

Resecabilidad del tumor primario neuroendocrino gastroenteropancreático como factor pronóstico de supervivencia

Rafael Medrano-Guzmán,* Sergio César López-García,* Sergio Torres-Vargas,*
Domingo González-Rodríguez,* Isabel Alvarado-Cabrero**

Resumen

Introducción: Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET) provienen de células gastrointestinales y del páncreas; la mayoría es de tipo benigno o bien diferenciado. Los objetivos del tratamiento son eliminar el tumor o reducir su crecimiento y diseminación y aliviar los síntomas. Objetivo: Identificar factores pronósticos entre pacientes con GEP NET.

Material y métodos: Se estudiaron 48 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, diagnosticados por estudio histopatológico. Las variables dependientes fueron la tasa de supervivencia libre de enfermedad y la de supervivencia general; las independientes: edad, sexo, tamaño del tumor primario, resecabilidad, presencia de enfermedad metastásica y grado histológico.

Resultados: En 48 pacientes (60.4% mujeres y 39.6% hombres) con edad media de 54 años, la supervivencia general fue de 43.7% y la supervivencia libre de enfermedad de 33 meses. La localización más común fue gástrica; los factores asociados con peor pronóstico fueron grado histológico tipo 2 y 3, tamaño > 2 cm, enfermedad metastásica e irresecabilidad del tumor primario. Para la supervivencia libre de enfermedad, el único factor adverso fue el grado histológico.

Conclusiones: Los pacientes con recurrencia de GEP NET tenían peor pronóstico y la resección completa de la lesión con márgenes negativos fue el factor pronóstico más determinante para la tasa de supervivencia general.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino, tumor carcinoide.

Abstract

Background: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) originate from gastrointestinal cells and pancreas; most are benign or well-differentiated. GEP-NET treatment objectives are tumor resection and reduction of tumor growth and dissemination, as well as symptom amelioration. We undertook this study to identify prognostic factors among patients with GEP-NETs.

Methods: A total of 48 patients with histopathological diagnosis of GEP-NET were examined. Dependent variables were disease-free survival (DFS) and overall survival rates. Independent variables were age, gender, primary tumor size, resectability, metastatic disease, and histological degree.

Results: In 48 patients (60.4% female, 39.6% male, median age 54 years), overall survival rate was 43.7%, and DFS was 33 months. The most common location was gastric. Factors related with the poorest prognosis were histological degree types 2 and 3, tumors >2 cm, metastatic disease, and primary tumor irresectability. For DFS, the only adverse factor was histological degree.

Conclusions: Patients with recurrence of GEP-NET had a poorer prognosis. Complete resection of the lesion with negative margins is the most determining prognostic factor for overall survival in patients with GEP-NET.

Key words: Neuroendocrine tumor, carcinoid tumor.

* Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto.

** Servicio de Patología.

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

Correspondencia:

Rafael Medrano-Guzmán.

Amores 1722-501,

Col. Del Valle,

Del Benito Juárez,

01300 México, D. F.

Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22680.

E-mail: rafael.medrano66@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 28-06-2010

Aceptado para publicación: 17-02-2011

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (NET) conforman un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en las células neuroendocrinas, derivan de células pluripotenciales y poseen un origen embriológico común en la cresta neural y fuera de ésta. Durante el desarrollo embrionario, estas células se distribuyen en el organismo y forman el sistema endocrino glandular y endocrino difuso. Por ello, los NET pueden localizarse en diversos órganos. Desde que Oberndorfer describiera los tumores carcinoides (1907), los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos han sido reconocidos de varias maneras —tumores carcinoides, APUDomas y tumores del sistema endocrino difuso (SED)—. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se conocen actualmente como GEP NET.¹

