

TUMOR NEUROENDOCRINO DEL ESTÓMAGO. ¿UN TUMOR PEQUEÑO O UN GRAN PROBLEMA EMERGENTE?

F. J. Ortiz de Solórzano-Aurusa, F. Moreno-Racionero, B. de Andrés-Asenjo,
L. Fernández-Salazar, H. Borrego-Pintado, M. Juárez-Ezequiel, J. Beltrán de Heredia-Rentería.

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Ciudad Real. España.

RESUMEN

Introducción: los tumores neuroendocrinos (TNE) gástricos tienen una incidencia de 0,2 casos por 100.000 habitantes/año, suponen un 6 % de los TNE y un 1,8% de las neoplasias gástricas.

Material y métodos: se presenta un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de un tumor neuroendocrino gástrico. El periodo de estudio fue desde enero del año 2000 a julio del 2015.

Resultados: se diagnosticaron 22 pacientes. El 59% fueron varones. La mediana de edad fue 66,4 años (rango 50-87). El 82% tenían antecedentes de una gastritis atrófica. El diagnóstico fue incidental en 10 casos (45,4%). Los niveles de Cromogranina A estaban elevados en 8 de 14 casos (57%) en los que se determinó y la gastrina estaba aumentada en 14 de 17 pacientes (82%). En 12 casos (54,5%) la endoscopia mostró lesiones únicas. La gammagrafía con octeotrido fue positiva en 3 de 14 estudios (21%). El tratamiento fue endoscópico en 13 pacientes (59%) y quirúrgico en 9 (41%). El 82 % de las lesiones fueron T1 (n=16) o Tis (n=2). El grado de agresividad G1 fue el más frecuente (86%). La mediana de seguimiento fue de 6,5 años (rango 0,6-14). Ninguno de los tres pacientes que fallecieron en el seguimiento, fue a causa del tumor neuroendocrino.

Conclusiones: los tumores neuroendocrinos gástricos son una patología cada vez más frecuente que puede suscitar problemas diagnósticos y terapéuticos. Se recomienda que sean atendidos por grupos multidisciplinares de acuerdo con guías clínicas y consensos aceptados por las organizaciones científicas nacionales o internacionales.

PALABRAS CLAVE

Tumor neuroendocrino, neoplasia gástrica, carcinóide.

ABSTRACT

Introduction: gastric neuroendocrine tumors (NETs) have an incidence of 0,2 cases per 100,000 inhabitants a year (6% of TNE and 1.8% of gastric neoplasms).

Methods: a retrospective study of patients diagnosed with gastric neuroendocrine tumor is presented. The period covered by the study is from January 2000 to July 2015.

Results: 22 patients were diagnosed. 59% of them were male. The median age was 66.4 years (range 50-87). 82% had a history of atrophic gastritis. The diagnosis was incidental in 10 cases (45.4%). Chromogranin A levels were elevated in eight out of 14 detected cases (57%) and gastrin had increased in 14 of 17 patients (82%). In 12 cases (54.5%) they showed single lesions on endoscopy. Octreotide scintigraphy was positive in 3 out of 14 studies (21%). The treatment was endoscopic in 13 patients (59%) and surgical in 9 (41%). 82% of the lesions were T1 (n = 16) or Tis (n = 2). The degree of aggressiveness G1 was the most frequent (86%). Median follow-up was 6.5 years (range 0.6 to 14). None of the three patients who died during the follow-up, was as a consequence of the neuroendocrine tumor.

Conclusions: gastric neuroendocrine tumors are an increasingly common entity that can raise diagnostic and therapeutic problems. It is recommended to be handled by multidisciplinary groups, according to clinical guidelines and consensus, accepted by national and international scientific organizations.

KEYWORDS

Neuroendocrine tumor, gastric neoplasm, carcinoid.

INTRODUCCIÓN

En el año 1907, Oberndorfer empleó el término de “tumor carcinóide” para definir a un grupo de neoplasias que compartían determinadas características biológicas. En la actualidad se prefiere denominarlas como “tumores neuroendocrinos” (TNE) por su mayor precisión al describir su etiología y localización¹⁻³. Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) tienen una incidencia de 0,2 casos por 100.000 habitantes/año, suponen un 6% de todos los TNE y un 1,8% de la neoplasias gástricas^{2, 4-6}.

