

TUMORES NEUROENDÓCRINOS RESSECÁVEIS DO PÂNCREAS: ABORDAGEM CIRÚRGICA

Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection

Marcos **BELOTTO**¹, Bruna do Nascimento Santos **CROUZILLARD**², Karla de Oliveira **ARAUJO**¹, Renata D'Alpino **PEIXOTO**³

Como citar este artigo: Belotto M, Crouzillard BNS, Araujo KO, Peixoto RD. Tumores neuroendócrinos ressecáveis do pâncreas: abordagem cirúrgica. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(1):e1428. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1428

Trabalho realizado no ¹Depa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz; ²Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo; ³Disciplina de Oncologia, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

DESCRIPTORIOS - Tumores neuroendócrinos. Neoplasias pancreáticas. Pâncreas.

Correspondência:

Bruna do Nascimento Santos Crouzillard
E-mail: bruna.crouzillard@gmail.com;
bru_donascimento@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 14/06/2018
Aceito para publicação: 16/10/2018

HEADINGS - Neuroendocrine tumors. Pancreatic neoplasms. Pancreas.

RESUMO - Introdução: Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNE-P) correspondem a cerca de 3% de todas as neoplasias no pâncreas e são de diagnóstico e manejo difíceis. **Objetivo:** Revisar o diagnóstico e tratamento desses tumores disponíveis na literatura científica atual. **Método:** Foi realizado levantamento bibliográfico por meio de pesquisa online de MeSH terms na base de dados do Pubmed. Ao todo foram analisados 104 artigos publicados nos últimos 15 anos, dos quais 23 foram selecionados como base para a redação deste artigo. **Resultados:** TNE-P é neoplasia pouco frequente com incidência estimada em 1: 100.000 habitantes/ano. Cerca de 30% produzem hormônios, ditos funcionantes, que se apresentam como doença sintomática e outros 70% podem se apresentar como doença silenciosa. Como recurso diagnóstico o uso de tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética apresentam níveis de sensibilidade parecidas. Sua associação à recursos da medicina nuclear são de grande valia para localização de tumores primários e estadiamento, destacando-se o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com Gálio-68. A decisão terapêutica deve ser baseada nas características tumorais, estadiamento e comorbidades associadas. **Conclusão:** A abordagem cirúrgica permanece como a terapia de escolha para pacientes com TNE-P ressecáveis. No entanto, a seleção de pacientes para tratamento cirúrgico deve seguir critérios baseados em funcionalidade do tumor, grau, estágio e associação com neoplasia múltipla tipo 1. De forma geral, tumores maiores de 2 cm têm indicação cirúrgica, excetuando-se os insulinomas, cuja proposta cirúrgica independe de seu tamanho.

ABSTRACT - Introduction: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) correspond to about 3% of all tumors in pancreas and could be presented as a difficult diagnosis and management. **Objective:** To review the diagnosis and treatment of the pNET available in scientific literature. **Method:** A bibliographic survey was performed by means of an online survey of MeSH terms in the Pubmed database. A total of 104 articles were published in the last 15 years, of which 23 were selected as the basis for the writing of this article. **Results:** pNET is an infrequent neoplasia and their incidence, in USA, is about 1:100.000 inhabitants/year. Thereabout 30% of them produce hormones presenting as a symptomatic disease and others 70% of the cases could be silent disease. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and/or Computed Tomography (CT) have similar sensitivity to detect pNET. They are very important when associated to nuclear medicine mainly Positron Emission Tomography (PET-CT) Gallium-68 to find primary tumor and its staging. The appropriate treatment should be chosen based on characteristics of the tumor, its staging and associated comorbidities. **Conclusion:** The surgical resection is still the best treatment for patients with resectable pancreatic NETs. However, the size, grade, tumor functionality, stage and association with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) are important to define who will be eligible for surgical treatment. In general, tumors bigger than 2 cm are eligible for surgical treatment, except insulinomas whose surgical resection is recommended no matter the size.

