

TUMOR NEUROENDÓCRINO GÁSTRICO: REVISÃO E ATUALIZAÇÃO

Gastric neuroendocrine tumor: review and update

Andre Roncon **DIAS**¹, Beatriz Camargo **AZEVEDO**¹, Luciana Bastos Valente **ALBAN**¹,
Osmar Kenji **YAGI**¹, Marcus Fernando Kodama Pertille **RAMOS**¹, Carlos Eduardo **JACOB**²,
Leandro Cardoso **BARCHI**², Ivan **CECCONELLO**², Ulysses **RIBEIRO-JR**¹, Bruno **ZILBERSTEIN**²

Trabalho realizado no ¹Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e ²Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DESCRITORES - Carcinóide gástrico. Tumor neuroendócrino gástrico. Tratamento, revisão.

Correspondência:

Andre Roncon Dias
E-mail: roncon86@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 26/07/2016
Aceito para publicação: 21/09/2016

HEADINGS - Gastric carcinoid. Gastric neuroendocrine tumor. Treatment, review.

RESUMO - Introdução: A frequência de tumores neuroendócrinos gástricos está aumentando. As razões são a popularização da endoscopia e seus refinamentos técnicos. Apesar disso, os gástricos ainda são pouco compreendidos e têm manejo complexo. **Objetivo:** Atualizar os conhecimentos nos tumores neuroendócrinos gástricos e expor as perspectivas futuras no diagnóstico e tratamento. **Método:** Revisão da literatura utilizando as seguintes bases de dados: Medline/PubMed, Cochrane Library e SciELO. Os descritores da busca foram: carcinóide gástrico, tumor neuroendócrino gástrico, tratamento. Dos artigos selecionados, 38 foram incluídos nesta revisão. **Resultados:** Tumores neuroendócrinos gástricos são classificados em quatro tipos clínicos. A identificação correta do tipo clínico e grau histológico é fundamental, pois a conduta é variável e define a sobrevida. **Conclusão:** Tumor neuroendócrino gástrico possui diferentes subtipos com tratamento e prognóstico distintos. A identificação correta destes e seu entendimento permite o tratamento individualizado. Estudos futuros ajudarão a esclarecer a biologia desta doença e melhorar o tratamento.

ABSTRACT - Introduction: The frequency of gastric neuroendocrine tumors is increasing. Reasons are the popularization of endoscopy and its technical refinements. Despite this, they are still poorly understood and have complex management. **Aim:** Update the knowledge on gastric neuroendocrine tumor and expose the future perspectives on the diagnosis and treatment of this disease. **Method:** Literature review using the following databases: Medline/PubMed, Cochrane Library and SciELO. Search terms were: gastric carcinoid, gastric neuroendocrine tumor, treatment. From the selected articles, 38 were included in this review. **Results:** Gastric neuroendocrine tumors are classified in four clinical types. Correct identification of the clinical type and histological grade is fundamental, since treatment varies accordingly and defines survival. **Conclusion:** Gastric neuroendocrine tumors comprise different subtypes with distinct management and prognosis. Correct identification allows for a tailored therapy. Further studies will clarify the diseases biology and improve its treatment.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) gástricos são neoplasias derivadas das células enterocromafins-like do corpo gástrico. De comportamento indolente e diferenciação neuroendócrina, essas lesões são raras, porém seu diagnóstico tem sido cada vez mais frequente. Este fato se deve em grande parte ao uso disseminado da endoscopia digestiva alta (EDA) e também ao maior refinamento técnico dos endoscopistas¹.

As células enterocromafins presentes na mucosa gástrica recebem este nome por sua afeição pelos sais de prata e possuem papel fundamental na regulação da secreção ácida. Após a ingestão alimentar, as células G do antro secretam gastrina, que estimula as células enterocromafins-like a produzir histamina e as células parietais a secretar ácido clorídrico (HCL). A histamina por sua vez também atua sobre a produção de HCL, estimulando a célula parietal. Um mecanismo de controle negativo envolve a somatostatina secretada pelas células D, que são estimuladas pelo HCL que atua sobre a célula G reduzindo a secreção de gastrina⁴.

