

Características clínico-laboratoriais e sobrevida em doentes com tumores neuroendócrinos do estômago

Ana Candeias¹, John Preto², José Manuel Lopes³

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Serviço de Cirurgia do Hospital de São João, EPE, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP)

³ Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de São João, EPE, Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP)

Correspondência

Ana Candeias > E-mail: catpinh@gmail.com

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos (NETs) do estômago são neoplasias raras, correspondendo a <1% das neoplasias gástricas. Na maioria dos casos, os tumores neuroendócrinos do estômago derivam das células neuroendócrinas idênticas às células enterocromafins (Enterochromaffin-like - ECL) que estão envolvidas no controlo da secreção ácida no estômago. Os NETs gástricos são classificados clinicamente em três tipos, de acordo com a patologia gástrica associada: o tipo I, que ocorre em doentes com gastrite crónica atrofica; o tipo II, que ocorre associado à síndrome de Zollinger-Ellison (ZES); e o tipo III, também designado de NET gástrico esporádico, que não se associa às patologias gástricas dos outros subtipos.

Os NETs gástricos do tipo I e II ocorrem com hipergastrinemia. Apesar da gastrina poder causar hiperplasia e displasia das ECL não é suficiente para causar desenvolvimento tumoral. Factores como mutações, factores de crescimento e alterações nas proteínas do mesênquima têm vindo a ser propostos na patogenia dos NETs gástricos.

Os NETs gástricos do tipo I são considerados tumores com comportamento benigno, com risco mínimo de metastização. Os NETs gástricos do tipo II e III cursam mais frequentemente com metastização à distância. A abordagem terapêutica depende do subtipo e do estadiamento dos NETs gástricos. Os tumores do tipo I e II podem ser tratados com remoção endoscópica ou exérese cirúrgica, dependendo da extensão local e considerando a causa da hipergastrinemia. Os NETs do tipo III têm indicação cirúrgica.

Existem várias modalidades disponíveis para a terapêutica da doença metastática incluindo quimioterapia, radioterapia e radiologia de intervenção.

O prognóstico dos NETs gástricos do tipo I e II é bom, com taxas de sobrevida cumulativa aos 5 anos de 78-100%. Os NETs gástricos do tipo III têm pior prognóstico, com taxa de sobrevida cumulativa aos 5 anos <50%.

PALAVRAS-CHAVE

Tumores neuroendócrinos do estômago; célula ECL; hipergastrinemia; gastrite crónica atrofica; síndrome de Zollinger-Ellison.

ABSTRACT

Gastric neuroendocrine tumors (NETs) are rare, representing less than 1% of all stomach neoplasms. Most gastric NETs derive from enterochromaffin-like (ECL) cells, involved in the control of gastric acid secretion. Gastric NETs are classified in three types based on the gastric pathology background: type I, chronic atrophic gastritis; type II, multiple endocrine neoplasia and Zollinger-Ellison syndrome; and sporadic type III, without any background pathology.

Types I and II are associated with hypergastrinaemia. Despite gastrin can cause ECL hyperplasia and dysplasia, it is not sufficient for tumor development. Other cofactors for the development of gastric NETs have been proposed including genetic mutations, growth factors and factors from the mesenchyme.

Type I tumors behavior is benign, with minimal risk for metastases. Type II and III are frequently associated with distant metastases. The therapeutic approach depends on tumour subtype and staging of gastric NETs. Type I and II may be treated with endoscopic excision or surgical resection depending on the local extension and considering the cause of hypergastrinaemia. Type III has surgical indication.

There are several methods available for the treatment of metastatic disease including chemotherapy, radiotherapy and radiological intervention.

The prognosis of type I and II is good, with 78-100% of 5-year cumulative survival rate. Type III neuroendocrine tumours have worse prognosis, with <50% of 5-year cumulative survival rate.

KEY WORDS

Gastric neuroendocrine tumors; ECL cell; hypergastrinaemia; chronic atrophic gastritis; Zollinger-Ellison syndrome.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos gastrointestinais têm origem em células neuroendócrinas que expressam certas proteínas, como a sinaptofisina e a cromogranina A, variando a sua produção hormonal consoante o tipo de célula neuroendócrina e a localização no tracto gastrointestinal.¹

Os tumores neuroendócrinos do estômago são neoplasias raras que têm aumentado de incidência nos últimos anos.^{2,3} Têm origem geralmente em células neuroendócrinas idênticas às células enterocromafins (enterochromaffin-like – ECL), localizadas no corpo/fundo gástrico.^{4,5} As alterações neoplásicas das células ECL ocorrem, na maioria dos casos, associadas a hipergastrinemia.⁴ A relação da hipergastrinemia com o desenvolvimento de tumores neuroendócrinos gástricos tem sido associada com o uso frequente de inibidores de bomba de

protões (IBP) e a consequente hipergastrinemia por inibição da secreção ácida.⁶

Este trabalho tem como objectivo rever características clínico-laboratoriais e terapêuticas relevantes para a sobrevivência em doentes com tumores neuroendócrinos do estômago.

2. EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Os tumores neuroendócrinos (NETs) do estômago são neoplasias raras, correspondendo a menos de 1% das neoplasias gástricas.² A incidência dos NETs gástricos ajustada à idade é de 0,2 por 100,000 habitantes/ano.³ No entanto, uma vez que a maioria destes tumores é assintomática, a incidência pode ser maior.⁷

Ao longo das últimas cinco décadas,

verificou-se um aumento da incidência dos NETs gástricos, correspondendo a cerca de 4,1% de todos os NETs registados durante esse período, e a 8,7 % dos NETs gastrointestinais de acordo com os dados mais recentes.^{2,3} Existem, contudo, dúvidas se este aumento poderá corresponder a um verdadeiro aumento de incidência ou a uma maior utilização de técnicas de endoscopia, radiologia e imunohistoquímica.³

A frequência dos NETs gástricos, por género e raça, indica um predomínio no género feminino (64,5%), como acontece com a maioria dos NETs (55,1%), sendo maior nos indivíduos de raça negra comparativamente aos de raça caucasiana (1\1,06RR).²

Apesar de não estar esclarecido, verifica-se que os doentes com NETs gástricos têm uma média de idade ao diagnóstico inferior à de outras neoplasias do estômago (63 e 69 anos, respectivamente).²

2.2 ETIOLOGIA

A principal função do estômago é a digestiva e está dependente da secreção ácida que é regulada por células neuroendócrinas. A mucosa gástrica humana é constituída por, pelo menos, 6 tipos de células neuroendócrinas: as células idênticas às enterocromafins (enterochromaffin-like - ECL), as células G, as células enterocromafins (enterochromaffin - EC), as células D, as células D1/P e as células X.⁴ As células neuroendócrinas correspondem, no seu total, a uma minoria da massa celular gástrica, representando apenas 2% das células da mucosa.^{3,8} As células ECL correspondem a

