

Tumores endocrinos del estómago.

Análisis de 13 casos

Arturo Angeles-Angeles^{a*}^aDepartamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

Recibido: 9 de septiembre de 2004

Aceptado: 6 de diciembre de 2004

RESUMEN

Se presenta una serie de 13 casos de neoplasias endocrinas del estómago estudiadas en nuestra institución. Seis fueron hombres y 7 mujeres con edades que variaron de 33 a 77 años, con promedio de 57 años. Nueve casos correspondieron a carcinoides bien diferenciados y cuatro a carcinomas neuroendocrinos. De los carcinoides, tres fueron esporádicos y seis estuvieron asociados con gastritis atrófica. Estas dos formas de neoplasias tuvieron diferencias importantes: los asociados con gastritis atrófica, cursaron con hipergastrinemia, fueron pequeños y múltiples en cuerpo y fondo, bien diferenciados y se asociaron con metaplasia intestinal e hiperplasia de células G en antrum y de células ECL en cuerpo y fondo; todos tuvieron evolución clínica favorable. Los carcinoides esporádicos en cambio fueron tumores únicos, grandes, ubicados en antrum o cuerpo y dos de ellos fallecieron a consecuencia del tumor; eran tumores moderadamente diferenciados y ninguno se asoció con hiperplasia de células endocrinas. Todos fueron positivos para los marcadores endocrinos genéricos y focalmente positivos para alguno de los anticuerpos dirigidos contra hormonas específicas. Sólo en uno de los casos asociados con gastritis atrófica se detectaron anticuerpos anticélulas parietales; tres de ellos se asociaron con metaplasia intestinal extensa probablemente secundaria a infección por Helicobacter pylori. Los cuatro casos de carcinomas neuroendocrinos tuvieron un cuadro clínico similar a los adenocarcinomas gástricos usuales y correspondieron a tumores grandes poco diferenciados. Se concluye que los carcinoides asociados con gastritis atrófica tienen un excelente pronóstico, los carcinomas neuroendocrinos son neoplasias agresivas que causan la muerte de los pacientes y los carcinoides esporádicos tienen un pronóstico intermedio entre ambos extremos.

Palabras clave:

Carcinoid, estómago, carcinoma neuroendocrino, hiperplasia endocrina

SUMMARY

A Thirteen patients with primary endocrine neoplasm of the stomach were studied for 20 years. Six patients were male and 7 female with an age range of 33 to 77, mean age 57 years. Nine cases corresponded to well differentiated carcinoids and four to neuroendocrine carcinomas. Of the former, three were sporadic and six were associated with atrophic gastritis. These two forms of neoplasm showed important differences: those associated with atrophic gastritis had hypergastrinemia, all of the multiple small tumors confined to the corpus and fundus were well differentiated carcinoids associated with intestinal metaplasia and G cell hyperplasia in antrum and ECL cell hyperplasia in corpus and fundus. Tumors were clinically benign, with an excellent prognosis. All patients are currently alive with no evidence of neoplasm. In only one of these cases, antiparietal cell antibodies were documented; in three of them, extensive intestinal metaplasia probably due to Helicobacter pylori infection was found. In contrast, sporadic carcinoids were large isolated tumors originating in the antrum or corpus. Two patients died as a consequence of the neoplasm; all of them were moderately differentiated and in none of the cases we found evidence of endocrine hyperplasia. All were positive for generic endocrine markers and were focally positive to some of the specific hormone markers. All four neuroendocrine carcinomas had a clinical course similar to that of gastric adenocarcinomas and were poorly differentiated large tumors. We conclude that gastric carcinoids associated with atrophic gastritis have an excellent prognosis. On the other hand, neuroendocrine carcinomas have a very poor prognosis with fatal outcome of patients. Sporadic carcinoids have an intermediate prognosis.

Key words:

Carcinoid, stomach, neuroendocrine carcinoma, endocrine hyperplasia

Introducción

En el tubo digestivo se ha descrito gran variedad de células endocrinas que sintetizan y excretan diversas hormonas con funciones específicas principalmente digestivas. Se considera en la actualidad que a lo largo del tubo digestivo, hay mayor número y más diversidad de células

endocrinas que en algunos órganos endocrinos propiamente dichos como la hipófisis, la tiroides y las glándulas suprarrenales.

