

# Carcinóides Gástricos - biologia e tratamento

## *Gastric Carcinoids*

## *- biology and treatment*

Maurício Collares Araújo\*  
Manoel Luiz Neto\*\*  
Rodrigo N. Pinheiro\*\*\*  
Ana Medeiros Farias da Mata\*\*\*\*

### Resumo

Os carcinóides gástricos são lesões raras porém têm sido foco de extensa revisão científica. A incidência desta doença tem aumentado, permanecendo ainda com prognóstico bastante reservado a despeito dos avanços na terapêutica e no entendimento da biologia molecular de tais tumores. Assim esta revisão apresenta a biologia molecular, as modalidades terapêuticas e o curso clínico de tais tumores, enfocando o papel da hipergastrinemia e da hiperplasia das células enterocromafins. A medida que o conhecimento da biologia molecular avança, cresce a expectativa de desenvolvimento de terapias multimodais individualizadas para o comportamento tumoral específico.

### Palavras-chave

Carcinóides gástricos, Tumores carcinóides, Hipergastrinemia.

### Abstract

Gastric carcinoid tumors are rare lesions but have been the focus of much scientific review. The incidence of such disease has increased, without a corresponding increase in survival. In this paper is reviewed the molecular biology, the therapeutic approaches and the clinical behavior of these tumors, emphasizing the role of hypergastrinemia on enterochromafin-like cell proliferation. As the knowledge about the molecular biology is increasing, rises the hope for the developing of multimodal therapies individualized for the specific tumoral behavior.

### Key Words

Gastric carcinoids, Carcinoid tumors, Hypergastrinemia.

## INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides foram descritos inicialmente por Lubarsch, há mais de 100 anos (1), sendo que o termo carcinóide foi proposto por Oberndorfer (2), e o primeiro carcinóide gástrico descrito em 1923 por Askanazy (3).

Inicialmente descritos como lesões raras e de relatos anedóticos, principalmente como curiosidades relativamente benignas (4), vem hoje ganhando notoriedade pelo aumento na incidência e melhor conhecimento de sua biologia molecular, bem como do papel da gastrina na estimulação das células enterocromafins [ECL] (5,6).

## INCIDÊNCIA

Os tumores carcinóides neuroendócrinos constituem 2% de todos os tumores malignos do trato gastro-intestinal [TGI] (4), sendo que 0,8% de todas as malignidades gástricas são carcinóides (7).

Trabalhos mais recentes têm sugerido aumento na incidência deste tipo de tumor (8), sendo o aumento estimado a partir de 1950 até os dias atuais de 0,3% para 1,77% com relação a todas as malignidades (8). Dados de uma outra grande revisão, dão conta de um aumento tanto no número de carcinóides gástricos tanto em níveis absolutos quanto relativos (9). A razão para este aumento ainda é desconhecida.

Cerca de 64% dos carcinóides gástricos identificados são encontrados em mulheres, o pico de incidência ocorre entre 45-50 anos de idade variando com o subtipo do tumor (10).

\* Oncologista Clínico e Dir. Técnico do Inst. de Oncologia Kaplan de Brasília

\*\* Cirurgião Geral e Intensivista do Hospital Daher de Brasília.

\*\*\* Cirurgião Oncológico do Instituto de Oncologia Kaplan de Brasília.

\*\*\*\* Residente de Clínica Médica do Hospital de Sobradinho

Atribuem o aumento da incidência ao maior número de endoscopias altas realizadas, porém ainda se cogita a influência do uso de inibidor de bomba de prótons como estimulador da hipergastrinemia (11).

## BIOLOGIA

As células endócrinas correspondem a cerca de 1 a 2 % de todas as células da mucosa gástrica normal, e as técnicas de imuno-histoquímica mostram a existência de oito tipos diferentes: EC, ECL, G, D, D1, A, P e X (12). Todas essas foram agrupadas sob a denominação de células enterocromafins [ECL] pelo fato de captarem e reduzirem a prata caracterizando sua natureza argirófila, sendo por fim, agrupadas em neoplasias do sistema endócrino difuso ou APUD (amino precursor uptake descarboxilase) (13).

No estômago, os tumores diferenciados são principalmente de células enterocromafins, com uma pequena minoria sendo de outros tipos celulares (14). A proliferação das células ECL do fundo gástrico dão origem aos tumores carcinóides gástricos, sendo que este tipo celular corresponde a 35% de toda a massa de células endócrinas do estômago e encontradas na mucosa oxíntica. A histamina é o principal produto de secreção das ECL.

