

Tumores Neuroendócrinos do Apêndice Cecal: Experiência do Instituto Nacional de Câncer

Cecal Appendix Neuroendocrine Tumors: the Experience of the Brazilian National Cancer Institute

Los Tumores Neuroendócrinos del Apêndice Cecal: Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer

Rodrigo Lopes da Silva¹, Eduardo Linhares², Rinaldo Gonçalves³, Cintia Ramos⁴

Resumo

Introdução: O apêndice cecal é o segundo sítio mais frequente de surgimento dos tumores neuroendócrinos em todo o trato digestivo, com uma frequência relativa de 25-30%. Geralmente, são diagnosticados incidentalmente durante apendicectomias ou outras cirurgias abdominais. **Objetivos:** Analisar uma série de casos de tumores neuroendócrinos de apêndice tratados no Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do Instituto Nacional de Câncer e descrever a conduta adotada nesse Serviço para o tratamento desse grupo de neoplasias. **Material e métodos:** Relato de uma série de 13 casos, através da análise retrospectiva de prontuários de pacientes, portadores de tumores neuroendócrinos de apêndice, tratados no Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do Instituto Nacional de Câncer, no período de 1996 a 2008. **Resultados:** A média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 44,7 anos, com uma predominância do sexo feminino sobre o masculino em uma proporção de 5,5:1. O tamanho do tumor variou de 0,3 a 6 cm com mediana de 2,3 cm. Após um seguimento médio de 32 meses, dez (77%) pacientes estavam vivos, um (7,7%) perdeu o seguimento e dois (15,3%) evoluíram a óbito. **Conclusão:** Os tumores neuroendócrinos apendiculares são relativamente raros e de bom prognóstico. A apendicectomia simples é o tratamento cirúrgico de rotina e proporciona a cura na maioria dos casos. Os critérios propostos pela *European Neuroendocrine Tumor Society* para o tratamento desses tumores são de fácil reprodução e, atualmente, são adotados como rotina nesse Serviço.

Palavras-chave: Apêndice; Tumores Neuroendócrinos; Tumor Carcinoide

¹Médico-residente do Hospital Erasto Gaertner. Residente estagiário do INCA.

²Doutor em Cirurgia pela UFRJ. Chefe do Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do INCA.

³Mestre em Cirurgia pela UFRJ. Médico do grupo TNE/GIST do INCA.

⁴Gerente de dados do grupo TNE/GIST do INCA.

Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do Instituto Nacional do Câncer

Endereço para correspondência: Eduardo Linhares. Praça Cruz Vermelha 23, 5º andar - Centro. CEP: 23030-130. Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

E-mail: eduardolinhaires@globocom

INTRODUÇÃO

O apêndice é o segundo sítio mais frequente de surgimento dos tumores neuroendócrinos (TNE) em todo o trato digestivo, com uma frequência relativa de 25% a 30%. Geralmente, são tumores diagnosticados durante apendicectomias ou outras cirurgias abdominais. Estima-se que, de cada 100 apendicectomias realizadas por ano, mesmo em hospitais menores, ao menos um caso será por TNE de apêndice¹.

A incidência aproximada dessa neoplasia é de 2 a 3 casos por milhão, com uma preferência pelo sexo feminino de 2:1, porém, sem preferência por raça. O pico de incidência varia de 15 a 19 anos nas mulheres e de 20 a 24 anos nos homens².

Como a maioria dos casos de TNE de apêndice é diagnosticada incidentalmente, eles não estão relacionados a uma apresentação clínica específica. O diagnóstico está associado, mas não necessariamente, a um quadro de apendicite aguda, tendo em vista que a maioria desses tumores localiza-se no ápice do órgão, não causando obstrução do mesmo. A associação com a síndrome carcinoide é rara e ocorre em menos de 1% dos casos³.

