

**MORBIMORTALIDADE PERIOPERATÓRIA E
RESULTADOS DE SOBREVIVÊNCIA PÓS RESSECÇÃO
CIRÚRGICA DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS
PANCREÁTICOS**

DANTE ALTENFELDER SILVA MESQUITA CORTELLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Felipe José Fernández Coimbra

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Cortelli, Dante Altenfelder Silva Mesquita .

Morbimortalidade perioperatória e resultados de sobrevida após ressecção cirúrgica de tumores neuroendócrinos pancreáticos. / Dante Altenfelder Silva Mesquita Cortelli. São Paulo, 2024.

31f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Felipe José Fernandez Coimbra.

1. pNETS, 2. Tumores Neuroendócrinos, 3. Cirurgia

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Dante Altenfelder Silva Mesquita Cortelli

Morbimortalidade perioperatória e resultados de sobrevida após ressecção cirúrgica de tumores neuroendócrinos pancreáticos

Aprovado em 28/06/2024

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Felipe José Fernández Coimbra

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Virgílio Souza e Silva

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Mario Rino

Instituição: Hospital de Câncer de Pernambuco e Real Instituto de Cirurgia Oncológica

Membro da banca: Dr. Rubens Chojniak

Instituição: Fundação Antônio Prudente

DEDICATÓRIA

A Deus, por sempre abençoar o meu caminho;

Ao meus pais, Christiane Altenfelder e Edson Pinheiro por serem a minha base de amor e de valores humanos e éticos;

Ao meu amor e companheira de vida, Renata Altenfelder, por toda ajuda, apoio e compreensão.

Para minha filha Clara Altenfelder, razão de nossas vidas, te amamos infinitamente.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Felipe José Fernández Coimbra que acreditou no meu potencial, sempre compartilhando seus ensinamentos;

À toda equipe do Departamento da Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center pelo apoio durante a realização desse projeto;

Aos funcionários da Pós-Graduação por toda ajuda, paciência e compreensão;

A Enfermeira Narimã Marques e a bibliotecária Suely Francisco por toda ajuda;

À equipe de Estatística do A.C.Camargo Cancer Center por toda atenção e disponibilidade na realização das análises dos dados desse estudo;

Aos pacientes e seus familiares que são os grandes responsáveis pelo desenvolvimento deste trabalho, eterna gratidão.

RESUMO

Cortelli DASM. **Morbimortalidade perioperatória e resultados de sobrevida após ressecção cirúrgica de tumores neuroendócrinos pancreáticos.** [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNETS) constituem uma doença heterogênea tanto em apresentação clínica quanto em resultados de sobrevida. O diagnóstico vem aumentando mundialmente e a avaliação de fatores prognósticos se torna ainda mais importante para o processo de decisão do tratamento. Muitas séries descreveram análises de sobrevida, porém nenhuma na população brasileira. **Objetivos:** Apresentar resultados e fatores prognósticos em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para pNETS em um único centro brasileiro. **Métodos:** Estudo retrospectivo em único centro de séries de casos referente a 125 pacientes submetidos à cirurgia com intuito curativo no período de 1999 a 2020. Pacientes metastáticos foram excluídos. **Resultados:** A maioria dos pacientes avaliados foram mulheres em 53,6%, com mediana e intervalo interquartilico de idade de 56 (45–64) anos e assintomáticos (68,8%). O procedimento cirúrgico mais realizado foi a pancreatectomia corpo caudal com esplenectomia 75 (60,0%), seguida de duodenopancreatectomia 22 (17,6%) e gastroduodenopancreatectomia 8 (6,4%). Observamos um aumento do número de cirurgias e do uso da via minimamente invasiva comparando 1999-2010 versus 2011–2020 ($p<0,001$). A mediana de internação hospitalar foi de 8 (5–13) dias, sendo 6 dias para pancreatectomia corpo caudal com esplenectomia e 14 dias para duodenopancreatectomias. A classificação de Clavien-Dindo III e IV ocorreu em 35 (28,3%) dos casos e mortalidade pós-operatória ocorreu em 1,7%. Fístula pancreática B ocorreu em 9,6% dos pacientes sendo 10,6% para pacientes que realizaram pancreatectomia corpo caudal com esplenectomia e 4,5% duodenopancreatectomia. Com uma mediana de seguimento de 46 meses (20–76 meses), a sobrevida global foi de 93,8% em 3 anos e 92,1% em 5 anos. Sobrevida livre de doença em 3 anos foi de 87,1% e 71,8% em 5 anos. Pacientes com tumores menores que 2,0 cm não apresentaram doença linfonodal ou recidiva no seguimento de 47 meses. Pacientes com 2,1-2,5 cm apresentaram doença linfonodal de 11,1% e recidiva em 11,1%. Observamos correlação positiva entre Ki67 (3-20), Índice Mitótico (2-20), invasão vascular sanguínea, perineural, linfática e tamanho com doença linfonodal positiva e recidiva. Em análise univariada e multivariada, a presença de invasão

vascular linfática, perineural e Ki67 (3-20) foram fortemente correlacionados com doença linfonodal positiva e recidiva, respectivamente. **Conclusão:** O presente estudo apresenta resultados de morbimortalidade e sobrevida, destacando-se: a baixa mortalidade dos pacientes tratados com cirurgia, o uso ascendente da via minimamente invasiva, a sobrevida livre de doença elevada, e comparável a grandes centros mundiais. A presença de invasão vascular linfática, perineural, Ki67 (3 a 20) e tumores acima de 2,5cm foram correlacionados com presença de doença linfonodal positiva e recidiva.

Descritores: pNETS. Tumores Neuroendócrinos. Cirurgia.

ABSTRACT

Cortelli DASM. [Short-term results and survival outcomes following resection of localized pancreatic neuroendocrine tumors: a Brazilian single center experience]. [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETS) constitute a heterogeneous disease in both clinical presentation and survival outcomes. Diagnosis has been increasing worldwide, and the evaluation of prognostic factors has become even more important in the treatment decision process. Many series have described survival analyses, but none in the Brazilian population. **Objectives:** To present results and prognostic factors in patients undergoing surgical treatment for pNETS in a single Brazilian center. **Methods:** Retrospective study in a single center of case series referring to 125 patients who underwent surgery with curative intent between 1999 and 2020. Metastatic patients were excluded. **Results:** The majority of patients evaluated were women at 53.6%, with a median and interquartile range of age of 56 (45-64) years and asymptomatic (68,8%). The most commonly performed surgical procedure was corpus-caudal pancreatectomy with splenectomy 75 (60.0%), followed by pylorus preserving pancreaticoduodenectomy 22 (17.6%) and pancreaticoduodenectomy 8 (6.4%). We observed an increase in the number of surgeries and the use of the minimally invasive route comparing 1999-2010 versus 2011-2020 ($p < 0.001$). The median hospital stay was 8 (5-13) days, being 6 days for corpus-caudal pancreatectomy with splenectomy and 14 days for pancreaticoduodenectomy. Clavien-Dindo classification III and IV occurred in 35 (28.3%) of the cases, and postoperative mortality occurred in 1.7%. Pancreatic fistula B occurred in 9.6% of patients, 10.6% for patients who underwent corpus-caudal pancreatectomy with splenectomy and 4.5% for pancreaticoduodenectomy. With a median follow-up of 46 months (20-76 months), overall survival was 93.8% at 3 years and 92.1% at 5 years. Disease-free survival at 3 years was 87.1% and 71.8% at 5 years. Patients with tumors smaller than 2.0 cm did not present with lymph node disease or recurrence during the 47-month follow-up. Patients with 2.1-2.5cm had lymph node disease in 11.1% and recurrence in 11.1%. We observed a positive correlation between Ki67 (3-20), Mitotic Index (2-20), Blood, perineural and lymphatic vascular invasion and size with positive lymph node disease and recurrence. In univariate and multivariate analysis, the presence of lymphatic and perineural vascular invasion and Ki67 (3-20) were

strongly correlated with positive lymph node disease and recurrence, respectively. Conclusion: The present study presents results of morbidity and mortality and survival, highlighting: the low mortality of patients treated with surgery, the increasing use of the minimally invasive route, the high disease-free survival, and comparable to large centers worldwide. The presence of lymphatic and perineural vascular invasion, Ki67 (3 to 20) and tumors above 2.5 cm were correlated with the presence of positive lymph node disease and recurrence.