En el estómago las dos principales células endocrinas son las G, ubicadas en el antrum y productoras de gastrina, y las células ECL (por sus siglas en inglés: enterochromaffin-like) localizadas en el cuerpo y fondo, productoras principalmente de histamina.¹ La identificación precisa de las células ECL se

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Vasco de Quiroga 15, Colonia Tlalpan, México, D.F. CP 14000. Correo electrónico: angelar@avantel.net

hace con estudios ultraestructurales o indirectamente con la inducción farmacológica de la liberación de histamina por pentagastrina.² Se han identificado células D secretoras de somatostatina y en mucha menor proporción, células endocrinas de otros tipos.

En años recientes, con el advenimiento de las biopsias endoscópicas y la utilización de técnicas inmunohistoquímicas, han ocurrido cambios sustanciales en el conocimiento de los tumores endocrinos del estómago. Actualmente, se dividen en tres grupos principales:^{3,4}

- 1) Carcinoides bien diferenciados.
- 2) Carcinomas neuroendocrinos.
- 3) Carcinomas de células pequeñas.

Los carcinoides bien diferenciados son las neoplasias endocrinas más frecuentes del estómago y en general son de bajo potencial maligno. Los carcinomas neuroendocrinos son neoplasias poco diferenciadas, con comportamiento similar a los adenocarcinomas gástricos. Los carcinomas de células pequeñas son neoplasias muy poco frecuentes en el estómago, con características semejantes a los carcinomas de células pequeñas del pulmón.³

Desde el punto de vista de la célula de origen, en el estómago han sido bien caracterizadas las neoplasias de células G llamadas también gastrinomas, localizadas en el antro, y las neoplasias de células ECL o carcinoides, localizadas principalmente en el cuerpo y fondo. Estas últimas constituyen la gran mayoría de las neoplasias; los gastrinomas son neoplasias muy raras.^{1,3,4}

Rindi y cols,⁵ con base en las características clínico-patológicas de una serie grande de casos, han propuesto dividir a su vez a los carcinoides en tres grupos bien definidos:

- a) Asociados con gastritis atrófica.
- b) Asociados con síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (NEM).
- c) Esporádicos.

La mayor parte de las series publicadas provienen de países europeos sobre todo de Italia, y de algunas instituciones norteamericanas. Con el propósito de generar informa-

ción sobre lo que ocurre en nuestro medio, se revisaron las neoplasias endocrinas del estómago estudiadas en nuestra institución y se reunieron 13 casos cuyas características clínico patológicas se describen en este artículo.

Material y Métodos

Se revisaron 20 años (1980-2000) del archivo de patología quirúrgica del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y se seleccionaron los casos diagnosticados como neoplasias endocrinas del estómago. De cada uno de ellos se recabaron los siguientes datos clínicos: edad, sexo, síntomas principales, tiempo de evolución, determinaciones séricas hormonales, tipos de tratamiento y evolución. Se revisaron las laminillas y cuando fue necesario, se tomaron nuevos cortes de los bloques de parafina. Se hicieron tinciones histoquímicas de Grimelius y PAS y tinciones inmunohistoquímicas con el método ABC utilizando anticuerpos contra cromogranina (1:300 Dako), sinaptofisina (1:200 Dako), gastrina (1:1600 Dako) serotonina (1:80 Dako), somatostatina (1:150 Dako) y polipéptido pancreático (1:200 Dako).

Se utilizó la clasificación propuesta por Rindi y cols,⁵ para neoplasias endocrinas del estómago y aceptada por la Organización Mundial de la Salud.⁴

Resultados

Se identificaron en total 13 casos, de los cuales 6 fueron hombres y 7 mujeres con edades que variaron de 33 a 77 años, con promedio de 57 años. Las características principales se muestran en el cuadro I y los resultados de las tinciones inmunohistoquímicas en el cuadro II.

Del total de 13 casos, nueve correspondieron a carcinoides bien diferenciados y cuatro a carcinomas neuroendocrinos, dos de éstos asociados con un foco microscópico de adenocarcinoma de tipo intestinal. No tuvimos casos de carcinomas de células pequeñas.

