



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 16 • Março 2011

Abordagem Cirúrgica dos Tumores Neuroendócrinos Gastro-Entero-Pancreáticos (GEP-NETs) Primários e Esporádicos

John Preto^{1,3}, José Manuel Lopes^{2,3,4}

¹ Serviço de Cirurgia Geral – Unidade Esófago-Gástrica, Hospital São João E.P.E.

² Serviço de Anatomia Patológica, Hospital São João E.P.E.

³ Faculdade de Medicina do Porto, Universidade do Porto

⁴ Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP)

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP-NETs) são um grupo heterogéneo de neoplasias (1-3) habitualmente com um crescimento indolente, e constituem cerca de 2% de todos os câncros do sistema digestivo (3). A incidência anual estimada é de 1-2 por 100 000 e tem vindo a aumentar nas últimas três décadas (4, 5).

Os GEP-NETs constituem um desafio diagnóstico e terapêutico, desempenhando o tratamento cirúrgico uma importância crescente na sobrevida e no controlo sintomático dos doentes com estes tumores (6).

A maioria dos GEP-NETs são esporádicos, mas alguns, nomeadamente os do pâncreas, podem ocorrer como manifestação de síndromes hereditárias, incluindo a neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN I), a doença de Von Hippel-Lindau (VHL), a neurofibromatose tipo I (NF-I) e a esclerose tuberosa (TSC) (7).

A terapêutica cirúrgica é essencial em várias fases na assistência dos doentes com GEP-NETs e constitui o único tratamento potencialmente curativo nos casos com doença localizada (8-11). A principal limitação da cirurgia é que mais de 80% dos doentes apresentam metástases ganglionares e/ou hepáticas aquando do diagnóstico (5). Mesmo com intenção paliativa, a cirurgia continua a ter um papel importante na redução da massa tumoral (2), e no controlo sintomático

de manifestações locais, por exemplo, obstrução intestinal (12).

Apesar de ser um grupo heterogéneo de neoplasias, partilham problemas de abordagem de diagnóstico e terapêutica idênticos, independentemente da localização do tumor neuroendócrino primário. No entanto, para a abordagem cirúrgica dos GEP-NETs, existem alguns critérios de consenso e *guidelines* por topografia da neoplasia neuroendócrina primária.

Este trabalho é baseado nas evidências da literatura publicadas até finais de 2010. Tal como para as demais neoplasias malignas, o prognóstico dos tumores neuroendócrinos do tubo digestivo depende fundamentalmente do tipo histológico (classificação Organização Mundial Saúde 2010), do grau de malignidade (G1-G3, de acordo com a European Neuroendocrine Tumour Society – ENETS) e do estadiamento (actualmente há 2 sistemas de estadiamento: UICC / AJCC e ENETS, com diferenças substanciais particularmente nos tumores neuroendócrinos do apêndice ileo-cecal e do pâncreas) – aspectos estes abordados noutra artigo incluído nesta edição da Revista Portuguesa de Cirurgia.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS GÁSTRICOS

Os tumores neuroendócrinos do estômago correspondem a menos de 1% das neoplasias gástricas (4,



6, 9). Na era pré-endoscopia compreendiam cerca de 1,9% de todos os tumores neuroendócrinos, mas estudos mais recentes indicam que 10-30% ocorrem no estômago (9).

Podem ser subdivididos em três grupos distintos: tipo I – associado a gastrite atrófica / anemia perniciosa (70-80%); tipo II – associado à síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) e neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN I) (5%); e tipo III – tumores neuroendócrinos esporádicos do estômago, sem hipergastrinemia, com comportamento biológico mais agressivo do que o dos outros subtipos (13, 14).

Os tumores do tipo I são geralmente lesões polipóides, pequenas (< 1-2 cm), múltiplas, não funcionantes, limitadas à mucosa/submucosa, com frequência de metastização ganglionar e hepática < 2,5% (13-16). Os tumores do tipo II são geralmente lesões polipóides, pequenas (< 1-2 cm), múltiplas, limitadas à mucosa/submucosa, mas um pouco mais agressivos do que os do tipo I, com metastização ganglionar que pode atingir 30%, e metastização hepática em 10% dos casos (13, 16, 17). Os tumores do tipo III são geralmente lesões únicas maiores (> 1 cm em 70% dos casos), com invasão frequente para além da submucosa (> 75%), metastização ganglionar ~70% e de metastização hepática em 69% dos casos (13-15).

