

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tumores Neuroendócrinos do Apêndice Cecal

Inês Lourenço Santos

M

2021



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tumores Neuroendócrinos do Apêndice Cecal

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Inês Lourenço Santos

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: ils_1997@hotmail.com

Orientador: Raquel da Inez Correia

Assistente Hospitalar do Serviço de Cirurgia Geral - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Rua de Santo António nº258, 4500-648 Silvalde

Coorientador: António Manuel Ferreira Araújo

Diretor do Serviço de Oncologia Médica - Centro Hospitalar Universitário do Porto

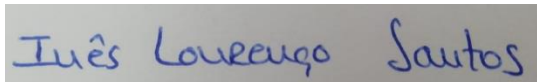
Professor Catedrático Convidado – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Largo Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Porto, Junho de 2021

Estudante:



(Inês Lourenço Santos)

Orientador:



(Raquel da Inez Correia)

Coorientador:



(António Manuel Ferreira Araújo)

Porto, Junho de 2021

Agradeço,

À Dra. Raquel da Inez Correia, minha Orientadora, pela confiança com que aceitou este desafio e por toda a disponibilidade e empenho que sempre demonstrou,
ao Prof. Dr. António Manuel Ferreira Araújo, meu Coorientador, pela sua disponibilidade e orientação,
aos meu pais, por me darem a oportunidade de seguir os meus sonhos e acreditarem em mim,
à minha avó Lealdina, por ser o meu maior exemplo de força, coragem e determinação,
aos meus irmãos, Beatriz e Diogo, por serem os meus maiores pilares,
aos meus amigos, por todas as aventuras que vivemos juntos.

Resumo

Introdução: Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras que podem surgir em várias localizações, como no trato gastrointestinal, nos pulmões, na glândula tireoideia, entre outras. Os tumores neuroendócrinos do apêndice cecal são o terceiro tumor neuroendócrino mais frequente e aparecem principalmente em idades mais jovens. Na sua grande maioria são identificados através do estudo histopatológico na sequência de uma apendicectomia por suspeita de apendicite aguda. Em casos raros podem causar síndrome carcinoide.

Objetivos: A presente revisão bibliográfica tem como objetivo a recolha e análise de dados atualizados referentes ao tema “Tumores neuroendócrinos do apêndice cecal”, nomeadamente sistema de classificação, epidemiologia, estratégia diagnóstica, estadiamento, tratamento, seguimento e prognóstico.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* utilizando os termos MeSH: *neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, appendiceal neuroendocrine tumors, current approach to appendiceal neuroendocrine tumors, treatment of appendiceal neuroendocrine tumors*. Foram selecionados os mais relevantes para o presente artigo de revisão com base no título e *abstract* e analisadas as respetivas referências bibliográficas. Todos os artigos estão publicados em inglês, sendo dado particular ênfase aos artigos publicados nos últimos 10 anos. Adicionalmente recorreu-se às orientações publicadas pela *European Neuroendocrine Tumor Society* e pela *North American Neuroendocrine Tumor Society*.

Discussão: Atualmente são utilizados os sistemas de classificação da Organização Mundial de Saúde e da *European Neuroendocrine Tumor Society*, os quais têm por base a taxa mitótica e/ou o índice proliferativo Ki-67. O tratamento de escolha dos tumores neuroendócrinos do apêndice cecal é a apendicectomia simples e em casos selecionados pode ser necessária a realização de colectomia direita. Nos doentes de baixo risco (tumor com tamanho inferior a 1 cm de diâmetro máximo, ausência de invasão mesoapendicular, índice proliferativo Ki-67 baixo e localização no ápice ou corpo do apêndice cecal) não é necessário seguimento.

Conclusão: Os tumores neuroendócrinos do apêndice cecal são neoplasias com um excelente prognóstico. Embora tenha havido um número crescente de ensaios clínicos e fármacos terapêuticos aprovados, são necessários mais estudos para que se possa classificar, diagnosticar e tratar melhor esta neoplasia.

Palavras-chave: Apêndice cecal, Tumores neuroendócrinos do apêndice cecal, Carcinomas neuroendócrinos do apêndice cecal, Apendicectomia, Colectomia direita.

Abstract

Introduction: Neuroendocrine tumors are rare neoplasms that can arise in various locations, such as the gastrointestinal tract, the lungs, the thyroid gland, among others. Appendiceal neuroendocrine tumors are the third most frequent neuroendocrine tumor and appear mainly at younger ages. Most of them are identified through histopathological study following an appendectomy for suspected acute appendicitis. In rare cases they can cause carcinoid syndrome.

Objective: This bibliographic review aims to collect and analyze updated data related to the topic "Appendiceal neuroendocrine tumors", namely classification system, epidemiology, diagnostic strategy, staging, treatment, follow-up and prognosis.

Methodology: Bibliographic search in the PubMed database using the terms MeSH: neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, appendiceal neuroendocrine tumors, current approach to appendiceal neuroendocrine tumors, treatment of appendiceal neuroendocrine tumors. The most relevant for the present review article were selected based on the title and abstract and the respective bibliographic references were analyzed. All articles are published in English, with particular emphasis on articles published in the last 10 years. Additionally, the guidelines published by the European Neuroendocrine Tumor Society and the North American Neuroendocrine Tumor Society were used.

Discussion: Currently, the classification systems of the World Health Organization and the European Neuroendocrine Tumor Society are used, which are based on the mitotic rate and/or the Ki-67 proliferative index. The treatment of choice for appendiceal neuroendocrine tumors is simple appendectomy and in selected cases it may be necessary to perform a right colectomy. In low-risk patients (tumor less than 1 cm in maximum diameter, absence of mesoappendicular invasion, low Ki-67 proliferative index and location in the apex or body of the appendix), no follow-up is necessary.

Conclusion: Appendiceal neuroendocrine tumors are neoplasms with an excellent prognosis. Although there has been an increasing number of approved clinical trials and therapeutic drugs, further studies are needed in order to better classify, diagnose and treat this neoplasm.

Keywords: Appendix, Appendiceal neuroendocrine tumor, Appendiceal neuroendocrine carcinoma, Appendectomy, Right colectomy.

Lista de Abreviaturas

GEP-NET	<i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
ANET	<i>Appendiceal Neuroendocrine Tumor</i>
CgA	<i>Cromogranina A</i>
NET	<i>Neuroendocrine Tumor</i>
NEC	<i>Neuroendocrine Carcinoma</i>
MIB-1	<i>Mind bomb 1</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SR-PET/CT	<i>Somatostatin receptor - Positron Emission Tomography/Computed tomography</i>
TC	<i>Tomografia computadorizada</i>
RM	<i>Ressonância magnética</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
SPECT/CT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography</i>
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography/Computed Tomography</i>
PET/CT-FDG	<i>Positron Emission Tomography/Computed Tomography - fluorodesoxiglicose</i>
SRS	<i>Somatostatin Receptor Scintigraphy</i>
IBP	<i>Inibidores da bomba de prótons</i>
NSE	<i>Neuron-Specific Enolase</i>
5-HIAA	<i>Ácido 5-hidroxiindolacético</i>
UICC/AJCC	<i>Union of International Cancer Control /American Joint Committee on Cancer</i>
TNM	<i>Tumor-Adenopatia-Metástase</i>
PFS	<i>Progression-Free Survival</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PRRT	<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>
LAR	<i>Long action repeatable</i>
TAE	<i>Transarterial Embolization</i>
SIRT	<i>Selective Intrahepatic Radiotherapy</i>
CHD	<i>Carcinoid heart disease</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

Lista de Tabelas

Tabela I – Estadiamento TNM para ANETs de acordo com as *guidelines* da ENETS e com a classificação da UICC/AJCC (adaptado).

Índice

Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Abreviaturas	vi
I. Introdução	1
II. Objetivos	2
III. Metodologia	3
IV. Desenvolvimento	4
i. Classificação	4
a. Histopatologia	5
b. Imuno-Histoquímica	6
c. Microscopia Eletrónica	6
ii. Epidemiologia	7
iii. Diagnóstico e estadiamento	8
a. Apresentação clínica	8
b. Colonoscopia	9
c. Imagiologia	9
A. Ecografia	9
B. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética	10
C. Tomografia por emissão de positrões	10
D. Cintigrafia para os recetores da somatostatina	11
c. Histopatologia e Genética	11
iv. Tratamento	13
a. Tratamento cirúrgico do Tumor Neuroendócrino do Apêndice Cecal localizado	13
b. Tratamento cirúrgico do Tumor Neuroendócrino do Apêndice Cecal avançado	15
c. Considerações perioperatórias em pacientes com doença avançada e funcionante	17
A. Síndrome Carcinoide	17
B. Gastrinoma	18
C. Glucagonoma	19
D. Vipoma	19
E. Insulinoma	19
v. Seguimento	21
vi. Prognóstico	23
V. Considerações finais	25
vii. Perspetivas Futuras	25

VII.	Bibliografia.....	28
-------------	--------------------------	-----------

I. Introdução

Os tumores neuroendócrinos constituem um grupo heterogéneo de neoplasias raras com origem em células do sistema neuroendócrino difuso de vários órgãos e podem localizar-se no pâncreas, nos pulmões, na glândula tiróide e no sistema gastrointestinal¹⁻⁴. O potencial maligno é muito variado, podendo ir de lesões benignas a tumores pouco diferenciados^{1,2}.

