

Carcinoide gastrico.

Presentazione di un caso e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 1-6

Alfredo Torretta, Bernardo De Berardis, Mario Cicconi, Splendora Marinelli, Piero Romanelli, Gabriele Cacciatore, Gabriele di Giacopo, Maurizio Brucchi, Antonio Cianchini, Riccardo Lucantoni

Ospedale "G. Mazzini" di Teramo, U.O. di Chirurgia Generale (Direttore: Dr. R. Lucantoni)

Gastric carcinoid: Case report and review of the literature

Carcinoids are rare tumour of neuroendocrin origin, characterized by argyrophilic silver stain reaction, positive immunohistochemical reaction with neuron-specific markers, a typical growth pattern; they can express different peptides and biogenic amines.

Gastric carcinoid tumours have been classified on the basis of susceptibility to gastric trophic stimulus and characteristics mucosal surrounding into 3 different types. This classification is important with respect to therapeutic strategy (type adapted treatment), but the option of endoscopic or surgical treatment is influenced by the impossibility to distinguish clearly the benignity or malignity of these lesions.

A review of international literature and a rare case of gastric carcinoid tumour associated with chronic atrophic gastritis, developed in a female 65-years old, with anaemia and treated by subtotal gastrectomy, are presented.

KEY WORDS: Atrophic gastritis, Gastric carcinoid, Neuroendocrine tumours.

Introduzione

I tumori carcinoidi costituiscono una rara neoplasia neuroendocrina, ubiquitaria, con un'incidenza di 0,7-2,0 per 100.000 abitanti ¹¹. Sono caratterizzati da affinità ai sali d'argento (*argirofilia*), positività immunoistochimica per markers neurospecifici, da un pattern di crescita tipico (trabecolare, insulare, a rosette, misto e indifferenziato) e dalla capacità di produrre peptidi e amine biogene ⁹. Ai fini dell'indicazione nosografica i termini "sistema neuroendocrino diffuso", "sistema endocrino diffuso" e "sistema APUD" sono da ritenersi corrispondenti.

Il termine "sistema APUD" è stato introdotto per la prima volta, nel 1968, da Pearse ⁴¹ per indicare un gruppo di cellule endocrine, sparse in vari parenchimi, con un'identica origine embriologica (dalla cresta neurale) e caratterizzate dalla capacità di captare e decarbossilare precursori di amine. Successivamente è stato dimostrato che la presunta origine univoca di queste cellule dalla cresta neurale era in realtà attribuibile solo ad una parte di esse, mentre un'altra parte aveva un'origine

endotermica. Il termine "sistema APUD", quindi, è stato sostituito da quello più generico di "sistema endocrino diffuso" o "sistema neuroendocrino (per la presenza dei peptici del Sistema APUD nei neuroni ipotalamici) diffuso" che comprende cellule endocrine di origine varia (dalla cresta neurale o dall'endoderma) ma con identità di funzione e analoga produzione di amine e peptidi ².

Nella mucosa gastrica sono state identificate, grazie alla microscopia elettronica, diverse cellule neuroendocrine differenziabili tra loro in base alle caratteristiche dei granuli di secrezione: *cellule enterochromaffin-like* (ECL) e cellule X, localizzate nel corpo-fondo, cellule D, cellule P e cellule enterocromaffini (EC), localizzate nel corpo-fondo e antro, cellule G a localizzazione antrale. In particolare, dalle cellule ECL origina la maggior parte dei tumori carcinoidi dello stomaco ⁴⁴.

Presentiamo un caso di carcinoide gastrico associato a gastrite cronica trofica e discutiamo delle più recenti acquisizioni su questa complessa entità patologica, alla luce di una revisione della Letteratura internazionale.

Caso clinico

Paziente di sesso femminile di 65 anni, veniva ricoverata presso il nostro Reparto in seguito all'insorgenza, da

Pervenuto in Redazione Maggio 2004. Accettato per la pubblicazione Giugno 2005.

Per la corrispondenza: Dr. Alfredo Torretta, Via A. De Gasperi 35, 64026 Roseto, Teramo (e-mail: alfredotor@yahoo.com).

4 mesi, di un quadro clinico caratterizzato da epigastralgia, astenia e pallore, associati ad episodi di cardiopalmo e dispnea. L'anamnesi familiare, quella remota e l'esame obiettivo non evidenziavano alterazioni patologiche degne di nota.

