes. O estudo anatomopatológico incluiu a avaliação pormenorizada das margens e o imunoistoquímico foi realizado com a prova da cromogranina, sinaptofisina Ki-67. A ressecção completa com margens livres foi possível em 23 dos 27 pacientes (79,3%). Além disso, a sinaptofisina e cromogranina estavam fortemente impregnadas no citoplasma das células estudadas caracterizando o diagnóstico de TNE nas lesões removidas. O Ki-67, marcador nuclear de proliferação celular, apresentou baixa expressão, sendo menor que 5% em todos os TNE removidos. Como complicações, obteve-se um paciente que apresentou dor abdominal e outro perfuração duodenal, sendo encaminhado para tratamento cirúrgico. Três tiveram recidiva tumoral.

Os parâmetros avaliados pela EUS foram lesões bem demarcadas (75%); hipocóicas, homogêneas, pertencentes à camada mucosa (80%); e mucosa profunda de localização submucosa (70%). Usando-se os três parâmetros para o diagnóstico de TNE sobre os 27 pacientes, obteve-se valor preditivo positivo de 0,62 e valor preditivo negativo de 0,83, com precisão de 0,71. No entanto, a maior parte das lesões de diagnóstico falso foi localizada no antro (67%) e na segunda porção do duodeno (73%). A EUS revelou que 22/27 TNE acometiam a mucosa superficial e profunda; 4/27 (14,8%) a muscular própria e 1/27 (3,7%) a submucosa.

DISCUSSÃO

TNE gastrointestinais são raros e a maioria tem menos de 10 mm de tamanho, possuem margem bem definida e são de natureza hipocóica; localizam-se nas camadas mucosa e submucosa profundas. A associação dos achados endoscópicos (localização, rugosidade, endurecimento), bem como as características detectadas pela EUS (ecogeneidade, heterogeneidade e profundidade) são fatores preditivos razoáveis, para o diagnóstico diferencial das lesões subepiteliais e polipóides gástricas e duodenais.

Anteriormente, a maioria dos TNE era tratada por gastrectomia total, semelhante ao adenocarcinoma^{1,14}. Nas últimas décadas, o TNEg tem sido diagnosticado precocemente, e alguns têm sido tratados por ressecção endoscópica (polipectomia/mucosectomia)¹.

As técnicas de ressecção endoscópicas são agora consideradas como opção viável para o tratamento do câncer gástrico precoce, e suas indicações têm sido ampliadas²³.

Cada vez mais é recomendado o uso da EUS antes do tratamento para avaliar a profundidade da invasão tumoral, principalmente nos casos de TNE. Por outro lado, outros estudos têm mostrado que ela pode não ser a modalidade de imagem ideal para o diagnóstico de TNE³³. No entanto é útil, pois oferece informações pré-operatórias adicionais sobre a profundidade, que é fator de grande importância para determinar a ressecção cirúrgica ao invés da ressecção endoscópica, evitando assim eventos adversos. EUS é bastante precisa na diferenciação das camadas da parede do trato gastrointestinal e na definição da camada de origem do tumor. Os tumores podem ser encontrados em qualquer uma das três camadas e apresenta-se ligeiramente hipocóico e homogêneo³⁰. Destarte ela decide se uma lesão pode ser ressecada com segurança por via endoscópica ou se é necessária intervenção cirúrgica², fato esse que ocorreu nessa casuística.

Os tumores com invasão confinados à submucosa podem ser tratados por mucosectomia, enquanto aqueles com evidências de invasão mais profunda por procedimento cirúrgico.

O estudo imunoistoquímico tem se mostrado de grande valia no processo diagnóstico por meio de marcadores neoplásicos, como sinaptofisina, cromogranina e Ki 67. A sinaptofisina, assim como a cromogranina, apresentam expressiva impregnação citoplasmática em células neoplásicas, observado na casuística desse estudo. Já o Ki-67 quando apresenta alta expressão é importante indicador de mau prognóstico, o que não foi observado neste estudo.

Além disso, após a ressecção completa do TNEg deve-se rotineiramente realizar endoscopia com biópsia de controle em intervalos de seis meses, devido ao risco de recorrência².

A diferenciação histológica, localização, tipo, biologia, estágio tumoral e as circunstâncias individuais devem ser levadas em consideração no planejamento terapêutico dos TNE duodenais. O tratamento dos não funcionantes e bem diferenciados, sem fatores de risco para metástases limitados à mucosa/submucosa com até 10 mm de tamanho e sem invasão vascular, podem ser removidos por via endoscópica, pois têm baixo risco para o desenvolvimento de metástases linfonodais ou à distância^{2,12}.