Las células neuroendocrinas tienen características comunes con las células neuronales (producción de neuropéptidos neuromoduladores y neurotransmisores). Presentan gránulos de secreción y carecen de axones o sinapsis. Estas células se organizan y forman glándulas (hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios), o bien, se distribuyen de modo difuso en páncreas, tractos intestinal, respiratorio, biliar y urogenital, timo, tiroides (células C) y piel. Aunque las células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal (GI) representan solo 1% de todo el epitelio, en conjunto constituyen el mayor órgano endocrino. Existen al menos 15 péptidos secretados por los diversos tipos de células neuroendocrinas del páncreas y del tracto GI: insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, grelina, péptido gastrointestinal (GIP), gastrina, secretina, péptido YY, GLP-1 y 2 (“proteínas semejantes a glucagón”), neurotensina, serotonina, histamina, motilina, sustancia P, CCK (colecistoquinina). Estos péptidos regulan la homeostasis de la glucosa, la secreción pancreática exocrina, la motilidad, el vaciamiento gástrico, el crecimiento y la proliferación intestinal. Los GEP NET derivan de las células gastrointestinales y páncreas.²

Durante la década de 1990, la incidencia de GEP NET aumentó de 1.2 a 2.2/100 000 hasta 2.5 a 4.5/100 000, por fortuna solo 0.46% fue maligno.³ En su mayoría se observa en sujetos de raza negra. El comportamiento clínico de GEP NET muestra una supervivencia a cinco años de 97% para tumores benignos, y de solo 30% para tumores no funcionales, clínicamente silentes.³ En México, la revisión del Instituto Nacional de Nutrición, con datos de solo 13 pacientes con tumores carcinoides gástricos en un periodo de 20 años, mostró que 24% se presentó con un cuadro clínico similar al del adenocarcinoma de estómago y que no hubo asociación con neoplasia endocrina múltiple (NEM).⁴

GEP NET puede formar parte de síndromes oncológicos endocrinos familiares, tales como la neoplasia endocrina

múltiple tipo 1 (MEN1), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel Lindau y el llamado complejo de Carney.³ Un factor de riesgo relevante es tener un familiar directo con diagnóstico de GEP NET, lo cual triplica el riesgo. Asimismo, 20% de GEP NET esporádicos se asocia con una segunda neoplasia, frecuentemente en tumores del intestino delgado y del estómago.

El tratamiento de NET y GEP NET persigue dos objetivos:

1. Eliminar el tumor o, en su defecto, reducir o frenar su crecimiento y diseminación.
2. Aliviar los síntomas de la sobreproducción hormonal.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2000 para GEP NET⁵ reconoce tres tipos de tumores de acuerdo con criterios histopatológicos como el grado de diferenciación, el tamaño del tumor, la extensión local, la angioinvasión y el índice proliferativo: (mitosis y Ki67). De forma que se distinguen, con independencia de la localización en el tracto digestivo, las siguientes neoplasias:⁶⁻⁹

- Tumor neuroendocrino bien diferenciado (tipo 1).
- Tumor neuroendocrino grado I (conducta biológica benigna).
- Tumor neuroendocrino grado II (potencial maligno incierto).
- Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado grado III (bajo grado de malignidad) (tipo 2).
- Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado grado IV (alto grado de malignidad, generalmente de células pequeñas) (tipo 3).

El tumor neuroendocrino bien diferenciado, grado I de conducta biológica benigna, es una neoplasia no funcional con núcleo no atípico y < 1 cm,⁷ confinada a la submucosa, sin invasión, con estructura monomorfa trabecular y microlobulillar. Suele presentarse con áreas más sólidas, atipia celular leve, bajo índice mitótico (1 o 2 mitosis/10 CGA) y bajo índice proliferativo valorado con Ki67 (< 2%). Aparece en cualquier parte del aparato gastrointestinal, pero es muy rara en el esófago y en el ano. Por otra parte, el tumor neuroendocrino grado II de potencial biológico incierto es una neoplasia funcional, sin atipia, que mide 1 a 2 cm y está confinado a la mucosa submucosa (puede haber angioinvasión). El índice proliferativo de Ki67 es > 2%.⁶

El carcinoma neuroendocrino bien diferenciado grado III, de bajo grado de malignidad, es una neoplasia con > 3 cm, que se extiende más allá de la submucosa y muestra predominio de nidos sólidos, con necrosis escasa, atipia

más evidente y actividad mitótica importante (2-20 mitosis/10 CGA); a veces presenta mitosis atípicas y un índice proliferativo valorado con Ki67 > 2% y < 20%. Por último, el carcinoma neuroendocrino poco diferenciado grado IV es una neoplasia muy agresiva cuyas características citológicas evidencian atipia marcada, elevado índice mitótico (> 20 mitosis/10 CGA), así como con mitosis atípicas y abundante necrosis. Es frecuente observar invasión vascular y perineural. El índice proliferativo es > 20%. La clasificación puede variar de acuerdo con la localización de la lesión primaria.

