



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

SARAH ADELAIDE DE MENEZES CAMPOS

**NEOPLASIA NEUROENDÓCRINA GÁSTRICA:
REVISÃO DE LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2024**

SARAH ADELAIDE DE MENEZES CAMPOS

**NEOPLASIA NEUROENDÓCRINA GÁSTRICA:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

C198n Campos, Sarah Adelaide de Menezes.
Neoplasia neuroendócrina gástrica: revisão de literatura / Sarah Adelaide de
Menezes Campos. – Rio de Janeiro, 2024.
26 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de
Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Dr. Daniel Alves Bulzico.

1. Tumores neuroendócrinos. 2. Neoplasias gástricas. 3. Gerenciamento clínico. 4.
Prognóstico. I. Bulzico, Daniel Alves. II. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

CDD 616.994 33

SARAH ADELAIDE DE MENEZES CAMPOS

Neoplasia neuroendócrina gástrica: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica.

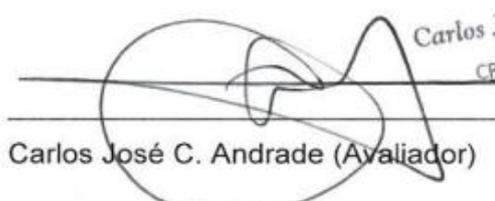
Aprovado em: 03 de julho de 2024

Banca examinadora:


Daniel Bulzico
Endocrinologista
CRM 52.73760-7
Daniel Alves Bulzico (Orientador)


Claudia Cristine Rocha Vieira
Oncologia Clínica
CRM: 52.57107-2

Claudia Cristine Rocha Vieira (Avaliador)


Carlos José de Andrade
Oncologia
CRM 52.58607-9
Carlos José C. Andrade (Avaliador)

Rio de Janeiro

2024

*Dedico este trabalho ao meu pai
João Geraldo Campos (in memoriam),
meu maior incentivador, que sempre me
apoiou em todos os projetos e neste
estaria orgulhoso do resultado.*

RESUMO

CAMPOS, Sarah Adelaide de Menezes. **Neoplasia neuroendócrina gástrica: revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O tumor neuroendócrino gástrico (TNE-G), é uma neoplasia rara e heterogênea, que se subdivide em três grandes grupos, a depender da patologia gástrica subjacente. Com abordagem e prognóstico distintos e complexos. Tipo 1, quando gastrite crônica atrófica está presente resultando em hipergastrinemia (tipo clínico mais indolente e comum, correspondendo 75-80% de todos TNE-G). Tipo 2, resultante da hipergastrinemia no contexto da Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1) (5% de todos TNE-G) e o tipo 3 com lesões esporádicas, não associado a hipergastrinemia e usualmente mais agressivo (15-25% de todos TNE-G). Apesar de rara, sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, em parte devido ao uso mais difundido da endoscopia digestiva alta. Entretanto, ainda há uma escassez de dados publicados em relação ao tema, especialmente no cenário nacional. Devido a esses fatores realizamos uma revisão de literatura com dados do PubMed de 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2023 para rever epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento dos pacientes com TNE-G.

Palavras-chave: tumores neuroendócrinos; neoplasias gástricas; gerenciamento da doença; prognóstico.

ABSTRACT

CAMPOS, Sarah Adelaide de Menezes. **Gastric neuroendocrine tumor**: literature review. Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Gastric neuroendocrine tumor (TNE-G), is a rare and heterogeneous neoplasm. Is subdivided into three large groups, depending on the underlying gastric pathology. With a complex approach and prognosis. Type 1, when chronic atrophic gastritis is present, resulting in hypergastrinemia (most indolent and common clinical type, accounting for 75-80% of all (TNE-G). Type 2, resulting from hypergastrinemia in the context of Zollinger-Ellison Syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1 (5% of all TNE-G) and type 3 with sporadic lesions, not associated with hypergastrinemia and usually more aggressive (15-25% of all TNE-G). Its incidence has increased in recent decades, partly due to the more widespread use of upper digestive endoscopy. However, there is still a lack of published data on the topic, especially on a national database. Due to these factors, we carried out a literature review with data from PubMed from January 1, 2024 to December 31, 2023 to review the epidemiology, clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with TNE-G.