Keywords: pNETs. Neuroendocrine Tumors. Surgery.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Gráfico da Evolução cirúrgica para PNETS ressecados.....	14
Figura 2	Gráfico de Sobrevida livre de doença para pNETS ressecados.....	16
Tabela 1	Características dos exames de imagem.....	10
Tabela 2	Idade ao diagnóstico do sarcoma na população geral do estudo	11
Tabela 3	Características cirúrgicas e morbidade perioperatória.....	12
Tabela 4	Características cirúrgicas específicas	13
Tabela 5	Características histopatológicas.....	15
Tabela 6	Resultados de sobrevida e complicações a longo prazo	16
Tabela 7	Análise Univariada e Multivariada para sobrevida livre de doença	17
Tabela 8	Características demográficas, histopatológicas e sobrevida para tumores menores que 2.0cm	18
Tabela 9	Análise de subgrupo para recidiva e doença linfonodal positiva	19
Tabela 10	Análise de fatores de risco para recidiva e doença linfonodal positiva.....	20
Tabela 11	Análise Univariada e Multivariada de fatores de risco associado a linfonodos positivos.....	20
Tabela 12	Análise Univariada e Multivariada de fatores de risco associado a recidiva	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
AS	<i>Active Surveillance</i>
BL	Fístula bioquímica (do inglês <i>biochemical leak</i>)
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DPT	Duodenopancreatectomia
G	Grau
GDP	Gastroduodenopancreatectomia
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IM	Índice mitótico
IMC	Índice de massa corpórea
IPN	Invasão Perineural
IQR	Intervalo interquartilico (do inglês <i>interquirtile range</i>)
IVL	Invasão Vascular Linfática
IVS	Invasão Vascular Sanguínea
LAP	Laparotomia
LFN	Linfonodo.
LGPD	Leis Gerais De Proteção de Dados
MiNEM	Neoplasias neuroendócrinas não neuroendócrinas mistas (do inglês <i>Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms</i>)
MIS	Via minimamente invasiva
NEC	Carcinomas Neuroendócrinos (do inglês <i>neuroendocrine carcinoma</i>)
NEM	Neoplasia Endócrina Múltipla
OR	<i>odds ratio</i>
PC	Pancreatectomia central
PCC	Pancreatectomia corpo caudal
PCC+E	Pancreatectomia corpo caudal + esplenectomia
PD	Pancreatoduodenectomia

Pet-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
pNETS	Tumores neuroendócrinos pancreáticos (do inglês <i>pancreatic neuroendocrine tumors</i>)
PT	Pancreatectomia total
r	Coefficiente de correlação de Pearson
R0	Ressecção com margens microscópicas negativas
rho	Coefficiente de correlação de Spearman
RM	Ressonância Magnética
Sd	Síndrome
SEER	Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (do inglês <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SG	Sobrevida Global.
SLD	Sobrevida livre de doença.
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNE	Tumor Neuroendócrino
TO	<i>Textbook outcome</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SIGLAS

AJCC	Comitê Conjunto Americano do Câncer (do inglês <i>American Joint Comitee on Cancer</i>)
ASA	Associação americana de anestesiologia (do inglês <i>American Anesthesiology Association</i>)
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ISGPS	Sociedade internacional do grupo de estudos do pâncreas (do inglês <i>International Study Group Pancreas Society</i>)
WHO	Organização mundial de Saúde (do inglês <i>World Heatlh Organization</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	JUSTIFICATIVA	4
3	OBJETIVOS	5
3.1	Objetivos Primários	5
3.2	Objetivo Secundário	5
4	MATERIAIS E MÉTODOS	6
4.1	Desenho do Estudo	6
4.2	Aspectos Éticos.....	6
4.3	População do Estudo.....	6
4.4	Critérios de Inclusão	6
4.5	Critérios de Exclusão	7
4.6	Metodologia	7
4.7	Variáveis do Estudo	7
4.8	Análise Estatística.....	8
5	RESULTADOS	10
5.1	Características Clínicas e Demográficas	10
5.2	Características dos Exames de Imagem	11
5.3	Características Cirúrgicas e Perioperatórias	12
5.4	Características Histopatológicas e Sobrevida.....	14
5.5	Tumores Menores que 2,0 cm	17
5.6	Fatores Associados À Recidiva e Doença Linfonodal Positiva	19
6	DISCUSSÃO	22
7	CONCLUSÃO.....	27
8	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

Os levantamentos do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) de 2022, elaborados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), apontam que ocorreram 510.992 casos novos de câncer no pâncreas no mundo. No Brasil, ainda de acordo com o GLOBOCAN, tivemos 14.670 casos novos e 14.294 casos de óbito ¹.

O número estimado de casos novos de câncer de pâncreas no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 10.980 casos, correspondendo ao risco estimado de 5,07 casos por 100 mil habitantes, sendo 5.290 em homens e 5.690 em mulheres ².

Os tumores neuroendócrinos ou tumores carcinóides correspondem a 3% dos tumores de pâncreas e são neoplasias que se originam nas células enterocromafins. Estas células têm a capacidade de conexão neuronal e secreção de aminas bioativas. As células do sistema enterocromafins secretam diversos hormônios como histamina, serotonina e somatostatina. Também muito comumente expressam receptores de somatostatina, os quais podem ser inibidos (mecanismo comum de ação para drogas citotóxicas) ³⁻⁴.

As células neuroendócrinas foram descobertas por Rudolf Heidenheim em 1870, quando percebeu células do trato gastrointestinal que se separavam das células oxínticas e entéricas e apresentavam coloração amarelo cromado. Siegfried Oberndorfer, médico alemão dermatologista foi o primeiro a introduzir o termo síndrome carcinoide em 1907. As ilhotas pancreáticas foram descritas pela primeira vez em 1968 por Paul Langerhans. Seale Harris foi o primeiro a introduzir o termo síndrome do hiperinsulinismo endógeno em 1924 ⁴.

Os tumores podem ser divididos quanto à classificação embriológica e suprimento vascular em: Foregut, Midgut e Hindgut. Os tumores neuroendócrinos (TNE) pancreáticos (pNETS) têm origem embriológica em Foregut, sendo os mais comuns que se originam no trato gastrointestinal (62–67%) e broncopulmonar (22–27%) ⁵.

A síndrome carcinoide (diarreia, rubor, doença valvar cardíaca) ocorre na presença do acúmulo de serotonina na circulação sistêmica sem a depuração hepática. Este mecanismo mais comumente acontece na presença de metástases hepáticas por tumores do intestino delgado (midgut) ⁵.

Os pNETs constituem um grupo de neoplasias pancreáticas que se originam nas células endócrinas. É uma doença heterogênea, podendo ter um comportamento indolente ou francamente maligno ⁶. Representam o segundo tipo mais comum de neoplasias pancreáticas.

Na última década, tivemos praticamente o dobro da incidência desses tumores devido ao aumento do uso de exames de imagem ⁷.

Os pNETS podem ser funcionantes, quando produzem hormônios, e não funcionantes. Em sua grande maioria, são não-funcionantes (50–75%) e esporádicos ⁸⁻⁹. Também podem estar associados à herança genética, como as síndromes de NEM-1 (Neoplasia Endócrina Múltipla), em 10%, e Von Hippel Lindau, em 1% dos casos ⁹. Nessas situações, temos neoplasias com comportamento mais brando e a possibilidade de ressecções pancreáticas não regradas. A grande maioria dos pacientes são oligossintomáticos e, quando apresentam sintomas, geralmente possuem tumores mais avançados ¹⁰.

A classificação é realizada de acordo com *World Health Organization* (WHO) ¹¹ de 2022, em tumores G1, G2, G3, tumores Carcinomas neuroendócrinos (G3 NEC) e MiNEN. Esta classificação considera a contabilização do Ki67 e a contagem do índice mitótico. Os pacientes apresentam prognóstico diferente de acordo com o subtipo da classificação, sendo os tumores G3pNET e G3NEC com pior prognóstico ¹².

Constitui uma doença heterogênea com presença de tumores bem diferenciados com bom prognóstico G1pNET (68.9%), tumores intermediários G2pNET (23%) e tumores indiferenciados G3pNET (23%) ¹³. Esta classificação tem impacto direto no prognóstico da doença, com importantes diferenças em sobrevida.

O principal tratamento dos pNETS é cirúrgico. A cirurgia pode ser realizada em diversas modalidades, como ressecções regradas à direita e à esquerda e ressecções pancreáticas não regradas, como as enucleações para os insulinomas. A cirurgia minimamente invasiva (videolaparoscopia e robótica) tem sido cada vez mais realizada com resultados superiores de morbidade e tempo de internação ¹⁴⁻¹⁵.

A cirurgia pancreática é considerada uma cirurgia de alta complexidade, pois envolve a dissecação de estruturas vasculares importantes com alto potencial de sangramento. Além disso, as cirurgias da cabeça do pâncreas envolvem reconstrução do trato biliar e digestivo quando se realiza, por exemplo, a pancreatoduodenectomia (PD). De maneira geral, observamos diferenças importantes quanto à morbimortalidade hospitalar comparando ressecções pancreáticas, direita *versus* esquerda. A cirurgia pancreática mais realizada é a pancreatectomia corpo caudal associada à esplenectomia (PCC) para pNETS com taxas de mortalidade de 4% em comparação com as pancreatoduodenectomias (6%) ¹⁶.

Um estudo publicado por Heidsma et al. ¹⁷, mostrou diferenças em morbimortalidade utilizando a ferramenta *textbook outcome* (TO) que seria a ausência de: Complicações Clavien Dindo $\geq$ III, mortalidade, internação prolongada (acima do percentil 75), re-admissão,

ressecção R0. Dentre os 821 pacientes examinados, realizaram PD (28.1%), PCC (59.9%) e enucleação (11.9%). A incidência de TO variou conforme o procedimento (PD: 32.5% vs PCC 56.7% vs enucleação 52%, $p<0.001$)¹⁷.

