

Tumores carcinoides digestivos

M. J. Varas Lorenzo, F. Muñoz Agel, J. C. Espinós Pérez y M. Bardají Bofill

Unidad de Ecoendoscopia. Centro Médico Teknon. Barcelona

RESUMEN

Objetivo: los tumores carcinoides (TC) son los tumores neuroendocrinos más frecuentes. Los digestivos se diagnostican en las piezas quirúrgicas, en la clínica, y mediante los métodos de imagen (endoscopia, ecoendoscopia, TAC y Octreoscan, etc.).

El objetivo de este trabajo retrospectivo fue revisar una serie personal de tumores carcinoides digestivos y compararla con la literatura.

Pacientes y métodos: se revisaron las historias clínicas de 40 pacientes de raza blanca con más de 50 tumores carcinoides digestivos, algunos múltiples, observados durante 16 años (1994-2009).

Resultados: la edad media de presentación fue 52 años, 50% mujeres, con un tamaño medio del tumor de 9,9 mm. La mayoría eran gastroduodenales (42,5%) y rectales (30%) y fueron tratados por vía endoscópica. Las metástasis y el síndrome carcinoide (SC) se observó en un 5% de los casos. La supervivencia en el momento de cerrar el estudio era del 85%.

Conclusiones: la edad y el sexo fueron similares a lo descrito en la literatura. Hubo un aumento de los carcinoides gastroduodenales (multifocales) y rectales, probablemente porque la serie era fundamentalmente endoscópica (sesgo). Se observó una disminución de la aparición SC y un aumento de la supervivencia probablemente por un diagnóstico y tratamiento más precoz.

Palabras clave: Tumores carcinoides digestivos. Tumores neuroendocrinos. Síndrome carcinoide.

ABSTRACT

Objective: carcinoid tumors (CTs) represent the commonest neuroendocrine tumors.

Those in the gastrointestinal tract are diagnosed in surgical specimens, clinically, and using imaging techniques (endoscopy, echoendoscopy, CT, Octreoscan, etc.).

The goal of this retrospective study was to review a personal series of gastrointestinal carcinoid tumors, and to compare it to those in the literature.

Patients and methods: the medical records of 40 Caucasian patients with over 50 gastrointestinal carcinoid tumors (including multiple cases) who were seen for a period of 16 years (1994-2009) were reviewed.

Results: mean age at presentation was 52 years, 50% were females, and mean tumor size was 9.9 mm. Most were gastroduodenal (42.5%) or rectal (30%), and were treated endoscopically. Metastases and carcinoid syndrome (CS) were seen in 5% of patients. Survival at study endpoint was 85%.

Conclusions: age and gender were consistent with the literature. There was an increase in gastroduodenal (multifocal) and rectal carcinoids, likely because the series was essentially endoscopic in nature (bias). There was a lower rate of CS and higher survival, likely due to earlier diagnosis and treatment.

Key words: Gastrointestinal carcinoid tumors. Neuroendocrine tumors. Carcinoid syndrome.

Varas Lorenzo MJ, Muñoz Agel F, Espinós Pérez JC, Bardají Bofill M. Tumores carcinoides digestivos. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 533-537.

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides (TC) fueron descritos hace más de 100 años por Oberndorfer (1,2). MacDonald (1) ya demostró un 0,02% de carcinoides en casos quirúrgicos y un 1% en casos de autopsias.

Recibido: 29-10-09.

Aceptado: 25-02-10.

Correspondencia: M. J. Varas Lorenzo. Centro Médico Teknon. C/ Marquesa de Vilallonga, 12. 08017 Barcelona. e-mail: varas@dr.teknon.es

La incidencia de los tumores carcinoides ha ido aumentando con el tiempo; ha pasado de 0,32/100.000 habitantes y año (3) en el único estudio de base comunitaria a 1-2 casos/100.000 y año (4,5), y sigue aumentando a 4,4/100.000 y año (6,7), aunque en material quirúrgico y autopsias la frecuencia fue de 8,4/100.000 y año, en Suecia en un periodo de 12 años (8). El único estudio aproximado en nuestro país (9) señala una incidencia de 0,7/100.000 habitantes y año para todos los TC (0,125% en autopsias).