Keywords: neuroendocrine tumors; gastric neoplasms; disease management; prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Regulação da secreção de gastrina e ácido gástrico 1

4

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Características dos TNE-G	5
Tabela 2 — Classificação dos TNE pela OMS	7

LISTA DE ABREVIATURAS

CNE	carcinoma neuroendócrino
ECL	células enterocromafins-like
EDA	endoscopia digestiva alta
ENETS	Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos
HCL	ácido clorídrico
NEM-1	neoplasia endócrina múltipla do tipo 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET-CT	tomografia por emissão de pósitrons
PRRT	radioterapia com receptor de peptídeos
SG	sobrevida global
SSA	análogos de somatostatina
SZE	Síndrome de Zollinger-Ellison
TNE-G	tumores neuroendócrinos gástricos
USE	ultrassonografia endoscópica
Ki-67	índice de proliferação celular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS	2
3	REVISÃO DE LITERATURA	3
3.1	<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	3
3.2	<i>ETIOLOGIA</i>	3
3.3	<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</i>	6
3.4	<i>DIAGNÓSTICO.....</i>	6
3.5	<i>ESTADIAMENTO.....</i>	7
3.6	<i>TRATAMENTO.....</i>	7
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
	REFERÊNCIAS	13

1 INTRODUÇÃO

Os Tumores Neuroendócrinos Gástricos (TNE-G) são derivados das células enterocromafins-like (ECL) do corpo gástrico. Essas células estão presentes na mucosa gástrica e possuem papel fundamental na secreção gástrica. Entender o mecanismo de ação é fundamental para a classificação clínica dos TNE-G. São classificados em quatro distintos subgrupos, com prognóstico e abordagem distintos.

Tipo 1, quando gastrite crônica atrófica está presente resultando em hipergastrinemia (tipo clínico mais indolente e comum, correspondendo 75-80% de todos TNE-G). Tipo 2, resultante da hipergastrinemia no contexto da Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1) (5% de todos TNE-G) e o Tipo 3 com lesões esporádicas, não associado à hipergastrinemia e usualmente mais agressivo (15-25% de todos TNE-G).

Em adição a esses três subtipos clássicos, relatos recentes sugerem um quarto subtipo de TNE-G⁹. O tipo 4 se desenvolve nos pacientes que possuem um defeito intrínseco na secreção ácida pelas células parietais gástricas.

Quanto à sintomatologia, os TNE-G, são tipicamente não funcionais. A apresentação clínica será diferente de acordo com sua classificação^{5,11}. Sendo mais indolente nos pacientes com TNE-G tipo 1 e com sintomatologia mais agressiva, como anemia, hemorragia digestiva alta, obstrução intestinal nos pacientes com TNE-G tipo 2 e tipo 3.

A principal ferramenta para o diagnóstico dos TNE-G é a endoscopia digestiva alta (EDA), através da biópsia representativa do tumor e de outras partes da mucosa gástrica (corpo, antro e fundo). Com posterior avaliação histopatológica e imuno-histoquímica.

O manejo dos TNE-G baseia-se no tipo clínico do tumor, grau de diferenciação, extensão da doença e em fatores conhecidos de mau prognóstico como o tamanho da lesão, a presença de invasão da camada muscular, à histologia, valores elevados do índice de proliferação tumoral (Ki-67), além da presença de metástase^{3,9,26}.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura com base em dados do PUBMED de 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2023, envolvendo pacientes portadores de neoplasia neuroendócrina gástrica com o objetivo de rever epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento desta patologia. Utilizaram-se como descritores as palavras “neuroendocrine tumors”; “gastric neuroendocrine tumors”, “gastric neoplasms”.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Os TNE-G são neoplasias raras, correspondendo a menos de 1% de todas as neoplasias gástricas, e aproximadamente 7% de todas neoplasias neuroendócrinas do trato gastrointestinal^{11,18}. Entretanto, sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, em parte devido ao uso mais difundido da endoscopia digestiva alta e à maior conscientização sobre a doença entre os médicos²⁶. Levando a um aprimoramento no entendimento da biologia da doença e contribuindo para mudanças no manejo, abrindo caminho para novas pesquisas.

3.2 ETIOLOGIA

TNE-G são derivados das ECL do corpo gástrico. Essas células estão presentes na mucosa gástrica e possuem papel fundamental na secreção gástrica. No antro, após a ingestão do alimento, as células G secretam gastrina, que por sua vez estimula as células ECL a produzir histamina e as células parietais a secretar ácido clorídrico (HCL). Outra atuante na produção de HCL é a histamina, através da estimulação da célula parietal. O aumento do HCL ativa o controle negativo que envolve a somatostatina secretada pelas células D, atuando sobre a célula G reduzindo a secreção de gastrina (Figura 1)^{3,4}.

