

Tumores neuroendócrinos gastroduodenais: perfil epidemiológico dos pacientes de um hospital universitário

Gastroduodenal neuroendocrine tumors: epidemiological profile of patients at a university hospital

Everton José Moreira Rodrigues^{1,2}.

Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro^{1,2}.

Maria Carolina Nunes Albano de Meneses^{1,2}.

Maria Tereza Oliveira Pereira Santos¹.

Vivian Glória Coutinho da Silva¹.

José Huygens Parente Garcia^{1,2}.

Gustavo Rêgo Coêlho^{1,2}

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza^{1,2}

Ana Rosa Pinto Quidute^{1,2,3}

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

3 Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Fortaleza, Ceará, Brasil.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

RESUMO

Objetivo: Traçar o perfil epidemiológico dos portadores de tumores neuroendócrinos gástricos e/ou duodenais de um hospital universitário. **Metodologia:** Análise retrospectiva dos casos de tumores neuroendócrinos gástricos e/ou duodenais diagnosticados entre janeiro/2010 e fevereiro/2022. Os dados sociodemográficos, características tumorais e doenças associadas foram coletados por meio dos registros de laudos anatomopatológicos e de imuno-histoquímica, laudos de endoscopias e revisão de prontuários dos pacientes selecionados. **Resultados:** Foram identificados 52 pacientes, sendo 75% do sexo feminino. A idade média foi 57 ± 14 (30-86) anos. O sítio mais frequente de tumor neuroendócrino foi o estômago (78.8%), sendo 94.4% dos tumores gástricos graduados como G1 (baixo grau) ou G2 (grau intermediário) e 4.9% como G3 (alto grau); dos tumores duodenais (17.3%), 100% foram graduados como G1 ou G2. A taxa de positividade de *H. pylori* foi de 44%, e não houve associação entre presença da infecção e maior gravidade dos tumores gástricos ou duodenais. Quanto às doenças associadas, 38.5% (n = 20) tinham gastrite atrófica; 25% (n = 13) tinham hipotireoidismo primário e 17% (n = 9) tinham neoplasia endócrina múltipla tipo 1. **Conclusões:** Observamos predomínio de associação com gastrite atrófica e hipotireoidismo primário, sendo tumores de baixa agressividade predominantes no sexo feminino.

Palavras-chave: Neoplasias Gastrointestinais. Tumores Neuroendócrinos. Gastrite Atrófica. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1.

ABSTRACT

Objective: To trace the epidemiological profile of patients with gastric and/or duodenal neuroendocrine tumors in a university hospital. **Methodology:** Retrospective analysis of cases of gastric and/or duodenal neuroendocrine tumors diagnosed between January/2010 and February/2022. Sociodemographic data, tumor characteristics and associated diseases were collected through the records of anatomopathological and immunohistochemical reports, endoscopies reports and review of medical records of selected patients. **Results:** 52 patients were identified, 75% female. Mean age was 57 ± 14 (30-86) years. The most common site of neuroendocrine tumor was the stomach (78.8%), with 94.4% of gastric tumors graded as G1 (low grade) or G2 (intermediate grade) and 4.9% as G3 (high grade); of duodenal tumors (17.3%), 100% were graded as G1 or G2. The *H. pylori* positivity rate was 44%, and there was no association between the presence of infection and greater severity of gastric or duodenal tumors. As for associated diseases, 38.5% (n = 20) had atrophic gastritis; 25% (n = 13) had primary hypothyroidism and 17% (n = 9) had type 1 multiple endocrine neoplasia. **Conclusions:** We observed a predominance of association with atrophic gastritis and primary hypothyroidism, with low aggressiveness tumors predominating in females.

Keywords: Gastrointestinal Neoplasms. Neuroendocrine Tumors. Gastritis, Atrophic. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.