Se presenta el doble en enfermos afroamericanos que en pacientes blancos (10). La distribución por sexos está

muy igualada, algo mayor para la mujer en los carcinoides malignos, a todas las edades, si bien predominan en la sexta década de la vida.

Antes predominaban los digestivos (74%) sobre los broncopulmonares (25%), 67,5 *versus* 25,3% (6) (Tabla I), habiéndose invertido posiblemente esta proporción actualmente (20 *versus* 72%) (11). Las diferencias se deben a la variedad de series y estudios: clínicos, quirúrgicos o de autopsias.

Los más frecuentes eran los apendiculares (60%) (1,9), rectales e ileales (4,12).

Los del intestino son el 1% de los cánceres del tracto digestivo.

En otro registro van en aumento los pulmonares y gástricos e intestinales y en descenso la proporción de apendiculares (5).

Se han efectuado revisiones (12) y publicado series de carcinoides gástricos, duodenales, intestinales, apendiculares, rectales, etc.

Dichos tumores pueden dar a lugar a un síndrome carcinoide (SC) típico (rubor, broncoconstricción y diarrea acuosa) o atípico (SC-*like*).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo retrospectivo fue revisar una serie personal de tumores carcinoides digestivos y compararla con una revisión actualizada de este tema.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron 40 pacientes de raza blanca con más de 50 tumores carcinoides digestivos observados en 16 años (1994-2009), ya que existían varios multifocales y uno multicéntrico: un enfermo con NEM-1 tenía carcinoides gástricos y un carcinoide retroperitoneal. Sólo uno tenía síndrome carcinoide típico y otro atípico.

Sesgo: la serie está basada fundamentalmente en la endoscopia y ecoendoscopia (USE), por lo que existen más carcinoides gastroduodenales y rectocolónicos que apendiculares (apendicitis) o intestinales (suboclusión) cuya frecuencia es mayor en las series quirúrgicas.

De los 40 enfermos, en 25 gastroduodenales y colorrectales se efectuó tratamiento endoscópico y en 16 pacientes con 21 TC se efectuó resección endoscópica asistida por ecoendoscopia en enfermos en que se había descartado enfermedad a distancia con TAC y Octreoscan.

Se revisaron todos los datos demográficos (raza, edad, sexo, etc.), todas las variables relacionadas con las características endoscópicas y ecoendoscópicas de los tumores (tamaño, morfología, etc.), la localización de las lesiones, las manifestaciones clínicas, el tratamiento efectuado, y la supervivencia en el momento de la revisión.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico del SPSS 11.5 para Windows.

RESULTADOS

La edad media de presentación fue de 52 años (intervalo: 13-81 años). Sexo: 20 V y 20 M (50%). Todos los pacientes eran de raza blanca.

Localización de los TC: 0 esófago, 14 estómago (35%), 3 duodeno (7,5%), 3 intestino (7,5%), 5 apéndice (12,5%), 1 colon (2,5%), 12 recto (30%), 1 páncreas y 1 hígado (2,5%).

Multifocales en el mismo órgano: en estómago 10 (25%), en duodeno 1, en intestino 1 (2,5%).

Multicéntrico: un caso de NEM-1 con carcinoides gástricos multifocales y carcinoide retroperitoneal, que fue tratado con análogos de la somatostatina.

Tamaño medio de las lesiones: 9,9 mm (intervalo: 2 a 35 mm).

La endoscopia, ecoendoscopia (USE) y el TAC fueron métodos de diagnóstico determinantes.

Tratamiento: polipectomía (14 casos), mucosectomía asistida con bandas (6 casos), microcirugía endoscópica transanal (TEM) (2 casos), apendiceptomía (5 casos), resección quirúrgica (3 casos), somatostatina (3 casos) y quimioterapia (2 casos). Ninguno fue tratado con inhibidores del factor de crecimiento.