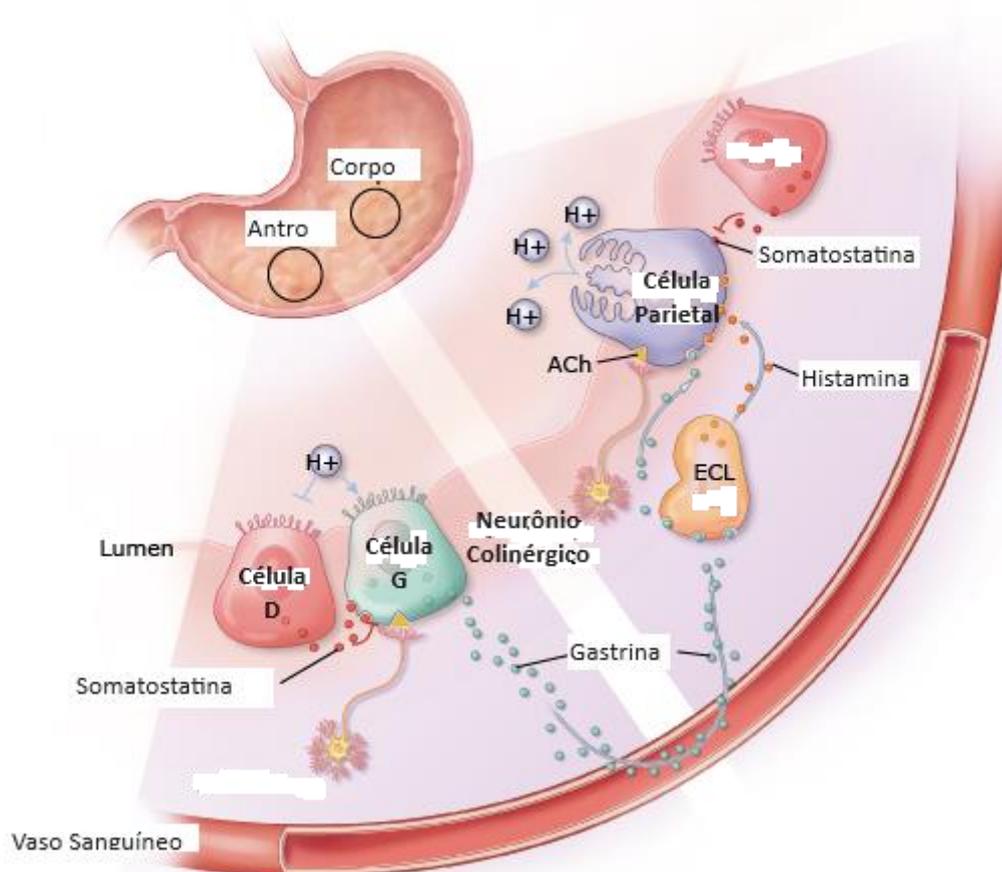
Entender o mecanismo de ação é fundamental para a classificação clínica dos TNE-G. Uma vez diagnosticados é importante determinar seu subtipo. Sendo classificados em quatro distintos subgrupos, com prognóstico e abordagem distintos (Tabela 1)^{3,4}.

O tipo 1 corresponde a maioria dos TNE-G (70-80% do total)⁴. A maioria se apresenta como lesões pequenas e múltiplas, localizadas no corpo ou fundo gástrico²⁶. Em geral, possuem um comportamento pouco agressivo, com bom prognóstico e estão associados a gastrite crônica atrófica autoimune e anemia perniciosa. Naqueles pacientes que possuem essa associação, também podem apresentar outras doenças autoimunes como: diabetes mellitus tipo 1, tireoidite de Hashimoto e colangite biliar primária²⁶.

Os pacientes apresentam anticorpos anticélulas parietais ou antifator intrínseco levando à perda progressiva das células parietais. Desencadeando acloridria e

consequente supressão das células D e hiperplasia das células G, induzindo hipergastrinemia⁴. A gastrina possui um efeito trófico nas células ECL. Com a hipergastrinemia há uma hipertrofia e hiperplasia das células ECL¹¹.

Figura 1 — Regulação da secreção de gastrina e ácido gástrico



Fonte: Sachs & Prinz 1996.

Em contrapartida, no tipo 2, a hipergastrinemia é secundária à gastrina ectópica, produzida através dos gastrinomas. Essa produção de gastrina funciona independentemente do mecanismo inibitório descrito acima. Os TNE-G do tipo 2 estão relacionados à SZE e ocorrem quase que invariavelmente dentro de um contexto de NEM-1¹³. Estão usualmente localizados no duodeno ou pâncreas. São menos frequentes (5% de todos TNE-G) e possuem baixo potencial de gerar metástases, podendo variar entre 10 e 30% a depender do contexto da síndrome NEM-1²⁰.