As fístulas pancreáticas são consideradas as principais complicações associadas às pancreatectomias. As fístulas pancreáticas podem ser classificadas em BL (*biochemical leak*), B e C. A fístula tipo BL é aquela em que não há repercussão clínica para o paciente e esta não é mais considerada um tipo de fístula pancreática verdadeira. As fístulas B e C são aquelas onde se demanda intervenção para tratar, seja com uso de antibióticos, mudança de dieta ou até cirurgia para a tipo C¹⁸.

Atualmente, temos evidência para recomendar vigilância ativa como estratégia para tumores menores que 2 cm¹⁹⁻²¹. Algumas séries mostraram índices de metástases linfonodais de 10,6-12,8% e recorrência de até 17,9% para pacientes com tumores entre 1,5-2 cm^{9,22}. Outras casuísticas também identificaram fatores de risco associados, como a invasão vascular linfática, que aumenta em 10 vezes a chance de metástases linfonodais e possui correspondência de 18% em positividade linfonodal na peça cirúrgica²³.

A identificação de fatores de pior prognóstico assume papel importante para seguimento oncológico e melhor seleção de pacientes para a estratégia “*Active Surveillance*” (AS). Devido à heterogeneidade e raridade destes tumores, existem dados limitados na literatura sobre abordagem, tratamento cirúrgico, morbimortalidade perioperatória e descrição de fatores associados à pior sobrevida, especialmente na população brasileira.

O presente estudo tem como finalidade estudar uma população de pacientes portadores de tumores neuroendócrinos pancreáticos, em um único centro brasileiro, levantando dados de morbimortalidade, sobrevida e seus fatores de riscos associados à recidiva e à doença linfonodal.

2 JUSTIFICATIVA

A identificação de fatores demográficos, morbimortalidade cirúrgica e prognóstico para tumores neuroendócrinos pancreáticos se torna muito importante pela raridade destas neoplasias e pela falta de estudos nacionais com estes dados.

Estudos com dados em morbimortalidade, prognóstico e fatores de risco têm papel fundamental para a seleção de pacientes para cada tipo de tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Avaliação de resultados imediatos do pós-operatório e morbimortalidade perioperatória. e de resultados de sobrevida.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Avaliação de fatores prognósticos relacionados à recidiva e à doença linfonodal positiva.
- Avaliação de dados demográficos, aspectos de exames de imagem e evolução do tratamento cirúrgico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional retrospectivo do tipo coorte com análise de prontuários de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico por TNE pâncreas e seguimento no período de 1999 a 2020.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C. Camargo Câncer Center / Fundação Antonio Prudente, sendo iniciado apenas após a aprovação do mesmo (CAAE: 50408721.4.0000.5432).

Foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de estudo retrospectivo. Os pesquisadores se comprometeram a preservar a privacidade dos participantes da pesquisa cujos dados foram coletados. As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para esta pesquisa e somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo utilizadas iniciais ou quaisquer outras informações que possam identificar o participante da pesquisa.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico por TNE de pâncreas no período de 1999-2020.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes portadores de pNETS tratados com cirurgia pancreática.
- Pacientes com necessidade de ressecção vascular ou multivisceral associados à pancreatectomia.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tumores neuroendócrinos com doença metastática à distância;
- Indisponibilidade de dados no sistema.

4.6 METODOLOGIA

Os pacientes foram selecionados a partir de banco de dados do Departamento de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center que realizaram tratamento cirúrgico por TNE de pâncreas na instituição. Este banco de dados respeita as Leis Gerais De Proteção de Dados (LGPD) e a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466 de 2012, que garante o sigilo e anonimização dos participantes de pesquisa.

4.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Os dados analisados nesse estudo incluem:

- Histórico pessoal: Idade, Sexo, Índice de massa corpórea (IMC) e Classificação de ASA ²⁴.
- Sinais e sintomas: Dor abdominal, Esteatorreia, Perda ponderal de peso, Icterícia, Bilirrubinas, Colangite, Manifestação paraneoplásica, Síndromes funcionais;
- Exames de imagem: Tomografia, Ressonância, Eco-endoscopia, Octreoscan, Tomografia por Emissão de Pósitrons (Pet-CT) de Gálio 68 e 18-FDG;
- Biópsia;
- Aspectos cirúrgicos: Linfadenectomia, Via de acesso cirúrgico e necessidade de conversão para casos minimamente invasivos, Cirurgia multivisceral, Tempo de cirurgia (minutos), sangramento, transfusão;
- Aspectos da internação: tempo de UTI, tempo de internação, Classificação de Complicações pós-operatórias segundo Clavien-Dindo ²⁵, uso de drenos, sangramentos, Fístula pancreática, reoperação, reinternação, complicações crônicas (Diabetes Mellitus, insuficiência exócrina);
- Histopatologia: Diferenciação (bem diferenciado e mal diferenciado), tamanho; localização (no pâncreas), índice mitótico, invasão vascular, invasão perineural,

invasão linfática, margens (livres, coincidentes, comprometidas), número de linfonodos ressecados, Ki67, Classificação WHO ¹¹ de 2022;

- Seguimento: data da última avaliação, status atual (vivo sem doença, vivo com doença, morto pela doença, morto por outra causa, perda de seguimento), recidiva, sítio de recidiva, data de recidiva, tratamento.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados no programa RedCap e a análise estatística realizada através do programa SPSS versão 20.0. Na análise descritiva, as variáveis foram apresentadas por meio de frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas) ou por meio das principais medidas de tendência central e dispersão (variáveis quantitativas), como média (e desvio padrão), ou mediana (e intervalo interquartilico).

Para análise estatística, foi utilizado o teste t de Student (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos. Em caso de três ou mais grupos, foi utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis qualitativas, foram utilizadas as tabelas 2×2 e 2×3, com avaliações das comparações sendo realizadas através do teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado. Para se avaliar a associação entre duas variáveis contínuas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r) ou de Spearman (rho), conforme indicação. Para análise multivariada, quando necessário, foi realizada regressão logística binária, sendo incluídas no modelo de regressão múltipla como variáveis preditoras aquelas com $p < 0,10$ na análise univariada. Foi calculado o *odds ratio* (OR) de todas as variáveis com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Para análise da sobrevida, foram construídas curvas de Kaplan-Meier. A estimativa de risco de óbito em modelos múltiplos foi realizada através do modelo de riscos proporcionais de Cox, através do qual serão obtidos “*Hazard ratios*” (HR), com IC de 95%.

Para avaliar a associação entre linfonodos e recidiva e as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Já para a comparação em relação à distribuição de variáveis quantitativas, o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney* foi utilizado.

Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar possíveis fatores de risco para os desfechos, em que foram avaliados os valores das OR e seus respectivos intervalos de

confiança. Para a seleção das variáveis nos modelos múltiplos, o método de seleção de variáveis *stepwise* foi utilizado.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão 20.0.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Cento e vinte e cinco (125) pacientes ressecados foram incluídos. Os pacientes apresentaram-se com idade média de 56 anos (IQR 45–64 anos) e em 53,6% são do sexo feminino. A Maioria dos pacientes foram ASA I e II (85,8%).

As principais comorbidades associadas foram a Hipertensão Arterial e Obesidade em 41,6% e 24,0%. A Tabela 1 mostra as características clínicas e demográficas.

A maioria dos pacientes foram assintomáticos (68,8%) ao diagnóstico e em apenas 7 (5,6%) casos detectamos tumores funcionantes.

Tabela 1 - Características Clínicas e Demográficas

Variável	pNETS ressecados (n=125)	
Idade (anos), mediana (IQR)	124	56 (45-64)
Sexo feminino, n (%)	125	67 (53,6%)
Diabetes, n (%)	125	28 (22,4%)
Diabetes recém diagnosticados, n (%)	125	2 (1,6%)
Obesidade, n (%)	125	30 (24,0%)
Hipertensão arterial, n (%)	125	52 (41,6%)
IMC, mediana (IQR)	120	27 (23-30)
ASA, n (%)	120	
1		19 (15,8%)
2		84 (70,0%)
3		17 (14,2%)
Perda peso, n (%)	125	5 (4,0%)
Perda Peso (kg), mediana (IQR)	5	10 (3-17)
Dor, n (%)	125	24 (19,2%)
Obstrução duodenal, n (%)	125	24 (19,2%)
Esteatorréia, n (%)	125	4 (3,2%)
Icterícia, n (%)	125	4 (3,2%)
Sd. Paraneoplásica, n (%)	125	0 (0%)
Sd. Funcionantes, n (%)	125	7 (5,6%)
Assintomáticos, n (%)	125	86 (68,8%)

Legenda: IMC: Índice de Massa Corpórea, IQR: intervalo interquartilico, Sd.: Síndrome.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES DE IMAGEM

Nas análises, foi demonstrado predomínio das lesões hipervasculares e isovasculares à infusão do contraste endovenoso em 66,1% e 29,6%, respectivamente. Ao exame de imagem, a mediana de tamanho dos tumores foi de 12 mm (IQR 4-19 mm).

Os exames mais realizados foram a Tomografia Computadorizada (TC) do abdome (72,6%) e a Ressonância Magnética (RM) (67,2%). A Eco-endoscopia e Pet Gálio 68 também foram utilizados em 38,4% e 20,8% dos pacientes avaliados, respectivamente. Para os pacientes que realizaram Pet-CT Gálio 68 e Pet-CT 18-FDG houve captação em 92,30% e 100%, respectivamente.