O objetivo desta publicação foi analisar uma série de casos de TNE de apêndice tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) e descrever a conduta adotada nesse Serviço para o tratamento desse grupo de neoplasias.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva de prontuários de pacientes portadores de tumores neuroendócrinos de apêndice tratados no Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do INCA no período de 1996 a 2008. Após a revisão do banco de dados de tumores neuroendócrinos tratados no Serviço (linha de pesquisa 01/10), totalizaram-se 13 casos. Esses pacientes foram analisados quanto a fatores demográficos, apresentação clínica, estadiamento TNM, fatores prognósticos, radicalidade cirúrgica e sobrevida. O estadiamento utilizado foi o proposto pela *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) em 2007⁴ (Tabelas 1 e 2). A radicalidade cirúrgica foi classificada em R0 = ausência de doença residual; R1 = doença residual microscópica; e R2 = doença residual macroscópica. Em função do pequeno número de casos não se realizou análise estatística comparativa. A curva de sobrevida foi baseada no método de Kaplan-Meier.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, sob protocolo nº 01/10.

RESULTADOS

No período do estudo, foram tratados, no INCA, 148 pacientes com diagnóstico de tumor neuroendócrino do trato gastrointestinal. Destes, 13 (8,78%) casos localizavam-se em topografia de apêndice cecal e representam o objeto deste estudo.

Tabela 1. Estadiamento dos tumores neuroendócrinos de apêndice proposto pela ENETS

TNM	
T – Tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤1 cm que invade a submucosa e a muscular própria
T2	Tumor ≤2 cm que invade submucosa, muscular própria e/ou mínima invasão (até 3 mm) de serosa/mesoapêndice
T3	Tumor >2cm e/ou invasão extensa (>3 mm) de subserosa ou mesoapêndice
T4	Tumor invade peritônio/outros órgãos
N – Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos regionais
M – Metástase	
MX	Metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástase a distância

Tabela 2. Estadiamento clínico para os tumores neuroendócrinos de apêndice

Estádio clínico	T – Tumor primário	N – Linfonodos	M – Metástase
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Qualquer T	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Virchows Arch 2007. 451:757-762

A média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 44,7 anos, com uma predominância do sexo feminino sobre o masculino em uma proporção de 5,5:1.

Dos 13 casos, oito foram operados nesse Serviço. Os outros cinco pacientes foram submetidos a cirurgias em outras instituições, por diversas causas, e encaminhados ao INCA com diagnóstico anatomopatológico já estabelecido. Nestes, foi realizada de rotina revisão de lâmina pelo Serviço de Anatomia Patológica para confirmação do diagnóstico de tumor neuroendócrino. A imuno-histoquímica pôde ser analisada em cinco pacientes, todos com positividade para cromogranina A. Nos demais, não foi realizada essa pesquisa em função da não recuperação do bloco histopatológico ou pela indisponibilidade do Kit.

Quanto à radicalidade, as cirurgias realizadas foram consideradas R2 em três pacientes e, em oito casos, foram R0. Em dois casos, não foi possível avaliar a radicalidade da ressecção cirúrgica devido à falta de dados nos prontuários de pacientes que realizaram cirurgia fora desse Serviço. Após revisão dos casos pelo corpo clínico do Serviço de Cirurgia Abdominopélvica do INCA, somente um paciente foi submetido à complementação do tratamento cirúrgico com hemicolectomia direita, face à doença avançada.

O tamanho do tumor foi registrado em 11 dos 13 pacientes. A medida tumoral variou de 0,3 a 6 cm com mediana de 2,3 cm.

O estudo do comprometimento linfonodal ficou prejudicado em função de só se dispor para análise final de oito casos operados no Serviço. Destes, apenas dois apresentaram metástases linfonodais. Os pacientes operados fora do INCA tiveram sua análise linfonodal baseada no laudo histopatológico.