TRABAJO ENVIADO: 9 septiembre 2016

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 26 octubre 2016

CORRESPONDENCIA:

F. J. Ortiz de Solórzano Aurusa
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
C/ Ramón y Cajal, 3 - 47005 Valladolid (España).
fjortiz@saludcastillayleon.es

Los (TNEG) que se originan en las células enterocromafín-like (CECL), productoras de histamina, se han clasificado en: Tipo I, causados por el estímulo mantenido de una hipergastrinemia asociada a una gastritis crónica atrófica. Tipo II, asociado a un gastrinoma esporádico o a un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN). Tipo III, esporádicos, únicos y con una mucosa gástrica normal, frecuentemente invasivos con metástasis ganglionares (70%) y hepáticas (50%). Tipo IV, la hipergastrinemia se debe a un defecto en la secreción ácida de las células parietales, causado por un fallo en la bomba de protones⁷⁻⁸.

Los TNEG que se originan de las células productoras de somatostatina, gastrina o serotonina son más raros, se suelen localizar en el antro gástrico y hasta en un 18% tienen criterios de malignidad⁸⁻⁹.

En el trabajo presentamos nuestra experiencia con los TNEG y realizamos una revisión de sus aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y seguimiento.

MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de un TNEG entre enero del año 2000 y julio del año 2015. El estudio fue aprobado por el Comité Ético y forma parte del proyecto de investigación "Estudio de los tumores neuro-endocrinos gastrointestinales y pancreáticos" aprobado por la Comisión de Investigación.

Para la búsqueda informatizada se emplearon los códigos morfológicos de tumor neuroendocrino o carcinoide, en el programa *SNOMED* del Servicio de Anatomía Patológica.

En todos los casos se realizó una tinción de Hematoxilina-Eosina y técnicas de inmunohistoquímica para los marcadores neuroendocrinos Cromogranina A (CgA) y Sinaptofisina, así como el índice de proliferación Ki-67 (**Figura 1**).

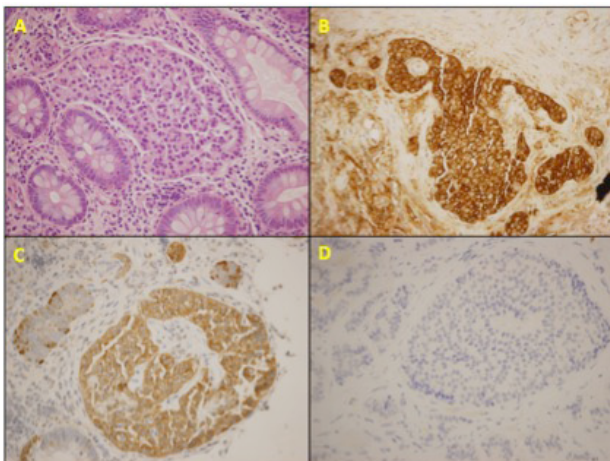


Figura 1.- Estudio histológico de los tumores neuroendocrinos gástricos. A) TNEG asociado a gastritis crónica con metaplasia intestinal. H-E 40x. B) Positividad para la Cromogranina A 40x. C) Positividad a Sinaptofisina. 40x D) Ki-67 <math>< 2\%</math> 40x.

Para la clasificación y estadificación se empleó el sistema TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer del año 2009¹⁰. Para la graduación de la agresividad, se siguieron los criterios de la Organización Mundial de la Salud del año 2010 para los TNEG¹¹.

RESULTADOS

En la primera mitad del estudio (años 2000-2007) se diagnosticaron 11 TNEG (50%) los mismos que en la segunda (2008-2015). La incidencia media por año fue de 1,4 casos.

La media de edad de los pacientes fue de 66 años, mediana 66,4 (rango 50-87). La distribución por género fue de 13 pacientes varones (59%) y 9 mujeres (41%).

