



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente

Área de Oncologia

NEOPLASIAS NEUROENDÓCRINAS EM PACIENTES JOVENS: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES PROGNÓSTICOS

Camilla Albina Zanco Fogassa

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente

Fogassa, Camilla Albina Zanco .

**NEOPLASIAS NEUROENDÓCRINAS EM PACIENTES JOVENS:
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES
PROGNÓSTICOS. / Camilla Albina Zanco Fogassa. São Paulo,
2023.**

49f.

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

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechermann.

**1. neoplasia neuroendócrina, 2. gastroenteropancreático , 3.
jovens**

CDU 616

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*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.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Camilla Albina Zanco Fogassa

Título: Neoplasias neuroendócrinas em pacientes jovens: perfil epidemiológico, aspectos clínicos e fatores prognósticos.

Aprovado em: 16/03/23

Banca Examinadora

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Gustavo Schwartzman

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Membro da banca: Felipe José Fernandez Coimbra

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Aldo Lourenço Abbade Dettino

Instituição: Fundação Antônio Prudente

“Só existe saber na invenção, na reinvenção, na busca inquieta, impaciente, permanente, que os homens fazem no mundo, com o mundo e com os outros.”

(Paulo Freire)

Dedico este trabalho à minha mãe, assim como a
ela dedico minha vida, minha coragem, meu
esforço e meu saber.

AGRADECIMENTOS

À Dra Rachel Simões Pimenta Riechelmann, minha querida orientadora, por acreditar na realização deste trabalho e na minha capacidade de executá-lo, e por investir seu precioso tempo para me auxiliar nessa jornada.

Ao AC Camargo Cancer Center, instituição de excelência, na qual já tive a honra de me formar oncologista, pela grata oportunidade de realizar o Mestrado.

Aos funcionários e professores da Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente pelo contínuo esforço para que esse seja um programa de excelência e um exemplo na comunidade científica.

Aos preceptores da Oncologia Clínica, em especial ao Dr Marcos Camandaroba, que foi um dos principais incentivadores deste trabalho.

Aos meus colegas, pelo companheirismo e apoio ao longo desses anos.

À minha família e amigos, por entenderem minha falta e por acolherem minhas angústias.

À minha mãe! Por me mostrar, desde sempre, que a educação é a melhor arma para transformar o mundo. Por, em tantos momentos, abdicar de seus sonhos para realizar os meus. Por me dar coragem e força. Por ser meu alicerce.

À minha fé.

RESUMO

Fogassa, CAZ; Riechelmann, RSP. **Neoplasias neuroendócrinas em pacientes jovens: perfil epidemiológico, aspectos clínicos e fatores prognósticos.** São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2023.

INTRODUÇÃO: As neoplasias neuroendócrinas (NENs) são doenças raras, principalmente em pacientes jovens. No entanto, uma percepção de aumento no número de casos de NENs de início jovem (18-40 anos) (YONEN) foi observada em nossa prática clínica. Os dados sobre o perfil epidemiológico dos YONENs são escassos na literatura mundial. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a frequência e os aspectos clínicos e prognósticos dos YONENs em comparação aos NENs de início tardio (> 40 anos) (LONEN). **MÉTODOS:** Realizamos uma análise retrospectiva de pacientes consecutivos com diagnóstico de NEN gastroenteropancreáticos e de primário oculto tratados de 2010 a 2018 no AC Camargo Cancer Center, localizado em São Paulo, Brasil. Análises descritivas foram usadas para resumir as características dos pacientes, por grupos de YONENs e LONENs. As diferenças de variáveis binárias entre os grupos foram avaliadas pelo teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado de Pearson, e o método de Kaplan-Meier foi usado para estimar a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) entre os pacientes metastáticos ao diagnóstico. Fatores prognósticos foram avaliados usando análise de Cox univariada e multivariada. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo na análise multivariada. **RESULTADOS:** De janeiro/2010 a dezembro/2018, 456 pacientes foram incluídos, 90 (19,7%) eram pacientes YONEN e 366 (80,3%) pacientes LONEN, com idade mediana de 35 anos e 56 anos, respectivamente. A origem mais comum foi *midgut* (150, 32,9%), seguido de pâncreas (121, 26,5%). Pacientes YONEN eram mais frequentemente não tabagistas ($p=0,001$), tinham menos comorbidades ($p=0,001$), menos segundas neoplasias ($p=0,003$), eram mais sintomáticos ao diagnóstico ($p=0,001$) e apresentavam mais tumores neuroendócrinos bem diferenciados ($p=0,005$) em comparação com pacientes LONEN. Pacientes YONEN também tiveram maior frequência de síndromes genéticas conhecidas (6,7% vs. 3,0%). Ao diagnóstico, 16 (17,8%) pacientes YONEN e 109 (29,8%) pacientes LONEN eram metastáticos ($p=0,02$). Dos pacientes com doença localizada, 4 (5,4%) dos YONEN e 13 (5,8%) dos LONEN apresentaram recidiva à distância. Não houve diferença na SG de acordo com as faixas etárias, considerando todos os estádios. No subgrupo metastático, pacientes YONEN apresentaram SLP mediana

numericamente inferior em comparação a pacientes LONEN (11,3 vs. 24,3 meses, $p=0,16$). Na análise multivariada ajustada, YONEN não foi independentemente associado com SLP mediana inferior (Hazard Ratio: 1,736, intervalo de confiança de 95%: 0,980-3,075, $p=0,059$).

CONCLUSÕES: Este estudo apresentou uma das maiores coortes de pacientes YONEN conhecidos na literatura. Este grupo demonstrou algumas características clínicas e prognósticas distintas, com maior frequência de tumores neuroendócrinos bem diferenciados e menos doença metastática ao diagnóstico. Um maior entendimento da biologia tumoral desses pacientes é necessário.

Palavras-chave: neoplasia neuroendócrina; gastroenteropancreático; jovens; epidemiologia.

ABSTRACT

Fogassa, CAZ; Riechelmann, RSP. **Neuroendocrine neoplasms in young patients: epidemiological profile, clinical aspects and prognostic factors.** São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2023.

BACKGROUND: Neuroendocrine neoplasms (NENs) comprise a rare disease, mainly in young patients. However, an increase in the number of cases in young-onset (18-40 years old) NENs (YONEN) has been observed in our clinical practice. The data about YONENs epidemiological profiles are scarce; thus, this study aims to assess the frequency and clinical aspects of YONEN in comparison to late-onset (>40 years old) NENs (LONEN). **METHODS:** We performed a retrospective analysis of all consecutive patients diagnosed with gastroenteropancreatic or unknown primary NENs treated from 2010 to 2018 at AC Camargo Cancer Center, a large cancer center located in São Paulo, Brazil. Descriptive analysis was used to summarize patients characteristics, by groups of YONENs and LONENs. Differences between groups were assessed by the Fisher exact test or Pearson chi-square test, and the Kaplan-Meier method was used to estimate progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) among the metastatic patients. Prognostic factors were assessed using univariate and multivariate Cox analysis. A p value <0.05 was considered significant. **RESULTS:** A total of 456 patients were enrolled: the most common origin was *midgut* (150, 32.9%) followed by pancreas (121, 26.5%). YONEN occurred in 90 (19.7%) patients: they were more likely to be non-smokers (p=0.001), had less comorbidities (p=0.001), less second neoplasms (p=0.003), were more symptomatic at diagnosis (p=0.001) and had more frequently NENs of well-differentiated histology (p=0.005) in comparison with LONEN patients. YONEN patients also had a higher frequency (6.7% vs. 3.0%) of known genetic syndromes. At diagnosis, 16 (17.8%) YONEN patients and 109 (29.8%) LONEN patients were metastatic (p=0.02). About the patients with localized disease, 4 (5.4%) of the YONEN and 13 (5.8%) of the LONEN had distant recurrence (p=0.575). There was no difference in OS according to age groups, considering all stages. In the metastatic subgroup, YONEN patients had a numerically lower median PFS compared to LONEN patients (11.3 vs. 24.3 months, p=0.164). In adjusted multivariate analysis, YONEN was not independently associated with lower median PFS (Hazard Ratio: 1.736, 95% confidence interval: 0.980-3.075, p=0.38). **CONCLUSIONS:** This study presented one of the largest cohorts of YONEN patients known in the literature. This

group demonstrated some distinct clinical and prognostic features, with a higher frequency of well-differentiated neuroendocrine tumors and less metastatic disease at diagnosis. A greater understanding of the tumor biology of these patients is necessary.

Keywords: neuroendocrine neoplasms; gastroenteropancreatic; young onset; epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Representação esquemática da seleção dos casos.
- Figura 2** Sítios de segunda neoplasia primária em número absoluto.
- Figura 3** Sítio primário em %.
- Figura 4** Tumores funcionantes em número absoluto.
- Figura 5** Sobrevida global.
- Figura 6** Sobrevida livre de recidiva doença localizada ao diagnóstico.
- Figura 7** Sobrevida global doença localizada ao diagnóstico.
- Figura 8** Sobrevida livre de progressão doença metastática ao diagnóstico.
- Figura 9** Sobrevida global doença metastática ao diagnóstico.
- Figura 10** Número de casos diagnosticados/ano no ACCCC.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Classificação das NENs epiteliais de acordo com sítio anatômico.
- Tabela 2** Características demográficas.
- Tabela 3** Características clínicas e anatomopatológicas.
- Tabela 4** Metastáticos ao diagnóstico.
- Tabela 5** Recidiva local e à distância.
- Tabela 6** Metastáticos sincrônicos e metacrônicos.
- Tabela 7** Análise univariada e multivariada para sobrevida livre de progressão (metastáticos).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCCC	AC Camargo Cancer Center
CCR	carcinoma renal de células claras
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
GEP	gastroenteropancreático
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IMC	índice de massa corporal
LONEN	NEN de início tardio (> 40 anos)
NA	não alcançada
NEM 1	neoplasia endócrina múltipla tipo I
NE	neuroendócrino
NEC	carcinoma neuroendócrino
NEN	neoplasia neuroendócrina
NET	tumor neuroendócrino bem diferenciado
NF	neurofibromatose
NIH	<i>National Cancer Institute</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pNEN	NEN pancreático
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SC	síndrome carcinóide
SNC	sistema nervoso central
VIP	polipeptídeo vasointestinal
VHL	síndrome de <i>von Hippel-Lindau</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SG	sobrevida global
SLD	sobrevida livre de doença
SLP	sobrevida livre de progressão
SLR	sobrevida livre de recidiva
SNP	segunda neoplasia primária
TGI	trato gastrointestinal