Os tumores neuroendócrinos do sistema gastrointestinal (GEP-NETs, do inglês *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor*) foram originalmente descritos por Oberndorfer em 1907⁵. O médico alemão deu o nome de carcinoides aos tumores submucosos do intestino delgado com evolução mais indolente quando comparados com os adenocarcinomas⁶. Em 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) renomeou esta entidade, passando a ser designados de tumores neuroendócrinos⁶.

A OMS e a Sociedade Europeia de tumores neuroendócrinos (ENETS, do inglês *European Neuroendocrine Tumor Society*) criaram um sistema de classificação que tem por base a taxa mitótica e/ou o índice proliferativo Ki-67¹. Esta classificação permite classificar os tumores neuroendócrinos do apêndice cecal (ANETs, do inglês *Appendiceal Neuroendocrine Tumor*) em tumores de baixo grau, intermédio e alto¹.

Os ANETs encontram-se entre os GEP-NETs mais comuns, representando 16,7%⁵. Ocorrem com mais frequência no sexo feminino e têm uma incidência maior em idades mais jovens⁵.

O diagnóstico definitivo dos ANETs é feito através do estudo histopatológico da peça anatómica, que inclui o perfil imunohistoquímico do tumor (presença da sinaptofisina e cromogranina A (CgA)), bem como a medição do marcador proliferativo, o índice Ki-67⁵. Maioritariamente, é um achado incidental na sequência de uma apendicectomia por suspeita de apendicite aguda^{5,7}.

A cirurgia é o tratamento de primeira linha⁸. Se os doentes não forem candidatos a ressecção cirúrgica, o tratamento depende das características tumorais e do doente⁸.

Embora tenham uma evolução indolente e o prognóstico seja bom (taxa de sobrevivência superior a 95%), alguns ANETs podem recidivar, sendo o follow-up necessário em casos selecionados^{5,9}.

II. Objetivos

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo a recolha e análise de dados atualizados referentes ao tema “Tumores neuroendócrinos do apêndice cecal”, nomeadamente sistema de classificação, epidemiologia, estratégia diagnóstica, estadiamento, tratamento, seguimento e prognóstico.

III. Metodologia

Pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* utilizando os termos MeSH: *neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, appendiceal neuroendocrine tumors, current approach to appendiceal neuroendocrine tumors, treatment of appendiceal neuroendocrine tumors*. Foram selecionados os mais relevantes para o presente artigo de revisão com base no título e *abstract* e analisadas as respectivas referências bibliográficas. Todos os artigos estão publicados em inglês, sendo dado particular ênfase aos artigos publicados nos últimos 10 anos.

Adicionalmente recorreu-se às orientações publicadas pela *European Neuroendocrine Tumor Society* e pela *North American Neuroendocrine Tumor Society*.

IV. Desenvolvimento

i. Classificação

A classificação dos tumores neuroendócrinos do apêndice cecal sofreu várias alterações ao longo dos anos, numa tentativa de uniformizar conceitos e a nomenclatura¹. Em 2010, a OMS propôs um sistema de classificação funcional e histopatológica para os GEP-NETs que, em 2017, voltou a sofrer alterações^{1,10}.

Segundo as classificações da OMS e da ENETS, os GEP-NETs são divididos em neoplasias bem diferenciadas, os tumores neuroendócrinos (NET, do inglês *Neuroendocrine Tumor*), e neoplasias pouco diferenciadas, os carcinomas neuroendócrinos (NEC, do inglês *Neuroendocrine Carcinoma*)^{1,11,12}. Os NETs foram ainda classificados, segundo o índice mitótico e/ou segundo o índice de imunoproliferação Ki-67/MIB-1, em grau 1 (G1) – índice mitótico menor que 2 por 10 campos de grande ampliação e/ou índice de proliferação Ki67/MIB-1 menor ou igual a 2% - e em grau 2 (G2) – índice mitótico entre 2 e 20 por 10 campos de grande ampliação e/ou índice de Ki67/MIB-1 entre 3% e 20%^{1,12,13}. Por sua vez, todos os tumores neuroendócrinos pouco diferenciados ou carcinomas de pequenas ou grandes células são classificados como grau 3 (G3) – índice mitótico maior que 20 por 10 campos de grande ampliação e/ou índice de proliferação Ki67/MIB-1 maior que 20%^{1,12,13}.

Numa tentativa de consolidar o crescente conhecimento da genética destas neoplasias, em 2017, um grupo de especialistas reuniu-se numa conferência na Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), tendo publicado um artigo no qual propuseram a distinção entre tumores neuroendócrinos bem diferenciados (NETs) e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (NECs), baseada nas diferenças moleculares¹⁰. Para além disso, reconheceu-se que os NETs podem ser de alto grau (G3 no sistema de classificação da OMS, definido como tendo um índice mitótico maior que 20 por 10 campos de grande ampliação ou índice de proliferação Ki-67/MIB-1 maior que 20%) e, ainda assim, permanecerem neoplasias bem diferenciadas e distintas dos NECs pouco diferenciados¹⁰. Assim, a atual classificação da OMS inclui três graus (G1, G2 e G3) para os NETs, enquanto os NECs são separados em tipos de células, pequenas e grandes^{10,12}.

Com base na sua apresentação clínica, os tumores neuroendócrinos do apêndice cecal podem ser classificados em funcionantes ou não funcionantes^{2,14}. Os ANETs funcionantes têm a capacidade de secretar peptídeos biologicamente ativos (hormonas) produzindo síndromes hormonais específicas^{2,13,14}. Estes representam uma pequena percentagem e, dependendo da

hormona secretada, podem-se apresentar através de diferentes síndromes (síndrome carcinoide, síndrome de Zollinger-Ellison ou gastrinoma, síndrome de Verner-Morrison ou vipoma, tríade de Whipple, somatostatinoma e glucagonoma)^{2,15}. A síndrome carcinoide é a mais comum, mas ainda assim bastante rara (<1%), pois geralmente apenas está presente em doentes com doença avançada^{2,5}. Esta síndrome resulta da hipersecreção de aminas e peptídeos pelas células enterocromafins (produzem serotonina através do triptofano proveniente da dieta)⁶. Classicamente apresenta-se com diarreia aquosa, rubor, broncoespasmo, hipotensão e doença cardíaca valvular⁶.

Por sua vez, os ANETs não funcionantes são um grupo de neoplasias que não apresenta sintomas clínicos de hipersecreção hormonal, representando a maioria dos ANETs^{2,15}.

a. Histopatologia

O termo neuroendócrino é aplicado a células com propriedades “neuro” e propriedades “endócrinas”⁶. A propriedade “neuro” advém da identificação de grânulos de núcleo denso, os quais armazenam monoaminas⁶. A propriedade “endócrina” refere-se à síntese e secreção destas monoaminas⁶. O sistema neuroendócrino inclui glândulas endócrinas, tais como a glândula pituitária, as glândulas paratiroides, a porção neuroendócrina da glândula suprarrenal, o tecido endócrino das ilhotas incorporado no tecido glandular (tíróide e pâncreas) e células dispersas no parênquima exócrino, nomeadamente as células endócrinas do trato digestivo e respiratório, as quais pertencem ao sistema endócrino difuso⁶.

O apêndice cecal é uma excrescência tubular cólica vermiforme⁸. A parede em camadas é semelhante à do cólon, no entanto, o tecido linfático associado ao intestino (GALT, do inglês Gut-associated lymphoid tissue), neste órgão, constitui a maior percentagem da composição da submucosa⁸. Os ANETs surgem a partir de células neuroendócrinas subepiteliais, as quais estão localizadas na lâmina própria da mucosa e na camada submucosa da parede do apêndice cecal¹¹. O ápice apendicular acomoda a maioria destas células, o que suporta a maior incidência dos ANETs nesta localização, enquanto as células neuroendócrinas epiteliais estão distribuídas igualmente por todo o apêndice^{8,11}. O número de células neuroendócrinas tende a ser baixo na infância e a aumentar com o tempo, dado que corrobora a raridade destas neoplasias na primeira década de vida¹¹. O apêndice cecal encontra-se espessado e dilatado, com as paredes hiperémicas e alterações inflamatórias circundantes, frequentemente sem sinais de um processo neoplásico subjacente⁸. Quando este está presente, o ANET aparece grosseiramente como um nódulo firme, de coloração amarela e, por norma, com menos de 1 cm no momento do diagnóstico⁸.

b. Imuno-Histoquímica

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados têm a capacidade de produzir e secretar grânulos com uma intensa imunoexpressão de peptídeos⁶. Assim, nestes tumores a concentração sérica destas biomoléculas é elevada, o que as torna bons marcadores do tecido neuroendócrino¹⁵. Estas incluem a enolase neurónio-específica, a sinaptofisina e a cromogranina A, as quais são positivas na coloração imuno-histoquímica⁸. A cromogranina A é um biomarcador amplamente usado, pois pode prever recidiva antes da evidência imagiológica⁸. A proteína Ki-67 (MIB-1) também é útil como um preditor da capacidade proliferativa e do grau do tumor⁸.

c. Microscopia Eletrónica

A análise microscópica revela conglomerados celulares submucosos uniformes, com um padrão insular ou “em ninho”⁸. O citoplasma tem uma granularidade fina e modestamente eosinofílica, e os núcleos mostram o padrão endócrino clássico de cromatina tipo “sal e pimenta”⁸.

ii. Epidemiologia

Os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos representam a segunda neoplasia mais prevalente do sistema digestivo e 0,5% de todos os tumores^{16,17}. De acordo com os registos SEER (do inglês, *Surveillance, Epidemiology and End Results*), a taxa de incidência anual ajustada por idade dos GEP-NETs aumentou de 1.09 por 100,000 habitantes em 1973, para 6.98 por 100,000 habitantes em 2012¹⁶.