En 18 pacientes (82%), existían antecedentes de una gastritis crónica, 14 (63%) del tipo autoinmune con déficit de vitamina B12. Los anticuerpos anti-células parietales fueron positivos en 8 (53%) de los 15 pacientes en los que se analizaron.

El diagnóstico fue incidental en 10 casos (45,4%). Los 12 pacientes sintomáticos presentaban: dolor abdominal en 4 (18%); hemorragia digestiva en 3 (13%); diarrea en 3 (13%); un reflujo y una pérdida ponderal (4%) respectivamente.

En la gastroscopia se diagnosticaron 12 TNEG únicos (54%), en 10 casos existía más de una lesión. En el fundus gástrico se localizaron 7 tumores, en cuerpo 6 y en el antro 2. En 7 casos afectaban a más de una región gástrica (**Figura 2**).

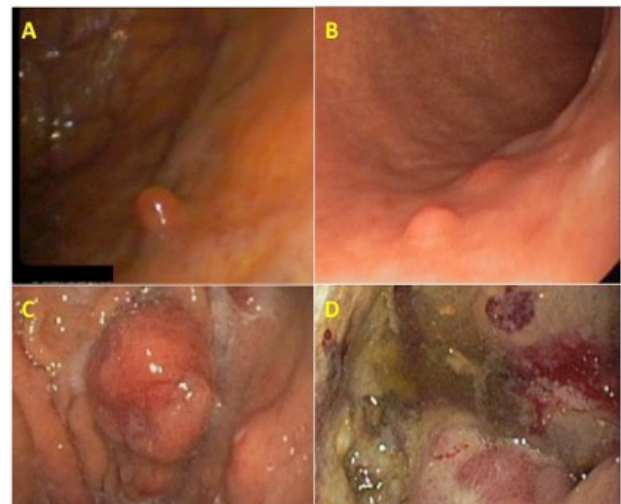


Figura 2.- Aspectos endoscópicos de los tumores neuroendocrinos gástricos. A) Lesión única. B) Múltiple. C) Formación polipoidea. D) Neoplasia antral.

La ultrasonografía endoscópica (USE) se empleó para el control de tres resecciones endoscópicas sin hallar lesión residual.

Los niveles de gastrina se determinaron en 17 casos (77%), estando elevada en 14 (82%). La CgA se analizó

en 14 casos (63%) y fue patológica en 8 (57%). El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina fue normal en las 8 ocasiones en que se analizaron.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) en 8 pacientes, sólo en un caso mostró una tumoración gástrica.

En 14 casos (64%) se realizó una gammagrafía con análogos de la somatostatina (GASS), en 11 asociada a una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT-TC). La captación en el estómago fue patológica en 3 casos (21%) (**Figura 3**). En un paciente se detectó un acúmulo patológico en la glándula tiroides, causado por carcinoma papilar que se trató con una tiroidectomía total.

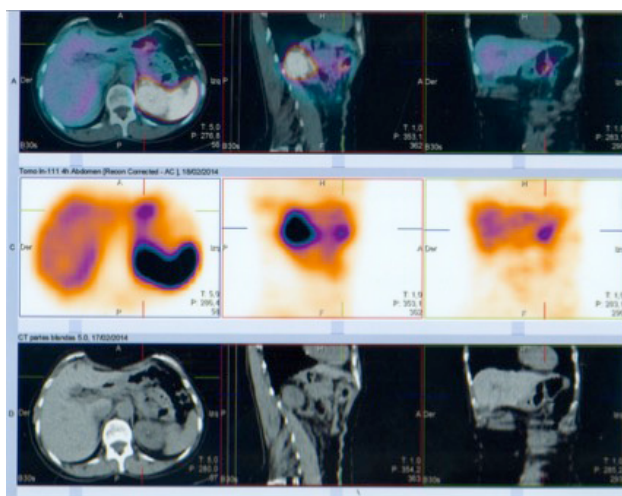


Figura 3.- SPECT-CT en proyección axial, lateral y coronal, con captación patológica en epigastrio de un TNEG (flechas).