INTRODUÇÃO

Descrito pela primeira vez em 1907 por Siegfried Oberndorfer, os tumores neuroendócrinos (TNE, ou carcinoides, como primeiramente denominados) podem originar-se de diversos sítios, predominando no trato gastrointestinal (60%) e pulmões (25%)²³. Os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos são de manejo desafiador, pois representam uma família heterogênea de neoplasias. Embora o crescimento e progressão da maioria desses tumores sejam lentos, não é infrequente a ocorrência de metástases, o que diminui a sobrevida global²³.

A avaliação clínica dos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos é dependente de parâmetros como o grau de diferenciação e o sítio primário^{3,22}. Tumores bem diferenciados tendem a ser mais indolentes e apresentam menor chance de metástase, enquanto os pouco diferenciados têm alta tendência ao desenvolvimento de metástases e comportam-se de forma mais agressiva¹⁶. A localização do tumor primário também é importante ferramenta de avaliação do curso clínico da doença. Por exemplo, tumores neuroendócrinos do intestino delgado tendem a se comportar de forma mais indolente, ao passo que os primários do cólon e pâncreas apresentam menor sobrevida²³.

Uma vez que os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNE-P) apresentam características moleculares, funcionais, prognósticas e de tratamento distintos quando comparados aos TNE não-pancreáticos, eles costumam ser analisados separadamente. Os TNE-P, oriundos dos tecidos pancreáticos endócrinos, têm incidência menor que 1:100.000 habitantes/ano nos Estados Unidos, o que corresponde a cerca de 3% de todos os tumores pancreáticos⁷. Em torno de 30% dos TNE-P são classificados como funcionantes, uma vez que são acompanhados de sintomas hormonais, mais comumente decorrentes da produção de insulina ou gastrina⁷. Outros tipos relevantes são os VIPomas, glucagonomas e somatostatina. A manifestação clínica depende do tipo de hormônio ou neuropeptídeo produzido pela neoplasia. Entretanto, 70% dos casos correspondem aos tumores não-funcionantes, os quais também produzem uma série de substâncias, porém sem corresponder a nenhuma síndrome hormonal^{8,17}. As características clínicas dos principais TNE-P funcionantes estão representadas na Tabela 1. A maioria deles é esporádica, enquanto alguns podem estar associados com endocrinopatias hereditárias, incluindo neoplasia múltipla tipo 1 (NEM-1), síndrome de von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa. Mais frequentemente os gastrinomas e insulinosomas podem estar associados ao NEM-1^{8,17} (Tabela 1).

Além da classificação nominal a partir das síndromes decorrentes da presença dos TNE-P, a Organização Mundial da Saúde os classifica em duas categorias gerais quanto à agressividade: os bem diferenciados e os pouco diferenciados¹⁰. Os primeiros apresentam núcleo bastante uniforme, sólido, trabecular, espiralado ou com padrão glandular, além de cromatina em sal-e-pimenta e citoplasma granular. São separados em duas categorias, de acordo com a taxa de proliferação: baixo grau (grau 1) e grau intermediário (grau 2) (Tabela 2). Os segundos são todos de alto grau (grau 3), apresentando comportamento altamente agressivo e com manifestação clínica semelhante aos carcinomas neuroendócrinos de pequenas ou grandes células do pulmão (Tabela 2). Alguns pacientes apresentam tumores histologicamente bem ou moderadamente diferenciados, mas com um índice Ki-67 >20%, classificados na categoria de alto

grau. O comportamento clínico destes tumores parece estar entre o carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado e os tumores de grau intermediário¹⁸.

MÉTODOS

Foi realizado levantamento bibliográfico dos últimos 15 anos da literatura médica por meio de pesquisa online dos MeSH terms "neuroendocrine tumors" AND "pancreas" AND "treatment". Foram incluídos artigos originais e artigos de revisão que abordavam o diagnóstico e, sobretudo, o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos. Foram excluídos artigos que consistiam em estudos cujo objeto não era similar ao descrito acima, artigos que somente abordavam tratamentos clínicos e não cirúrgicos. Outros artigos foram usados para contextualização e discussão. Ao todo foram analisados 104 artigos, dos quais 23 foram utilizados para a construção deste artigo.