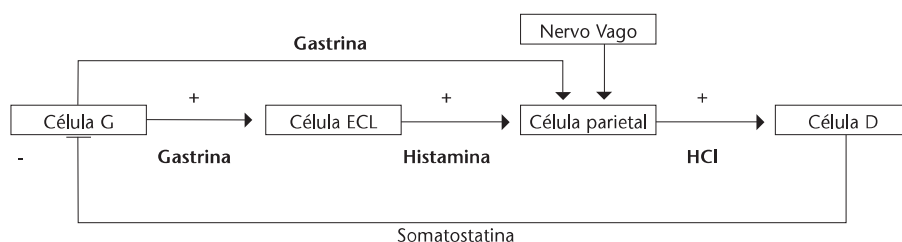
cerca de 35% das células neuroendócrinas gástricas e são produtoras de histamina, localizando-se profundamente na mucosa oxíntica do fundo/corpo gástrico, próximo das células parietais e principais.⁸ As células G, presentes no antro (na zona média da mucosa) do estômago, são produtoras de gastrina.⁴ As células D e as células EC, produtoras de somatostatina e serotonina, respectivamente, estão representadas em toda a mucosa gástrica.⁴ As células P /D1 são mais frequentes na mucosa ácido-péptica (oxíntica), correspondendo a uma pequena minoria no antro gástrico.⁹

Todas estas células neuroendócrinas podem ser encontradas em lesões tumorais. No entanto, os NETs do estômago têm, na sua maioria, origem nas células ECL e, raramente, nas células G ou EC.^{4,5}

Em situações normais, a secreção ácida é complexa, envolvendo vários tipos celulares nomeadamente as células ECL, as células G e D que estão implicadas no controlo fisiológico das células parietais responsáveis pela produção e secreção de ácido clorídrico (HCl). (Figura 1)⁹

Numa fase inicial, a gastrina é produzida e secretada pelas células G do antro e do duodeno, como resposta à distensão gástrica e ao aumento do pH intraluminal resultante da ingestão alimentar e, via circulação sistémica, actua nos receptores colecistocina (CCK2) das faces basolateral e luminal das células ECL.⁹ Os receptores CCK2 estão associados a uma proteína Gq intracelular.⁸ A estimulação da proteína Gq activa a fosfolípase C da membrana celular que catalisa a formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol a partir da hidrólise dos fos-

FIGURA 1: Representação esquemática da secreção ácida no estômago (adaptado de Rindi et al 2004⁹).



fatidilinositóis.¹⁰ O trifosfato de inositol fixa-se a receptores específicos na membrana do retículo endoplasmático que contém depósitos intracelulares de cálcio, promovendo o movimento deste íon do interior do retículo endoplasmático para o citosol, o que estimula a exocitose da histamina.

A gastrina exerce ainda estimulação da activação da descarboxilase da histidina (Histidine Decarboxylase - HDC), que catalisa a descarboxilação da histidina em histamina, estimulando, desta forma, a produção da histamina. A histamina é depois armazenada em vesículas secretoras, através de um transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (Vesicular Monoamine Transporter subtype 2 - VMAT 2). Para além da activação, a gastrina exerce um papel importante na expressão genética da HDC. A estimulação da transcrição da HDC é regulada pela Proteína Cinase C (Protein Kinase C - PKC), activação indirecta das proteínas c-fos e c-jun e estimulação da MAP kinase. As proteínas c-fos e c-jun formam um heterodímero, designado proteína activadora 1 (Activator Protein 1- AP-1) que é um factor de transcrição. O passo final da estimulação da transcrição da HDC depende da activação da proteína Raf, não sendo, contudo, necessária a activação da Ras. Paralelamente à estimulação da actividade da HDC, a gastrina aumenta a transcrição do gene da proteína cromogranina.¹⁰

A histamina actua nos receptores H2, presentes na membrana das células parietais, e estimula a secreção de HCl (efeito parácrino). A diminuição do pH gástrico inibe a secreção de gastrina, ou seja, condiciona uma regulação de inibição retroactiva da secreção gástrica, mediada pela secreção de somatostatina que é produzida nas células D.⁹ A somatostatina exerce um efeito directo nas células parietais, através da ligação a receptores da somatostatina subtipo 2 (SSR2) das células parietais, e indirecto nas células ECL, inibindo a secreção de histamina.^{8,9} O nervo vago estimula a secreção

de HCl, através da secreção de acetilcolina que actua em receptores M3, presentes na membrana das células parietais.⁸

Os tumores neuroendócrinos do estômago ocorrem na maioria dos casos associados a hipergastrinemia, em dois contextos patológicos distintos: a gastrite crónica atrofica do tipo A e a síndrome de Zollinger-Ellison (Zollinger-Ellison syndrome - ZES). Clinicamente, os NETs gástricos que se desenvolvem no contexto da gastrite crónica atrofica são classificados de NETs gástricos do tipo I e os NETs que se desenvolvem no contexto da ZES são classificados de NETs gástricos do tipo II.^{5,6,8,11}

A gastrite crónica atrofica do tipo A resulta da destruição das células parietais do fundo gástrico, por um processo autoimune.^{12,13} Como resultado da destruição das células parietais ocorre diminuição da produção de HCl no estômago (acloridia) que tem como consequência a hiperplasia das células G no antro gástrico, a diminuição das células D e hipergastrinemia.¹² A gastrina exerce um efeito proliferativo nas células ECL resultando em hiperplasia difusa linear e micronodular adenomatóide, da qual podem resultar NETs gástricos, após um período de latência de muitos anos.¹⁴ No entanto, os NETs gástricos do tipo I ocorrem apenas em alguns doentes com gastrite crónica atrofica. Esta evidência sugere que outros factores, além da gastrina, sejam necessários para o desenvolvimento tumoral.^{6,8,14}

Os NETs gástricos do tipo I ocorrem maioritariamente em mulheres (70-80% dos casos), com média de idades de 50-60 anos.¹⁵ É o tipo mais comum, correspondendo a cerca de 68-83% do total de NETs gástricos.^{6,8,15,16}

Os NETs gástricos do tipo II ocorrem em doentes com ZES, na maior parte dos casos no contexto da síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo I (Multiple Endocrine Neoplasia type I - MEN-1).⁶ A MEN-1 é uma síndrome autossómica domi-

nante causada por mutações no gene MEN-1, localizado no cromossoma 11q13, que codifica uma proteína (*menin*) supressora tumoral.¹⁷ Esta síndrome é caracterizada pelo desenvolvimento de hiperplasia das paratiróides, tumores neuroendócrinos, adenomas da hipófise anterior e adenomas da suprarrenal. Outras manifestações, menos comuns, incluem: lipomas, colagenomas, angiofibromas e NETs gástricos e brônquicos.