El tratamiento fue endoscópico en 13 casos (59%). En 9 pacientes se realizó una resección en un tiempo; 2 requirieron dos o más sesiones y 2 sólo se biopsiaron.

En 9 pacientes (41%) se realizó un tratamiento quirúrgico. La indicación quirúrgica fue: multicentricidad (n=3), recidiva tras resecciones

endoscópicas (n=3), tamaño >2 cm (n=2) y carcinoma gástrico (n=1). Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron: 4 gastrectomías subtotales, 3 gastrectomías totales y 2 antrectomías laparoscópicas.

Dos pacientes presentaron complicaciones postoperatorias mayores (absceso intraabdominal, dehiscencia de anastomosis) y ambos requirieron una reintervención. No existió mortalidad operatoria.

La clasificación TNM, el Estadio y el Grado de agresividad de los TNEG se muestran en la **Tabla 1**. El 81,8% de las lesiones fueron T1 (n=16) o Tis (n=2). Uno de los tumores intervenidos quirúrgicamente presentó una afectación ganglionar regional (T3N2M0). El 86% (n=19) fueron G1.

En el estudio histopatológico, asociadas a los TNEG se encontraron las siguientes lesiones: gastritis crónica en 19 (86%), asociada a una metaplasia intestinal en 14 (63,6%); pólipos hiperplásicos en 3 (13,6%) y una hiperplasia de células neuro-endocrinas en 3 (13,6%). Un paciente presentaba asociado un lipoma duodenal que se resecó por endoscopia tras estudio con USE

Ningún paciente recibió tratamiento oncológico.

La mediana del seguimiento de la serie fue de 6,5 años (rango 0,6-14). Tras las resecciones endoscópicas se detectaron 4 recidivas, en 3 se realizó una gastrectomía y en el otro control clínico y tratamiento con ASS. En ninguno de los pacientes intervenidos quirúrgicamente se ha objetivado recidiva.

En el seguimiento de la serie fallecieron tres pacientes. Un paciente de 80 años con una cardiopatía severa presentó, tras 6 años del diagnóstico de un TNEG G2, un carcinoma gástrico y rechazó el tratamiento quirúrgico, los otros dos fallecieron por causas diferentes al TNEG.

TABLA I

T	n (%)	N	Nº (%)	M	nº (%)	ESTADIO	nº (%)	GRADO	nº (%)
Tx	-	Nx	15 (68)	M0	22 (100)	0	2 (9)	G1	19 (86)
T0	-	N0	6 (27)	M1	-	1	16 (72)	G2	2 (9)
Tis	2 (9)	N1	1 (4)			IIa	3 (13)	G3	1 (4)
T1	16 (72)					IIb	-		
T2	3 (13)					IIIa	1 (4)		
T3	1 (4)					IIIb	1 (4)		
T4	-					IV	-		

DISCUSIÓN

La generalización de los estudios endoscópicos, el control de los pacientes con gastritis atrófica y una posible relación con la hipergastrinemia asociada al uso prolongado de inhibidores de la secreción gástrica, han convertido a los TNEG de ser un tumor raro a aparecer como una patología emergente y que puede condicionar problemas para su adecuada valoración clínica^{5, 8, 12}.

En las series más recientes y amplias, de Estados Unidos y Europa, los TNEG ocupan el 4º y 5º lugar, lo que supone un 4%-6% del total de los TNE^{2, 4-6, 12, 13}. En el Registro Nacional del Cáncer en España (RGETNE), que recoge la primera serie de TNEGEP en un país del sur de Europa, los TNEG ocupan el tercer lugar (6%), tras los de intestino delgado (16%) y apéndice (9%)¹⁴.

Los TNEG son muy raros en edades tempranas¹⁵; la media de edad es de 63-64 años, algo inferior respecto a los 66 años de nuestra experiencia^{4, 5}. El sexo femenino parece tener una predisposición para desarrollar un TNEG⁵; aunque el sexo masculino ha sido el más frecuente en nuestra serie y en el RGETNE¹⁴. En Estados Unidos los TNEG parecen tener una mayor incidencia en la raza negra y en hispanos¹².