VIGITEL	Programa de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
YONEN	NEN de início jovem (18-40 anos)
5HT	5-hidroxitriptamina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Classificação e Fatores Prognósticos	2
1.2.1 Síndromes hereditárias	4
1.2.1.1 Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo I.....	4
1.2.1.2 Síndrome de von Hippel-Lindau.....	5
1.2.1.3 Neurofibromatose tipo 1	5
1.2.2 Síndromes Funcionantes	5
1.2.2.1 Síndrome Carcinoide.....	6
1.3 Fatores de Risco	6
1.4 NEN em pacientes jovens	7
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivos primários.....	7
2.2 Objetivos secundários	7
3 METODOLOGIA	7
3.1 Desenho do estudo	7
3.2 Casuística	8
3.2.1 Critérios de Inclusão	8
3.2.2 Critérios de Exclusão	8
3.2.3 Variáveis de Controle.....	8
3.3 Análise Estatística	10
4 ASPECTOS ÉTICOS.....	10
5 RESULTADOS.....	11
6 DISCUSSÃO.....	23
7 CONCLUSÃO	27
8 REFERÊNCIAS.....	28
ANEXOS.....	32

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias neuroendócrinas (*neuroendocrine neoplasms* - NENs) são tumores raros que derivam da crista neural embriônica, neuroectoderma e endoderma, podendo se desenvolver em diversos locais do organismo. Compartilham características de diferenciação neural e endócrina, incluindo a presença de grânulos secretores, vesículas sinápticas e a capacidade de produzir aminas e/ou hormônios peptídicos.¹ Embora a diferenciação neuroendócrina (NE) possa ocorrer em muitos carcinomas epiteliais, incluindo câncer de mama e próstata, as NENs são consideradas uma entidade separada devido à sua origem explícita em células neuroendócrinas do sistema endócrino difuso.² A maioria das NENs é mais indolente do que outras neoplasias epiteliais; no entanto, elas podem ser agressivas e resistentes à terapia.¹

Em 90% dos casos, ocorrem no trato gastroenteropancreático, mas, dada a distribuição de células NE em todo o corpo, podem ainda ocorrer no trato respiratório, timo, tireoide, paratireoide, hipófise, adrenal, sistema urogenital e ginecológico.³

1.1 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos sobre as NENs são divergentes e escassos, especialmente na população brasileira. Quando comparados com outras neoplasias gastrointestinais, a prevalência estimada de 29 anos de NENs foi de 103.312 em 2004, tornando esses tumores significativamente mais comuns do que o câncer de esôfago (28.664), câncer gástrico (65.836), câncer pancreático (32.353) e câncer hepatobiliar (21.427) nos Estados Unidos.³

A incidência das NENs vem aumentando ao longo dos anos. Segundo dados americanos do Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* (NIH), a incidência anual das NENs aumentou de 1,09 por 100 mil em 1973 para 6,98 por 100 mil em 2012, um aumento de 6,4 vezes.⁴ Apesar disso, um estudo de coorte retrospectivo de base populacional canadense demonstrou que a proporção de metástases na apresentação diminuiu de 1994 a 2009 (de 29% para 13%), demonstrando que, embora a incidência de todas as NENs tenha aumentado, a incidência geral de metástases não mudou (0,63-0,69 por 100.000 por ano).⁵ Esse aumento na incidência das NENs pode em parte ser explicado pelos avanços na classificação tumoral e no rastreamento de neoplasias. Técnicas diagnósticas, como a tomografia computadorizada e a endoscopia, melhoraram e provavelmente aumentaram as taxas de diagnóstico e a precisão do estadiamento. Além disso, classificações atualizadas de estadiamento foram propostas e adotadas de forma mais universal,

possivelmente aumentando ainda mais o reconhecimento das NENs e melhorando sua classificação patológica.⁶ Contudo, não se pode excluir uma relação com as mudanças de hábitos alimentares populacionais, com os fatores ambientais e até mesmo o uso de novas medicações, como os inibidores de bomba de prótons.³

1.2 Classificação e Fatores Prognósticos

De acordo com a classificação de 2022 da World Health Organization (WHO), as NENs de origem epitelial se dividem em tumores neuroendócrinos bem diferenciados (*NETs*) e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (*NECs*). Os *NETs* são geralmente classificados como G1, G2 e G3 de acordo com os marcadores de proliferação Ki67 e índice mitótico, enquanto os *NECs* são por definição de alto grau (Tabela 1).⁷ Essa categorização histológica é altamente relevante clinicamente no que diz respeito ao impacto no tratamento e prognóstico.⁸ Conforme dados do SEER, *NETs* G1 apresentaram sobrevida global (SG) expressivamente maior (16,2 anos) em relação aos *NECs* (10 meses).⁴

Tabela 1 – Classificação das NENs epiteliais de acordo com sítio anatômico.

NEN	Classificação	Critério
Gastrointestinal e trato pancreatobiliar		
Tumor neuroendócrino bem diferenciado (NET)	NET G1	<2 mitoses/2mm ² e/ou Ki67<3%
	NET G2	2-20 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 3-20%
	NET G3	>20 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >20%
Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado (NEC)	NEC pequenas células	>20 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >20% e citomorfologia de pequenas células.
	NEC células grandes	>20 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >20% e citomorfologia de células grandes
Trato aerodigestivo alto e glândula salivar		
Tumor neuroendócrino bem diferenciado (NET)	NET G1	<2 mitoses/2mm ² sem necrose, e Ki67<20%
	NET G2	2-10 mitoses/2mm ² e/ou necrose, e Ki67 <20%
	NET G3	>10 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >20%
Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado (NEC)	NEC pequenas células	>10 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >20% e citomorfologia de pequenas células.
	NEC células grandes	>10 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >20% e citomorfologia de células grandes
Pulmão e Timo		
Tumor neuroendócrino bem diferenciado (NET)	Carcinoide típico/ NET G1	<2 mitoses/2mm ² e sem necrose
	Carcinoide atípico/ NET G2	2-10 mitoses/2mm ² e/ou necrose
	Carcinoide / NETs com elevado índice mitótico e/ou Ki67 elevado	Morfologia de carcinoide atípico e >10 mitoses/2mm ² e/ou Ki67 >30%
Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado (NEC)	NEC pequenas células	>10 mitoses/2mm ² , necrose e citomorfologia de pequenas células.
	NEC células grandes	>10 mitoses/2mm ² , necrose e citomorfologia de células grandes
Tireóide		
Carcinoma medular de tireoide (MTC)	MTC baixo grau	<5 mitoses/2mm ² , sem necrose, e Ki67<5%
	MTC alto grau	Pelo menos 1 dos 3 critérios: >5 mitoses/2mm ² , necrose, e Ki67>5%

Fonte: Adaptado de The World Health Organization (WHO 2022)⁷

Historicamente, os sítios primários são subdivididos, de acordo com a origem embrionária, em *foregut*, *midgut* e *hindgut*. As NENs do *foregut* incluem os sítios: broncopulmonar, timo, esofágico, gástrico, duodenal e pancreático.⁸ NENs localizadas no reto e apêndice possuem melhor prognóstico, com SG medianas de 24,6 e >30,0 anos, respectivamente. Por outro lado, NENs localizadas no pâncreas e pulmão apresentam pior prognóstico, com SG medianas de 3,6 e 5,5 anos, respectivamente.⁴

As NENs gástricas possuem classificação específica, de acordo com mecanismos fisiopatológicos. NENs gástricas tipo 1 se desenvolvem como consequência de hipergastrinemia crônica resultante de gastrite atrófica. NENs gástricas tipo 2 são causados pela estimulação endócrina por uma NEN secretora de gastrina (gastrinoma). NENs gástricas tipo 3 são esporádicas, solitárias e se desenvolvem na ausência de níveis elevados de gastrina e exibem um comportamento biológico agressivo apesar de sua morfologia bem diferenciada. NENs gástricas tipo 4 são carcinomas pouco diferenciados com prognóstico limitado.^{8,9}

1.2.1 Síndromes hereditárias

A maioria dos NENs é esporádica, mas aproximadamente 10% estão associados a doenças hereditárias, incluindo neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM1), síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose (NF) tipo I, esclerose tuberosa, entre outras.¹⁰ Os pacientes com síndromes hereditárias geralmente apresentam idade mais jovem, na maioria dos casos entre 30 e 50 anos de idade.¹¹

1.2.1.1 Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo I

A NEM1 é uma doença autossômica dominante, de alta penetrância (mais de 90% aos 40 anos), e está presente em cerca de três por 100.000 indivíduos.¹² A NEM1 é causada por mutação inativadora do gene que codifica a transcrição da proteína nuclear menin, e mais de 500 mutações desse gene já foram identificadas. A função exata da menin é desconhecida, mas parece ter efeitos de supressão tumoral.¹³ Os portadores da síndrome desenvolvem mais frequentemente hiperpatireoidismo primário (95%), adenomas de hipófise (20-40%) e tumores nas células endócrinas do pâncreas e duodeno (40-80%).¹⁴ O acometimento pancreático é tipicamente multifocal e as lesões são chamadas de pluripotentes, pois podem secretar um ou mais tipos de hormônios diferentes, como gastrina, insulina, glucagon, somatostatina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).¹⁵ A síndrome de

Zollinger-Ellison é o quadro clínico mais frequente relacionado aos gastrinomas, tumores que secretam gastrina. A hipersecreção de ácido gástrico resulta em múltiplas úlceras pépticas, esofagite de refluxo e diarreia.¹² Ao contrário dos tumores de paratireoide e hipófise, as lesões pancreáticas têm uma evolução maligna em 40-50% dos casos.¹⁶

1.2.1.2 Síndrome de von Hippel-Lindau

A síndrome de Von Hippel-Lindau é uma doença autossômica dominante, de alta penetrância (cerca de 100% aos 65 anos), na qual os tumores mais frequentes são hemangioblastomas da retina e do sistema nervoso central (SNC), carcinoma renal de células claras (CCR), feocromocitoma e tumores císticos e/ou endócrinos pancreáticos.¹² Possui uma incidência estimada em 1/36000 indivíduos e é causada por mutações inativadoras no gene supressor de tumor VHL, situado no braço curto (p) do cromossoma 3 (3p25.3), que codifica uma proteína envolvida na regulação de um fator de transcrição chamado fator induzível por hipóxia.^{17,18} Uma coorte retrospectiva demonstrou que a expectativa de vida mediana estimada para pacientes do sexo masculino e feminino é de 67 e 60 anos, respectivamente. O risco de morte relacionada à VHL diminuiu ao longo do tempo, assim como a frequência de morte relacionada ao CCR, sendo a principal causa de morte os hemangioblastomas do SNC.¹⁹