RESULTADOS

Exames de imagem e laboratoriais

Para definir a estratégia de tratamento, exames de imagem e análise histopatológica devem ser realizados. Para obtenção histológica pode-se lançar mão de biópsia realizada pela aspiração por agulha fina ou grossa e análise do material tumoral coletado. Esse recurso pode confirmar a presença de tumor neuroendócrino, identificar linfadenopatia regional e ajudar a determinar o índice de proliferação (número de mitoses, Ki-67), os quais serão úteis no estadiamento da lesão e na tomada de decisão terapêutica.

Para análise do tamanho do tumor e estudo de possível invasão de estruturas adjacentes, a ressonância magnética (RM) e/ou a tomografia computadorizada (TC) são indicadas. A TC é menos sensível para detecção de tumores primários de pâncreas quando comparada à RM, porém apresenta maior especificidade¹⁵. Para a avaliação de metástases hepáticas,

TABELA 1 – Apresentação clínica dos TNE-P (Jensen et al, 2012⁸ e Sara Massironi et al, 2008¹⁷)

	Peptídeo	Localização	Malignidade (%)	Metástase (%)	Clínica	NEM-1 (%)
Insulinoma	Insulina	Pâncreas (>99%)	<10	10	Hipoglicemia espontânea ou rápida	8-10
Gastrinoma	Gastrina	Duodeno (70%) Pâncreas (25%)	60-90	60	Úceras pépticas, diarreia, DRGE*	30
Vipoma	Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)	Pâncreas (90%)	40-70	70	Diarreia severa, hipocalcemia, hipocloridria	Raro
Glucagonoma	Glucagon	Pâncreas (100%)	50-80	60	Rash cutâneo, diabetes, perda de peso, anemia	Raro
Somatostatina	Somatostatina	Pâncreas (55%) Delgado (44%)	>70	84	Diarréia, diabetes, colelitíase, perda de peso	Não associado

*DRGE=doença do refluxo gastroesofágico

TABELA 2 – Classificação dos tumores neuroendócrinos segundo a Organização Mundial da Saúde⁷

	Tumor bem diferenciado		Carcinoma bem diferenciado		Carcinoma pouco diferenciado
	CB ^a	CM ^b	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Tamanho	< 2 cm	> 2 cm	-	-	-
Nº mitoses ^c	< 2	> 2	< 2	2 a 20	> 20
Índice ki-67	< 2%	> 2%	≤ 3%	3 a 20%	> 20%
Invasão vascular	Não	Sim	Invasão vascular ± metástase		Invasão perineural/vascular

CB^a=comportamento benigno; CM^b=comportamento maligno; ^c Mitoses expressas como número/10 campo de alta potência.

indica-se preferencialmente a RM, uma vez que a TC isolada pode falhar em 20% das vezes na detecção de tumores metastáticos hepáticos quando comparada à RM¹.

A combinação entre os recursos radiológicos convencionais e os de imagem de medicina nuclear muitas vezes é mandatório para a visualização do tumor primário, seu estadiamento e para definir a estratégia terapêutica. No Brasil, não estão ainda disponíveis todas as modalidades de imagem da medicina nuclear, sendo as mais importantes a cintilografia de receptores de somatostatina (SRS, também conhecido como *OctreoScan*), o PET-CT Gálio-68 e PET-CT FDG.

A SRS tem sensibilidade de 80% para tumores bem diferenciados (graus 1 e 2); porém, apresenta menor sensibilidade para tumores com diâmetro menor de 1 cm, insulinomas não metastáticos²¹ e TNEs com alto índice Ki-67¹. A tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada (PET-CT) com Gálio-68 apresenta maior sensibilidade para a detecção de TNE-P do que a SRS, chegando a mais de 90%²¹. Já a PET-CT com fluorodeoxiciglicose tem melhor captação em TNE mais agressivos e menor eficácia em tumores grau 1 e 2 devido à sua limitada velocidade de crescimento²¹. A avaliação por exames de imagem é recomendada tanto para pacientes com doença metastática (mais comum no fígado e menos em linfonodos retroperitoneais e ossos)¹⁹, quanto para os que não apresentam doença metastática.