Nos NET gástricos do tipo I e II com dimensão < 1 cm é consensual a vigilância endoscópica anual (15). Os tumores maiores, até 2 cm, e em casos com menos de 6 lesões polipóides não envolvendo a muscular própria (avaliação por ecoendoscopia), devem ser submetidos a ressecção endoscópica e vigilância endoscópica subsequente (14, 15, 18). Nos tumores > 2cm, recidivantes, ou em casos com mais de 6 lesões polipóides, recomenda-se tratamento mais agressivo, com ressecção cirúrgica local (14, 15, 18). Nos NET gástrico tipo I com gastrite crónica atrófica, a antrectomia pode ser considerada com o objectivo de eliminar a estimulação crónica de gastrina (19, 20).

Os NET gástricos do tipo III exigem uma abordagem cirúrgica mais agressiva semelhante à do adenocarcinoma, ou seja gastrectomia (subtotal ou total) e linfadenectomia (14, 15, 18).

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO DUODENO

Os tumores neuroendócrinos do duodeno constituem 1-4% de todos os tumores neuroendócrinos (4, 21) e 1-3% de todos os tumores primários do duodeno (22). Mais de 90% dos tumores localizam-se na primeira e segunda porção do duodeno (23-25) e, destes, cerca de 20% ocorrem na região peri-ampular (23).

A ressecção cirúrgica potencialmente curativa é possível na maioria dos doentes com tumores neuroendócrinos do duodeno uma vez que apenas cerca de 10% têm metástases à distância aquando do diagnóstico (23). Tumores \leq 1 cm, na ausência de metástases ganglionares, devem ser removidos endoscopicamente ou cirurgicamente quando se localizam na região peri-ampular (26). Tumores \geq 2 cm ou de qualquer dimensão na presença de metástases ganglionares, devem ser tratados cirurgicamente com ressecção local (primeira porção do duodeno), duodenectomia distal (quarta porção do duodeno) ou duodenopancreatectomia (região peri-ampular) (26). O tratamento dos tumores neuroendócrinos de dimensão intermédia (1-2 cm) continua a ser controversa; alguns autores recomendam ressecção endoscópica na ausência de metástases ganglionares e outros recomendam sempre ressecção cirúrgica (27-31).

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO PÂNCREAS

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas podem ser subdivididos em 2 grupos: associados a síndrome funcional devido à secreção de uma substância biologicamente activa, designados funcionantes, e os não associados a síndrome funcional, designados não-funcionantes (8, 32-34). Esta distinção é relevante na avaliação da apresentação clínica, do diagnóstico e do tratamento destes tumores (35).

O insulínoma é o tumor neuroendócrino mais frequente do pâncreas (36). A maioria são benignos (apenas 10% são malignos) e esporádicos, sendo apenas



5-10% associados a síndrome MEN I (6, 36). A maioria destes tumores são pequenos (< 2 cm) e podem ser removidos por enucleação ou ressecção local (6, 8, 32, 37). Depois de confirmada a sua localização pré-operatória, a maioria dos insulinomas (70 a 100%) pode ser tratada cirurgicamente por laparoscopia (6, 32, 38, 39). Dois terços dos insulinomas ocorre no corpo e na cauda, o que facilita a abordagem laparoscópica (38, 40). O recurso a duodenopancreatectomia é raro e geralmente recomendado nos tumores de maior dimensão ou quando há suspeita de malignidade (6). A ressecção pancreática “cega”, nos casos em que o insulinoma não é encontrado pré ou per-operatoriamente, não está indicada, devendo o doente ser submetido a estudos de diagnóstico mais detalhados, geralmente com técnicas pouco usuais ou não disponíveis na generalidade dos centros médicos (6).

Os gastrinomas constituem cerca de 20 – 30% dos tumores neuroendócrinos funcionantes do pâncreas, são habitualmente malignos, localizam-se no duodeno e/ou pâncreas e causam síndrome de ZES (6, 41). Em casos raros podem ocorrer em outras localizações abdominais ou extra-abdominais (42-45). A taxa de cura após ressecção cirúrgica tem aumentado desde que se reconheceu que a maioria dos gastrinomas se localizam no duodeno (46). A abordagem cirúrgica dos gastrinomas pancreáticos depende da localização – os tumores pequenos devem ser submetidos a enucleação e os da cauda a pancreatectomia distal, mas em qualquer dos casos deve sistematicamente incluir-se a linfadenectomia (a linfadenectomia deve ser ponderada nos tumores \leq 1 cm e sem evidência de comportamento agressivo); na presença de metástases hepáticas ressecáveis, a metastasectomia tem impacto favorável na sobrevida destes doentes (6) (42, 46). A duodenotomia deve ser realizada por rotina na tentativa de detectar e ressecar pequenos gastrinomas (6, 41), habitualmente localizados na submucosa duodenal (6). A duodenopancreatectomia pode ser necessária em casos seleccionados, de tumores maiores ou duodenais múltiplos, que não podem ser ressecados com cirurgias limitadas (6, 27).

