

CIENCIAS QUIRÚRGICAS

Tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático. Estudio multicéntrico**Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. A multicentric study**

Nélcido Luis Sánchez García^I, Licet González Fabián^{II}, Olga Marina Hano García^{III}, Elsa Francisca García Bacallao^{IV}, Mirta Infante Velásquez^V, Julio Jesús Jiménez Galainena^{VI}, Carlos Domínguez Álvarez^{VII}

^IEspecialista Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista Primer Grado en Gastroenterología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Aspirante a investigador. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. nelcidosg@infomed.sld.cu

^{II}Especialista Segundo Grado en Anatomía Patológica. Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. lissetglezf@infomed.sld.cu

^{III}Especialista Segundo Grado en Gastroenterología. Máster en Nutrición Clínica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. olga.hano@infomed.sld.cu

^{IV}Especialista Segundo Grado en Gastroenterología. Máster en Educación Médica Superior. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. egarcia@infomed.sld.cu

^VDoctor en Ciencias. Especialista Segundo Grado en Gastroenterología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. minfante@infomed.sld.cu

^{VI}Especialista Segundo Grado en Anatomía Patológica. Investigador Agregado. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba. julio.jimenez@infomed.sld.cu

^{VII}Especialista Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba. telepatol@hha.sld.cu

Cómo citar este artículo:

Sánchez García NL, González Fabián L, Hano García OM, García Bacallao EF, Infante Velásquez M, Jiménez Galainena JJ, Domínguez Álvarez C, et al. Tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático. Estudio multicéntrico. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Dic 20];16(6):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2040>

Recibido: 22 de mayo de 2017.

Aprobado: 30 de octubre de 2017.

RESUMEN

Introducción: Los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático constituyen un grupo infrecuente de neoplasias, de diagnóstico tardío y tratamiento complejo.

Objetivo: Caracterizar clínica, macroscópica e histopatológicamente los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático.

Material y Método: Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, con 54 pacientes con diagnóstico histopatológico de estas neoplasias, confirmados por inmunohistoquímica, diagnosticados en el Instituto de Gastroenterología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y el Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el período 2008-2014.

Resultados: El sexo femenino (66,7%) y el grupo de edad de 50-69 años (48,1%), fueron los más frecuentes. La manifestación clínica más reportada fue el dolor abdominal (87%), seguido de las diarreas (16.7%), y del íctero (14.8%). Los tumores fueron más frecuentes en intestino

delgado (31,5%) y páncreas (27,8%). La lesión endoscópica polipoidea se observó en 88,9% de los pacientes. La mayoría de los tumores midieron menos de 2 cm. Los tumores grado 1 y 2 tuvieron igual comportamiento en cuanto a frecuencia (40.7%). No hubo asociación estadísticamente significativa entre la localización del tumor, el tamaño y el grado histológico.

Conclusiones: Predominó el sexo femenino y el grupo de edad de 50-69 años, el síntoma clínico más frecuente fue el dolor abdominal, las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en intestino delgado y páncreas, con un predominio de la forma polipoide como patrón endoscópico y menores de 2 cm. No hubo asociación entre la localización anatómica, el tamaño de la lesión y la clasificación histopatológica.

Palabras claves: Tumores neuroendocrinos, tracto gastroenteropancreático, manifestaciones clínicas, características de las lesiones, localización, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract is an infrequent group of neoplasias of late diagnosis, and complex treatment.

Objective: To characterize tumors of the gastroenteropancreatic tract clinically, macroscopically, and histopathologically.

Material and method: A cross-sectional descriptive observational study of 54 patients with a histopathological diagnosis of these neoplasias was conducted, confirmed by immunohistochemistry, and diagnosed in the

Institute of Gastroenterology, the National Institute of Oncology and Radiobiology, and “Hermanos Ameijeiras” Clinical and Surgical Hospital during the period 2008-2014.

Results: The female sex (66,7%), and the 50-69 age group (48,1%) were the most frequent ones. The most reported clinical manifestation was abdominal pain (87%), followed by diarrhea (16.7%), and icterus (14.8%). The tumors were more frequently located in the small intestine (31,5%), and the pancreas (27,8%). Polypoidal endoscopic lesion was observed in 88,9% of the

patients. Most of the tumors were smaller than 2 cm. Degree 1 and 2 tumors had the same behavior with regard to frequency (40.7%). There was no significant statistical association among localization of the tumor, size, and histological degree.