En 25 gastroduodenales y colorrectales se efectuó tratamiento endoscópico, y en 16 pacientes con 21 TC se efectuó resección endoscópica asistida por ecoendoscopia. Esta serie es objeto de una segunda publicación.

Metástasis y SC: 2/40 (5%).

Supervivencia: 34/40 (85%).

DISCUSIÓN

Los localizados en el esófago (0,1%) (11), sistema biliar, papila y páncreas son casos anecdóticos (12) (Tablas I y II).

Uno de nuestros casos afectaba al páncreas y tenía metástasis hepáticas, confirmado quirúrgicamente, con un síndrome carcinoide *like* que fue tratado con análogos de la somatostatina (13).

Los TC gástricos no llegan al 1% de las neoplasias gástricas y representaban el 2-4% de todos los carcinoides (4,5) aunque su frecuencia está ascendiendo hasta casi el 12%.

Hasta más del 70% de los casos (12) (14-19) están asociados a gastritis crónica atrofica tipo A (GCA tipo A) o a anemia perniciososa (TC gástricos tipo 1). Suelen ser menores de 1 cm y multifocales en el 50%. La hipergastrinemia juega un papel muy importante (14,15) por lo que pueden ser tratados crónicamente con Sandostatin.

Entre el 5-10 de los casos (TC gástricos tipo 2) están asociados a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) en el contexto de una NEM-1 con carácter genético. El tratamiento y el pronóstico es similar a los asociados a GCA tipo A.

Entre el 15-25% de los casos son esporádicos (TC gástricos tipo 3) únicos y mayores de 1-2 cm, por lo que ori-

Tabla I. Distribución de los TC por localizaciones en distintas series

	Sanders 1964 2.569 c. (2)	Godwin 50-69 2.837 c. (4)	Modlin 1973-91-2003 (6) 5.468 c. (5)	Soga (30) 13.715 c.	Younes 2008 11.842	Younes 2008 1.000 c.(11)]
Tórax	-	10,2%	32,7%	25%	35,8	71,6%
Digestivo		80	60	67	64,2	20,2
Biliar	0,1					0,3
Esófago	0					0,1
Estómago	3	2,2	3,8	8,7	11,4	
Duodeno	2,5	1,8	2,1	< 3	8,3	
Intestino	32	11,8	19,1	41,8	12	
Apéndice	45	43,9	7,6	18,2	9,6	
Colon	2,5	7,4	11,3	> 10		
Recto	11	15,4	10,1	27,4	15	
Otros	1,1	7,3	12,5	5	0,7	4,1
Desconocido						3,6

En las últimas revisiones (40,41) la edad media es de 60 años, 54% en mujeres, 55% digestivos (predominando los intestinales) versus 30% broncopulmonares (41).

Tabla II. Series históricas y serie endoscópica actual

	Serie quirúrgica (26)	S. mixtas (clínico-quirúrgicas) (28)	S. endoscópica
TC (SC)	14 (2) 14%	11 (1)	66 (5)
Ap. digestivo	14 (2) 14%	10 (1) 10%	66 (5) 7,6
Recto			12 (30%)
Apéndice	11 (78,6%)	4 (40%)	25 (37,9%)
Colon	0	1	5 (12,5%)
Íleon	2	3	1 (2,5%)
Duodeno	1	1	3 (7,5%)
Estómago	0	1	3 (7,5%)
Otros			14 (35%)
(páncreas, etc.)			2 (5%)

SC (síndrome carcinoide): rubefacción y diarrea acuosa. Su frecuencia en la literatura es de menos del 10% de todos los TC. Soga (30): 7,7%. Serie actual: 2/40 (5%).

ginan metástasis en más del 50% de los casos (Ki mayor del 2%). Se han asociado a un síndrome carcinoide atípico causado por la histamina.

Cuando son mayores de 2 cm suelen tener un pronóstico fatal (16). En nuestra serie ningún TC gástrico superaba los 20 mm y la mayoría fueron tratados endoscópicamente (Tabla III).