Los TNEG tipo I son los más frecuentes (70%-80%)^{9,16} un 86% en nuestra serie. No encontramos ningún TNEG asociado a un gastrinoma (Tipo II) y tres casos, al no tener asociada una gastritis crónica, se consideraron como esporádicos o Tipo III.

La mayor parte de los TNEG cursan de forma asintomática, un 45% en nuestra experiencia, y se diagnostican en estudios de pacientes con anemia, epigastralgias u otra sintomatología inespecífica^{16,17}. Ningún paciente de nuestro estudio presentó un síndrome carcinoide, aunque se ha comunicado una incidencia del 0,5-11% más frecuentemente en el Tipo III^{2, 18}.

La gastroscopia es la prueba diagnóstica principal de los TNEG. Los Tipos I y II se suelen presentar como lesiones pequeñas (<10 mm) submucosas y polipoideas, en el fundus o cuerpo y son generalmente múltiples. Los Tipo III suelen ser >2 cm, polipoideos y ulcerados^{16,19}. Además de la biopsia del tumor, es imprescindible tomar muestras del fundus, cuerpo y antro gástrico. La mucosa gástrica puede ser normal, presentar una gastritis atrófica y diversos grados de hiperplasia o displasia de CECL. Estos hallazgos son importantes para establecer el tipo de tumor, su tratamiento, pronóstico y seguimiento^{8, 16}.

Al tratarse generalmente de tumores submucosos, la USE es muy útil para la biopsia, en la determinación de la invasión de la pared gástrica y para la valoración

de la afectación ganglionar regional^{3, 19-21}. Los TNEG suelen presentarse como una lesión hipoecoica en la segunda (mucosa profunda) o tercera (submucosa) capas ecogénicas¹⁶.

En el estudio bioquímico de los TNEG se recomienda la determinación sérica de CgA y gastrina; también son de utilidad: el 5-HIAA en orina, una pH-metría gástrica y niveles de vitamina B12¹⁹.

La elevación de los niveles de CgA no es específica de los TNEG ya que puede estar alterada en presencia de hipergastrinemia y en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que debe de emplearse como marcador en el seguimiento. También la gastrina pueden elevarse con el uso de inhibidores de la secreción ácida del estómago, algunas enfermedades digestivas o tras una cirugía gástrica^{19,22}.

Las pruebas de imagen (TC, RMN, GASS) deben de reservarse para cuando exista sospecha de enfermedad avanzada, una gastrinemia normal o ante tumores grandes o ulcerados²². En nuestra experiencia han tenido escaso rendimiento diagnóstico ya que se ha empleado de una forma discrecional.

Las posibilidades de tratamiento de los TNEG varían dependiendo de su Tipo, número, tamaño y la presencia de factores de riesgo (invasión de la muscular propia, índice de proliferación elevado, invasión ganglionar o metástasis)^{16, 23, 24}.

En los Tipo I 2 cm limitados a la submucosa, el tratamiento de elección es la resección endoscópica^{16, 23-27}.

Las indicaciones más aceptadas para el tratamiento quirúrgico de los TNEG son: tumores > de 2 cm no resecables por endoscopia; invasión vascular o de la muscular propia; recurrencia después de una resección endoscópica; tumores múltiples (>5); aparición en el seguimiento de nuevas lesiones o aumento de las preexistentes. La técnica quirúrgica varía desde una gastrectomía parcial a una total. La antrectomía elimina la estimulación crónica de las células ECL al suprimir la producción de gastrina y, aunque se han comunicado buenos resultados²⁸, no siempre es curativa. La gastrectomía total puede estar indicada en tumores grandes o multicéntricos²⁹. En los tumores > 2 cm o con invasión de la muscular propia, está indicado una linfadenectomía ya que hasta en un 8% presentan afectación ganglionar^{18, 21, 22, 23, 25, 30, 31}. Los análogos de somatostatina (ASS) son una alternativa a la cirugía, en casos seleccionados, con el objeto de disminuir la gastrinemia y la proliferación de las células ECL; aunque no existe una recomendación aceptada de forma general por sus efectos a corto plazo y por su coste económico^{16, 19, 22}.



