

Tumor neuroendócrino de reto: relato de caso

Rectal neuroendocrine tumor: case report

IZABELA MENDES BIAZI,¹ FERNANDO SPINOSA SESTI²

RESUMO

Introdução e objetivo: O tumor neuroendócrino de reto é uma patologia rara que apresenta incidência de 0,86 por 100.000 habitantes. Cerca de 50% dos pacientes não apresenta sintomas específicos e sua lesão é semelhante a pólipos intestinais, sendo, a única opção de cura, a completa ressecção da lesão ainda localizada. O presente relato tem por objetivo apresentar uma neoplasia rara e ressaltar a importância de seu diagnóstico e ressecção precoces, sendo por muitas vezes diagnosticado apenas em colonoscopias de rotina ao acaso. **Relato de caso:** Paciente de 40 anos, feminina, apresentando há três meses quadro de azia acompanhada de epigastralgia e dor abdominal difusa de fraca intensidade, sem outras comorbidades. Realizada endoscopia com hérnia hiatal e esofagite erosiva leve. A colonoscopia evidenciou lesão submucosa de 1 a 1,5 centímetro. Como tratamento foi realizada a mucosectomia e o laudo anatomopatológico de tumor neuroendócrino de reto grau 1. Paciente realizou

exames laboratoriais e tomografia computadorizada de abdome, sendo normais, e colonoscopia de controle após três meses com completa cicatrização do local e sem novas lesões. **Conclusão:** Quanto mais precoce é o diagnóstico, melhor é o estadiamento da lesão, podendo ser feito o tratamento apenas com ressecção endoscópica, apresentando ótimo prognóstico. Deve-se conhecer as características e classificações deste tipo de tumor que prevalece no trato gastrointestinal para melhor abordagem diagnóstica e terapêutica do paciente.

Unitermos: Tumor Neuroendócrino, Reto, Colonoscopia.

ABSTRACT

Introduction and Aim: The rectal neuroendocrine tumor is a rare pathology present in scale of 0,86 per 100.000 in habitants. About 50% of the cases do not

1. Residente de Clínica Médica do Hospital Regional de Presidente Prudente - São Paulo. 2. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia, Professor e Mestre na Área pelo HSPE-FMO (Hospital do Servidor Público Estadual) - São Paulo. **Endereço para correspondência:** Izabela Mendes Biazi - Av. Angelo Corghi, 1142 - Martinópolis - SP - CEP: 19500-000/ **e-mail:** iza_biazi@hotmail.com. **Recebido em:** 22/10/2015. **Aprovado em:** 15/03/2016.

present specific symptoms. The lesion looks like an intestinal polyps. The only option of the guaranteed cure is the complete resection of the localized lesion. The present report has an objective to present one rare neoplasm and to highlight the importance of the diagnosis and the precosis resection. The tumor is diagnosis most of the times, only in a routine colonoscopy. **Case report:** 40-years-old female patient, presenting by 3 months heartburn, with epigastralgia and low intensity of diffuse abdominal pain, without others comorbidity. It was realized one endoscopy showing one hernia hiatal and low erosive esophagitis. The colonoscopy showed submucosal lesion with 1 to 1,5 centimeters. For the treatment it was accomplished a mucosectomy and a pathology report of a rectal neuroendocrine tumor with degree one. Patient realized laboratory exams and abdominal computerized tomography. The result was normal and control colonoscopy after 3 months with completed healing of the local and no new lesions. **Conclusion:** The more precosis the diagnosis better the staging of the lesion, it may be realized the treatment only with the endoscopy resection and presents good prognosis. Must know the characteristics and classifications about this type of tumor that prevails at the intestinal tract for the better approach diagnosis and therapeutic.

Keywords: Neuroendocrine Tumor, Rectal, Colonoscopy.