É fundamental compreender estes mecanismos para classificar os TNEs gástricos em quatro tipos clínicos bem definidos, com prognóstico e abordagem distintos^{4,12,27}. É importante frisar que a classificação clínica é diferente dos três graus histológicos propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) cuja terminologia para os TNEs sofreu modificações nos últimos anos, fato que ampliou a dificuldade de se compreender esta doença complexa (Figura 1).

MÉTODO

Revisão da literatura utilizando as bases Medline/PubMed, Cochrane Library e SciELO. Os descritores utilizados foram: gastric carcinoid, gastric neuroendocrine tumor, treatment. Artigos em inglês e português foram incluídos na revisão.

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I- Carcinóide	1- Tumor neuroendócrino bem diferenciado 2- Carcinoma neuroendócrino bem diferenciado 3- Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado	1- Tumor neuroendócrino grau 1 2 Tumor neuroendócrino grau 2 3- Carcinoma neuroendócrino grau 3
II- Mucocarcinóide	4- Carcinoma misto endócrino-exócrino	4- Carcinoma misto adenoneuroendócrino
III- Formas Mistas Carcinóide Adenocarcinoma		
IV- Lesões Pseudotumorais	5- Lesões "tumor-like"	5- Lesões hiperplásicas e pre-neoplásicas

FIGURA 1- Evolução da terminologia dos TNE gástricos – World Health Organization (WHO).

RESULTADOS

Classificação e diagnóstico

Tipo I

As lesões do tipo I correspondem à maioria dos TNEs encontrados no estômago (70–80% do total) e estão associados à gastrite crônica atrofica autoimune. O paciente possui anticorpos anti-células parietais ou anti-fator intrínseco, levando à destruição da célula parietal gástrica, com queda do nível de HCL e consequente aumento da produção de gastrina pelas células G^{12,21}. Esse excesso hormonal promove hiperplasia das células enterocromafins-like, favorecendo o aparecimento de múltiplas e pequenas lesões que, em geral, têm comportamento pouco agressivo e bom prognóstico²¹.

A destruição autoimune das células parietais, além de acloridria e consequente hipergastrinemia, é responsável pela diminuição do fator intrínseco e da absorção de vitamina B12 ocasionando anemia macrocítica (perniciosa)¹⁵.

O diagnóstico clínico do tipo I se faz através da EDA com biópsia. Os achados endoscópicos são: mucosa antral pálida, amarelada e com vasos sanguíneos transparentes, contrastando com a mucosa avermelhada e lisa das áreas normais. Os TNEs são visualizados como pólipos pequenos e avermelhados e com frequência há mais de uma lesão (Figura 2A). A análise histológica mostra atrofia de células da mucosa, ausência de células parietais e hiperplasia de células neuroendócrinas, além de confirmar o diagnóstico de tumor neuroendócrino. Laboratorialmente observa-se gastrina sérica aumentada e a vitamina B12 sérica se encontra em níveis abaixo do normal com frequência. Anticorpos anti-células parietais ou anti-fator intrínseco também podem ser pesquisados^{12,15,18}. Por fim, a dosagem do nível da acidez gástrica revelará pH elevado (pH ≥ 7)^{22,32}.



FIGURA 2 – Imagens endoscópicas: A) pangastrite crônica atrofica com três TNE gástricos tipo I; B) TNE gástrico solitário tipo III

Tipo II

As lesões do tipo II são decorrentes de gastrinomas (tumores produtores de gastrina) e se relacionam à Síndrome de Zollinger-Ellison. Na maioria dos casos o paciente é portador da síndrome da neoplasia endócrina múltipla do tipo I (NEM-1) e deve ser investigado para tanto através de exame sérico com sequenciamento do gene MEN 1¹⁶.

A frequência dos TNEs gástricos do tipo II gira em torno de 7% e, assim como no tipo I, as lesões costumam ser múltiplas e pequenas. O potencial de gerar metástases também é baixo, embora maior que no tipo I^{4,12}.

Para confirmação diagnóstica, utiliza-se novamente a EDA com biópsia gástrica. Nesse caso, a mucosa é normal ou há hipertrofia das pregas gástricas pelo excesso de estímulo da gastrina, cuja dosagem sérica está elevada²⁹. A dosagem do pH gástrico é inferior a 2 (hipercloridria) e pode-se ainda utilizar o teste da secretina, cuja administração endovenosa é seguida da dosagem seriada dos níveis de gastrina. Quando há gastrinoma estes níveis se elevam, enquanto que em indivíduos saudáveis diminuem³.