Conclusions: The female sex and the 50-69 age group predominated in the study; the most frequent clinical symptom was abdominal pain; the lesions were more frequently localized in the small intestine and the pancreas, with a

predominance of polypoid form as endoscopic pattern, and tumors smaller than 2 cm. There was no association among anatomic localization, size of the lesion, and histopathological classification.

Keywords: neuroendocrine tumors, gastroenteropancreatic tract, clinical manifestations, characteristics of the lesions, localization, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del tubo digestivo constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que se originan en las células embrionarias del intestino, que comparten un genotipo común e inmunorreactividad para los marcadores neuroendocrinos.¹

Estos tumores eran nombrados anteriormente carcinoides, término que significaba un comportamiento mucho más benigno que los carcinomas. Algunos de ellos producen una variedad de hormonas y aminas que provocan distintos síndromes clínicos (tumores funcionantes).² Constituyen de 2 a 5% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal. La mayoría son asintomáticos y se descubren generalmente durante un estudio endoscópico

que se realiza casi siempre por otra causa.³ Su diagnóstico se establece con relativa facilidad mediante microscopia de luz e inmunohistoquímica (IHQ).

De acuerdo con el índice de proliferación celular (Ki-67) y el conteo de mitosis, se puede identificar el potencial maligno de estas lesiones y de producir metástasis.⁴ Estas características, junto a la presencia o no de invasión vascular, cambios biomoleculares tumorales, presencia de receptores de somatostatina y detección de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A (en tejidos y sangre periférica), son variables imprescindibles para su categorización.

OBJETIVO

En este trabajo se presenta una serie de casos con TNE del tracto gastroenteropancreático que fueron identificados a partir de estudios endoscópicos y/o quirúrgicos con el objetivo de

describir sus características demográficas, clínicas, localización y hallazgos macroscópicos e histopatológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo

de corte transversal que incluyó los registros de

54 pacientes que fueron diagnosticados con TNE del tracto gastroenteropancreático en tres centros de referencia nacional en La Habana, Cuba: Instituto de Gastroenterología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, y Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el período de enero de 2008 a diciembre de 2014.

De todos los pacientes estuvo disponible la información clínica, los resultados de los estudios endoscópicos (endoscopia superior, colonoscopia o enteroscopia), de los estudios imagenológicos (ecografía y tomografía multicorte) y la histología.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, manifestaciones clínicas que indujeron la realización del proceder endoscópico o quirúrgico. Características endoscópicas de la lesión: polipoide, pliegues engrosados, ulcerados y de crecimiento circunferencial, tamaño de la lesión, localización anatómica según la región del tracto gastrointestinal (TGI) en que se encontraron ubicadas las lesiones. Se utilizó el

RESULTADOS

La serie quedó constituida por 54 pacientes, la mayoría mujeres (n=36; 66,7%) y 18 hombres (33,3%). La media de la edad fue de 53,49 años. El grupo de edad más frecuentemente afectado fue de 50 a 69 años (48,1%).

El síntoma más frecuente que llevó a la indicación del estudio endoscópico fue el dolor abdominal (n=47; 87%), seguido de las diarreas (n=9; 16,7 %) y el íctero (n=8; 14,8%). En 6 pacientes (11,1%) se presentaron manifestaciones dependientes de las metástasis. El mayor número de los tumores neuroendocrinos se observó en intestino

diagnóstico histopatológico que se hizo tras la obtención de muestras para biopsias o la resección del tumor (endoscópica o quirúrgica). Se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2010,5 basados en el índice de proliferación (Ki-67) e índice mitótico: grado 1: menos de 2 mitosis por 10 campos de gran aumento (cga) y/o índice de proliferación $Ki\ 67 \leq 2\%$ (1cga = 2mm²); grado 2: 2-20 mitosis por 10 cga y/o $Ki\ 67=3-20\%$ y grado 3: más de 20 mitosis por 10 cga y/o $Ki\ 67$ mayor del 20%. Los datos obtenidos fueron analizados con técnicas de estadísticas descriptivas.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentaje, mientras que para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central. Todos los pacientes expresaron su consentimiento para la realización de los estudios endoscópicos respectivos y el protocolo de esta investigación fue revisado y aprobado por el Consejo Científico del Instituto de Gastroenterología.

delgado (17 pacientes; 31,5%), seguidos de los de páncreas (15 pacientes; 27,8%) y estómago (11 pacientes; 20,4%). Se encontró que en los casos con localización intestinal predominó la presencia de dolor abdominal y diarreas; en los tumores pancreáticos fue más frecuente el dolor abdominal y la presencia de íctero y en estómago predominó el dolor abdominal. En el intestino grueso, el tumor se manifestó con dolor abdominal, diarreas y hemorragia digestiva baja fundamentalmente. Los tumores de apéndice se caracterizaron por el dolor.