Autor correspondente: Ana Rosa Pinto Quidute, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-275. Telefone: +55 85 3366-8033. E-mail: arquidute@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 07 Mar 2023; Revisado em: 23 Dez 2023; Aceito em: 21 Fev 2024.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) surgem a partir de diferentes tipos de células que compõem um sistema endócrino difuso presente em diversos órgãos do corpo.¹ Tais tumores são mais frequentes no aparelho digestório (70%) e no trato respiratório (20%).²

Os TNEs representam de 1% a 2% de todas as neoplasias malignas do trato gastrointestinal.^{3,4} Entre os TNEs gastrointestinais, a localização mais comum é no estômago, enquanto os tumores duodenais correspondem a apenas 2% a 3% de todos os casos.⁵

Os TNEs foram, inicialmente, descritos como raros, mas sua incidência vem aumentando nos últimos anos, provavelmente devido ao maior acesso a exames complementares de diagnóstico.⁶

Os TNEs gástricos surgem a partir das células enterocromafins (ECLs) produtoras de histamina da mucosa gástrica, cuja liberação é estimulada pela gastrina.⁷ Eles podem ocorrer em três contextos distintos: 1) associados a gastrite atrófica crônica (tipo 1); 2) associados a NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla tipo 1) e a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) (tipo 2); 3) esporádicos (tipo 3).^{1,8}

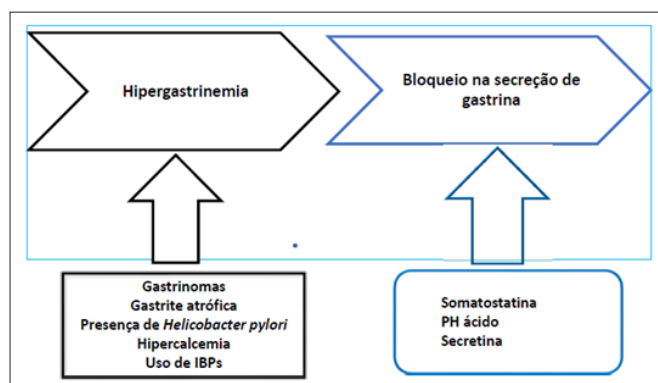
TNEs gástricos tipo 1 correspondem ao tipo mais comum, representando 70-80% dos casos de neoplasias neuroendócrinas gástricas, e ocorrem mais frequentemente em mulheres.^{5,9} Eles estão associados a hipergastrinemia secundária a gastrite atrófica crônica (frequentemente autoimune) e hiperplasia de ECLs, e costumam ser assintomáticos.^{1,7,8,9} Normalmente, ao diagnóstico, estão associados a outras doenças autoimunes como hipotireoidismo primário autoimune, diabetes mellitus tipo 1, vitiligo, anemia perniciosa. Laboratorialmente, observa-se gastrina sérica elevada e, com frequência, baixo nível sérico de vitamina B12.¹⁰ Do ponto de vista endoscópico, apresentam-se como pequenas lesões polipoides (<1-2cm) associadas à atrofia de mucosa gástrica.⁸ Em geral, têm comportamento pouco agressivo e bom prognóstico.¹¹

TNEs gástricos tipo 2 representam entre 5 e 6% de todos os casos de TNEs gástricos, acometendo igualmente homens e mulheres.⁹ Esses tumores também estão associados a hipergastrinemia (assim como os TNEs gástricos tipo 1), mas neles a produção de gastrina é extragástrica (na maior parte dos casos, a partir de um gastrinoma duodenal) (Figura 1).^{9,12} Ocorrem, quase que exclusivamente, em pacientes com SZE/NEM-1.⁸ Em geral, são tumores pequenos (<1cm), múltiplos, localizados em fundo e corpo; a taxa de sobrevivência em 5 anos é de cerca de 60% a 75%.⁹ Pacientes com esses tumores podem apresentar dor abdominal e diarreia como parte da SZE.¹³

TNEs gástricos tipo 3 representam entre 15 e 20% de todos os TNEs gástricos, e são mais comuns em indivíduos do sexo masculino.⁵ São tumores esporádicos (não hereditários), sem

associação com hipergastrinemia ou hiperplasia de ECLs.⁹ Em geral, são tumores únicos, grandes e infiltrativos, sendo, em alguns casos, ulcerados, podendo estar presentes em qualquer local do estômago.^{8,9} Em mais de 50% dos casos, metástases já estão presentes no momento do diagnóstico.¹

Figura 1. Condições clínicas e mecanismos fisiológicos envolvidos na secreção de gastrina.



