



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 16 • Março 2011

Tumores Neuroendócrinos: Requisitos Mínimos para o Diagnóstico Clínico

Ana Paula Santos

Assistente Graduada de Endocrinologia (IPO-Porto), Mestre em Oncologia (ICBAS/IPOP/Thomas Jefferson University),
Coordenadora do Grupo de Estudos de Tumores Neuroendócrinos (GE-TNE) da SPEDM

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos do tubo digestivo, embora continuem a ser raros, quintuplicaram a sua incidência nos últimos 30 anos, havendo cada vez mais certezas de que se trata de um aumento real e não apenas de um aumento de detecção derivado do apuramento da acuidade diagnóstica. Impõe-se por isso a sua divulgação, quer na comunidade médica, quer junto das populações, alertando para os sintomas, que embora na sua maioria sejam inicialmente vagos, podem sugerir o diagnóstico perante um elevado índice de suspeição. O estabelecimento e a divulgação de requisitos mínimos para um diagnóstico clínico é um dos primeiros passos para uma abordagem uniforme e sistematizada destes tumores, permitindo o seu diagnóstico precoce e um tratamento atempado e mais eficaz.

Palavras-Chave: Neuroendócrinos, tumores, requisitos, clínicos

ABSTRACT

Although neuroendocrine tumors of digestive tract are still rare, their incidence had increased 5-fold in the last 30 years. It seems that this burden is real and not only secondary to the improvement of diagnostic skills. Therefore, it is important to promote them near the medical community and the population in general, alerting for the symptoms, that although they are initially vague, can lead to early detection if there is a high index of suspicion. Establishing minimal requirements for the clinical diagnosis can help to systematize and uniform the management of these tumors leading to a timely and correct treatment.

Keywords: neuroendocrine, tumors, clinical, requirements

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos do tubo digestivo (TNED) correspondem a cerca de 67,5% dos tumores digestivos e, embora continuem a ser considerados raros, quintuplicaram a sua incidência nos últimos 30 anos, havendo cada evidência crescente de que se trata de um aumento real, e não apenas de um aumento de detecção derivado do apuramento da acuidade dos exames diagnósticos e da atenção da comunidade médica para este tipo de tumores. A maioria localiza-se no intestino delgado (41,8%), recto (27,4%) e estômago (8,7%). Pela sua origem em células neuro-

endócrinas, têm a particularidade de poder segregar hormonas bioactivas, levando ao aparecimento de síndromes clínicas bem identificados e que podem muitas vezes sugerir a localização do tumor primitivo, quando o doente se apresenta, por exemplo, como metástases hepáticas de tumor neuroendócrino. No entanto, cerca 60% não apresenta secreção hormonal com tradução clínica, condicionando formas de apresentação tardia, partilhando com as neoplasias não endócrinas, sintomas como dor abdominal, hemorragia digestiva, anemia ou icterícia. O tempo que decorre desde o início dos sintomas e o diagnóstico pode atingir os 5-8 anos, o que implica que este é



efectuado quando a doença se encontra avançada. O comportamento biológico e o respectivo prognóstico destes tumores depende, para além da localização da secreção hormonal, do estágio na altura do diagnóstico (TNM ENETS/AJCC) e do grau de diferenciação estabelecido pelos critérios da OMS.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CARCINÓIDE

A nomenclatura de tumor carcinóide foi abandonada pela classificação da OMS por colocar graves problemas de precisão e levar a confusões no diagnóstico. Actualmente, o termo carcinóide refere-se apenas ao quadro clínico que resulta da hipersecreção de peptídeos derivados da serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) pelas células tumorais, responsáveis pela síndrome carcinóide (SC). A serotonina (Fig.1) é sintetizada a partir do triptofano através do seu precursor, o 5-hidroxitriptofano (5-HPT), que é subsequentemente metabolizado a ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). As manifestações da síndrome carcinóide podem variar consoante a localização do tumor primário. Se o tumor primitivo estiver localizado em órgãos embriologicamente derivados do intestino anterior (*foregut*), como o pulmão, o estômago, o duodeno e o pâncreas, as suas células são deficientes na enzima L-aromatase- aminoácido-descarboxilase, segregando predominantemente metabolitos intermediários como o 5-HPT e também histamina, dopamina, ACTH, substância P, neurotensinas, prostaglandinas, calcitreínas e taquicininas. Neste caso a apresentação clínica ocorre de uma forma "atípica". Quando o tumor se localiza nos órgãos derivados do chamado intestino médio como o jeuno e íleon (*midgut*) a cascata de metabolismo da serotonina é completa, levando à síndrome carcinóide típica, sobretudo quando existem metástases hepáticas incapazes de degradar os peptídeos em excesso na circulação (Fig.1). Tipicamente, os sintomas podem manter-se inespecíficos durante anos, interpretados como "cólon irritável", apresentando já metastização à distância quando o quadro clássico se manifesta.