A ZES ocorre em 21-70% dos casos de MEN-1 e é causada pela secreção aumentada de HCl no estômago secundária a hiper-gastrinemia produzida por um gastrinoma.¹⁷ A secreção aumentada de ácido clorídrico causa doença ulcerosa péptica, esofagite erosiva e diarreia. A maioria dos gastrinomas localiza-se no duodeno (50-70%), pâncreas (20-40%) e outras localizações intra-abdominais: estômago, fígado e gânglios linfáticos.¹⁸

A ZES, no contexto da MEN-1, está associado a risco de 13-37% de desenvolvimento de NETs gástricos do tipo II, comparativamente ao risco de 0-2% nos doentes com ZES esporádico que desenvolvem este tipo de NET.⁸

Um estudo de ZES esporádicos (sem MEN 1) descreveu que a maioria (52% de 106 doentes com hiper-gastrinemia de 13-42 anos) apresentava alterações nas células ECL: hiperplasia linear e/ou alterações mais avançadas.¹⁹ Neste estudo, nenhum doente desenvolveu NET gástrico do tipo II. Alguns estudos descrevem alterações mais avançadas na proliferação das células ECL em 46-53% dos doentes com ZES/MEN 1, que é uma percentagem superior à observada (10-13%) em doentes com ZES esporádico.¹⁹

A mutação heterozigótica no gene MEN-1 e a presença da hiper-gastrinemia, causada por gastrinomas, estão provavelmente implicados no desenvolvimento de NETs gástricos do tipo II.¹⁴

Os NETs gástricos do tipo II são menos comuns, correspondendo <5-8% do total de NETs gástricos.^{5,8} Ocorrem com frequên-

cia semelhante em homens e mulheres, com média de idades ao diagnóstico de 45-50 anos.¹⁵

A relação da hiper-gastrinemia com o desenvolvimento de NETs em doentes com gastrite crónica atrofica e em doentes com ZES tem sugerido que níveis elevados de gastrina podem estar implicados no desenvolvimento de NETs gástricos.^{6,8}

A hiper-gastrinemia tem sido implicada no desenvolvimento de NETs gástricos em modelos animais. Vários estudos realizados em animais, utilizando diversos métodos para a indução da hiper-gastrinemia (ex: drogas, cirurgia) demonstraram que a hiper-gastrinemia pode promover o desenvolvimento de NETs gástricos.⁸ Em humanos, contudo, estudos referentes à utilização de inibidores de bomba de prótons (IBP) descrevem aumento de densidade das células ECL após tratamento com omeprazole e aumento significativo ($p < 0,005$) nas glândulas fúndicas após tratamento com lanzoprazole.²⁰ No entanto, nenhum estudo demonstrou a ocorrência de NETs gástricos nestes contextos.²¹ A hiper-gastrinemia associada à vagotomia também não foi associada ao desenvolvimento de NETs gástricos em humanos.⁸ Este facto pode reflectir uma interacção importante, ainda não determinada, de neuropeptídeos e alterações genéticas.

Os NETs gástricos do tipo III não cursam com níveis aumentados de gastrina (são habitualmente normais) nem se associam a qualquer das patologias gástricas dos outros subtipos.^{5,6} São, por isso, designados NETs gástricos esporádicos. A etiologia deste tipo de NET gástrico é desconhecida.⁸ Os NETs gástricos do tipo III correspondem a cerca de 15-23% dos NETs gástricos e são mais comuns em homens, com idade superior a 50 anos.⁵

No contexto de transformação neoplásica neuroendócrina no estômago descrevem-se casos anedóticos de carcinomas neuroendócrinos de células pequenas (38 casos publicados desde 1976).²² Os carcinomas

neuroendócrinos de células pequenas podem ocorrer em qualquer localização, têm origem em células multipotenciais e apresentam grande variedade de características histológicas. São clinicamente agressivos e têm mau prognóstico, com sobrevida média de 6,5-14,9 meses.^{23,24}

3. PATOLOGIA E GENÉTICA

3.1 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

A maioria dos NETs gástricos tem origem nas células ECL e localiza-se frequentemente no fundo/corpo gástrico.⁶

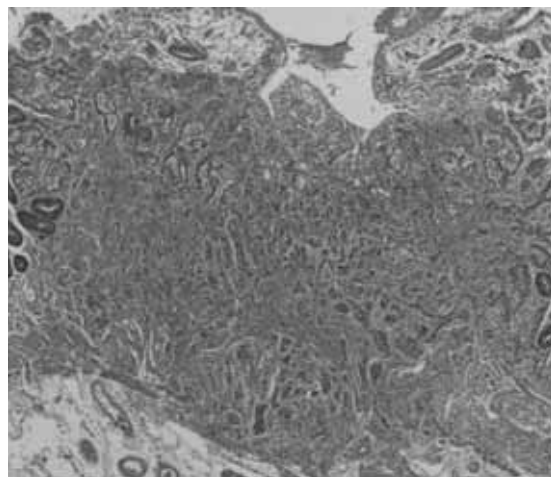
As lesões precursoras dos NETs gástricos do tipo I e II são a hiperplasia e a displasia das células ECL.¹⁴

A hiperplasia das células ECL caracteriza-se por aumento do número de células ECL, com padrões linear, difuso ou micronodular, e menos de 150 µm de dimensão.⁵ A forma mais exuberante de hiperplasia das células ECL é a hiperplasia adenomatóide que está associada a hiperplasia micronodular acentuada.^{5,6}

As lesões displásicas, com dimensões entre 150-500 µm, são constituídas por células moderadamente atípicas, núcleo aumentado hipercrômico, citoplasma moderadamente abundante e menor expressão de marcadores granulares como a cromogranina A (Chromogranin A- Cg A). Localizam-se profundamente na mucosa oxíntica e não ultrapassam a muscular da mucosa.⁵ As lesões displásicas correspondem à transição entre hiperplasia benigna e tumores neuroendócrinos e podem assumir quatro padrões morfológicos: 1) padrão expansivo constituído por nódulos > 150 µm; 2) micronódulos confluentes; 3) microinfiltração da lâmina própria; 4) nódulos envolvidos por estroma neoformado. Lesões > 500 µm designam-se tumores neuroendócrinos (figura 2); quan-

do confinados à mucosa são classificados como micro-NETs.²⁵

FIGURA 2: Aspecto microscópico de NET gástrico que ultrapassa a muscular da mucosa.



Os NETs gástricos do tipo I são bem diferenciados e localizados geralmente na mucosa e submucosa da parede gástrica.²⁶ Os NETs gástricos do tipo I são constituídos por células ECL pequenas, homogêneas, com citoplasma eosinofílico finamente granular e núcleo redondo ou oval. As mitoses são infrequentes. A mucosa gástrica adjacente apresenta sinais de gastrite crônica, com infiltrado linfoplasmocitário denso na lâmina própria do corpo/fundo, poupando o antro, depleção marcada das células parietais, e lesões hiperplásicas e displásicas (cerca de 6% dos casos) de células ECL.²⁵

Localizam-se habitualmente no corpo ou fundo do estômago e são geralmente multifocais. São frequentemente lesões pequenas (<1-2 cm) com baixo potencial de metastatização (<5%)^{11, 27, 28} (Quadro I).