En el Tipo II se recomienda la extirpación de los gastrinomas mediante una duodenotomía o una pancreatometomía; para las lesiones gástricas sirven las mismas indicaciones que en el Tipo I. Los Tipo III se deben de tratar como los mismos criterios que los adenocarcinomas^{19, 21, 22, 32}.

Ante una enfermedad loco-regional y/o metástasis a distancia está indicado, en casos seleccionados, una resección del tumor primario y de las metástasis o una cirugía citoreductora^{9, 22}.

Como tratamiento oncológico en casos de enfermedad avanzada, se emplean: ASS, everolimus, interferón alfa, quimioterapia citotóxica y péptidos marcados con radiofármacos^{20, 24, 33, 34}.

La finalidad del seguimiento en los pacientes con TNEG es el diagnóstico de recidivas, la aparición de nuevas lesiones o de un adenocarcinoma en las gastritis crónicas con metaplasia intestinal (un 63% de los casos en nuestra serie). La duración de los controles depende de la agresividad del TNEG, oscilando entre los 5 y 10 años^{19, 22}. Se recomienda una gastroscopia asociada o no a una USE, cada 6, 12 o 24 meses. Como marcador tumoral se emplea la CgA. Una resonancia magnética y/o una TC está indicada los tipo I-II > 2 cm. y en los III. La GASS no está indicada de forma rutinaria en el seguimiento, aunque es útil para la predicción o monitorización de respuesta en los tratamientos con ASS o radionúclidos^{3, 19, 22}.

La integración de los índices de proliferación (Ki-67 y/o número de mitosis) junto a criterios clínico-patológicos ha logrado una mejor clasificación para el pronóstico de los TNEG^{8, 10, 33-37}. Otros marcadores, aunque se necesitan más estudios para su validación y aplicación clínica son²³: La determinación de células tumorales circulantes; el mTOR (mammalian Target of Rapamycin) y la pérdida de expresión del inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina³⁸⁻⁴⁰.

La supervivencia a los 5 años de los TNEG oscila entre un 69%-73% en los casos localizados, un 38%-65% cuando hay diseminación regional, a un 21%-25% en enfermedad metastásica). El Tipo III tiene peor pronóstico con una supervivencia media de 6,5-15 meses^{4, 6, 9, 13, 41}.

Tras el análisis de nuestra serie hemos apreciado una falta de uniformidad en los procedimientos diagnósticos (laboratorio y pruebas de imagen) con un rendimiento clínico escaso y con el consiguiente aumento del gasto económico. También hemos constatado una variada actitud terapéutica como consecuencia de haber sido tratados por diferentes especialistas (internistas, digestólogos, cirujanos etc.).

Como conclusión creemos que para el facultativo que se enfrenta a un TNEG es de gran utilidad la creación grupos de trabajo, que elaboren protocolos de actuación ajustados a los recursos de cada hospital, de acuerdo con las guías y consensos nacionales o internacionales. De esta forma se logrará optimizar recursos, unificar criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento, en esta patología que con seguridad, va a presentar en el futuro una prevalencia cada vez mayor^{14, 18, 19, 22, 30, 31, 42-45}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oberndorfer S. Karzinoid tumore des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 426-30.
2. Pasieka J. Carcinoids tumors. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 1123-1137.
3. Ramage J, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen D, Caplin M et al. Guidelines for the management of gastro-enteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) *Gut* 2012; 61: 6-32.
4. Yao J, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares J, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072.
5. Modlin I, Lye K, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99:23-32.
6. Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-959.
7. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
8. La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol* 2014; 67: 938-948.
9. Ting-Ting L, Feng Q, Zhi Rong Q, Jun W, Xiao-Kun Q, Ben-Yan W. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 118-125.
10. UICC (International Union Against Cancer). *TNM Classification of malignant tumours. 7th edition.* Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. Eds. Wiley-Blackwell, 2009.
11. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. Eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* Lyon, France: IARC, 2010.
12. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, De Herder W, Valk G and On behalf of the Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocrine-Related cancer* 2014; 21: 153-163.
13. Hauso O, Gustafsson B, Kidd M, Waldum H, Drozdov I, Chan A et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664.
14. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez J, Martínez del Prado M, Alonso Oruña V et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803.
15. Johnson P. Gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors in children. *Semin Ped Surg* 2014; 23: 91-95.
16. Sato Y. Endoscopic diagnosis and management of type I neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 346-353.
17. Sáenz A, Lozano C, López B, López R. Tumor carcinoide gástrico como causa rara de anemia ferropénica. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 382-383.