Fonte: Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 May 15;29(10):1055-68

Outro subtipo de TNE gástrico, o tipo 4, tem sido descrito.¹³ Esse tipo de tumor não é derivado das ECLs, mas sim proveniente de outras células endócrinas do estômago, como aquelas que produzem serotonina e gastrina.¹⁴ Tendem a ter um curso bastante agressivo e podem estar localizados em qualquer local do estômago.

O diagnóstico definitivo do TNE gástrico é realizado através de exame histopatológico. Biópsias devem ser coletadas tanto das lesões quanto da mucosa gástrica, sendo duas amostras do antro e quatro amostras do corpo para pesquisa de atrofia e de *H. pylori*.¹³ Na análise imuno-histoquímica, as células tumorais são coradas positivamente para cromogranina A e sinaptofisina.¹⁵

Após confirmação diagnóstica, deve-se avaliar o subtipo do TNE gástrico através de alguns exames laboratoriais e pesquisa de doenças associadas. Gastrina sérica deve ser obtida em todos os casos. A avaliação de anticorpos anti-célula parietal e anti-fator intrínseco, dosagem sérica de vitamina B12 e determinação da função tireoidiana auxiliam no diagnóstico do TNE gástrico tipo 1.¹³ O diagnóstico do TNE gástrico tipo 2 também se baseia na história clínica e familiar e requer dosagem de PTH e cálcio sérico. O diagnóstico do TNE gástrico tipo 3 é realizado pela exclusão dos tipos 1 e 2.

TNEs duodenais são tumores indolentes quando comparados aos carcinomas.⁷ A maioria está localizada na primeira ou segunda porção do duodeno, com 20% deles

ocorrendo na região periampular.⁹ Apesar da detecção de vários hormônios gastrointestinais em TNEs duodenais, 90% desses tumores não são funcionais, sendo detectados incidentalmente em exames endoscópicos.¹⁶

De acordo com a classificação mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019, as neoplasias neuroendócrinas do trato digestivo são divididas em tumores neuroendócrinos bem diferenciados (sendo esses graduados em G1 ou baixo grau, G2 ou grau intermediário e G3 ou alto grau) e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (são todos de alto grau); há, ainda, a categoria de neoplasias mistas neuroendócrinas - não neuroendócrinas (MiNENS).^{17,18}

A infecção por *H. pylori* é o principal fator de risco do câncer gástrico (adenocarcinoma e seus precursores: gastrite atrófica crônica → metaplasia intestinal → displasia de baixo grau → displasia de alto grau). No que diz respeito ao desenvolvimento de TNEs gástricos causados pela infecção por *H. pylori*, é um evento considerado raro, mas tem sido descrito em animais e, mais raramente, em humanos.^{15,19,20,21}

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos nacionais com relação aos tumores neuroendócrinos. Há informações limitadas a respeito dos TNEs gástricos e duodenais que ocorrem no país.^{14,22,23,24}

Assim, nosso estudo teve por objetivo traçar o perfil epidemiológico dos portadores de tumores neuroendócrinos gástricos e/ou duodenais de um hospital universitário localizado na cidade de Fortaleza, Ceará. Os objetivos secundários do estudo foram: medir a frequência e apontar as características dos fatores de risco conhecidos desses tumores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e retrospectivo em que houve o levantamento dos casos de TNEs gástricos e/ou duodenais diagnosticados entre janeiro/2010 e fevereiro/2022 no Hospital Universitário Walter Cantídio. Participaram da análise pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (número CAAE 57715522400005045). A pesquisa foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki com as suas modificações (*Bull World Health Organ* 2001; 79:373-374).