Os Sintomas

FLUSHING

O *flushing* é o sintoma que mais frequentemente ocorre nesta situação (94%). As suas características variam consoante a localização do tumor primário. Nos TNE derivados do intestino médio, o *flushing* é geralmente fugaz, ocorre episodicamente, tem cor rósea, atinge predominantemente a face, e é desencadeado pela ingestão de alimentos ou fármacos produtores de tiramina, um precursor da serotonina. Nos tumores derivados do intestino anterior, que não metabolizam completamente o triptofano, o *flushing* é persistente, de cor violácea, atinge a face e a parte superior do tronco, não depende da ingestão de fármacos ou alimentos e associa-se a talangiectasias.

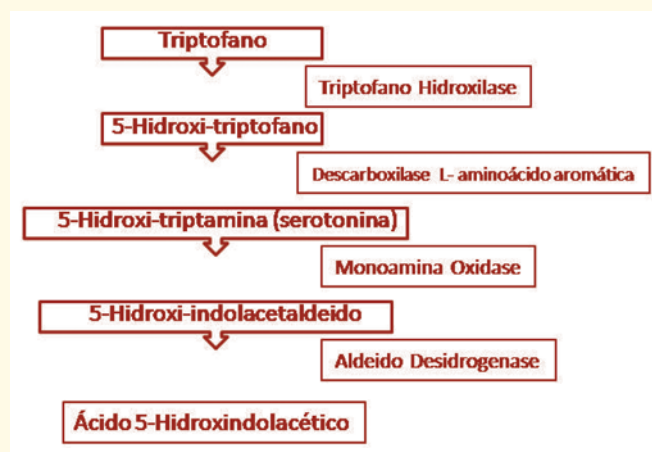


Fig. 1 – Síntese e Metabolismo da Serotonina

O principal problema que se coloca no diagnóstico é sobretudo, a distinção com os fogachos da menopausa mas, enquanto nesta etapa da vida o *flushing* se acompanha de perspiração, nos TNE é "seco".

Outras hipóteses são de considerar como o carcinoma medular da tiróide (CMT), as crises epiléticas ou de pânico, a mastocitose, a estenose mitral, reacções de hipersensibilidade a drogas ou fármacos, policitemia vera e carcinoma de células renais, que impõem um diagnóstico diferencial. Mais recentemente, nos



doentes submetidos a *by pass* gástrico pela cirurgia da obesidade, é frequente a síndrome de hipoglicemia pancreatogénica não insulínica (SHPN), com sintomas que podem também colocar problemas de diagnóstico.

DIARREIA

A diarreia está presente em 78% dos doentes na altura do diagnóstico, tendo características que a diferenciam de outras causas de diarreia crónica. As fezes são líquidas resultando de hipersecreção e aumento da motilidade intestinal, pelo que ocorre em jejum e durante a noite e responde apenas parcialmente aos anti-diarreicos habituais. Coloca-se o diagnóstico diferencial, sobretudo com a Doença Inflamatória Intestinal (DII), mas também com o VIPoma, o Gastrinoma e o carcinoma medular da tiróide (CMT).

CARDIOPATIA

Embora a cardiomiopatia carcinóide esteja presente em 53% dos doentes, tem sido uma manifestação pouco valorizada. Caracteriza-se por espessamento fibroso do endocárdio valvular, sobretudo à direita, sendo a valvulopatia mais frequente a regurgitação tricúspide. Parece correlacionar-se com os níveis de 5-HIAA, e é um factor de prognóstico, já que cerca de metade dos doentes com SC morrem de insuficiência cardíaca. Todos os doentes com SC devem efectuar um ecocardiograma e, em casos seleccionados em que a doença possa ser controlada, ser submetidos a valvuloplastia previamente à cirurgia abdominal, com o objectivo de reduzir a morbilidade e mortalidade peri-operatória.