Gli esami ematochimici mostravano una marcata anemia sideropenica (Hb:5.7 g/dl) che venne corretta mediante trasfusione di 3 flaconi di sangue.

La paziente venne quindi sottoposta ad una serie di esami diagnostico-strumentali:

– Rx del torace, ecografia dell'addome e pancolonscopia, risultati nella norma.

– Esofagogastroduodenoscopia, che mostrava un'atrofia della mucosa del fondo e del corpo gastrico dove si rilevavano 2 lesioni polipoidi sessili (polipi iperplastici) ed un polipo peduncolato del diametro di circa 2 cm (carcinoide).

– Dosaggio della Cromogranina A ematica: 230 ng/ml (v.n.: 19,4-98,1) e del 5-HIAA urinario nelle 24 ore: 4ng/24 ore (v.n.: 2-10 mg/24 ore).

– TC torace-addome, che non mostrava alterazioni patologiche di rilievo.

– Scintigrafia con octreoscan, che metteva in evidenza un marcato accumulo del radiocomposto esclusivamente a livello gastrico riferibile a patologia esprimente positività per somatostatina.

La paziente venne quindi sottoposta ad intervento chirurgico di gastrectomia subtotale (Fig. 1). L'esame istologico rivelò la presenza, nel corpo gastrico, di 2 lesioni polipoidi di 1,5 cm. e 0,7 cm. (polipi iperplastico-rigenerativi) e di un polipo di 1,7 cm. (proliferazione cellulare neuroendocrina compatibile con tumore carcinoide). Margini di sezione e linfonodi perigastrici indenni. La paziente, a 6 mesi dall'intervento chirurgico, risulta libera da malattia.



Fig. 1: Gastrectomia subtotale: pezzo operatorio. Il tumore carcinoide appare come una lesione polipoide di 1,7 cm.

Discussione

I tumori carcinoidi costituiscono un'entità nosologica estremamente eterogenea, sia per quanto attiene alle caratteristiche embriologiche ed istologiche, che per la modalità di presentazione ed il comportamento biologico.

Questo tipo di tumore fu descritto per la prima volta nel 1888 da Lubarsch ²⁹, il quale segnalò, in due esami autoptici, la presenza di piccoli tumori multipli dell'ileo distale che, all'esame microscopico, non mostravano le classiche strutture ghiandolari degli adenocarcinomi. Egli ipotizzò che questi tumori originassero dalle cellule epiteliali all'interno delle ghiandole di Lieberkuhn. Il termine "Karzinoid" fu introdotto per la prima volta nel 1907 da Oberndorfer ³⁹, che lo utilizzò per descrivere una classe di tumori intestinali che presentavano un comportamento meno aggressivo rispetto ai più comuni adenocarcinomi intestinali.

Nel 1890 Gosset e Masson ²⁰ dimostrarono, con l'aiuto della tecnica dell'impregnazione argentea, che i tumori carcinoidi originavano da cellule enterocromaffini delle ghiandole di Lieberkuhn (cellule di Kultschitsky). Essi, inoltre, suggerirono che questi tumori avessero caratteristiche endocrine. La caratterizzazione dei tumori carcinoidi come neoplasie delle cellule argentaffini fu ulteriormente stabilita da Masson ³⁰, nel 1928, mentre, nel 1953, Lembeck ²⁸ vi dimostrò la presenza di serotonina. Il gruppo di Wiloedenstrom ⁵⁷, nel 1954, nel descrivere una serie di pazienti con carcinoide del piccolo intestino e metastasi epatiche introdusse una nuova entità clinica: la "sindrome da carcinoide", caratterizzata da diarrea, eritema, asma, cianosi e difetti delle valvole cardiache.

In seguito all'introduzione delle tecniche di immunohistochimica si è stabilito che le cellule dei tumori carcinoidi contengono molteplici sostanze ormonali. Si è poi dimostrato che molti tumori carcinoidi possono esser clinicamente silenti e che una loro corretta classificazione, quindi, non può avvenire in funzione delle caratteristiche cliniche ⁵⁰. Williams e Sandler ⁶¹ hanno classificato i tumori carcinoidi secondo la localizzazione della loro origine embriologica in tumori del foregut, midgut e hindgut, inserendo i tumori endocrini del tratto respiratorio e del pancreas tra i tumori del foregut. Questa classificazione ha correlato all'origine embriologica i diversi pattern ormonali e le varie manifestazioni sintomatologiche (Tab. I).