INTRODUÇÃO

O tumor neuroendócrino (TNE) foi descrito pela primeira vez por Lubarsch, em 1888, quando, no íleo distal de dois pacientes, foram encontrados múltiplos tumores neuroendócrinos em autópsias por ele realizadas.¹

O sistema neuroendócrino é formado por células endócrinas e neuronais que compartilham das mesmas características, principalmente por expressarem simultaneamente marcadores comuns e secretarem substâncias como hormônios, neurotransmissores ou neuropeptídeos. As características dos tumores originários deste sistema dependem do seu sítio de origem, podendo ou não secretar substâncias funcionais. O principal sítio tumoral é representado pelo trato gastrointestinal.²⁻⁴

Neoplasias neuroendócrinas são consideradas raras e representam apenas 0,49% de todos os tumores malignos. Os TNE de reto, de acordo com o Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (2004), possuíam taxas de incidência de 0,86 por 100.000 habitantes, representando 27% do total dos TNE do trato gastrointestinal. A faixa etária média de diagnóstico é de 56 anos, não havendo prevalência significativa por sexo ou raça e nem relação com hereditariedade.⁶ Aproximadamente 50% dos TNE de reto não apresentam sintomas específicos,⁷ sendo por muitas vezes o diagnóstico efetuado através de colonoscopias ou sigmoidoscopias realizadas para investigação de queixas intestinais inespecíficas.^{6,8}

Muitas vezes, a lesão inicial é interpretada primeiramente apenas como um pólipó benigno devido à semelhante aparência macroscópica, sendo efetuado o diagnóstico após os exames, histopatológico e imunohistoquímico.³ A única opção de cura é a completa ressecção da lesão ainda localizada. O tipo de cirurgia baseia-se em vários fatores, tais como: o estado do paciente, o tamanho da lesão, a histologia e a invasão da camada muscular própria. O processo cirúrgico engloba desde a ressecção via endoscópica, cirurgia radical aberta ou tratamento paliativo quando instaladas metástases.^{4,6,8}

Metástases à distância já ao diagnóstico são pouco incidentes (1,7% a 8,1%) e, na maioria dos casos, a neoplasia encontra-se localizada. Quando presentes ocorrem preferencialmente no fígado, linfonodos, mesentério ou peritônio.^{4,6}

O presente relato tem por objetivo apresentar uma neoplasia considerada rara e ressaltar a importância de seu diagnóstico e ressecção precoces, visto que o tumor neuroendócrino de reto apresenta-se, na maioria dos casos, oligossintomático, podendo ser diagnosticado ao acaso em colonoscopias de rotina.

RELATO DE CASO

A.M.P., 40 anos, feminina, branca, casada, advogada e residente em Presidente Prudente/SP, compareceu à consulta médica eletiva em clínica gastroenterológica. Queixa e duração de azia há 3 meses.

Na história da moléstia atual, paciente referia pirose há aproximadamente três meses, de caráter intermitente e relacionada com alimentação, que lhe causava sensação de regurgitação ácida. Acompanhava de outros sintomas digestivos como epigastralgia, plenitude pós-prandial e dor abdominal tipo cólica, difusa, esporádica e de fraca intensidade. Apresentava constipação. Negou vômitos ou diarreia, negou sintoma extra-esofágico, como tosse crônica, rouquidão ou halitose. Não fazia uso de nenhuma medicação de rotina. Ao interrogatório dos demais sistemas, apresentava crises de ansiedade. De antecedentes pessoais, paciente negou doenças prévias e alergia medicamentosa. Nada digno de nota sobre antecedentes familiares.

Sobre seu histórico social e hábitos de vida, negou sedentarismo, negou tabagismo e etilismo e nunca fez uso de drogas ilícitas.