1.2.1.3 Neurofibromatose tipo 1

A neurofibromatose tipo 1 é uma síndrome autossômica dominante causada por mutações de perda de função no gene NF1, que tem sido associada à desregulação das vias de proliferação celular. A NF possui prevalência de 1 em 3.000 e suas características mais comuns são tumores fibromatosos da pele, tumores oculares, gliomas ópticos e manchas de café com leite. Endocrinopatias são menos comuns e incluem feocromocitomas e NENs duodenais.^{12,20}

1.2.2 Síndromes Funcionantes

As NENs podem ser classificadas como “funcionantes” ou “não funcionantes” dependendo da presença ou ausência de uma síndrome clínica relacionada à hipersecreção de substâncias metabolicamente ativas (aminas e/ou peptídeos).^{2,21}

Os NENs pancreáticos (pNEN) funcionantes são classificados de acordo com o hormônio predominante que secretam e a síndrome clínica resultante, incluindo principalmente

gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison), insulinomas, VIPomas, glucagonomas e somatostatinoomas. Embora a funcionalidade possa afetar o prognóstico, o comportamento biológico da maioria dos pNENs funcionais é definido pelo grau e estágio do tumor. Assim, o diagnóstico patológico de um pNEN funcional deve ser o mesmo de um pNEN não funcional, com a designação funcional descritiva anexada ao diagnóstico quando há conhecimento de uma síndrome clínica.^{22,23}

1.2.2.1 Síndrome Carcinoide

A síndrome carcinoide (SC) é caracterizada pela ocorrência de peristaltismo aumentado, rubores e broncoespasmos, bem como alterações fibróticas a longo prazo no mesentério e nas válvulas cardíacas.²⁴ As principais fontes primárias desta síndrome são os NENS de *midgut*, seguido pelo brônquico e tímico, e mais raramente, ovários. Muito raramente os pNENs ou outros NENS gastrointestinais são as fontes primárias desta síndrome. Ocorre em aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com metástases hepáticas e/ou ósseas desses tumores.²⁵ Os produtos de secreção potencialmente envolvidos na SC são serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), histamina, bradicininas e taquicinas, calcitonina e prostaglandinas. Como esses hormônios são efetivamente metabolizados pelo fígado, as substâncias vasoativas secretadas precisam contornar a circulação portal e entrar na circulação sistêmica diretamente, para que os sintomas da SC ocorram.²⁴

Existem várias opções de tratamento para inibir a produção hormonal e controlar os sintomas, sendo o tratamento de primeira linha os análogos da somatostatina.²⁶

1.3 Fatores de Risco

Os fatores de risco ambientais e os não modificáveis para NENS esporádicos são pouco caracterizados, devido à escassez de pesquisas nessa área. Com base no número limitado de estudos disponíveis, tem sido sugerido que história familiar de qualquer câncer e diabetes mellitus para os pNENs são os fatores de risco mais associados (ainda que, para este último, não está clara se há relação de causalidade ou apenas associação). Além disso, alto consumo de álcool e pancreatite crônica estão relacionados ao aumento do risco para pNENs.^{27,28,29,30}

1.4 NEN em pacientes jovens

Durante a prática clínica, um aumento da incidência de NENs em pacientes jovens no nosso meio tem chamado atenção dos oncologistas. Dados epidemiológicos do registro norte-americano *SEER* em 2017 já haviam demonstrado aumento de 3 vezes na incidência de 1973 para 2012 (1,75 por 100.000 pessoas) em pacientes com idade menor que 50 anos. Porém, o perfil epidemiológico e característica dos NENs de início jovem (18-40 anos) (YONEN) são escassos. Portanto, propomos um estudo observacional para avaliar a frequência de YONEN entre os pacientes com NENs e a caracterização dos aspectos clínicos e da doença em comparação aos NENs de início tardio (> 40 anos) (LONEN).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

Avaliar frequência de pacientes adultos jovens diagnosticados com neoplasias neuroendócrinas no AC Camargo Cancer Center (ACCCC).

Descrever e comparar as características clínicas e epidemiológicas da população, de acordo com idade do diagnóstico (jovens e não jovens).

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a frequência anual de NEN entre jovens no ACCCC.

Buscar possíveis fatores associados a NEN em pacientes jovens.

Descrever e comparar os desfechos oncológicos, de acordo com idade do diagnóstico (jovens e não jovens).

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo, descritivo, analítico e comparativo e unicêntrico.

3.2 Casuística

Foram avaliados retrospectivamente os dados de pacientes consecutivos com diagnóstico tumor neuroendócrino de origem no trato gastrointestinal ou de primário desconhecido tratadas no período de janeiro/2010 a dezembro/2018. Este período foi escolhido porque o prontuário eletrônico começou ser implementado na instituição em 2008, assim consideramos que a partir de 2010 os prontuários estariam mais preenchidos e completos; o tempo limite de dezembro de 2018 foi selecionado para que houvesse seguimento de aproximadamente 3 anos para o surgimento de eventuais recorrências.

Os pacientes foram identificados a partir da ferramenta institucional RECRUIT por meio de uma busca pelo código internacional da doença (CID) C15 a C25 e C80. Os dados clínicos foram coletados dos registros em prontuário médico eletrônico.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de neoplasia neuroendócrino de origem no trato gastrointestinal ou de primário desconhecido, com qualquer grau de diferenciação e estágio clínico, tratados no AC Camargo Cancer Center no período de janeiro/2010 a dezembro/2018.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes avaliados para segunda opinião e, portanto, sem tratamento/seguimento na instituição; pacientes com diagnóstico de tumores mistos (MiNEN); pacientes com dados clínicos de desfechos oncológicos ou de tratamento indisponíveis em prontuário.

3.2.3 Variáveis de Controle

As características clínicas e histopatológicas coletadas para a análise foram:

- Sexo (masculino e feminino);
- História de etilismo e tabagismo;
- Comorbidades ao diagnóstico;

- Data do nascimento;
- Performance status segundo a classificação de ECOG;
- Peso (considerando obesidade se IMC >30);
- Medicções utilizadas ao diagnóstico;
- Presença de outro tumor primário (sincrónico e metacrónico);
- História familiar de qualquer neoplasia;
- Presença de síndrome genética conhecida;
- Data do diagnóstico;
- Sítio primário da NEN;
- Presença de sintomas ao diagnóstico, sendo eles principalmente: sintomas constitucionais, dor, alterações gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, constipação), icterícia, rubor, palpitações e hipoglicemia.;
- Presença de síndrome funcionante (determinada clinicamente);
- Grau de diferenciação celular (grau 1, grau 2 e grau 3);
- Índice de proliferação (Ki-67) por imunohistoquímica;
- Índice Mitótico por 10 campos de grande aumento;
- Descrição do anatomopatológico [Tumor neuroendócrino (NET) x Carcinoma Neuroendócrino (NEC)];
- Presença de metástases documentadas em exames de imagem (sincrónica e metacrónica);
- Histórico de cirurgia R0 do tumor primário;
- Data da cirurgia;
- Tipo de tratamento;
- Recorrência da doença (por exame de imagem);
- Número de linhas de tratamento;
- Órgãos de recorrência da doença;
- Data da recorrência (da documentação radiológica de doença);
- Data da morte;
- Data da última avaliação e status.

3.3 Análise Estatística

Foi utilizada estatística descritiva para caracterização da população. Para as variáveis categóricas foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%), e para as variáveis quantitativas foram apresentadas as principais medidas; como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo. Para análise estatística, os tumores de intestino delgado, apêndice, cólon direito e primário oculto foram agrupados como *midgut*.

A associação das variáveis qualitativas categóricas foi analisada pelo teste qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher. Para avaliar a diferença entre as variáveis quantitativas com relação aos desfechos, o teste t para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foram utilizados.

Definiu-se tempo de sobrevida global (SG) como tempo decorrido da data do diagnóstico até a data de óbito por qualquer causa; sobrevida livre de progressão (SLP) como tempo decorrido da data do diagnóstico de doença metastática até progressão ou óbito por qualquer causa; e sobrevida livre de recidiva (SLR) como tempo decorrido da data do diagnóstico de doença localizada até recidiva (local ou à distância) ou óbito por qualquer causa.

Curvas de Kaplan-Meier foram geradas para análise de sobrevida e seguimento mediano (Kaplan-Meier reverso) e o impacto das diversas variáveis avaliadas pelo teste de log-rank. Empregamos análise multivariada para predição do impacto combinado de variáveis independentes na sobrevida (idade, sexo, diagnóstico de síndrome hereditária conhecida, sintomas que levaram ao diagnóstico, grau, diferenciação celular, presença de síndrome funcionante (ex. carcinoide), localização, presença de metástase óssea, metástase sincrônica ou metacrônica), usando o modelo de regressão de Cox com riscos proporcionais e respectivos valores de *Hazard Ratios* e intervalos de confiança de 95%. Variáveis com p menor que 0,2 na análise univariada foram incluídas na análise multivariada.

O menor valor de alfa (nível de significância) escolhido para rejeitar a hipótese nula foi 0,05 bicaudado. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 24.

4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto deste trabalho foi submetido para avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ACCC em 11 de junho 2019, sob o número 3.383.389 (anexo 1).

Por se tratar de estudo observacional retrospectivo, sem interferência sobre tratamento ou evolução dos pacientes e com garantia da confidencialidade e anonimidade dos dados, solicitamos dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Por se tratar de estudo observacional retrospectivo, não houve financiamento de nenhuma agência de fomento, contando com a infraestrutura já disponível no serviço.

5 RESULTADOS

O levantamento dos casos foi realizado a partir do banco de dados institucional utilizando a ferramenta RECRUIT.

O último acesso para levantamento de casos ocorreu no dia 24/04/2019, sendo utilizados os descritores “C15 ao C25, C80 AND neuroendócrino” e “neuroendócrino” para o período compreendido entre os anos de 2010 e 2018. Desta forma, foram encontrados 1326 pacientes. Desses, foram excluídos 459 por não terem o diagnóstico de tumor neuroendócrino, 296 por não serem originários do trato gastrointestinal ou de primário oculto e 115 por terem diagnóstico anterior a janeiro de 2010. Assim, 456 pacientes foram elegíveis para o estudo (Figura 1). Os dados dos prontuários foram coletados até 01/09/2020. Em novembro/2022 os dados de seguimento dos pacientes metastáticos foram atualizados.

