

Tumores neuroendocrinos del tracto digestivo alto: estudio descriptivo de 97 biopsias endoscópicas en un hospital docente en Chile

Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal upper tract: retrospective study on endoscopic features of 97 biopsies in a teaching hospital in Chile

Ana M. Hudson Correa¹, Rodrigo A. Aguilera Vergara², Alejandro Díaz Asencio³, Catalina Farías Alqueveque⁴, Elizabeth Arriagada Hernández⁵, Sergio Escobar Hormazabal⁶, Verónica Silva Figueroa⁷, Ricardo Estela Petit⁸, Mauricio González Moncada⁹

¹Servicio de cirugía, Hospital del Salvador, Santiago de Chile.

²Instituto Chileno-Japonés de enfermedades digestivas, Hospital San Borja Arriarán, Santiago de Chile.

Abstract

Introduction: Neuroendocrine neoplasms (NENs) are rare. They are classified into poorly differentiated neuroendocrine carcinomas and well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs). The latter are further classified based on their grade and differentiation as G1, G2, and G3. The most common location is the gastroenteropancreatic tract, where upper gastrointestinal endoscopy plays an important role in diagnosis. There are limited reports on the epidemiology and endoscopic characteristics of NENs in the upper gastrointestinal tract in Chile. **Objectives:** To describe the demographic and endoscopic characteristics of upper gastrointestinal NENs in a public hospital in Chile. **Methods:** Descriptive study. Ninety-seven patients with NEN biopsies taken by upper gastrointestinal endoscopy at Hospital San Borja Arriarán (HSBA) from 2004 to 2022 were identified. Birth and death certificates with the cause of death were obtained for deceased patients through the electronic civil registry. **Results:** Seventy-two point one percent (72.1%) of the sample were female, and the average age at diagnosis was 62 years. The most common tumor location was the stomach (75%); 44% in the gastric body. Forty-one percent (41%) were reported as polyps, and 26% as elevated lesions. Histologically, 85% were NETs: mostly G1 (74%) and 11% G2. Fifteen percent (15%) of the sample were neuroendocrine carcinomas. A mortality rate of 37% was recorded. The average age of death was 68 years. Fifty percent (50%) died due to causes related to NENs. Neuroendocrine carcinoma demonstrated high mortality (84.6%) compared to NETs (26.4%). **Conclusions:** We described the epidemiology, endoscopic appearance, and mortality of NENs at HSBA over an 18-year period.

Key words: neuroendocrine neoplasms; upper gastrointestinal tract; upper gastrointestinal endoscopy.

Resumen

Introducción: Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) son poco frecuentes. Se clasifican en carcinomas neuroendocrinos (pobremente diferenciados) y tumores neuroendocrinos (TNE) (bien diferenciados). Estos últimos se clasifican según su grado y diferenciación en G1, G2 y G3. La ubicación más frecuente es en el tracto gastroenteropancreático, donde la endoscopia digestiva alta (EDA) juega un importante rol en su diagnóstico. Existen escasos reportes de epidemiología y características endoscópicas en el tracto digestivo alto de NNE en Chile. **Objetivos:** Detallar las características demográficas y endoscópicas de las NNE gastrointestinales altas en un hospital público chileno. **Métodos:** Estudio descriptivo. Se identificaron 97 pacientes con biopsias de NNE tomadas por EDA en el Hospital San Borja Arriarán (HSBA) desde el 2004 hasta 2022. A través del registro civil electrónico, se obtuvo el certificado de nacimiento y defunción de los pacientes fallecidos, con su causa de muerte. **Resultados:** El 72,1% de la muestra era femenina; el promedio de edad al diagnóstico fue 62 años. La ubicación del tumor más frecuente fue en el estómago (75%); 44% en el cuerpo gástrico. 41% se reportó como un pólipo y 26% como una lesión elevada. Histológicamente, 85% fueron TNE; 74% G1 y 11% G2. Un 15% presentó un carcinoma neuroendocrino. Se registró 37% de mortalidad. La edad promedio de muerte fue 68 años. 50% falleció por una causa relacionada a la NNE. El carcinoma neuroendocrino demostró alta mortalidad (84,6%) comparado con los TNE (26,4%). **Conclusiones:** Describimos la epidemiología, apariencia endoscópica y mortalidad de las NNE en HSBA en un periodo de 18 años. **Palabras clave:** neoplasias neuroendocrinas; tracto digestivo alto; endoscopia digestiva alta.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Recibido:

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024003-03>

Correspondencia a:
 Ana M. Hudson
amhudsonc@gmail.com

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
 licencia internacional
 Creative Commons



Introducción

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) constituyen un grupo heterogéneo y poco común de tumores¹, originados a partir del sistema neuroendocrino difuso, que se caracterizan por expresar sinaptofisina y cromogranina, marcadores que permiten su diagnóstico histológico². Las neoplasias neuroendocrinas se clasifican en carcinomas neuroendocrinos (pobremente diferenciados) y tumores neuroendocrinos (TNE) (bien diferenciados). Los TNE constituyen el 80-90% de todos las NNE y se clasifican según su grado y diferenciación en G1, G2 y G3 con importancia pronóstica³. El grado tiene que ver con la actividad proliferativa del tumor, determinada por la tasa de mitosis y del índice Ki-67. La diferenciación se refiere a cuánto se asemeja la morfología tumoral a las células endocrinas normales de donde se origina. La organización mundial de la salud clasifica a los NNE gastrointestinales en bien diferenciados o TNE (G1, G2 y G3) y pobremente diferenciados (siempre G3) o carcinoma neuroendocrino^{3,4} (Tabla 1).

Las NNE pueden encontrarse en casi cualquier órgano o tejido; sin embargo, la ubicación más frecuente es en el tracto gastroenteropancreático (70%) seguido por la ubicación pulmonar (25%)⁵.

Aunque son poco comunes, su diagnóstico ha ido en aumento a nivel mundial. En Japón la incidencia fue de 3,51 en 2010⁶ y en Estados Unidos de 6,26 por 100.000 habitantes en 2017⁷.

Específicamente, los tumores neuroendocrinos gástricos aumentaron su incidencia desde 0,03 (1973-1977) a 0,33 (2003-2007) por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos en 30 años⁸.

Este fenómeno podría estar relacionado con el aumento imágenes radiológicas y exámenes endoscópicos realizados en la población. Alrededor de un tercio de las NNE son funcionantes, con secreción hormonal y clínica relacionada a ella; la mayoría de los tumores no secretan hormonas y son de diagnóstico incidental o por efecto de masa⁹.

Dado lo anterior, la endoscopia digestiva alta juega un rol importante en el diagnóstico de estos tumores, permitiendo la visualización y toma de muestra de la neoplasia fundamentalmente en estómago y duodeno, que nos dará el diagnóstico histológico definitivo.

Los tumores neuroendocrinos gástricos, a su vez, se clasifican en tres tipos según su fisiopatología: tipo 1, asociados a gastritis atrófica (generalmente gastritis autoinmune). Son los más frecuentes, representando el 70-80% de todos los TNE gástricos^{10,11}. La pérdida de las células parietales de la mucosa fúndica lleva a una disminución de la secreción de ácido clorhídrico. Las células G antrales censan esta disminución en la producción de ácido y aumentan la secreción de gastrina para estimular a las células parietales. Sin embargo, la gastrina también estimula a las células enterocromafines-like (ECL) en el cuerpo gástrico, llevándolas a la hiperplasia. Si continúa la proliferación, se constituirá un tumor neuroendocrino. Generalmente son de bajo grado y curso indolente. Los TNE gástricos tipo 2 se asocian a un gastrinoma (tumor secretor de gastrina) y al síndrome Zollinger-Ellison. El gastrinoma puede ser esporádico o como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Generalmente se comportan como los TNE tipo 1; sin embargo, hasta un 30% produce metástasis¹⁰. Los TNE gástricos tipo 3 ocurren en mucosa gástrica sana, sin precursor conocido. Generalmente es una lesión esporádica y solitaria^{10,11}. Son los más agresivos y tienen mayor probabilidad de ser de grado intermedio, con peor pronóstico¹⁰.

Existen escasos reportes de epidemiología de neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales altas en Chile^{12,13}, a pesar de su reconocido aumento a nivel mundial. Hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio que reporte las características endoscópicas de estos tumores y su demografía en Chile, por lo que el presente estudio cobra relevancia.