Em dois casos, os pacientes já iniciaram o quadro clínico com doença a distância. Um deles com metástase hepática, sendo submetido à hemicolectomia direita e hepatectomia segmentar, e outro com metástase ovariana e em epíplon, sendo submetido à histerectomia, ooforectomia bilateral e omentectomia. Não houve casos relatados de síndrome carcinoide. Em um caso (7,7%),

houve confirmação histológica de tumor carcinoide tipo *goblet cell* (células caliciformes). Conforme o estadiamento proposto pela ENETS, dos 11 casos com informações no prontuário que possibilitassem o estadiamento, quatro pacientes eram estadiamento clínico (EC) I, um paciente EC IIA, quatro pacientes EC IIB e dois pacientes EC IV.

Após um seguimento médio de 32 meses, dez pacientes estavam vivos (77%), um (7,7%) perdeu o seguimento e dois (15,3%) evoluíram a óbito. A sobrevida global teve uma mediana calculada de 25 meses, variando de 4 a 74 meses.

DISCUSSÃO

O termo ‘carcinoide’ (*karzinoid*) foi originalmente descrito por Siegfried Oberndorfer em 1907 e tem sido aplicado, de maneira indistinta, para designar as neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas do trato gastrointestinal. Apesar de esses tumores serem entidades relativamente raras, o apêndice é um sítio com relativa frequência de surgimento dos TNE e o seu diagnóstico preciso e manejo clínico têm se mostrado um desafio para os profissionais da área¹.

Os TNE de apêndice são tumores únicos e com um padrão bem distinto quando comparados aos demais TNE do trato digestivo. Caracterizam-se por serem relativamente frequentes, entre os tumores neuroendócrinos, de pequeno tamanho tumoral e, geralmente, com comportamento indolente e pouco agressivo. Acometem, na maioria das vezes, pacientes jovens e do sexo feminino⁵. Essa grande incidência em mulheres vem sendo explicada pela retirada do apêndice em cirurgias ginecológicas e biliares⁶, mas estudos em crianças indicam haver real preponderância no sexo feminino⁷. Nesta casuística, houve uma relação de 5,5:1 em favor do sexo feminino, o que é condizente com os dados da literatura.

Quanto à apresentação clínica, os pacientes podem iniciar o quadro com sintomatologia dolorosa em fossa ilíaca ou flanco direito, eventualmente com quadros de dor testicular à direita. Entretanto, como a maioria desses tumores é diagnosticada incidentalmente, eles não estão

relacionados a um quadro clínico específico. A maioria dos TNE de apêndice localiza-se no ápice do órgão, não causando obstrução da luz do mesmo e não estando relacionados, portanto, a um quadro de apendicite aguda obstrutiva de gênese tumoral.

Como característica, o TNE de apêndice incide em uma faixa etária mais jovem que as demais. Nas diferentes séries, a média de idade na população estudada variou de 27 a 40 anos^{8,9,10,11}. A média deste estudo foi de 44,7 anos, um pouco acima da média encontrada na literatura. Uma explicação possível pode ser o grande número de pacientes, neste estudo, com diagnóstico firmado incidentalmente quando da realização de outras cirurgias abdominais, principalmente ginecológicas. A maioria das séries relatadas é de pacientes operados de urgência com diagnóstico ou forte suspeita de apendicite. Tal neoplasia é mais frequente em pacientes jovens, o que poderia justificar a baixa média de idade encontrada na literatura. Outra explicação possível seria o pequeno número desta amostra, não sendo capaz de ter valor estatístico adequado; portanto, não podendo ser comparada com dados de outras séries publicadas.

O TNE de apêndice, excepcionalmente, determina o aparecimento da síndrome carcinoide, comportando-se, na grande maioria dos doentes, como neoplasia de crescimento lento e baixa malignidade, diferenciando-se assim dos tumores neuroendócrinos de intestino, de comportamento mais agressivo. As razões desse comportamento são desconhecidas; uma possível explicação estaria relacionada com a diferente origem dos TNE apendiculares¹². A origem dos TNE do intestino é entendida como derivada das células endócrinas epiteliais, que se apresentam com maior densidade nesse grupo de tumores. Alguns autores acreditam que a hiperplasia das células enterocromafins predispõe ao surgimento dos TNE apendiculares¹³. Outros estudiosos sugerem que essa neoplasia tem origem nas células secretoras subepiteliais, que normalmente estão em número maior na região distal do apêndice e em íntima relação com fibras nervosas¹⁴. O achado de microcarcinoides resultantes da proliferação autônoma de células intraneurais, presentes em neuromas apendiculares, também já foi descrito¹⁵.