Achados como dilatação de vias biliares, dilatação do ducto de Wirsung, atrofia de pâncreas e linfonodomegalia regional estiveram pouco presentes em 4,8%, 7,2%, 8,0%, 2,4%, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos exames de imagem.

Variável	pNETS ressecados (n=125)	
Diâmetro (mm), mediana (IQR)	125	12 (4-19)
Cromogranina aumentada, n (%)	124	25 (20,2%)
TC abdome, n (%)	124	90 (72,6%)
RM abdome, n (%)	125	84 (67,2%)
Eco-EDA, n (%)	125	48 (38,4%)
Pet-CT Gálio 68, n (%)	125	26 (20,8%)
Captação Pet-CT Gálio 68, n (%)	26	24 (92,30%)
Pet-CT 18-FDG, n (%)	125	4 (4,0%)
Captação ao Pet-CT 18-FDG, n (%)	4	4 (100,0%)
Realce ao contraste, n (%)	115	
Isovascular		34 (29,6%)
Hipervascular		76 (66,1%)
Hipovascular		5 (4,3%)
Aspecto ao exame de imagem, n (%)	125	
Sólido		107 (85,6%)
Cístico		7 (5,6%)
Sólido-cístico		11 (8,8%)
Dilatação de vias biliares, n (%)	124	6 (4,8%)
Dilatação do ducto de Wirsung, n (%)	125	9 (7,2%)
Atrofia do pâncreas, n (%)	125	10 (8,0%)
Linfadenomegalia regional, n (%)	125	3 (2,4%)

Legenda: TC: Tomografia Computadorizada, RM: Ressonância Magnética, Eco-EDA: Ecoendoscopia, IQR: Intervalo Interquartilico, Pet-CT: Tomografia por Emissão de Pósitrons.

5.3 CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS E PERIOPERATÓRIAS

A pancreatectomia corpo caudal associada à esplenectomia (PCC+E) foi a cirurgia mais realizada (60,0%), seguida da duodenopancreatectomia (DPT) (17,6%), pancreatectomia corpo caudal sem esplenectomia (PCC) (8,0%), gastroduodenopancreatectomia (GDP) (6,4%), pancreatectomia central (PC) (4,8%) e a pancreatectomia total (PT) realizada somente em 2 pacientes (1,6%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Características cirúrgicas e morbidade perioperatórias.

Variável	pNETS ressecados (n=125)	
Tipo de ressecção cirúrgica, n (%)	125	
PCC+E		75 (60,0%)
PCC		10 (8,0%)
Enucleação		2 (1,6%)
DPT		22 (17,6%)
GDP		8 (6,4%)
PC		6 (4,8%)
PT		2 (1,6%)
Ressecção vascular, n (%)	122	4 (3,3%)
Ressecção multivisceral, n (%)	125	3 (2,4%)
Via de acesso, n (%)	125	
Laparotomia		51 (40,8%)
Laparoscopia		68 (54,4%)
Robótica		6 (4,8%)
Uso de dreno, n (%)	125	101 (80,8%)
Tempo de cirurgia (min), mediana (IQR)	105	335 (240-493)
Conversão para LAP, n (%)	125	14 (11,2%)
Sangramento intra-operatório, n (%)	124	9 (7,3%)
Transfusão de hemoconcentrados, n (%)	125	10 (8,0%)
Re-operação, n (%)	124	4 (3,2%)
Fístula pancreática, n (%)	125	45 (36,0%)
Fístula pancreática-grau, n (%)	125	
BL		33 (26,4%)
B		12 (9,6%)
C		0 (0%)
Morte em 30 dias, n (%)	121	2 (1,7%)
Clavien-Dindo, n (%)	124	
Sem complicação		42 (33,9%)
I		27 (21,8%)
II		18 (14,5%)
III		27 (21,8%)
IV		8 (6,5%)
V		2 (1,5%)
Tempo de internação (dias), mediana (IQR)	125	8 (5-13)

Legenda: PCC: Pancreatectomia Corpo caudal, PCC+E: Pancreatectomia Corpo caudal-esplenectomia, DPT: Duodenopancreatectomia, GDP: Gastroduodenopancreatectomia, PC: Pancreatectomia Central, PT: Pancreatectomia Total, LAP: Laparotomia, IQR: Intervalo Interquartilico.

A via de acesso predominante foi a laparoscópica em 54,4% dos pacientes, seguido da via aberta em 40,8% e a robótica em 4,8%. O tempo mediano de cirurgia foi 335 minutos. A mediana de internação hospitalar foi de 8 dias. Apenas 9 (7,3%) casos apresentaram sangramento no intraoperatório e 10 (8,0%) pacientes receberam hemoconcentrados na internação hospitalar.

Em 4 (3,2%) pacientes, houve necessidade de reabordagem cirúrgica na internação e dois (1,7%) pacientes evoluíram para óbito. Os pacientes que evoluíram para óbito nos 30 dias após a cirurgia foram submetidos à pancreatectomia total. No primeiro caso, foi necessária pancreatectomia total associada à gastrectomia total por grande massa tumoral com infiltração de tronco celíaco, onde ocorreu sangramento intraoperatório importante. No segundo paciente, a cirurgia realizada também foi pancreatectomia total, porém associada à ressecção de artéria mesentérica superior, que evoluiu para trombose aguda do enxerto arterial.

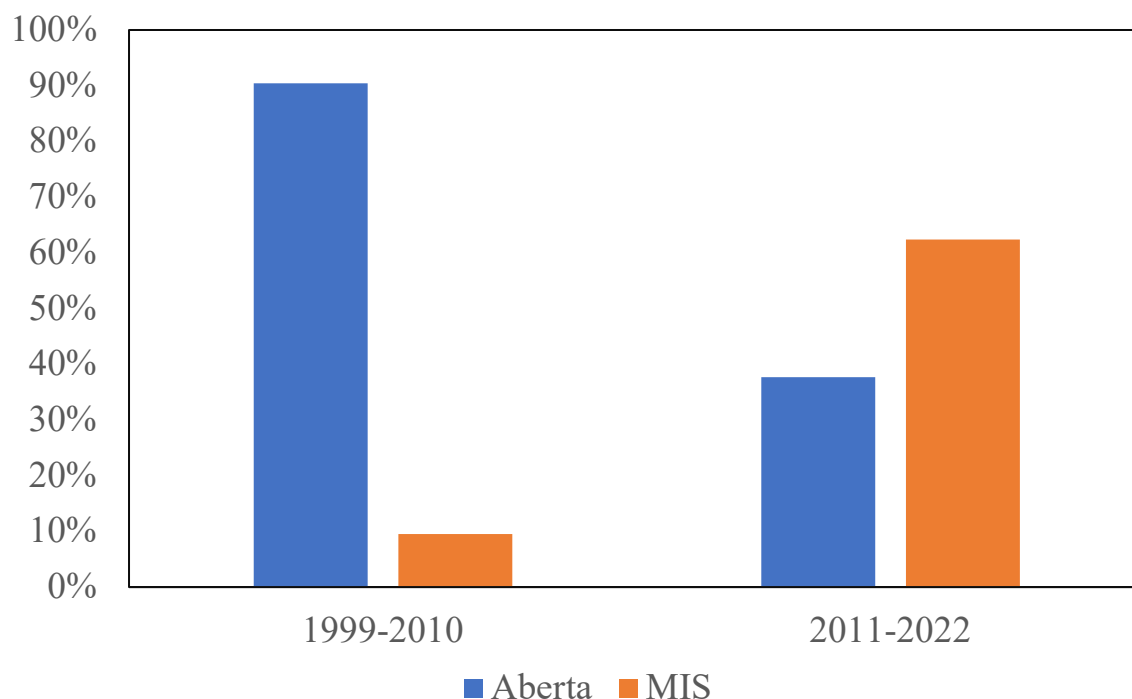
A Tabela 4 mostra as características cirúrgicas específicas na internação. Observamos que os pacientes submetidos a PCC+E tiveram taxas de fístulas tipo B em 10,6% e uma mediana de tempo de internação de 6 dias (IQR 5-10), ao passo que pacientes submetidos a DPT tiveram fístulas significativas tipo B (4,5%), nenhuma do tipo C e mediana de tempo de internação de 14 (IQR 10–23) dias.

Tabela 4 - Características cirúrgicas específicas

Tipo de cirurgia	Fístula pancreática-grau, n (%)	Tempo de internação (dias), mediana (IQR)
GDP (n=8)	n=5	
BL	3 (37,5%)	
B	2 (25,0%)	13 (3-22)
C	0 (0%)	
DPT (n=22)	n=9	
BL	8 (36,3%)	
B	1 (4,5%)	14 (10-23)
C	0 (0%)	
PCC+E (n=75)	n=21	
BL	13 (17,3%)	
B	8 (10,6%)	6 (5-10)
C	0 (0%)	
Ressecções não regradas (n=8)	n=8	
BL	4 (50,0%)	
B	4 (50,0%)	8 (6-15)
C	0 (0,0%)	
Pancreatectomia total (n=2)	n=2	
BL	0 (0%)	
B	0 (0%)	6 (1-10)
C	0 (0%)	

Legenda: PCC+E: Pancreatectomia Corpo caudal-esplenectomia, DPT: Duodenopancreatectomia, GDP: Gastroduodenopancreatectomia, IQR: Intervalo Interquartilico.