A la endoscopia, las lesiones presentaron

principalmente un aspecto polipoide (88,9%), seguidas de las que se mostraron como pliegues engrosados (5,56%).

El tumor localizado en esófago tuvo un tamaño de 1-2 cm. En el estómago fueron más frecuente las lesiones menores de 1 cm (54.3%) y en el páncreas predominaron los mayores de 2 cm. En intestino delgado 41,2% fueron menores de 1cm y 47% mayor de 2 cm. En el colon y recto casi la totalidad de los pacientes tuvo lesiones menores

de 2 cm.

Desde el punto de vista histopatológico, se observó similitud en la totalidad de casos con lesiones grado 1 y grado 2 (22 pacientes, 40,7%). En el intestino delgado fueron más frecuentes las grado 2 (47,1%), seguidas de las de grado 1 (35,3%). En el estómago y el páncreas tuvieron una distribución similar, mientras que en colon y recto la mayoría de las lesiones fueron grado 1. Esta información se presenta en la Tabla.

Tabla. Distribución de pacientes según la localización anatómica y el grado de actividad histológica del tumor

Localización Anatómica	Clasificación de la actividad histopatológica						Total
	Grado 1		Grado 2		Grado 3		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Esófago	0	0	1	100	0	0	1
Estómago	4	36.4	4	36.4	3	27.3	11
Intestino Delgado	6	35.3	8	47.1	3	17.4	17
Apéndice Cecal	2	66.7	1	33.3	0	0	3
Colon y Recto	4	57.1	1	14.3	2	28.6	7
Páncreas	6	40.0	7	46.7	2	13.3	15
Total	22	40.7	22	40.7	10	18.5	54

DISCUSIÓN

Los resultados de estas observaciones sugieren que este tipo de lesiones no son tan infrecuentes en nuestro medio, donde se muestran con un patrón epidemiológico y clínico similar a los descritos en otras partes del mundo. La literatura internacional los señala con una frecuencia de aparición mayor en la adultez, con un máximo de incidencia posterior a los 50 años y predominio en el sexo femenino, tal como se observó en esta serie.⁶⁻⁸

Estas lesiones pueden pasar inadvertidas durante largos períodos de tiempo o expresarse por diversos síntomas. Su aparición guarda relación con el sitio en que se encuentren, el

carácter funcionante del tumor o la presencia de metástasis. En esta serie se observó esa correspondencia, sobre todo con la localización anatómica de la lesión. Existen reportes en la literatura de casos que se presentan como hemorragia digestiva,^{9,10} diarreas o síntomas bajos,¹¹ masas palpables al examen físico,¹² íctero obstructivo¹³ o por síntomas de las metástasis.¹⁴

En una revisión hecha al registro de los tumores neuroendocrinos en los Estados Unidos, en el que cuantifican exclusivamente los tumores de origen gastrointestinal se observó que la localización más frecuente fue el intestino

delgado, similar a la reportada en este estudio.¹⁵ Otra investigación realizada en ese país refiere que en las últimas cinco décadas se ha demostrado un aumento de la incidencia de estas neoplasias en estómago y recto, con disminución en la localización apendicular.¹⁶ En los países asiáticos, por el contrario, se ha observado, que son más frecuentes en el recto (55%).^{17,18}

Se ha podido precisar que la apariencia endoscópica más frecuente de estos tumores en la luz intestinal es la polipoidea.¹⁹ Se han reportado casos con engrosamiento difuso de los pliegues gástricos, múltiples erosiones y ulceraciones.²⁰

El tamaño de los TNE constituye un elemento que se ha relacionado con su posible potencial de malignidad, pero no constituye por sí solo un factor pronóstico en la evolución de estos pacientes. En la presente investigación fueron ligeramente más frecuentes los tumores mayores de 2 cm, lo que podría explicarse porque la sensibilidad de la TAC para detectar pequeñas tumoraciones pancreáticas es de 70-80%, y se reduce para tumores de menos de 1 cm.

En una investigación realizada por García-Carbonero y otros en España se reporta que 15,8% de los pacientes estudiados pertenecían al grado 1, según la clasificación de la OMS, seguido de 13,5% de pacientes en un grado 2, teniendo en cuenta que dicho estudio utilizó el índice de proliferación celular Ki-67.²¹ Win, por su parte,²² reporta casos en los grados 1 y 2.