Divergindo dos demais, os TNE-G tipo 3, são lesões esporádicas (15-25% de todos TNE-G), que se desenvolvem independente da secreção de gastrina, portanto não possuem hipergastrinemia associada^{4,20}. Observa-se lesão única, maior que 10mm, em mucosa gástrica normal^{4,26}. São usualmente mais agressivos, com maior potencial de gerar metástases e uma pior sobrevida global (SG) (SG em 5 anos 70%)^{6,20}.

Em adição a esses três subtipos clássicos, relatos recentes sugerem um quarto subtipo de TNE-G⁹. O tipo 4 se desenvolve nos pacientes que possuem um defeito intrínseco na secreção ácida pelas células parietais gástricas. Ocasionalmente ocasionando acloridria e como consequência hipergastrinemia e hiperplasia das células neuroendócrinas, originando a neoplasia⁴. É caracterizado por múltiplas e pequenas lesões, de forma semelhante ao observado no TNE-G tipo 1.

Tabela 1 — Características dos TNE-G

Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
pH gástrico	Elevado	Baixo	Normal
Nível de gastrina	Elevado	Elevado	Normal
Doença associada	Gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa	NEM-1 / SZE	Esporádico
Proporção de todos TNE-G	70-80%	5-10%	10-15%
Histologia Mucosa	Hiperplasia ECL, atrofia do corpo gástrico	Hiperplasia ECL	Normal
Número de lesões	Múltiplas	Múltiplas	Única
Prognóstico	Excelente. Baixo risco de metástase	Incerto	Ruim. Alto risco de metástase

Fonte: a autora

3.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Quanto à sintomatologia, os TNE-G, são tipicamente não funcionais. A apresentação clínica será diferente de acordo com sua classificação^{5,11}. O tipo 1 possui um comportamento indolente, com apresentação clínica assintomática e diagnóstico accidental. No tipo 2, o aumento da secreção ácida gástrica, pode resultar em úlceras pépticas, trazendo sintomas como sangramento gastrointestinal alto ou síndrome dispéptica. Já no tipo 3, devido ao pior prognóstico e tamanho maior da lesão, sintomas como anemia, perda de apetite, obstrução, sangramento gastrointestinal ou perda de peso, podem estar presentes^{5,11,26}.

3.4 DIAGNÓSTICO

A principal ferramenta para o diagnóstico dos TNE-G é a EDA, através da biópsia representativa do tumor e de outras partes da mucosa gástrica (corpo, antro e fundo). Também é recomendada a análise do suco gástrico para mensuração do pH, e a análise laboratorial, com dosagem sérica dos biomarcadores, gastrina e cromogranina A. Nos casos com suspeita de gastrite autoimune, a dosagem de anticorpos antifator intrínseco, vitamina B12 e função tireoidiana podem ser dosados²⁰. Para assim, ter uma melhor avaliação da natureza e etiologia da doença.

A dosagem da gastrina e do pH gástrico são úteis para diferenciar o TNE-G em seus subtipos clínicos. No tipo 1, a gastrina e o pH gástrico encontram-se elevados, sendo pH entre 4 e 7. O tipo 2 também apresenta dosagem de gastrina elevada, mas está associado a um pH gástrico baixo, $\text{pH} < 2$. Por fim, o tipo 3 está associado a uma dosagem normal tanto do pH gástrico ($\text{pH} < 4$), quanto do nível sérico da gastrina¹¹. É importante ressaltar que o uso de inibidores da bomba de próton, antiácidos ou bloqueadores H₂ podem prejudicar a interpretação do teste de dosagem da gastrina, sendo necessário orientar suspender o uso por uma semana antes da coleta.

Após a biópsia, a classificação histopatológica usa o mesmo critério do demais sítios do trato gastrointestinal, conforme definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Ocorre através da análise cito e histopatológica, com imuno-histoquímica evidenciando os marcadores sinaptofisina e/ou cromogranina. São classificados quanto ao grau de proliferação, através da avaliação do marcador de proliferação celular (Ki-67) na imuno-histoquímica. Os tumores neuroendócrinos se classificam em G1 (Ki-67 < 3%), G2 (Ki-67 3-20%) e G3 (Ki-67 > 20%) e os carcinomas

neuroendócrinos (CNE) estão dentro do grupo G3 (Ki-67 > 20%), sendo que a maioria apresenta Ki-67 acima de 50% (Tabela 2).^{16,20}

Tabela 2 — Classificação dos TNE pela OMS

Terminologia	Diferenciação	Grau	Índice Mitótico (mitoses/2mm ²)	Índice Ki-67
TNE G1	Bem diferenciado	Baixo	<2	<3
TNE G2	Bem diferenciado	Intermediário	2 – 20	3 – 20
TNE G3	Bem diferenciado	Alto	>20	>20
CNE	Pouco diferenciado	Alto	>20	>20

Fonte: a autora

3.5 ESTADIAMENTO

A propedêutica adicional na avaliação inicial e estadiamento dos TNE-G deve ser direcionada a partir das características clínicas e histológicas iniciais conhecidas da doença (classificação, tamanho, presença de invasão). Ferramentas como a ultrassonografia endoscópica (USE), a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, além de exames funcionais, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com análogo de somatostatina devem ser empregados caso a caso, conforme descrito em diretriz recente da Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (ENETS) ⁶.