Os tumores neuroendócrinos do apêndice cecal são neoplasias raras, no entanto é o tumor mais frequente do apêndice cecal^{18,19}. O diagnóstico é quase sempre estabelecido histologicamente após apendicectomia por suspeita de apendicite aguda²⁰⁻²². Este ocorre em aproximadamente 0,3-0,9% destas e, nos últimos 10 anos, registou-se um aumento da incidência de 70-133%^{4,13}. Apesar de ser diagnosticado em menos de 1% de todas as apendicectomias, o ANET é o terceiro GEP-NET mais comum (16,7%) e é responsável por mais de 50% de todas as neoplasias do apêndice^{5,8,20}. Os ANETs são neoplasias bem diferenciadas e, portanto, são relativamente indolentes, apresentando apenas uma pequena percentagem de progressão para doença extensa^{8,23}.

Este tumor, embora passível de ocorrer em qualquer faixa etária, apresenta um pico de incidência em idades mais jovens, quando comparado com outras neoplasias do apêndice cecal²⁰. Afetam maioritariamente mulheres e quando são benignos estão mais presentes na segunda e terceira décadas de vida e quando são malignos têm uma incidência aumentada na quinta década de vida^{9,13,24,25}. A maior incidência em mulheres tem sido explicada pelo maior número de laparoscopias diagnósticas realizadas na pré-menopausa de mulheres com dor abdominal nos quadrantes inferiores, com o intuito de distinguir entre causas ginecológicas e não-ginecológicas⁶. Estes tumores são extremamente raros em idades pediátricas e, quando presentes, apresentam um prognóstico favorável^{11,26}. Se o tumor for funcionante, o doente habitualmente apresenta sintomatologia devido à secreção hormonal, o que o leva a procurar assistência médica e a ter um diagnóstico mais precoce². Assim, é comum que nos tumores funcionantes a idade ao diagnóstico seja menor².

A localização mais frequente destes tumores é o ápice apendicular (75%), seguindo-se o corpo (20%) e a base apendicular (5%)^{5,27,28}. O tamanho médio é de 6 mm⁵.

iii. Diagnóstico e estadiamento

A maioria dos ANETs são diagnosticados incidentalmente no estudo histopatológico pós-operatório do apêndice cecal, na sequência de uma apendicectomia por suspeita de apendicite aguda ou na sequência de uma cirurgia abdominal por outras indicações^{4,8,29}. Quando é este o caso, pode ser necessária a realização de exames de imagem no pós-operatório, com o intuito de identificar possíveis metástases locais ou à distância⁷. Por outro lado, muito raramente, a apresentação clínica pode passar por queixas inespecíficas que motivam a realização de exames de imagem^{18,28}.

Os doentes com ANETs podem necessitar de avaliação por um oncologista ou endocrinologista especializado, sobretudo aqueles com neoplasias avançadas, pois a investigação clínica pode ser desafiante devido à heterogeneidade tumoral e aos sintomas clínicos inespecíficos¹.

A caracterização histopatológica do tumor é essencial para o planeamento terapêutico, uma vez que os ANETs de grau baixo e intermédio (G1 e G2) requerem tratamento diferente daqueles de alto grau (G3)¹. Assim, a avaliação da atividade proliferativa do tumor através da coloração imuno-histoquímica da proteína ki-67 (MIB-1) é um procedimento padrão na análise histológica¹.

A investigação analítica dos parâmetros do sangue e da urina com relevância para o estudo dos ANETs, nomeadamente a cromogranina A, a sinaptofisina e a enolase neurónio-específica, podem ter relevância diagnóstica e terapêutica¹.

Para a maioria dos ANETs bem diferenciados diagnosticados incidentalmente (nas peças de apendicectomia), com um tamanho inferior a 1 cm e margens negativas, não é necessária a realização de procedimentos diagnósticos no pós-operatório²⁹. Para tumores bem diferenciados com tamanho entre 1 cm e 2 cm e margens negativas, não há dados claros, mas uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética, para descartar envolvimento locorregional ou à distância, pode estar indicada²⁹. Nos casos com invasão mesoapendicular profunda (>3 mm) ou angioinvasão e tumores com tamanho superior a 2 cm, tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdómen e imagiologia para os recetores da somatostatina (cintigrafia com octreotido ou SR-PET/CT) deve ser realizada²⁹.

a. Apresentação clínica

Não existem sintomas clássicos atribuíveis especificamente aos ANETs¹¹. A apresentação clínica mais comum é a apendicite aguda (54%), que pode resultar de uma obstrução do lúmen do

apêndice pelo tumor (25%), ou de outra etiologia¹¹. Quando temos obstrução do lúmen apendicular, vamos ter distensão, ingurgitamento venoso, edema e, eventualmente, infecção, com dor característica no quadrante inferior direito e dilatação / inflamação apendiculares visíveis nos exames de imagem⁸. Para que a obstrução ocorra, a lesão tem de ser no corpo ou na base do apêndice, pois tumores no ápice apendicular não originam obstrução luminal⁸. Assim, houve necessidade de estudar uma etiologia alternativa que esclarecesse a fisiopatologia da apendicite nos tumores do ápice apendicular que são os mais frequentes¹¹. Os ANETs podem também apresentar-se com dor abdominal no quadrante inferior direito, resultado de uma obstrução incompleta e periódica do lúmen do apêndice¹¹. Muito raramente, esta neoplasia manifesta-se pelo efeito de massa sobre estruturas adjacentes¹⁵. Em alguns casos, a suspeita de neoplasia pode começar devido a dilatação apendicular encontrada incidentalmente em exames de imagem, realizados para uma queixa não relacionada⁸. Nos raros casos de metástases à distância, podem causar sintomas relacionados com a localização das mesmas²⁹.

Os ANETs funcionantes são muito raros¹¹. A síndrome carcinoide é a mais comum nestes tumores, no entanto apenas está presente após o desenvolvimento de metástases à distância¹¹.

b. Colonoscopia

A colonoscopia apenas deteta tumores de grandes dimensões que envolvam a base apendicular e o ceco ou causem compressão extrínseca, o que é raro na prática clínica¹¹. Assim, a colonoscopia não está indicada na investigação diagnóstica específica dos ANETs²⁹. No entanto, quando na avaliação endoscópica existem alterações compatíveis com esta neoplasia, deve-se realizar biópsia do tumor para estudo histológico³⁰. Caso não seja possível através deste método, pode optar-se ou por uma ecoendoscopia digestiva, ou por um procedimento percutâneo³⁰.

Após o diagnóstico do tumor, a colonoscopia é sempre necessária para o rastreio de cancro colorretal, visto que pacientes com ANETs podem ter simultaneamente outras neoplasias do sistema gastrointestinal (incidência de 10-20%)^{8,11}.

c. Imagiologia

A. Ecografia

Os ANETs limitados ao apêndice cecal podem ser detetados por ecografia transabdominal, no entanto, este método de imagem é pouco sensível e específico no diagnóstico destes tumores²⁹.

B. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

Quando um doente se apresenta com um quadro de apendicite aguda, pode estar indicada uma tomografia computadorizada (TC) na investigação pré-operatória⁸.

Após o diagnóstico do ANET e independentemente da modalidade diagnóstica, é necessário o estadiamento com realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética (RM) do abdómen, com o intuito de estudar possíveis metástases locorregionais e à distância^{8,13}. A única exceção é nas neoplasias com tamanho inferior a 1 cm e sem fatores de alto risco, para as quais a apendicectomia simples é considerada o tratamento curativo, não sendo necessários estudos posteriores⁸.

No caso de um ANET de grau três (G3), deve-se realizar uma tomografia computadorizada (e/ou uma ressonância magnética) de corpo inteiro para estadiamento do tumor e para planeamento da estratégia terapêutica³⁰. Estudos específicos cerebrais, pulmonares ou ósseos, apenas devem ser realizados na presença de sintomatologia que sugira metástases nesses locais, pois a incidência é muito baixa³⁰.

C. Tomografia por emissão de positrões

A tomografia por emissão de positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*) pode ser um complemento na investigação dos casos com lesões suspeitas na imagiologia convencional⁸.

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único/tomografia computadorizada (SPECT/CT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography*) com análogos da somatostatina marcados com Gálio-68, pode ser considerada para avaliação metastática adicional⁸. O papel dos análogos da somatostatina marcados com Gálio-68 na imagiologia dos ANETs é relevante, devido à alta sensibilidade, especificidade e à possibilidade de realizar um estadiamento de corpo inteiro, usando apenas uma modalidade de imagem¹. Os ANETs de grau 1 (G1) são os mais diferenciados e apresentam maior expressão de recetores da somatostatina, enquanto os ANETs de grau 3 (G3) são menos diferenciados e apresentam pouca ou nenhuma expressão destes recetores, fazendo com que este exame seja mais informativo nos ANETs de grau 1 e 2³¹.

A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT, do inglês *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) com Gálio-68 (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) é um método de imagem altamente preciso e o mais sensível para a deteção de ANETs³².