Yang y otros refieren que a nivel del páncreas los tumores neuroendocrinos suelen ser de grados 1 y 2, y que los carcinomas neuroendocrinos grado

3 de la OMS son muy infrecuentes, similar a lo observado en este estudio. Este autor comprobó su repercusión sobre el pronóstico.^{23,24}

A nivel de duodeno los tumores neuroendocrinos suelen presentar manifestaciones precoces por la infiltración local, y en menor número de casos por los péptidos secretados. De estos últimos destacan los gastrinomas, que suelen ser grado 2 (entre 2 y 20% de índice proliferativo Ki 67), lo cual coincide con la presente investigación.^{13,25,26}

En el esófago, los tumores neuroendocrinos grado 1 (TNE G1) son infrecuentes, representando 0,02% de todos los cánceres de esófago. Es en esta zona proximal del tubo digestivo donde se dan con mayor frecuencia las formas de carcinoma neuroendocrino, (TNE G3) sobre todo el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.²⁷

Los tumores neuroendocrinos de colon son infrecuentes, aunque está aumentando la incidencia en el ciego. No suelen dar síntomas precoces, por lo que 50% se diagnostican en estadio avanzado (grado 2-3).¹¹

Es importante en pacientes con diagnóstico de estas neoplasias, la actuación según protocolos²⁴ y conocer que existen indicaciones terapéuticas que deben decidirse más allá de la conducta quirúrgica.^{28,29}

Limitaciones del Estudio

Es de señalar que las fuentes de esta información fueron los informes endoscópicos e histológicos, aspecto que pudiera ser fuente de sesgos al no poderse explorar de forma exhaustiva, personalizada y en función de los objetivos específicos de la investigación estos aspectos.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, el sexo femenino y el grupo de edad de 50-69 años fueron los más frecuentes, siendo el síntoma clínico predominante el dolor abdominal, las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en intestino delgado y páncreas, con un predominio de la forma polipoide como patrón endoscópico. La

mayoría de las lesiones fue menor de 2 cm de tamaño. Se observó similar comportamiento entre los tumores neuroendocrinos grado 1 y 2 desde el punto de vista histopatológico. No hubo asociación entre la localización anatómica, el tamaño de la lesión y la clasificación histopatológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2016 May[consultado 12 de dic de 2016];140(5):437-48. Disponible en: www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2015-0314-RA
2. Eriksson B, Oberg K. Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors. Acta Oncol. 1991; 30(4):477-83.
3. Boutzios G, Kaltsas G. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. Front Horm Res [Internet]. 2015[consultado 12 de dic de 2016]; 44:40-57 pp. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/382053>
4. Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita S, Ichikawa K, Mitomi H, Ohno K, et al. Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence. Diagn Pathol [Internet]. 2013 Abr[consultado 12 de dic de 2016] 22; 8:65 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649937>
5. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2004 Abr[consultado 4 de nov de 2016]; 1014:13-27 pp. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1294.002/full>
6. Uccella S, Sessa F, La Rosa S. Diagnostic Approach to Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. Turk Patoloji Derg [Internet]. 2015[consultado 4 de nov de 2016]; 31 Suppl 1:113-27 pp. Disponible en: <http://www.turkipath.org/pdf.php?id=1752>
7. Singh S, Asa SL, Dey C, Kennecke H, Laidley D, Law C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. Cancer Treat Rev [Internet]. 2016 Jun [consultado: 12 de dic de 2016]; 47:32-45 pp. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737216300214>
8. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, Andrade AC, Osvaldt AB, Quidute AR, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. Ecancermedicallscience [Internet]. 2017[consultado 22 feb 2017]; 11:716 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295846/>
9. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Hernández-Martínez S, Reyes-Cabello EA, Ramírez-Monterrubio L, et al. Hemorragia gastrointestinal de origen oscuro secundaria a

infiltración duodenal de tumor neuroendocrino pancreático no funcional diagnosticada por cápsula endoscópica; informe de un caso. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2011 Oct-Dic [consultado 4 nov 2016]; 76(4):370-4 pp. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/hemorragia-gastrointestinal-origen-oscuro-secundaria/articulo/X0375090611839022/>

10. Yuyong T, Yinghuan D, Deliang L, Jirong H. Gastric neuroendocrine tumor presenting with gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2016 Feb[consultado 12 de dic de 2016]; 108(2):108-9 pp. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

[01082016000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

11. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010; 39(6):767-74.