Han aumentado en frecuencia e incidencia (19), lo cual parece también corroborar nuestra serie.

Los duodenales suelen ser pequeños, menores de 1 cm (nuestros casos eran iguales o menores de 5 mm) y están asentados en el bulbo (20). En la serie más extensa (21), con 24 casos, el 89% eran menores de 2 cm, el 85% limitados a la mucosa y submucosa, con una supervivencia del 100% casi a los 4 años.

Los intestinales representan el 1% de los cánceres del tracto digestivo (22), con una incidencia de 0,7 en el varón y 0,6/100.000 en las mujeres (22) suelen estar localizados en el íleon y ser multifocales o multicéntricos, metastatizan en los ganglios y en el hígado (después de los situados en el colon derecho son los que más metastatizan), produciendo síndrome carcinoide típico (rubefacción y diarrea acuosa) por serotonina (5-HIAA), sustancia P y otras, en el 5-7% de los casos.

Tabla III. Series y revisiones de carcinoides gástricos

Autor y año	nº	Sexo	Edad X	Múltiples	H	Metástasis	SC
Sanders 1964 (2)	86 c.					28%	-
Gough 1994 (15)	36 c.	58% M	58 a.	42%	50%	33%	11%
Thomas 1994 (16)	104 c.	55% M	61 a.		42%	10%	0%
	X: 19 mm						
Modlin 1995 (17)	16 c.	50% M	66 a.	50%	63% GCA		0%
Varas	13 c.	38% M	50 a.	69%	61%	7,7%	0%
	X: 7,9 mm						
Modlin 1997 (19)	265 c.		64 a.				
Han aumentado de 0,3 a 0,54%							
Modlin 2003 (36)	562 c.		62 a.				
Han aumentado de 0,3 a 1,77%							
Supervivencia a 5 años de 51 a 63%							
Mulkeen (44): revisión 64% M	Relación 1:2 vs. relación V:M 1,71 en cáncer gástrico						
Massironi (45): revisión, clasificación, manejo y tratamiento con somatostatina							

H: hipergastrinemia por gastritis crónica atrofica tipo A (GCA). Anemia pernicioso, síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) o neoplasia endocrina múltiple (NEM). SC: síndrome carcinoide. M: mujer. V: varón.

Los tres de nuestra serie –dos eran únicos y el otro multifocal (suboclusión) ambos sin metástasis hepáticas, con buena respuesta a la cirugía (Fig. 1)– provocan hemorragia, fibrosis mesentérica y oclusión que obliga a re-sección intestinal.

Los carcinoides malignos tienen una supervivencia a 5 años del 65% (12). En un estudio reciente sobre 3.911 carcinoides intestinales en un periodo de 30 años (23) la supervivencia a 5 años fue del 63%, 74% para los TC localizados, 72% para los que tenían metástasis regionales y 43% para los que presentaban metástasis a distancia. Este registro afirma que los TC intestinales son los más frecuentes (21% del total de TC digestivos), y que aumentan sobre todo en mujeres y pacientes negros.

Los apendiculares se diagnostican en la cuarta o quinta década de la vida (12,24), y en los jóvenes en las piezas de apendiceptomía por apendicitis aguda (25); son más frecuentes en las mujeres que en los hombres (25). De los 5 de nuestra serie pertenecían a mujeres 4 casos.

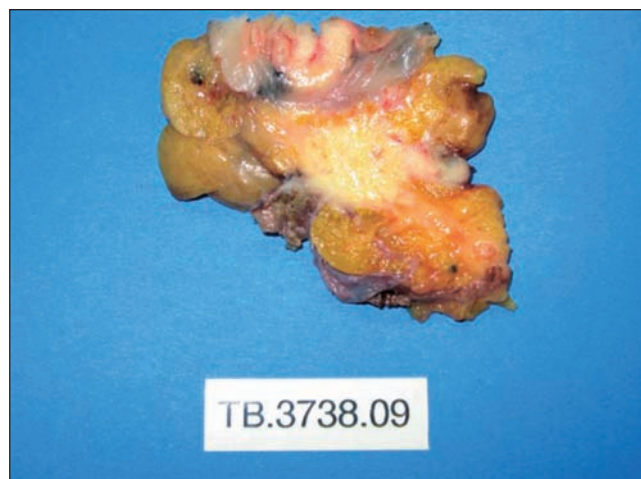


Fig. 1. Tumor carcinoide (cortesía Dra. Cristina Durán, Servicio de Anatomía Patológica).