Cuadro I. Tumores endocrinos del estómago. Características clínicas y morfológicas

Caso	Sexo	Edad	Localización	Diagnóstico	Mets	Hiperp. endo.	Seguim.
1	M	47	Cuerpo	Carcinoides múltiples	No	Si	VST
2	M	50	Antro	Ca neuroendocrino	Hígado	No	MCT
3	M	65	Cuerpo	Ca neuroendocrino	Ganglios, hígado	No	MCT
4	F	77	Antro	Carcinoide único	No	No	MCT
5	M	58	Fondo	Carcinoides múltiples	No	Si	VST
6	F	67	Cuerpo	Carcinoide único	Ganglio inguinal	No	MCT
7	F	57	Cuerpo	Ca neuroendocrino	Ganglio/peritoneo	No	MCT
8	F	57	Antro	Ca neuroendocrino	Tejido adiposo	No	MCT
9	M	69	Antro	Carcinoide único	No	No	VST
10	F	67	Cuerpo	Carcinoides múltiples	No	Si	VST
11	F	33	Cuerpo	Carcinoides múltiples	No	Si	VST
12	F	35	Cuerpo	Carcinoides múltiples	No	Si	VST
13	M	60	Cuerpo	Carcinoides múltiples	No	Si	VST

Mets: metástasis. Hiperp. Endo.: hiperplasia endocrina. Ca: carcinoma. Seguim: seguimiento. VST: vivo sin tumor. MCT: muerto con tumor

Cuadro II. Tumores endocrinos del estómago. Características inmunohistoquímicas

		Cromo	Sinapto	Gastrina	Somato	PP	Seroto
Caso	1	+	+	-	-	-	-
Caso	2	+	+	-	-	-	-
Caso	3	+	+	-	-	-	-
Caso	4	+	+	+	+	+	-
Caso	5	+	+	-	-	-	-
Caso	6	+	+	-	+	-	+
Caso	7	+	+	-	-	-	-
Caso	8	+	+	-	-	-	-
Caso	9	+	+	+	+	-	-
Caso	10	+	+	-	-	-	-
Caso	11	+	+	-	-	-	-
Caso	12	+	+	-	-	-	-
Caso	13	+	+	-	-	-	-

Cromo: cromogranina. Sinapto: sinaptofisina. Somato: somatostatina. PP: polipéptido pancreático. Seroto: serotonina.

De los nueve carcinoides, tres fueron esporádicos y seis estuvieron asociados con gastritis atrófica. No hubo casos asociados con síndromes de neoplasias endocrinas múltiples. A continuación se detallan las características principales de estos dos grupos y de los carcinomas neuroendocrinos.

Carcinoides esporádicos

De los tres casos, dos ocurrieron en el antro y uno en el cuerpo. Ninguno tuvo síndrome carcinoide ni de Zollinger-Ellison y todos dieron manifestaciones clínicas similares a los adenocarcinomas gástricos, esto es, los pacientes cursaron con pérdida de peso, ataque al estado general, vómito y hemorragia de tubo digestivo. En ninguno se hicieron determinaciones séricas hormonales porque el diagnóstico presuntivo era de adenocarcinoma. Los tres fueron tratados con gastrectomía total. Uno de ellos tenía metástasis en ganglios inguinales y murió a consecuencia del tumor dos años más tarde; otro falleció por metástasis cinco años más tarde y el tercero se perdió dos años después de operado.

Morfológicamente dos casos correspondieron a tumores de gran tamaño, ulcero-vegetantes que infiltraban hasta la serosa y el tercero fue un nódulo bien circunscrito (Figura 1); estaban formados por nidos o cordones de células pequeñas, homogéneas, de núcleos redondos, cromatina fina y citoplasma eosinófilo abundante, distribuidas en nidos separados por tabiques delgados de tejido conectivo vascularizado. El número de mitosis era escaso y no mostraban necrosis (Figura 2).

Ninguno de los casos estuvo asociado con hiperplasia de células endocrinas ni con gastritis atrófica. Los tumores antrales fueron positivos para Grimelius, cromogranina y sinaptofisina, focalmente para somatostatina y gastrina y uno de ellos de manera difusa para polipéptido pancreático. El tumor corporal



Figura 1. Carcinoide esporádico de límites precisos ubicado en el cuerpo gástrico.

fue fuertemente positivo para Grimelius, cromogranina y sinaptofisina y focalmente positivo para serotonina y somatostatina.