TABELLA I – Classificazione embriologica di Tumori Neuroendocrini ⁵⁷

Origine	Localizzazione
Foregut	Timo, Polmone, Stomaco, Duodeno
Midgut	Digiuno, Ileo, Colon prossimale, Appendice
Hindgut	Colon, Retto

Nel tempo, il termine "Carcinoide" è stato usato con accezioni differenti ^{7,36}: alcuni Autori, infatti, vi hanno incluso un'ampia varietà di tumori neuroendocrini mentre altri hanno ristretto il significato del termine ai soli tumori endocrini intestinali, inducendo, così, molteplici elementi di confusione. Chejfec ⁷ ha affermato testualmente "*few fields of pathology have shown as much terminologic confusion, as been generated by the term carcinoid*".

Nel 1980 l'OMS ⁹ ha tentato di fare chiarezza in questo campo, proponendo una classificazione in cui venivano definiti come carcinoidi i tumori del sistema endocrino diffuso, a comportamento benigno o maligno con prognosi più favorevole rispetto ai comuni adenocarcinomi. Questa classificazione, tuttavia, continuava a creare confusione sia tra i patologi che tra i clinici perché venivano esclusi dal gruppo dei tumori carcinoidi i tumori neuroendocrini che originano dalle ghiandole endocrine (ipofisi, tiroide, surrene e pancreas) ed i carcinomi neuroendocrini altamente maligni, mentre venivano inclusi i gastrinomi ed i somatostinomi che originano dalla parete del duodeno.

Nell'attuale classificazione di Solcia, Kloppel e Sobin ⁵³, adottata nel 2000 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il termine carci-noide è stato sostituito dal termine "tumore neuroendocrino" che comprende la totalità delle neoplasie con caratteristiche neuroendocrine. Questa classificazione, oltre a distinguere le varie neoplasie neuroendocrine per sede, si basa fondamentalmente sul comportamento biologico delle neoplasie distinguendo le due categorie maggiori: tumori neuroendocrini ben differenziati e tumori neuroendocrini scarsamente differenziati. Nel gruppo dei tumori neuroendocrini ben differenziati, che corrispondono ai tumori indicati tradizionalmente con tumori carcinoidi, sono comprese anche neoplasie con documentata aggressività clinica ed indicate come carcinoidi endocrini ben differenziati maligni o carcinoidi maligni (Tab. II).

Va sottolineato che l'OMS non fornisce parametri citopatologici che consentano una differenziazione assoluta tra tumore neuroendocrino ben differenziato e carcinoma endocrino ben differenziato maligno (carcinoide mali-

gno): l'unico criterio è quello clinico della comprovata capacità metastatica o quello dell'invasione della tonaca muscolare e/o dei tessuti adiacenti ¹¹.

Gli aspetti istopatologici da soli, infatti, sono di scarsa sensibilità nel prevedere il comportamento biologico dei tumori neuroendocrini ben differenziati, dato che questi mostrano scarse o assenti atipie citologiche. Una serie di parametri morfologici, tuttavia, ha dimostrato un significativo valore predittivo per la prognosi. I parametri principalmente considerati sono ⁵: le dimensioni del tumore, l'invasione della sottomucosa o di organi vicini, l'aspetto strutturale con prevalenza di aree solide, la presenza di ampie aree di necrosi, l'atipia cellulare con rapporto nucleo/citoplasma ridotto, la distribuzione irregolare della cromatina e l'evidenza dei nucleoli, l'indice mitotico per 10 campi ad alto ingrandimento maggiore di 2, la percentuale di nuclei Ki-49 positivi maggiore del 2%, la presenza di angioinvasione o neuroinvasione, la scarsa differenziazione cellulare, dimostrata dalla perdita di espressione di cromogranine e di ormoni, l'iper-espressione nucleare di p53.

Senza dubbio l'eterogeneità istologica di questi tumori è responsabile, almeno in parte, del loro diverso comportamento clinico ³². La sindrome da carci-noide è un'entità clinica rara che si verifica con una prevalenza del 1,6% e in presenza di metastasi epatiche. Il complesso di sintomi (eritema, diarrea, dolore addominale, lesioni cardiache, asma ed edema del volto) è solo parzialmente spiegato dalla secrezione di serotonina e tachichinine ^{3, 15, 40, 46}.