Com a comprovação da presença de gastrinoma, a investigação deve prosseguir visando localizá-lo e, se possível, ressecá-lo. A maioria destas lesões se encontra no triângulo dos gastrinomas, que é determinado pela junção do ducto cístico com o ducto hepático comum, transição da segunda para terceira porção duodenal e colo pancreático³³. Tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, ultrassonografia endoscópica, cintilografia com octreotide, arteriografia seletiva, tomografia por emissão de pósitrons e ultrassonografia intra-operatória são métodos que auxiliam na localização.

Tipo III

O TNE gástrico tipo III consiste em lesão esporádica com maior potencial de gerar metástases. A sobrevida destes pacientes também é pior (75–80% em cinco anos, contra 90–95% no tipo I)^{4,12}. Em geral, a lesão é única e maior que 1 cm e não há hipergastrinemia associada.

O diagnóstico é por EDA com biópsia e observa-se lesão única em mucosa gástrica normal (Figura 2B). Embora raro, a manifestação inicial pode ser por síndrome carcinóide devido à presença de metástases hepáticas.

Tipo IV

Vale citar que relatos recentes propõem um quarto subtipo de TNE gástrico, onde há lesões múltiplas e pequenas. A histologia revela hipertrofia e hiperplasia das células parietais com vacuolização citoplasmática, porém o HCL produzido por essas células não pode ser secretado devido à anormalidade celular estrutural. Como consequência há acloridria, ocasionando hipergastrinemia e hiperplasia das células neuroendócrinas, originando a neoplasia^{1,23,27}.

Imunoistoquímica

A análise imunoistoquímica é imprescindível nos TNEs e auxilia na confirmação diagnóstica e na classificação destas lesões em graus histológicos conforme definido pela OMS (Figura 3)^{8,30}.

Para diagnóstico pesquisa-se a cromogranina A e a sinaptofisina e para prognóstico o índice proliferativo Ki-67 e o número de mitoses por campo de alta magnificação (Figura 4)^{8,30}. Outros marcadores como o p53 também se relacionam com o prognóstico e risco de metástases e têm sido analisados dentro de protocolos de estudo³¹.

Estadiamento

Para os TNEs gástricos do tipo I e II maiores que 2 cm ou invasivos e todos os do tipo III está recomendada a realização de tomografia computadorizada de abdome com contraste endovenoso para descartar linfonomegalia regional e metástases hepáticas. Ressonância nuclear magnética de

abdome, cintilografia com octreotida e PET-CT podem ser utilizados para avaliação mais detalhada quando há dúvida diagnóstica, especialmente se houver a possibilidade de mudança do tratamento³⁴.

Histopatologia dos Tumores Neuroendócrinos			
Classificação Histológica	Bem diferenciado (baixo grau, G1)	Moderadamente diferenciado (grau intermediário, G2)	Pouco diferenciado (alto grau, G3)
Aparência	Monomórfico, células arredondadas pequenas	Indefinido	Pleomorfismo celular
Prognóstico	Sobrevida prolongada	Intermediário	Pobre
Mitoses / 10HPF	Menos que 2	2 a 20	Maior que 20
Índice Ki-67	Menor que 3%	3 a 20%	Maior que 20%
Necrose	Ausente	Indefinido	Presente

FIGURA 3 – Classificação de acordo com os graus histológicos

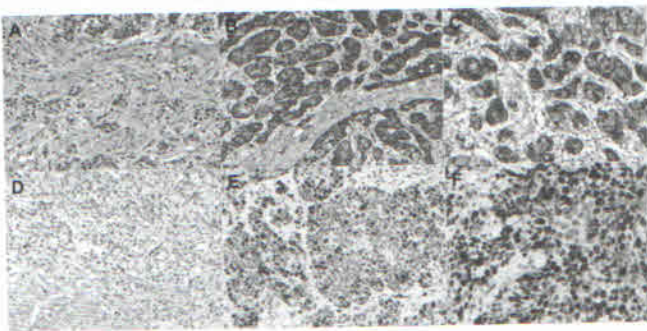


FIGURA 4 – Cortes histológicos de TNE gástrico bem diferenciado (x200): A) hematoxilina-eosina; B) positividade para cromogranina A; C) positividade para sinaptofisina; D) índice proliferativo Ki-67 <2%; E) Ki-67 de 50-60%; F) Ki-67 de 70-80%.