Realizou-se uma pesquisa dos termos “TNE”, “carcinoide” e “neuroendócrino” nos laudos dos exames anatomopatológicos presentes no sistema de registro de exames hospitalares denominado “Master” do referido hospital, compreendendo o período de janeiro/2010 a fevereiro/2022. Desse levantamento, foram obtidos um total de 75 pacientes portadores de tumores neuroendócrinos de sítios diversos. Os pacientes que apresentavam TNEs de outros sítios (que não estômago e/ou duodeno) foram excluídos (n = 22). Os pacientes incluídos no estudo (n = 53) foram aqueles que apresentaram TNEs gástricos e/ou

duodenais; eles tiveram seus prontuários, laudos de exames endoscópicos e laudos de imuno-histoquímica verificados, com registro das informações encontradas. Um dos pacientes foi excluído do estudo, pois apresentava um TNE de intestino delgado cuja localização exata não pôde ser determinada (se, de fato, era um tumor duodenal), ficando o estudo com um total de 52 pacientes.

O diagnóstico dos TNEs gástricos e duodenais foi realizado através de exame endoscópico ou como achados incidentais de peças cirúrgicas. As variáveis analisadas foram: idade atual (idade no período do estudo), idade ao diagnóstico do TNE, sexo, presença de doenças associadas ao diagnóstico de TNE (gastrite atrófica, hipotireoidismo primário, diabetes mellitus, NEM 1), presença de *H. pylori*, grau de diferenciação tumoral e gradação tumoral.

Em nosso estudo, classificamos os TNEs gástricos associados a gastrite atrófica (evidenciada no histopatológico) como tipo 1; também classificamos como tipo 1 aqueles com presença de comorbidades frequentemente associadas (como hipotireoidismo primário) e/ou com presença de metaplasia intestinal na mucosa gástrica (evidenciada no histopatológico). Nos pacientes portadores de NEM 1, os TNEs gástricos foram classificados como do tipo 2. Naqueles que foram suficientemente investigados e em que doenças associadas foram descartadas, a classificação foi do tipo 3. Por fim, os tumores dos pacientes em que não se pôde constatar uma adequada investigação a respeito das comorbidades não foram enquadrados em nenhum dos tipos (TNE gástrico não especificado).

Os TNEs do nosso estudo foram graduados baseando-se na classificação da OMS de 2019, segundo a qual o grau do tumor refere-se à taxa proliferativa das células neoplásicas, medida pelo índice mitótico (contagem de mitoses em 10 campos de grande aumento, que correspondem a 2mm², obtido através do estudo histopatológico) e/ou pelo índice Ki-67 (determinado através do estudo imuno-histoquímico da amostra histológica).^{17,18,25} Tumores com índice mitótico < 2 mitoses/2mm² ou índice Ki-67 < 3% são categorizados como G1 (baixo grau); aqueles com índice mitótico = 2-20 mitoses/2mm² ou Ki-67 = 3-20% são categorizados como G2 (grau intermediário); já aqueles com índice mitótico > 20 mitoses/2mm² ou Ki-67 > 20% são categorizados como G3 (alto grau).^{17,18}

A pesquisa de *H. pylori* foi realizada através do teste da urease e/ou da biópsia gástrica durante os exames endoscópicos.

Foi realizada análise estatística descritiva, com cálculos de médias e desvios padrão para distribuição normal dos dados, ou mediana. Os dados categóricos foram analisados através de teste exato de Fisher. Para a realização de todos os procedimentos estatísticos foi utilizado o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, USA*) e o programa GraphPad Prism 5.0, e o nível de significância estatística adotado foi de p < 0,05.