Os NETs gástricos do tipo II são habitualmente múltiplos, pequenos (<1-2 cm) e compostos predominantemente por células ECL, embora alguns possam conter outros tipos de células neuroendócrinas.⁸ A morfologia dos NETs gástricos do tipo II e a hiperplasia das células ECL é idêntica à observada nos NETs do tipo I, mas a mucosa adjacente tem hipertrofia das glândulas oxínticas.²⁵

À semelhança dos NETs do tipo I, os NETs gástricos do tipo II localizam-se maioritariamente na mucosa oxíntica. Os NETs gástricos do tipo II apresentam geralmente invasão limitada à mucosa e submucosa gástrica, cerca de 30% invasão ganglionar e 10% metástases à distância.⁸

Os NETs gástricos do tipo III são geralmente tumores únicos e grandes (>2cm). Ocorrem com níveis de gastrina normais e sem alterações na mucosa gástrica adjacente.⁵ Embora sejam constituídos na sua maioria por células ECL, podem conter outras células neuroendócrinas, produtoras de serotonina, somatostatina ou gastrina.⁸ Embora muitos NETs do tipo III sejam bem diferenciados, outros são menos diferenciados com características atípicas, pleomorfismo nuclear, nucléolos proeminentes, áreas de necrose e expressão da p53.²⁵

Quando diagnosticados, cerca de 15% dos tumores são localizados e >50 % dos doentes com NETs gástricos do tipo III têm metastização hepática.⁸

O diagnóstico e a caracterização das lesões precursoras e dos NETs gástricos devem basear-se em métodos complementares, para além do exame histológico com hematoxilina e eosina.²⁵

As células ECL não têm características específicas que permitam a sua identificação com microscopia óptica mas podem ser identificadas por métodos de coloração argêntica, microscopia electrónica e imuno-

histoquímica com anticorpos que identificam histamina, sinaptofisina (marcador de pequenas vesículas não-densas) e CgA (marcador de pequenas vesículas densas), que são marcadores característicos, mas não específicos, destas células neuroendócrinas.^{26,29}

A identificação imunohistoquímica do trans-receptor vesicular monoamina (VMAT2) pode também ser usada para identificar células neuroendócrinas.⁵ Este receptor tem sido utilizado como marcador mais específico dos grânulos das células neuroendócrinas.⁶ Existem dois tipos de trans-receptores vesiculares de monoaminas: VMAT 1 e VMAT2. O VMAT 1 é detectado em células gastrointestinais produtoras de serotonina (EC) e o VMAT 2 em células produtoras de histamina (ECL).²⁶

A Ki-67 é um antígeno nuclear estruturalmente associado à cromatina que é usado para avaliar a actividade proliferativa de células e tumores.³⁰ A maioria dos NETs diferenciados tem índice proliferativo baixo (<2% de células tumorais Ki-67 positivas) associado a comportamento biológico mais benigno. Índices proliferativos mais elevados determinados com Ki-67 têm sido associados a comportamento maligno e pior prognóstico dos doentes com NETs gastrointestinais.³⁰ A avaliação imunohistoquímica com Ki-67 e p53 permitiu, num estudo com 21 NETs gástricos, diferenciar o prognóstico dos doentes, sendo a maior expres-

QUADRO I: Características dos NETs gástricos (adaptado de Delle Fave et al 2005³, Ruzsniowski et al 2006⁶³ e Burkitt et al 2006⁶).

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Patologia associada	Gastrite crónica atrófica	ZES/MEN 1	–
Frequência	68-83%	5-8%	15-23%
Macroscopia	Lesões polipóides únicas/múltiplas (<1-2 cm)	Lesões polipóides, múltiplas (<1- 2 cm)	Lesões polipóides únicas Geralmente ulceradas (>2 cm)
Histopatologia	Sem atipia celular Ki-67 < 2%	Atipia celular ocasional Possibilidade de invasão e perda de diferenciação Ki-67 <2%	Invasão frequente Atipia celular frequente Ki-67 >2%
Gastrina sérica	↑↑	↑↑	Normal
Metastização	Excepcional	10-30%	50-100%
Sobrevida aos 5 anos	78-100%	Semelhante ao tipo I; uma minoria pode ter comportamento mais agressivo	< 50%

são destes marcadores associada a pior sobrevida dos doentes.³¹

Vários factores investigados numa série com 102 NETs gástricos tornaram possível o desenvolvimento de um sistema de classificação histopatológica para os NETs gástricos.³² Foram propostos três graus histológicos (G1-G3): grau 1 (G1), caracterizado por estrutura monomorfa, microlobular-trabecular, discreta atipia celular e raras mitoses típicas (1-3/10 campos de grande ampliação (High Power Field-HPF)); grau 2 (G2), caracterizado por agregados sólidos e elevado índice mitótico (>7/10 HFP); grau 3 (G3), carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados, com áreas sólidas, necrose extensa e elevado índice mitótico, com mitoses atípicas.

3.2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS (CITOGENÉTICAS E MOLECULARES) – CARCINOGENESE E PROGRESSÃO DOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO ESTÔMAGO

A gastrina parece estar envolvida na proliferação das células parietais e das células ECL.^{10,33} As células progenitoras das células ECL não expressam receptor CCK2 e a resposta proliferativa parece estar relacionada com a libertação de factores de crescimento, como o factor de crescimento epidérmico ligando da heparina (*heparin binding epidermal growth factor*) e o factor transformador de crescimento alfa (*Transforming Growth Factor- α* (TGF- α)).^{6,8} A gastrina parece ter um efeito pró-proliferativo directo nas células ECL no desenvolvimento de NETs gástricos.⁶

Embora a hipergastrinemia seja essencial para o desenvolvimento de NETs do tipo I e II, não é suficiente para causar desenvolvimento tumoral.⁶ Outros co-factores como mutações genéticas, factores de crescimento e alterações nas proteínas do mesênquima têm vindo a ser propostos.^{5,6}

A base molecular da patogénese dos NETs gástricos é ainda largamente desconhecida.⁵ O modelo genético mais estudado

nos NETs gástricos é a alteração do gene MEN-1 associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla (MEN-1).³⁴ A MEN 1 é uma síndrome com transmissão autossómica dominante de alta penetrância, causada por mutação germinativa inactivante do gene *MEN 1*, localizado no cromossoma 11q13, que codifica uma proteína (*menin*) supressora tumoral. A mutação germinativa afecta o gene MEN-1, sendo o portador da mutação genética um heterozigótico com predisposição para o desenvolvimento tumoral.³⁵ A inactivação somática do alelo não mutado (perda de heterozogotia) resulta no desenvolvimento das lesões associadas à síndrome MEN-1.