OUTROS SINTOMAS

A dor abdominal é frequente (50%), intermitente e em cólica, podendo em situações agudas, corresponder a oclusão ou evaginação intestinal. O aparecimento de talangiectasias na face, edemas periféricos e broncospasmo são, como referido previamente, característicos dos tumores originários do intestino anterior. A deficiência de niacina pode levar ao aparecimento de pelagra em 5% dos casos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE GASTRINOMA

O gastrinoma é o segundo tumor funcionante mais frequente e pode ser esporádico ou hereditário, neste caso associado à síndrome MEN1 (Hiperparatiroidismo, TEPs e adenoma da hipófise) em 25-35% dos casos. A probabilidade de um doente com esta síndrome ter gastrinomas é de 25%. Localizam-se mais frequentemente no chamado triângulo do gastrinoma (cabeça do pâncreas e 2ª porção do duodeno), embora também possam localizar-se ao corpo e cauda do pâncreas. Quando associados à MEN 1 são múltiplos e de muito pequenas dimensões (<1 cm), confinados à sub-mucosa, pelo que a sua detecção é muito difícil, quer através dos exames radiológicos, quer durante a cirurgia. Apesar das suas reduzidas dimensões, apresentam-se metastizados para o fígado em cerca de 50% dos casos e, para o osso em 12%.

Os Sintomas

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) é a forma de apresentação da doença, tanto na forma esporádica como hereditária, secundária ao excesso de produção de gastrina e ácido clorídrico pelo(s) tumor(es) e traduz-se pela presença de lesões ulceradas na mucosa do estômago e duodeno, embora também possam ocorrer no duodeno distal e jejuno. A diarreia é o segundo sintoma mais frequente (50-65%), podendo acompanhar, anteceder ou ocorrer posteriormente à doença ulcerosa. O refluxo gastro-esofágico com azia e disfagia está presente em 10-60% dos casos. Raramente (6%), a forma de apresentação é uma síndrome de Cushing devido à secreção ectópica de ACTH, estes casos com pior prognóstico.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE INSULINOMA

O insulínoma é o TEP mais frequente (70-75%), sendo benigno em 80% dos casos. É geralmente esporádico (90%), associando-se à NEM 1 em apenas 4-5% dos doentes. É geralmente solitário, hipervasculoso, com dimensões < 2cm (90%) e < 1 cm (30%).



A sintomatologia decorre da hipersecreção de insulina, prevalecendo o aparecimento de hipoglicemias (glicemia < 40 mg/dL). A tríade de Whipple clássica (sintomas de hipoglicemia, confirmação de glicemia < 40 mg/dL e que alívio com a ingestão de alimentos) mantem-se fundamental para o diagnóstico.

Os Sintomas

Ao contrário das hipoglicemias por excesso de insulina no diabético, em que os sintomas são predominantemente adrenérgicos (trémulo, taquicardia, sudorese, fome), no hiperinsulinismo do insulinoma, pelo carácter insidioso da instalação do quadro clínico, a sintomatologia é predominantemente neuroglicopénica (cefaleias, letargia, desorientação, visão turva, discurso incoerente e, em casos extremos parésia, convulsões e coma), levando por vezes a interpretações erradas, que confundem a sintomatologia com quadros psiquiátricos. As hipoglicemias ocorrem fundamentalmente em jejum e são desencadeadas muitas vezes pelo exercício. É absolutamente necessário excluir a ingestão sub-reptícia de sulfonilureias que também levam a um aumento da insulinemia e do peptídeo-C.

TNE PANCREÁTICOS FUNCIONANTES RAROS

Os TEPs funcionantes raros incluem o VIPoma (2%), o Glucagonoma (1%), o Somatostatina (1%), o carcinóide (1%), o GRFoma (<1%) e o ACTHoma. Destes, os VIPomas (10%), os Somatostatinas (50%), os GRFomas e os ACTHomas podem ter localização extra-pancreática, sobretudo no duodeno e jejuno. São volumosos na altura do diagnóstico, mais de 50% encontram-se metastizados (sobretudo os Glucagonomas) e cerca de 15-30% encontra-se associado à NEM 1 (sobretudo os Somatostatinas (45%) e os GRFomas).