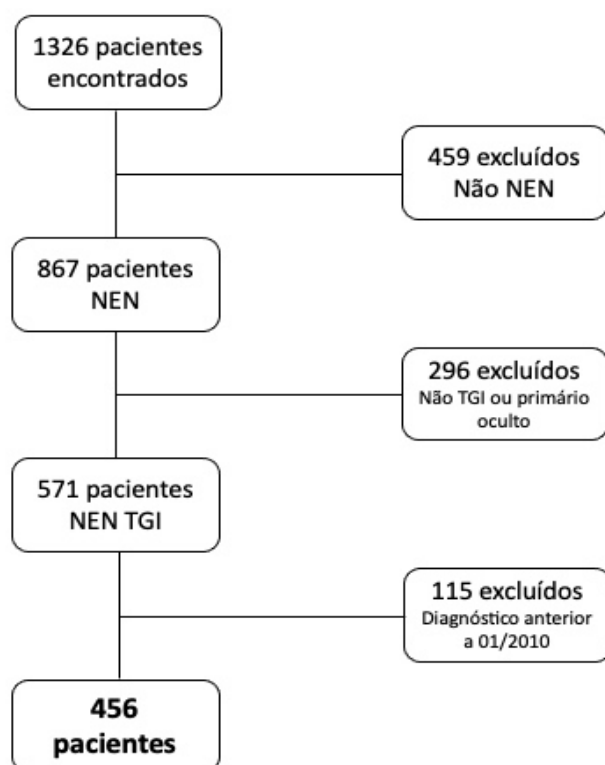


Figura 1 – Representação esquemática da seleção dos casos.

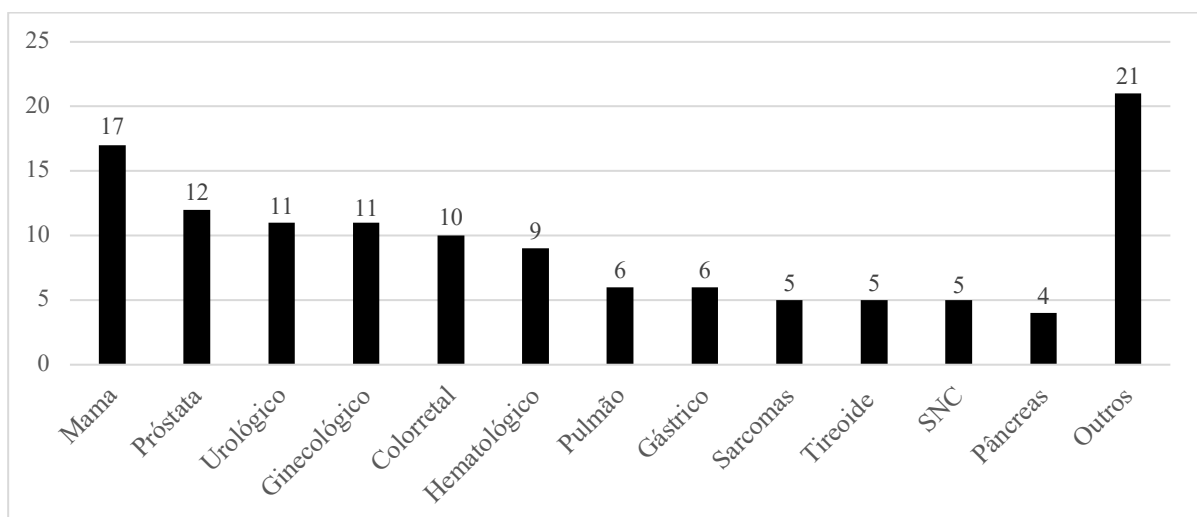
Dos 456 pacientes que foram incluídos, 90 (19,7%) eram YONEN e 366 (80,3%) eram LONEN, com idade mediana de 35 anos e 56 anos, respectivamente (Tabela 2).

A respeito do sexo, 62,2% dos pacientes YONEN e 53% dos pacientes LONEN eram do sexo feminino ($p=0,125$). Os pacientes YONEN eram mais frequentemente não tabagistas (14,4% vs 31,4%, $p=0,001$). Além disso, pacientes YONEN apresentavam menos comorbidades ($p=0,001$), sendo “nenhuma comorbidade” 65,6% vs 21,9%, “1 a 2 comorbidades” 28,9% vs 58,8% e “3 ou mais comorbidades” 5,3% vs 19,4%. Pacientes YONEN possuíam menos diagnóstico de diabetes mellitus (4,4% vs 23,5%, $p<0,001$), hipertensão arterial (8,9% vs 49,5%, $p<0,001$) e histórico de segunda neoplasia (8,9% vs 26,5%, $p=0,001$), quando comparados aos pacientes LONEN. Os principais sítios de segunda neoplasia foram, em ordem decrescente, mama, próstata, urológico, ginecológico e colorretal (Figura 2). Dos 8 pacientes YONEN com diagnóstico de segunda neoplasia, os sítios foram: 3 com tumores ginecológicos, 2 com tumores cutâneos, 1 com neoplasia de SNC, 1 com timoma (este com diagnóstico de VHL) e 1 com tumor renal, SNC e timoma (também com diagnóstico de VHL). Já nos pacientes LONEN, os cinco principais sítios foram: mama (17 casos), próstata (12 casos), urológico (10 casos), colorretal (10 casos) e ginecológico (8 casos). Sobre obesidade, considerada pelo IMC >30 , não houve diferença estatística entre os grupos (12,7% vs 22,5%,

$p=0,103$), assim como a presença de síndrome hereditária conhecida (6,7% vs 3%, $p=0,118$) e história familiar de primeiro e segundo grau de câncer (60 vs 62,6%, $p=0,716$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características Demográficas.

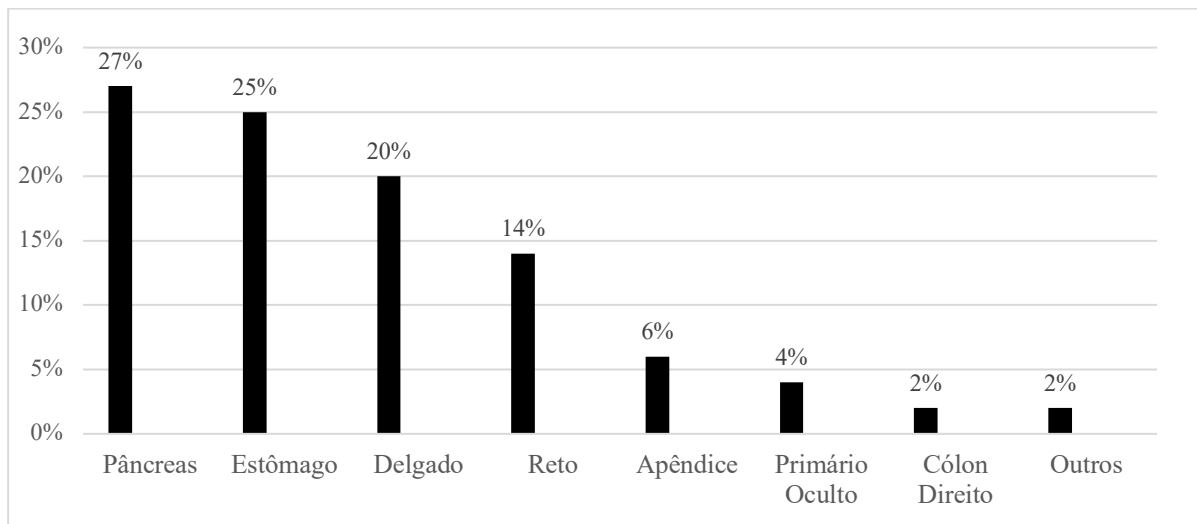
Característica		Frequência N (%)		Valor de <i>p</i>
		≤40 anos	>40 anos	
		90 (19,7)	366 (80,3)	
Idade Mediana		35 (32-36)	56 (55-59)	
Sexo				
	Feminino	56 (62,2)	194 (53)	0,125
	Masculino	34 (37,8)	172 (47)	
Comorbidades				
	0	59 (65,6)	80 (21,9)	0,001
	1 ou 2	26 (28,9)	215 (58,8)	
	≥3	5 (5,3)	71 (19,4)	
IMC > 30		7 (12,7)	63 (22,5)	0,103
Tabagismo		13 (14,4)	115 (31,3)	0,001
Diabetes Mellitus		4 (4,4)	86 (23,5)	<0,001
Hipertensão Arterial		8 (8,9)	181 (49,5)	<0,001
Outra Neoplasia Primária		8 (8,9)	97 (26,5)	0,001
Síndrome Hereditária Conhecida		6 (6,7)	11 (3)	0,118
História Familiar		54 (60)	229 (62,6)	0,716



Legenda: Outros: cabeça e pescoço, timoma, melanoma, pele não melanoma.

Figura 2 – Sítios de segunda neoplasia primária em número absoluto.

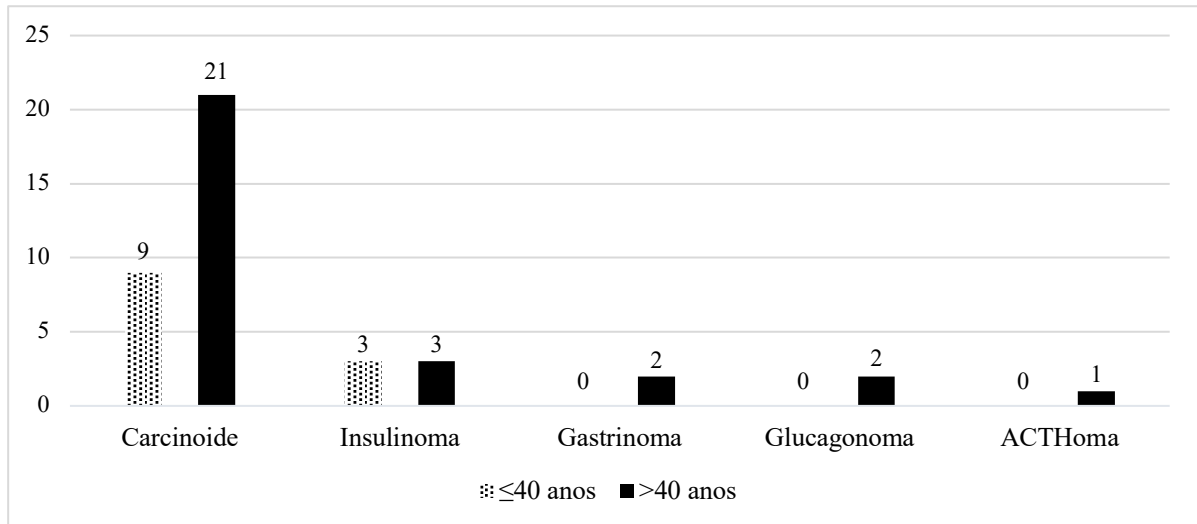
Quanto ao sítio primário, o mais frequente foi pâncreas em 27%, seguido de estômago em 25%, delgado em 20%, reto em 14%, apêndice 6%, primário oculto em 4%, cólon direito em 2% e outros sítios em 2% (Figura 3). Ainda em relação à localização, não houve diferença estatística entre os grupos YONEN vs LONEN, sendo *midgut* (38,9% e 31,4%, $p=0,177$), pâncreas (23,3% vs 27,3%, $p=0,443$), gástrico (25,6% vs 25,1%, $p=0,498$) e cólon esquerdo, reto e canal anal (12,2% vs 15%, $p=0,498$) (Tabela 3).