Objetivos

El objetivo del estudio es describir las características endoscópicas e histológicas de las neoplasias neuroendocrinas (NNE) gastrointestinales altas, diagnosticadas por biopsia endoscópica, junto con la demografía de los pacientes que los presentan, en el Hospital San Borja Arriarán, Santiago de Chile, en un periodo de 18 años.

Los objetivos secundarios del trabajo fueron describir la mortalidad dentro de la muestra, la causa de muerte y su asociación al diagnóstico de NNE.

Tabla 1. Clasificación de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas según la Organización Mundial de la Salud (2019)

Morfología	Grado	Recuento mitótico (2 mm ²)	Índice Ki-67 (%)
TNE bien diferenciado	G1	< 2	< 3
TNE bien diferenciado	G2	2 – 20	3 – 20
TNE bien diferenciado	G3	> 20	> 20
CNE pobremente diferenciado - Células pequeñas - Células grandes	G3	> 20	> 20

TNE: tumor neuroendocrino. CNE: carcinoma neuroendocrino.

Materiales y Métodos

Utilizando el sistema electrónico de biopsias del Hospital San Borja Arriarán, se buscaron biopsias de adultos obtenidas a través de endoscopia, punción endosonográfica o percutánea, quirúrgica u otros, que contuvieran la palabra “neuroendocrino” o “neuroendocrina” desde Diciembre de 2004 hasta Diciembre 2022.

Se identificaron 226 biopsias con un diagnóstico que incluyera la palabra “neuroendocrino” o “neuroendocrina”. De ellas, 182 fueron obtenidas por endoscopia digestiva alta y fueron incluidas en el estudio; luego se tomó solo la primera biopsia de NNE de cada paciente, identificando a 113 pacientes. Se revisaron todas las biopsias y se excluyeron a aquellos pacientes con diagnóstico de “hiperplasia neuroendocrina” (14 pacientes) y biopsias con duda diagnóstica (2 pacientes). En aquellos pacientes que tenían más de una biopsia en el tiempo, se describió solo la primera lesión biopsiada reportada como tumor neuroendocrino. Cada informe de biopsia reporta el sexo del paciente, fecha, el tipo de lesión biopsiada, su ubicación y la histología obtenida.

A través del registro civil electrónico, se obtuvo el certificado de nacimiento (permitiendo calcular la edad del paciente) y defunción de los pacientes fallecidos, con su causa de muerte.

En total, se construyó una base de datos con 97 pacientes diagnosticados con una NNE por biopsia a través de una endoscopia digestiva alta en el instituto chileno-japonés de enfermedades digestivas, dentro del Hospital San Borja Arriarán, en 18 años de registro anatomopatológico. A partir de esta base de datos, se desarrolló un estudio retrospectivo descriptivo, con el objetivo primario de detallar las caracte-

rísticas demográficas y endoscópicas de las NNE gastrointestinales altas en un hospital público chileno. Los objetivos secundarios del trabajo fueron describir la mortalidad dentro de la muestra; la causa de muerte y su asociación al diagnóstico de NNE; y el tiempo de sobrevida de los pacientes fallecidos (Figura 1).

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano central.

Resultados

Se identificaron 97 pacientes con NNE diagnosticadas histológicamente a partir de una biopsia tomada por endoscopia digestiva alta. Predominó el sexo femenino y el promedio de edad al diagnóstico fue de 62 años (Tabla 2).

La ubicación del tumor fue más frecuente en el estómago que en el duodeno. Dentro de todas las NNE encontradas en el estómago, la ubicación intragástrica más reportada fue en el cuerpo gástrico, seguido de el antro. En menor frecuencia se encontraron NNE en la unión gastroesofágica o subcardiales, fondo y ángulo. Seis pacientes tenían múltiples ubicaciones y no se reportó la ubicación intragástrica en 13 casos (Tabla 3).