Os Sintomas

O VIPoma é o mais frequente dos TEPs raros, localizando-se geralmente na cauda do pâncreas, em-

bora possa ter localização ectópica na supra-renal, retroperitoneu, pulmão, mediastino e jejuno. Em crianças podem ter origem neural, sob a forma de ganglioblastomas, ganglioneuromas e neuroblastomas, envolvendo sobretudo os gânglios linfáticos pelo que têm um comportamento mais benigno. Podem ser multifocais e raramente associar-se à NEM 1. Na síndrome de Verner-Morrisson (Watery-Diarrhea Syndrome), a diarreia é secretora, aquosa e profusa (3-30 litros/dia), podendo alterar profundamente o estado geral por desidratação. Acompanha-se de hipocalcemia grave e acidose metabólica por perda de potássio e bicarbonato. Consequentemente surgem sintomas de letargia, arritmias e mesmo, paragem respiratória. O diagnóstico diferencial da diarreia deve considerar, para além do abuso de laxantes, outros tumores neuroendócrinos já referidos. Em 50% dos casos surge diabetes mellitus ligeira e em 20% *flushing*.

O Glucagonoma é um tumor derivado das células α pancreáticas, geralmente localizado na cauda do pâncreas, cujo sinal patognomónico é o eritema necrolítico migratório. Os sintomas cutâneos começam como pequenas lesões eritematosas nas virilhas, estendendo-se posteriormente ao períneo, membros inferiores e região peri-oral; formam vesículas e ulceram podendo infectar (candidíase ou infecção por estafilococcus aureus). Outros sintomas característicos são a diabetes ligeira de início recente, a caquexia de rápida progressão e os fenómenos tromboembólicos. Outras manifestações dermatológicas consistem em glossite, estomatite e queilite.

A tríade diagnóstica do Somatostatina inclui a diabetes ligeira de início recente, a esteatorreia e a litíase biliar, causada pela chamada síndrome inibitória (efeito supressor da somatostatina sobre as outras hormonas e na motilidade e absorção intestinal). Apesar de poderem ocorrer no pâncreas, a maioria localiza-se no duodeno. Encontram-se frequentemente associados à neurofibromatose tipo 1 e ao feocromocitoma, sugerindo uma endocrinopatia hereditária.

Os ACTHomas e os GRFomas são ainda mais raros e apresentam-se como síndromes de Cushing e acromegalia, respectivamente.



Podem ainda ocorrer TEPs produtores de neurotensina, PTH, calcitonina, enteroglucagon, CCK, GIP, LH, GRP e Ghrelina.

TNE NÃO FUNCIONANTES E PPOMAS

Os TNE não funcionantes e os PPomas são tumores que apesar de poderem produzir hormonas e peptídeos intestinais, não causam síndromes clínicas porque aqueles são biologicamente inactivos. Crescem lentamente, atingindo grandes dimensões na altura do diagnóstico e a sintomatologia deve-se fundamentalmente ao efeito de massa, causando dor abdominal, icterícia, alteração do estado geral, massa palpável ou hemorragia digestiva e anemia ferropénica. Os PPomas podem ocasionalmente provocar sintomas, tais como diarreia, diabetes mellitus e alterações do estado geral.

O LABORATÓRIO

Actualmente, os marcadores de referência para o diagnóstico e seguimento dos TNE são fundamentalmente a Cromogranina A (CgA) o 5-HIAA. No entanto, o 5-HIAA é apenas específico dos TNE derivados do intestino médio, encontrando-se elevado sobretudo nos tumores do intestino delgado (superior a 70%) e derivados do intestino anterior (cerca de 30%). Nos tumores derivados do intestino posterior (colón e recto), os níveis de 5-HIAA são geralmente normais. Portanto, perante um TNE de origem desconhecida com 5-HIAA elevado, a localização mais provável é o íleon e o jejuno.