Carcinoides asociados con gastritis atrófica

Los seis casos asociados con gastritis atrófica tuvieron un cuadro clínico de dispepsia de largo tiempo de evolución y los carcinoides múltiples fueron hallazgos endoscópicos; en todos ellos se documentó hipergastrinemia. En dos se realizó gastrectomía total, en uno antrectomía y los tres restantes han sido tratados en forma conservadora con extirpación endoscópica de los tumores y medicamentos bloqueadores H2 e inhibidores de la bomba de protones, con control adecuado de su enfermedad. Todos los pacientes están vivos y sin actividad tumoral.

Todos estuvieron asociados con gastritis atrófica, cuatro de ellos con metaplasia intestinal extensa y uno con metaplasia intestinal focal; en uno de ellos se documentaron anticuerpos anticélulas parietales, en otros tres los anticuerpos fueron negativos y en los dos restantes no se investigó.

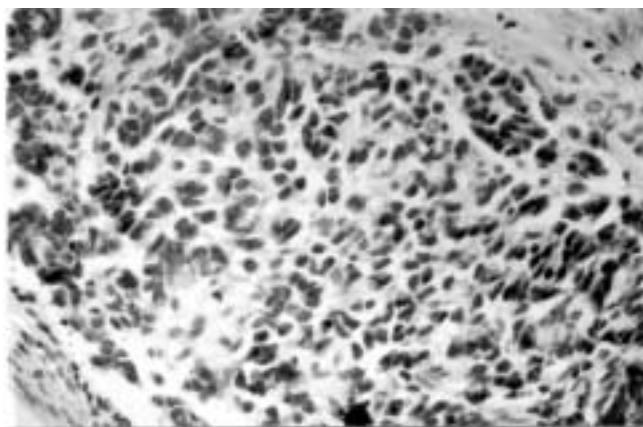


Figura 2. Fotomicrografía del caso anterior, (Figura 1). Nidos de células homogéneas, de núcleos hipercromáticos, sin necrosis. Algunas células tienen citoplasma abundante (x250).

En todos los casos se observó hiperplasia de células G del antro, documentada con anticuerpos antigastrina e hiperplasia de células ECL en el cuerpo y en el fondo con formación de múltiples microcarcinoides (Figura 3). En los tratados con gastrectomía total, se encontraron múltiples carcinoides en cuerpo y fondo, algunos de ellos polipoideos, que median hasta 1 cm de eje mayor, confinados a la mucosa en tres casos y a la submucosa en los otros tres. Había infiltración perineural pero no se observó permeación vascular (Figura 4). En uno de ellos se realizó un mapeo completo del estómago y se encontraron numerosos microcarcinoides que se esquematizan en la figura 5

Predominó el patrón sólido, con áreas focales tubulares. Las tinciones de Grimelius, cromogranina y sinaptotifisina fueron difusamente positivas (Figura 6). Los marcadores hormonales específicos utilizados fueron todos negativos. No se realizó estudio ultraestructural.

Carcinomas neuroendocrinos

Los cuatro casos mostraron un cuadro clínico similar a los adenocarcinomas gástricos usuales y fueron tratados con gastrectomía total. Las lesiones correspondieron a tumores ulcerados o vegetantes, de gran tamaño; tres de ellos infiltraban hasta la serosa y uno hasta la muscular externa. Todos tenían metástasis en ganglios, hígado, peritoneo o grasa perigástrica. Los tres fallecieron con actividad tumoral entre seis meses y dos años después de la cirugía.

Histológicamente eran poco diferenciados, con patrones trabecular, tubular y sólido, con mitosis abundantes, con múltiples zonas de necrosis (Figura 7). En dos de ellos se identificó un pequeño foco de adenocarcinoma de tipo intestinal. Las tinciones para mucinas fueron negativas, salvo en los focos de adenocarcinoma. Las tinciones de Grimelius, cromogranina y sinaptotifisina resultaron focalmente positivas; los marcadores con hormonas específicas fueron todos negativos.