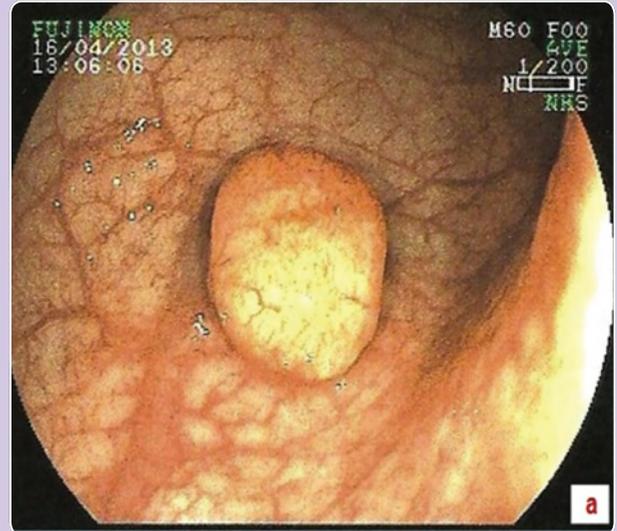
Ao exame físico paciente estava em bom estado geral, eutrófica, corada, hidratada, eupnéica, afebril, acianótica e anictérica. PA: 110/70mmhg, frequência de pulso: 80bpm, frequência respiratória: 14rpm. Ausculta cardíaca com bulhas rítmicas, normofonéticas em dois tempos e sem sopros. Ausculta respiratória com murmúrio vesicular presente, bilateral e simétrico sem ruídos adventícios. Abdomen atípico com ausculta de ruídos hidroaéreos presentes, percussão timpânica e dor difusa de fraca intensidade à palpação profunda com descompressão brusca indolor. Ausência de visceromegalias palpáveis. Extremidades sem edema, pulsos presentes e com boa perfusão periférica.

Hipótese diagnóstica: doença do refluxo gastroesofágico, esofagite, gastrite e desconforto abdominal a esclarecer. A conduta foi a realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia para melhor avaliação dos sintomas.

Na endoscopia apresentava hérnia hiatal por deslizamento de dois centímetros de extensão e esofagite erosiva leve. Diagnósticos compatíveis com a história clínica inicial.

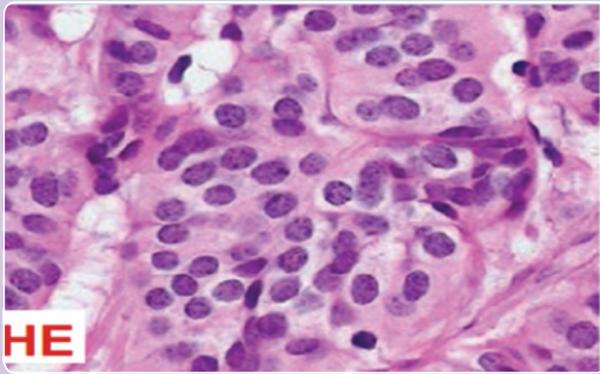
Na colonoscopia (figura 1), em nível de reto distal, evidenciou-se uma lesão submucosa elevada de 1 a 1,5 centímetro de diâmetro. Foi realizado o procedimento de mucosectomia endoscópica da lesão, a qual foi encaminhada para estudo anatomopatológico.

Figura 1: a) Colonoscopia evidenciando a lesão submucosa elevada; b) Local da lesão depois de realizada a mucosectomia endoscópica.

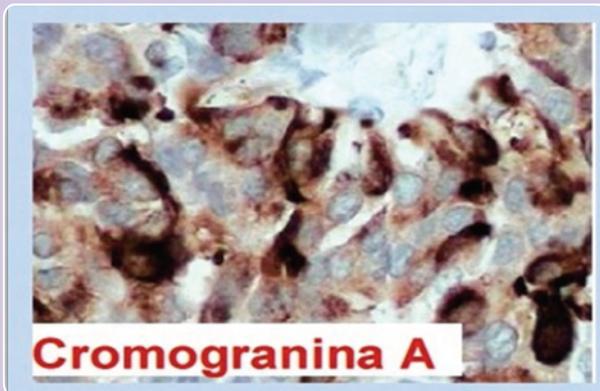


Fonte: Prontuário da paciente.