3.6 TRATAMENTO

O manejo dos TNE-G baseia-se no tipo clínico do tumor, grau de diferenciação, extensão da doença e em fatores conhecidos de mau prognóstico como o tamanho da lesão, a presença de invasão da camada muscular, à histologia, valores elevados do índice de proliferação tumoral (Ki-67), além da presença de metástase^{3,9,26}.

No tipo 1, como o prognóstico é usualmente favorável com um lento crescimento tumoral e risco de metástase inferior a 1% nos tumores menores que 10 mm²⁰. O tratamento geralmente se baseia em ressecção endoscópica das lesões. Nos pacientes com lesões menores que 10 mm, há a possibilidade de vigilância ativa, sem necessidade de intervenção imediata⁸. Nesses casos, quando optado pela observação, não há uma definição na prática clínica, quanto à periodicidade de acompanhamento. Normalmente é feita a avaliação primária em seis meses e após a cada 12 meses. Nova biópsia deve ser feita apenas se houver mudança que sugira progressão invasiva da lesão, como ulceração ou erosão^{8,20}.

A maioria dos TNE-G tipo 1 pequenos (menores que 10mm) são G1 ou G2 “baixo” (Ki67 <10%). Entretanto naqueles pacientes com lesões maiores que 10 mm ou que apresentem valores elevados de expressão de Ki67, a ressecção endoscópica pode ser considerada. Deve se destacar, porém, que no momento não há na literatura um ponto de corte bem estabelecido do valor exato de Ki67 para definir se a excisão deve ser feita. Após a ressecção endoscópica completa é recomendado um acompanhamento a cada 12 meses com endoscopia digestiva alta²⁰.

Para determinar a profundidade da invasão e avaliar linfonodos locais, a USE é recomendada antes da ressecção nos pacientes com lesões maiores 10mm ou lesões pequenas com G2 mais elevado^{6,20}.

A ressecção cirúrgica localizada com uma amostra linfonodal deve ser o tratamento de escolha em pacientes com TNE-G tipo 1 cuja USE, evidencia suspeita de metástase linfonodal ou invasão da camada muscular própria, e também naqueles pacientes que a biópsia apresenta características de alto risco (G2 “alto”, invasão linfo vascular, tamanho maior 20 mm). Nos pacientes com confirmação de metástase linfonodal, a gastrectomia total com linfadenectomia a D2 também pode ser considerada^{1,8,20}.

A antrectomia já foi um tratamento proposto para os TNE-G do tipo 1. Objetivando remover as células G produtoras de gastrina. Mas este procedimento possui como falhas a possibilidade de algumas células ECL já terem adquirido autonomia no momento da antrectomia, não dependendo mais do estímulo da gastrina para seu crescimento, além da possível remoção inadequada das células G⁴. Dessa forma os procedimentos cirúrgicos descritos acima, são opções mais adequadas.

Quanto à terapia medicamentosa, o uso dos análogos de somatostatina (SSA), podem ser uma opção quando a ressecção cirúrgica ou endoscópica não é

recomendada²⁰. Por diversos fatores como idade avançada, comorbidades e localização da lesão de difícil acesso. Também é recomendada nos pacientes com doença recorrente que requerem diversas ressecções endoscópicas. Entretanto faltam dados na literatura que confirmem essa abordagem. Está associada a uma taxa de resposta alta, 25-100%, mas a recidiva de doença é frequentemente evidenciada com a descontinuação da terapia²⁵.

Outra terapia medicamentosa, que atua inibindo os receptores de gastrina, netazepide, foi avaliada em um estudo fase II com 16 pacientes, que mostrou uma taxa de resposta completa 30%². Entretanto, igualmente ao tratamento com inibidores de somatostatina, após a descontinuação a recidiva tumoral é observada. Assim, o benefício clínico deve ser melhor avaliado, antes da recomendação na prática clínica.