Das cirurgias realizadas na primeira década do estudo (1999–2010), observamos que o número de cirurgias foi menor (21) e que a via aberta foi a mais realizada (90,5%) (Figura 1). Já na segunda década, foram realizadas mais cirurgias para pNETS (101) e a via minimamente invasiva (MIS) teve maior papel (62,0%), $p<0,001$.



Legenda: MIS: Via minimamente invasiva

Figura 1 – Gráfico de Evolução cirúrgica para PNETS ressecados.

5.4 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E SOBREVIVÊNCIA

A maior parte dos pacientes ressecados tiveram tumores bem diferenciados (95,8%) sendo estes G1pNET em 48% e G2pNET em 47,2% e foram mais localizados em corpo e cauda pancreático (70,4%). A mediana de tamanho tumoral foi de 25 mm na peça cirúrgica e 15 (12%) pacientes apresentaram linfonodos positivos na peça (Tabela 5).

Tabela 5 - Características histopatológicas

Variável	pNETS ressecados (n=125)	
Tumores bem diferenciados, n (%)	119	114 (95,8%)
Tumores pouco diferenciados, n (%)	119	5 (4,2%)
Localização no pâncreas, n (%)	125	
Cabeça		33 (26,4%)
Corpo/cauda		88 (70,4%)
Colo		4 (3,2%)
Tamanho (mm), mediana (IQR)	124	25 (14-35)
Linfonodos ressecados, n (%)	125	100 (80,0%)
IVS, n (%)	124	17 (13,7%)
IVL, n (%)	125	28 (22,4%)
IPN, n (%)	125	26 (20,8%)
R0, n (%)	125	118 (94,4%)
Linfonodos positivos, n (%)	125	15 (12%)
Linfonodos positivos, mediana (IQR)	125	3 (1-10)
Ki67, n (%)	125	
<3		73 (58,4%)
3 a 20		46 (36,8%)
>20		6 (4,8%)
Índice mitótico, n (%)	125	
<2		91 (72,8%)
2 a 20		34 (27,2%)
>20		0 (0%)
WHO 2022, n (%)	125	
G1pNET		60 (48%)
G2pNET		59 (47,2%)
G3pNET		4 (3,2%)
G3NEC		2 (1,6%)

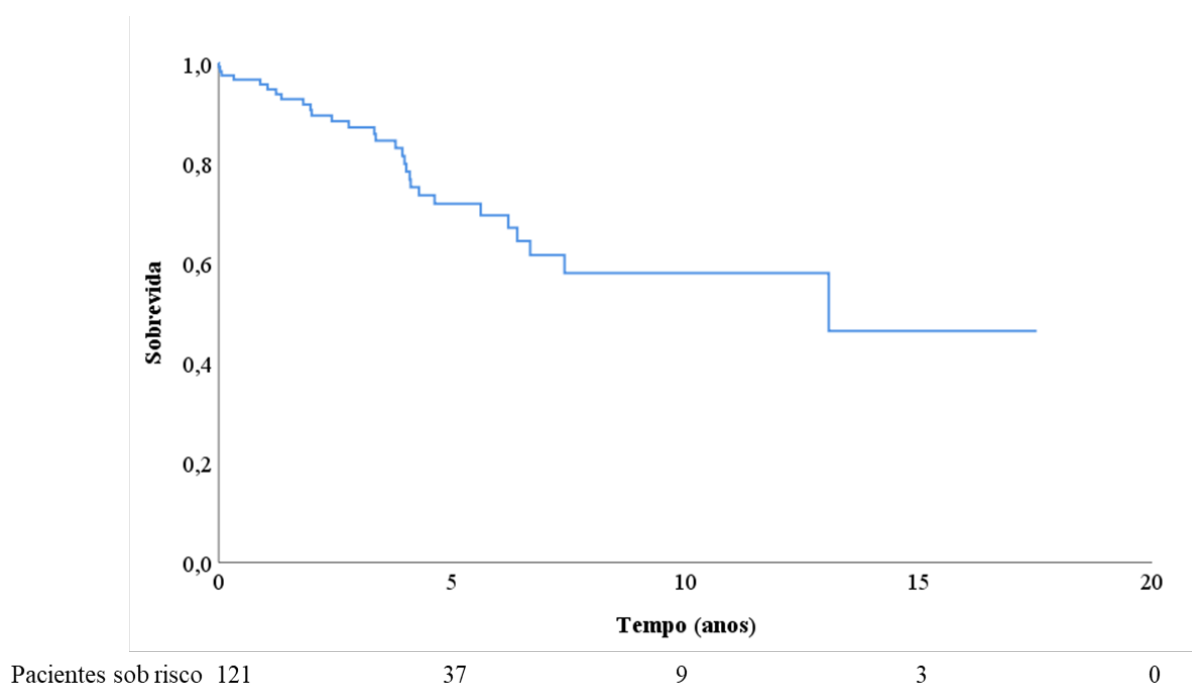
Legenda: IVS: Invasão Vascular Sanguínea, IVL: Invasão Vascular Linfática, IPN: Invasão Perineural, R0: Ressecção com margens microscópicas negativas, IQR: Intervalo Interquartilico, WHO: *World Health Organization*.

Durante o seguimento oncológico, a mediana em meses foi de 46 meses. Em 3 e 5 anos, apresentamos taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença de 93,8%, 92,1% e 87,1%, 71,8%, respectivamente (Tabela 6 e Figura 2). A presença de insuficiência endócrina ou exócrina pancreática foi mínima, com 2 (1,6%) e 2 (1,6%), respectivamente.

Tabela 6 - Resultados de sobrevida e complicações a longo prazo

Variável	pNETS ressecados (n=125)	
Diabetes após cirurgia, n (%)	125	2 (1,6%)
Esteatorreia após a cirurgia, n (%)	125	2 (1,6%)
Recidiva	121	20 (16,5%)
Seguimento	121	
Vivo sem doença		92 (76%)
Vivo com doença		21 (17,4%)
Morto pela doença		8 (6,6%)
Perda de seguimento	125	4 (3,2%)
Tempo de seguimento (meses), mediana (IQR)	123	46 (20-76)
SG em 3 anos, % (Erro padrão)	121	93,8% (2,2%)
SG em 5 anos, % (Erro padrão)	121	92,1% (2,9%)
SLD em 3 anos, % (Erro padrão)	121	87,1% (3,4%)
SLD em 5 anos, % (Erro padrão)	121	71,8% (5,2%)

Legenda: SG: Sobrevida Global, SLD: Sobrevida Livre de Doença.

**Figura 2** - Gráfico de Sobrevida livre de doença para pNETS ressecados.

Quando analisada a sobrevida livre de doença em análise univariada e multivariada, todas as variáveis apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise univariada e multivariada para sobrevida livre de doença (Riscos proporcionais de Cox).

Variável	Univariado		Multivariado	
Linfonodo positivo	4,30 (2,01-9,18)	<0,001	3,83 (1,78-8,21)	0,001
Tamanho >2cm	3,74 (1,30-10,78)	0,014		
G1pNET	0,19 (0,07-0,50)	0,001	0,2 (0,07-0,52)	0,001
Ki67 (≥3)	3,52 (1,58-7,84)	0,002		

5.5 TUMORES MENORES QUE 2,0 cm

Quando analisamos a coorte de pNETS ressecados menores que 2,0 cm, tivemos 41 pacientes. Em sua maioria, foram ASA I e II 39 (97,5%). A via minimamente invasiva foi utilizada em 33 (80,5%) pacientes. Menores taxas de complicações foram observadas, sendo 2 (4,8%) casos, de fístula pancreática B e a mediana de internação foi de 8 dias. Em 8 (36,4%) casos tivemos complicações pós-operatórias, Clavien III.

A mediana do tamanho foi 13 mm, sendo 29 (70,7%) G1pNET e 12 (29,3%) G2pNET. Tivemos 22 (55%) desses pacientes com tumores menores que 15 mm. Nenhum paciente ressecado apresentou linfonodos positivos na peça cirúrgica ou recidiva durante a mediana de seguimento de 47 meses (Tabela 8).

Tabela 8 - Características demográficas, histopatológicas e sobrevida para tumores menores que 2,0 cm.