A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada 18F-Fluorodeoxiglicose (PET/CT-FDG, do inglês *Positron Emission Tomography/Computed Tomography - fluorodesoxiglicose*) deve ser considerada em pacientes propostos para cirurgia radical, e cujo resultado do exame pode alterar a abordagem terapêutica³⁰. O 18F-Fluorodeoxiglicose é um análogo da glicose e a sua acumulação nos tecidos vai depender do metabolismo glicolítico dos diversos órgãos³¹. Os ANETs de grau 3 (G3) tendem a apresentar um metabolismo glicolítico elevado, sendo bem caracterizados por este exame³¹.

D. Cintigrafia para os recetores da somatostatina

A cintigrafia para os recetores da somatostatina (SRS, do inglês *Somatostatin Receptor Scintigraphy*) com octreotido, um análogo da somatostatina, não está indicada como exame de rotina no diagnóstico destas neoplasias, no entanto, nos ANETs de grau três (G3) com índice proliferativo Ki-67<55% pode ser utilizada^{20,30}. É de ressaltar que este exame não está recomendado para tumores com um índice proliferativo Ki-67>55%, pois estas neoplasias apresentam pouca ou nenhuma expressão de recetores da somatostatina³⁰.

O estudo "*Somatostatin receptor scintigraphy in the follow up of neuroendocrine neoplasms of appendix*" mostrou que a cintigrafia para os recetores da somatostatina tem uma sensibilidade de 92,31%, uma especificidade de 86,36%, um valor preditivo positivo de 80%, um valor preditivo negativo de 95% e uma precisão de 88,57%, sendo considerado um bom exame de imagem no seguimento de pacientes com ANETs após cirurgia, se recidiva e se suspeita de metástases²¹.

Atualmente, a cintigrafia com índio-111 (¹¹¹In)-pentetreótide (OctreoScan®) foi amplamente substituída pela PET/CT com gálio-68 (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC), no estadiamento, na detecção de recidiva e na identificação de doença primária oculta na presença de metástases^{32,33}.

c. Histopatologia e Genética

O estudo histopatológico é sempre necessário para estabelecer o diagnóstico dos ANETs²⁹. Este inclui a determinação dos marcadores imuno-histoquímicos do tumor, nomeadamente a cromogranina A (CgA), a sinaptofisina, a enolase neurónio-específica e a proteína Ki-67 (MIB-1)¹¹. A CgA e a sinaptofisina são os marcadores mais comuns para confirmar a natureza endócrina das células neoplásicas¹¹.

Existe uma relação clara entre o nível de CgA e a carga tumoral¹¹. Em doentes com ANETs de tamanho inferior a 2 cm, o valor de CgA pode estar normal¹¹. No entanto, quanto maior o tamanho do tumor, mais elevado será o valor desta biomolécula¹¹. Contudo, a ingestão de inibidores da

bomba de prótons (IBPs), uma medicação comum em doentes com patologia gastroduodenal, também aumenta o valor de CgA, havendo a necessidade de recorrer a outros marcadores nestes casos³.

A cromogranina A está mais frequentemente elevada nos ANETs bem diferenciados, enquanto a sinaptofisina está elevada tanto nos ANETs bem diferenciados como nos ANETs pouco diferenciados¹⁵. Em contrapartida, a enolase neurónio-específica (NSE, no inglês *Neuron-Specific Enolase*) está mais frequentemente elevada nos ANETs pouco diferenciados e apresenta relação com a sobrevida³⁰.

Na presença de síndrome carcinoide ou de metástases hepáticas é obrigatória a dosagem do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) na urina^{11,20}. Estas hormonas sofrem metabolismo de primeira passagem pelo fígado, o que evita manifestações clínicas como a síndrome da serotonina⁸. No entanto, na presença de metástases hepáticas podem entrar na circulação sistémica⁸. O ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) é um dos subprodutos do metabolismo hepático da serotonina, sendo posteriormente secretado na urina e podendo funcionar como um marcador tumoral⁸.

Existem outros marcadores imuno-histoquímicos úteis no diagnóstico dos ANETs, embora não sejam específicos, como o CD56, a secretogranina, a proteína Homeobox CDX2 e a catestatina¹¹. No entanto, não se justifica a medição destes, a menos que clinicamente indicado³⁰.

Tanto a contagem mitótica por 10 HPF (2 mm², pelo menos 40 campos em ampliação de 40 vezes) avaliada em áreas de maior densidade mitótica, quanto o índice Ki-67 (anticorpo MIB-1; percentagem de 2,000 células em áreas de maior marcação nuclear) devem ser colocados no relatório histopatológico, de modo a permitir a classificação correta de acordo com a classificação da OMS²⁹.

Até ao momento, não está indicada a realização de estudos genéticos, por não ter sido identificada nenhuma associação²⁹.

Para além da classificação da OMS, é também recomendado o estadiamento das neoplasias de acordo, ou com as *guidelines* da ENETS, ou com a classificação da UICC/AJCC (do inglês, *Union of International Cancer Control /American Joint Committee on Cancer*), ambas com o sistema de estadiamento Tumor-Adenopatia-Metástase (TNM)²⁹.

O estadiamento TNM da ENETS difere do estadiamento da UICC/AJCC no estadio T²⁹. É altamente recomendado usar a classificação TNM da ENETS em adição à classificação da UICC/AJCC e indicar isso no relatório histopatológico²⁹. Além disso, o envolvimento vascular e o envolvimento dos gânglios linfáticos deve ser indicado, de forma a auxiliar na tomada de decisão clínica²⁹.

iv. Tratamento

a. Tratamento cirúrgico do Tumor Neuroendócrino do Apêndice Cecal localizado

A cirurgia desempenha o papel principal no tratamento dos ANETs^{34,35}. Este é o tratamento de primeira linha independentemente do grau, sendo que apenas uma pequena percentagem dos doentes recebe outro tipo de terapêutica no decorrer da doença³⁴. Existem dois procedimentos cirúrgicos que podem ser utilizados no tratamento do ANET local ou locorregional: apendicectomia e colectomia direita²⁹.

Como referido anteriormente, os ANETs são frequentemente diagnosticados incidentalmente em apendicectomias por suspeita de apendicite aguda²⁹. Nestes casos, raramente se suspeita de uma etiologia neoplásica intraoperatoriamente e, muitas vezes, apenas no estudo histopatológico se chega ao diagnóstico⁸. Os fatores de risco associados a doença neoplásica incluem idade superior a 50 anos, história familiar de cancro do cólon ou doença inflamatória intestinal, “apendicite crónica” e anemia inexplicada⁸. Um apêndice dilatado na ausência de espessamento da parede apendicular (ou seja, inferior a 6 mm) ou infiltração adiposa adjacente, também deve levantar a suspeita de um processo neoplásico⁸. No entanto, estes fatores são inespecíficos e integráveis em diferentes diagnósticos diferenciais de apendicite aguda⁸.

Nos casos em que a apendicectomia é suficiente, apenas é necessário vigiar o paciente⁸. Nos restantes casos, procedimentos adicionais podem ser necessários para completar o estadiamento e/ou intervir com intenção curativa^{7,8}. Se a base do apêndice cecal estiver livre de tumor, pode realizar-se a apendicectomia com intenção diagnóstica e aguardar pelo estudo histopatológico⁸. Se a base do apêndice/ceco estiver envolvida, pode estar indicada uma colectomia direita de princípio⁸.

A imprevisibilidade associada ao diagnóstico pré-operatório destes tumores pode complicar a estratégia terapêutica^{13,20}. Alguns autores defendem que, juntamente com a apendicectomia, também deve ser realizada a ressecção em bloco do mesoapêndice nos casos de apendicite aguda²⁴. Este *upgrade* no tratamento pouparia a necessidade posterior de cirurgia para estadiamento do tumor, caso este fosse diagnosticado no estudo histopatológico²⁴.

O tamanho do tumor, a localização, a diferenciação, a invasão do mesoapêndice, o envolvimento de gânglios linfáticos, o índice de proliferação e a angioinvasão são fatores que vão influenciar a escolha do tratamento²⁴. Assim, com o intuito de uniformizar o tratamento dos ANETs, a ENETS e a UICC/AJCC formularam *guidelines* para ajudar nesta decisão²⁹.

Os ANETs de grau 1 ou 2 (G1 ou G2) com tamanho inferior a 2 cm podem ser curados com uma apendicectomia simples, a não ser que não tenham margens livres ou se ocorrer alguma das situações abaixo mencionadas, nos quais a colectomia direita está indicada^{7,29}.

Os ANETs de grau 1 ou 2 com tamanho superior a 2 cm devem ser tratados com colectomia direita^{7,29}.

Os ANETs T1 (de acordo com as *guidelines* da ENETS) ou T1a (de acordo com a classificação da UICC/AJCC) com tamanho inferior a 1 cm e margens livres, geralmente são curados com apendicectomia simples^{7,29}. As únicas exceções são os casos extremamente raros de localização tumoral na base do apêndice ou de invasão mesoapendicular superior a 3 mm, detetados no exame histopatológico²⁹. Nestas situações, a realização de uma colectomia direita é aconselhável^{7,29}. No entanto, não foi comprovado um pior prognóstico nos casos em que não se realizou esse procedimento^{7,29}. E ainda, a morbilidade associada a este procedimento, que é mais elevada, também deve ser considerada²⁹.