Os NETs esporádicos do estômago ou que ocorrem num contexto hereditário apresentam frequentemente perda de heterozigotia para o *locus* da MEN-1. A perda de heterozigotia foi demonstrada em 75% de 23 casos de NETs gástricos hereditários e em 41% de 46 NETs gástricos esporádicos.³⁶

O papel dos factores de crescimento envolvidos no desenvolvimento de NETs gástricos foi recentemente centrado na proteína Reg. A proteína Reg (Regenerating protein) foi identificada como factor de crescimento necessário à regeneração pancreática, tendo sido identificada em localizações extra-pancreáticas de animais e humanos, nomeadamente na mucosa gástrica onde é secretada pelas células ECL e células principais.^{37,38} No estômago, a proteína Reg estimula a proliferação das células parietais, a sua produção é estimulada pela gastrina e a sua expressão aumenta nas células ECL que rodeiam as úlceras da mucosa gástrica. Admite-se que a Reg é um possível regulador da regeneração da mucosa gástrica. No entanto, tendo em conta a acção endócrina da gastrina, o aumento da expressão da Reg exclusivamente nas células que rodeiam as lesões gástricas não pode ser explicado considerando apenas a gastrina, o que pressupõe o envolvimento de outros factores reguladores da expressão da Reg.³⁷ Em ratos com mucosa gástrica lesa-

da descreveu-se a libertação de uma citocina pró-inflamatória [CINC- β 2,-correspondente à interleucina 8 (IL 8) humana] que estimula a produção de Reg nas células ECL. Outras citocinas pró-inflamatórias não estimulam a secreção da proteína Reg nas células ECL.³⁸ Um estudo recente descreveu o aumento da proteína Reg em NETs gástricos associados a hipergastrinemia e a mutação do gene Reg foi implicada no desenvolvimento de NETs gástricos de células ECL.³⁷ Demonstrou-se que outros genes expressos na mucosa gástrica são regulados pela gastrina, nomeadamente o inibidor do activador do plasminogénio (Plasminogen Activator Inhibitor 2 - PAI-2) e a metaloproteinase 9 da matriz (Matrix Metalloproteinase 9- MMP-9), sugerindo um sistema no qual a gastrina exerce efeitos a longo prazo na remodelação da mucosa gástrica.³⁹

O PAI-2 é um membro do sistema activador do plasminogénio uroquinase. A activação deste sistema é importante para a invasão celular através da regulação da migração celular e da degradação selectiva da matriz extracelular. Existe em quantidades baixas na mucosa gástrica normal, mas aumenta em condições com hipergastrinemia: gastrite crónica atrófica e ZES.⁴⁰

A gastrina aumenta a expressão da metaloproteinase 7 da matriz (Matrix Metalloproteinase 7 - MMP-7) que estimula a proliferação de miofibroblastos, aumentando a matriz extracelular envolvente das células ECL. Esta expressão de MMP-7 foi descrita em adenocarcinomas gástricos e associada a mau prognóstico. Os mecanismos são desconhecidos, podendo resultar de alterações da matriz extracelular que promovem a fibrose, aumento da invasão celular, ou supressão da apoptose.⁴¹

Comparativamente às lesões do tipo I e II, que têm sido mais estudadas, pouco se sabe sobre a patogenia dos NETs gástricos do tipo III. Demonstrou-se a presença de mutações da p53, particularmente nos tumores pouco diferenciados.^{42,43}

4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica da maioria dos NETs gástricos é variável e inespecífica. Geralmente são achados incidentais em doentes que realizam endoscopia digestiva alta por dispepsia.⁴⁴

Os NETs gástricos podem manifestar-se com sintomas semelhantes aos das úlceras pépticas, pólipos gástricos hemorrágicos e adenocarcinomas gástricos.⁸ Há casos descritos com queixas de dor abdominal, hemorragia digestiva e anemia.⁴⁵

Uma minoria (0,5-11%) de doentes com NETs gástricos pode apresentar características da síndrome carcinóide. A síndrome carcinóide resulta geralmente da libertação de histamina, bradicinina e outras substâncias, ainda não identificadas, produzidas pelo tumor.⁴⁶ A apresentação clínica da síndrome carcinóide inclui rubor, edema facial, broncospasmo, diarreia, taquicardia e disfunção cardíaca direita.⁸

5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Tendo em conta a apresentação clínica dos NETs gástricos podem ser considerados os seguintes diagnósticos diferenciais: gastrite, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, refluxo gastro-esofágico, hemorragia digestiva alta (úlceras pépticas, varizes esofágicas, laceração de Mallory-Weiss).¹⁸ Devem ainda ser considerados: asma, anafilaxia, edema pulmonar, doença cardíaca isquémica, cardiomiopatia dilatada, síndromas de má absorção, diarreia crónica (osmótica, secretora, inflamatória, factícia ou esteatorreia) dor abdominal por disfunção neurológica, endócrina, de causa farmacológica ou mecânica, espasmo ou distensão visceral (obstrução intestinal, de canais pancreáticos, ureteral) e síndrome do intestino irritável.

6. DIAGNÓSTICO E ESTADIA- MENTO

6.1 DIAGNÓSTICO

Os NETs gástricos são geralmente identificados de forma incidental na endoscopia digestiva alta. A endoscopia digestiva alta permite a identificação e biopsia do NET gástrico, fornecendo informação acerca do número e tamanho dos tumores. Para além da identificação tumoral, a endoscopia permite a visualização e biopsia da mucosa gástrica adjacente, importante na caracterização do subtipo de NET gástrico.⁴⁷ Os NETs gástricos ocorrem mais frequentemente como pólipos múltiplos e pequenos, de tonalidade amarelada.⁴⁸ A mucosa adjacente pode ser macroscopicamente normal, especialmente nos NETs gástricos do tipo III, pode ter evidência de gastrite atrófica (tipo I) ou de úlcera péptica (tipo II).⁴⁹ A maioria dos tumores localiza-se no corpo/fundo gástrico. No entanto, há casos descritos de NETs gástricos do tipo II no antro gástrico, sendo que os NETs do tipo III podem ocorrer em qualquer localização.⁴⁹ Adicionalmente, a endoscopia é importante no tratamento dos NETs gástricos, permitindo a exérese.⁵⁰

Os estudos de contraste de bário podem ser úteis na detecção de irregularidades da mucosa, nomeadamente na detecção de lesões polipóides, mas têm baixa sensibilidade para a detecção de lesões da submucosa.⁵¹

A determinação da localização e da extensão dos NETs gástricos são essenciais para o tratamento adequado. Vários métodos complementares de diagnóstico podem ser usados, nomeadamente a ecoendoscopia, a Tomografia Computorizada (TC), a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a PET (Positron Emission Tomography) e a cintigrafia com análogos de somatostatina (Quadro II).⁵²

QUADRO II. Diagnóstico da localização e da extensão de NETs gástricos e de gastrinomas (adaptado de Caplin et al 1998⁴⁷, Modlin et al 2008⁵², Burkitt et al 2006⁶, Jensen RT 2008¹⁸).