Variável	pNETS ressecados (n=41)	
ASA, n (%)	40	
I		10 (25,0%)
II		29 (72,5%)
III		1 (2,5%)
IV		
V		
Dias de internação, mediana (IQR)	41	8 (5-15)
Tipo de procedimento, n (%)	41	
PCC+E		26 (63,4%)
PCC		5 (12,2%)
Enucleação		1 (2,4%)
DPT		4 (9,8%)
GDP		1 (2,4%)
PC		4 (9,8%)
PT		0 (0,0%)
Ausência de complicações	40	24 (60,0%)
Clavien Dindo, n (%)	22	
I		6 (27,3%)
II		7 (31,8%)
III		8 (36,4%)
IV		0 (0,0%)
V		1 (4,5%)
Fístula pancreática, n (%)	41	17 (41,5%)
Grau		
BL		15 (36,5%)
B		2 (4,8%)
C		0 (0,0%)
Reoperação, n (%)	40	0 (0,0%)
Via de acesso cirúrgico, n (%)	41	
Aberto		8 (19,5%)
Laparoscópico		28 (68,3%)
Robótico		5 (12,2%)
Tamanho histopatológico (mm), mediana (IQR)	40	13 (11-17)
Bem diferenciados, n (%)	40	40 (100%)
WHO 2022	41	
G1pNET		29 (70,7%)
G2pNET		12 (29,3%)
Invasão linfovascular	41	5 (12,2%)
Invasão perineural	41	6 (14,6%)
Margens positivas	41	2 (4,9%)
Doença linfonodal positiva	41	0 (0,0%)
Tempo de seguimento, mediana (IQR)	41	47 (25-78)
Seguimento, n (%)	41	40 (97,6%)
Sem evidência de doença	40	40 (100%)

Legenda: ASA: *American Society of Anesthesiologists*, IQR: Intervalo Interquartilico, GDP: Gastroduodenopancreatectomia, PCC: Pancreatectomia Corpo caudal, PCC+E: Pancreatectomia Corpo caudal associada à esplenectomia, PC: Pancreatectomia central, WHO: *World Health Organization*.

5.6 FATORES ASSOCIADOS À RECIDIVA E DOENÇA LINFONODAL POSITIVA

Realizamos a estratificação do risco de recidiva baseado no tamanho dos tumores maiores que 2,0 cm. Quando selecionamos grupos específicos: 2,1-2,5 cm, 2,6-3,0 cm, de 3,1-4,0 cm, observamos que no primeiro grupo ocorreu uma baixa taxa de linfonodos positivos (11,1%) e de recidiva (11,1%). Em comparação com as outras duas faixas, apresentamos taxas maiores de linfonodo positivo de 18,8% para 2,6-3,0 cm e 30,8% para 3,1-4,0 cm e 31,3% e 25,0% para recidiva respectivamente.

Tabela 9 - Análise de subgrupo para recidiva e doença linfonodal positiva.

Tamanho (cm)	LFN+		Recidiva	
2,1 a 2,5	18	2 (11,1%)	18	2 (11,1%)
2,6 a 3,0	16	3 (18,8%)	16	5 (31,3%)
3,1 a 4,0	13	4 (30,8%)	12	3 (25,0%)

Legenda: LFN: Linfonodo.

Em nossas análises, observamos relação positiva quando avaliamos a presença de invasão vascular linfática, perineural, Ki67 e índice mitótico com a presença de doença linfonodal positiva na peça cirúrgica e também em recidiva no seguimento.

Tabela 10 - Análise de fatores de risco para recidiva e doença linfonodal positiva.

Categoria	LFN+, n (%) NÃO/SIM	P	Recidiva, n (%) NÃO/SIM	P
IM 0-1	82 (74,5%) / 9 (60,0%)	0,234*	78 (77,2%) / 10 (50,0%)	0,012**
IM 2-20	28 (25,5%) / 6 (40,0%)		23 (22,8%) / 10 (50,0%)	
IVS -	97 (89,0%) / 10 (66,7%)	0,034*	89 (89,0%) / 14 (70,0%)	0,037*
IVS +	12 (11,0%) / 5 (33,3%)		11 (11,0%) / 6 (30,0%)	
IVL -	92 (83,6%) / 5 (33,3%)	<0,001*	83 (82,2%) / 11 (55,0%)	0,016*
IVL +	18 (16,4%) / 10 (66,7%)		18 (17,8%) / 9 (45,0%)	
IPN -	92 (83,6%) / 7 (46,7%)	0,003*	84 (83,2%) / 12 (60,0%)	0,032*
IPN +	18 (16,4%) / 8 (53,3%)		17 (16,8%) / 8 (40,0%)	
Ki67 0-2	68 (61,8%) / 5 (33,3%)	0,036**	67 (66,3%) / 3 (15,0%)	<0,001**
Ki67 3-20	42 (38,2%) / 10 (66,7%)		34 (33,7%) / 17 (85,0%)	
IPN/IVL -	85 (77,3%) / 6 (40,0%)	0,005*	77 (76,2%) / 11 (55,0%)	0,051**
IPN/IVL +	25 (22,7%) / 9 (60,0%)		24 (23,8%) / 9 (45,0%)	
IPN/IVL/IVS -	85 (77,3%) / 6 (40,0%)	0,005*	77 (76,2%) / 11 (55,0%)	0,051**
IPN/IVL/IVS +	25 (22,7%) / 9 (60,0%)		24 (23,8%) / 9 (45,0%)	
Tamanho (cm), mediana (IQR)	2,2 (1,3-3,1) / 3,4 (2,8-6,0)	0,004***	2,1 (1,3-3,0) / 3,4 (2,9-9,1)	<0,001***

*Teste exato de Fisher, ** Teste qui-quadrado de Pearson, ***Teste da soma de postos de Wilcoxon.

Legenda: IVL: Invasão vascular linfática, IPN: Invasão perineural, IVS: Invasão vascular sanguínea, IM: índice mitótico, cm: centímetro.

As Tabelas 11 e 12 mostram análises univariadas e multivariadas para linfonodos positivos na peça cirúrgica e recorrência. A presença de Invasão vascular linfática levou ao aumento de 10,22 vezes o risco de linfonodos positivos em análise univariada (OR 10,22 (IC 95% 3,12-33,48), $p < 0,001$) e multivariada [OR 10,11 (95%CI 3,09-33,12), $p < 0,001$]. Na análise de recorrência, observamos associação positiva para KI-67 3-20 com aumento do risco [OR 11,51 (95%CI 3,15-42,06), $p < 0,001$]. Na análise de tamanho, cada aumento de 0,5cm foi associado a maior risco de recorrência [OR 3,29 (1,17-9,28), $p = 0,001$].

Tabela 11 - Análise Univariada e Multivariada de fatores de risco associado a linfonodos positivos

Variável	Análise univariada OR (95%IC)	P	Análise multivariada OR (95%IC)	P
IVL+	10,22 (3,12-33,48)	<0,001	10,11 (3,09-33,12)	<0,001
IPN/IVL+	5,10 (1,66-15,71)	0,005		
Tamanho (cm)	1,13 (0,97-1,32)	0,125		

Legenda: IVL: invasão vascular linfática, IPN/IVL: invasão perineural ou linfática, IC: intervalo de confiança, OR: odds ratio.

Tabela 12 - Análise Univariada e Multivariada de fatores de risco associado a recidiva

Variável	Análise univariada OR (95%IC)	P	Análise multivariada OR (95%IC)	P
Ki67 (3-20)	11,17 (3,06-40,77)	<0,001	8,76 (2,30-33,34)	0,001
Tamanho (cm)	1,32 (1,13-1,55)	0,001	1,25 (1,06-1,48)	0,010
IPN+	3,29 (1,17-9,28)	0,002		

Legenda: IPN: invasão perineural, IC: intervalo de confiança, OR: *odds ratio*.

6 DISCUSSÃO

Aqui apresentamos a maior casuística brasileira de um centro de referência em neoplasias neuroendócrinas pancreáticas tratadas com cirurgia. Esta é uma doença rara com escassez de dados na literatura.

Tem-se observado um aumento considerável no tratamento cirúrgico para pNETS, isso devido ao grande uso de exames de imagem ²⁶. Em nossa coorte tivemos um aumento significativo de número de cirurgias comparando a primeira e a segunda década (21 *versus* 101, respectivamente) dos anos 2000 ($p < 0,001$).

A via minimamente invasiva apresentou um aumento das indicações, sendo utilizada em 9,5% na primeira década do estudo e em 62,4% na década seguinte ($p < 0,001$). O tratamento cirúrgico permanece como única modalidade capaz de levar à cura.¹⁴ Isso se deve principalmente ao comportamento indolente dos tumores bem diferenciados. A cirurgia é o principal pilar do tratamento dos tumores neuroendócrinos pancreáticos.

As características demográficas e clínicas dos pacientes ressecados foram comparáveis à literatura, sendo a maioria dos pacientes assintomáticos (68,8%), com tumores não funcionantes (94,4%) e esporádicos ²⁷⁻²⁸. Observamos uma mediana de idade de 56 anos, discreta predominância do sexo feminino (53,6%). A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais associada (41,6%), seguido de obesidade (24,0%) e diabetes (22,4%).

O exame de imagem mais utilizado foi a tomografia de abdome total (72,6%) e observamos que o pet-CT Gálio 68, e pet-CT 18-FDG foram usados em casos selecionados 26 (20,8%) e 4 (4,0%), respectivamente. A maioria apresentou lesões sólidas (85,6%), hipervasculares (66,1%) e isovascular (29,6%) a captação do contraste. Apesar de utilizada somente em 20,8% dos pacientes, observamos que 92,3% foram captantes ao pet-CT Gálio 68 o que corrobora com uma coorte de pacientes com tumores predominantemente de baixo grau tumoral. A Linfonodomegalia regional, como esperado, foi pouco frequente (2,4%), porém na peça cirúrgica observamos taxas de linfonodos positivos de 12,0%. A mediana do diâmetro tumoral nos exames de imagem foi de 12 mm, em comparação com a média do tamanho na análise histopatológica de 25 mm ²⁹⁻³⁰. Poucos pacientes apresentaram outras alterações nos exames de imagem como atrofia de parênquima, dilatação do ducto pancreático principal e dilatação de vias biliares.