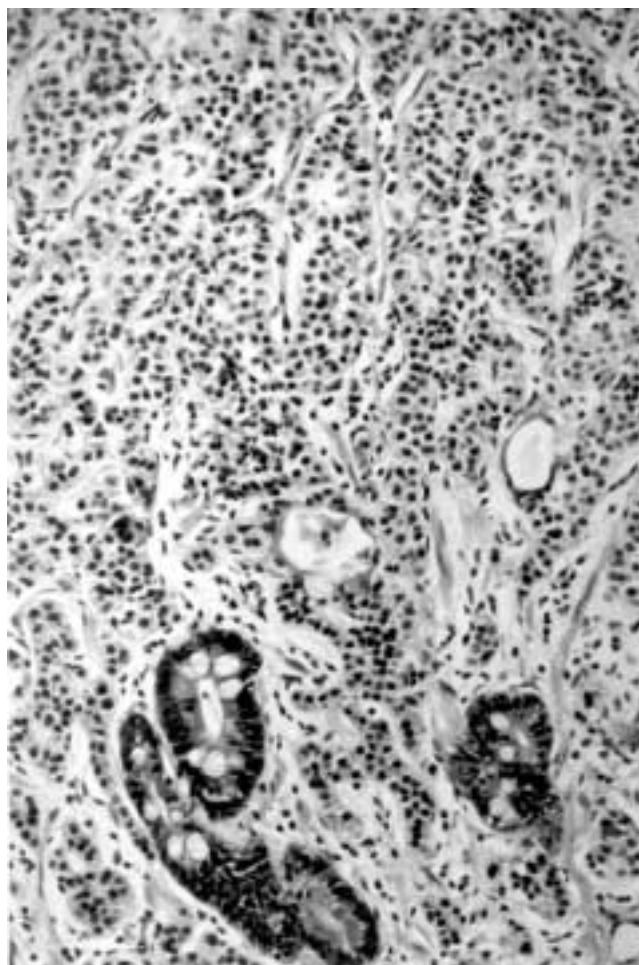


Figura 3. En la porción inferior se observan algunas glándulas con metaplasia intestinal. En el resto de la microfotografía hay grupos de células endocrinas que ocupan la lámina propia (x125).

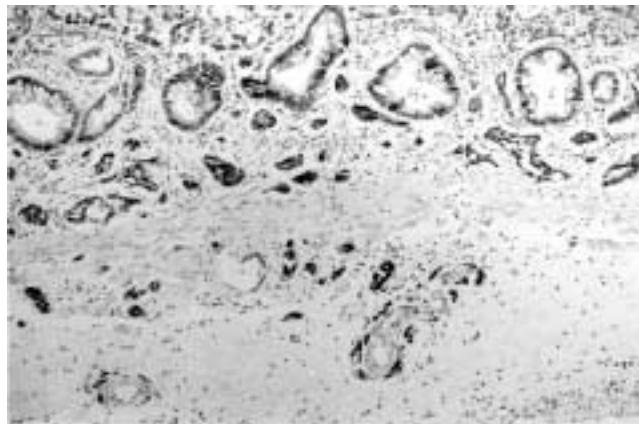


Figura 4. Con la inmunotinción de cromogranina se observan grupos pequeños de células endocrinas que infiltran espacios perineurales de la submucosa. Las glándulas de la porción superior muestran metaplasia intestinal (x100).

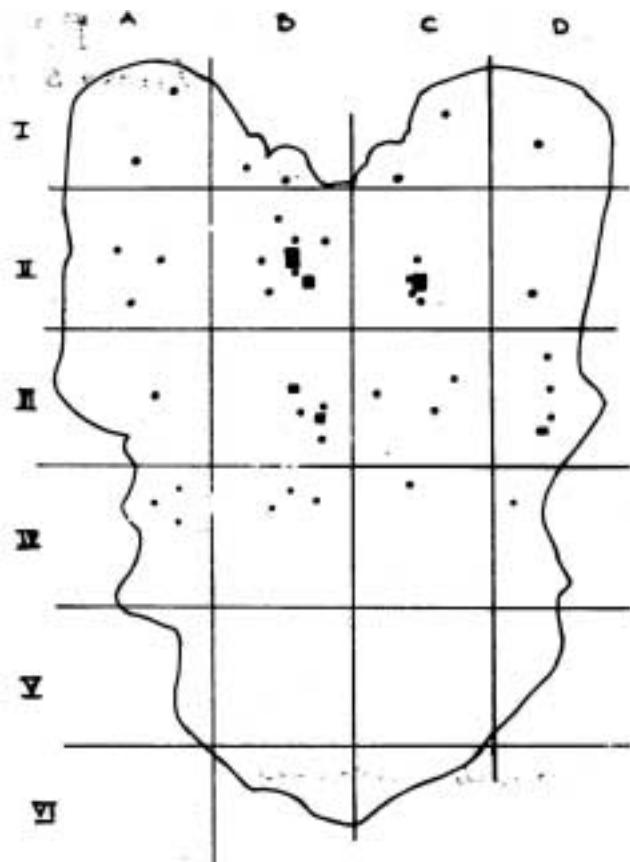


Figura 5. Esquema de uno de los casos de carcinoides asociados con gastritis atrófica. Los puntos negros y los cuadros señalan los sitios donde se encontraron carcinoides, todos en cuerpo y fondo.