La distribuzione dei tumori carcinoidi avviene in funzione della densità delle cellule neuroendocrine nei vari organi; il 60% dei tumori carci-noide interessa l'intestino, mentre più del 25% interessa il sistema broncopolmonare, riflettendo l'alta densità delle cellule neuroendocrine nell'epitelio intestinale e respiratorio. Tumori carcinoidi, però, si verificano, anche se molto meno frequentemente, nelle localizzazioni più varie (colecisti, diverticolo di Meckel, cervice, ovaio, etc) ^{33,35}.

La percentuale dei carcinoidi gastrici rispetto a tutti i tumori carcinoidi ed ai carcinomi gastrici è aumentata rispettivamente dal 2,25% al 4,10% e dal 0,3% al 1,7%. Se queste variazioni rappresentano un aumento della prevalenza dei carcinomi gastrici o se siano il risultato di un accresciuto impiego dei moderni strumenti diagnostici, quali l'endoscopia e l'immunoistochimica, rimane ancora da stabilirsi ^{35,56}. Il meccanismo inducente la crescita e la trasformazione di cellule del sistema neuroendocrino diffuso è sconosciuto. Nel caso dei carcinoidi delle cellule ECL dello stomaco, tuttavia, è stato riconosciuto che la gastrina gioca un importante ruolo come fattore promuovente la crescita ^{4,6,60}. È stato stabilito, infatti, che l'ipergastrinemia prolungata, che si sviluppa nell'anemia perniziosa e nella gastrite atrofica, è in grado di promuovere lo sviluppo di carcinoidi gastrici ^{4,51}. Nei ratti con prolungata ipergastrinemia provocata dall'inibizione a lungo termine (2 anni) mediante vari

TABELLA II – *Classificazione dei Tumori Endocrini (OMS 2000)* ⁴⁹

TUMORI ENDOCRINI BEN DIFFERENZIATI

- Tumori ben differenziati senza aggressività clinica documentata (tumore carci-noide)
- Carcinoma ben differenziato con documentata aggressività clinica (tumore carci-noide maligno)

CARCINOMA NEUROENDOCRINO SCARSAMENTE DIFFERENZIATO (a piccolo o grandi cellule)

TUMORI MISTI ENDOCRINI-ESOCRINI

LESIONI PSUEDOTUMORALI

farmaci o tramite parziale fundectomia, lo sviluppo dei carcinoidi prova il ruolo della gastrina nella sequenza acloridria-carcinoide^{8,10}.

In base alla dipendenza dalla gastrina ed alle caratteristiche patologiche della mucosa circostante il tumore, i carcinoidi gastrici sono stati divisi in 3 gruppi di variabile aspetto istologico e comportamento biologico^{45,54}:

TIPO 1 – tumore carcinoide associato a gastrite cronica atrofica;

TIPO 2 – tumore carcinoide associato a sindrome di Zollinger-Ellison;

TIPO 3 – tumore carcinoide gastrico sporadico.

Dal punto di vista clinico, solo nel 5% dei casi è presente un sanguinamento con ematemesi o melena. Mancando quasi sempre una sindrome ormonale, in oltre il 70% dei casi il reperto è occasionale in seguito ad una gastroscopia eseguita per sintomi specifici caratterizzati da pirosi, dispepsia e dolore epigastrico in circa il 15% dei casi^{55,58}. La distinzione dei carcinoidi gastrici in tipi assume un'importanza rilevante perché influenza la scelta terapeutica (*type-adapted treatment*).

I tumori gastrici neuroendocrini di tipo 1 sono composti da cellule ECL, il tipo di cellula endocrina principale della mucosa del corpo-fondo altamente sensibile allo stimolo trofico della gastrina¹⁶. I tumori di questo tipo sono spesso di piccole dimensioni (<10 mm nel 77-88% dei casi), limitati alla mucosa ed alla sottomucosa (91-100% dei casi) e hanno una tendenza alla disseminazione a distanza di meno del 5%^{37,43}.