A cirurgia mais realizada para pNETS foi a pancreatectomia corpo caudal associada à esplenectomia em 60,0%, seguida da duodenopancreatectomia (17,6%) e pancreatectomia corpo caudal sem esplenectomia (8,0%). Poucos pacientes realizaram ressecções multiviscerais (2,4%) ou necessitaram de ressecção vascular associada (3,3%), dados condizentes com a literatura ³¹.

Os pacientes tiveram uma mediana de internação de 8 dias. Para os pacientes que realizaram ressecções à direita (GDP e DPT), tivemos valores de medianas de internação 13 e 14 dias, respectivamente, quando comparados aos pacientes que realizaram ressecções regradas à esquerda (6 dias). Aqueles que realizaram PCC+E tiveram taxas de fístulas significativas B (11,0%) versus (5,0%) em comparação com os pacientes que realizaram a DPT. Heidsma et al. ¹⁷ apresentaram relatos de morbidade utilizando “*textbook outcome*” em uma coorte de 821 pacientes, mostrando maiores taxas de morbidade para DPT em comparação com pancreatectomias distais de 24,2%. Em nossa coorte, tivemos taxas de fístula pancreática de 36,0%, porém com fístulas clinicamente significativas do tipo B e C de 9,6%. Inchauste et al. ³² demonstraram taxas de fístulas pancreáticas de 63,3% para todos os pacientes ressecados, sendo estas do tipo B e C de 20,0%, nomeadas como clinicamente relevantes.

Atema et al. ³³ mostrou taxas de fístulas significativas B e C para pNETS ressecados de 22,7%, sendo 11,5% para pancreatectomias distais e 17,7% para ressecções radicais de tumores de cabeça pancreática. Os tumores operados apresentaram uma mediana de internação hospitalar de 11 dias em comparação com nossa coorte de 8 dias. Em nossas análises, complicações Clavien-Dindo III e IV ocorreram em 28,3% dos pacientes e a mortalidade pós-operatória foi de 1,7%, onde foram realizadas pancreatectomias totais.

As cirurgias pancreáticas são cirurgias com potencial de morbidade elevada, onde muitas vezes métodos avançados de diagnóstico e intervenção são necessários. Neste estudo, observamos presença de mediana de tempo cirúrgico de 335 minutos (IQR 240–493), sangramento intra-operatório (7,3%), transfusão (8,0%) e reoperação (3,2%).

Neste estudo, observamos maior uso da laparoscopia para tumores pequenos (<2,0 cm) e mais comumente na segunda década (2011–2020). Tamburrino et al. ³⁴ em uma revisão sistemática com metanálise observaram que a cirurgia laparoscópica apresentou menos dias de internação hospitalar ($p<0,001$), menor perda sanguínea ($p<0,001$) e não apresentou diferença quanto a presença de fístula pancreática, recorrência e mortalidade pós-operatória quando comparada com a via aberta.

Em análises histopatológicas, observamos alta prevalência de tumores bem diferenciados (95,8%), mais comumente G1 (48%) e G2 (47,2%), sendo apenas 3,2% de

tumores G3 e 1,6% de pacientes com carcinoma neuroendócrino. Em análise do SEER *database* com análise de 2000 até 2020, com 8.944 pacientes, 68,9% de tumores G1, G2 (17,3%) e G3 (13,8%)¹³.

Com uma mediana de *follow-up* de 46 meses (IQR 20–76), a sobrevida Global foi de 93,8% em 3 anos (erro padrão de 2,2) e 92,1% (erro padrão 2,9%) em 5 anos. A sobrevida livre de doença em 3 anos foi de 87,1% (erro padrão 3,4%) e 71,8% (erro padrão 5,2%) em 5 anos. Durante análises de sobrevida, houve perda de seguimento de 3,2%.

Em análise univariada e multivariada para sobrevida livre de doença (SLD), observamos que linfonodos positivos [OR 4,30 (2,01-9,18), $p < 0,001$], tamanho $> 2,0$ cm [OR 3,74 (1,30-10,78), $p = 0,014$] e Ki67 ≥ 3 [OR 3,52 (1,58-7,84), $p = 0,002$] foram associados a pior desfecho. E a presença de tumores G1pNET foi associada como fator protetor para SLD [OR 0,19 (0,07-0,50), $p = 0,001$]. Gao et al.³⁵, em estudo de metanálise demonstrou correlação com sobrevida global associando fatores como: grau tumoral, doença linfonodal positiva, metástases a distância e invasão vascular linfática.

Em se tratando de morbidade, a cirurgia para tumores menores que 2,0 cm (41) mostrou tendência à equivalência com a coorte geral, mostrando mediana de 8 dias de internação, Clavien-Dindo III (36,4%), fistula B (4,8%) e nenhum paciente apresentou recidiva ou doença linfonodal positiva. A via cirúrgica mais utilizada foi a minimamente invasiva (80,5%).

Estes dados apresentados podem ter associação com menor tamanho mediano destas lesões de 13 mm (11-17 mm), prevalência de tumores bem diferenciados G1 em 70,7%. Dong et al.⁹ em 392 tumores menores que 2,0 cm demonstrou taxas de linfonodos positivos ressecados em tumores menores que 2,0 cm (12,8%), bem como diferenças nas taxas de sobrevida livre de doença de 81,7% *versus* 94,1%, $p = 0,022$ para tumores com linfonodos negativos e positivos, respectivamente. Também, taxas de recorrência de 8,0% para tumores entre 1,5-2,0 cm *versus* 4,5% para tumores menores que 1,5 cm.

Partelli et al.¹⁹ numa revisão sistemática com metanálise, em total de 540 pacientes, comparou cirurgia *versus* vigilância ativa, demonstrando ausência de recorrência nas análises, entretanto, 14,1% foram convertidos para o braço cirúrgico por aumento de tamanho do nódulo. Interessante observar que nos estudos reunidos desta revisão, tivemos pacientes com tumores menores que 3,0 cm e 4,0 cm. Dados sugerem que tumores menores que 2,0 cm possuem comportamento mais indolente, assim como os resultados apresentados nesta casuística.

Heidsma et al.²⁸ em uma coorte de 76 pacientes com pNETS menores que 2,0 cm, apresentaram, em um período de *follow-up* de 17 meses e taxas de progressão tumoral de 11%,

seis pacientes mudaram de braço, sendo encaminhados para cirurgia, por crescimento tumoral. Dentre os pacientes convertidos, observamos que nenhum apresentou metástases à distância.

Tanaka et al.³⁶ em uma revisão sistemática e metanálise, incluíram 5.883 artigos com total de 13.374 pacientes com tumores não funcionantes menores que 2,0 cm apresentou 11,2% de metástases linfonodais. Sendo ainda para tumores G1 de 10,3% de acometimento linfonodal. Tais resultados estão em concordância com as nossas análises que demonstraram baixa taxa de linfonodos positivos para tumores bem selecionados e menores que 2,0 cm.

Em nossas análises, encontramos 2 casos de recidiva e de linfonodos positivos em 18 pacientes com pNETS entre 2,1-2,5 cm (11,1% e 11,1%). Quando mudamos a faixa de seleção para 2,6-3,0 cm e maiores que 3,1-4,0 cm observamos aumentos destas taxas de LFN+ e recidiva para 18,8% e 31,3% e 30,8% e 25,0%, respectivamente. Bolm et al.³⁷ em sua publicação de 810 tumores menores que 3,0 cm, demonstrou que resultados oncológicos similares para ressecções regradas e não regradas. Apesar de taxas de linfonodos positivos de 15% para ressecções não regradas *versus* 19,2% para ressecções regradas ($p=0,988$), demonstrou que a radicalidade cirúrgica pode ser reduzida para tumores <3,0 cm. Estes dados mostram um perfil de pacientes onde tumores menores que 3,0 cm podem ser selecionados para tratamentos com radicalidade omitida. Na nossa análise de dados, levantamos a hipótese de que em pacientes com tumores de 2,1-2,5 cm bem selecionados com biópsia pancreática e análise de fatores de risco possam ter tratamentos conservadores como *Active Surveillance* e cirurgia poupadora de parênquima.

Blakely et al.²³ em uma análise de regressão para 2.499 pNETS <2,0 cm observou presença de invasão vascular linfática de 11% e diferença de média de sobrevida para pacientes linfonodos positivos e negativos de 115 meses *versus* 95 meses (log-rank $p<0,0001$), a presença de invasão linfovascular como grande preditor de envolvimento linfonodal (OR 10,4, $p<0,0001$). Durante análise univariada e multivariada, foi encontrado diferença importante quanto à presença de invasão linfovascular a depender da faixa de risco selecionada. Por exemplo, em tumores menores que 1,0 cm, somente 4% apresentaram invasão linfovascular ($p<0,0001$). Comparativamente, em nossas análises a presença de invasão vascular linfática aumentou risco de linfonodos positivos em 10,22 vezes ($p<0,001$).