O laudo anatomopatológico evidenciou pela macroscopia, uma estrutura nodular ovalada de coloração amarelo-palha e tecido firme elástico. Na microscopia, os cortes corados com Hematoxilina-Eosina (HE) revelaram no fragmento colônico presença de neoplasia epitelial constituída de células ovais e cilíndricas com núcleos redondos de cromatina salpicada e citoplasma eosinofílico e granuloso (figura 2). A imunohistoquímica demonstrou positividade para marcadores como citoceratinas, sinaptofisina e cromogranina A (figura 3); o índice de proliferação celular avaliado pelo marcador Ki-67 foi de 1%.

Figura 2: Microscopia óptica corada com HE.

Fonte: Laudo anatomopatológico do prontuário da paciente.

Figura 3: Imunohistoquímica com o marcador Cromogranina A.

Fonte: Laudo anatomopatológico do prontuário da paciente.

O diagnóstico final da lesão, após marcadores específicos serem positivos, foi tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau I, baseado em critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os fatores histológicos desta lesão revelados pelo anatomopatológico de importância prognóstica estão evidenciados na Tabela 1. A classificação TNM para esse tumor foi T1N0M0.

Tabela 1: Fatores histológicos da lesão de importância prognóstica.

Tamanho	Cerca de 1,1cm
Extensão de infiltração	Infiltração até a submucosa
Contagem mitótica	0,7 mitoses/2mm ²
Índice Ki-67	1%
Necrose	Ausente
Invasão angio-linfática	Ausente

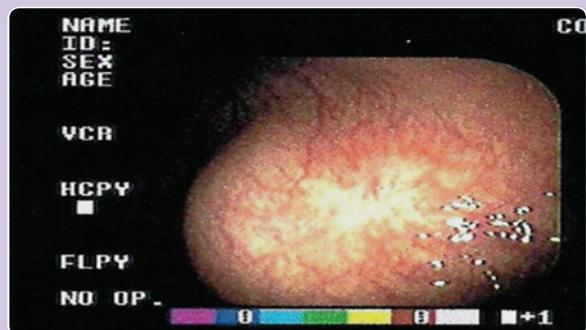
Fonte: Laudo anatomopatológico anexado no prontuário da paciente.

Os sintomas abdominais como o desconforto, dor difusa e a constipação permaneceram independentemente da ressecção do tumor, sendo a lesão um achado da colonoscopia. Esses sintomas intestinais foram interpretados como componentes da síndrome do intestino irritável (SII).

Diagnósticos definitivos: Hérnia hiatal por deslizamento de dois centímetros de extensão e esofagite erosiva leve por doença do refluxo gastroesofágico; Síndrome do Intestino Irritável; Tumor neuroendócrino de reto distal Grau 1 (OMS).

A paciente foi então medicada para tratamento da esofagite com Lansoprazol 30mg, uma vez ao dia em jejum, Brometo de Pinavério 100mg, duas vezes ao dia para controle dos sintomas da SII, e Sertralina 50mg, uma vez ao dia, para melhora das crises de ansiedade. Foi solicitada uma tomografia computadorizada de abdome total para descartar outras lesões ou invasões de outros órgãos, cujo resultado foi normal, e exames laboratoriais: hemograma com níveis de hemoglobina e hematócrito normais e uma discreta macrocitose, leucograma completo normal, glicemia de jejum: 97mg/dl, creatinina, TGO e TGP sem anormalidades, assim como o antígeno carcinoembrionário (CEA).

Para controle, foi realizada uma nova colonoscopia após 3 meses, evidenciando a completa cicatrização do local onde foi retirada a lesão (figura 4), sem novas áreas acometidas. Portanto, um exame sem anormalidades, podendo considerar a paciente curada após a completa ressecção do tumor que estava ainda localizado. Houve também melhora dos sintomas gastrointestinais de início após uso da medicação.

Figura 4: Completa cicatrização da porção do reto distal após 3 meses da ressecção da lesão.

Fonte: Prontuário da paciente.

Para seguimento da paciente propôs-se realizar nova colonoscopia após 6 meses, exames laboratoriais e de imagem para controle.

DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias derivadas das células cromafins ou células de Kulchitsky, que podem ser encontradas em todo o corpo, principalmente no trato gastrointestinal.⁵

A etiopatogenia do TNE de reto tem sua origem embrionária no intestino posterior, o mesmo local de origem de outros tumores neuroendócrinos de características semelhantes, como de colón esquerdo e trato geniturinário.^{5,6}

Em alguns casos, tais tumores podem produzir substâncias como glucagon e glicentina ou ainda serem capazes de sintetizar aminas biogênicas e hormônios característicos, entre eles um metabólito derivado da serotonina chamado 5 hidroxil-indol-acético (5-HIAA), incomum no TNE de reto e a cromogranina A, uma proteína de alto peso molecular secretada tanto em células neuroendócrinas normais quanto neoplásicas.^{4,5} Essa neoplasia neuroendócrina foi classificada pela OMS em 2010 de acordo com o critério histopatológico, podendo ser dividida em: tumor bem diferenciado (G1), tumor moderadamente diferenciado (G2) e tumor pouco diferenciado (G3), cada um com suas próprias características (tabela 2).⁹

Tabela 2: Classificação histológica de TNE proposta pela OMS.

	Bem diferenciado (Baixo Grau, G1)	Moderadamente diferenciado (Grau Intermediário, G2)	Pouco diferenciado (Alto Grau, G3)
Aparência	Células homogêneas pequenas e redondas	Não há descrição na literatura	Pleomorfismo celular
Taxa Mitótica	< 2	2 a 20	> 20
Índice Ki-67	< 3%	3-20%	> 20%
Necrose	Ausente	Não há descrição na literatura	Provável
	Sobrevida prolongada	Sobrevida intermediária	Sobrevida ruim

Fonte: KLIMSTRA, 2010.

Por serem considerados potencialmente malignos pela OMS, esses tumores também foram classificados em estágios da doença (TNE de colón e reto) (tabela 3), baseados no sistema TNM (tabela 4).¹⁰

Tabela 3: Estágios dos tumores neuroendócrinos de colón e reto.

Estágio	T - Tumor Primário	N - Linfonodos regionais invadidos	M - Metástase à distância
Estágio IA	T1a	N0	M0
Estágio IB	T1b	N0	M0
Estágio IIA	T2	N0	M0
Estágio IIB	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T4	N0	M0
Estágio IIIB	Qualquer T	N1	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: RINDI, 2007.

Tabela 4: Classificação TNM para TNE de colón e reto.

T - Tumor primário	
TX	Tumor primário não visualizável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor invade mucosa ou submucosa
T1a	Tamanho do tumor <1cm
T1b	Tamanho do tumor 1-2cm
T2	Tumor invade a muscular própria ou tamanho maior que 2cm
T3	Tumor invade a subserosa ou tecidos pericólicos ou periretais
T4	Tumor invade o peritônio visceral ou outros órgãos/estruturas
N - Invasão de linfonodos regionais	
NX	Invasão de linfonodos regionais não visível
N0	Sem invasão de linfonodos regionais
N1	Invasão de linfonodos regionais
M - Metástase à distância	
MX	Metástase à distância não visível
M0	Sem metástase à distância
M1 ^a	Metástase à distância

Fonte: RINDI, 2007.

Os tumores neuroendócrinos retais frequentemente são encontrados pequenos e em indivíduos assintomáticos. Algumas manifestações clínicas podem estar presentes

nos pacientes quando os tumores aumentam de tamanho. Assim, podem ser observados: mudança do hábito intestinal, sangramento retal, tenesmo, dor ou desconforto retal e perda de peso. Muitos pacientes ainda apresentam queixas como desconforto abdominal difuso, levando o médico a fazer o diagnóstico sem suspeita clínica específica.⁶

A síndrome carcinoide ocorre quando metabólitos de serotonina, prostaglandinas ou outros neuro-hormônios liberados pelo tumor chegam à circulação sistêmica sem serem metabolizados pelo fígado, sendo caracterizada por rubor cutâneo, telangiectasia venosa, diarreia, broncoespasmos, dispneia e lesões em valvas cardíacas. Manifesta-se somente em aproximadamente 10% dos pacientes com TNE de reto.^{4,5}