Marcadores Gerais

A NSE (neuron specific enolase) é um biomarcador actualmente pouco usado, uma vez que se revelou pouco específico dos TNE, já que não está localizada nos grânulos secretores. A CgA (conjuntamente com a CgB) pertence à família da graninas encontra-se armazenada nos grânulos secretores. Está

elevada em cerca de 99% nos carcinomas neuroendócrinos (CaNE), sobretudo derivados do intestino médio. Pensava-se então, que tinha sido encontrado o marcador ideal nesta doença. No entanto, sabe-se actualmente que não é um marcador universal para os TNE, já que existem numerosas condicionantes que afectam a interpretação dos resultados. Por um lado, não está elevada nos tumores benignos na NEM1; por outro lado, pode estar falsamente elevada na insuficiência hepática e renal, com o uso de IBPs e na HTA. Os métodos de doseamento são variáveis e com sensibilidades diferentes, pelo que há que ter atenção quando se comparam resultados de diferentes laboratórios. Além disso, está inibida nos doentes sob análogos da somatostatina, pelo que o seu doseamento deve ser feito sempre na mesma altura do ciclo após a injeção, de modo a poder monitorizar a resposta terapêutica e detectar eventual progressão tumoral. O valor da CgB e da pancreastatina, um derivado da CgA que parece envolver menos falsos positivos e correlacionar-se melhor com a doença hepática.

Marcadores Específicos

ÁCIDO 5-HIDROXI-INDOLACÉTICO (5-HIAA)

O 5-HIAA é o marcador por excelência da SC. É doseado na urina de 24 horas por HPLC após a suspensão (pelo menos 24 horas antes do início da colheita e durante a colheita) de alimentos ricos em serotonina e triptofano como bananas, ananás, pêra abacate, nozes, beringelas, café e chá (caféina), e fármacos como o paracetamol, naproxen, fluoracilo (falsos positivos) e levodopa/metidopa, aspirina, fenotiazinas (falsos negativos).

GASTRINA

Os gastrinomas segregam gastrina, não apenas a gastrina 17, mas também a progastrina, a gastrina 34 e os terminais-C, pelo que o diagnóstico de gastrinoma é efectuado através do doseamento da gastrina sérica basal (GSB). Esta deve ser doseada em todos os doentes com úlcera péptica (UP) *Helicobacter Piloni*



(HP) negativa. No entanto, o diagnóstico diferencial é actualmente difícil, uma vez que os doentes com UP estão geralmente medicados com inibidores da bomba de protões (IBPs) ou antagonistas H₂, que ao inibirem a secreção gástrica de HCL, provocam uma elevação da secreção de gastrina pelo antro, por um mecanismo de *feed-back*. Os níveis de cromogranina A (CgA) podem estar igualmente falsamente elevados. Por esse motivo, os IBPs devem ser suspensos 5-7 dias antes do doseamento com cuidadosa monitorização do aparecimento de hemorragia digestiva e/ou sintomatologia de perfuração da UP. Outro diagnóstico diferencial de hipergastrinemia importante é a gastrite atrófica auto-imune (GAI), que muitas vezes se associa a tumores endócrinos gástricos tipo 1 (TEG 1). Nestes casos, a biopsia da mucosa fúndica na EDA é essencial uma vez que, enquanto na GAI, existe atrofia da mucosa com infiltrado linfoplasmocitário, na SZE, as pregas da mucosa estão hipertrofiadas. A presença de anticorpos anti-célula parietal gástrica e anti factor intrínseco, característicos da anemia perniciosa é um dado laboratorial importante para estabelecer o diagnóstico. Outras situações associadas a um aumento da GSB são a insuficiência renal, obstrução gástrica, síndromas das células G antrais, síndrome do intestino curto e retenção do antro gástrico. Nos casos em que permanece a dúvida, ou seja, quando a GSB é 200-1000 pg/mL, não associada a atrofia gástrica ou positividade para HP, o teste de estimulação com secretina (2UI/kg em bolus) deve ser usado para estabelecer o diagnóstico. Uma resposta superior a 200 pg/mL sugere a presença de um gastrinoma em 90% dos casos.

INSULINA

O diagnóstico laboratorial de insulinoma baseia-se nos seguintes parâmetros: glicemia venosa < 40 mg/dl; insulina concomitante $\geq 6 \mu\text{U/L}$; ausência de corpos cetónicos (β -hidroxibutirato $\leq 2,7 \text{ nmol/L}$), proinsulina $\geq 5 \text{ pmol/L}$ e ausência de sulfonilureias no sangue/urina. Nos casos de forte suspeita clínica em que não se consegue demonstrar o hiperinsulinismo endógeno, o teste de jejum prolongado (72 horas)

é o *gold standard* para demonstrar a incapacidade de inibir a secreção de insulina face a uma hipoglicemia provocada.