In base a queste considerazioni nei tumori neuroendocrini di tipo 1 piccoli e solitari è stata proposta la polipectomia endoscopica o l'enucleoresezione mediante gastrosomia, seguite da un attento follow-up endoscopico^{19,31}. In caso di tumori di tipo 1 multipli o recidivi, la guarigione definitiva dallo stimolo patogenetico della gastrina può essere ottenuta mediante antrectomia e bonifica endoscopica delle lesioni corpo-fundiche residue^{27,52}; infatti l'antrectomia, e quindi l'asportazione delle cellule G produttrici gastrina, determina normalmente l'abolizione dell'ipergastrinemia responsabile dell'effetto trofico sulle cellule ECL gastriche. Tuttavia, sebbene la regressione dei foci di cellule ECL neoplastici ed iperplastici nello stomaco sia stata chiaramente dimostrata dopo antrectomia^{12,22,24,25,26}, tale tecnica non ha ottenuto un completo successo in alcuni casi^{1,14,59}. È stato dimostrato, infatti, che in alcune cellule ECL trasformate, l'attivazione dei geni della gastrina insieme con l'espressione del recettore B per gastrina e colecistochinina induce una crescita tumorale gastrina indipendente⁴⁸. In questi rari casi di tumore carcinoide gastrico di tipo I, nei quali non avviene la regressione del tumore malgrado resezione gastrica, è stato proposto l'intervento di gastrectomia totale⁵². Nel caso da noi descritto si trattava di un tumore carcinoide gastrico di tipo I le cui dimensioni, però, erano superiori al centimetro. Abbiamo ritenuto opportuno, quindi, rinunciare alla polipectomia, che sicuramente avrebbe dato risultati miglio-

ri in termini di qualità di vita, ma che, a nostro parere, non offriva garanzie ai fini della prognosi *quoad vitam*.

I tumori neuroendocrini di tipo 2, in cui l'ipergastrinemia è causata dalla gastropatia ipertrofica della sindrome di Zollinger-Ellison, hanno un comportamento biologico sovrapponibile al tipo precedente. Nel 70-80% dei casi, infatti, sono più piccoli di 15 mm di diametro e nel 90% dei casi sono limitate alla mucosa ed alla sottomucosa, mentre il rischio di metastasi e di morte correlata al tumore è minore del 5%^{21,34,43}.

A differenza dei tipi precedenti, i tumori neuroendocrini gastrici tipo 3 sono composti da differenti cellule di mucosa endocrina e crescono sporadicamente senza evidenza di alterazioni patologiche della mucosa circostante né di gastrina-dipendenza. Questo tipo di tumore mostra un comportamento più aggressivo dei tipi precedenti. Nel 55% dei casi le sue dimensioni sono maggiori di 20 mm di diametro, nel 64% dei casi manifesta un'invasione locale, e, nell'82% presenta metastasi regionali o a distanza al momento della diagnosi. Il 45% dei pazienti muore per malattia correlata al tumore. Il trattamento di scelta nelle neoplasie di tipo 3 è quindi costituito da una chirurgia radicale estesa, includente resezione gastrica e linfadenectomia regionale⁴⁷.

Queste linee guida (*type-adapted treatment*) non sono però completamente condivisibili. Diversi studi hanno dimostrato che il 10% dei casi può dissociarsi dal comportamento previsto dal tipo di tumore^{34,43,45}. Rindi et al.⁴² hanno recentemente pubblicato variabili clinico-patologiche attraverso le quali può essere predetta la biologia individuale del tumore con una più alta accuratezza rispetto a quella che si ottiene mediante la semplice distinzione del tumore in 3 tipi. In base a questo studio, il tipo clinico-patologico insieme con le dimensioni del tumore, l'indice di proliferazione tumorale Ki67, il grading, l'attività mitotica e l'angiogenesi dimostrerebbero un più fedele valore prognostico.

La scelta di un trattamento endoscopico o chirurgico più o meno conservativo, in caso di tumore carcinoide gastrico, è vincolata all'impossibilità di discriminare in maniera univoca e definitiva il carattere benigno o maligno di queste neoplasie e la distinzione del tipo di carcinoide offre informazioni, dal punto di vista prognostico, importanti ma non definitive.