La mayoría de los GEP NET está integrada por tumores benignos o bien diferenciados. La supervivencia a cinco años de pacientes con enfermedad regional es de 66%; con presencia de metástasis hepáticas es de 17%; con tumores localizados en el páncreas es de 50 a 70% si son funcionales, y de 20 a 50% si no lo son. Los tumores funcionales son diagnosticados en etapa temprana debido a los síntomas que produce la hipersecreción hormonal. Muchos son carcinomas bien diferenciados, con excepción de los insulinomas, benignos en 90% de los casos.^{1,3}

Importancia de los factores pronósticos

Es necesario conocer los factores pronósticos que determinan la supervivencia general y el periodo libre de enfermedad entre pacientes con GEP NET, ya que desafortunadamente no existen suficientes estudios que los identifiquen de modo categórico, probablemente por su baja tasa de incidencia. En estudios retrospectivos se ha determinado que la posibilidad de resección del tumor primario, el tipo histológico, la localización del tumor primario, el tamaño tumoral y la enfermedad metastásica son factores pronósticos que afectan las tasas de supervivencia general y periodo libre de enfermedad.

Objetivos del estudio

La identificación de factores pronósticos que influyen en las tasas de recurrencia y supervivencia general entre pacientes de nuestro país, que permitan realizar comparaciones con lo informado en la literatura y seleccionar a los pacientes con factores adversos que requieran manejo multidisciplinario.

De esta suerte, el objetivo general del estudio fue identificar factores pronósticos entre pacientes con GEP NET. El objetivo específico fue determinar si el grado histológico, tamaño, enfermedad metastásica, localización y resección del tumor primario son factores pronósticos que influyen en las tasas de supervivencia general y periodo libre de enfermedad.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo en una población de pacientes con diagnóstico de GEP NET tratados en el Servicio de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de septiembre de 2007.

Población de estudio

Se incluyeron pacientes de uno y otro sexos, edad ≥ 18 años con diagnóstico histopatológico de certeza de GEP NET, y con tumores originados en estómago, duodeno, intestino delgado y páncreas. Se excluyeron pacientes con expediente incompleto, con diagnóstico de segundos primarios, y aquellos en quienes no hubiera sido posible el seguimiento por cambio de residencia. El tiempo cero se definió como el lapso en que el paciente fue sometido a algún tratamiento, quirúrgico (se haya o no resecado la lesión primaria) o médico. El cuadro I muestra detalladamente las variables.

Análisis estadístico

La captura de información se llevó a cabo en una base de datos con el paquete SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 15, en una computadora personal. Para la estadística descriptiva se registraron frecuencias, medias, desviación estándar y medianas; para el análisis bivariado, prueba de χ^2 . Se recurrió al método de Kaplan-Meier para llevar a cabo el análisis de la supervivencia general y periodo libre de enfermedad; se consideró estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. Para aquellas con significado estadístico se realizó análisis multivariado con método de regresión de Cox y con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

Aspectos éticos

El estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en Materia de Experimentación en seres humanos, así como a la Declaración de Helsinki, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón, en 1983. No se requirió hoja de consentimiento informado, ya que se trata de un estudio retrospectivo en el que solo se describen eventos.

El dictamen de autorización por parte del Comité Local de Investigación en Salud está registrado con el número R-2009-3602-14.

Cuadro I. Factores pronóstico de supervivencia en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Variable	Tipo de variable	Definición	Nivel de medición	Escalas de medición
Edad	Independiente	Registrada en expediente	Continua ordenada	Número de años registrado en expediente
Sexo	Independiente	Se refiere al sexo del paciente	Categórica dicotómica	Hombre/mujer
Mortalidad	Dependiente	Muertes atribuidas a GEP NET	Categórica dicotómica	Vivo o muerto
Periodo libre de enfermedad	Dependiente	Número de meses desde el término del tratamiento hasta la última cita de seguimiento sin evidencia clínica o de imagen de actividad tumoral	Continua ordenada	Número de meses
Localización del tumor	Independiente	Determinación por imagen (TC de abdomen) de la localización anatómica del tumor primario	Categórica nominal	Localización del tumor primario Páncreas Intestino delgado Duodeno Estómago
Resecabilidad	Independiente	Posibilidad de extracción quirúrgica	Categórica nominal	Resecable o irresecable
Tamaño	Independiente	Tamaño del tumor primario	Continua ordenada	Tamaño en centímetros
Metástasis	Independiente	Determinar la presencia o no de metástasis y su localización	Categórica nominal	Presencia o no de metástasis
Grado histológico	Independiente	Determinación histológica del tejido de la pieza de patología en pacientes con GEP NET	Categórica ordinal	Grado histológico de acuerdo con la clasificación de la OMS: tipo 1, tipo 2 y tipo 3