RESULTADOS

Foram identificados 52 pacientes, dos quais 75% (n = 39) eram do sexo feminino. A idade média no período do estudo foi de 57 ± 14 anos, com idades variando de 30 a 86 anos. Já a idade média ao diagnóstico do tumor foi de 53 ± 14 anos, com idades variando de 23 a 79 anos.

Em termos de localização do tumor, encontramos 78.8%

(n = 41) dos pacientes com TNEs gástricos e 17.3% (n = 9) com TNEs duodenais, além de dois pacientes (3.8%) apresentando, simultaneamente, TNE gástrico e duodenal. As características dos portadores de TNEs gástricos que foram classificados em tipos 1, 2, 3 e aqueles não especificados, além dos TNEs duodenais, foram descritas nas Tabelas 1 e 2. Observamos no nosso estudo dois casos de diagnóstico síncrono de TNE gástrico (ambos tinham tumor do tipo 2) e TNE duodenal, sendo ambos os pacientes portadores de NEM-1.

Tabela 1. Características da população estudada.

Variáveis	N	Tipo de TNE							Valor p ²
		Total ¹	Duodenal, N=9 ¹	Gástrico tipo 1, N=25 ¹	Gástrico tipo 2, N=3 ¹	Gástrico tipo 3, N=10 ¹	Gástrico NE, N=3 ¹	Gástrico tipo 2 + Duodenal, N=2 ¹	
Idade atual	50	57 ± 14 (55)	58 ± 14 (59)	59 ± 14 (55)	55 ± 12 (60)	58 ± 14 (63)	52 ± 9 (55)	35 ± 7 (35)	0.392
Sexo	52								0.313
F		39 (75%)	8 (89%)	20 (80%)	1 (33%)	7 (70%)	2 (67%)	1 (50%)	
M		13 (25%)	1 (11%)	5 (20%)	2 (67%)	3 (30%)	1 (33%)	1 (50%)	
Idade ao diagnóstico	51	53 ± 14 (52)	54 ± 13 (54)	55 ± 15 (52)	52 ± 12 (58)	52 ± 15 (59)	48 ± 12 (52)	33 ± 8 (33)	0.496
<i>H. pylori</i> associada?	43								0.229
Não		24 (56%)	4 (67%)	14 (56%)	3 (100%)	2 (33%)	1 (100%)	0 (0%)	
Sim		19 (44%)	2 (33%)	11 (44%)	0 (0%)	4 (67%)	0 (0%)	2 (100%)	
Doenças associadas									
NEM 1	52	9 (17%)	4 (44%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	<0.001
Gastrite atrófica	52	20 (38%)	0 (0%)	20 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Hipotireoidismo	52	13 (25%)	1 (11%)	11 (44%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	0.043
DM 2	52	6 (12%)	0 (0%)	4 (16%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0.797
Achado ocasional ou por endoscopia?	47								0.603
EDA		44 (93.6%)	8 (89%)	23 (96%)	3 (100%)	6 (86%)	2 (100%)	2 (100%)	
Ocasional		3 (6.4%)	1 (11%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	
Serviço	51								0.448
Endócrino/Gastro		29 (57%)	6 (67%)	13 (52%)	3 (100%)	4 (44%)	1 (33%)	2 (100%)	
Outros		22 (43%)	3 (33%)	12 (48%)	0 (0%)	5 (56%)	2 (67%)	0 (0%)	
Imuno-histoquímica	52								0.946
Não		23 (44%)	3 (33%)	11 (44%)	1 (33%)	5 (50%)	2 (67%)	1 (50%)	
Sim		29 (56%)	6 (67%)	14 (56%)	2 (67%)	5 (50%)	1 (33%)	1 (50%)	
Grau de diferenciação	47								0.155
G1		32 (68%)	6 (67%)	18 (78%)	2 (67%)	4 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	
G2		12 (26%)	3 (33%)	5 (22%)	1 (33%)	2 (25%)	1 (50%)	0 (0%)	
G3		2 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Gástrico: G2, Duodenal: G1		1 (2.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	

Legenda: 1. Média ± Desvio Padrão (Mediana); n (%); 2. Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher.