Tratamento

O tratamento dos TNEs gástricos varia de acordo com o tipo clínico, extensão da doença, grau de diferenciação das lesões e da presença ou não de fatores de mau prognóstico (Figura 5). De acordo com a OMS, essas neoplasias devem ser classificadas em três graus histológicos com prognósticos bem distintos (Figura 3)³⁰.

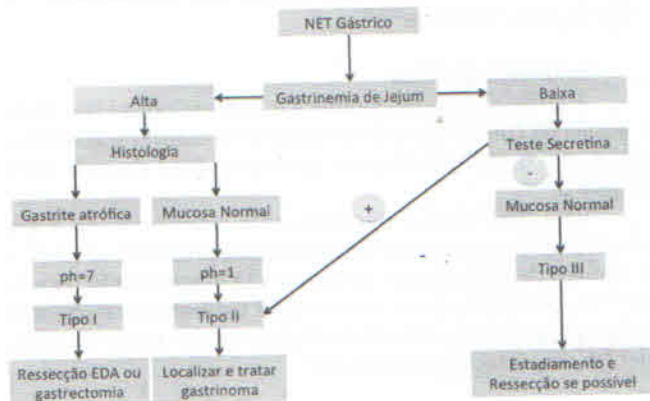


FIGURA 5 – Algoritmo do tratamento

Já os fatores de mau prognóstico são: lesão ≥2 cm, invasão a partir da submucosa profunda (24% são metastáticas), Ki67 ≥3%, invasão vascular, baixo grau de diferenciação estrutural,

presença de atipia e/ou necrose.

Também é importante ressaltar que deve-se prevenir a crise carcinóide antes e após qualquer manipulação tumoral ou anestesia. Isso é realizado através da administração do octreotida de curta duração, endovenoso ou subcutâneo³⁵

Tipo I

Como a maioria destas lesões é pequena, bem diferenciada e com excelente prognóstico, o tratamento é geralmente com EDAs seriadas e ressecção endoscópica das lesões¹². A suplementação de vitamina B12 é recomendada.

A cirurgia fica reservada quando a ressecção endoscópica não é factível ou existem fatores de mau prognóstico. Enquanto a indicação cirúrgica seja óbvia quando há invasão profunda, metástases linfonodais ou nas lesões irressecáveis por endoscopia, ainda não há evidência que sustente ou contraindique sua realização quando há apenas necrose, invasão vascular ou Ki-67 alterado. Um artigo recente validou a classificação da OMS, demonstrando a presença de metástase linfonodal em um paciente com TNE gástrico tipo I pequeno e superficial, cujo único fator de mau prognóstico era justamente Ki-67 de 7% (G2 pela OMS)¹⁹. Isso também destaca a necessidade de avaliação diligente de todos os linfonodos ressecados. Nosso grupo recomenda o uso da solução de Carnoy para a fixação do espécime cirúrgico de modo a melhorar a detecção linfonodal^{9,28}.

Outro ponto obscuro é sobre quando indicar procedimento cirúrgico nos pacientes com recidivas frequentes ou quando há um número elevado de lesões. Neste momento não há evidência na literatura que permita recomendação precisa, assim como não há consenso do que seria "frequente" ou um número "elevado" de lesões. Desse modo, a conduta nestes casos deve ser individualizada e decidida conjuntamente com o paciente.

Também não há consenso sobre a melhor operação para o tratamento dos TNEs gástricos do tipo I³⁷. A antrectomia já foi proposta visando remover as células G produtoras de gastrina; entretanto, este procedimento pode falhar por remoção inadequada dessas células ou porque as células enterocromafins-like podem se tornar autônomas, não mais dependendo do estímulo da gastrina para crescimento. Por estas razões a gastrectomia subtotal ou total são opções mais adequadas. A subtotal permite adequada remoção das células G, enquanto a total fica reservada para quando há doença excessiva no fundo gástrico^{3,7,12}. Quanto à linfadenectomia, ela deve ser realizada quando há qualquer evidência de doença extra-gástrica ou fatores de mau prognóstico presentes. Como sua extensão não está estabelecida na literatura, deve-se optar por D1, D1 ampliada ou D2, também de maneira individualizada. Procedimentos minimamente invasivos são adequados para estes pacientes².