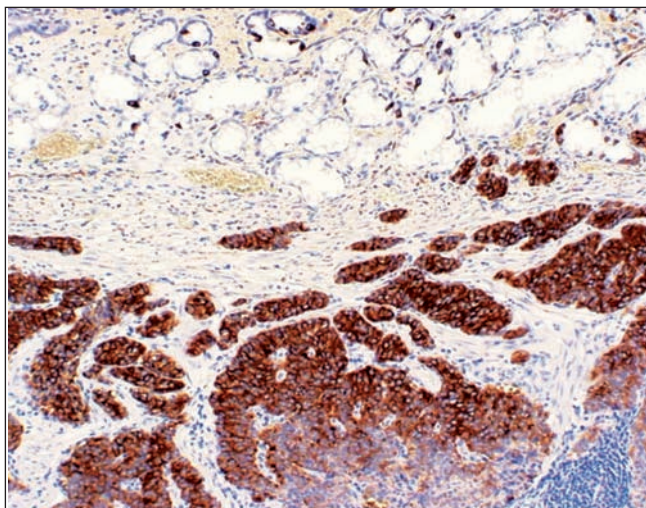


Fig. 2. Inmunohistoquímica con cromogranina positiva en un carcinoides de duodenal resecado con bandas.

El tamaño del tumor es el mayor factor predictivo del pronóstico. El 95% son menores de 2 cm y la apendicectomía es suficiente. Un tercio de los mayores de 2 cm presentan metástasis, por lo cual debe efectuarse una colectomía derecha (24,25).

La supervivencia a los 5 años es del 94% cuando la enfermedad está localizada en el apéndice (5), 85% cuando existen metástasis regionales, y 34% cuando hay metástasis a distancia, incluso hepáticas que pueden provocar síndrome carcinoide.

Dentro de los TC digestivos, los apendiculares eran los más frecuentes con porcentajes del 44% (4), 60% (1), 66% (9), 78% (26) y 73% (27).

Los TC del colon son raros y grandes, representan menos del 1% de todos los tumores del colon, y menos del 5% provocan SC. Su supervivencia a 5 años es del 70% cuando están localizados (5), del 44% cuando presentan metástasis regionales, y del 20% cuando tienen metástasis a distancia.

En nuestra serie sólo encontramos un carcinoide de colon que medía 30 mm y no presentaba metástasis.

Los rectales representan el 1,8% de las neoplasias rectales (4), hasta el 15-20% de los carcinoides gastrointestinales (29,30), siendo más frecuentes en la sexta década de la vida (5). Aproximadamente el 50% son asintomáticos y se hallan en las colonoscopias rutinarias en EE. UU. Los síntomas más frecuentes son las molestias anorrectales (29). La supervivencia a 5 años es del 81, 47 y 18% respectivamente (5) en EE. UU.

En Japón la supervivencia fue del 85% (30).

Los menores de 1 cm son tratados con escisión local porque se diagnostican en un estadio incipiente (30). Los mayores de 2 cm son quirúrgicos (resección anterior baja o resección abdominoperineal según la altura de su situación en el recto), dado que los mayores de 2 cm presentan

metástasis en el 83% e infiltración de la muscular propia en un 88% de los casos (31).

El manejo y tratamiento de los tumores entre 1-2 cm es controvertido, aunque la mayoría se benefician de un tratamiento local, polipectomía *versus* bandas (32-34).