Tabela 2. Frequências dos tumores gástricos e duodenais do estudo.

Tipo de TNE	N=52
Duodenal	9 (17%)
Gástrico tipo 1	25 (48%)
Gástrico tipo 2	3 (5.8%)
Gástrico tipo 3	10 (19%)
Gástrico tipo 2 + Duodenal	2 (3.8%)
Gástrico não especificado	3 (5.8%)

No que concerne às doenças associadas, 38% (n = 20) dos pacientes tinham gastrite atrófica (todos eles eram portadores de TNEs gástricos tipo 1); 12% (n = 6) tinham diabetes mellitus tipo 2; 25% (n = 13) tinham hipotireoidismo primário; 17% (n = 9) tinham NEM 1. Houve associação entre hipotireoidismo primário e TNE gástrico tipo 1 (p = 0.027). Também houve associação entre gastrite atrófica e hipotireoidismo primário (p = 0.048). Não houve associação entre gastrite atrófica e diabetes mellitus tipo 2. Entre os nove pacientes portadores de NEM-1, seis eram do sexo feminino, e a idade média ao diagnóstico foi de 45,6 ± 13 anos.

A pesquisa de *H. pylori* foi realizada em 43 pacientes da nossa amostra (no momento da realização das endoscopias que levaram ao diagnóstico dos tumores neuroendócrinos), sendo a taxa de positividade encontrada de 44%. No grupo dos TNEs gástricos tipo 1, a positividade para *H. pylori* foi de 44%, enquanto nos portadores de TNEs gástricos tipo 3, essa taxa foi de 67%. Entre os portadores de TNEs gástricos tipo 2, nenhum apresentou *H. pylori*. Não houve associação entre a presença da bactéria e maior gravidade (representada pela graduação tumoral pela IHQ e/ou anatomopatológico) dos TNEs gástricos da nossa amostra (p = 0.276).

Com relação ao método de diagnóstico dos TNEs em nosso estudo, 94% (n = 49) foram diagnosticados durante a realização de Endoscopia Digestiva Alta, enquanto apenas 6% (n = 3) foram identificados como achados incidentais no exame anatomopatológico de peças cirúrgicas.

Em relação ao grau de diferenciação, 98% (n = 51) dos pacientes do nosso estudo tinham tumores bem diferenciados (categorizados como tumores neuroendócrinos bem diferenciados da classificação da OMS 2019), e apenas um paciente apresentou um carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado. Já em termos de graduação tumoral (foi determinada em 47 pacientes, dos quais 29 realizaram análise de imuno-histoquímica e exame histopatológico e 18 fizeram apenas exame histopatológico), as graduações nos diferentes subtipos de TNE gástrico estão representadas na Tabela 1. Já entre os TNEs duodenais (todos os nove casos foram graduados), 67% (n = 6) foram G1, 33% (n = 3) foram G2 e nenhum caso foi G3. Dois pacientes eram portadores de

TNEs gástrico e duodenal, simultaneamente, sendo que em um deles ambos os tumores eram G1, e no outro o tumor gástrico era G2 e o duodenal era G1.

57% dos pacientes do estudo (n = 29) eram acompanhados nos serviços de Endocrinologia e/ou Gastroenterologia, 43% (n = 22) eram acompanhados em outros serviços do hospital, e houve um paciente em que não foi possível determinar em que serviço era acompanhado. O percentual de realização de imuno-histoquímica entre os pacientes acompanhados nos serviços de Endocrinologia e/ou Gastroenterologia foi de 76%, ao passo que entre aqueles acompanhados em outros serviços, esse percentual foi de 24% (p = 0,002).