Os ANETs T2 (de acordo com as *guidelines* da ENETS) ou T1b (de acordo com a classificação da UICC/AJCC) com tamanho superior a 1 cm e inferior a 2 cm podem ser curados com colectomia direita^{7,29}. Nestes casos, as metástases locorregionais ou à distância são pouco prováveis, no entanto possíveis^{7,29}. A realização da colectomia direita acarreta um aumento da morbilidade peri e pós-operatória²⁹. O risco de ressecção incompleta do tumor com apendicectomia simples é baixo e a recorrência tardia também, pelo que estes aspetos também devem ser tidos em consideração na decisão terapêutica (particularmente em pacientes jovens)²⁹. Este risco pode ser maior se o tamanho do tumor for superior a 1,5 cm, sobretudo em crianças, mas a evidência é muito fraca para excluir doentes com ANETs de tamanho inferior a 1,5 cm destas considerações²⁹. Outros fatores de risco adicionais têm sido discutidos para ajudar nesta decisão terapêutica²⁹. Entre estes destacam-se ANETs de grau dois (G2), tumor com envolvimento vascular ou linfático e invasão do mesoapêndice superior a 3 mm²⁹. Se uma ou mais das características acima mencionadas estiver presente, é recomendado discutir com o paciente a realização de colectomia direita²⁹.

Os ANETs T3 (de acordo com as *guidelines* da ENETS), T2 (de acordo com a classificação da UICC/AJCC) ou de estadio superior com tamanho superior a 2 cm, deverão ser tratados com colectomia direita e respetiva linfadenectomia (cirurgia oncológica ou radical), devido ao risco aumentado de metástases locais e à distância e de recorrência a longo prazo^{7,29}. A cirurgia pode ser realizada como intervenção cirúrgica primária, ou como intervenção em segundo tempo após diagnóstico inicial na peça de apendicectomia²⁹.

Em doentes pediátricos com tumores de tamanho superior a 1 cm e inferior a 2 cm, e mesmo naqueles com tamanho superior a 2 cm, diagnosticados após apendicectomia, o prognóstico é extremamente favorável e, portanto, estas *guidelines* não se aplicam a esta

população específica²⁹. A razão para um resultado ainda melhor nesta população ainda não é compreendido²⁹.

b. Tratamento cirúrgico do Tumor Neuroendócrino do Apêndice Cecal avançado

Devido à sua impressionante variabilidade clínica, histológica e genética, o diagnóstico e o tratamento dos ANETs avançados é desafiante¹. Na maioria das vezes, as *guidelines* de tratamento não contemplam a complexidade destas neoplasias e as decisões terapêuticas são tomadas em reuniões multidisciplinares¹. Assim, o tratamento destes doentes deve ser realizado em centros especializados com equipas interdisciplinares experientes, incluindo cirurgiões, oncologistas, endocrinologistas, patologistas, bem como especialistas em medicina nuclear¹.

É importante determinar se o tratamento curativo é possível, ou se apenas pode ser oferecido tratamento paliativo¹. O tratamento curativo pode ser alcançado através de cirurgia e é possível em pacientes com tumores localizados¹. Nos ANETs avançados, o tratamento paliativo pode desempenhar um papel importante¹. Os principais objetivos, pelo menos nos tumores de grau um e de grau dois (G1 e G2), são: controlo dos sintomas, controlo do crescimento tumoral, redução da massa tumoral, prolongamento da sobrevida livre de doença (PFS, do inglês *Progression-Free Survival*) e da sobrevivência global (OS, do inglês *Overall Survival*)¹.

O número de estudos sobre o tratamento médico nestes pacientes com evidência significativa é bastante limitado, por um lado devido à rara incidência dos NETs e, por outro, devido à sobrevivência global alta, mesmo na ausência de tratamento¹. Para além disso, os estudos que existem não são específicos dos ANETs, incorporando pacientes com GEP-NETs de diferentes órgãos¹. As modalidades de tratamento atualmente disponíveis são: cirurgia, terapia sistémica com fármacos antiproliferativos (quimioterapia, análogos da somatostatina), terapia com radionuclídeos dirigida a recetores de peptídeos (PRRT, do inglês *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*), terapia molecular e observação³⁴. A quimioterapia parece ser preferível quando comparada com a terapia molecular³⁴. A cirurgia de citorredução tumoral (“*debulking*”) ou ressecção cirúrgica de metástases poderá estar indicada em doentes selecionados para controlo de sintomas relacionados com a carga tumoral ou a produção hormonal³⁰. Nos pacientes em que se opta por vigilância ativa, uma estratégia de seguimento por imagiologia de 3-4 meses deve ser ponderada³³.

A cirurgia como única modalidade terapêutica raramente é curativa na doença avançada³⁰. Dada a alta taxa de recidiva observada após a cirurgia radical, a maioria dos médicos defende a necessidade de terapia adjuvante, à base de platina³⁰. Alguns autores propõem quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia, embora os dados que apoiam esta abordagem sejam escassos³⁰. Em doentes com comorbilidades importantes que tornem a ressecção cirúrgica desaconselhável

devido à elevada morbimortalidade, poderá ser considerada terapêutica com radioterapia e quimioterapia³⁰. Embora haja muitos artigos sobre quimioterapia em pacientes com NETs, ainda não há estudos de fase três de acordo com as regras atuais para estudos geradores de evidência³⁰.

Inicialmente utilizados para o controlo sintomático, os análogos da somatostatina têm sido avaliados quanto ao seu papel na melhoria da PFS e da OS^{1,2,33}. O estudo PROMID de 2009, *“Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic Neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group”*, mostrou um aumento da sobrevida livre de progressão com o uso de octreotido LAR (do inglês, *long action repeatable*)³⁶. Neste estudo, a PFS no grupo controlo tratado com placebo foi de 6 meses e no grupo tratado com octreotido LAR foi de 14,3 meses³⁶. No entanto, a qualidade de vida não diferiu entre os dois grupos³⁶. O octreótido LAR é administrado a cada 4 semanas através de injeção intramuscular³³. O estudo CLARINET de 2014, *“Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors”*, mostrou que os pacientes no grupo tratado com lanreótido apresentavam um PFS mais longo (65,1% após 24 meses), em comparação com o grupo controlo tratado com placebo (33,0% após 24 meses)³⁷. A qualidade de vida não foi significativamente diferente nos dois grupos³⁷. O lanreótido é administrado a cada 4 semanas através de injeção subcutânea³³. Os análogos da somatostatina são, portanto, uma excelente opção para o tratamento dos tumores bem diferenciados e metastáticos e a primeira linha no controlo da síndrome carcinoide, estando associados a melhorias significativas na diarreia e rubor destes doentes^{36,37}. Nos tumores de grau 3 (G3), este tratamento já não é recomendado, uma vez que estas neoplasias têm uma expressão baixa de recetores da somatostatina³⁰.

A terapia com radionuclídeos dirigida a recetores de peptídeos, também é uma opção nestes pacientes^{33,38}. O ¹⁷⁷Lu-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotato (DOTATATE), análogo da somatostatina, marcado com um emissor de raios β, mostrou aumentar a PFS, a qualidade de vida e, presumivelmente, a OS³⁸. Passado 20 meses, a PFS era de 62% no grupo tratado com ¹⁷⁷Lu-DOTATATE e 30 mg de octreotido LAR e de 11% no grupo controlo tratado com octreotido LAR³⁸. A taxa de resposta foi de 18% no grupo tratado com o radionuclídeo e de 3% no grupo controlo³⁸. Em relação à OS, foram reportadas 14 mortes no grupo tratado com o radionuclídeo e 26 mortes no grupo controlo³⁸. A radionuclideoterapia não causou aumento nas taxas de nefrotoxicidade, no entanto as taxas de neutropenia, trombocitopenia e linfopenia foram de 1%, 2% e 9%, respetivamente³⁸. Em contraste, o octreotido LAR não mostrou hematotoxicidade³⁸. Esta terapêutica, geralmente, não tem sucesso nos pacientes com ANETs de grau 3 (G3)³⁰.

Os ANETs de grau três (G3, Ki-67>20%) ressecáveis devem, independentemente do tamanho do tumor, ser tratados com colectomia direita associada a linfadenectomia (cirúrgica oncológica ou radical), quimioterapia adjuvante e, se necessário, radioterapia^{29,30}. Os ANETs de grau

3 (G3) locorregionais não ressecáveis podem ser candidatos a tratamento com radioterapia locorregional e quimioterapia³⁰. Os ANETs de grau 3 (G3) com metástases à distância podem ser tratados com quimioterapia e a radioterapia pode ser considerada em locais específicos (ossos e cérebro) para controlo sintomático³⁰. Cisplatina ou carboplatina e etoposido são geralmente recomendados como tratamento adjuvante ou como terapia de primeira linha na doença avançada⁶. Quimioterapia combinada com etoposido e platina é o regime prescrito mais comum para os ANETs de grau três (G3)^{2,6}. Regimes alternativos com irinotecano ou oxaliplatina são uma opção de tratamento de segunda linha na doença avançada³⁰. É preciso ter em atenção que os regimes à base de platina parecem ser menos efetivos do que em tumores pouco diferenciados³⁰. Outros regimes terapêuticos podem ser considerados, como temozolomida e PRRT³⁰.