Alguns pacientes podem apresentar síndromes hormonais sugestivas de TNE, mas não evidências tumorais na realização de exames de imagem convencionais (TC ou RM). Para esses pacientes pode-se lançar mão de ultrassonografia endoscópica ou estimulação arterial e amostragem venosa. O uso dos recursos convencionais de imagem e estudos endoscópicos para TNE-P ocultos não-funcionantes aumentou a detecção pré-operatória para níveis próximos à 100%⁹.

Laboratorialmente, para tumores não-funcionantes, a análise da cromogranina A (CgA) é a mais realizada, pois é secretada por todos os tipos de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Seus níveis estão aumentados em cerca de 70% dos casos de TNE-P funcionantes e não-funcionantes¹⁴. É necessário se atentar para fatores que podem influenciar em resultados falso positivos de CgA, como por exemplo o uso de medicamentos inibidores de bomba de prótons¹³. Outro marcador não específico para TNE-P não-funcionante é o polipeptídeo pancreático, que quando comparado ao uso de CgA sozinho, aumenta a sensibilidade diagnóstica de 63% para 93%¹¹. Para os TNE-P funcionantes os níveis de CgA estarão elevados em aproximadamente 75% dos pacientes e o hormônio secretado pelo tumor (insulina, glucagon, etc.) funciona como marcador tumoral específico¹⁴.

Tratamento

A opção cirúrgica é o único tratamento potencialmente curativo para TNE-P, tanto para tumores funcionantes como não-funcionantes. A seleção de pacientes para tratamento cirúrgico deve seguir critérios baseados em funcionalidade do tumor, grau, estágio e associação com NEM-1.

Pacientes com gastrinoma e não portadores de NEM-1 devem ser abordados cirurgicamente, com ou sem tumor detectado por imagem. Em recente estudo, foi evidenciada sobrevida >98% para os que foram submetidos à ressecção cirúrgica¹³. Nos com gastrinoma e portadores de NEM-1, a abordagem é controversa. Para tumores ≤2 cm não se indica tratamento cirúrgico, pois os pacientes apresentam quase 100% de taxa de sobrevida em 15 anos¹³. Além disso, a duodenopancreatectomia é procedimento com considerável potencial de complicações pós-cirúrgicas. Para tumores >2 cm a enucleação tumoral é recomendada e a duodenopancreatectomia é reservada somente para casos selecionados^{5,8}.

A *National Comprehensive Cancer Network* reserva diretriz cirúrgica mais ampla para o gastrinoma, além do

manejo clínico da hipersecreção gástrica com o uso de drogas inibidoras de bomba de próton e do uso de análogos de somatostatina (octreotida ou lanreotida) como primeira escolha. Para tumores ocultos, há dois tipos de conduta: a observação e a exploração cirúrgica. A opção cirúrgica deve incluir a duodenotomia e uso de ultrassom intra-operatório. Caso o tumor seja identificado, recomenda-se a sua enucleação associada à ressecção linfonodal. Nestes casos, a conduta cirúrgica se faz de acordo com a localização do tumor. Quando localizado na cabeça do pâncreas, o grau de invasão tumoral e a sua proximidade ao ducto pancreático principal devem ser estudados. Quando se julga que o tumor não seja invasivo, a enucleação associada à ressecção linfonodal deve ser realizada. Quando se trata de tumor profundo ou invasivo, próximo ao ducto pancreático principal, a conduta recomendada é a duodenopancreatectomia. Quando o tumor está localizado no corpo ou cauda pancreática, recomenda-se pancreatectomia distal associada ou não à esplenectomia¹².