Legenda: Outros: esôfago, vias biliares, cólon esquerdo, canal anal.

Figura 3 – Sítio primário em %.

Os pacientes YONEN eram mais sintomáticos ao diagnóstico quando comparados aos pacientes LONEN (77,8% vs 54,6%, $p=0,001$). Porém, não houve diferença estatística entre os grupos quanto a presença de tumores funcionantes (9% vs 13,3%, $p=0,108$) e quanto a presença de síndrome carcinoide (5,6% vs 5,5%, $p=0,057$) (Tabela 3). Ainda a respeito dos tumores funcionantes, os principais descritos foram os carcinoides, seguidos de insulinos e gastrinomas (Figura 4).



Legenda: ≤40a vs. >40a.

Figura 4 – Tumores funcionantes em número absoluto.

Em relação à classificação anatomopatológica, pacientes YONEN apresentaram menos carcinomas neuroendócrinos (NEC) em relação aos LONEN (3,3% vs 14,5%, $p=0,005$). Quanto ao grau de diferenciação, não houve diferença estatística entre os grupos YONEN vs LONEN ($p=0,161$), sendo “grau 1” 66,7% vs 55,5%, “grau 2” 24,4% vs 28,4% e “grau 3” 7,8% vs 15%. (Tabela 3)

Os pacientes YONEN apresentaram mais frequentemente doença não metastática e foram mais submetidos a ressecção do tumor primário que os LONEN (72,2% vs 65,6%, $p=0,061$). Ao diagnóstico, 17,8% dos pacientes YONEN e 29,8% dos pacientes LONEN eram metastáticos ($p=0,02$). Sobre os sítios de metástase nesse grupo, o principal sítio foi o fígado, sem diferença estatística entre os pacientes YONEN e LONEN (93,7% vs 86,1%, $p=0,123$), seguido dos linfonodos, sendo este sítio mais frequente nos pacientes YONEN (56,2% vs 33,3%, $p=0,045$) (Tabela 4).

Tabela 3– Características Clínicas e Anatomopatológicas.

Característica	Frequência N (%)		Valor de <i>p</i>
	≤40 anos 90 (19,7)	>40 anos 366 (80,3)	
Sintomas ao Diagnóstico	70 (77,8)	200 (54,6)	<0,001
Localização do Tumor			
Primário			
<i>Midgut</i>	35 (38,9)	115 (31,4)	0,177
Pâncreas	21 (23,3)	100 (27,3)	0,443
Gástrico	23 (25,6)	92 (25,1)	0,935
Colon E. ¹ ; Reto; Canal Anal	11 (12,2)	55 (15)	0,498
Ressecção do Tumor Primário	65 (72,2)	240 (65,6)	0,061
Grau			
1	60 (66,7)	203 (55,5)	0,161
2	22 (24,4)	104 (28,4)	
3	7 (7,8)	55 (15)	
Descrição AP²			
NET ³	84 (93,3)	305 (83,3)	0,005
NEC ⁴	3 (3,3)	53 (14,5)	
Funcionantes	41 (9)	12 (13,3)	0,108
Síndrome Carcinoide	5 (5,6)	20 (5,5)	0,057

Legenda: 1 Cólon Esquerdo; 2 Anatomopatológico; 3 Tumor Neuroendócrino; 4 Carcinoma Neuroendócrino

Tabela 4 – Metastáticos ao diagnóstico.

Característica	Frequência N (%)		Valor de <i>p</i>
	≤40 anos	>40 anos	
Metastáticos ao Diagnóstico	16 (17,8)	109 (29,8)	<0,02
Sítios de Metástases			
Hepática	15 (93,7)	93 (86,1)	0,123
Linfonodal	9 (56,2)	36 (33,3)	0,045
Peritoneal	3 (18,7)	17 (15,7)	0,675
Óssea	4 (25)	15 (13,9)	0,199
Pulmonar	2 (12,5)	7 (6,5)	0,340
Outros	3 (18,7)	16 (14,8)	0,603
Grau			
1	4 (25)	18 (16,5)	0,697
2	6 (37,5)	48 (44)	
3	6 (37,5)	43 (39,4)	
Localização			
<i>Midgut</i>	6 (37,5)	51 (46,8)	0,486
Pâncreas	7 (43,8)	34 (31,2)	0,318
Gástrico	3 (18,8)	13 (11,9)	0,446
Colon Esquerdo; Reto; Canal Anal	0 (0)	7 (6,4%)	0,297

Nos pacientes com doença localizada ao diagnóstico (N=331), 17,6% dos pacientes YONEN e 18,7% dos LONEN apresentaram recidiva local ($p=0,489$) e 5,4% dos YONEN e 5,8% dos LONEN apresentaram recidiva a distância ($p=0,575$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Recidiva local e à distância.

	Frequência N (%)			Valor de <i>p</i>
	≤40 anos	>40 anos	Total	
Recidiva local	13 (17,6%)	48 (18,7%)	61 (18,4%)	0,489
Recidiva à distância	4 (5,4%)	15 (5,8%)	19 (5,7%)	0,575

Legenda: Frequência de recidiva local e à distância nos pacientes com doença localizada ao diagnóstico.

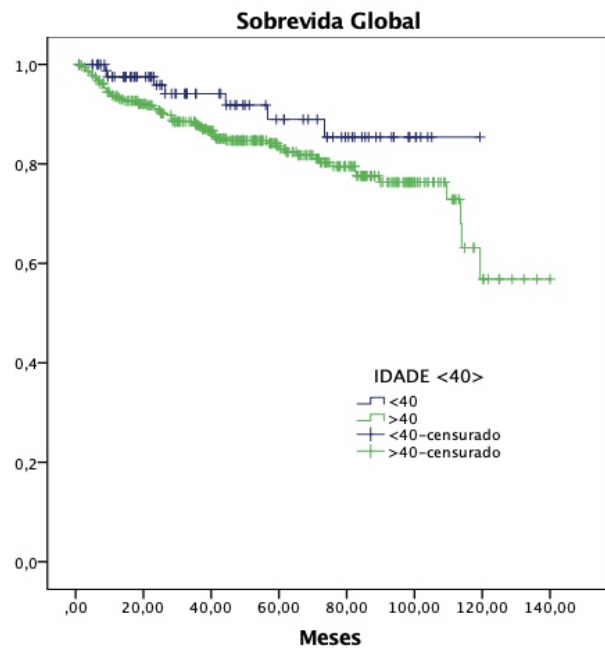
Considerando todos os pacientes metastáticos, sincrônicos e metacrônicos (N=144), 20 (13,9%) eram YONEN e 124 (86,1%) LONEN. Nesse grupo, o principal sítio de metástases também foi o fígado, sem diferença estatística entre os pacientes YONEN e LONEN (84,2% vs

82,6%, $p=0,866$), seguido dos linfonodos, sendo este sítio novamente mais frequente nos pacientes YONEN (63,2% vs 33,1%, $p=0,012$). Nos metastáticos YONEN, 25% eram grau 1, 40% grau 2 e 35% grau 3; nos LONEN, 21,8% eram grau 1, 42,7% grau 2 e 35,5% grau 3, não havendo diferença entre os grupos ($p=0,945$). Quanto a localização, 40% dos YONEN metastáticos eram de intestino delgado, 45% de pâncreas e 15% gástrico; nos LONEN metastático 46,8% eram de *midgut*, 32,3% de pâncreas, 11,3% gástricos e 6,5% de cólon esquerdo, reto e canal anal, sem diferença estatística entre os grupos. Quanto ao número de linhas de tratamento, 25% dos YONEN e 35% dos LONEN receberam apenas 1 linha, e 45% dos YONEN e 38,3% dos LONEN receberam 3 ou mais linhas ($p=0,075$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Metastáticos sincrônicos e metacrônicos.

Característica	Frequência N (%)		Valor de p
	≤40 anos	>40 anos	
Metastáticos	20 (13,9)	124 (86,1)	0,033
Sincrônicos	16 (80)	109 (87,9)	0,332
Metacrônicos	4 (20)	15 (12,1)	
Sítios de Metástases			
Hepática	16 (84,2)	100 (82,6)	0,866
Linfonodal	12 (63,2)	40 (33,1)	0,012
Peritoneal	5 (26,3)	18 (14,9)	0,211
Óssea	4 (21,1)	16 (13,2)	0,345
Pulmonar	2 (10,5)	8 (6,6)	0,538
Outros	3 (15,8)	17 (14)	0,840
Grau			
1	5 (25)	27 (21,8)	0,945
2	8 (40)	53 (42,7)	
3	7 (35)	44 (35,5)	
Localização			
<i>Midgut</i>	8 (40)	58 (46,8)	0,573
Pâncreas	9 (45)	40 (32,3)	0,264
Gástrico	3 (15)	14 (11,3)	0,633
Colon Esquerdo; Reto; Canal Anal	0 (0)	8 (6,5)	0,242
Número de linhas			
1	5 (25)	42 (35)	0,075
2	6 (30)	32 (26,7)	
3 ou +	9 (45)	46 (38,3)	

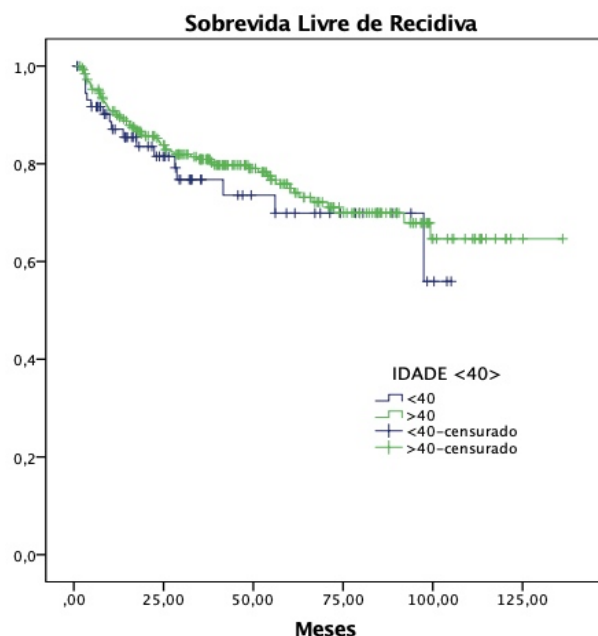
Após um seguimento (*FUP*) mediano de 54,93 meses, as medianas de SG dos grupos YONEN e LONEN de qualquer estágio não foram alcançadas (NA vs NA, $p=0,102$) (Figura 5).