A menor incidência dos TNE em idosos e a hipótese de que os mesmos sofrem regressão com o avançar da idade é mais bem explicada por sua origem em células subepiteliais neuroendócrinas, inclusive porque essas células tendem a diminuir com a idade¹⁴.

A maioria dos tumores não é notado macroscopicamente, o que reforça a necessidade do exame histopatológico de todos os apêndices ressecados⁷.

Setenta e cinco por cento dos TNE de apêndice são menores do que 1 cm de diâmetro e cerca de 5% a 10% deles são maiores do que 2 cm após a fixação. Sendo o tamanho do tumor parâmetro indicativo para ampliação

da exérese cirúrgica, ele deve ser cuidadosamente avaliado. Como chamam atenção alguns autores, é conveniente saber se as medidas foram tomadas antes ou após a fixação do tumor. A maioria dos trabalhos publicados é de revisão e a medida tumoral foi avaliada com o órgão já fixado, o que diminui seu tamanho em 33%¹⁶.

Nesta casuística, apenas 36,3% dos tumores foram menores que 1 cm, dado discordante da literatura. Explicação possível pode residir no fato de que o hospital onde foi realizado este estudo é um Serviço de Referência em Oncologia, tratando um maior número de casos avançados. Deve-se levar em consideração, ainda, o pequeno número desta amostra.

Outro tipo de tumor apendicular que merece ser citado é a variante carcinoide do tipo *goblet cell* (células caliciformes). São neoplasias incomuns do apêndice com comportamento biológico e histogênese incerta. Acredita-se que esse carcinoide represente um tumor misto, com componente exócrino e endócrino, originado de uma célula pluripotencial intestinal com diferenciação neuroendócrina e mucinosa, resultando em uma neoplasia com duas linhagens celulares distintas¹⁷. Por conta disso, ainda é objeto de debate se o carcinoide do tipo *goblet cell* é uma variante de tumor neuroendócrino ou se é algum subtipo de adenocarcinoma de apêndice que exibe características morfológicas e imunofenotípicas de diferenciação neuroendócrina. Estudos moleculares ainda não elucidaram a natureza exata desse tipo de tumor¹⁸.

Pacientes com TNE de apêndice têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias sincrônicas ou metacrônicas. Esse risco já foi reportado como sendo superior a 29%¹⁹ e inclui não somente tumores do trato gastrointestinal, como também, mama, colo do útero, endométrio e outros sítios. Assim, rastreamento adicional para outras neoplasias deve ser realizado nesse grupo de pacientes por toda a vida.

Quando houver suspeita do diagnóstico de TNE ou quando o mesmo já tiver sido confirmado através de cirurgia e exame anatomopatológico, alguns exames devem ser realizados. A dosagem de cromogranina A pode ser empregada como marcador tumoral dos TNE de apêndice e é útil para diferenciação desses tumores dos carcinoides tipo *goblet cell*. Seu uso também está indicado na presença de doença metastática e como marcador bioquímico no seguimento desses pacientes. Nos raros casos de pacientes com a síndrome carcinoide, a dosagem do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) pode ser útil.