GEP NET = tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, TC = tomografía computarizada, OMS = Organización Mundial de la Salud.

Resultados

Tasas de supervivencia

Se admitieron 48 pacientes, cuya edad media al momento del diagnóstico fue de 54 años, 29 mujeres (60.4%) y 19 hombres (39.6%). El cuadro II muestra las características generales de los pacientes.

En cuanto a la localización de los tumores, 29 fueron gástricos (60.4%), seis de intestino delgado (12.5%), 11 pancreáticos (22.9%) y dos duodenales (4.2%). La localización asociada con peor pronóstico fue la pancreática, aunque no tuvo significancia estadística. El tamaño promedio fue de 2.3 cm.

La supervivencia general fue de 43.7 meses y la supervivencia libre de enfermedad de 33 meses. Quince pacientes (31.3%) presentaron metástasis, de las cuales dos fueron carcinomas (4.2%) y 13 hepáticas (27.1%). De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de grado histológico, 70.8% (34 pacientes) fue tipo 1, 8.3% (cuatro pacientes) tipo 2 y 20.8% (10 pacientes) tipo 3. Para el análisis estadístico del grado histológico y su repercusión en periodo libre de la enfermedad y supervivencia general, los tipo 2 y 3 se examinaron como un solo grupo, ya que los

Cuadro II. Características generales de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Variable	Parámetro	Pacientes (n)
Edad (años)	< 40	7
	40-54	14
	55-70	20
	> 70	7
Sexo	Hombre	19
	Mujer	29
Localización del tumor primario	Gástrico	29
	Intestino	6
	Páncreas	11
	Duodeno	2
Grado histológico	Tipo 1	34
	Tipos 2 y 3	14
Tamaño (cm)	0-2	18
	> 2.1	30

resultados de manera independiente fueron muy similares. Se presentaron 15 defunciones (31.3%), todas con actividad tumoral. Treinta y tres pacientes (68.8%) seguían vivos al momento de realizar este estudio, de los cuales 47.9% (23 pacientes) seguía “sin evidencia de actividad tumoral” y 20.8% (10 pacientes) vivo “con actividad tumoral”, en cuyos casos la manera de presentación fue metastásica; la recurrencia en todos fue hepática.

Resecabilidad de GEP NET

Como en la mayoría de las neoplasias, reseca el tumor oportunamente (siempre que la cirugía sea viable) es un factor determinante para la evolución clínica. De los 48 pacientes incluidos, en 16 (33.3%) el tumor era irreseca- ble por la presencia de enfermedad locorregional avanzada o por presentar metástasis no reseca- bles. En cuanto a los procedimientos, a dos (4.2%) se les realizó gastrectomía total, a cinco (10.4%) gastrectomía subtotal, a 16 (33.3%) resección en cuña, a cinco (10.4%) operación de Whipple (uno tuvo persistencia de la enfermedad) y cuatro (8.3%) no fueron operados, como se puede ver en el cuadro III.

Los factores pronósticos con valor estadístico ($p < 0.05$) fueron la resecabilidad del tumor primario (0.0001), el tamaño del tumor primario, el grado histológico y la presencia de enfermedad metastásica. Los tumores > 2 cm (62.5%) tienen un peor pronóstico que aquellos < 2 cm (figura 1).