Nos doentes com metástases hepáticas pode-se optar pela cirurgia, pelo tratamento médico sistémico ou por tratamentos locais, dependendo do estado de saúde do paciente e da extensão das metástases^{2,6}. Existem três opções de embolização transarterial (TAE, do inglês *Transarterial Embolization*) atualmente disponíveis e incluem: embolização transarterial branda, quimioembolização e radioembolização, também conhecida por radioterapia intra-hepática seletiva (SIRT, do inglês *Selective Intrahepatic Radiotherapy*)³³. Não existem ensaios clínicos randomizados completos a comparar as 3 opções de embolização e, como tal, não existe uma modalidade padrão, passando a escolha da terapia a ser baseada nas preferências institucionais³³. Embora a radioembolização esteja associada a menor toxicidade a curto prazo quando comparada com as outras duas opções, já foi descrita a possibilidade destes doentes desenvolverem doença hepática crónica induzida pela radioembolização, mimetizando cirrose hepática na hiperbilirrubinemia, hipertensão portal e na sua aparência imagiológica³³. Concluindo, os três tipos de embolização transarterial são considerados apropriados, apenas sendo necessário informar os doentes dos riscos e benefícios de cada uma das abordagens³³.

c. Considerações perioperatórias em pacientes com doença avançada e funcionante

A. Síndrome Carcinoide

Todos os pacientes com possível síndrome carcinoide devem ser cuidadosamente avaliados e receber o tratamento necessário para as manifestações clínicas que apresentam³⁹. A diarreia nos doentes com síndrome carcinoide pode causar desidratação, anormalidades eletrolíticas e hipoproteïnemia³⁹. Se estiver presente diarreia severa, perda de peso e hipoproteïnemia, é necessário iniciar nutrição parentérica com suplementação adequada antes da cirurgia³⁹. Em alguns casos, adicionar ondansetron pode ajudar no controlo da diarreia³⁹.

A doença cardíaca carcinoide (CHD, do inglês *carcinoid heart disease*) ocorre em mais de metade dos doentes com síndrome carcinoide³⁹. Esta é caracterizada pela formação de placas fibróticas nas cavidades e válvulas do coração direito³⁹. Um doseamento do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) na urina superior a 300 µmol/24 horas e três ou mais episódios de rubor por dia é considerado preditor independente do desenvolvimento ou progressão de CHD³⁹. O diagnóstico de CHD requer ecocardiograma bidimensional e exame doppler para avaliar a gravidade da estenose valvular e a regurgitação³⁹. Além disso, foi demonstrado que o NT-ProBNP apresenta uma sensibilidade e especificidade altas (87 e 80%, respetivamente) na previsão de CHD e também se correlaciona com a sobrevida do doente³⁹. Doentes com CHD que necessitem de ser submetidos a cirurgia, devem realizar uma avaliação pré-operatória com um cardiologista³⁹.

O tratamento com análogos da somatostatina de longa duração visa controlar a produção hormonal excessiva e os sintomas da síndrome carcinoide e prevenir uma crise carcinoide durante as intervenções³⁹. Os doentes tratados previamente com análogos da somatostatina de ação longa, por norma, necessitam de doses de infusão de octreotido mais elevadas (320 µg vs. 750 µg)³⁹. Está preconizado que, para procedimentos *minor* ou doentes de baixo risco, um esquema razoável é a administração subcutânea de octreotido na dosagem de 100-200 µg, duas a três vezes ao dia, no perioperatório³⁹. Nas cirurgias intra-abdominais eletivas ou noutras cirurgias *major*, está preconizada a administração de 100 µg de octreotido três vezes ao dia por via subcutânea durante duas semanas antes da cirurgia³⁹. No entanto, o octreotido intravenoso é atualmente considerado o modo de administração preferível³⁹. Nas cirurgias não eletivas, o octreotido é benéfico mesmo se administrado apenas 24 horas antes da cirurgia, uma vez que pode atingir a supressão adequada dos níveis basais de aminas e peptídeos³⁹. No entanto, uma única dose de 500 µg de octreotido mostrou não ser suficiente para inibir as complicações perioperatórias³⁹. O tratamento profilático perioperatório com octreotido endovenoso, numa dose inicial de 50-100 µg por hora (dose média de 100–200 µg por hora) é atualmente utilizado pela maioria dos hospitais como um regime apropriado e demonstrou prevenir crises durante grandes cirurgias com poucos efeitos laterais³⁹. A maioria dos especialistas inicia perfusão de octreotido endovenoso por 12 horas, aumentando a dose até controlo dos sintomas e mantém-na durante pelo menos 48 horas após a cirurgia, com titulação da dose conforme necessário³⁹. Alguns doentes podem ainda manter sintomatologia e ser necessária a administração de octreotido endovenoso adicional, em doses de até 500 µg por hora³⁹.

B. Gastrinoma

Perante um doente com gastrinoma é necessário realizar, durante os três meses após a cirurgia, doses adequadamente altas de inibidores da bomba de prótons (IBP)³⁹. A dose de IBP é titulada de forma a reduzir a hipersecreção ácida para um valor igual ou inferior a 10 mEq por hora, ou para valores ainda mais baixos no caso de doentes com cirurgia redutora de ácido anterior ou doença de refluxo grave³⁹. Doses iniciais de IBP elevadas (60-80 mg por dia de omeprazol) são frequentemente prescritas, com ajuste da dose conforme necessário com base na sintomatologia do doente³⁹. No quadro agudo, onde os medicamentos orais podem estar contraindicados, as formulações endovenosas são eficazes³⁹. Nestes casos, está preconizada a infusão de 80 mg de pantoprazol durante 15 minutos a cada 8 horas e por até 7 dias³⁹.

C. Glucagonoma

Doentes com glucagonoma podem ter doenças cutâneas importantes³⁹. O tratamento com análogos da somatostatina, infusão de aminoácidos e antibióticos pode melhorar a condição e curar as lesões cutâneas antes da cirurgia³⁹. Os doentes têm risco substancial de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, pelo que devem receber profilaticamente heparina de baixo peso molecular de alta dose como tratamento anticoagulante no perioperatório³⁹.

D. Vipoma

Nos doentes com vipoma a diarreia secretora é geralmente grave, com elevada perda de potássio e bicarbonato e consequente acidose metabólica, desidratação e hipocalcemia³⁹. Os doentes necessitam de tratamento com análogos da somatostatina, bem como terapia endovenosa com fluidos e eletrólitos antes de serem submetidos a cirurgia³⁹.

E. Insulinoma

O tratamento pré-operatório com diazóxido é algumas vezes utilizado para controlar a hipoglicemia, no entanto este pode causar retenção grave de líquidos e edema, não sendo recomendado se o insulinoma for benigno³⁹. Doentes com insulinoma, mesmo que tenham hipoglicemia significativa, devem ser preferencialmente submetidos a cirurgia, sem demora e sem diazóxido³⁹. No entanto, em alguns casos de hipoglicemia é necessária a administração de dextrose, glucagon intramuscular e reposição de potássio como procedimentos de resgate³⁹. Doentes com hipoglicemia grave podem ainda precisar de infusão endovenosa de glicose na noite anterior à cirurgia para evitar o risco de hipoglicemia não reconhecida³⁹. Durante a cirurgia, a glicose é

removida da solução endovenosa para permitir a monitorização sérica da glicose, visto ser previsto um aumento da glicose minutos até uma hora após a ressecção do insulínoma³⁹. Doses baixas de insulina podem ser necessárias nos primeiros dias do pós-operatório³⁹. Após cirurgias de grandes insulínomas pode ser necessário manter a infusão de glicose, pois os efeitos da insulina podem prevalecer durante algum tempo³⁹.

Doentes com insulínoma geralmente requerem infusão intravenosa de glicose antes da cirurgia³⁹. Em doentes com insulínoma localizado ressecável, a infusão de análogos da somatostatina só deve ser considerada após o efeito desta terapia ter sido estudado eletivamente³⁹.

v. Seguimento

Os ANETs embora sejam uma neoplasia rara e indolente, podem ser fatais se não tiverem o seguimento adequado¹³. São precisos mais estudos para que se estabeleça um seguimento médico uniforme e estruturado, com protocolos que contemplem os exames imagiológicos e os marcadores imuno-histoquímicos necessários para seguimento e em caso de recidiva¹³.

A avaliação histopatológica da peça operatória deve ser completa de forma a orientar o seguimento recomendado pelas *guidelines* da ENETS, por exemplo¹³.

Em casos de ressecção curativa de ANETs com tamanho inferior a 1 cm por apendicectomia simples, nenhuma estratégia de acompanhamento específica está recomendada²⁹. Para casos sujeitos a colectomia direita devido a tumor com tamanho superior a 1 cm, mas sem envolvimento de gânglios linfáticos ou doença residual na amostra ressecada, nenhuma estratégia de acompanhamento parece ser necessária²⁹.

Em casos de ressecção do ANET, mas com envolvimento de gânglios linfáticos ou metástases à distância, é recomendado acompanhamento a longo prazo²⁹.

Por último, nos doentes com ANETs de tamanho superior a 1 cm e inferior a 2 cm, que não realizaram colectomia direita por algum motivo (comorbidade, ausência de consentimento, hesitação), mas que apresentam fatores de risco (localização na base do apêndice, invasão mesoapendicular superior a 3 mm, ANET de grau dois (G2) ou invasão vascular), o acompanhamento regular é aconselhado devido ao risco presumido de metástases ganglionares²⁹. No entanto, ainda não foi comprovado que esta medida tenha impacto na prevenção de recidiva ou influência do resultado a longo prazo²⁹.