Para insulinomas, em pacientes com ou sem NEM-1, a indicação é cirúrgica. A cura é obtida em 98-100% dos casos². A conduta de escolha depende do grau de invasão tumoral e da proximidade do ducto pancreático principal. Para tumores exofíticos ou os da periferia, localizados na cabeça ou corpo pancreático, pode-se considerar enucleação videolaparoscópica. Nos profundos, invasivos e próximos ao ducto pancreático principal, recomenda-se conduta mais agressiva; quando localizados na cabeça do pâncreas, indica-se duodenopancreatectomia, ao passo que nos distais, recomenda-se pancreatectomia distal. A técnica videolaparoscópica pode ser considerada nestes casos¹².

Para tumores pancreáticos não-funcionantes, procedimento cirúrgico é geralmente recomendado⁸. Exceção se dá nos portadores de NEM-1 e que possuam tumores ≤2 cm, quando então operação não é consensualmente recomendada. Para alguns autores e sociedades, a observação e acompanhamento devem ser realizados quando o tumor é <1 cm, assintomático e incidental¹². A decisão pelo tratamento cirúrgico deve ser tomada com base no risco cirúrgico estimado, localização do tumor e comorbidades. A escolha cirúrgica pode variar entre a enucleação, pancreatectomia distal e duodenopancreatectomia associada sempre à ressecção nodal regional devido às reais chances de metástase linfonodais, mesmo em tumores com tamanho entre 1-2 cm¹².

Para os pacientes com tumores >2 cm, a escolha é consensualmente a exérese tumoral. A localização é indicativa para a escolha da técnica, que pode variar de duodenopancreatectomia à pancreatectomia distal associada com esplenectomia. Ambas devem ser acompanhadas de ressecção linfonodal devido ao risco de metástases^{5,12}. A ressecção completa R0 deve ser sempre o objetivo primário. Independente do tamanho do tumor, não há dados que justifiquem o tratamento sistêmico adjuvante para TNE-P e o seguimento ideal dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico permanece desconhecido.

CONCLUSÃO

A abordagem cirúrgica permanece como a terapia de escolha para pacientes com TNE-P ressecáveis. No entanto, a seleção para o tratamento cirúrgico deve seguir critérios baseados em funcionalidade do tumor, grau, estágio e associação com NEM-1. Gastrinomas >2cm tem como tratamento de escolha a ressecção cirúrgica, estando associados ou não à NEM-1. Pelas altas taxas de cura obtidas com a intervenção cirúrgica, os insulinomas têm na ressecção o tratamento de escolha. Para os tumores não funcionantes, quando o seu tamanho ultrapassa os 2 cm, o tratamento cirúrgico é recomendado, sendo o paciente portador ou não de doença endócrina múltipla do tipo 1.

REFERÊNCIAS

- Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, Hansen CP, Hojgaard L & Kjaer A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2010 51 704-712
- Crippa S, Partelli S, Zamboni G, et al: Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 2014;155:145-153.
- Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, Yagi OK, Ramos MFKP, Jacob CE, Barchi LC, Ceconello I, Ribeiro U Jr, Zilberstein B. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. *Arq Bras Cir Dig.* 2017 Apr-Jun;30(2):150-154.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-134
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT and all other Vienna Consensus Conference participants. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology*, 2016.
- Giesel FL, Kratochwil C, Mehndiratta A, Wulfert S, Moltz JH, Zechmann CM, Kauczor HU, Haberkorn U, Ley S. Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol.* 2012 Oct;81(10):2820-5.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727-1733.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): 98-119
- Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691.
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39(6):707-12
- Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2011; 105:1173.
- Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol.* 2008 Sep 21;14(35):5377-84.
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN Guidelines Version Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Version 2.2016
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al: Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2012;256:509-517.
- Peracchi M, Conte D, Gebbia C, et al. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:39.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006 Oct;449(4):395-401.
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120:2814.
- Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Pancreas* 2009; 38:255.
- Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167-183.
- Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2012;26:803-818
- Surjan RC, Basseres T, Makdissi FF, Machado MAC, Ardengh JC. Laparoscopic uncinectomy: a more conservative approach to the uncinete process of the pancreas. *Arq Bras Cir Dig.* 2017 Apr-Jun;30(2):147-149.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072