## FISIOPATOLOGIA

Apesar de ainda não muito bem estabelecida, a genética parece ter um fator de importância por ser condição nosológica mais associada ao sexo feminino e por possuir forte associação com a neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM - I).

Pode ser observada, embora sem correlação com malignidade, a perda da heterozigidade no locus 11q13 do gene (NEM - I) sendo encontrada com certa frequência em alguns carcinóides (15).

Acredita-se que a secreção de gastrina pelas células G antrais levam a liberação de histamina pelas células ECL, as quais levam, por sua vez as, células parietais a liberarem ácido clorídrico (16). A gastrina possui tanto efeito secretório quanto trófico nas células ECL (17), portanto a hipertrofia e hiperplasia destas células se dará pelo estímulo da gastrina. Logo, existe grande preocupação que condições levem a hipergastrinemia crônica como na gastrite crônica atrófica ou tratamento crônico com inibidores de bomba de prótons, possam levar a hiperplasia e desenvolvimento de tumores carcinóides (18,19). Contra regulando a ação da gastrina nas células ECL se encontra a somatostatina (20).

Parece então haver uma sinergia entre fatores genéticos como sugerido pela maior incidência em mulheres e naqueles com heterozigidade do locus 11q 13 do gene MEN 1, e nos quais a expressão do oncogene BCL-2 aparece (21).

## CLASSIFICAÇÃO

Os carcinóides gástricos são classificados de acordo com a existência ou não de associação com a hipergastrinemia e com a ocorrência em mucosa gástrica normal ou não. Sendo proposta a seguinte classificação (Tabela 1):

Tabela 1

Tipo I - Carcinóides associados com gastrite crônica atrófica tipo A  
 Tipo II - Carcinóides associados à Síndrome de Zollinger - Ellison  
 Tipo III - Carcinóides argirófilos esporádicos

Os tumores do tipo I se correlacionam com gastrite crônica atrófica do tipo A (22), sendo esta caracterizada por uma inflamação crônica da mucosa oxíntica que resulta em atrofia glandular e acloridria. (23). Este subtipo é mais comum em mulheres e aparece geralmente no quinto decênio de vida (24). A proporção de homens para mulheres afetados fica em torno de 2:1 a 3:1 (25). Os tumores do tipo I são os mais frequentes carcinóides gástricos (83%), em geral multicêntricos e menores que 1 cm, sendo as metástases tanto locais quanto a distância raras, conferindo aspecto pouco agressivo (26). Exceção feita a tumores maiores que 1 cm que podem cursar com invasão vascular e invasão linfática pouco mais frequentes (27).

Os tumores do tipo II ocorrem em pacientes com hipergastrinemia devido a síndrome de Zollinger-Ellison [SZE] em combinação com a neoplasia endócrina múltipla tipo I. Sendo menos comuns que as lesões do tipo I, correspondendo a 8% de todos os carcinóides gástricos, ocorrendo igualmente entre homens e mulheres, tendo a idade média de diagnóstico em torno de 45 a 50 anos. Possuem maior agressividade que as lesões do tipo I com metástases em 7 a 12% dos pacientes (28, 29). A maioria dos tumores carcinóides gástricos associados à SZE ocorrem nos pacientes portadores da NEM-1, o que sugere uma possível associação genética para o aparecimento tumoral (30).

Os tumores do tipo III (composição celular mista) não estão associados à hipergastrinemia. Usualmente se apresentando como neoplasias solitárias, grandes, que invadem profundamente a parede gástrica, com frequentes metástases no período do diagnóstico (31, 32). No momento do diagnóstico em geral têm mais de 2 cm, sendo mais frequentes no sexo masculino (80%), tendo como idade média uma variante chamada de atípica que está associada à rápida progressão local e morte precoce. (29). (Tabela 2)

Tabela 2

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Percentual de tumores carcinóides gástricos	70-80%	5-10%	15-20%
Idade média diagnóstico	63	50	55
Número	Multicêntrico < 2cm	Multicêntrico < 2cm	Solitário e > 2cm
Gênero ♀/♂	3:1	1:1	1:3
Gastrina	Aumentada	Aumentada	Normal
Potencial Metastático	< 5%	7-12%	>50%

## DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica dos carcinóides gástricos é extremamente variável e pode ser indistinguível daquela apresentada pela úlcera péptica, pólipos gástricos ou adenocarcinoma.