Ancor oggi, infatti, ad un secolo di distanza dalla prima osservazione istologica di Oberndorfer, non esistono criteri assolutamente certi per stabilire il grado di malignità di questi tumori; l'analisi istologica, infatti, spesso fallisce nel precisare il potenziale di aggressività o di metastatizzazione³⁵. Recenti lavori sottolineano che il potenziale maligno anche della più piccola lesione non deve essere sottovalutato²³. Sebbene numerosi studi mettano in risalto l'importanza dei markers di proliferazione quali il Ki67 e l'antigene nucleare di proliferazione cellulare, i migliori indicatori di malignità risultano essere le dimensioni del tumore, l'evidenza di crescita infiltrativa o la presenza di metastasi a distanza^{38,49}.

Il trattamento chirurgico di questi tumori ha l'obiettivo di garantire una buona prognosi individuale ed una qualità di vita soddisfacente. *Overtreatment* dei tumori di tipo 1, mediante un'estesa resezione, determinerebbe un danno in caso di lesione effettivamente benigna, così come una semplice polipectomia endoscopica di un tumore invasivo di tipo 3 implicherebbe un considerevole rischio di recidiva e di progressione di malattia, con esito letale.

Conclusioni

I tumori neuroendocrini dello stomaco rappresentano un gruppo di neoplasie ove i progressi nelle conoscenze anatomicopatologiche e cliniche hanno portato ad un più chiaro inquadramento tassonomico ed ad un miglioramento nella scelta della più adeguata strategia terapeutica.

Certamente la distinzione dei carcinomi gastrici in tre tipo istologici costituisce un'acquisizione di notevole importanza, ma, a nostro avviso, non può sempre legittimare interventi di minima, neppure se seguiti da un follow-up intensivo. Riteniamo che sia necessaria la validazione di ulteriori fattori prognostici, che riflettano la "reale" natura del tumore per giustificare, in ogni caso, interventi meno demolitivi che offrano migliori risultati in termini di qualità di vita.

Riassunto

I tumori carcinoidi costituiscono una rara neoplasia neuroendocrina caratterizzata da affinità ai sali d'argento, positività immunoistochimica per markers neurospecifici, da un pattern di crescita tipico e dalla capacità di produrre differenti peptidi e amine Biogene.

I carcinoidi gastrici sono inquadrabili in tre diversi tipi istologici in base alla dipendenza dalla gastrina ed alle caratteristiche della mucosa circostante la lesione. Tale distinzione influenza l'orientamento terapeutico (*type-adapted treatment*), tuttavia la scelta di un trattamento endoscopico o chirurgico più o meno conservativo, in caso di tumore carcinoide gastrico, è vincolata a nostro avviso dall'impossibilità di discriminare, in maniera univoca e definitiva, il carattere benigno o maligno di queste neoplasie.

Oggetto del presente lavoro è la revisione della letteratura internazionale e la segnalazione di un raro caso di tumore carcinoide gastrico associato a gastrite cronica atrofica, manifestatosi in una paziente di 65 anni con un quadro clinico di anemia sideropenica e trattato mediante gastrectomia subtotale.

Bibliografia

1) Custureri F, Urciuoli P, Gabatel L, D'Orazi, V et al.: I carci-

noidi intestinali. Arch Atti Società Italiana di Chirurgia 2003. Roma: Edizioni Luigi Pozzi, 2003; vol. 3, 7-27.

2) Creutzfeldt W, Lamberts R: *Carcinoid tumors: Development of our knowledge*. World J Surg, 1996; 20:126-31.

3) Pearse AGE: *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; 17:303.

4) Bax ND, Woods HF, Batchelor A, Jennings M: *Clinical manifestations of carcinoid disease*. World J Surg, 1996; 20:142-46.

5) Rindi G, Cappella C, Solcia E: *Pathobiology and classification of digestive endocrinology tumors*. In Mignon M, Colombel JF (eds): *Recent advances in the pathophysiology of inflammatory bowel disease and digestive endocrine tumours*. Montrouge: John Libbey Eurotex, 1999; 177-91.

6) Lubarsch O: *Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose*. Virchow Arch (A), 1988; 3:280.

7) Oberndorfer S: *Karzinoiden tumoren des dunndarms*. Frankf Zschr Path, 1907; 2:426-30.

8) Gosset A, Masson P: *Tumeurs endocrines de l'appendice*. Presse Med, 1914; 22:237.

9) Masson P: *Carcinoides (argentaffin-cell tumours) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa*. Am J Pathol, 1928; 4:181.