	Meio Complementar de Diagnóstico
NET primário	Endoscopia digestiva com biopsia Ecoendoscopia
Extensão ganglionar	Ecoendoscopia
Extensão metastática	Cintigrafia com análogos da somatostatina TAC e/ou RMN PET
Gastrinomas	Ecoendoscopia Cintigrafia com análogos da somatostatina TAC e/ou RMN

Nenhuma destas técnicas é 100% sensível e múltiplas modalidades podem ser necessárias para a detecção de lesões pequenas.⁵²

A ecoendoscopia é uma técnica particularmente útil para a localização do NET, fornecendo informações acerca da extensão na parede e da invasão ganglionar.⁵⁰ A grande maioria dos NETs gástricos está limitada à primeira e segunda camada, são pequenos, superficiais e não metastizam. A ecoendoscopia é também importante na identificação de gastrinomas que ocorrem em associação com NETs gástricos do tipo II.⁵²

A TC e a RMN são os métodos habitualmente usados na identificação de metástases locais e à distância.¹¹

A maioria dos NETs gástricos expressa receptores da somatostatina tornando a cintigrafia com análogos da somatostatina útil para a identificação do tumor primário e das metástases à distância.⁶ A cintigrafia com análogos da somatostatina é o método mais sensível na detecção de metástases hepáticas (81-96% comparativamente à angiografia -50-90% ou à RMN -55-70%), pelo que é a modalidade de imagem inicial de escolha para caracterizar os NETs primários e metastáticos.⁵²

A cintigrafia com análogos da somatostatina deve ser realizada com TC e/ou RMN para determinação do tamanho e localização exacta das metástases.¹⁸

A PET é uma técnica que permite relacionar a localização anatómica das lesões com o funcionamento dos NETs. A PET com 11C-5-hidroxitriptofano é útil nos NETs gástricos, apresentando maior sensibilidade do

que os meios convencionais e cintigrafia com análogos da somatostatina.¹⁸

A definição do tipo de NET gástrico tem impacto importante no tratamento e no prognóstico.⁶ Para além do estudo anátomo-patológico do NET gástrico, é importante a determinação dos níveis séricos de gastrina.

Os níveis de gastrina estão elevados nos NETs gástricos do tipo I e II.^{6,8} O teste de estimulação da gastrina pela secretina pode ajudar a diferenciar os NETs gástricos do tipo I dos NETs gástricos do tipo II.¹⁸ O estudo da secretina é o teste de estimulação de gastrina mais sensível e específico para o diagnóstico da ZES. Um aumento de gastrina > 200 pg 15 minutos após a injeção de secretina, tem sensibilidade e especificidade de 90% na ZES.¹⁸ O teste da estimulação da gastrina com secretina é negativo nos doentes com gastrite crónica atrofica.

No caso de NETs gástricos do tipo II é importante a identificação do gastrinoma associado. (Quadro II) A ecoendoscopia apresenta sensibilidade elevada para a detecção de gastrinomas pancreáticos mas não é muito útil para a detecção de gastrinomas duodenais (sensibilidade de 90-100 % e 45-60%, respectivamente).⁵² Os gastrinomas expressam receptor da somatostatina, pelo que a cintigrafia com análogos da somatostatina pode ser usada, demonstrando taxas de sensibilidade e de especificidade > 75%.⁵³ À semelhança do que acontece com os NETs gástricos, os doentes com gastrinomas deverão realizar TC e/ou RMN para despiste das metástases dos gastrinomas.¹⁸

Os NETs gástricos são geralmente não funcionantes, pelo que não está indicada a avaliação da secreção de neuropeptídeos. Em alternativa, surgiram marcadores serológicos.⁵⁴

Actualmente, estão disponíveis métodos para avaliar a Cg A intacta e os seus produtos. Os níveis séricos estão aumentados nos tumores neuroendócrinos gastro-enteropancreáticos (GEP-NETs) e são particularmente úteis para o diagnóstico de tumores

não funcionantes.^{55,56} A CgA sérica aumenta na gastrite crónica atrofica, na hiperplasia/displasia das células ECL e nos NETs gástricos. Níveis aumentados de CgA são também observados na insuficiência renal.^{55,56}

Foi descrita uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os níveis séricos de CgA de doentes com gastrite crónica atrofica e a população geral, apresentando os doentes com gastrite crónica atrofica níveis mais elevados.⁵⁷ No entanto, esta diferença não era significativa quando se compararam doentes com NETs gástricos e doentes com lesões precursoras.

Noutro estudo de 15 doentes com NETs gástricos descreveram-se níveis séricos de CgA aumentados em todos os subtipos tumorais, mais elevados ($p < 0,001$) nos doentes com NETs gástricos do tipo III do que nos doentes com NETs gástricos do tipo I.⁵⁸ A determinação dos níveis séricos de CgA tem-se revelado mais útil para avaliar a extensão da doença em doentes com NETs metastizados.⁶

6.2 ESTADIAMENTO

Recentemente foi proposta uma classificação TNM (Tumor-Node-Metastasis) para o estadiamento dos GEP-NETs.⁵⁹ Nesta classificação, T representa a extensão da invasão tumoral, N o envolvimento ganglionar e M a presença de metástases à distância.

Nos NETs gástricos, as lesões tumorais superficiais (< 0,5 mm) são designadas por *in situ* (Tis). T1 indica a invasão tumoral da lâmina própria ou da submucosa, para lesões tumorais < 1 cm. Lesões maiores (> 1cm), com invasão da muscular própria ou subserosa são classificados T2, sendo as lesões com invasão da serosa classificadas T3. A classificação T4 indica as lesões com invasão de estruturas adjacentes.

N1 designa metástases ganglionares.

A presença de uma ou mais metástases à distância em qualquer local anatómico, incluindo gânglios linfáticos não locais, é clas-

sificada como M1. Recomenda-se a indicação do local anatómico das metástases à distância (PUL - Pulmão; HEP- Fígado; OSS- Osso).

QUADRO III: Proposta ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) de Estadiamento dos NETs gástricos (adaptado de Rindi et al 2006⁵⁹).

Estadiamento			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIa	T2	N0	M0
Estádio IIb	T3	N0	M0
Estádio IIIa	T4	N0	M0
Estádio IIIb	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

No estadiamento (Quadro III), as lesões superficiais <1cm com invasão da lâmina própria ou da submucosa, sem metástases ganglionares ou à distância, são designadas estágio I (T1N0M0); lesões de maiores dimensões, com invasão da muscular própria (T2) ou serosa (T3), sem metástases ganglionares nem metástases à distância, são designadas estágio II (T2 ou T3 N0M0); tumores com invasão de estruturas adjacentes ou com metástases ganglionares, sem metástases à distância, são designadas estágio III (T4N0M0 ou qualquer T, N1M0). A presença de metástases à distância define o estágio IV.

Um estudo de 202 doentes, 48 dos quais com NETs gástricos, revelou que a proposta de classificação TNM é útil, permitindo uma estratificação prognóstica dos NETs gastrointestinais.⁶⁰

7. PROGNÓSTICO

O prognóstico dos NETs gástricos depende do tipo e do estadiamento do tumor.¹¹

Vários parâmetros têm sido usados na avaliação prognóstica de NETs gástricos, incluindo: estudo anátomo-patológico, grau histológico (G1-G3), dimensão, índice mitótico, índice Ki67 (indicador da actividade proliferativa), expressão da p53, invasão vascular e da parede.