Há um grupo heterogéneo de tumores raros funcio-

nantes (<10% dos tumores neuroendócrinos do pâncreas) incluindo VIPoma (2%), glucagonoma (1%) e somatostatina (1%) (47-51). Aquando do diagnóstico a maioria destes tumores são malignos, habitualmente com metástases hepáticas (51-53). A extensão da ressecção cirúrgica do tumor primário depende da sua localização no pâncreas – duodenopancreatectomia, pancreatectomia distal ou enucleação – e deve incluir linfadenectomia quando há suspeita de malignidade (54). A exérese do tumor primário deve ser sempre considerada mesmo com doença metastática hepática (6, 55). A cirurgia paliativa (tumor primário e/ou metástases) inclui ressecção de citoredução (> 90% do volume tumoral) para controlo sintomático da hipersecreção hormonal (6, 51, 53). No entanto, a ressecção cirúrgica de pelo menos 90% do volume tumoral estimado (cirurgia de citoredução, paliativa) no pâncreas e/ou metástases hepáticas é possível em poucos casos (5-15%) de doentes com tumores neuroendócrinos do pâncreas (32, 56-59). O benefício desta cirurgia de citoredução é controverso (32, 57-59). Existem numerosos estudos não controlados que descrevem melhoria no controlo sintomático e possivelmente na sobrevida, mas que necessitam de validação (32, 56-59). Na ausência de outras alternativas eficazes, há autores que entendem que esta cirurgia de citoredução deve ser ponderada com a participação do doente (32, 56-59).

Os tumores neuroendócrinos não-funcionantes do pâncreas, por definição, não apresentam sintomas de hipersecreção hormonal (6, 34), são geralmente grandes (70% > 5) e são usualmente (60-85%) diagnosticados num estadio avançado com metástases hepáticas (8, 32, 34). A incidência dos tumores neuroendócrinos não-funcionantes tem aumentado e actualmente constituem 30 – 50% de todos os tumores neuroendócrinos do pâncreas (6). A escolha da abordagem cirúrgica do tumor primário, tal como nos tumores funcionantes, depende da localização, da dimensão e da suspeita de malignidade (34). Os tumores de pequena dimensão podem ser submetidos a enucleação ou ressecções atípicas e os tumores maiores com características de malignidade devem ser submetidos a ressecções típicas com linfadenectomia



segundo os princípios oncológicos (59). Embora a ressecção cirúrgica completa do tumor primário, na presença de doença metastática (pequeno volume de metástases hepáticas), não melhore a sobrevivência (34), pode prevenir complicações relacionadas com o crescimento local do tumor e permitir um controlo posterior mais eficaz da doença hepática (60). A cirurgia de citoredução de um tumor primário (irressecável) não é recomendada, sendo de considerar em casos selecionados para evitar complicações locais relacionadas com o crescimento local do tumor (34).

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO JEJUNO E ILEO

Os tumores neuroendócrinos do jejunum e do íleo representam 23-28% de todos os tumores neuroendócrinos do sistema digestivo e têm uma incidência anual de 0,28 – 0,8 por 100 000 (4, 61). O diagnóstico é mais tardio porque habitualmente são identificados durante a exploração cirúrgica por hemorragia digestiva, obstrução intestinal ou no decurso de avaliação de doença metastática (62). Independentemente da forma como são identificados, este tipo de tumores neuroendócrinos exige, durante o acto cirúrgico, a procura sistemática de tumores adicionais por inspecção e palpação, porque é frequente a ocorrência de tumores neuroendócrinos entéricos múltiplos (62).

No jejunum e no íleo, a dimensão do tumor primário não se correlaciona com a ocorrência de metastização (63). Assim, dado que tumores pequenos podem metastizar para os gânglios linfáticos regionais e para o fígado, a abordagem cirúrgica do tumor primário deve ser orientada por princípios oncológicos (62, 63), ponderando a extensão da ressecção com a necessidade de preservar o comprimento intestinal residual (64-69) de forma a não agravar a diarreia que muitos destes doentes têm em consequência da síndrome carcinóide co-existente (62).