A tomografia computadorizada (TC) de abdômen é mais utilizada no seguimento para o diagnóstico de recidiva local ou de doença metastática. O diagnóstico primário de TNE de apêndice por TC é raro, devido a vários fatores: baixo grau de suspeição clínica; pequeno tamanho do tumor; localização mais distal no apêndice, na maioria dos casos; e a baixa taxa de complicações

desses tumores²⁰. Nos tumores maiores do que 2 cm, recomenda-se idealmente o PET-TC com uso de análogos da somatostatina marcados com o gadolínio. Na sua indisponibilidade e com suspeita de doença metastática, pode-se lançar mão do 18FDG PET ou do octreoscan. A ressonância nuclear magnética (RNM) tem se mostrado menos efetiva do que a TC. O emprego da colonoscopia tem sido sugerido para o diagnóstico de possíveis tumores sincrônicos¹⁹.

Em relação ao tratamento cirúrgico, os TNE de apêndice podem ser tratados com intenção curativa, através de apendicectomia simples, nos casos em que o diâmetro do tumor não seja maior do que 2 cm, o mesmo esteja localizado no ápice do órgão e não haja invasão profunda do mesoapêndice¹⁹. O tratamento mais agressivo, isto é, hemicolectomia direita, está indicado se um dos seguintes fatores estiver presente: diâmetro tumoral maior do que 2 cm, invasão profunda do mesoapêndice, margens cirúrgicas positivas, índice Ki-67 maior que 10% e carcinóide tipo *goblet cell*²¹. A reintervenção em caso de margens cirúrgicas comprometidas pode ser realizada com segurança dentro de até três meses da primeira cirurgia, de preferência por via laparoscópica²².

Os carcinóides do tipo *goblet cell* são tratados com hemicolectomia direita associada à salpingo-oforectomia bilateral em pacientes do sexo feminino, independente da idade. Tal agressividade cirúrgica se justifica devido ao comportamento biológico desse tumor, tendo em vista que cerca de 34% dos casos apresentam-se com linfonodos comprometidos ao diagnóstico²³. Alguns autores têm demonstrado que, em caso de tumores pequenos (<1cm), bem localizados, sem invasão de serosa, de ceco ou de mesoapêndice e com índice proliferativo baixo, apendicectomia simples pode ser realizada²⁴.

Nos pacientes com doença avançada ou metastática, deve ser realizada uma abordagem semelhante àquela adotada para os tumores colorretais. Aceita-se, até mesmo, um tratamento mais agressivo em casos de doença locorregional avançada. A metástase hepática é abordada de maneira semelhante aos TNE de intestino delgado²².

O prognóstico dos pacientes com TNE de apêndice é geralmente favorável. Os tumores menores do que 2 cm, confinados à parede do apêndice são curados com apendicectomia simples. A invasão do mesoapêndice em tumores menores do que 2 cm não demonstrou ter impacto negativo na sobrevida²⁵. Dados da literatura demonstram sobrevida em cinco anos de 94% nos casos com doença localizada, 83% em doença com disseminação regional e 31% com doença a distância³. O carcinóide tipo *goblet cell* apresenta prognóstico pior, com sobrevida em cinco anos de 55% em caso de doença localizada, 21% em doença com disseminação regional e 7% com doença a distância (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas de sobrevida em cinco anos: tumores neuroendócrinos versus carcinóides tipo *goblet cell* de apêndice

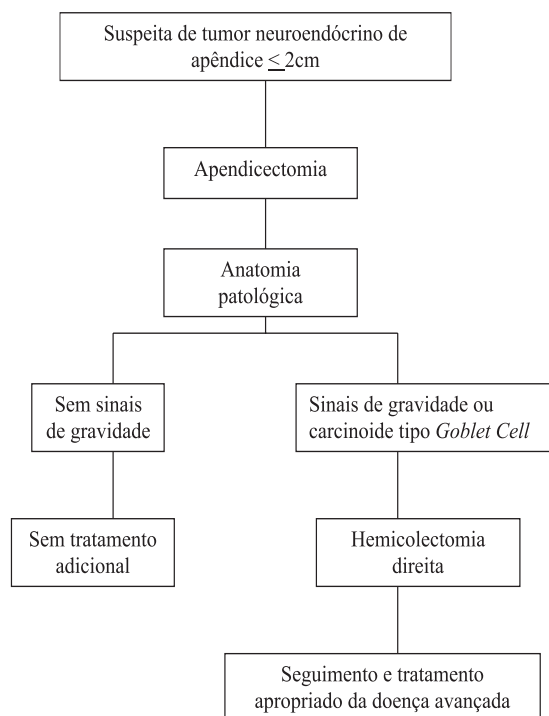
ESTÁGIO	TNE	CGC
Todos os estágios	83%	18%
Doença localizada	94%	55%
Doença regional	83%	21%
Doença a distancia	31%	7%