10) Lembeck F: *5-hydroxytryptamine in a carcinoid tumor*. Nature, 1953; 172:910.

11) Thortston A, Bjork G, Bjorkman G, Waldenström J: *Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defect) peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis*. Am Heart J, 1954; 47:795.

12) Solcia E, Cappella C, Buffa R, et al.: *Cytology of tumors in the gastroenteropancreatic and diffuse (neuro)endocrine system*. In Falkmer S, Haksanson R, Sundler F (eds): *Evolution and tumor pathology of the neuroendocrine system*. Amsterdam: Elsevier, 1984; 453-80.

13) Williams ED, Sandler M: *The classification of carcinoid tumors*. Lancet, 1963; 1:283.

14) Chejfec G, Prinz R, Staren ED, Gould VE: *Neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with and without the carcinoid syndrome*. In Dayal Y(ed): *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas*. Boca Raton: CRC Press, 1991; 135-54.

15) Napolitano L, Francomano F, Gargano E, et al.: *La nostra esperienza on tema di tumori neuroendocrini gastroenteropatici biologicamente inattivi (GEP-BINT)* Ann Ital Chir, 2001; 72(1): 61-65.

16) Solcia E, Kloppel G, Sobin LH: *Histological typing of endocrine tumours*. New York-Berlin: Springer Verlag, 2000.

17) Cappella C, Uccella S, Albarello L, Feltri M, La Rosa S: *Criteri diagnostici e classificativi dei tumori endocrini gastroenteropancreatici*. Minerva Endocrinol, 2001; 26:103-10.

18) Memon MA, Nelson H: *Gastrointestinal carcinoid tumors. Current management strategies*. Dis Colon Rectum, 1997; 40:1101-118.

19) Borch K, Renvall H, Lieberg G: *Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia*. Gastroenterology, 1985; 88:638.