Vale ainda citar o tratamento medicamentoso do TNE gástrico tipo I, embora dificilmente ele venha a ser opção eficaz em longo prazo. Alguns autores utilizaram análogos da somatostatina (octreotida) para diminuir a gastrinemia em pequenos grupos de pacientes. Entretanto, após a interrupção do tratamento por 12 meses a gastrina sérica voltou a subir, mas sem o aparecimento de novas lesões em curto prazo^{13,17}. Portanto, este tratamento deve ser reservado para pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica.

Tipo II

O tratamento do TNE gástrico do tipo II consiste em localizar e ressecar o gastrinoma. Quanto às lesões gástricas, salvo se houver algum fator de mau prognóstico, a ressecção por endoscopia é suficiente.

Tipo III

Estas lesões devem ser ressecadas de forma agressiva com gastrectomia subtotal ou total (a depender da localização) associada à linfadenectomia.

Se houver doença metastática ressecável, ela também deve

ser abordada. Já na doença hepática irressuscável o tratamento local através de embolização arterial ou radioablação têm taxa de sucesso de até 50%^{14,20}. No caso de doença metastática extra-hepática ou recorrente sintomática, institui-se o tratamento sistêmico com quimioterapia citotóxica (estreptozocina combinada com 5-fluorouracil ou ciclofosfamida; doxorubicina monodroga ou com 5-fluorouracil; dacarbazina ou temozolamida; oxaliplatina com capecitabina ou 5-fluorouracil + leucovorin) ou agentes de alvo molecular (bevacizumabe, sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe e everolimus). O objetivo é tentar manter a doença estável, com pequeno ganho de sobrevida livre de progressão, já que a taxa de resposta é muito baixa e não existe nenhuma evidência de ganho de sobrevida global. Dessa forma, esses pacientes devem ser preferencialmente incluídos em estudos clínicos randomizados²⁴.

Síndrome carcinóide

Ela ocorre apenas raramente nos TNEs de localização gástrica e sua manifestação clínica é atípica consistindo exclusivamente de rubor devido à produção de histamina²⁶. O controle do sintoma é feito com análogos da somatostatina de curta ou longa duração (exemplos: octreotide e lanreotide) e com interferon alfa em baixas doses nos casos refratários^{10,26}.

Seguimento

A evolução da doença costuma ser bastante heterogênea, com sobrevida mediana que varia de 13 meses no contexto metastático a mais de 10 anos na doença localizada³⁶.

A recomendação do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para seguimento após tratamento dos TNEs gástricos inclui: anamnese, exame físico, EDA, TC ou RNM de abdome e dosagem sérica de cromogranina A a cada seis meses por 1-2 anos; anualmente por mais quatro anos; e bienal após, até completar 10 anos da operação²⁴. A pesquisa de 5-HIAA (ácido 5 hidroxí-indolacético) na urina de 24 h não é recomendada de rotina já que os TNEs gástricos não costumam ser produtores de serotonina²⁶. Os TNEs dos tipos I e II menores que 2 cm e sem fatores de mau prognóstico podem ser acompanhados somente com anamnese, exame físico e EDA a cada 6-12 meses²⁴.

A cromogranina A sérica serve de fator prognóstico da doença, além de marcador da resposta ao tratamento quimioterápico³. Contudo, deve ser analisada de forma cautelosa devido à sua baixa especificidade e alteração com o uso de análogos da somatostatina e inibidores de bomba de prótons, por exemplo⁶.

Tendências

A presença de receptores para somatostatina nos TNEs tem sido utilizada como ponto de partida para o desenvolvimento de exames diagnósticos e novas formas terapêuticas. A cintilografia com octreotide marcado com índio radioativo foi aprimorada através da marcação deste com tecnécio, o que tornou o exame mais barato e rápido²⁵. Outra inovação recente é o uso do gálio, que pode ser captado nos aparelhos de emissão de pósitrons (PET e PET-CT) tornando-os capazes de evidenciar os locais onde há maior concentração de análogos da somatostatina. Dados recentes demonstraram superioridade indubitável deste método sobre a cintilografia com octreotide e provavelmente ele se tornará o novo padrão na detecção dos TNEs^{11,26}.