Ainda não existem estudos suficientes sobre quais os exames mais sensíveis para detetar recidiva tumoral locorregional e à distância²⁹. Assim, ainda não se sabe qual o papel das biomoléculas, como a cromogranina, e da imagiologia neste contexto²⁹. No entanto, sabe-se que em doentes mais jovens e férteis (homens ou mulheres), a ressonância magnética pode ser preferível em relação à tomografia computadorizada, devido à exposição cumulativa à radiação decorrente do segundo exame²⁹.

O papel da colonoscopia e da ecografia transabdominal ainda não foi estabelecido neste contexto e, portanto, não está recomendado²⁹. Contudo, parece racional utilizar a ecografia transabdominal como exame intercalar entre as ressonâncias magnéticas ou as tomografias computadorizadas, com o intuito de diminuir os níveis de exposição a radiação a que o doente está sujeito²⁹. Embora não esteja comprovado, deve-se ter em consideração o potencial de recidiva

destas neoplasias, principalmente aquelas com tamanho superior a 2 cm, e nas que têm tamanho superior a 1 cm, mas com fatores de risco²⁹.

Nas consultas de seguimento, além da anamnese e da realização de exame físico, é recomendado o doseamento da cromogranina A sérica (sempre que esta biomolécula se apresenta elevada ao diagnóstico) e a realização de exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética)²⁰. A primeira consulta deve ser realizada entre os 3 e os 12 meses após a ressecção do tumor²⁰. Após o primeiro ano pós-ressecção, é recomendado o acompanhamento com uma periodicidade de 6 a 12 meses^{5,20}. Recomenda-se um seguimento não inferior a 10 anos³³.

Para os pacientes com ANET de grau três (G3) localizado, que tenham sido sujeitos a ressecção completa, é recomendado o seguimento a cada 3 a 6 meses, durante os primeiros 2 a 3 anos, e depois a cada 6 a 12 meses até aos 5 anos³⁰. Nestes seguimentos devem ser realizados exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e o doseamento dos marcadores imunohistoquímicos (cromogranina A e enolase neuroespecífica) sempre que estes estejam aumentados ao diagnóstico³⁰. A cintigrafia com octreótido geralmente não é necessária, principalmente se for negativa ao diagnóstico³⁰. A PET-FDG pode estar indicada se os outros exames de imagem forem inconclusivos ou se uma cirurgia de resgate estiver a ser equacionada³⁰.

Para os doentes com ANET de grau três (G3) avançado, o seguimento deve ser individualizado dependendo da cinética do tumor [índice proliferativo Ki-67 (MIB-1) e taxa de crescimento real documentada em tomografias computadorizadas seriadas], da estratégia terapêutica, dos efeitos secundários do tratamento e do estado geral do doente³⁰. As consultas para avaliação clínica devem ser agendadas com frequência, uma vez que, geralmente, estes doentes apresentam uma cinética tumoral rápida, são muito sintomáticos e/ou realizam tratamento com agentes citotóxicos³⁰. A avaliação clínica é recomendada para estabelecer o intervalo de avaliação apropriado³⁰. Os exames de imagem convencionais são recomendados com uma periodicidade de 2 a 3 meses durante o tratamento ativo³⁰.

vi. Prognóstico

Os ANETs são neoplasias biologicamente heterogêneas e o seu prognóstico varia conforme alguns parâmetros, entre eles o grau, o tamanho, a localização no apêndice, a extensão da invasão mesoapendicular, a invasão linfovascular e o índice proliferativo Ki-67 (MIB-1)^{1,13}. Estes fatores vão ajudar a distinguir tumores com uma evolução clínica indolente, daqueles que têm um potencial mais agressivo e, por conseguinte, um maior risco de recidiva locorregional e de metástases à distância¹³.

O tamanho do tumor é um importante preditor do comportamento clínico e do prognóstico²⁰. Em aproximadamente 95% dos pacientes, o tamanho do tumor ao diagnóstico é inferior a 2 cm, sendo muito improvável metastizar²⁰. Em contrapartida, até um terço das lesões com tamanho superior a 2 cm apresentam metástases ao diagnóstico²⁰. Por norma, metastizam para os gânglios linfáticos regionais e não para o fígado, local mais frequente de metastização à distância^{20,40,41}.

Enquanto o crescimento é relativamente lento nos tumores primários, as metástases podem crescer rapidamente, e a sua presença é um importante fator de prognóstico¹. Embora o envolvimento dos gânglios linfáticos seja um importante fator no estadiamento dos ANETs, a classificação atual não leva este parâmetro em consideração³.

Assim, o tamanho do tumor é uma das principais características prognósticas dos ANETs²⁹. Tumores com menos de 1 cm (T1a de acordo com a classificação da UICC/AJCC e T1 de acordo com as *guidelines* da ENETS) são curados com apendicectomia simples e têm uma taxa de sobrevivência a longo prazo excelente, de quase 100%, tanto em crianças como em adultos²⁹. Enquanto alguns estudos descreveram metastização local destas neoplasias, outros não²⁹. Tumores com mais de 1 cm, mas menos de 2 cm (T1b de acordo com a classificação da UICC/AJCC e T2 de acordo com as *guidelines* da ENETS) são mais desafiantes no que toca à tomada de decisão, pois as metástases são muito raras neste subgrupo e este compreende 5-25% de todos os ANETs²⁹. Todavia, o risco metastático parece existir, principalmente nos tumores com mais de 1,5 cm²⁹. Tumores com mais de 2 cm (T2 de acordo com a classificação da UICC/AJCC e T3 de acordo com as *guidelines* da ENETS) são raros, representando menos de 10% dos ANETs, no entanto, podem apresentar um risco de metastização até 40%, o que justifica a ressecção oncológica radical e o seguimento a longo prazo²⁹. Tumores que se estendem para além do apêndice cecal, invadindo o peritoneu ou órgãos adjacentes (T4 de acordo com a classificação da UICC/AJCC e com a ENETS), infiltrando os gânglios linfáticos (N1 de acordo com a classificação da UICC/AJCC e com a ENETS) ou metastizando para órgãos distantes (M1 de acordo com a classificação da UICC/AJCC e com a ENETS) já não são

considerados uma doença localizada e requerem avaliação para instituição de terapêutica sistêmica devido ao pior resultado a longo prazo²⁹.

A localização do ANET no apêndice cecal é também uma das características mais importantes para estadiar o prognóstico destas neoplasias²⁹. A maioria destes tumores estão localizados no ápice apendicular (60% a 75%), alguns no corpo do apêndice (5% a 20%) e a menor fração está localizada na base apendicular²⁹. Embora não haja uma correlação clara com o resultado, é mais frequente que uma ressecção incompleta que resulte em recidiva e metástases, ocorra nos ANETs com localização próxima ou na base do apêndice²⁹.

A extensão da invasão mesoapendicular e vascular são também importantes fatores prognósticos²⁹. A invasão do mesoapêndice por células tumorais (T2 ou T3 de acordo com as *guidelines* da ENETS e não considerada na classificação da UICC/AJCC) pode ser observada com relativa frequência em até 20% dos adultos e 40% das crianças²⁹. Embora uma infiltração da membrana serosa do apêndice cecal não pareça estar associada a pior prognóstico, uma invasão do mesoapêndice mostra uma taxa maior de envolvimento vascular (V1) ou linfático (L1)²⁹. Além disso, uma invasão mesoapendicular superior a 3 mm foi sugerida para refletir a agressividade da doença²⁹. Portanto, o sistema de estadiamento TNM da ENETS usa este critério para distinguir os tumores T2 dos T3 (mesmo no caso de neoplasias com tamanho inferior a 2 cm)²⁹.

Por fim, o potencial metastático de um ANET está relacionado com a sua taxa proliferativa¹¹. Um índice proliferativo Ki-67 (MIB-1) alto é indicativo de um tumor agressivo e é acompanhado por um pior prognóstico¹¹. Assim, sugere-se que os tumores com índice mitótico elevado ou índice proliferativo Ki-67 alto sejam tratados com colectomia direita¹¹.

O relatório histopatológico deve especificar: estadio TNM, classificação da OMS, envolvimento vascular (V0/1) ou linfático (L0/1) e uma declaração sobre a invasão mesoapendicular e a extensão da mesma²⁹.

De acordo com os registos SEER da NCI (do inglês, *National Cancer Institute*), as taxas de sobrevivência aos 5 anos dos tumores neuroendócrinos do apêndice cecal são as seguintes: doentes com tumores inferiores a 3 cm e sem metástases locais ou à distância, 100%; doentes com tumores de tamanho igual ou superior a 2 cm e inferior a 3 cm com metástases locais, ou doentes com tumores superiores a 3 cm sem metástases locais ou à distância, 78%; doentes com metástases à distância, 32%²⁰. Globalmente, o prognóstico a longo prazo é bom, apresentando poucas recidivas⁴².