Cuadro III. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado a pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Procedimiento	n	%
Irreseca- ble	16	33.3
Gastrectomía total	2	4.2
Whipple	5	10.4
No operado	4	8.3
Resección en cuña	16	33.3
Gastrectomía subtotal	5	10.4
Total	48	100.0

Además de la posibilidad de reseca el tumor primario, se observó que solo el grado histológico influye en el periodo libre de enfermedad con $p < 0.0001$. Para la supervivencia general se usó método de regresión de Cox. El tamaño, la presencia de enfermedad metastásica, el grado histológico y la posibilidad de resección de la lesión primaria fueron predictores de muerte durante el seguimiento. En el análisis del tamaño se observó que las lesiones > 2 cm tienen un peor pronóstico, con $p < 0.001$. El riesgo de muerte en este tipo de lesiones es 8.8 veces mayor, comparado con tumores < 2 cm. Los pacientes con metástasis (sin importar localización) tuvieron un riesgo de muerte 2.4 veces mayor en comparación con los pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica. Al realizar el análisis del grado histológico, los tipos 2 y 3 se examinaron de manera conjunta, debido a que por separado eran similares. Se comparó el tipo 1 con los tipos 2 y 3, y se observó que los pacientes con tipos 2 y 3 tienen un riesgo de muerte hasta 5.5 veces mayor que con el tipo 1.

Resección del tumor primario

En cuanto a la posibilidad de resección del tumor primario, se pudo observar que los tumores irreseca- bles tienen un peor pronóstico y que evolucionan con un riesgo 9.8 veces mayor de muerte. Se analizó la recurrencia como factor que afecta la supervivencia de los pacientes y se concluyó que aquellos con recurrencia tenían peor pronóstico. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, el grado histológico, la presencia de enfermedad metastásica, el tamaño y la posibilidad de resección del tumor primario fueron los factores pronósticos más importantes que determinaron la tasa de supervivencia de los pacientes. En el análisis multivariado de la recurrencia, el único factor que tuvo valor estadístico fue el grado histológico.

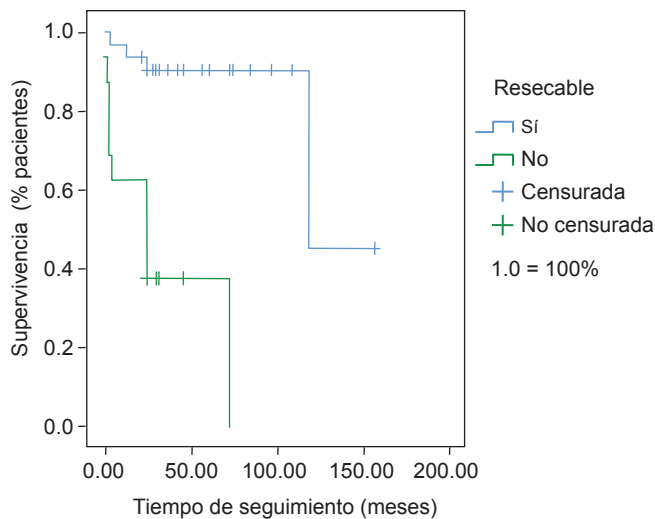


Figura 1. Supervivencia de acuerdo con la resecabilidad del tumor primario neuroendocrino gastroenteropancreático. La resecabilidad representa el factor pronóstico más significativo para supervivencia global ($p < 0.0001$).

Discusión

En esta casuística de 48 pacientes del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, en un periodo de más de ocho años, se observó que GEP NET fue más común entre el sexo femenino (60.4%), lo cual difiere a lo informado en la literatura. Schurr y sus colaboradores¹⁰ señalaron una relación similar en cuanto al sexo. Por otro lado, Nilsson y sus colaboradores¹¹ refieren que estas neoplasias son más frecuentes en hombres que en mujeres. De cualquier manera, el sexo no afecta la supervivencia, como se demostró en esta revisión, donde el porcentaje de mortalidad fue de 31% para ambos grupos. En cuanto a la edad, la presentación más común fue entre los 40 y 70 años, con un promedio de 54 años. Respecto a la localización, el estómago fue el sitio con mayor número de casos (60%), seguido del páncreas (23%) y en menor número el intestino delgado y el duodeno (12 y 5%, respectivamente). Nilsson y sus colaboradores señalan que el estómago y el páncreas son sitios donde este tipo de neoplasias se presentan con mayor incidencia.¹¹

Los NET gástricos representan 6% del total de estas neoplasias y su relación con la funcionalidad depende de la presencia de enfermedad metastásica. Los sitios menos comunes son el intestino delgado y el duodeno, tal como se observa en esta revisión.^{11,12} Es importante notar que muchas veces no es posible la detección del tumor primario (localización duodenal y pancreática), lo cual tal vez explique la menor incidencia de estas neoplasias en estas localizaciones.