Os sintomas mais comuns são: dor abdominal, sangramento

gastrointestinal, "flushing", diarreia, vômitos ou quaisquer uns dos componentes da Síndrome Carcinóide.

Quando é feito o diagnóstico, ocasionalmente ocorre em pacientes submetidos à endoscopia encontrados incidentalmente (23).

Para o diagnóstico é necessário endoscopia digestiva alta com biópsias múltiplas, já que em geral são multicêntricos (34).

O nível sérico de gastrina se encontra elevado nos pacientes com tumores tipo I e II; tanto o teste de secretina como a mensuração dos níveis de secreção ácida gástrica podem sugerir, se elevados, um gastrinoma em associação com uma lesão tipo II.

A triagem genética para heterozigidade do gene MEN 1 pode triar aqueles pacientes com casos hereditários e com risco de tumor neuroendócrino hereditário.

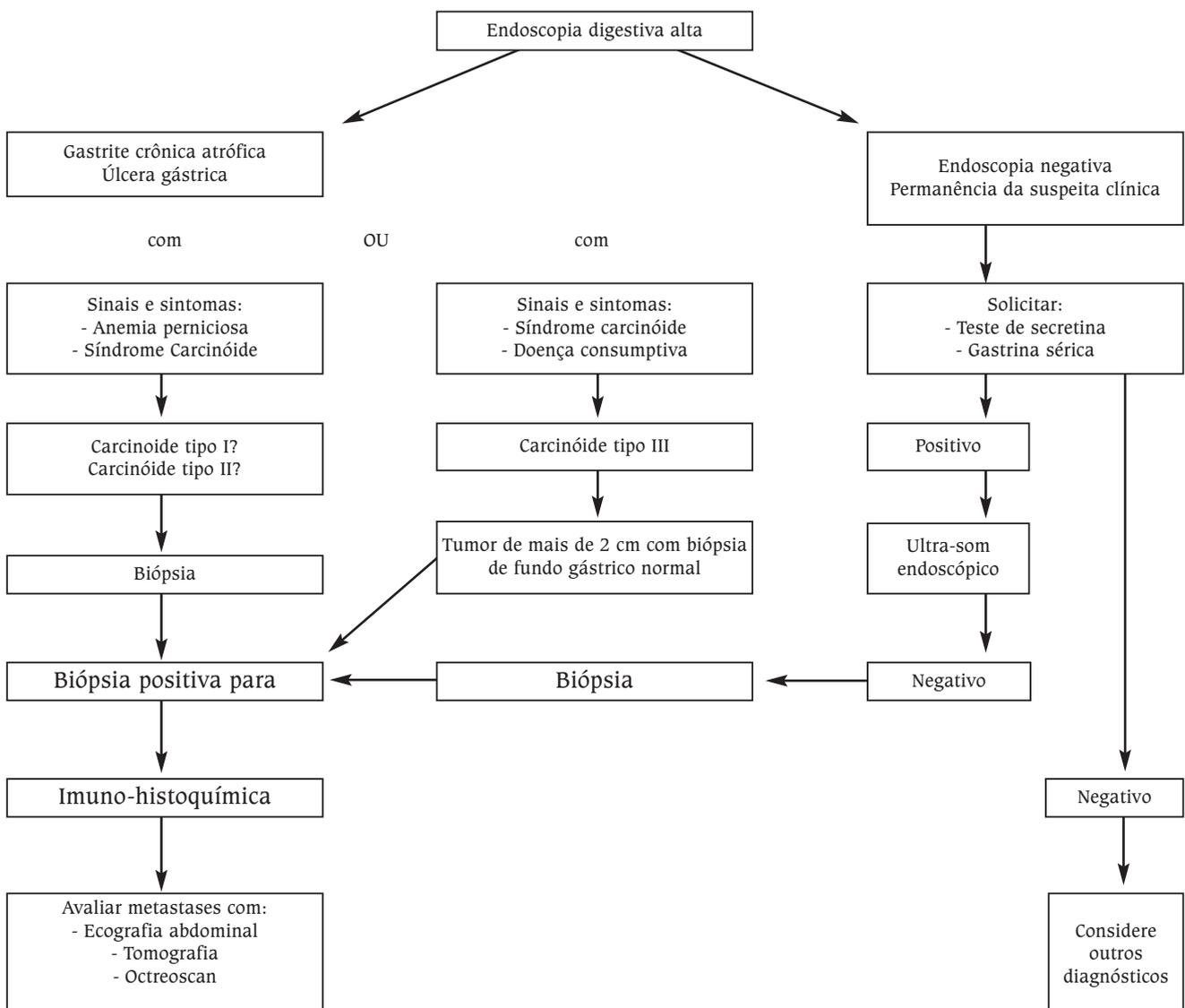
À endoscopia, as lesões do tipo I e II se apresentam, em geral, como lesões múltiplas de localização fúndica, pequenas, polipóides, com coloração amarelada e ocasionalmente com superfície ulcerada, tendo o diagnóstico dificultado pela freqüente localização submucosa. Sendo necessário neste último caso o ultra-som endoscópico com biópsia transmucosa, confirmando a suspeita por estudo anatomopatológico (35).