18. Gilligan C, Phil M, Lawton G, Tang L, West A, Modlin I. Gastric Carcinoid Tumors: The Biology and Therapy of an Enigmatic and Controversial Lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338-352.
19. Capdevila Castellón J, Castellano D, Díaz Pérez J, Escudero Emperador M, Grande Pulido E, López Vivanco G et al. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. Versión 2 Marzo. 2ª ed. IPSEN PHARMA Barcelona: Edikamed S.L. 2013.
20. Attili F, Capurso G, Vanella G, Fuccio L, Delle Fave G, Costamagna G et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Digestive and Liver Diseases* 2014; 46: 9-17.
21. Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka N, Shapiro M. Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
22. Kulke M, Shah M, A Benson, Bergsland E, Berlin J, Blazskowsky L et al. NCCN Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Version 1. 2015, NCCN.org.
23. Saund M, Al Natour R, Sharma A, Huang Q, Boosalis V, Gold J et al. Tumor size and depth rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncology* 2011; 18: 2826-2832.
24. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-73.
25. Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Gil Y, Sáenz-López S, Guerra-Vallés J, Guillén-Camargo V. Tumor carcinoide gástrico solitario y anemia perniciosa: tratamiento mediante polipectomía endoscópica. *Rev Esp Enf Dig.* 2008; 100: 179-180.
26. Muro N, Jiménez A, Múgica F, Alzate L, Bujanda L. Tratamiento de un tumor carcinoide gástrico tipo I mediante resección mucosa endoscópica con cabezal. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 533-534.
27. Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida M, Salgenji K, Mitomi H. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003; 635: 203-206.
28. Hirschowitz B, Griffith J, Pellegrin D, Cummings O. Rapid regression of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1409-1418.
29. Larrad A. Síndrome carcinoide. *Cir Esp* 1997; 62: 224-233.
30. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21: 87-109.
31. Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony L, Bertino E, Brendtro, K, Chan J et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42: 557-577.
32. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S et al. A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 153-162.
33. Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, Matysiak-Budnik T, Rebours V et al. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 232-238.
34. Toumpanakis C, Caplin M. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013; 40: 56-68.
35. Sorbye H, Strosberg J, Baudín E, Klimstra D, Yao J. Gastroenteropancreatic High-Grade Neuroendocrine Carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814-2823.
36. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Human Pathology* 2011; 42: 1373-1384.
37. La Rosa S, Sessa F. High-Grade poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: from morphology to proliferation and back. *Endocr Pathol* 2014; 25: 193-198.
38. Khan M, Kirkwood A, Tsigani T, García-Hernández J, Hartley J, Caplin M et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 365-372.
39. Qian Z, Ter-Minassian M, Chan J, Imamura Y, Hooshmand S, Kuchiba A et al. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31:3418-3425.
40. Kim H, Lee H, Nam K, Choi J, Kim W. p27 loss is associated with poor prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res Treat* 2014; 46: 383-392.
41. Raut C, Kulke M, Glickman J, Swanson R, Ashley S. Carcinoid tumours. *Curr Probl Surg* 2006; 43: 383-450.
42. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Kominoth P, Chung D, Kos-Kudla B et al.; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/ carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84:158-164.
43. García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, González-Campora R, González E, Cuatrecasas M et al. Guidelines for biomarker testing in gastro-entopancreatic neuroendocrine neoplasms: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2014; 16:243-256. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Current Oncology* 2010; 17:49-63.
44. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Current Oncology* 2010; 17:49-63.
45. Öberg K, Knigge U, Kwakkeboom D, Perren A on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entopancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012; 23:124-130.