La mayoría de nuestros casos fueron tratados con polipectomía, mucosectomía asistida con bandas y TEM.

En nuestra serie, probablemente por el sesgo, los gástricos y los rectales fueron los más frecuentes, resolviéndose mediante tratamiento endoscópico (polipectomía y bandas fundamentalmente) (35) (Fig. 2).

La incidencia de TC digestivos –gastrointestinales (23,36) y rectales– está aumentando, comparada con la observada hace 25 años, alrededor de 0,4/100.000 y año (3,35); probablemente esté en más de 4 casos/100.000 habitantes y año, mientras que en EE. UU. la incidencia de los TC broncopulmonares fue de 1,57/100.00 en el año 2003 (37). La incidencia total de los TC es mayor de 5 casos/100.000 y año, y sigue la preponderancia de los situados en el aparato digestivo (38,39) concretamente en el intestino (40,41), aunque la prevalencia y la incidencia de los rectales (42,43) y de los gástricos (44-46) siguen aumentando. Autores polacos (43) analizan más de 50.000 colonoscopias en un programa de *screening* del cáncer colorrectal encontrando 25 carcinoides (prevalencia: 0,05%) en 24 pacientes con una edad media de 54 años, siendo el tamaño máximo del tumor de 10 mm (media: 6 mm). Es posible que el incremento de los TC gástricos también sea debido al *screening* con la gastroscopia y las biopsias, así como al mayor uso de la inmunocitoquímica (la positividad para cromogranina y sinaptofisina son patognomónicos de carcinoide) (46).

El pronóstico de los TC depende del tamaño (1 cm), la existencia o no de metástasis y/o la aparición de SC –menos del 10%–. Los tumores mayores de 1 cm metastatizan en el hígado en el 58% de los casos, y tienen una supervivencia a 5 años del 43%, en una serie ya clásica de 156 casos –47 apendiculares (30%)–, y 41% múltiples (35).

En el registro brasileño (11), la supervivencia a los 5 años fue de alrededor del 70%, y a los 10 años del 50%; en el momento del análisis el 30% de los pacientes estaban vivos, y de ellos el 46% no tenían evidencia de enfermedad.

En nuestra serie la supervivencia actual fue del 85%.

La supervivencia de los TC rectales y gástricos ha aumentado más del 20% según las últimas revisiones probablemente debido a un diagnóstico (endoscopia, biopsias, ecoendoscopia, TAC y Octreoscan) y tratamiento más precoz (42,46).

Los análogos de la somatostatina probablemente también han supuesto un avance en el tratamiento de los TC, sobre todo gástricos tipo 1 y 2 (46).

CONCLUSIONES

En nuestra serie la edad y sexo de los pacientes de raza blanca fue similar a la descrita en la literatura. La localización más frecuente fue el estómago.

Es posible que la incidencia general esté aumentando; con respecto a las series históricas ha aumentado la proporción de carcinoides gastroduodenales (muchos multifocales) y rectales, probablemente por el uso de la endoscopia, y porque la primera serie histórica era primordialmente quirúrgica (predominio de los apendiculares). Ha disminuido la proporción de carcinoides intestinales y apendiculares, a diferencia de la revisión de la literatura, aunque es posible que exista un sesgo ya que la serie está basada en la endoscopia y ecoendoscopia.

La mayoría de los TC gastroduodenales y rectales fueron tratados por vía endoscópica.