Legendas: TNE=tumores neuroendócrinos; CGC=carcinóides tipo *goblet cell* McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB, Ko CY: Malignancies of the appendix: beyond case series reports. Dis Colon Rectum 2005; 48: 2264–2271.

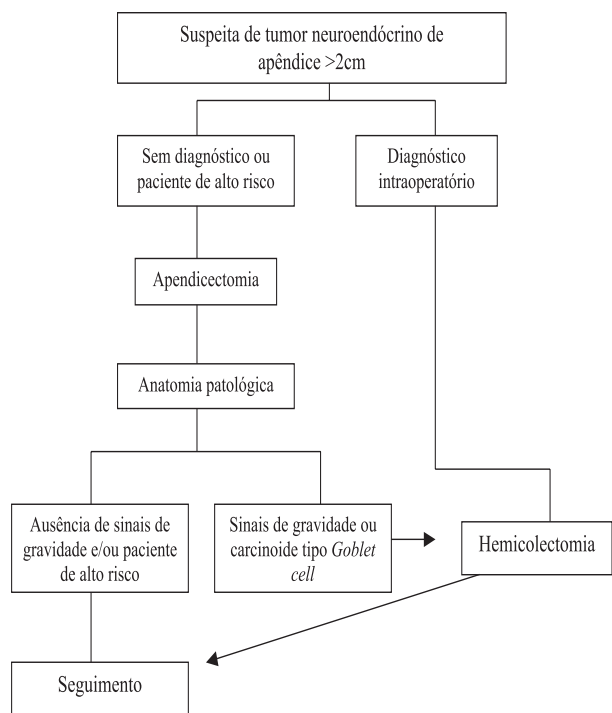
Neste estudo, obteve-se sobrevida de 77% com um seguimento médio de 32 meses. Houve um caso de tumor tipo *goblet cell* que já abriu o quadro clínico com metástase ovariana e em epíplon evoluindo a óbito após 24 meses. A baixa incidência e o mau prognóstico dessa variante histológica encontrada neste estudo está de acordo com os dados da literatura.

Com o intuito de uniformizar a conduta para o tratamento dos TNE apendiculares, adotou-se, nesse Serviço, a rotina proposta pela ENETS (Algoritmos 1 e 2). Nos casos já operados, deve-se proceder à revisão de lâmina. Recomenda-se a realização de teste imunohistoquímico para determinação de cromogranina A e sinaptofisina, assim como o índice mitótico e o Ki-67. A imunohistoquímica é útil no diagnóstico diferencial com o carcinóide do tipo *goblet cell*. Estadiamento com exames de imagem e laboratoriais devem ser realizados de rotina. Entre esses, devem ser incluídos: Rx de tórax, TC de abdômen e pelve, dosagem de cromogranina A sérica e, na suspeita ou presença de síndrome carcinóide, dosagem de 5-HIAA. Os pacientes com tumores menor ou igual a 2 cm e sem sinais anatomopatológicos de gravidade (invasão profunda de mesoapêndice, margens cirúrgicas comprometidas, carcinóide do tipo *goblet cell* e alto índice Ki-67) são considerados curados com apendicectomia simples, não necessitando de nenhum procedimento cirúrgico adicional. Nos pacientes com tumores maiores do que 2 cm ou com sinais anatomopatológicos de gravidade, deve-se realizar hemicolectomia direita com intuito curativo. Nos casos com tamanho de 1 a 2 cm, devem ser avaliados os outros fatores prognósticos que, se presentes, indicam a hemicolectomia direita.