VIP, GLUCAGON, SOMATOSTATINA, ETC.

A confirmação diagnóstica dos TEPs raros é efectuada através do doseamento laboratorial dos peptídeos intestinais, que devem ser pedidos por rotina, embora baseados na suspeição clínica.

Níveis de Glucagon superiores a 50 pmol/L associados a tumores pancreáticos confirmam o diagnóstico, podendo haver co-secreção concomitante de VIP e gastrina. Num doente com uma massa pancreática e sintomatologia suspeita, VIP e somatostatina elevados são fortemente sugestivos de VIPoma e Somatostatina, respectivamente, embora nas fase iniciais o VIPoma possa acompanhar-se de níveis normais de VIP. A suspeita de um ACTHoma ou GRFoma surge geralmente quando, perante um doente com clínica de síndrome de Cushing ou acromegalia, o estudo para localização do tumor sugere localização ectópica.

Quadro I – Quando suspeitar de um Tumor Neuroendócrino

1. Diarreia Crónica (secretora) \pm hipocalcemia
2. Flushing
3. Insuficiência tricúspide sem causa aparente
4. Hipoglicemia em doente não diabético
5. Diabetes ligeira a moderada + massa pancreática
6. UP duodenal recorrente
7. Lesões cutâneas migratórias + alt. estado geral \pm tromboembolismo
8. Lítíase biliar + DM + massa pancreática
9. Acromegalia / Sind. Cushing de origem ectópica (hipocalcemia)
10. Sínd. NEM1 ou familiares portadores de mutação gene MEN1
11. Todos os indivíduos com neoplasia do pâncreas cujo estado geral é desproporcionalmente bom relativamente à gravidade da doença



CONCLUSÃO

Pela sua heterogeneidade em termos de localização e diversidade na sua forma de apresentação, o diagnóstico clínico dos tumores neuroendócrinos do tubo digestivo é extremamente complexo. No entanto o conhecimento aprofundado do comportamento biológico destas neoplasias cada vez menos raras, permite combinar as peças do *puzzle*, de modo a obter uma identificação precisa do padrão de secreção, da localização do tumor primário o que, associado a um estadiamento e classificação da OMS precisos, leva a uma correcta abordagem terapêutica. No entanto, alguns dados permitem colocar a hipótese de TNED com algum grau de suspeição: doentes com diarreia

crónica predominantemente nocturna, sobretudo se associada a hipocalcemia; *flushing* não associado hiper-sudorese; insuficiência tricúspide sem causa aparente; hipoglicemia em jejum em doente não diabético; diabetes ligeira a moderada de início recente em indivíduos sem factores de risco; UP recorrente, sobretudo se localizada no duodeno; lesões cutâneas migratórias associadas a depauperação do estado geral e fenómenos de tromboembolismo; litiase biliar em doente com massa pancreática, acromegalia ou síndrome de Cushing de origem ectópica, NEM1 ou familiares portadores de mutação gene MEN1 e, em todos os indivíduos com neoplasia do pâncreas cujo estado geral é desproporcionalmente bom relativamente à gravidade da doença (Quadro I).

BIBLIOGRAFIA

Ana P. Santos, M. Portocarrero, R. Martins, J. Couto, A. P. Barbosa, C. Sanches, I. Azevedo, T. Amaro, L. Bastos, M. J. Sousa, R. Silva, I. Torres. Tumores Neuroendócrinos do Tubo Digestivo: Casuística do IPO do Porto. Rev Port Endoc Diabetes Metabol 2009;8(4): 15-26.

Joy E.S. Ardill, MRCPATHA, Thomas M. O'Dorisio. Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Tumors of the Enteropancreatic Tract: Application to Diagnosis, Monitoring Disease, and as Prognostic Indicators. Endoc Metabol Clin North Am 2010; 39(4):697-878. Parte superior do formulário

Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Rev. 2004 25(3):458-511.

Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. Virchows Arch. 2010 Jun;456(6):595-7.

O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, Hyrdel R, Nikou G, Krenning E, Vullierme MP, Caplin M, Jensen R, Eriksson B; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. Neuroendocrinology. 2006;84(3):189-95.

Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/ carcinomas. Neuroendocrinology. 2006;84(3):158-64.

Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. Pancreas. 2010; 39(6):713-34.

Contacto

DR.^a ANA PAULA SANTOS
ap_santos_58@sapo.pt