Legenda: N= 456; FUPm: 54,93 meses;
 $\leq 40a$ vs. $>40a$; NA vs. NA ($p=0,102$).

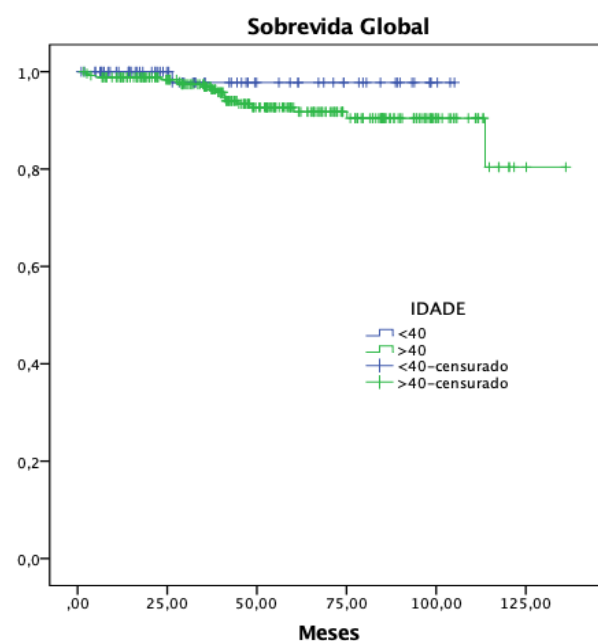
Figura 5 – Sobrevida Global.

Nos pacientes com doença localizada ao diagnóstico (N=331), após um FUP mediano de 50,59 meses, as medianas de sobrevida livre de recidiva (SLR) não foram alcançadas (NA vs NA, $p=0,568$) (Figura 6), assim como as medianas de SG (NA vs NA, $p=0,443$) (Figura 7).



Legenda: N= 331; FUPm: 50,59 meses. ≤ 40 a vs. >40 a; NA vs NA ($p=0,568$).

Figura 6 – Sobrevida Livre de Recidiva doença localizada ao diagnóstico.



Legenda: N= 331; FUPm: 50,59 meses. ≤ 40 a vs. >40 a; NA vs. NA ($p=0,443$).

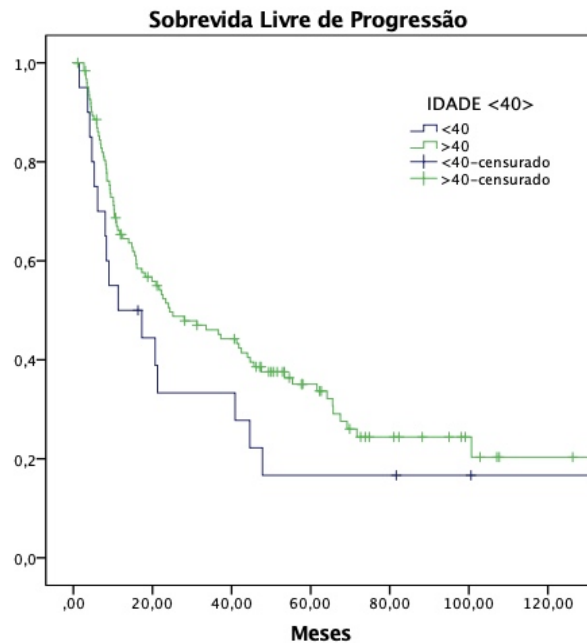
Figura 7 – Sobrevida Global doença localizada ao diagnóstico.

No subgrupo metastático, após um FUP mediano de 69,88 meses, os pacientes YONEN tiveram a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana numericamente inferior em comparação com os pacientes LONEN (11,3 vs 24,3 meses, $p=0,164$) (Figura 8).

Na análise multivariada ajustada, YONEN não foi associado com SLP mediana inferior (HR: 1,736, intervalo de confiança de 95% 0,980-3,075, $p=0,059$). Por outro lado, foram independentemente associados com SLP mediana inferior os tumores de grau 3 (HR 3,459,

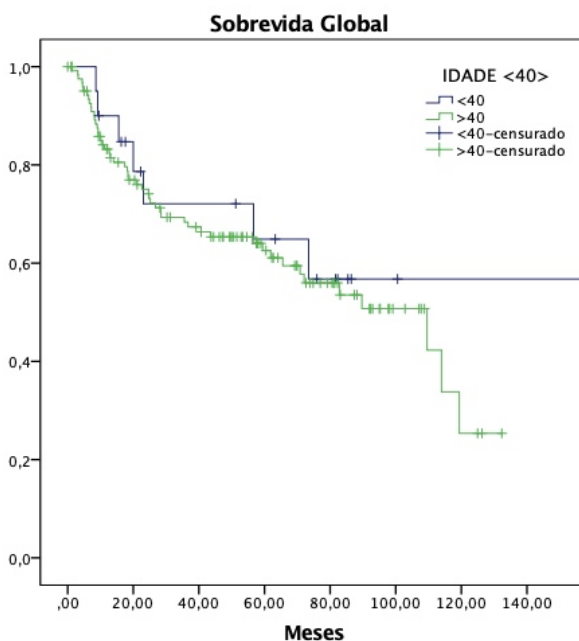
intervalo de confiança de 95% 1,471-8,134, $p=0,004$), tumores localizados em pâncreas (HR 1,857, intervalo de confiança de 95% 1,112-3,098, $p=0,018$) e gástricos (HR 2,291, intervalo de confiança de 95% 1,184- 4,436 $p=0,014$), e a presença de metástase óssea (HR 2,482, intervalo de confiança de 95% 1,397-4,409, $p=0,002$) (Tabela 7).

Não houve diferença na SG de acordo com as faixas etárias (NA vs 109,56m $p=0,551$) (Figura 9).



Legenda: N= 144; FUPm: 69,88 meses; ≤ 40 a vs. >40 a; 11,3m vs. 24,3m ($p=0,164$).

Figura 8 – Sobrevida Livre de Progressão doença metastática.



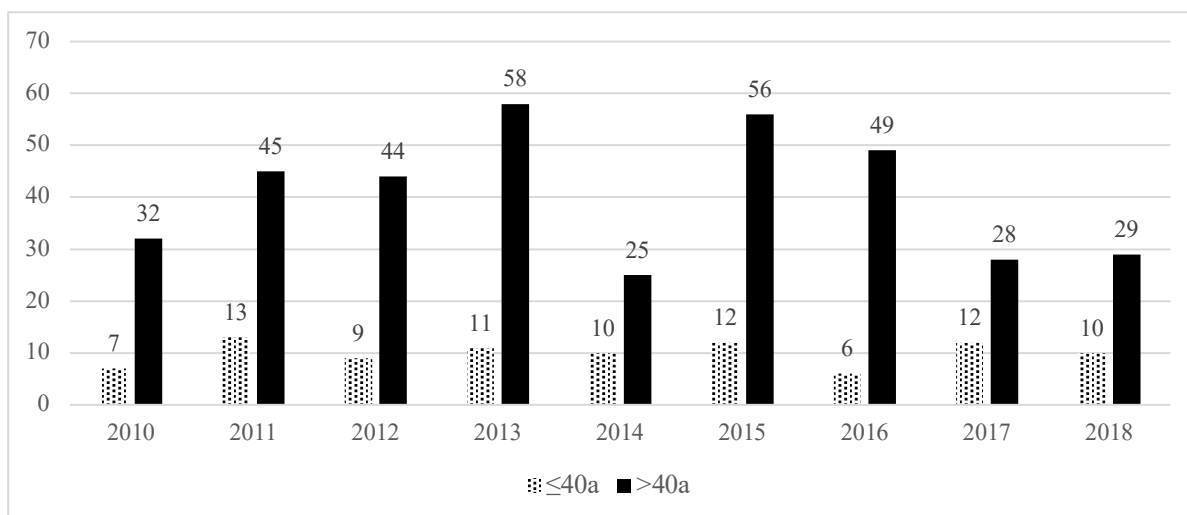
Legenda: N= 144; FUPm: 69,88 meses. ≤ 40 a vs. >40 a; NA vs. 109,56m ($p=0,551$).

Figura 9 – Sobrevida Global doença metastática.

Tabela 7– Análise Univariada e Multivariada para Sobrevida Livre de Progressão (Metastáticos).

Características		Univariada		Multivariada	
		HR [95% IC]	P	HR [95% IC]	P
Idade					
	> 40 anos	1		1	
	≤40 anos	1,444[0,845-2,468]	0,179	1,736 [0,980-3,075]	0,059
Sexo					
	Masculino	1			
	Feminino	0,794 [0,535-1,179]	0,253		
Síndrome Hereditária					
	Não	1			
	Sim	0,767 [0,334- 1,757]	0,530		
Sintomas					
	Não	1			
	Sim	1,184[0,742-1,890]	0,478		
Grau					
	1	1	<0,001	1	0,002
	2	1,198 [0,664-2,163]	0,548	0,952 [0,498-1,819]	0,881
	3	6,310 [3,466-11,487]	<0,001	3,459 [1,471-8,134]	0,004
Diferenciação celular					
	NET	1		1	
	NEC	5,430 [3,463-8,515]	<0,001	1,801 [0,871-3,726]	0,113
Síndrome Carcinoide					
	Não	1			
	Sim	1,259[0,726-2,183]	0,412		
Localização					
	Midgut	1	<0,001	1	0,028
	Pâncreas	2,792 [1,134-2,831]	0,012	1,857 [1,112-3,098]	0,018
	Gástrico	2,716[1,484-4,973]	0,001	2,291 [1,184-4,436]	0,014
	Cólon E., Reto, Canal Anal	1,596 [0,672-3,790]	0,289	1,351 [0,552-3,302]	0,510
Metástase Óssea					
	Não	1		1	
	Sim	2,292 [1,352-3,886]	0,002	2,482 [1,397-4,409]	0,002
Metastáse					
	Metacrônica	1			
	Sincrônica	1,171 [0,625-2,197]	0,622		

A respeito do número de casos diagnosticados ao longo dos anos na instituição, não houve aumento da proporção de pacientes YONET em relação aos pacientes LONET (Figura 10).