Os doentes com síndrome carcinóide devem ser tratados no pré-operatório com análogos de somatostatina de forma a evitar uma crise carcinóide (63) e

a colecistectomia profilática é recomendada porque muitos destes doentes ficam medicados cronicamente com análogos de somatostatina que podem induzir colestase (62, 63, 70).

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO APÊNDICE ILEO-CECAL

A incidência anual de tumores neuroendócrinos do apêndice é de 0,16 por 100 000 (71). Esta incidência tem vindo a diminuir e estima-se que constituem actualmente ~8% de todos os tumores neuroendócrinos (4, 9, 72, 73). São os tumores mais prevalentes do apêndice (6), diagnosticados habitualmente após apendicectomia por apendicite aguda (62), aproximadamente 3-9 por cada 1 000 apendicectomias (72-75). A maioria destes tumores localiza-se na ponta e menos de 10% na base do apêndice ileo-cecal (6).

A apendicectomia é considerada um tratamento adequado e curativo nos tumores ≤ 2 cm sem invasão linfocelular ou do mesoapêndice, que não se situam na base, e com margens de ressecção sem neoplasia (6, 11, 62). Uma abordagem cirúrgica mais agressiva, i.e. hemicolectomia direita formal, deve ser considerada nas seguintes situações: dimensão > 2 cm, quando não pode ser determinada a dimensão, margem de ressecção positiva, invasão linfocelular, invasão do mesoapêndice, tumor de alto grau ou intermédio (62), e índice Ki-67 e índice mitótico elevados (6). A recomendação para hemicolectomia direita com base apenas na localização do tumor continua a ser controversa (11, 76) porque a evidência de tumor residual ou de metástases ganglionares é $< 20\%$ no exame das peças nestes casos (72, 77, 78). Há autores que sugerem cirurgia mais extensa quando o tumor se localiza na base do apêndice (62) e outros sugerem que nestes casos, a estratégia cirúrgica deve ser individualizada, sobretudo nos idosos em que a morbilidade desta cirurgia pode atingir 40% (11, 76). A hemicolectomia direita deve ser realizada nos 3 meses após apendicectomia e, nestes casos, a abordagem laparoscópica tem sido considerada segura (76).



TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO COLÓN E RECTO

Os tumores neuroendócrinos do cólon são raros, totalizando 7,84% de todos os tumores neuroendócrinos do sistema digestivo (4). Aproximadamente 50% dos tumores ocorrem no cego, são geralmente lesões grandes (cerca de 5 cm) que raramente sangram (6). Tal como no jejuno e do ileo, os tumores do cólon são diagnosticados em estadios mais avançados devido à ausência de sintomas precoces, sendo a frequência de metástases aquando do diagnóstico ~30% (79). A sobrevida global aos 5 anos é de 40%, ligeiramente inferior do que a do adenocarcinoma do cólon (6), sendo de todos os tumores neuroendócrinos do sistema digestivo a localização associada a pior prognóstico (4).

Os tumores neuroendócrinos do recto constituem cerca de 11% de todos os tumores neuroendócrinos e 1,5% de todos os tumores do recto (4, 9, 80, 81). A incidência tem vindo a aumentar em parte pelo uso mais frequente de endoscopia que detecta lesões polipóides incidentais em doentes assintomáticos (6, 82, 83).

Os tumores neuroendócrinos do cólon devem ser tratados da mesma forma que o adenocarcinoma do cólon, com ressecção oncológica e linfadenectomia apropriada, porque a maioria invade a muscular própria e são > 2 cm (6, 82). Mesmo que a ressecção seja paliativa, deve ser efectuada, porque muitos doentes desenvolvem obstrução do segmento afectado (82).

A maioria dos tumores neuroendócrinos do recto são lesões pequenas, localizadas, que não ultrapassam a submucosa (T1) e o tratamento é determinado pela sua dimensão (83). O uso de ecoendoscopia é importante para determinar o grau de invasão tumoral (82). Tumores pequenos (< 1-2 cm) e confinados à mucosa/

submucosa (T1) podem ser tratados por ressecção endoscópica ou trans-anal (6, 82-84). Pequenos tumores que invadem a muscular própria (T2), mas em que a presença de metástases ganglionares é excluída por ecoendoscopia, podem também ser considerados para ressecção trans-anal (84). Nos tumores > 2 cm o risco metastático é significativamente maior (85-87). Assim, os tumores > 2 cm ou com envolvimento ganglionar loco-regional devem ser tratados cirurgicamente segundo princípios oncológicos semelhantes aos do adenocarcinoma do recto (6, 82, 84). A ressecção local na presença de doença metastática à distância não tem benefício na sobrevida, mas permite um controlo sintomático local (84, 85).