Os pacientes operados devem ser avaliados semestralmente até o quinto ano com exame físico, testes bioquímicos e exames de imagem periódicos. O seguimento deverá ser realizado por toda a vida. Recomenda-se, ainda, a pesquisa de tumores em outros sítios anatômicos devido à alta incidência (7-48%) de lesões sincrônicas e metacrônicas nesse grupo de pacientes.



Algoritmo 1. Algoritmo terapêutico para TNE de apêndice ≤ 2 cm segundo a ENETS



Algoritmo 2. Algoritmo terapêutico para TNE de apêndice > 2 cm segundo a ENETS

CONCLUSÃO

Os tumores neuroendócrinos apendiculares são relativamente raros e de bom prognóstico. Apesar da baixa

incidência, seu conhecimento é de suma importância, pois a maioria dos cirurgiões irá se deparar com pelo menos um caso em sua prática clínica durante a vida, devendo saber que decisões deve tomar.

A apendicectomia simples é o tratamento cirúrgico de rotina e proporciona a cura na maioria dos casos. Nos tumores maiores do que 2 cm ou naqueles com características anatomopatológicas de gravidade, a cirurgia com intuito curativo deverá ser a hemicolecotomia direita.

Atenção especial deve ser dada ao carcinoide do tipo *goblet cell*. A diferença entre o comportamento biológico dessa variante histológica com os TNE apendiculares habituais é expressiva. Por isso, merecem tratamento diferenciado²².

Concluiu-se que os critérios propostos pela ENETS (estadiamento, tratamento) são de fácil reprodução e, hoje, são adotados como rotina nesse Serviço.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19 (5): 729–38.
2. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352 (9130): 799–805.
3. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O’Connell JB, Ko CY. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (12): 2264–71.
4. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451 (4): 757–62.
5. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (3): 422-8.
6. Anderson JR, Wilson BG. Carcinoid tumors of the appendix. *Br J Surg.* 1985; 72 (7): 545-6.
7. Parkes SE, Muir KR, Sheyyab Mal, Cameron AH, Pincott JR, Raafat F, et al. Carcinoid tumours of the appendix in children 1957-1986: incidence, treatment and outcome. *Br J Surg* 1993; 80: 502-4.
8. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological typing of endocrine tumours*. 2.ed. Berlin, New York: Springer; 1999.
9. Bowman GA, Rosenthal D. Carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg* 1983; 146 (6): 700-3.
10. Dawes L, Schulte WJ, Condom RE. Carcinoid tumors. *Arch Surg* 1984; 119 (4): 375-8.
11. Rogoo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993; 217: 385-90.

12. Lundqvist M, Wilander E. A study of the histopathogenesis of the carcinoid tumors of the small intestine and appendix. *Cancer* 1987; 60 (2): 201-6.
13. Cross SS, Hugues AD, Williams GT, Williams ED. Endocrine cell hyperplasia and appendiceal carcinoids. *J Pathol* 1988; 156 (4): 325-9.
14. Shaw PAV. Carcinoid tumours of the appendix are different. *J Pathol* 1990; 162 (3): 189-90.
15. Michalany J. Neuromatose de apêndice (Apendicite neurogênica, apendicopatia nervosa ou neuroapendicopatia de Masson). *Rev Assoc Med Bras* 1976; 22: 380-7.
16. Jonsson T, Johannsson JH, Hallgrimsson JG. Carcinoid tumors of the appendix in children younger than 16 years. *Acta Chir Scand* 1989; 155 (2): 113-6.
17. Alsaad KO, Serra S, Chetty R. Combined goblet cell carcinoid and mucinous cystadenoma of the vermiform appendix. *World J Gastroenterol* 2009; 15(27): 3431-3.
18. Ramnani DM, Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF, Sobin LH, Albores-Saavedra J. K-ras and p53 mutations in the pathogenesis of classical and goblet cell carcinoids of the appendix. *Cancer* 1999; 86 (1): 14-21.
19. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317 (27): 1699-701.
20. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA Jr, Kende AI. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23 (3): 645-62.
21. Dall'Igna P, Ferrari A, Luzzatto C, Bisogno G, Casanova M, Alaggio R, et al. Carcinoid tumor of the appendix in childhood: the experience of two Italian institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 (2): 216-9.
22. Plöckinger 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.
23. Irvin M, Öberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. Vevey: Felsenstein; 2009.
24. Deans GT, Spence RA. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg* 1995; 82 (3): 299-306.
25. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Sighinolfi P, Losi L, Cavazza A, et al. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120 (5): 706-11.