Os níveis de cromogranina A estão elevados em pacientes com carcinóides gástricos e os níveis deste peptídeo podem ser usados como marcador bioquímico para diagnóstico e monitorização subseqüentes (24) existindo maior correlação de níveis elevados com o subtipo III. A concentração da cromogranina A se correlaciona com o tamanho do tumor e é um preditor isolado do prognóstico (36).

A tomografia computadorizada raramente detecta as lesões precoces, mas pode ser útil para o diagnóstico de acometimento linfonodal, das metástases hepáticas ou à distância. A cintilografia para receptores de somatostatina com ocreotídeo marcado [ I 123-octreotide] pode ser útil para determinar a localização e extensão dos tumores e de suas lesões metastáticas quando estas possuem receptores de somatostatina (37).

O exame histopatológico com coloração por hematoxilina-eosina permite uma avaliação geral da morfologia. Para uma avaliação mais detalhada dos estágios de proliferação das células ECL, o método de escolha é a imuno-histoquímica com cromogranina A.

Veja o fluxograma 1 com a estratégia diagnóstica para os tumores carcinóides gástricos:



Fluxograma

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINÓIDE GÁSTRICO

A cirurgia se impõe como método de escolha e opção curativa do armamentário terapêutico para carcinóide gástrico, seu manejo adequado é amplamente dependente do subtipo e do tamanho da lesão (38).

As lesões do tipo I, que cursam com hipergastrinemia, podem ser, inicialmente, abordadas por ressecção endoscópica desde que menores que 1 cm, em número inferior a 5 (3 a 5 lesões) e que não invadam a camada submucosa do órgão ao USG endoscópico (38,39,40,41,42).

O acompanhamento endoscópico deve ser realizado semestralmente (de preferência) ou, como defendido por alguns, 01 (uma) vez ao ano. Em caso de recorrência, a ressecção cirúrgica está indicada podendo esta corresponder à gastrectomia parcial ou até à gastrectomia total, dependendo da extensão e localização da doença no órgão (38). A antrectomia promove normogastrinemia, removendo o estímulo para células enterocromafins-like (ECL). Alguns autores demonstraram regressão tumoral com a abolição deste mecanismo de estímulo (38,43,44,45).

Ressecções locais atípicas, com ou sem antrectomia associada, também são aceitáveis para lesões menos extensas, reservando-se a gastrectomia subtotal ou total para tumores de maior tamanho (38).

As lesões do tipo II (associadas a NEM I) são tratadas de forma semelhante às lesões do tipo I (38). Tumores menores que 1 cm podem ser tratados por ressecção endoscópica e acompanhamento seriado com endoscopias diagnósticas (38). Pela associação desse tipo com gastrinomas (causa da hipergastrinemia), a antrectomia perde sua função na abordagem cirúrgica. Relatos comprovam que uma conduta cirúrgica agressiva (incluindo a ressecção dos gastrinomas), sem doença macroscópica residual, resulta em controle da gastrinemia e resolução da hiperplasia de ECL (38,46). Assim, como nas lesões do tipo I, a ressecção agressiva das massas com o objetivo de remoção completa da doença (ressecção R0), constitui o princípio maior do seu tratamento. As técnicas cirúrgicas podem variar de ressecção local à gastrectomia total (38).

As lesões do tipo III são as mais agressivas, cerca de 64% dos pacientes apresentam lesão localmente avançada e 82% apresentam metástases locais ou à distância (38,47). Seu tratamento se assemelha ao do adenocarcinoma gástrico, envolvendo gastrectomia subtotal ou total com linfadenectomia na doença não metastática ou citorredução na doença metastática ressecável. Pacientes submetidos à ressecção radical apresentam 75% de sobrevida em 5 anos, comparada a 1,3 meses de média nas cirurgias paliativas (38,47).

## TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA

No paciente portador de metástase hepática, a ressecção cirúrgica deve ser realizada, pois pode reduzir os sintomas e aumentar a sobrevida; em pacientes selecionados, a embolização da artéria hepática com ou sem quimioembolização pode ser benéfica (48).

O uso de análogos da somatostatina,  $\alpha$ -interferon, e várias combinações de quimioterápicos têm sido tentados. Os análogos da somatostatina são efetivos e bem tolerados, especialmente úteis nos portadores da síndrome carcinóide, que ocorre com doença metastática para o fígado, contudo estas drogas não alteram a sobrevida. Os agentes quimioterápicos como a estreptozocina, 5-fluorouracil, ciclofosfamida, etoposide e cisplatina, vêm sendo usados isolados ou em combinação sem melhora na sobrevida.

A embolização simples e a quimioembolização mostram respostas parciais em 67% dos pacientes, resposta completa < 9% e doença estável em 11% (49) e a maioria apresenta melhora nos sintomas, porém sem nenhuma melhora na sobrevida.

Em 5 anos, o paciente com doença avançada, tem sobrevida média menor que 50%. O uso de terapia alvo com nucleotídeos usando I<sup>125</sup>-MIGB ou In<sup>111</sup> ou 90-y-octreotide vem sendo aguardada para tentar melhorar o prognóstico nestes pacientes (50).

## REFERÊNCIAS

- 1 - Lubarsch O: Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommenvon Krebs und Tuberkolose. Virchows Arch 1888, 111:280-317
- 2 - Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frankf Z Pathol 1907, 1:425-429
- 3 - Askanazy M: Zur Pathogenese der Magen-krebse und über ihren gelegentlichen Ursprung aus angeboren epithelialen Keimen in der Magenwand. Dtsch Med Wochenschr 1923, 49:49-51
- 4 - Irvin M, Sandor A. A 40-year analysis of 265 gastric carcinoids. Am J Gastroenterol. 1997 Apr;92(4):633-8
- 5 - Ranson, W.B.: A case of primary carcinoma of the ileum. Lancet 2:1020, 1890
- 6 - Masson, P: Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. Am. J. Pathol. 4:181, 1928
- 7 - Azzouz MM, Kallel S, Essid M, Chatti S.; Gastric carcinoid tumors, Tunis Med. 2004 Sep;82(9):889-92
- 8 - Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem?, Am J Gastroenterol. 2004 Jan;99(1):23-32
- 9 - Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY: Updated population-based review of carcinoid tumors. Ann Surg 2004, 240:117-122.
- 10 - Thompson NW. Surgical Management of endocrine tumors of the gastrointestinal tract. In Wanebo HJ (ed) Surgery for Gastrointestinal cancer: A multidisciplinary Approach. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:459-64.
- 11 - Dayal, Y., Wolfe, H.J.: Regulatory substances in clinically nonfunctioning gastrointestinal carcinoids: evolution and tumor pathology of the neuroendocrine system. In Evolution and Tumor Pathology of the Neuroendocrine System, S. Falkmer, R. Hakanson, F. Sundler, editors. Amsterdam, Elsevier, 1984, pp. 497-517
- 12 - Solcia E, Fiocca R, Villani L, et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions, and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol Suppl 1991;180:146-59.
- 13 - Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem. 1969 May;17(5):303-13
- 14 - Rindi G, Bordi C, Rappal S, et al.: Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. World J Surg 1996, 20:168-172.