Todos estes parâmetros demonstraram valor preditivo de malignidade e da sobrevida

dos doentes.³² NETs gástricos G2 ou G3, com índice mitótico $\geq 9 / 10$ HPF e > 300 células Ki-67 positivas/10 HPF, têm comportamento mais maligno.³²

A sobrevida cumulativa global dos NETs gástricos aos 5 anos é de 63%.⁴⁴ A presença de metástases ganglionares ou à distância agrava o prognóstico (7,1-21,2% comparativamente aos 64,5-69,1% sem doença metastizada).⁴⁴

As lesões do tipo I têm habitualmente bom prognóstico, com sobrevida aos 5 anos de 78-100%.⁴⁴

A sobrevida dos doentes com NETs do tipo II é semelhante à dos com tipo I.⁸ O prognóstico está relacionado com o gastrinoma associado, que tem taxa de sobrevida aos 5 anos de 60-75%.⁸

Os doentes com NETs gástricos do tipo III têm pior prognóstico, com sobrevida aos 5 anos $< 50\%$.⁶ Este facto relaciona-se com 60% de metastização ganglionar e $>50\%$ de metastização hepática observadas nos NETs gástricos do tipo III.⁶¹

8. TRATAMENTO

O tratamento dos NETs gástricos deve ser decidido após a confirmação do diagnóstico do tipo de tumor e do estadiamento da doença.⁶

É importante a determinação dos níveis séricos de gastrina, porque os tumores associados a hipergastrinemia devem ser tratados com procedimentos de redução/eliminação dos níveis de gastrina.⁶

8.1 TRATAMENTO DO TUMOR PRIMÁRIO

Os NETs gástricos não metastizados podem ser removidos endoscopicamente ou cirurgicamente⁶ (Quadro IV).

QUADRO IV: Tratamento de NETs gástricos primários (adaptado de Akerstrom G et al 2007⁶², Ruszniewski et al 2006⁶³, Jensen RT 2008¹⁸).

Tipo e dimensão de NET gástrico	Tratamento
Tumor do tipo I e II < 1 cm	Ressecção endoscópica/ Vigilância
Tumor do tipo I e II 1-2 cm	Ressecção endoscópica Ressecção cirúrgica
Tumor do tipo I e II > 2 cm	Ressecção cirúrgica Antrectomia nos NETs do tipo I
Tumor do tipo III	Gastrectomia e linfadenectomia

Os NETs gástricos do tipo I e II <1 cm de diâmetro são indolentes e com risco mínimo de invasão, podendo ser tratados com ressecção limitada via endoscópica.⁶² No entanto, de acordo com as recomendações da ENETS, os NETs gástricos do tipo I e II <1 cm de diâmetro podem ser vigiados, estando a ressecção endoscópica indicada em tumores > 1cm de diâmetro que não ultrapassem a muscular própria e com <6 lesões tumorais.⁶³ Num trabalho recentemente publicado sobre o seguimento (média de 54 meses) de 11 doentes com NETs gástricos do tipo I demonstrou-se que em 9 doentes não foram detectadas lesões > 1 cm de diâmetro, nem metástases locais ou à distância, levantando a possibilidade de seguir estes doentes apenas com vigilância clínica/endoscópica.⁶⁴

Nos NETs gástricos do tipo I e II > 2 cm de diâmetro, ou com metastização ganglionar, alguns autores recomendam gastrectomia enquanto outros recomendam antrectomia no tratamento de NETs gástricos do tipo I para reduzir a hipergastrinemia.¹⁸ A antrectomia tem-se revelado eficaz em mais de 80% dos doentes com NETs gástricos do tipo I.⁶³

Para os NETs gástricos do tipo I e II entre 1 e 2 cm de diâmetro ainda há não consenso, existindo autores que recomendam a ressecção endoscópica e outros tratamento cirúrgico, especialmente nos casos de NETs gástricos do tipo I e II múltiplos e com recidiva tumoral detectada durante o seguimento.^{5,18}

Outra opção terapêutica para a prevenção da recidiva tumoral consiste no uso de análogos da somatostatina.⁵ As duas for-

mulações mais eficazes disponíveis actualmente são o lanreótido e o octreótido, considerados eficazes no controlo dos sintomas e na redução dos níveis dos marcadores séricos tumorais.⁵² A terapêutica com análogos da somatostatina não está recomendada nos NETs gástricos do tipo I e II, excepto nos casos de tumores funcionantes e no caso dos NETs gástricos do tipo II, quando associados a outros tumores neuroendócrinos.⁶³

Nos NETs do tipo II deve ser dada atenção à causa de hipergastrinemia, geralmente um gastrinoma duodenal.⁶⁵ No caso de gastrinomas co-existent há autores que aconselham a exérese cirúrgica apenas quando não há metástases, enquanto outros sugerem abordagens mais agressivas, mesmo na presença de metástases hepáticas, com remoção de todos os gastrinomas. O valor destas abordagens alternativas não está esclarecido.¹⁸ As lesões do tipo III não metastizadas devem ser removidos com gastrectomia e linfadenectomia.⁶²

8.2 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

As abordagens terapêuticas da doença metastática incluem terapêutica médica, quimioterapia, radioterapia e radiologia de intervenção.⁶

Nos casos raros de NETs gástricos sintomáticos, podem ser utilizados análogos da somatostatina ou antagonistas dos receptores de serotonina, como o ondansetron, para o alívio da sintomatologia.^{66,67}

O tratamento sistémico dos NETs gástricos inclui o uso de agentes biológicos [análogos da somatostatina e interferão-alfa (Interferon - INF- α)] e quimioterapia.⁵⁶

Os análogos da somatostatina de acção prolongada e o INF- α reduzem raramente o tamanho do tumor mas exercem efeitos citotáticos em 26-95% dos tumores neuroendócrinos. Ainda não foi estabelecida a duração de tratamento para estabilização tumoral nem o efeito na sobrevida com estes tratamentos.¹⁸

Os citotóxicos são usados em tumores pouco diferenciados ou com progressão rápida.⁵² Vários fármacos estão actualmente disponíveis: etoposida, cisplatina, estrep-tozocina, 5-fluorouracilo e doxorrubicina. No entanto, os estudos disponíveis são retrospectivos, não padronizados e incluem tumores heterogéneos, não permitindo conclusões seguras sobre a utilidade destes tratamentos.⁵²

A radioterapia com isótopos do octreótido tem-se revelado segura e eficaz, podendo ser usada no tratamento dos NETs que expressam densidade adequada de receptores da somatostatina.^{68,69} Inicialmente, o tratamento foi realizado com altas doses de [111In]octreótido e mais tarde com análogos com maior afinidade, como o ⁹⁰Yttrium-DOTA-Tyr-3-octreótido e o ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-Tyr3-octreotate.⁶⁹ Este último é um agonista selectivo dos receptores 2 da somatostatina. Ensaio clínico em NETs tratados com ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-Tyr3-octreotate descrevem estabilização (23-40%) e regressão (38%) tumoral.¹⁸ A dose máxima tolerada está relacionada com os efeitos tóxicos para o rim e medula óssea.⁶⁹ Num estudo de 50 doentes com GEP-NETs metastizados (seguidos durante 3 meses) e tratados com ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-Tyr3-octreotate, verificou-se melhoria da qualidade de vida, especialmente nos casos com regressão tumoral.⁷⁰

A presença de metástases hepáticas associa-se a pior prognóstico e agravamento da qualidade de vida. O tratamento da metastização hepática pode ser cirúrgico ou médico. Pode ser realizada a exérese segmentar ou ablação hepática. O tratamento médico inclui a quimioembolização da artéria hepática.⁵⁶ Embora a embolização da artéria hepática ou a exérese cirúrgica das metástases hepáticas permitam redução dos sintomas, persistem dúvidas sobre a eficácia destes tratamentos.⁷¹

BIBLIOGRAFIA

1. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 23-32.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97 (4): 934-59.
4. Solcia E, Rindi G, Buffa R, Fiocca R, Capella C. Gastric endocrine cells: types, function and growth. *Regul Pept* 2000; 93 (1-3): 31-5.
5. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Pantuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5): 659-73.
6. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (9): 1305-20.
7. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92 (8): 2204-10.
8. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol* 2003; 12(2): 153-72.
9. Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E. The "normal" endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 1-12.
10. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 119-39.
11. Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol* 2005; 17 (1): 1-6.
12. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinaemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119 (19-20): 564-9.
13. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, di Giulio E, Caruana P, D'Ambra G et al. Atrophic body gastritis in patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(12): 1449-56.
14. Kloppel G, Anlauf M, Perren A. Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2007; 18(3): 150-5.

15. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4): 507-17.
16. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferrano G. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med* 1998; 71(3-4): 273-84.
17. Gibril F, Schumann M, Pave A, Jensen RT. Multiple neuroendocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1): 43-83.
18. Jensen RT. Gastro-Entero-Pancreatic neuroendocrine tumors. In: Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Hauser L, Longo D et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008 p.2347-58.
19. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, Milione M, Corleto VD, Gibril F et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002; 123 (1): 68-85.
20. Masaoka T, Suzuki H, Hibi T. Gastric epithelial cell modality and proton pump inhibitor. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42(3): 191-6.
21. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (1): 4-19.
22. Shpaner A, Yusuf TE. Primary gastric small-cell neuroendocrine carcinoma. *Endoscopy* 2007; 39 Suppl 1: 310-11.
23. Namikawa T, Kobayashi M, Okabayashi T, Ozaki S, Nakamura S, Yamashita K et al. Primary gastric small-cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Med Mol Morphol* 2005; 38(4): 256-61.
24. Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N, Sasaki K, Kurahashi T, Kaneko K et al. Primary small cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(6): 743-7.
25. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract- select topics. *Histopathology* 2007; 50(1): 30-41.
26. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, Wiedenman B, Henry JP, Solcia E. Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 2000; 436(3): 217-23.
27. Schindl M, Kaserer K, Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type- adapted treatment. *Arch Surg* 2001; 136(1): 49-54.
28. Rindi G, D'Adda T, Azzoni C, Ferrano G. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20(2): 168-72.
29. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferrano G. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. *Microsc Res Tech* 2000; 48(5):258-71.
30. Boo YJ, Park SS, Kim JH, Mok YJ, Kim CS. Gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. *J Surg Oncol* 2007; 95(2): 110-7.
31. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Corbett CE, Iriya K, Kobata CH, Sakai P et al. Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (1):21-8.
32. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116(3): 532-42.
33. Dockray GJ. Clinical endocrinology and metabolism. Gastrin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(4): 555-68.
34. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21 (1): 1-14.
35. Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(3): 729-32.
36. Oberg K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(1): 72-8.
37. Kazumori H, Ishihara S, Hoshino E, Kawashima K, Moriyama N, Suetsugu H et al. Neutrophil chemoattractant 2 beta regulates expression of the Reg gene in injured gastric mucosa in rats. *Gastroenterology* 2000; 119(6): 1610-22.
38. Miyaoka Y, Kadowaki Y, Ishihara S, Ose T, Fukuhara H, Kasumori et al. Transgenic overex-

- pression of Reg protein caused gastric cell proliferation and differentiation along parietal cell and chief lineages. *Oncogene* 2004; 23 (20): 3572-9.
39. Ashcroft FJ, Varro A, Dimaline R, Dockray GJ. Control of the expression of the lectin-like protein Reg-1 by gastrin: role of the Rho family GTPase RhoA and a C-rich promoter element. *Biochem J* 2004; 381: 397-403.
 40. Varro A, Hemers E, Archer D, Pagliocca, Haigh C, Ahmed S et al. Identification of plasminogen activator inhibitor-2 as a gastrin – regulated gene: Role of Rho GTPase and menin. *Gastroenterology* 2002; 123(1): 271-80.
 41. Varro A, Kenny S, Hemers E, McCaig C, Przemek S, Wang TC et al. Increased gastric expression of MMP-7 in hypergastrinemia and significance for epithelial-mesenchymal signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(4): 1133- 40.
 42. Nishikura K, Watanabe H, Iwafuchi M, Fujiwara T, Kijima K, Ajioka Y. Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma: analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric Cancer* 2003; 6(4): 203-9.
 43. Pizzi S, Azzoni C, Bassi D, Bottarelli L, Milione M, Bordi C. Genetic alteration in poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2003; 98(6): 1273-82.
 44. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius N. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242(1):64-73.
 45. Onaits MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 2000; 232(4): 549-56.
 46. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Oncologist* 2008; 13(12): 1255-69.
 47. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson A, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352(9130): 799-805.
 48. Bordi C, Corleto VD, Azzoni C, Pizzi S, Ferrano G, Delle Fave G et al. Sampling strategies for analysis of enterochromaffin-like cell changes in Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Clin Pathol* 2000; 114(3): 419-25.
 49. Bordi C, Corleto VD, Azzoni C, Pizzi S, Ferrano G, Gibril F et al. The antral mucosa as a new site for endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 2236-42.
 50. Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun I, Jhala N et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004; 102(3): 157-63.
 51. Wallace S, Ajani JA, Charnsangavej C, DuBrow R, Yang DJ, Chuang VP et al. Carcinoid tumors: imaging procedures and interventional radiology. *World J Surg* 1996; 20(2): 147-56.
 52. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 61-72.
 53. Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20): 573-8.
 54. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1): 33-41.
 55. Erikson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62: 33-8.
 56. Kaltsas GA, Besser GM and Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3): 458-511.
 57. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C e tal. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3): 443-8.
 58. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Oberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998; 43(2): 223-8.
 59. Rindi G, Kloppel, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4): 395-401.
 60. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhom J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN et al. Prognostic relevance of a novel TNM classifica-

- tion system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2): 256-65.
61. de la Fuente SG, McMahon RL, Pickett LC, Pappas TN. Sporadic gastric carcinoid tumor laparoscopically resected: a case report. *JSL* 2004; 8(1): 85-7.
 62. Akerstrom g, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1): 87-109.
 63. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot J, Komminoth P, Chung D Kos, Kudla B et al. Well-differentiated gastric tumors /carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84(3): 158- 64.
 64. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Fazio N, Bonomo G, Luca F et al. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2007; 39(6): 537-43.
 65. Richards ML, Gauger P, Thompson NW, Giordano TJ. Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. *World J Surg* 2004; 28(7): 652-8.
 66. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C, Bouloux P, Champaman MH, Chow AC et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (3): 437-44.
 67. Platt AJ, Heddle RM, Rake MO, Smedley H. Ondansetron in carcinoid syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1416.
 68. Oberg K and Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(2): 265-76.
 69. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Kreening EP. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1): 111-29.
 70. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol* 2004; 22(13): 2724-9.
 71. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jamagin W, Fong Y et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190(4). 432- 45.