12. Copo Jorge JA, Sardiñas Ponce R. Tumor pancreático no funcionante en paciente de 18 años. *Rev Cubana Cir* [Internet]. 2015[consultado 12 de dic de 2016]; 54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000300008&nrm=iso

13. Slavik T, du Plessis J, Sparaco A, van der Merwe SW. Duodenal gastrointestinal stromal tumor with epithelioid and neural features mimicking a primary pancreas head neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2014; 43(3):482-3.

14. Martínez J, Besa S, Arab JP, Quintana JC, Regonesi C, Huete A, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumor with unresectable liver metastases: an example of multimodal therapeutic approach. *Ann Hepatol* [Internet]. 2015 Sep-Oct[consultado 4 de nov de 2016]; 14(5):752-5 pp. Disponible en: <http://www.annalsofhepatology.com/revista/numer>

[os/2015/HP155-18-](http://www.annalsofhepatology.com/revista/numer)

[Gastrointestinal%20\(FF_280715m\)_PROTEGIDO.pdf](http://www.annalsofhepatology.com/revista/numer)

15. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997; 79(4):813-29.

16. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* [Internet]. 2003 Feb [consultado 4 de nov de 2016]. 97(4):934-59 pp. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11105/full>

17. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Feb[consultado 12 de dic de 2016]; 45(2):234-43 pp. Disponible en:

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-009-0194-8>

18. Ito T, Hijioka S, Masui T, Kasajima A, Nakamoto Y, Kobayashi N, et al. Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan. *J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Ene [consultado 22 de feb de 2017]; 52(1):9-18 pp. Disponible en:

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-016-12509>

19. Rodrigues Â, Castro-Poças F, Pedroto I. Neuroendocrine Rectal Tumors: Main Features and Management. *Port J Gastroenterol* [Internet]. 2015[consultado 4 de nov de 2016]; 22:213-20 pp. Disponible en:

http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2341-45452015000500007&nrm=iso

20. Salyers WJ, Vega KJ, Munoz JC, Trotman BW, Tanev SS. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2014 Ago [consultado 12 de dic de 2016]; 6(8):301-10 pp. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133797/>

21. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Sep[consultado 4 de nov de 2016]; 21(9):1794-803 pp. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdq022>
22. Wang Z, Li W, Chen T, Yang J, Luo L, Zhang L, et al. Retrospective analysis of the clinicopathological characteristics of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Exp Ther Med* [Internet]. 2015 Sep [consultado 12 de dic de 2016]; 10(3):1084-8 pp. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4533220/>
23. Yang F, Yu X, Bao Y, Du Z, Jin C, Fu D. Prognostic value of Ki-67 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Huashan experience and systematic review of the literature. *Surgery* [Internet]. 2016 Abr [consultado 4 de nov de 2016]; 159(4):1023-31 pp. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S039606015008892>
24. Varas M, Gornals J, Prieto JL, Iglesias-García J, Grupo de trabajo de Ultrasonografía Endoscópica de la S. Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2012 Feb[consultado 12 de dic de 2016]; 104(1):29-32 pp. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082012000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Ohtake S, Kobayashi N, Kato S, Kubota K, Endo I, Inayama Y, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor resembling a pancreatic neuroendocrine tumor in a patient with neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2010 Sep[consultado 12 de dic de 2016]; 4:302 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944191/>
26. Ueda K, Hijioka M, Lee L, Igarashi H, Niina Y, Osoegawa T, et al. A synchronous pancreatic neuroendocrine tumor and duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Intern Med* [Internet]. 2014[consultado 4 de nov de 2016]; 53(21):2483-8 pp. Disponible en: https://www.ijstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/53/21/53_53.2694/_pdf
27. Tustumi F, Takeda Fr, Uema Rh, Pereira Gls, Sallum Raa, Cecconello I. Primary neuroendocrine neoplasm of the esophagus Report of 14 cases from a single institute and review of the literature. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2017[consultado 22 de feb de 2017]; 54:4-10 pp. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032017000100004&nrm=iso
28. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M, Morgese F, Partelli S, Caramanti M, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Searching the optimal treatment strategy--A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016 Feb[consultado 12 de dic de 2016]; 98:264-74 pp. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842815300731>
29. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, Backen A, McNamara MG, Hubner R, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016 Mar [consultado 12 de dic de 2016]; 44:26-41 pp. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030573721600013X>