COMENTÁRIO

Os estudos publicados indicam um aumento da incidência e da prevalência dos tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos e que a sobrevida dos doentes com estes tumores não tem tido melhoria substancial nas últimas três décadas (4, 88). Os GEP-NETs são neoplasias raras, de diagnóstico complexo e necessitam de tratamento adequado, que actualmente pode ter intenção curativa com intervenção cirúrgica atempada. A heterogeneidade e a variabilidade do comportamento biológico dos GEP-NETs impõe uma abordagem multidisciplinar (incluindo Endocrinologia, Gastroenterologia, Cirurgia Geral, Anatomia Patológica, Imagiologia, Oncologia, Medicina Nuclear, Genética Médica, Patologia Molecular) em centros de referência preferencialmente com acreditação/certificação para assistência necessária aos doentes com estas neoplasias raras.

BIBLIOGRAFIA

1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004 Mar 1;11(1):1-18.
2. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010 May 1;21(Supplement 5):v223-v7.
3. Oberg K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009 Feb;16(1):72-8.



4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*2003 Feb 15;97(4):934-59.
5. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*2008 Jan 1;9(1):61-72.
6. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*2007 Mar 1;21(1):87-109.
7. Calender A. Genetics of Neuroendocrine tumours. In: Knolls L CM, editor. *Handbook of neuroendocrine tumours: their current and future management*: Bristol: Bioscientifica; 2006. p. 53-79.
8. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Oct;19(5):753-81.
9. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*2005 May;128(6):1717-51.
10. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*2006 Mar;10(3):327-31.
11. Plöckinger U, Wiedenmann B. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*2007 Aug 8;451(S1):71-80.
12. Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumours of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepatol*1999 Oct;31 Suppl 2:S198-201.
13. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*1996 Feb;20(2):168-72.
14. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Oct;19(5):659-73.
15. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*2006;84(3):158-64.
16. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther*2006 Nov 1;24(9):1305-20.
17. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, Jensen RT. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery*2004 Dec;136(6):1267-74.
18. Hou W, Schubert ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol*2007 Mar;10(2):123-33.
19. Eckhauser FE, Lloyd RV, Thompson NW, Raper SE, Vinik AI. Antrectomy for multicentric, argyrophil gastric carcinoids: a preliminary report. *Surgery*1988 Dec;104(6):1046-53.
20. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology*1992 Apr;102(4 Pt 1):1409-18.
21. Jensen R, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT Jr HS, Rosenberg SA, editor. *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1813-33.
22. Attanoos R, Williams GT. Epithelial and neuroendocrine tumors of the duodenum. *Semin Diagn Pathol*1991 Aug;8(3):149-62.
23. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Oct;19(5):675-97.
24. Lasson A, Alwmark A, Nobin A, Sundler F. Endocrine tumors of the duodenum. Clinical characteristics and hormone content. *Ann Surg*1983 Apr;197(4):393-8.
25. Capella C, Riva C, Rindi G, Usellini L, Chiaravalli A, Solcia E. Endocrine tumors of the duodenum and upper jejunum. A study of 33 cases with clinico-pathological characteristics and hormone content. *Hepatogastroenterology*1990 Apr;37(2):247-52.
26. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology*2006;84(3):165-72.
27. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*2004 Nov;240(5):757-73.
28. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Buchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol*2005 May;20(5):676-81.
29. Soga J. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res*2003 Sep;22(3):349-63.
30. Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Grant CS, Donohue JH, Farnell MB, et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg*2001 Nov-Dec;5(6):588-93.
31. Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PW, et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery*2005 Dec;138(6):971-7; discussion 7-8.
32. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*2008 Nov;135(5):1469-92.
33. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Aug;19(4):507-17.
34. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*2006;84(3):196-211.
35. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* Aug;39(6):735-52.
36. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*2006;84(3):183-8.
37. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res*2004 Jul;120(1):139-61.