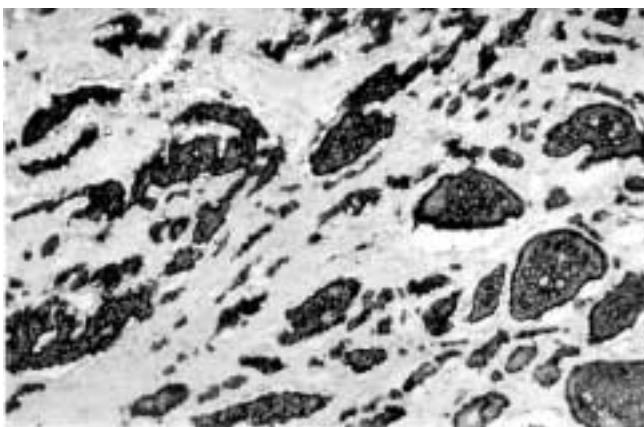


Figura 6. Tinción de sinaptofisina intensamente positiva en uno de los carcinoides (x100).

Discusión

De acuerdo con series que reúnen gran número de casos de neoplasias endocrinas del tubo digestivo, éstas se presentan en orden de frecuencia en intestino delgado, apéndice cecal, colon, estómago y esófago.⁶

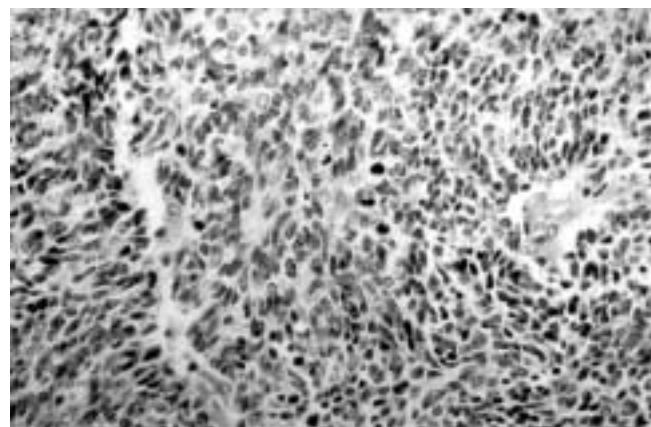


Figura 7. Carcinoma neuroendocrino. Neoplasia poco diferenciada con abundantes mitosis (x250).

Hace algunos años se aceptaba que la incidencia de carcinoides gástricos era de 0.002 a 0.1 por 100,00 habitantes y constituía de 2 a 3% de los tumores endocrinos gastrointestinales.⁶ Con el advenimiento de biopsias endoscópicas, la frecuencia se ha elevado hasta alcanzar cifras de entre 11 y 41 % de todos los carcinoides gastrointestinales.¹ De hecho, en nuestra institución son más frecuentes las neoplasias endocrinas del estómago (alrededor de la tercera parte) que las del apéndice e íleon terminal. A ello probablemente contribuya que en este hospital, se estudia un número grande de pacientes con gastritis atrófica y a que se realizan proporcionalmente pocas appendicectomías (como es bien sabido, buen número de carcinoides apendiculares son hallazgos en apéndices extirpados por apendicitis).⁶

Los carcinoides y los carcinomas neuroendocrinos representan casi la totalidad de las neoplasias endocrinas del estómago. Los carcinomas de células pequeñas son excepcionales e incluso muchos autores, por sus características clínico-patológicas, los separan del grupo de los tumores endocrinos habituales. En nuestra serie no hubo casos de carcinomas de células pequeñas.