O diagnóstico de um TNE retal é, na maioria dos casos, feito acidentalmente após a realização de sigmoidoscopias ou colonoscopias. A lesão encontrada pode ter características peculiares como a forma polipoide sésil, endurecida, de localização submucosa e aspecto amarelado.¹ Usualmente, o local de acometimento encontra-se entre 4 e 20 centímetros da linha pectínea na parede anterior ou lateral.⁶

A lesão retal costuma ser interpretada como um pólipó benigno, podendo ser diagnosticada após criteriosa análise anatomopatológica da excisão endoscópica.³ Tanto a depressão da mucosa presente no centro da lesão quanto a ulceração são indicadores de alto potencial metastático.⁶

Outros exames complementares utilizados para diagnosticar o tumor são a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, as quais podem também ser realizadas para a busca de metástases e estadiamento. Além desses exames, pode-se realizar o enema opaco com bário, apesar desse último apresentar baixa sensibilidade para neoplasias colorretais.

Caso uma lesão seja detectada em algum dos exames citados anteriormente, convém-se realizar a colonoscopia, com posterior biópsia da amostra. A biópsia possibilitará a diferenciação do TNE de um adenocarcinoma.

O ultrassom de abdome não é recomendado para diagnosticar o tumor primário, mas será usado quando sus-

peitar-se de metástases, principalmente no fígado. A ultrassonografia transretal é um exame de imagem útil no estadiamento de tumores retais, visto que através dele pode-se avaliar o tamanho, a profundidade e a invasão de linfonodos regionais, auxiliando também na decisão terapêutica. A cintilografia com octreotídeo (Octreoscan) pode ser usada para doença metastática não visualizada anteriormente ou para investigar metástases, onde o TNE primário é desconhecido.^{4,6}

Entre os exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico estão a dosagem urinária do 5-HIAA (geralmente negativa no tumor retal) e a dosagem sérica da cromogranina-A, que se têm mostrado úteis no seguimento e avaliação da progressão da doença. A fosfatase ácida prostática encontra-se presente em 80 a 100% dos tumores neuroendócrinos retais podendo ser de grande valor no acompanhamento da doença.⁴

Durante o estudo anatomopatológico da lesão, evidencia-se uma morfologia celular com citoplasma granular e núcleo oval ou arredondado e poucas mitoses. Na imunohistoquímica, os TNE são sinalizados através de marcadores próprios: cromogranina A, sinaptofisina e a proteína Ki-67, sendo este último um marcador de proliferação celular e da atividade mitótica de grande importância no prognóstico.^{4,7}

As metástases à distância ocorrem principalmente para o fígado, linfonodos e ossos. Quando presentes, algumas manifestações clínicas podem estar associadas como dor abdominal em quadrante superior direito e hepatomegalia, letargia, anorexia, cansaço ou sintomas de carcinomatoses. O risco de metástases em tumores menores do que um centímetro é inferior a 3%, enquanto para tumores de um a dois centímetros encontra-se entre 10 a 15%. Lesões maiores do que dois centímetros possuem alto risco de desenvolverem metástases, chegando a aproximadamente 60%.⁸

Os fatores que favorecem o risco de metástases são o tamanho da lesão superior a dois centímetros, tumor grau 3 (OMS), pouco diferenciado, invasão da camada muscular própria, invasão linfática ou vascular, angiogênese, invasão neural, índice mitótico e índice Ki-67 altos elevados.⁶

O tratamento cirúrgico representa a única medida capaz de curar o TNE retal e o câncer de cólon. Há dois modos de realizá-lo: operação convencional como colectomias, ressecção anterior de reto ou amputação abdominoperineal; outra maneira é a ressecção local podendo ser endoscópica ou excisão local transanal. A conduta dependerá principalmente do tamanho, histologia e invasão local ou à distância.⁴

Tumores menores do que 10 milímetros apresentando margens livres, sem acometimento linfonodal e ausência de histologia compatível com tumor neuroendócrino grau três, podem ser tratados com ressecção local. Aqueles superiores a 20 milímetros e/ou com acometimento da camada muscular própria ou suspeita de infiltração linfonodal, podendo ser ainda já sintomáticos, são indicativos de cirurgia convencional aberta, dado o pior prognóstico e o alto risco de metastatização.