Dong et al.⁹ encontrou aumento de 2,20-2,70 vezes em análise univariada e multivariada para a presença de metástases linfonodais ($p=0,009$ e $p=0,045$) quando comparamos Ki67 <3% *versus* $\geq 3\%$. Li et al.³⁸ em uma revisão sistemática com metanálise, incluiu 2.863 pNETS ressecados. A taxa geral de recidiva foi de 13%, com pior sobrevida para tumores G2, linfonodos positivos, invasão vascular ou perineural.

Apresentamos fatores de risco bem descritos pela literatura, onde houve correlação com sobrevida livre de recorrência para pacientes com tumores maiores que 2,0 cm, Ki67 ≥ 3 , G1pNET e doença linfonodal positiva. Também houve aumento do risco de doença linfonodal para pacientes com invasão vascular, linfática, perineural e aumento do tamanho tumoral. Apresentamos, também, aumento do risco de recorrência para pacientes com Ki67 (3-20), tamanho e invasão perineural positiva.

Como desvantagens, podemos citar a natureza retrospectiva da coleta de dados e um número relativamente baixo de doentes incluídos, porém, merece consideração a raridade da doença quando levantamos o número de pacientes estudados. Também, ressaltamos que em doenças raras há maior dificuldade para realização de estudos prospectivos e randomizados.

A estratégia cirúrgica se mantém como a principal no papel da cura, ressaltando o aumento do uso das vias minimamente invasivas nos últimos anos. Observamos uma tendência maior para fístulas significativas em ressecções pancreáticas esquerdas e cirurgias não regradas e uma morbidade elevada para cirurgias pancreáticas, em geral com 21,8% de pacientes com Clavien III e 6,5% com Clavien IV. Os pacientes apresentaram sobrevida global elevada em 3 e 5 anos, de 93,8% e 92,1%, respectivamente. Pacientes com tumores menores que 2,0 cm aparentam ter taxas similares de fístulas pancreáticas B (4,8%) e morbimortalidade, porém sem recidiva no seguimento de 47 meses.

Em análise de subgrupo, observamos populações com perfil biológico de menor agressividade quando selecionamos tamanho $< 2,0$ cm e 2,1-2,5 cm. Em análise de fatores relacionados à recidiva, destacamos a presença de invasão vascular linfática e perineural e Ki67 como importantes marcadores biológicos de agressividade. Os pacientes com tumores $< 2,0$ cm em nossas análises apresentaram menores taxas de recidiva e doença linfonodal quando comparados à literatura, porém destacamos uma mediana de tamanho de 13 mm em nossa população.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo apresenta a maior casuística de tumores neuroendócrinos operados em um único centro brasileiro com dados epidemiológicos, sobrevida e fatores prognósticos. A cirurgia pancreática permanece como cirurgia de alta morbidade e a via minimamente invasiva vem ganhando mais espaço. Pacientes tratados com cirurgia apresentaram sobrevida global elevada em 5 anos de 92,1%. Importantes fatores prognósticos foram correlacionados, como, tamanho maior que 2,0 cm, Ki67 e invasão vascular linfática. Em análise de subgrupo para pacientes 2,1-2,5 cm encontramos um perfil de recidiva e doença linfonodal comparável a pacientes candidatos a vigilância ativa.

8 REFERÊNCIAS

- 1 Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- 3 Belotto M, Crouzillard BNS, Araujo KO, Peixoto RD. Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection. *Arq Bras Cir Dig*. 2019 Feb 7;32(1):e1428.
- 4 de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;30(1):3-17.
- 5 Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017 Dec;19(12):991-1002.
- 6 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3063-72.
- 7 Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis, and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008 Oct;19(10):1727-33.
- 8 Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):490-500.
- 9 Dong DH, Zhang XF, Poultides G, Rocha F, Weber S, Fields R, et al. Impact of tumor size and nodal status on recurrence of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors ≤ 2 cm after curative resection: a multinstitutional study of 392 cases. *J Surg Oncol*. 2019 Dec;120(7):1071-1079.
- 10 Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, McGrath DJ, Lauwers GY, Thayer SP, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms. The Massachusetts General Hospital Experience From 1977 to 2005. *Arch Surg*. 2007 Apr;142(4):347-54.

- 11 World Health Organization (WHO) Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon, France: IARC; 2022.
- 12 Mukherjee JJ, Lee KO, Kaltsas G. Epidemiology and Classification of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Hoboken: John Wiley & Sons; 2018. The pancreas; p.919–929.
- 13 Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, Oliver T, Starr J, Gudmundsdottir H, et al. Survival and Incidence Patterns of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Over the Last 2 Decades: A SEER Database Analysis. *Oncologist*. 2022 Jul 5;27(7):573-578.
- 14 Kabir T, Tan ZZX, Syn N, Chung AYP, Ooi LLPJ, Goh BKP. Minimally invasive versus open enucleation for pancreatic tumours: a propensity-score adjusted analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2019 Aug;23(3):258-264.
- 15 Alfieri S, Butturini G, Boggi U, Pietrabissa A, Morelli L, Vistoli F, et al. Short-term and long-term outcomes after robot-assisted versus laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): a multicenter comparative study. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Jun;404(4):459-468.
- 16 Jilesen AP, van Eijck CH, in't Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. *World J Surg*. 2016 Mar;40(3):729-48.
- 17 Heidsma CM, Hyer M, Tsilimigras DI, Rocha F, Abbot DE, Fields R, et al. Incidence, and impact of Textbook Outcome among patients undergoing resection of pancreatic neuroendocrine tumors: Results of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. *J Surg Oncol*. 2020 Jun;121(8):1201-1208.
- 18 Bassi CCL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M. International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591.
- 19 Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, Cardinali L, Fendrich V, Bartsch DK, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(1):34-41.
- 20 Arra DASM, Ribeiro HSC, Henklein G, Barbosa A, Torres SM, Diniz AL, et al. Surgery or active surveillance for pNETs < 2 cm: Preliminary results from a single center Brazilian cohort. *J Surg Oncol*. 2022 Jul;126(1):168-174.

- 21 Howe JR, Merchant NB, Conrad C, Keutgen XM, Hallet J, Drebin JA, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):1-33.
- 22 Sallinen V, Le Large TYS, Galeev S, Kovalenko Z, Tieftunk E, Araujo R, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors-a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017 Apr;19(4):310-320.
- 23 Blakely AM, Lafaro JL, Li D, Kessler J, Chang S, Ituarte PHG, et al. Lymphovascular invasion predicts lymph node involvement in small pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2020;110(5):384-392.
- 24 Statement on ASA Physical Status Classification System. [s.l.]: ASA, 2014. Disponível em: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>. [15 julho 2024].
- 25 Moreira LF, Pessôa MC, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, et al. Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese. *Rev Col Bras Cir*. 2016 May-Jun;43(3):141-8.
- 26 Kuo E, Salem R. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors in 2cm or less in size. *Ann Surg Oncol*. 2013 Sep;20(9):2815-21.
- 27 Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U, Zimmermann A, Friess H, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg*. 2008 May;95(5):627-35.
- 28 Heidsma CM, Engelsman AF, van Dieren S, Stommel MWJ, de Hingh I, Vriens M, et al. Watchful waiting, or small non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: nationwide prospective cohort study (PANDORA). *Br J Surg*. 2021 Aug 19;108(8):888-891.
- 29 Voge D, Schmidt SA, Gnutzmann D, Thaiss WM, Ettrich TJ, Kornmann M, et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors-Current Status and Advances in Diagnostic Imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 23;13(17):2741.
- 30 Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, et al. Clinicopathological Features of Pancreatic Endocrine Tumors: A Prospective Multicenter Study in Italy of 297 Sporadic Cases. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1421-9.
- 31 Siriwardana HPP, Siriwardena AK. Systematic review of outcome of synchronous portal–superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br. J. Surg*. 2006;93:662–673.

- 32 Inchauste SM, Lanier BJ, Libutti KL, Phan GQ, Nilubol N, Steinberg SM, et al. Rate of clinically significant postoperative pancreatic fistula in pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg*. 2012 Jul;36(7):1517-26.
- 33 Ateman JJ, Jilesen AP, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ, Nieveen van Dijkum EJ. Pancreatic fistula after pancreatic resections for neuroendocrine tumors compared with resections for other lesions. *HPB (Oxford)*. 2015 Jan;17(1):38-45.
- 34 Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, Crippa S, Muffatti F, Perali C, et al. Systematic review, and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNENs). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;11(1):65-73.
- 35 Gao Y, Gao H, Wang G, Yin L, Xu W, Peng Y, et al. A meta-analysis of prognostic factor of Pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Sci Rep*. 2018 May 8;8(1):7271.
- 36 Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, Probst P, Klaiber U, Heger U, et al. Systematic Review and Metanalysis of Lymph Node Metastases of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2021 Mar;28(3):1614-1624.
- 37 Bolm L, Nebbia M, Wei AC, Zureikat AH, Fernández-Del Castillo C, Zheng J, et al. Long term outcomes of parenchyma-sparing and oncologic resections in patients with non- functional pancreatic neuroendocrine tumors <3cm in a large multi-center cohort. *Ann Surg*. 2022 Sep 1;276(3):522-531.
- 38 Li Y, Fan G, Yu F, Tian C, Tan H. Meta-Analysis of prognostic factors for recurrence of resected well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1231-1237.