Los dos grupos principales de carcinoides del estómago son los asociados con gastritis atrófica y los esporádicos. Existen diferencias importantes en estos dos grupos que a continuación se describen:

En los primeros, la gastritis atrófica puede estar condicionada por anemia perniciosa o por infección por *Helicobacter pylori* (*H pylori*); en el primer caso, los anticuerpos anticélulas parietales producen atrofia de la mucosa oxíntica y en el segundo, la gastritis asociada con *H pylori* puede llevar a atrofia gástrica; la hipoclorhidria resultante, con disminución del pH del contenido gástrico es un estímulo para que las células G del antro aumenten la secreción de gastrina; esta última, además de estimular a las células parietales para que incrementen la producción de ácido, tiene un efecto trófico sobre las células ECL del cuerpo y fondo. Si el estímulo persiste por tiempo prolongado, se produce hiperplasia de células G, hipergastrinemia e hiperplasia de células ECL, lo que puede conducir, después de un tiempo muy prolongado a tumores de células ECL o carcinoides. De hecho, en ratas

con hipergastrinemia inducida farmacológicamente, se desarrollan múltiples carcinoides en cuerpo y fondo.⁸ Los tumores en estas condiciones son usualmente múltiples y están asociados tanto a hiperplasia de células G del antró como a hiperplasia de células ECL del cuerpo y fondo. Generalmente son de muy lenta evolución, de baja potencialidad maligna y remiten con la antrectomía pues en esta forma se elimina la fuente de gastrina.⁸⁻¹¹

En contraste, los tumores esporádicos son habitualmente únicos, no se asocian con hiperplasias endocrinas ni con atrofia gástrica, son biológicamente más agresivos y no remiten con antrectomía. Esto es, esta variante de carcinoides, comparte más características con los adenocarcinomas y los carcinomas neuroendocrinos que con los carcinoides asociados con gastritis atrófica.⁹⁻¹²

Los carcinoides asociados con síndromes de NEM suelen ser múltiples y se asocian con gastropatía hipertrófica. Algunas series han informado mayor agresividad que la que muestran los carcinoides asociados con gastritis atrófica.¹³

De las tres variantes descritas de carcinoides, la asociada con gastritis atrófica es la más frecuente (74%), la asociada con NEM representa 6% y las formas esporádicas alrededor de 13%.⁴

En la serie que aquí se presenta, los carcinoides asociados con gastritis atrófica tuvieron características clínico-patológicas idénticas a las informadas en la literatura, esto es, fueron de lenta evolución, no dieron metástasis y se curaron con gastrectomía, antrectomía o tratamiento médico. Por otra parte, como era de esperarse, los carcinoides esporádicos y más aún los carcinomas neuroendocrinos tuvieron una conducta mucho más agresiva. En las publicaciones italianas se menciona que los carcinoides asociados con gastritis atrófica sólo excepcionalmente producen metástasis, en tanto que en los carcinoides esporádicos la frecuencia de metástasis es de alrededor de 70% y en los carcinomas neuroendocrinos rebasa 80%.^{4,5,9,12} La separación morfológica entre estas dos últimas variantes puede ser difícil; en términos generales puede decirse que las diferencias son de grado y que los carcinoides conservan el patrón endocrino, tienen menos atipia celular, menos mitosis y menos necrosis, en tanto que los carcinomas neuroendocrinos son más pleomórficos, adquieren patrones muy variados, tienen alto número de mitosis y presentan necrosis frecuente.¹²

Se detectaron sin embargo, tres diferencias importantes en relación con otras series:

- A. Frecuencia relativamente alta de carcinomas neuroendocrinos: 23%. Todos éstos tuvieron un cuadro clínico semejante a los adenocarcinomas gástricos y, al igual que en la mayoría de nuestros casos de adenocarcinoma, los pacientes se presentaron en etapas avanzadas de su enfermedad. Seguramente esto contribuyó al pronóstico desfavorable.
- B. Del grupo de carcinoides, no tuvimos casos asociados con NEM. Ello a pesar de que en nuestra institución hemos observado un buen número de casos de síndromes de NEM de todas las variantes.
- C. De los asociados con GA, sólo en uno se documentó gastritis autoinmune con niveles elevados de anticuerpos anticélulas parietales; cuatro estaban asociados con metaplasia intestinal extensa y, aunque no se documentó

la presencia de *H pylori*, es probable que este microorganismo haya desempeñado un papel importante en la gastritis inicial, con el desarrollo ulterior de la atrofia. Como se ha documentado, cuando en una gastritis se desarrolla metaplasia intestinal, *H pylori* migra a las porciones proximales del estómago y finalmente desaparece, debido a que requiere de un medio ácido para sobrevivir.¹⁴ En la literatura se menciona que los carcinoides asociados con gastritis atrófica son en su mayor parte de etiología autoinmune, y en ellos, la atrofia está condicionada por la presencia de anticuerpos anticélulas parietales; se refiere que en pacientes con anemia perniciosa, la prevalencia de carcinoides es de 2-9%.¹¹