- 20) Sanders RJ: *Carcinoids of the gastrointestinal tract*. Springfield, IL: C.C. Thomas, 1973; 73.
- 21) Frontiera D, Ferrante G, Viola R, et al.: *Neoplasie carcinoidi: a proposito di cinque osservazioni personali*. Ann Ital Chir, 1992; 63(5):637-43.
- 22) Pasta V, Bruzzese A, Marchesi M, et al.: *Moderni orientamenti diagnostico-terapeutici sui carcinoidi della papilla di Vater*. Ann Ital Chir, 1992; 63(3):343-47.
- 23) Modlin LM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. Cancer, 2003; 97(4):934-59.
- 24) Messinetti S, Giacomelli La, Drudi FM, et al.: *I carcinomi neuroendocrini anorettali: osservazione di un caso e rassegna della letteratura*. Ann Ital Chir, 1994; 65(4):461-68.
- 25) Thomas RM, Sobin LH: *Gastrointestinal cancer*. Cancer, 1995; 75:154-70.
- 26) Wilander E: *Achylia and development of gastric carcinoid*. Wirschow Arch A, 1981; 394:151.
- 27) Bussolati G: *Sistema endocrino diffuso*. In Ascenzi A, Mottura G (eds): *Trattato di anatomia patologica*. IV ediz. Torino: UTET; 894.
- 28) Carner JA, Go VLW, Fairbanks VF, et al.: *The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumours and nonantral gastric atrophy*. Ann Intern Med, 1983; 99:761.
- 29) Solcia E, Cappella C, Buffa R, et al.: *Endocrine cells of the gastrointestinal tract and related tumours*. Pathobiol Annu, 1979; 9:163.
- 30) Creutzfeldt W: *The achylia-carcinoid sequence: Role of gastrin*. Digestion, 1988; 39:61.
- 31) Creutzfeldt W, Lamberts R: *Is hypergastrinemia dangerous for man?* Scand J Gastroenterol, 1991; 26(suppl 180):179.
- 32) Solcia E, Rindi G, Silini E: *Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growth: Relationship to gastrin, reduced acid secretion and gastritis*. Bailliere's Clin Gastroenterol, 1993; 7:149-65.
- 33) Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al.: *Three subtypes of gastric argyrophil carcinoma and gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study*. Gastroenterology, 1993; 104:994-1003.
- 34) Staren ED, Lott S, Savedra UM, et al.: *Neuroendocrine carcinoma of the stomach: A clinicopathologic evaluation*. Surgery, 1992; 112:1039-47.
- 35) Tomasetti P: *Clinical aspects of carcinoid tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999; 31(suppl 1):143-46.
- 36) Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al.: *Gastric carcinoid tumours: The biology and therapy an enigmatic and controversial lesion*. Am J Gastroenterol, 1995;90:338-52.
- 37) Norton JA, Doppmann JL, Jensen RT: *Cancer of endocrine system*. In De Vita, Hellman, Rosenberg (eds): *Cancer. Principles and practice of Oncology*. III ediz. Philadelphia: J.Lippincott Co, 1985; 1303-314.
- 38) Bindi G, Bordini C, Rappel S, et al.: *Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: Pathogenesis, Pathology and behaviour*. World J Surg, 1996; 20:186-72.
- 39) Mc Aleese P, Moorehead J: *Multiple gastric carcinoid tumours in a patient with pernicious anaemia: Endoscopic removal or gastric resection?* Eur J Surg, 1994; 160:243-46.
- 40) Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, et al.: *Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia*. World J Surg, 1994; 18:473-79.
- 41) Solcia E, Fiocca R, Sessa F, et al.: *Morphology and natural history of gastric endocrine tumours*. In Hakansson R, Sandler F (eds): *The stomach as an endocrine organ*. Amsterdam: Elsevier, 1991; 473-88.
- 42) Larsson H, Carlsson E, Mattson H, et al.: *Plasma gastrin and gastric enterochromaffin cell activation and proliferation: Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats*. Gastroenterology, 1986; 90:391.
- 43) Hogarty S, Huttner L, Shibata H, et al.: *Gastric carcinoid tumours and pernicious anemia: Case report and review of the literature*. Can J Gastroenterol, 2000; 14:241-45.
- 44) Higham AD, Dimaline R, Varro A, et al.: *Octreotide suppression test predicts beneficial outcome from antrectomy in a patient with gastric carcinoid tumours*. Gastroenterology, 1998; 114:817-22.
- 45) D'Adda T, Pilato FP, Sivelli R, et al.: *Gastric carcinoid and its precursor lesions: Ultrastructural study of a case before and after antrectomy*. Arch Pathol Lab Med, 1994; 118:658-63.
- 46) Hirschowitz BL, Griffith J, Pellegrin D, et al.: *Rapid regression of enterochromaffin cell gastric: Carcinoid in pernicious anemia after anorectomy*. Gastroenterology, 1992; 102:1409-18.
- 47) Kern SE, Yardley JH, Lazenby AJ, et al.: *Reversal by antrectomy of endocrine cell hyperplasia in the gastric body in pernicious anemia: A morphometric study*. Mod Pathol, 1990; 3:351-66.
- 48) Manca.
- 49) Wangberg B, Grimelius L, Granerus G, et al.: *The role of gastric resection in the management of multicentric argyrophil gastric carcinoids*. Surgery, 1990; 108:851-57.
- 50) Eckhauser FE, Llyod RV, Thompson NW, et al.: *Antrectomy for multicentric, argyrophil gastric carcinoids: A preliminary report*. Surgery, 1988; 104:1046-53.
- 51) Smith AM, Watson SA, Caplin M, et al.: *Gastric carcinoid expresses the gastric autocrine pathway*. Br J Surg, 1998; 85:1285-289.
- 52) Schindl M, Kaserer K, Niederle B: *Treatment of gastric neuroendocrine tumours*. Arch Surg, 2001; 136:49-54.
- 53) Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, et al.: *Diverse clinical and pathologic feature of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia*. World J Surg, 1994; 18:473-79.
- 54) Modlin LM, Gilligan CJ, Lawton GP, et al.: *Gastric carcinoids: The Yale experience*. Arch Surg, 1995; 130:250-55.
- 55) Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al.: *ECL cell tumour and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis*. Gastroenterology, 1999; 116:532-42.
- 56) Healt SM, Eu KW, Ooi BS, et al.: *Tumor size is irrelevant in predicting malignant potential of carcinoid tumors of the rectum*. Techn Coloproctol, 2001; 5:73-77.
- 57) Sokmensuer C, Gedilokoglu G, Uzunlimoglu B: *Importance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumours: A clinicopathological study*. Hepatogastroenterology, 2001; 48:720-23.
- 58) Oberg K: *Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumours*. Yale J Biol Med, 1997; 70:501-508.