Legenda: ≤40a vs. >40a.

Figura 10: Número de casos diagnosticados/ano no ACCCC.

6 DISCUSSÃO

Diversas análises em diferentes países e populações têm demonstrado o aumento da incidência dos tumores neuroendócrinos^{3,4,5,31,32,33,34}. Uma análise retrospectiva americana com 64.971 casos chegou a demonstrar que a taxa de incidência aumentou 6,4 vezes de 1973 (1,09 por 100.000) a 2012 (6,98 por 100.000)⁴. Esse aumento na incidência, em parte, pode ser explicado pela melhora do rastreamento e das técnicas de diagnóstico, mas mudanças de hábitos populacionais, fatores ambientais, presença de síndromes hereditárias, histórico familiar, entre outros, também podem estar envolvidos.

Esse foi o primeiro estudo analisando característica das neoplasias neuroendócrinas gastroenteropancreáticas em pacientes jovens, sendo uma das maiores amostras de pacientes com NENs de TGI da América Latina.

Na amostra de pacientes apresentada, os jovens, em comparação com os demais, eram menos tabagistas, tinham menos comorbidades, menor número de segunda neoplasia primária e apresentavam mais síndromes hereditárias. Além disso, eram mais sintomáticos ao diagnóstico, apresentavam mais doença localizada e tumores bem diferenciados. Porém, quando metastáticos, apresentam SLP numericamente mais curta.

Alguns fatores de risco têm sido associados ao aumento do risco para desenvolvimento de NENs. A respeito do tabagismo, uma metanálise norueguesa de NENs de delgado com 7 estudos de caso-controle demonstrou um aumento do risco relacionado ao tabagismo com *Odds Ratio* (OR) de 1,40³⁰. Outro estudo de caso-controle chinês de pNEN demonstrou um aumento do risco relacionado ao tabagismo com OR de 1,60³⁵. Em dados brasileiros do programa de

vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) do ministério da saúde de 2021, aproximadamente 7% da população jovem brasileira e aproximadamente 11% da população mais velha tem histórico de tabagismo³⁶. Em nosso estudo, evidenciamos que 14,4% dos pacientes jovens eram tabagistas, sendo 2 vezes mais do que a população brasileira em geral. Dos pacientes mais velhos, 31,4% eram tabagistas, quase a 3 vezes mais do que os dados brasileiros. Em uma comparação não estatística, inferimos que a nossa amostra de pacientes era mais tabagista que a população em geral, corroborando com a hipótese de esse ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de NEN.

A história familiar de qualquer câncer é o fator de risco mais relevante descrito na literatura^{28,37}, chegando a um OR de 2,12 em uma metanálise italiana de 24 artigos³⁸. Contudo nenhum dos estudos discorre a respeito da história familiar em pacientes jovens. Em nosso estudo, a taxa de pacientes com histórico familiar de qualquer neoplasia foi elevada, sendo 60% dos pacientes YONEN e 62,6% dos LONEN, sem diferença entre os grupos ($p=0,716$). Pacientes mais velhos tinham mais histórico de primeiro grau ($p=0,001$), enquanto pacientes mais jovens tinham mais histórico de segundo grau ($p=0,007$). Como este foi um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários, esses dados podem estar subestimados e com viés de informação, já que nem sempre os médicos questionam a respeito da história familiar, e os pacientes, quando questionados, muitas vezes desconhecem essa informação ou ainda, existem dificuldades sobre o diagnóstico histológico das neoplasias familiares.

A presença de síndromes hereditárias é sabidamente um fator importante para o desenvolvimento de NENs e, quando associados, geralmente apresentam idade mais precoce ao diagnóstico. Entretanto, os grandes estudos populacionais não descrevem as frequências dessas síndromes. Em nosso trabalho, pacientes jovens tinham aproximadamente duas vezes mais diagnóstico de síndrome hereditária conhecida do que os pacientes mais velhos (6,7% vs. 3%), porém não encontramos diferença estatística entre os grupos ($p=0,118$), possivelmente pelo número pequeno de pacientes diagnosticados. Esses dados vão de encontro com a literatura, mas é possível que muitos pacientes sejam subdiagnosticados, inclusive em grandes centros oncológicos como o nosso. Muito disso se deve à dificuldade de acesso aos testes, que são feitos em poucos laboratórios do país e apresentam alto custo, sem cobertura no Sistema Único de Saúde (SUS) e nem sempre sendo cobertos pelos planos de saúde.

Em estudo prospectivo conduzido no ACCCC, 108 pacientes consecutivos com NEN pulmonar ou GEP, diagnosticados com menos de 40 anos e sem síndrome hereditária já conhecida foram testados para variantes patogênicas germinativas. Desses, 17 (15,7%), apresentaram pelo menos uma variante germinativa patogênica. Os genes afetados estavam

principalmente envolvidos no reparo do DNA. Dos pacientes que apresentaram alguma mutação, 15 (88.2%) tinham história familiar de câncer³⁹. Em conjunto com nossos dados, isso demonstra que alterações genéticas hereditárias parecem envolvidas na carcinogênese de NENs, especialmente em pacientes mais jovens, e que esses pacientes devem ser testados sempre que possível (ainda que o papel carcinogênico de muitas variantes germinativas patogênicas permanece desconhecido).

Um percentual elevado dos pacientes com diagnóstico de NEN apresenta história de segunda neoplasia, chegando a exceder 50% em algumas séries. Esses números são espantosos, considerando que a taxa estimada de segunda neoplasia associada à outras doenças malignas é de 2,3% nos casos cirúrgicos e 8,1% nas autópsias. Além disso, a presença de segunda neoplasia está associada a uma pior sobrevida global^{40,41}. Em nosso estudo, 8 (8,9%) dos YONET apresentavam história de segunda neoplasia, sendo 2 deles diagnosticados com VHL. O estudo prospectivo realizado no ACCCC, citado anteriormente, demonstrou que em pacientes jovens em geral, a taxa de segunda neoplasias foi de 13,9%, mas que nos que apresentavam alguma variante germinativa patogênica essa taxa foi numericamente superior, chegando a 23,6%. Isso corrobora a relação da presença de mutações germinativas com o desenvolvimento de NEN e outras neoplasias em pacientes jovens, reforçando a importância da avaliação germinativa, especialmente nesses pacientes YONEN, para que recebam aconselhamento genético e mantenham seguimento clínico apropriado.

No grupo dos pacientes LONET, 26,5% apresentavam história de segunda neoplasia, sendo os principais sítios mama, próstata, urológico, colorretal e ginecológico. Para algumas dessas neoplasias já existem indicações de rastreamento na população geral e nossos dados demonstram que pacientes diagnosticados com NEN devem seguir rigorosamente esses programas. Nossos dados também alertam sobre a necessidade de maiores estudos epidemiológicos em pacientes com histórico de NEN, pois possivelmente estes devam ser incluídos em programas de rastreamento em idade mais precoce e com intervalos menores entre os exames, em relação a população geral. Em nosso estudo a taxa de segunda neoplasia é menor nos pacientes YONET, mas estes pacientes ainda não foram seguidos por tempo suficiente para desenvolver outras neoplasias. Nossos números são inferiores aos da literatura mundial, mas a análise retrospectiva de prontuários pode ter subestimado esses dados.

Estudos populacionais demonstram que pacientes mais jovens apresentam mais NENs de grau 1 e localizados. Além disso, a idade é considerada um forte preditor de sobrevida, com os pacientes jovens tendo melhor sobrevida independente do estágio clínico^{3,4,42}. Em nossa amostra, pacientes YONET apresentavam numericamente mais tumores de grau 1 (66,7% vs

55,5%) e os LONET mais tumores de grau 3 (7,8% vs 13,6%). Além disso, os YONET apresentavam significativamente mais tumores descritos como bem diferenciados (93,3% vs 83,3%) e menor taxa de doença metastática ao diagnóstico (17,8% vs 29,8%) em comparação com os LONET. Esses dados se assemelham aos descritos na literatura. Após um FUP mediano de 54,93 meses, as medianas de SG dos grupos YONEN e LONEN de qualquer estágio não foram alcançadas, apesar de clara diferença entre as curvas a favor dos YONEN, não houve significância estatística. Como a maioria dos tumores eram de grau 1 e localizados, será necessário um seguimento mais longo para evidenciar diferenças em SG. Além disso, por ser uma doença mais indolente na maioria dos casos, SG não é um bom desfecho para avaliação de NENs em geral, pois acaba sendo afetada por outras variáveis, como morte por outras causas.

Apesar de apresentarem mais doenças localizadas e de grau 1, os YONEN foram mais sintomáticos ao diagnóstico (77,8% vs 54,6%). Uma possível explicação é que pacientes mais velhos fazem mais exame de rastreamento ou para seguimento de outras comorbidades, tendo diagnóstico antes de serem sintomáticos. Outro fator é que pacientes LONEN podem atribuir seus sintomas a outras comorbidades existentes. Além disso, possivelmente médicos, ao se depararem com pacientes jovens com diagnóstico oncológico, questionem mais a respeito de sintomas, gerando um viés de informação.

Considerando todos os pacientes metastáticos, os pacientes YONEN apresentaram uma SLP numericamente inferior em relação aos LONEN (11,3 vs. 24,3 meses), sem diferença em SG (NA vs 109,56 meses). Os pacientes YONEN metastáticos apresentavam mais tumores de grau 3, mais tumores de pâncreas e mais metástases ósseas, que são fatores prognósticos sabidamente piores. Corroborando isso, na análise multivariada da SLP, os tumores pancreáticos e gástricos, os tumores de grau 3 e a presença de metástases ósseas foram fatores preditores de pior SLP. Entretanto, YONEN não foi fator preditor de pior SLP, apesar de clara tendência (HR: 1,736, intervalo de confiança de 95% 0,980-3,075, $p=0,059$).