Abstract

Introduction: The cecal appendix is the second most common site for neuroendocrine tumors in all of the digestive tract, with a relative rate of 25-30%. They are usually diagnosed incidentally during appendectomies or other abdominal surgeries. **Objectives:** To analyze a series of cases of appendix neuroendocrine tumors treated at the Abdominal-pelvic Surgery Service of the Brazilian National Cancer Institute and describe the approach used in this Service for the treatment of this group of neoplasms. **Material and Methods:** Report of a series of 13 cases, through the retrospective analysis of the medical records of patients with appendix neuroendocrine tumors treated at the Abdominal-pelvic Surgery Service of the Brazilian National Cancer Institute from 1996 to 2008. **Results:** The average age at diagnosis was 44.7, with a predominance of women over men in a ratio of 5.5:1. Tumor size ranged from 0.3 to 6 cm, with a median of 2.3 cm. After an average follow up of 32 months, 10 (77%) patients were alive, one (7.7%) missed the follow-up and two (15.3%) died. **Conclusion:** Appendix neuroendocrine tumors are relatively rare and have good prognosis. The simple appendectomy is the routine surgical treatment and provides cure in most cases. The criteria proposed by the European Neuroendocrine Tumor Society for the treatment of these tumors are easily reproducible and are currently being used as routine in this Service.

Key words: Appendix; Neuroendocrine Tumors; Carcinoid Tumor

Resumen

Introducción: El apéndice cecal es el segundo sitio más frecuente de aparición de los tumores neuroendocrinos en todo el tracto digestivo, con una frecuencia relativa de 25-30%. Por lo general, son diagnosticados de forma incidental durante las apendicectomías u otras cirugías abdominales. **Objetivos:** Analizar una serie de casos de tumores neuroendocrinos de apéndice tratados en el Servicio de Cirugía Abdominopélvica del Instituto Nacional del Cáncer y describir el enfoque adoptado en este Servicio para el tratamiento de este grupo de neoplasias. **Material y métodos:** Informe de una serie de 13 casos por análisis retrospectivo de prontuarios de pacientes con tumores neuroendocrinos del apéndice atendidos en el Servicio de Cirugía Abdominopélvica del Instituto Nacional del Cáncer, en el período desde 1996 hasta 2008. **Resultados:** La edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 44,7 años, con un predominio del sexo femenino sobre el masculino en una proporción de 5,5:1. El tamaño tumoral osciló entre 0,3 a 6 cm con una mediana de 2,3 cm. Tras un seguimiento medio de 32 meses, diez (77%) pacientes estaban vivos, uno (7,7%) perdió el seguimiento y dos (15,3%) fallecieron. **Conclusión:** Los tumores neuroendocrinos apendiculares son relativamente raros y de buen pronóstico. La apendicectomía simple es el tratamiento quirúrgico de rutina y proporciona la cura en la mayoría de los casos. Los criterios propuestos por *European Neuroendocrine Tumor Society* para el tratamiento de estos tumores son fáciles de reproducir y, actualmente, se adoptan como rutina en ese Servicio.

Palabras clave: Apéndice; Tumores Neuroendocrinos; Tumor Carcinoide