- 15 - D'Adda T, Keller G, Bordi C, et al.: Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Lab Invest* 1999, 79:671-677.
- 16 - Prinz C, Kajimura M, Scott DR, et al.: Histamine-secretion from rat enterochromaffin-like cells. *Gastroenterology* 1993, 105:449-461.
- 17 - Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology*. 1985 Mar;88(3):638-48.
- 18 - Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*. 1986;35 Suppl 1:42-55.
- 19 - Poynter D, Pick CR, Harcourt RA, Selway SA, Ainge G, Harman IW, Spurling NW, Fluck PA, Cook JL. Association of long lasting unsurmountable histamine H2 blockade and gastric carcinoid tumours in the rat, *Gut*. 1985 Dec;26(12):1284-95
- 20 - Bakke I, Sandvik AK, Waldum HL.: Octreotide inhibits the enterochromaffin-like cell but not peroxisome proliferator-induced hypergastrinemia; *J Mol Endocrinol*. 2000 Aug;25(1):109-19
- 21 - Azzoni C, Doglioni C, Viale G, Delle Fave G, De Boni M, Caruana P, Ferraro G, Bordi C. Involvement of BCL-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids. *Am J Surg Pathol*. 1996 Apr;20(4):433-41.
- 22 - Rindi G, Bordi C. Highlights of the biology of endocrine tumours of the gut and pancreas; *Endocr Relat Cancer*. 2003 Dec;10(4):427-36.
- 23 - Solcia, E., Bordi, C., Creutzfeld, W., et al.: Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 41:185, 1988.
- 24 - 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 Aug;43(2):223-8
- 25 - Rappel, S., Altendorf-Hofmann, A., Stolte, M.: Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995;56(6):455-62.
- 26 - Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis; *Gastroenterology*. 1999 Mar;116(3):532-42
- 27 - Carney JA, Go VL, Fairbanks VF, Moore SB, Alport EC, Nora FE.: The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumors and nonantral gastric atrophy; *Ann Intern Med*. 1983 Dec;99(6):761-6.
- 28 - Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al.: 3 Subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma-a clinicopathological study. *Gastroenterology* 1993, 104:994-1006.
- 29 - Modlin IM, Tang LH, Svennevik E. Gastric carcinoid tumors. In Doherty GM, *Surgical endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins,2001, pp431-436.
- 30 - Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome, *Curr Gastroenterol Rep*. 2005 Apr;7(2):114-21
- 31 - Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, Gardini G, Zamboni G, Franzin G, Papotti M, et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer*. 1991 Feb 1;67(3):663-72.
- 32 - Bordi C. Endocrine tumours of the stomach. *Pathol Res Pract*. 1995 May;191(4):373-80
- 33 - Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, et al.: Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 2000, 232:549-555.
- 34 - Bordi C, Azzoni C, Ferraro G, Corleto VD, Gibril F, Delle Fave G, Lubensky IA, Venzon DJ, Jensen RT. Sampling strategies for analysis of enterochromaffin-like cell changes in Zollinger-Ellison syndrome; *Am J Clin Pathol*. 2000 Sep;114(3):419-25.
- 35 - Giovannini M, Seitz JF, Thomas P, Houvenaeghel G, Delpero JR, Giudicelli R, Fuentes P; Electronic sectorial ultrasound endoscopy in benign and malignant tumoral pathology of the stomach. Results in 30 patients; *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17(1):26-32.
- 36 - Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol*. 1997 Jul;8(7):685-90.
- 37 - Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993 Aug;20(8):716-31.
- 38 - . Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol*. 2005 Jan;17(1):1-6.
39. Akerstrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *World J Surg*. 1996 Feb;20(2):173-82.
40. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, Donohue JH, Kvols LK, Carney JA, Grant CS, Nagorney DM. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg*. 1994 Jul-Aug;18(4):473-9.
41. Modlin IM, Tang LH, Svennevik E. Gastric carcinoid tumors. In: Doherty GM, Skogseid B (eds.) *Surgical Endocrinology* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:431-46.
42. Thompson NW. Surgical management of endocrine tumors of the gastrointestinal tract. In: Wanebo HJ (ed.) *Surgery for Gastrointestinal cancer: A multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:459-64.
- 43- Eckhauser FE, Lloyd RV, Thompson NW, et al.: Antrectomy for multicentric, argyrophil gastric carcinoids-a preliminary report. *Surgery* 1998,104: 1046-1053.
44. Hirschowitz BI, Griffith J, Pelegrin D, et al.: Rapid regression of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids in pernicious-anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992,102:1409-1418.
- 45- Stuart RC:Primary gastric carcinoids. *Br J Surg* 1991, 78:122-123.
46. 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 Jul;28(7):652-8.

- 47 Schindl M, Kaserer K, Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors-The necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surg* 2001;136:49-54.
- 48 - Gupta S, Yao JC, Ahrar K, Wallace MJ, Morello FA, Madoff DC, Murthy R, Hicks ME, Ajani JA. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J*. 2003 Jul-Aug;9(4):261-7.
- 49 - Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:51-8.
- 50 - Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznik R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul;151(1):15-27.