La presentación del SC ha disminuido probablemente porque el diagnóstico y tratamiento de los TC es más precoz, y ha aumentado discretamente la supervivencia debido a la aparición de los nuevos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- MacDonald RA. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract: report of four new cases of the carcinoid syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 867.
- Sanders RJ, Axtell HK. Carcinoids of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol and Obstetrics* 1964; 119: 369-80.
- Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare M, Ardill JE, Shaw C, Collins JS, et al. Neuroendocrine tumors: a European view. *Am J Med* 1986; 81: 14-27.
- Godwin J. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-9.
- Modlin JM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
- Hemminke K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204-10.
- Berge T, Linell F. Carcinoid tumours: frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84: 322-30.
- Lu L, Clemente C, Puig V, Mirada A. Tumor carcinoide. Análisis de 131 casos. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 291-3.
- Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 183-9.
- Younes RN. Neuroendocrine tumors: a registry of 1000 patients. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 305-7.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoids tumors. *New Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
- Varas MJ. Tratamiento farmacológico de los apudomas gastroenteropancreáticos con el análogo de la somatostatina SMS 201-995 (octeotride). *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 95-8.
- Varas MJ. Hiperplasia celular endocrina gástrica. *BMJ (Ed. especial español)* 1993; 5 (3): 55-7.
- Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, Donohue JH, Kvols LK, Carney JA, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994; 18: 473-80.
- Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AI M, Sobin LH. Gastric carcinoids. An immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer* 1994; 73: 2053-8.
- Modlin IM, Gilligan ChJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Darr U. Gastric carcinoids. The Yale experience. *Arch Surg* 1995; 130: 250-6.
- Gilligan ChJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338-52.
- Modlin IM, Sandor A, Tang LH, Kidd M, Zelterman D. A 40-year analysis of 265 gastric carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 633-8.
- Yoshikane H, Goto H, Niwa Y, Matsui M, Ohashi S, Suzuki T, et al. Endoscopic resection of small duodenal carcinoid tumors with strip biopsy technique. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 466-70.
- Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PW, et al. Carcinoid tumors of duodenum. *Surgery* 2005; 138: 971-8.
- Barclay THC, Schapira DV. Malignant tumors of the small intestine. *Cancer* 1983; 51: 878-81.
- Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of a 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1464-73.
- Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *New England J Med* 1987; 317: 1699-701.
- Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993; 217: 385-90.
- Varas MJ, García F, Barrios P, Borrell J. Tumores carcinoides del aparato digestivo. *Med Clin* 1985; 17: 715-6.
- Martínez de Haro LF, Garca JA, Ortiz MA, et al. Tumores carcinoides digestivos. Presentación de 22 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 1987; 72: 695-9.
- Varas MJ. Tumores de los islotes pancreáticos. En: Vilardell F, Rodés J, Malagelada JR, Pajares JM, Pérez Mota A, editores. *Enfermedades Digestivas 2*. Madrid-Barcelona: Aula Médica; 1998. p. 1516-24.
- Mani S, Modlin IM, Ballantyne G, Ahlman H. Carcinoids of the rectum. *J Am College Surgeons* 1994; 179: 231-48.
- Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 517-30.
- Teleky B. The prognosis of rectal carcinoid tumours. *Int J Colorect Dis* 1992; 7: 11-4.
- Ono A, Fujii T, Saito Y, Matsuda T, Lee DT, Gotoda T, et al. Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 583-7.
- Martínez-Ares D, Souto-Ruzo J, Varas Lorenzo MJ, Espinós Pérez JC, Yáñez López J, Abad Belando R, et al. Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic resection of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 847-55.
- Mashimo Y, Matsuda T, Uraoka T, Saito Y, Sano Y, Fu K, et al. Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 218-21.
- Martensson H, Nobin A, Sundler F. Carcinoid tumors in the gastrointestinal tract-an analysis of 156 cases. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 607-16.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2003; 99: 23-32.
- Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5-21.
- Yao JC, Asan M, Phan A, Dahohoy C, Leary C, Mares JE, 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: 3063-72.
- Varas MJ. Neuroendocrine tumors -fascination and infrequency. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 195-208.
- Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumor. *Ann Surg* 2004; 240: 117-22.
- Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoids tumors. *The Oncologist* 2008; 13: 1255-69.
- Scherübl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 162-5.
- Kaminski M, Polkowski M, Regula J. Prevalence and endoscopic features of rectal neuroendocrine tumors (carcinoids) among 50148 participants of the Polish colorectal-cancer screening program. *Gut* 2007; 56 (Supl. III): A310.
- Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 1-6.
- Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1543 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 51-60.
- Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2177-83.