Tumores entre 10 e 20 milímetros devem ter uma abordagem individualizada, levando em consideração na conduta a idade e condição clínica do paciente, assim como a sua vontade. Na tentativa de preservação anal para decidir entre uma excisão local ou cirurgias abertas, há recomendação de uma conduta conservadora em tumores de até 15 milímetros, bem diferenciado e sem invasão angiolímfática ou metástases.⁴

Não há evidência de melhor resposta ao tratamento com terapia adjuvante após a cirurgia. A quimioterapia pode ser indicada em tumores pouco diferenciados com ressecção incompleta, sendo pouco eficiente em tumores de moderada ou boa diferenciação.

A síndrome carcinoide, quando presente, pode ser tratada com análogos de somatostatina. A metástase hepática irrissecável tem a opção da realização de ablação por radiofrequência ou quimioembolização hepática. A ressecção do tumor pode ser paliativa nos casos já metastatizados, a fim de se evitar obstrução intestinal ou complicações isquêmicas.^{6,7}

O seguimento do paciente é individualizado. A sobrevida em cinco anos de pacientes com TNE de reto de acordo com a SEER é de 75,2 a 88,3% e depende de vários fatores

como o tamanho, histologia ou estadiamento no momento do diagnóstico.^{4,6}

CONCLUSÃO

O tumor neuroendócrino de reto é uma neoplasia rara que pode ser assintomática, sendo por muitas vezes apenas diagnosticada em colonoscopias de pacientes com queixas inespecíficas e sem suspeita clínica.

A sua semelhança com pólipos retais, na maioria dos casos, só é diferenciada pelo laudo anatomopatológico e imuno-histoquímico. Quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico, melhor será o estadiamento da lesão. Dessa forma, o tratamento poderá ser feito apenas com a ressecção local endoscópica, apresentando ótimo prognóstico.

Deve-se, portanto, conhecer as características e classificações desse tipo de tumor que prevalece no trato gastrointestinal com a finalidade de se melhorarem as abordagens diagnóstica e terapêutica do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Manguieira PA, Fernandes GO, Primo CC, França MAV, Maia HP, Costa JHG. Tumor carcinoide de reto. *Rev Bras. Colo-proctol.* 2006 Jun; 26 (2): 162-167.
2. Alves JM, de Souza HP, Toneto MC, Reinehr D, Reichel CL, Gabiatti G. Tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal. *Rev. Col. Bras. Cir.* 1999 Out; 26 (5): 305-311.
3. Fernandes LC, Pucca L, Matos D. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2002 Mar; 48 (1): 87-92.
4. Cesar D, Zanatto RM, da Silva MV, Golçalves R, de Mello EL, de Jesus JP. Colon and rectum neuroendocrine tumors: experience of the National Cancer Institute in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 2013 Jan-Mar; 26 (1): 36-39.
5. Araujo NA, Pantaroto A, de Oliveira CT. Tumores neuroendócrinos: revisão de literatura. *Perspectivas Médicas*, 2012 Jan-Jun; 23 (1): 35-41.
6. Caplin M, Sundin A, Nilsson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimir F, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95 (2): 88-97.
7. Younes R, Badra C. Os tumores neuroendócrinos (carcinóides): aspectos gerais. *Prática Hospitalar.* 2009 Jun; 63 (11): 81-86
8. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated colon and rectum tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87 (1): 31-39.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010 Aug; 39 (6): 707-712.
10. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007 Oct; 451 (4): 757-762.