O trabalho que mais se assemelha ao nosso, publicado em 2020, analisou o efeito das diferenças socioeconômicas e características moleculares na sobrevida em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos de início jovem, com base nos dados do SEER americano. Foram avaliados 6.259 pacientes com pNET, sendo 27% <50 anos, e 177 foram submetidos a análise genômica. f menor taxa de mutação somática em *MEN1* (26% vs. 56%, $p < 0,001$) e melhor sobrevida global ($p < 0,001$)⁴³.

Apesar de nossa hipótese inicial ser o aumento do diagnóstico de YONEN ao longo dos anos, esse dado não foi confirmando, mantendo uma média de 10 pacientes YONEN diagnosticados a cada ano no ACCC.

Nosso trabalho possui limitações. O modelo retrospectivo é propenso à vieses de informação, o que limita conclusões a respeito dos dados coletados. Além disso, por ser retrospectivo, não pudemos avaliar fatores de risco e prognóstico detalhadamente, como uso de medicações, carga tabágica, volume de doença, entre outros. Outra limitação é o fato de os prontuários médicos muitas vezes serem incompletos, prejudicando a coleta de dados. Apesar de incluir pacientes dos setores público e privado, este trabalho foi realizado em centro único, prejudicando sua validade externa. Outro fator limitante para as análises prognósticas é que NEN é uma doença rara e, quase sempre, indolente, apresentando baixo número de eventos.

7 CONCLUSÃO

Este é um dos maiores estudos de pacientes jovens (≤ 40 anos) com diagnóstico de NEN GEP conhecido na literatura. Demonstramos diferenças importantes nesse grupo de pacientes em relação aos >40 anos. Pacientes jovens eram menos tabagistas que os demais, mas quando comparamos com dados da população brasileira, apresentam maior frequência de tabagismo. Os jovens apresentavam maior proporção de síndromes hereditárias e apresentavam alta taxa de segunda neoplasia primária. Não encontramos diferenças entre os grupos a respeito de história familiar de neoplasias. Jovens apresentavam mais doença localizada e tumores bem diferenciados ao diagnóstico, porém quando metastáticos, apresentam SLP numericamente mais curta. Acreditamos que um maior entendimento da biologia e genética tumoral é necessário.

8 REFERÊNCIAS

1. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology, Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):196-200.
2. Johannes Hofland, Gregory Kaltsas, Wouter W de Herder. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Reviews*. 2020 April;41(2):371–403.
3. 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;26(18):3063-72.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y. et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct;3(10):1335-1342.
5. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015 Feb;121(4):589-97.
6. Pieterman CR, Conemans EB, Dreijerink KM, de Laat JM, Timmers HT, Vriens MR, Valk GD. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May;21(3):121-42.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2022) WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. 2022, Lyon, France: IARC.
8. 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.
9. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, Yagi Ok, Ramos MFKP, Jacob CE. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. *ABCD arq. bras. cir. dig*. 2017;30(2): 150-154.
10. Chou W-C, Lin P-H, Yeh Y-C, Shyr Y-M, Fang W-L, Wang S-E. et al. Genes involved in angiogenesis and mTOR pathways are frequently mutated in Asian patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *International Journal of Biological Sciences*. 2016;12(12):1523-1532.

11. de Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF, Twisk JW, Hermus AR, Dekkers OM. et al. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3325-33.
12. Gut P, Komarowska H, Czarnywojtek A, Waligórska-Stachura J, Bączyk M, Ziemnicka K, Fischbach J. et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(3):176-83.
13. Perrier ND. From Initial Description by Wermer to Present-Day MEN1: What have We Learned? *World J Surg.* 2018 Apr;42(4):1031-1035.
14. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001;86:5658–5671.
15. Teh BT, Grimmond S, Shepherd J, Larsson C, Hayward N. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical syndrome to molecular genetics. *N Z J Surg.* 1995, Aust;65:708-13.
16. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J, Innes JT, Ellison EC. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery.* 1993;114:1183-8
17. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J. et al. Von Hippel–Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991 Jul;28(7):443-7.
18. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP. et al. Genetic analysis of von Hippel–Lindau disease. *Human Mutation.* 2010; 31:521–537.
19. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet.* 2017 Jan;54(1):11-18.
20. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jun;174(6):275-90.
21. Tsoli M, Chatzellis E, Koumariou A, Kolomodi D, Kaltsas G. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018 Oct;10:1-18.
22. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol.* 1999;10(4):170-6.
23. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist.* 2009 May;14(5):456-67.

24. Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder WW. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Mar;26(3):145-156.
25. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, Shih YT, Yao JC. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):525-534.
26. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;21(1):33-41.
27. Capurso G, Falconi M, Panzuto F, Rinzivillo M, Boninsegna L, Bettini R. et al. Risk factors for sporadic pancreatic endocrine tumors: a case-control study of prospectively evaluated patients. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):3034-41.
28. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer*. 2008 Aug ;123(4):867-73.
29. Zhan HX, Cong L, Zhao YP, Zhang TP, Chen G. Risk factors for the occurrence of insulinoma: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013 Jun;12(3):324-8.
30. Haugvik SP, Hedenström P, Korsæth E, Valente R, Hayes A, Siuka D. et al. Diabetes, smoking, alcohol use, and family history of cancer as risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):133-42.
31. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004 Jul;240(1):117-22.
32. Hu P, Bai J, Liu M, Xue J, Chen T, Li R, et al. Trends of incidence and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a study based on SEER and our multicenter research. *Gastric Cancer*. 2020 Jul;23(4):591-599.
33. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb;97(4):934-59.
34. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001 Oct ;92(8):2204-10.
35. Ben Q, Zhong J, Fei J, Chen H, Yv L, Tan J, Yuan Y. Risk Factors for Sporadic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Control Study. *Sci Rep*. 2016 Oct;6:36073.
36. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de

- fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
37. Haugvik SP, Basim Ibrahim I, Hedenström P, Valente R, Hayes AJ, Siuka D, et al. Smoking, alcohol and family history of cancer as risk factors for small intestinal neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Aug;52(8):797-802.
 38. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):68-81.
 39. Riechelmann R, Donadio M, de Jesus VHF, Carvalho NA, Santiago KM, Barros MJ, et al. Germline pathogenic variants in patients with early onset neuroendocrine neoplasms. *Braz J Oncol*. 2022;18(Suppl.1):1-59.
 40. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol*. 2000 Dec;75(4):310-6.
 41. Scherübl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Höpfner M, Schwertner C, et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec;19(47):9012-9.
 42. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol*. 2018 Aug;45(4):249-258.
 43. Goksu SY, Ozer M, Kazmi SMA, Sanford NN, Aguilera TA, Ahn C, Hsiehchen D, et al. Distinct Clinical Characteristics in Young-Onset Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep;12(9):25

ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa- CEP

 A.C. Camargo Cancer Center	FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE - A.C. CAMARGO CANCER CENTER	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TUMORES NEUROENDÓCRINOS EM PACIENTES ADULTOS JOVENS-
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Pesquisador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12744019.2.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.383.389

Apresentação do Projeto:

Projeto intitulado "Tumores neuroendócrinos em pacientes adultos jovens - perfil epidemiológico" a ser apresentado como trabalho de conclusão de curso (residência médica em Oncologia Clínica no A.C. Camargo Cancer Center)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Avaliar frequência de pacientes adultos jovens diagnosticados com NET

Objetivos secundários: 1) Descrever as características clínicas e epidemiológicas da população, de acordo com idade do diagnóstico (jovens e não jovens); 2) Buscar possíveis fatores de risco associados a TNE em paciente jovens, tais como sexo, história familiar, comorbidades associadas, sítio primário etc.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos mínimos de perda de confidencialidade de dados dos pacientes incluídos no estudo.

Benefícios:

Estimar a frequência e traçar um perfil epidemiológico de pacientes adultos jovens com diagnóstico de tumor neuroendócrino em um grande centro oncológico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo unicêntrico, retrospectivo, por coleta de dados do prontuário de pacientes que

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211			
Bairro: Liberdade	CEP: 01.509-900		
UF: SP	Município: SAO PAULO		
Telefone: (11)2189-5020	Fax: (11)2189-5020	E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br	



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 3.383.389

tiveram diagnóstico de tumor neuroendócrino no período de 01/01/2010 até 31/12/2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados, incluindo o termo de dispensa do consentimento livre e esclarecido.

Recomendações:

Recomendações:

1) Atualizar a resolução do CNE informado no texto do projeto (como consta no termo de compromisso apresentado), no item Aspectos Éticos:

"O trabalho será realizado de acordo com os aspectos éticos orientados pela Declaração de Helsinki em 1989 e pela resolução 196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde". Atualmente está em vigor a resolução CNS nº 466/12. Não é necessário citar a Declaração de Helsinque.

2) Uniformizar o uso da abreviação do termo "tumor neuroendócrino" no resumo e no texto do projeto - NET ou TNE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1305070.pdf	23/04/2019 17:43:24		Aceito
Outros	declaracao_ciencia_comprometimento_cx_abdome.docx	23/04/2019 17:40:37	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_ciencia_comprometimento_colorretal.docx	23/04/2019 17:39:08	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_ciencia_comprometimento_oncologia.docx	23/04/2019 17:38:06	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	identificacao_curriculos_lattes.docx	23/04/2019 17:36:13	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	23/04/2019 17:33:58	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	termo_compromisso_pesquisador.	23/04/2019	CAMILLA ALBINA	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.383.389

Outros	docx	17:31:12	ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	formulario_cep.docx	23/04/2019 17:30:05	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_dados_coletados.docx	23/04/2019 17:28:37	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	23/04/2019 17:26:38	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_camilla.docx	23/04/2019 17:23:06	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.docx	23/04/2019 17:18:36	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	23/04/2019 17:15:31	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	termo_compromisso_pesquisador.pdf	23/04/2019 16:57:23	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_de_ciencia_comprometimen to_cx_abdome.pdf	23/04/2019 16:57:00	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_ciencia_comprometimento_c olorretal.pdf	23/04/2019 16:54:32	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_ciencia_comprometimento_ oncologia.pdf	23/04/2019 16:53:14	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	formulario_cep.pdf	23/04/2019 16:50:49	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	declaracao_sobre_os_dados_coletados. pdf	23/04/2019 16:49:31	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Outros	identificacao_curriculos_lattes.pdf	23/04/2019 16:46:39	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_camilla_final.pdf	23/04/2019 16:11:50	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_dispensa_tcle.pdf	23/04/2019 16:10:42	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	23/04/2019 16:09:32	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.pdf	23/04/2019 16:08:14	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	08/04/2019 09:57:13	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.PDF	08/04/2019 09:52:19	CAMILLA ALBINA ZANCO FOGASSA	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 3.383.389

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Junho de 2019

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br