38. Ayav A, Bresler L, Brunaud L, Boissel P. Laparoscopic approach for solitary insulinoma: a multicentre study. *Langenbecks Arch Surg*2005 Apr;390(2):134-40.
39. Isla A, Arbuckle JD, Kekis PB, Lim A, Jackson JE, Todd JF, et al. Laparoscopic management of insulinomas. *Br J Surg*2009 Feb;96(2):185-90.
40. Mozell E, Stenzel P, Woltering EA, Rosch J, O'Dorisio TM. Functional endocrine tumors of the pancreas: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Probl Surg*1990 Jun;27(6):301-86.
41. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84(3):173-82.
42. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*1999 Feb;17(2):615-30.
43. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology*1995 Jun;108(6):1637-49.
44. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, Jensen RT. Location, incidence, and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery*1991 Dec;110(6):1086-91; discussion 91-3.
45. Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*2005 May;7(2):114-21.
46. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*1999 Aug 26;341(9):635-44.
47. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci*1991 Jul;36(7):933-42.
48. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *J Exp Clin Cancer Res*1998 Mar;17(1):3-12.
49. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res*1999 Mar;18(1):13-22.
50. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci*2001 May;321(5):306-20.
51. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Safioleas M, Mallas E, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*2005 Jul-Aug;52(64):1259-65.
52. Gorden P, Comi RJ, Maton PN, Go VL. NIH conference. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Ann Intern Med*1989 Jan 1;110(1):35-50.
53. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, Martin JK, Klingler PJ, Thompson GB, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery*1998 Dec;124(6):1050-5.
54. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*2006;84(3):189-95.
55. Akerstrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *World J Surg*1996 Feb;20(2):173-82.
56. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwkkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*2008;87(1):47-62.
57. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*2003 Jan;12(1):231-42.
58. Norton JA. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Aug;19(4):577-83.
59. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP*2006;7(1):150-6.
60. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Ayers GD, Jean ME, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery*2001 Dec;130(6):1078-85.
61. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*1999 Mar 18;340(11):858-68.
62. Boudreaux JB, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*2010 Aug 1;39(6):753-66.
63. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*2008;87(1):8-19.
64. Akerstrom G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol*1991;30(4):547-53.
65. Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion*1994;55 Suppl 3:86-91.
66. Ahlman H, Wangberg B, Jansson S, Friman S, Olausson M, Tylan U, et al. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion*2000;62 Suppl 1:59-68.
67. Makridis C, Oberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Lorelius LE, et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg*1990 May-Jun;14(3):377-83; discussion 84-5.
68. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion*1994;55 Suppl 3:98-103.



69. Goede AC, Winslet MC. Surgery for carcinoid tumours of the lower gastrointestinal tract. *Colorectal Dis*2003 Mar;5(2):123-8.
70. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol*2004;43(7):617-25.
71. 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.
72. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg*2003 Nov;90(11):1317-22.
73. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Oct;19(5):729-38.
74. Iwuagwu OC, Jameel JK, Drew PJ, Hartley JE, Monson JR. Primary carcinoma of the appendix – Hull series. *Dig Surg*2005;22(3):163-7.
75. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med*1987 Dec 31;317(27):1699-701.
76. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*2008;87(1):20-30.
77. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg*1993 Apr;217(4):385-90.
78. Gouzi JL, Laigneau P, Delalande JP, Flamant Y, Bloom E, Oberlin P, et al. Indications for right hemicolectomy in carcinoid tumors of the appendix. The French Associations for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet*1993 Jun;176(6):543-7.
79. Ramage J. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*2005 Jun 1;54(suppl_4):iv1-iv16.
80. Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT, Ahlman MH, Modlin IM. Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer*1992 May 15;69(10):2400-5.
81. Vogelsang H, Siewert JR. Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2005 Oct;19(5):739-51.
82. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology*2008;87(1):31-9.
83. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*2010 Aug 1;39(6):767-74.
84. Schindl M, Niederle B, Hafner M, Teleky B, Langle F, Kaserer K, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg*1998 Jun;22(6):628-33; discussion 34.
85. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, Jr., McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum*1992 Aug;35(8):717-25.
86. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer*1997 Apr 1;79(7):1294-8.
87. Sauven P, Ridge JA, Quan SH, Sigurdson ER. Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg*1990 Jan;211(1):67-71.
88. Lepage C, Racht B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology*2007 Mar;132(3):899-904.

Contacto

DR. JOHN PRETO
jrpreto@gmail.com



John Preto, José Manuel Lopes