Já nos TNE-G tipo 2, como se relacionam a SZE que pode ocorrer nos pacientes com NEM-1, o manejo envolve a localização e o tratamento do gastrinoma. Também é importante triar o paciente quanto à associação de outros tumores nas glândulas pituitária e paratireoide^{4,11}.

Os gastrinomas esporádicos, são na maioria das vezes solitários, maiores que 20 mm e localizados no pâncreas. Quando não apresentam evidência de disseminação metastática, sua remoção cirúrgica está indicada. Já os tumores que aparecem no contexto da NEM-1, estão localizados mais comumente no duodeno e são tipicamente pequenos, menores 20 mm e múltiplos⁷. Nesses casos, devido à natureza multifocal dos tumores, a ressecção cirúrgica não está indicada devido à impossibilidade de cura. Porém, quando há o padrão de crescimento mais agressivo, uma opção seria a ressecção das lesões que excedem 20 mm^{7,19}.

Dessa forma, no contexto da NEM-1, a terapia medicamentosa é o padrão atual de tratamento para a maioria dos pacientes. Antes do desenvolvimento de uma terapia eficaz de supressão ácida, a maior morbidade e mortalidade da ZES estavam relacionadas a complicações da doença ulcerosa péptica, como hemorragia digestiva alta. O desenvolvimento de inibidores da bomba de prótons (IBP), resultou em uma diminuição importante desses eventos e evitou a necessidade de gastrectomia²². Os IBP bloqueiam efetivamente a secreção ácida ligando-se irreversivelmente e inibindo a ATPase de hidrogênio e potássio na superfície luminal da célula parietal.

Seguindo para os TNE-G tipo 3, devido ao potencial comportamento mais agressivo, a ressecção cirúrgica mais radical, com gastrectomia total ou subtotal associada à linfadenectomia é o procedimento de escolha, principalmente para

aqueles pacientes que apresentam os critérios listados a seguir: evidência de metástase nodal ou a distância nos exames de estadiamento, índice de Ki-67 classificando como um tumor grau 3 (Ki67>20%), ou tamanho do diâmetro tumoral acima de 20 mm²⁰.

Entretanto evidências mais recentes, sugerem opções de tratamento menos invasivas em pacientes selecionados criteriosamente. Dentre as opções encontram-se a ressecção endoscópica ou a ressecção cirúrgica em cunha. Ainda não há um limite muito claro para indicar tais opções nos pacientes com TNE-G tipo 3¹².

Ainda nos casos de TNE-G tipo 3, a ressecção endoscópica aparenta ser mais apropriada naqueles pacientes com diâmetro tumoral menor ou igual a 10 mm, localizados e classificados como G1. Também pode ser uma opção em tumores maiores, com diâmetro menor que 15 mm e Ki-67 <10%, quando o risco de uma ressecção cirúrgica é alto^{12,20}.

Os demais pacientes G1, nos quais nos exames de estadiamento não foi evidenciado envolvimento linfonodal e que não se enquadram nos critérios listados acima, necessitam ser avaliados mais criteriosamente, quanto à profundidade de invasão, ao tamanho tumoral e à presença de invasão linfovascular. Podendo ser indicada com segurança a ressecção cirúrgica em cunha, naqueles pacientes G1, com tamanho menor que 20 mm, limitados à submucosa e sem evidência de invasão linfovascular^{12,17}.

Nos pacientes com TNE-G G2, devido ao grau tumoral ser um preditor de doença mais agressiva, a indicação de um tratamento menos invasivo ainda está em debate. Pode ser considerada ressecção cirúrgica em cunha com amostra linfonodal naqueles pacientes com tamanho tumoral medindo entre 10 e 20 mm, após uma seleção criteriosa e individualizada¹².

Na presença da doença metastática, as modalidades de tratamento devem ser individualizadas e realizadas através de uma abordagem multidisciplinar^{11,23}. Para os pacientes com doença metastática e potencialmente ressecável, a ressecção cirúrgica deve ser avaliada, pois pode prolongar o controle dos sintomas e do crescimento tumoral. Entretanto, mesmo com uma ressecção cirúrgica completa, a maioria dos pacientes pode apresentar recidiva de doença^{11,23}.

Sabe-se que grande parte dos pacientes com tumor neuroendócrino do trato gastrointestinal possui metástase hepática²³. Dessa forma, nos pacientes com doença irrisecável e predominantemente hepática, há algumas terapias locorregionais a

serem consideradas, como: citorredução cirúrgica, terapia ablativa com embolização ou ablação por radiofrequência¹⁵.