DISCUSSÃO

As frequências dos tipos de TNEs gástricos (tipos 1, 2 e 3) encontradas em nossa amostra são condizentes com as relatadas na literatura.^{5,9}

Em relação aos TNEs duodenais, encontramos no nosso estudo uma maior prevalência no sexo feminino (89%), o que difere do descrito na literatura, em que o predomínio é de homens na sexta década de vida.⁵

A chance de ocorrência simultânea de tumores neuroendócrinos gástricos e duodenais é baixa, de acordo com a literatura.²⁶ Os dois pacientes da nossa amostra que se encaixam nessa situação são portadores de NEM 1, entidade raramente descrita nas casuísticas mundiais e que costuma se associar a lesões neuroendócrinas múltiplas.¹⁰ A idade média ao diagnóstico do tumor dos pacientes portadores de NEM 1 do nosso estudo (n = 9) contribuiu para a diminuição na média de idade ao diagnóstico da população total estudada (NEM 1 costuma se manifestar em jovens).

A respeito da graduação tumoral, a maioria dos TNEs do nosso estudo eram de baixo grau (G1) ou grau intermediário (G2), com apenas dois casos (4.3%) de tumores de alto grau (G3), os quais eram TNEs gástricos do tipo 3 (subtipo descrito como de maior agressividade), sendo que um deles era um carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (o único caso em todo o estudo) e o outro era uma neoplasia

neuroendócrina bem diferenciada. Mesmo dentro desse grupo (de TNEs gástricos do tipo 3), os tumores de alto grau representaram apenas 25% do total (entre os que foram graduados), ou seja, 75% deles eram G1 ou G2. Em cinco pacientes do nosso estudo, a graduação tumoral não pôde ser determinada, devido à ausência do índice mitótico no exame histopatológico e à não realização de análise imuno-histoquímica.

Em nossa casuística, 44% (n = 23) dos pacientes não realizaram imuno-histoquímica, o que pode ser decorrente da ausência de solicitação dessa importante avaliação pelo médico assistente. Constatamos que aqueles pacientes acompanhados nos serviços de Endocrinologia e/ou Gastroenterologia tiveram um percentual de ausência de imuno-histoquímica de 24%, ao passo que aqueles acompanhados em outros serviços do hospital apresentaram um percentual de ausência de 76%, diferença estatisticamente significativa (p=0,002). Esse dado pode ser explicado devido ao fato de os serviços de Endocrinologia e Gastroenterologia serem os serviços de referência no acompanhamento de pacientes portadores de TNEs gastroduodenais.

As limitações encontradas no estudo foram: não obtenção da análise imuno-histoquímica de todos os participantes (23 pacientes não realizaram essa análise); não obtenção da graduação tumoral de todos os participantes (não foi determinada em 5 pacientes, devido a não realização de análise imuno-histoquímica e à ausência de indicação do índice mitótico nos estudos histopatológicos desses pacientes); não obtenção integral de todas as variáveis do

estudo, seja por falha de registro nos prontuários, seja por perda de seguimento de alguns pacientes (não foi possível a determinação da idade no período do estudo de dois pacientes, nem a idade ao diagnóstico do tumor de um paciente, nem a presença ou ausência de *H. pylori* de nove pacientes).

CONCLUSÃO

Em nossa casuística, observamos predomínio do sexo feminino e idade mais precoce de diagnóstico. Houve associação entre gastrite atrófica e hipotireoidismo primário, e os tumores foram predominantemente de baixa agressividade. A solicitação de imuno-histoquímica é baixa no nosso meio, sendo os serviços de referência no acompanhamento desses pacientes portadores de TNEs gástricos e duodenais responsáveis pelas maiores taxas de solicitação.

Podemos observar que o diagnóstico de TNE gástrico é um alerta para outras doenças associadas, entre elas o hipotireoidismo primário, e o achado síncrono com lesão duodenal deve ser um alerta para a possibilidade de NEM-1.

Observamos uma taxa alta de positividade para a pesquisa de *H. pylori* em tumores gástricos tipo 3, o que merece atenção durante o seguimento desses pacientes.

Novos estudos envolvendo o acompanhamento da nossa casuística ajudarão a entender o comportamento dessas neoplasias e as suas doenças associadas.