Os análogos da somatostatina também têm sido utilizados como carreadores de moléculas radioativas, capazes de realizar tratamento específico nas células neoplásicas dos tumores neuroendócrinos que expressam seus receptores, minimizando os efeitos colaterais e maximizando os resultados. Este método, contudo, só está disponível em centros especializados norte-americanos⁷.

Novos marcadores séricos que auxiliam no diagnóstico também têm sido estudados. A enolase sérica que é mais frequentemente liberada por tumores indiferenciados de

comportamento agressivo é um exemplo. A partir desses conhecimentos será possível escolher exames mais específicos para seguimento de cada histologia tumoral²⁴.

CONCLUSÃO

Os TNEs gástricos consistem em doença complexa que inclui diferentes subtipos com manejo e prognóstico distintos. A identificação correta do tipo clínico e do grau histológico permitem conduta individualizada. Estudos futuros vão ajudar a entender a biologia da doença e melhorar seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Abraham SC, Carney JA, Ooi A, Choti MA, Argani P. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 969-75.
2. Barchi LC, Jacob CE, Bresciani CJ, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer: time to change the paradigm. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Apr-Jun;29(2):117-20.
3. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkner S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):64-73.
4. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 24, 1305-20.
5. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1652.
6. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967.
7. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):368-72.
8. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74-87.
9. Dias AR, Pereira MA, Mello ES, Zilberstein B, Cecconello I, Ribeiro Junior U. Carnoy's solution increases the number of examined lymph nodes following gastrectomy for adenocarcinoma: a randomized trial. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):136-42.
10. Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1381.
11. Frilling A, Akerström G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Sep 14;19(5):R163-85.
12. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, et al. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009 Nov;16(11):3154-60.
13. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol*. 2008 Oct;159(4):475-82.
14. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1590-602.
15. Hung OY, Maithel SK, Willingham FF, Farris AB 3rd, Kauh JS. Hypergastrinemia, type 1 gastric carcinoid tumors: diagnosis and management. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):e713-5.
16. Jordan PH Jr, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):552-5.
17. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):548-54.
18. Liu Y, Uemura N, Xiao SD, Tytgat GN, Kate FJ. Agreement between endoscopic and histological gastric atrophy scores. *J Gastroenterol*. 2005 Feb;40(2):123-7.
19. Lupinacci RM, Dias AR, Mello ES, Kondo A. Minute type I gastric carcinoid with regional lymph node metastasis. *Int J Surg Pathol*. 2013 Apr;21(2):169-72.
20. Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Radiofrequency thermal ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8:322.
21. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1717-51.
22. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):61-72.
23. Nakata K, Aishima S, Ichimiya H, et al. Unusual multiple gastric carcinoids with hypergastrinemia: report of a case. *Surg Today*. 2010 Mar;40(3):267-71.
24. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine tumors NCCN guidelines. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

25. Nock B, Maina T. Tetraamine-coupled peptides and resulting (99m) Tc-radioligands: an effective route for receptor-targeted diagnostic imaging of human tumors. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(23):2655-67.
26. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-30.
27. Ooi A, Ota M, Katsuda S, Nakanishi I, Sugawara H, Takahashi I. An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocr Pathol* 1995; 6: 229-37.
28. Pereira MA, Dias AR, Faraj SF, et al. Carnoy's solution is an adequate tissue fixative for routine surgical pathology, preserving cell morphology and molecular integrity. *Histopathology.* 2015 Feb;66(3):388-97.
29. Pritchard DM. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):1380-3.
30. Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND et al., editors. WHO classification of tumors of the digestive system, Lyon 2010. ps13-14.
31. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Corbett CE, et al. Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;19(1):21-8.
32. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer.* 2005 Apr 15;103(8):1587-95.
33. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg.* 1984 Jan;147(1):25-31.
34. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):167-83.
35. Woodside KJ, Townsend CM Jr, Mark Evers B. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(6):742.
36. Yao JC, Hassan M, Phan A, 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(18):3063.
37. Zilberstein B, Malheiros C, Lourenço LG, et al. Brazilian consensus in gastric cancer: guidelines for gastric cancer in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 2013 Jan-Mar;26(1):2-6.