Na presença de doença metastática disseminada e irrissecável, o uso de SSA como terapia inicial é efetiva no controle dos sintomas e do crescimento tumoral. Está indicada para TNE-G G1 ou G2 com baixo Ki-67 (<10%) e com receptores de somatostatina positivos²⁹. Nos pacientes com Ki-67 alto, mas que possuem um baixo crescimento tumoral, essa terapia também pode ser efetiva.

O paciente que possui receptor de somatostatina e, apesar do tratamento com SSA, apresenta uma doença em progressão, a radioterapia com receptor de peptídeos (PRRT) usando um análogo de somatostatina radiomarcado (Lutécio-177) pode ser uma opção de tratamento²⁷. Mas ainda não há um consenso na literatura sobre o momento ideal para início dessa terapia.

Quando as terapias descritas acima não são uma opção, pela progressão apesar do seu uso ou alguma contraindicação, a terapia molecular direcionada, com everolimo, pode ser utilizada. Atua inibindo uma tirosina quinase (mTOR) que medeia a sinalização de diversas vias envolvidas no crescimento do tumor neuroendócrino³¹.

Pacientes com doença metastática em progressão, bem diferenciados com alto grau (G3) ou quando não há outra linha de tratamento, regimes de quimioterapia citotóxica com capecitabina, dacarbazina, fluorouracil, oxaliplatina e temozolamida podem ser considerados. Sendo preferível esquemas de capecitabina combinada com oxaliplatina ou temozolamida^{10,28}.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TNE-G, é uma neoplasia rara e heterogênea, que se subdivide em três grandes grupos a depender da patologia gástrica subjacente. Tipo 1, quando gastrite crônica atrófica está presente resultando em hipergastrinemia (tipo clínico mais indolente e comum, correspondendo 75-80% de todos TNE-G). Tipo 2, resultante da hipergastrinemia no contexto da SZE e NEM-1 (5% de todos TNE-G) e o Tipo 3 com lesões esporádicas, não associado a hipergastrinemia e usualmente mais agressivo (15-25% de todos TNE-G). Essa subdivisão leva a um melhor entendimento do manejo e prognóstico da doença.

O manejo dos pacientes também está relacionado a subdivisão em tipos clínicos. No tipo 1, como o prognóstico é usualmente favorável com um lento crescimento tumoral, o tratamento geralmente se baseia em ressecção endoscópica das lesões ou vigilância ativa, sem necessidade de intervenção imediata. A ressecção cirúrgica está reservada para casos com acometimento linfonodal ou características de alto risco (G2 “alto”, invasão linfo vascular, tamanho maior 20 mm).

Nos pacientes com TNE-G tipo 2, como se relacionam a SZE que pode ocorrer nos pacientes com NEM-1, o manejo envolve a localização e o tratamento do gastrinoma.

Para os pacientes classificados como TNE-G tipo 3, devido ao potencial comportamento mais agressivo, a ressecção cirúrgica mais radical, é o procedimento de escolha principalmente para aqueles pacientes que apresentam os critérios de alto risco. Entretanto evidências mais recentes, sugerem opções de tratamento menos invasivas em pacientes selecionados criteriosamente, mas ainda não há um limite muito claro para indicar tais opções nos pacientes com TNE-G tipo 3.

Um estudo com 50 pacientes, TNE-G tipo 3, mostrou que tumores com as seguintes características: tamanho menor que 20 mm, profundidade de invasão até camada submucosa e sem evidência de invasão linfovascular. Podem ser manejados via endoscópica de forma bem sucedida ¹⁴.

Dessa forma, o estudo mostrou que o TNE-G é uma neoplasia, que inclui diferentes subtipos com manejo e prognóstico distintos. Sendo necessário uma identificação correta do tipo clínico, do grau histológico e das patologias gástricas associadas. Para permitir uma melhor avaliação e oferecer condutas individualizadas, conforme a necessidade do paciente.