Desde el punto de vista morfológico en la variedad asociada con gastritis atrófica, uno de los problemas es la distinción entre microcarcinoides e hiperplasia de células endocrinas. No existe acuerdo unánime sobre los parámetros morfológicos que permiten tal distinción e incluso algunos autores consideran que se trata de la misma lesión en distinta etapa evolutiva, esto es, que las lesiones se inicien como hiperplasia simple de células endocrinas y de ahí evolucionan a hiperplasia lineal, hiperplasia micronodular, hiperplasia adenomatoides, microcarcinoides y finalmente a carcinoides invasores.^{3,10} Nuestros casos fueron considerados carcinoides porque median alrededor de 1 cm, infiltraban la capa muscular de la mucosa, y se extendían en la mayoría de los casos a la submucosa. Todos estuvieron asociados con diversas formas de hiperplasia de células endocrinas en cuerpo y fondo gástricos.

Los gastrinomas o tumores de células G constituyen, en las series grandes, menos de 1% de los tumores endocrinos de este órgano.¹⁵ En nuestra serie, en dos casos hubo positividad para gastrina pero de manera muy focal, y no se documentó hipergastrinemia, por lo que no los denominamos gastrinomas. En los casos en que hubo hipergastrinemia, ésta fue debida a hiperplasia de células G del antró en la variante asociada con gastritis atrófica.

En relación con los carcinomas neuroendocrinos, desde el punto de vista morfológico se confunden con adenocarcinomas poco diferenciados y son indispensables las tinciones histoquímicas para mucinas y las tinciones inmunohistoquímicas endocrinas para precisar el diagnóstico.^{15,16} En nuestros casos, el diagnóstico se basó en la morfología de nidos y cordones sólidos, la positividad para Grimelius y cromogranina y la negatividad para tinciones de moco.

Sin embargo, es necesario reunir un mayor número de casos para obtener conclusiones definitivas sobre el comportamiento de estas neoplasias en nuestro medio.

Referencias

1. Lechago J. Avances en la patología endocrina del tracto digestivo. Patología 1994;32:255-67.
2. Roberts LJ, Bloomgarden ZT, Mamey SR, Rabin D, Gates JA. Histamine release from gastric carcinoid provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin. Gastroenterology 1983;54:272-275.
3. Angeles Angeles A. Hiperplasias y neoplasias endocrinas del estómago. En: Angeles Angeles A. Biopsia Endoscópica de tubo digestivo. México: Angeles Editores 2002.

4. **Cappela C, Solcia E, Sabin LH, Arnold E.** Endocrine Tumors of the stomach. En: Hamilton SR, Altonen LA. WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of the Digestive System. IARC Press. Lyon 2000:53-57.
5. **Rindi G, Ombretta L, Cornaggia M, Capello C, Solcia E.** Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
6. **Godwin JD.** Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases, *Cancer* 1975;38:560-9.
7. **Sjoblom SM.** Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:779-787.
8. **Larsson H, Carlsson E, Mattson H, et al.** Plasma gastrin and gastric enterochromaffinlike cell activation and proliferation. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology* 1986;90:391-399.
9. **Solcia E, Bordi C, Cappella C, Creutzfeld W, Dayal D, Dayan AD, et al.** Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 1988;41:185-200.
10. **Müller J, Kirchner T, Müller-Hermelink HK.** Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A. *Am J Surg Pathol* 1987;11:909-917.
11. **Borch K.** Atrophic gastritis and gastric carcinoid tumors. *Ann Med* 189;21:291-7.
12. **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;116:532-542.
13. **Bordi C, Falchetti A, Azzoni C, D'Adda T, Canavese G, Guariglia A, et al.** Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1075-1082.
14. **Genta RM, Graham DY.** Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori: a topographic study of H pylori density and distribution. *Gastointest Endosc* 1994;40:342-345.
15. **Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E.** Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-172.
16. **Rappel S, Altendorf-Hofmann, Stolte M.** Prognosis of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1995;56:455-462.