En muchos estudios se ha demostrado que la posibilidad de la resección primaria está en relación directa con una mejor supervivencia general, y que el tratamiento quirúrgico es el abordaje de elección en estos casos. Este estudio mostró que 87.5% de los pacientes sometidos a cirugía con resección del primario tuvo mejor supervivencia general, ya que en este grupo solo se presentó 12.5% de mortalidad. Únicamente un deceso se asoció con complicaciones del procedimiento quirúrgico. Cabe señalar que en los pacientes en que no fue posible la resección quirúrgica, ya sea por enfermedad metastásica irresecable o enfermedad primaria locorregional avanzada, se presentó una tasa de supervivencia general de 68.5%, con una media de supervivencia de 33 meses.

En una revisión de 62 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico agresivo, Schurr y sus colaboradores¹⁰ demostraron que los pacientes con resección del tumor primario tenían mejor supervivencia y que el límite positivo R1 (tumor microscópico posterior a la resección) es un factor adverso. Finalmente, se concluye que la resección completa de la lesión con márgenes negativos es el factor pronóstico más importante para la tasa de supervivencia general en pacientes con GEP NET. La resección preservadora de órgano comparada con la resección radical, mostró resultados de supervivencia similares y control local de la enfermedad.¹² Se analizó si la recurrencia era un factor adverso para la supervivencia general, y se demostró que los pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente tenían un mejor pronóstico. En el estudio hubo una recurrencia de 19% (13.6% gástricos, 50 % intestinales y 25% pancreáticos), todos con menor supervivencia.

Conclusiones

Los GEP NET son neoplasias que provienen de células pancreáticas y gastrointestinales de baja incidencia; en su mayoría son benignos y bien diferenciados. El principal factor de riesgo es el antecedente de un familiar directo con dicho diagnóstico. No obstante, los factores pronósticos más determinantes para conformar un diagnóstico acertado y predecir las tasas de supervivencia general y la de libre de enfermedad de GEP NET son la confirmación histológica, el grado en que se encuentran los tumores (los de peor pronóstico son los > 2 cm, tipos histológicos 2 y 3) y la posibilidad de reseca el tumor primario. El periodo libre de enfermedad depende de la posibilidad de reseca el tumor primario y de su grado histológico. Esa misma posibilidad, aunada a enfermedad metastásica y grado histológico, determina los factores pronósticos de mortalidad. La recurrencia es un mal factor pronóstico para supervivencia. Después de analizar los resultados en nuestra población de estudio

de pacientes con GEP NET, comprobamos que la resección completa con márgenes negativos es el factor determinante para la supervivencia general.

Referencias

1. Medrano-Guzmán R, Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R, Brom-Valladares RC, Cravioto-Villanueva A, Chávez-Rodríguez JJ, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2009;8(suppl 1):1-8.
2. Modlin I, Drozdov I, Gustafsson B. Rectal neuroendocrine: diagnosis and treatment. En: Modlin I, Oberg K, eds. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. Hannover, Germany: Felsenstein CCCP; 2007. pp. 124-133.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
4. Ángeles-Ángeles A. Tumores endocrinos del estómago. Análisis de 13 casos. *Gac Med Mex* 2005;141:207-213.
5. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. En: World Health Organization, ed. *International Histological Classification of Tumors*. 2nd ed. New York: Springer; 2000. pp. 61-62.
6. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54:1-16.
7. Alvarado-Cabrera I. Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas. *Patología* 2009;47:213-219.
8. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract—selected topics. *Histopathology* 2007;50:30-41.
9. Stephenson TJ. Prognostic and predictive factors in endocrine tumours. *Histopathology* 2006;48:629-643.
10. Schurr P, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors. *Ann Surg* 2007;245:273-281.
11. Nilsson O, van Cutsem E, Delle-Fave G, Yao JC, McNicol AM, Sauvenet A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:212-215.
12. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinoma). *Neuroendocrinology* 2006;84:165-172.