REFERÊNCIAS

1. VANOLI, A. *et al.* Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. **Neuroendocrinology**. Basel, Switzerland, v. 107, n. 2, p.114-126, 2018.
2. BOYCE, M *et al.* Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. **Br J Clin Pharmacol**, London, UK, v. 83, n. 3, p 466-475, 2017.
3. BURKITT, M.D.; PRITCHARD, D.M. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. **Aliment Pharmacol Ther**. Liverpool, UK, v. 24, n. 9, p. 1305-1320, 2006.
4. DIAS, A.R. *et al.* Gastric Neuroendocrine Tumor: Review and Update. **Arq Bras Cir Dig**, São Paulo, BR. V.30, n. 2, p. 150-154, 2017.
5. DÍEZ, M.; TEULÉ, A.; SALAZAR, R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. **Ann Gastroenterol**, Barcelona, Spain, v. 26 n. 1, p. 29-36, 2013.
6. DILLON, J.S. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **Surg Oncol Clin N Am**, Iowa, USA. v.29, n. 2, p. 165-183, 2020.
7. EPELBOYM, I.; MAZEH, H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. **Oncologist**, Oxford, UK. v.19, n. 1, p. 44-50, 2014.
8. EXARCHOU, K. *et al.* Endoscopic surveillance alone is feasible and safe in type I gastric neuroendocrine neoplasms less than 10 mm in diameter. **Endocrine**, Totowa, NJ, v. 78, n. 1, p. 186-196.
9. EXARCHOU, K. *et al.* New Developments in Gastric Neuroendocrine Neoplasms. **Curr Oncol Rep**, Liverpool, UK. v. 24, n. 1, p. 77-88, 2022.
10. FERRAROTTO R *et al.* Combination of Capecitabine and Oxaliplatin is an Effective Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors. **Rare Tumors**, São Paulo, BR. v. 5, n. 3, p. 121-125, 2013.
11. GLUCKMAN, C.R., METZ, D.C. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). **Curr Gastroenterol Rep**, Philadelphia, PA, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0684-7>. Acesso em 04/04/2024.
12. HIRASAWA, T.; YAMAMOTO, N.; SANO, T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. **Dig Endosc**, Richmond, Australia, v. 33, n. 3, p. 408-417, 2021.
13. JORDAN, P.H.; BARROSO, A.; SWEENEY, J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. **J Am Coll Surg**, Chicago, Il, v.199, n. 4, p. 552-555, 2004.

14. KWON, Y.H. *et al.* Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. **World J Gastroenterol**, Pleasanton, CA, v. 19, n. 46, p. 8703-8708, 2013.
15. MACHAIRAS, N. *et al.* Currently available treatment options for neuroendocrine liver metastases. **Ann Gastroenterol**, Athens, Greece, v. 34, n. 2, p. 130-141, 2021.
16. NAGTEGAAL, I. *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. **Histopathology**, Oxford, UK, v. 76, n. 2, p. 182-188, 2020.
17. MIN, B.H. *et al.* Clinicopathological features and outcome of type 3 gastric neuroendocrine tumours. **Br J Surg**, Oxford, UK, v. 105, n. 11, p. 1480-1486, 2018.
18. NIKOU, G.C.; ANGELOPOULOS, T.P. Current concepts on gastric carcinoid tumors. **Gastroenterol Res Pract**, Athens, Greece, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/287825>. Acesso em: 04/02/2024.
19. NORTON, J.A. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, Stanford, USA, v. 19, n. 5, p. 799-805, 2005.
20. PANZUTO, F. *et al.* European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. **J Neuroendocrinol**. Bergen, NO. v. 35, n. 3, p. 1-15, 2023.
21. PAPE, U.F. *et al.* Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. **Endocr Relat Cancer**, Bristol, UK, v. 15, n. 4, p. 1083-1097, 2008.
22. QUATRINI, M. *et al.* A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: effects of surgical and medical treatments on long-term survival. **J Clin Gastroenterol**, Philadelphia, PA, v. 39, n. 5, p. 376-380, 2005.
23. RIIHIMÄKI M *et al.* The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. **Int J Cancer**, New York, NY, v. 139, n. 12, p 2679-2686, 2016.
24. RINZIVILLO, M. *et al.* Usefulness of 68-Gallium PET in Type I Gastric Neuroendocrine Neoplasia: A Case Series. **J Clin Med**, Basel, Switzerland, v. 11, n. 6, p. 1641, 2022.
25. ROSSI, R.E. *et al.* Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-1 gastric carcinoids: A systematic review and meta-analysis. **United European Gastroenterol J**, London, UK, v. 8, n. 2, p. 140-147, 2020.
26. SATO, Y. *et al.* Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. **World J Gastroenterol**, Pleasanton, CA, v. 22, n. 30, p. 6817-6828, 2016.

27. STROSBURG, J.R. *et al.* ^{177}Lu -Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol**, Oxford, UK, . v. 22, n. 12, p. 1752-1763.
28. STROSBURG, J. *et al.* The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **Front Horm Res**, Basel, Switzerland, v. 44, p. 239-247, 2015
29. STROSBURG, J., KVOLS, L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **World J Gastroenterol**, Pleasanton, CA, v. 16, n. 24, p. 2963-2970, 2010..
30. YANG, Z.; TANG, L.H.; KLIMSTRA, D.S. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. **Am J Surg Pathol**, Philadelphia, PA, v. 35, p. 853, 2011.
31. YAO, J.C. *et al.* RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. **Lancet**, London, UK, v. 387, n. 10022, p. 968-977, 2016