V. Considerações finais

Os tumores neuroendócrinos, anteriormente conhecidos por tumores carcinoides, são a neoplasia mais frequente do apêndice cecal^{18,28}. Na maioria dos casos são assintomáticos devido à natureza incidental do seu diagnóstico^{28,43}. Em doentes com doença local avançada ou metástases à distância, podem ser observados sintomas como dor abdominal, efeito de massa ou obstrução intestinal²⁸. A associação deste tumor com a síndrome carcinoide é extremamente rara²⁸. Devido à baixa incidência, heterogeneidade tumoral, sintomatologia inespecífica, falta de consciencialização e nomenclaturas não uniformes, os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos continuam a ser um grupo de neoplasias pouco compreendido e, muitas vezes, com um diagnóstico tardio². O tratamento curativo apenas pode ser alcançado com a cirurgia, apendicectomia ou colectomia direita dependendo do tamanho do tumor e fatores de risco²⁹. Contudo, perante doença avançada, a única opção terapêutica pode ser o tratamento paliativo²⁹. O seguimento pode não ser necessário devido à benignidade e ao excelente prognóstico desta neoplasia²⁹.

i. Perspetivas Futuras

A apendicite aguda é uma condição cirúrgica comum com risco de vida de 6,7-8,6%²⁴. Nos últimos anos, tem aumentado o interesse de tratar a apendicite aguda não complicada apenas com antibióticos, sendo que alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram menos complicações com esta abordagem conservadora²⁴. No entanto, visto que a apendicectomia no contexto de apendicite aguda é o principal meio de diagnóstico dos ANETs, esta mudança no tratamento iria levar a uma diminuição do número de tumores assintomáticos diagnosticados²⁴. Assim, no momento de diagnóstico teríamos uma maior percentagem de tumores em estadios avançados, dificultando o tratamento curativo e piorando o prognóstico²⁴.

Ao longo dos últimos anos houve uma evolução significativa na compreensão da biologia e tratamento dos tumores neuroendócrinos, com um número crescente de ensaios clínicos e fármacos terapêuticos aprovados³³.

O conhecimento crescente das diferenças biológicas baseadas no local primário, grau histológico e capacidade de segregar hormonas e outros péptidos que influenciam a apresentação clínica, o prognóstico e a resposta ao tratamento devem ser tidos em consideração na elaboração de planos de tratamento individualizados e no desenho de ensaios clínicos³³.

É necessário manter este esforço de investigação e realização bem sucedida de ensaios clínicos controlados que orientem o diagnóstico e o tratamento, melhorando os resultados oncológicos, a prática clínica e incentivando a realização de estudos futuros³³.

VI. Tabelas

Tabela I – Estadiamento TNM para ANETs de acordo com as *guidelines* da ENETS e com a classificação da UICC/AJCC (adaptado).

	Guidelines da ENETS	Classificação da UICC/AJCC
T – Tumor primário		
x	Não pode ser avaliado	
0	Sem evidência de tumor	
1	Tumor com ≤ 1 cm com infiltração da submucosa e da muscular própria	
1a		Tumor com ≤ 1 cm
1b		Tumor com > 1 cm, mas ≤ 2 cm
2	Tumor com ≥ 2 cm com infiltração da submucosa, muscular própria e/ou mínima (≤ 3 mm) infiltração da subserosa e/ou do mesoapêndice	Tumor com > 2 cm, mas ≤ 4 cm ou com extensão até ao cego
3	Tumor com > 2 cm e/ou extensa (> 3 mm) infiltração da subserosa e/ou do mesoapêndice	Tumor com > 4 cm ou com extensão até ao íleo
4	Tumor com infiltração do peritôneo e/ou outro órgão vizinho	Tumor com perfuração do peritôneo ou invasão de estrutura adjacente
N – Metástases linfonodais		
Nx		Não pode ser avaliado
N0		Sem metástases locorregionais
N1		Metástases locorregionais
M – Metástases à distância		
Mx		Não pode ser avaliado
M0		Sem metástases à distância
M1		Metástases à distância

VII. Bibliografia

1. Bundschuh RA, Habacha B, Lütje S, Essler M. Therapy of Patients with Neuroendocrine Neoplasia-Evidence-Based Approaches and New Horizons. *J Clin Med*. 2019;8(9).
2. Huang PY, Tsai KL, Liang CM, et al. Prognostic factors of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(11):650-656.
3. Martin JA, Warner RRP, Aronson A, Wisnivesky JP, Kim MK. Lymph Node Metastasis in the Prognosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2017;46(9):1214-1218.
4. Pawa N, Clift AK, Osmani H, et al. Surgical Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: Appendectomy or More. *Neuroendocrinology*. 2018;106(3):242-251.
5. Morais C, Silva E, Brandão PN, Correia R, Foreid S, Valente V. Neuroendocrine tumor of the appendix-a case report and review of the literature. *J Surg Case Rep*. 2019;2019(3):rjz086.
6. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
7. Mehrvarz Sarshekeh A, Advani S, Halperin DM, et al. Regional lymph node involvement and outcomes in appendiceal neuroendocrine tumors: a SEER database analysis. *Oncotarget*. 2017;8(59):99541-99551.
8. Hatch QM, Gilbert EW. Appendiceal Neoplasms. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(5):278-287.
9. Vinagre J, Pinheiro J, Martinho O, et al. A 30-Year Long-Term Experience in Appendix Neuroendocrine Neoplasms-Granting a Positive Outcome. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
11. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature. *Anticancer Res*. 2018;38(2):601-611.
12. Scherübl H, Cadiot G. Early Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Endoscopic Therapy and Surveillance. *Visc Med*. 2017;33(5):332-338.
13. Elkbuli A, Sanchez C, McKenney M, Boneva D. Incidental neuro-endocrine tumor of the appendix: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;43:44-47.
14. Wang Z, Li W, Chen T, et al. Retrospective analysis of the clinicopathological characteristics of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Exp Ther Med*. 2015;10(3):1084-1088.
15. Büyükaşık K, Arı A, Tatar C, et al. Clinicopathological features of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A retrospective evaluation of 42 cases. *Turk J Surg*. 2017;33(4):279-283.
16. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471-487.
17. Park C, Ha SY, Kim ST, et al. Identification of the BRAF V600E mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncotarget*. 2016;7(4):4024-4035.
18. Shaib W, Krishna K, Kim S, et al. Appendiceal Neuroendocrine, Goblet and Signet-Ring Cell Tumors: A Spectrum of Diseases with Different Patterns of Presentation and Outcome. *Cancer Res Treat*. 2016;48(2):596-604.
19. Rosenblum RC, Klein N, Paran H, et al. Appendiceal tumor incidence and an in-depth look at appendiceal neuroendocrine neoplasm in a cohort of 8,162 appendectomies: Full dataset. *Data Brief*. 2020;33:106456.

20. Bayhan Z, Yildiz YA, Akdeniz Y, et al. Appendix Neuroendocrine Tumor: Retrospective Analysis of 4026 Appendectomy Patients in a Single Center. *Emerg Med Int.* 2020;2020:4030527.
21. Saponjski J, Macut D, Sobic-Saranovic D, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the follow up of neuroendocrine neoplasms of appendix. *World J Clin Cases.* 2020;8(17):3697-3707.
22. Scherübl H, Streller B, Stabenow R, et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):9012-9019.
23. Zhong Q, Chen QY, Xie JW, et al. Incidence trend and conditional survival estimates of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A large population-based study. *Cancer Med.* 2018;7(7):3521-3533.
24. Khan K, Patil S, Roomi S, Shiwani MH. Appendicular Neuroendocrine Neoplasm is Associated with Acute Appendicitis - Don't Miss the Boat. *Chirurgia (Bucur).* 2019;114(4):461-466.
25. Katz LH, Levi Z, Twig G, et al. Risk factors associated with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in a cohort of 2.3 million Israeli adolescents. *Int J Cancer.* 2018;143(8):1876-1883.
26. Goto A, Matsushashi N, Takahashi T, et al. Single-incision laparoscopic ileocecal resection in a 10-year-old child with appendiceal neuroendocrine tumor. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):197.
27. Sana L, Saber M. Incidental neuroendocrine tumor of the appendiceal base less than 20 mm in diameter: is appendectomy enough? *Pan Afr Med J.* 2015;22:102.
28. Eğin S, Kamalı G, Kamalı S, et al. Neuroendocrine tumor of the appendix: Twelve years of results from a single institution. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(2):118-122.
29. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):144-152.
30. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):186-194.
31. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
32. Tirosh A, Kebebew E. The utility of (68)Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in the diagnosis, management, follow-up and prognosis of neuroendocrine tumors. *Future Oncol.* 2018;14(2):111-122.
33. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017;46(6):707-714.
34. Kollar A, Bütikofer L, Ochsenbein A, Stettler C, Trepp R. Treatment sequence in patients with neuroendocrine tumours: a nationwide multicentre, observational analysis of the Swiss neuroendocrine tumour registry. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20176.
35. Mogl MT, Dobrindt EM, Buschermöhle J, et al. Influence of Gender on Therapy and Outcome of Neuroendocrine Tumors of Gastroenteropancreatic Origin: A Single-Center Analysis. *Visc Med.* 2020;36(1):20-27.
36. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.
37. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-233.

38. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135.
39. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):245-254.
40. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2679-2686.
41. Geramizadeh B, Kashkooe A, Malekhosseini SA. Liver Metastasis of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: A Single Center Experience. *Hepat Mon*. 2016;16(5):e37293.
42. Abdelaal A, El Ansari W, Al-Bozom I, et al. Frequency, characteristics and outcomes of appendicular neuroendocrine tumors: A cross-sectional study from an academic tertiary care hospital. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;21:20-24.
43. Kunduz E, Bektasoglu HK, Unver N, Aydogan C, Timocin G, Destek S. Analysis of Appendiceal Neoplasms on 3544 Appendectomy Specimens for Acute Appendicitis: Retrospective Cohort Study of a Single Institution. *Med Sci Monit*. 2018;24:4421-4426.