REFERÊNCIAS

1. Sok C, Ajay PS, Tsagkalidis V, Kooby DA, Shah MM. Management of Gastric Neuroendocrine Tumors: A Review. *Ann Surg Oncol*. 2024 Mar;31(3):1509-1518.
2. Karakus E, Helvacı A, Ekinci O, Dursun A. Comparison of WHO 2000 and WHO 2010 classifications of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(1):81-7.
3. Uppin MS, Uppin SG, Sunil CS, Hui M, Paul TR, Bheerappa N. Clinicopathologic study of neuroendocrine tumors of gastroenteropancreatic tract: a single institutional experience. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(1):139-47.
4. Dalenback J, Havel G. Local endoscopic removal of duodenal carcinoid tumors. *Endoscopy*. 2004;36(7):651-5.
5. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):791-807.
6. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics. *Histopathology*. 2007;50(1):30-41.
7. Averbach M, Ferrari AP Junior, Segal F, Ejima FH, Paulo GA, Fang HL, et al. Tratado Ilustrado de Endoscopia Digestiva. 1. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2018. 862p.
8. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 11. ed. Amsterdam: Elsevier; 2020. 2488p.
9. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010;42(8):664-71.
10. Dias AR, Azevedo BC, Alban LB, Yagi OK, Ramos MF, Jacob CE, et al. Gastric Neuroendocrine Tumor: Review And Update. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(2):150-4.
11. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-51.
12. Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. Review article: strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger–Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(10):1055-68.

13. Carvão J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Libânio D. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Focused Review and Practical Approach for Gastroenterologists. *GE Port J Gastroenterol.* 2021;28(5):336-348.
14. Pizzol AC, Linhares E, Gonçalves R, Ramos C. Tumores Neuroendócrinos do Estômago: Série de Casos. *Rev. Bras. Cancerol.* 2010;56(4):453-61.
15. Antonodimitrakis P, Tsolakis A, Welin S, Kozlovacki G, Oberg K, Granberg D. Gastric carcinoid in a patient infected with *Helicobacter pylori*: a new entity? *World J. Gastroenterol.* 2011;17(25):3066–8.
16. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005;19(5):675-697.
17. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.
18. Rafique Z, Qasim A, Zafar A, Ali S, Chughtai AS, Atiq A. Clinicopathological Features of Neuroendocrine Tumors in Gastroenteropancreatic Tract: A Single Center Study. *Cureus.* 2022;14(7):e27384.
19. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Fiocca R. Proton pump inhibitors, enterochromaffin-like cell growth and *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993;7(Suppl 1):25-31.
20. Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter.* 2002;7(6):390-7.
21. Serio G, Dell'Anna A, Debenedittis A, Stasi E, Cascarano MA. Gastric neuroendocrine tumor with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 75:361–6.
22. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics.* 2011;66(10):1671-5.
23. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Corbett CEP, Iriya K, Kobata CHP, Sakai P, et al. Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(1):21-8.
24. Younes RN; GETNE (Grupo de Estudo de Tumores Neuroendócrinos). Neuroendocrine tumors: a registry of 1000 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2008;54(4):305–7.
25. Yang Z, Goldberg RM, Shah S. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system [Internet]. 2022. [Acesso em: 19 dec 2022] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-classification-and-grading-of-neuroendocrine-neoplasms-arising-in-the-digestive-system#H440387125>.
26. Saiote J, Ramos G, Santos L, Dias A, Bentes T, Barreiras J. Tumores neuroendócrinos gástricos e duodenal simultâneos. *J Port Gastreterol.* 2012;19(2):95-8.

Como citar:

Rodrigues EL, Carneiro FO, Meneses MC, Santos MT, Silva VG, Garcia JH, et al. Tumores neuroendócrinos gastroduodenais: perfil epidemiológico dos pacientes de um hospital universitário. *Rev Med UFC.* 2025;65(1):e85060.