CONCLUSÃO

A ecoendoscopia mostrou ser bom método para o estudo de lesões subepiteliais podendo identificar a camada acometida pela neoplasia, grau de invasão, ecogeneidade, heterogeneidade, tamanho da lesão e acometimento linfonodal perilesional, tornando o tratamento endoscópico seguro e efetivo. Com esses indicadores permite ela apontar o melhor tratamento, seja ele endoscópico ou cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World journal of gastroenterology*. 2007 Jun 14;13(22):3112-6. PubMed PMID: 17589929. Epub 2007/06/26. eng.
2. Artale S, Giannetta L, Cerea G, Pedrazzoli P, Schiavetto I, Napolitano M, Veronese S, Bramero E, Gambacorta M, Vanzulli A, Pisconti S, Pugliese R, Siena S (2005) Treatment of metastatic neuroendocrine carcinomas based on WHO classification. *Anticancer Res* 25:4463–4469
3. Barros F et al. Treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) during bariatric surgery. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2015; 42(1): 067-068
4. Belotto M, Crouzillard BDNS, Araujo KO, Peixoto RD. Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(1):e1428. Published 2019 Feb 7. doi:10.1590/0102-672020180001e1428
5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surgery*. 2009;249:63–71.

6. Bosman FTCE, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Bosman FTJE, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p.
7. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol*. 2010;28:1652-1659.
8. Caplin ME, Pavel ME, Ruzsniwicki P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:1556-1557.
9. Chikawa J, Tanabe S, Koizumi W et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003;35(3):203-206
10. Costa DAPD, Guerra JG, Goldman SM, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) versus endosonography-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis and follow-up of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1471. Published 2019 Dec 20. doi:10.1590/0102-672020190001e1471
11. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, et al. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 2006;93(5):368-372
12. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74-87
13. Doherty GM. Neuroendocrine (carcinoid) tumors and the carcinoid syndrome. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1503-1515.
14. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: Comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:121-128. [PubMed]
15. Druce M, Rockall A, Grossman AB. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:276-283. [PubMed]
16. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:8-19.
17. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:675-697. [PubMed]
18. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) *Neuroendocrinology*. 2006;84:173-182.
19. Kamei DJ, Shiguihara RS, Araújo FR. Neuroendocrine tumor of the small intestine: case report. *Arq Bras Cir Dig*. 2020;33(1):e1492. doi:10.1590/0102-672020190001e1492
20. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gonen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:300-13.
21. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011;29:934-943
22. Lopes CV, Hartmann AA, Artifon ELA. EUS-FNA with 19 or 22 gauges needles for gastric subepithelial lesions of the muscle layer. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(1):e1350. Published 2018 Jun 21. doi:10.1590/0102-672020180001e1350
23. MALUF-FILHO, F. et al. I Consenso Brasileiro de Ecoendoscopia. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 44, n. 4, p. 353-358, dez. 2007.
24. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9:61-72. [PubMed]
25. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One*. 2013;8(10):e76462.
26. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378:2005-2012.
27. PEREIRA, Marina Alessandra et al. Detection of occult lymph node tumor cells in node-negative gastric cancer patients. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, Mar 2017, vol.30, no.1, p.30-34. ISSN 0102-6720
28. Postema EJ, McEwan AJ. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine treatment of neuroendocrine tumors in adults. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24:519-525.
29. Rodrigues JBSR, Campanati RG, Nolasco F, Bernardes AM, Sanches SRA, Savassi-Rocha PR. Pre-operative gastric gist downsizing: the importance of neoadjuvant therapy. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(1):e1427. Published 2019 Feb 7. doi:10.1590/0102-672020180001e1427.
30. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Corbett CE, et al. Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;19(1):21-8.
31. Schneider DF, Mazeh H, Lubner SJ, Jaume JC, Chen H. Cancer of the Endocrine System. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014:1112-1142.
32. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology*. 2009;89:471-476. [PubMed]
33. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83
34. Torres OJM, Rezende MB, Waechter FL, et al. Pancreatoduodenectomy for solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multi-institution study. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(2):e1442. Published 2019 Aug 26. doi:10.1590/0102-672020190001e1442
35. Yao J, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, 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;26:3063-3072. [PubMed]