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes

Características demográficas	n = 97
Sexo femenino, n (%)	69/97 (71,1%)
Sexo masculino, n (%)	28/97 (28,9%)
Edad promedio al diagnóstico (rango)	62 (26-87)

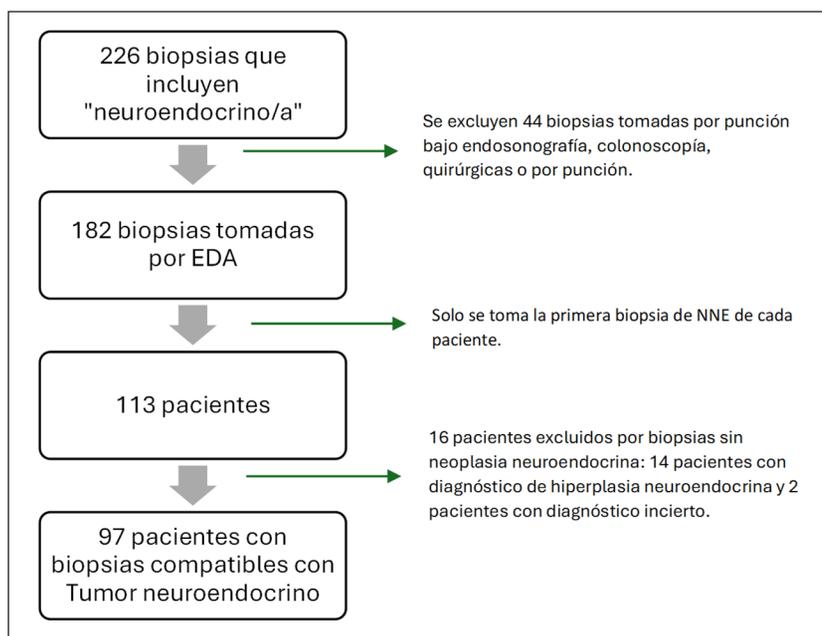


Figura 1. Población estudiada. EDA: endoscopia digestiva alta. NNE: neoplasia neuroendocrina.

Tabla 3. Descripción de la ubicación en el tracto digestivo alto de las neoplasias neuroendocrinas

Ubicación	n = 97
• Estómago	73 (75%)
UGE / subcardial	4 (5%)
Fondo	4 (5%)
Cuerpo	32 (44%)
Antro	12 (16%)
Ángulo	2 (3%)
Múltiples ubicaciones	6 (8%)
Ubicación no reportada	13 (18%)
• Duodeno	24 (25%)
Bulbo	19 (79%)
Segunda porción	2 (8%)
Ubicación no reportada	3 (13%)
• Estómago y duodeno	1 (1%)

UGE: unión gastroesofágica

Tabla 4. Descripción de las características endoscópicas de las lesiones biopsiadas por endoscopia

Tipo de lesión	n = 97
Polipoidea	40 (41%)
Elevada (Paris 0-Ia)	25 (26%)
Plana (Paris 0-Ib) / cicatriz	1 (1%)
Deprimida (Paris 0-Ic)	1 (1%)
Ulcerada (Paris 0-III)	2 (2%)
Infiltrativa (Borrmann)	9 (9%)
No reportada	13 (13%)

Tabla 5. Características histológicas de los tumores neuroendocrinos biopsiados

Grado histológico	n = 85
Total tumores neuroendocrinos, n (%)	72 (84,7%)
Tumor neuroendocrino G1, n (%)	63 (74,1%)
Tumor neuroendocrino G2, n (%)	9 (10,6%)
Tumor neuroendocrino G3, n (%)	0
Carcinoma neuroendocrino, n (%)	13 (15,3%)

Tabla 6. Ubicación en el tracto digestivo alto de los tumores, según su clasificación histológica

Ubicación según histología	Estómago	Duodeno	Estómago y duodeno
TNE total, n (%)	53 (73,6%)	18 (25%)	1 (1,4%)
TNE G1, n (%)	45 (71,4%)	17 (27%)	1 (1,6%)
TNE G2, n (%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0
Carcinoma neuroendocrino, n (%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0

TNE: tumor neuroendocrino. G: grado histológico.

En cuanto a las características endoscópicas del tumor, la gran mayoría se reportó como un pólipo (Paris 0-Ip y Paris 0-Is), seguida de aspecto de lesión elevada tipo Paris 0-IIa. Otras características reportadas fueron: una lesión plana tipo cicatriz, dos lesiones superficiales pero excavadas (Paris 0-III) y nueve lesiones de aspecto infiltrante, tipo Borrmann. No se reportaron las características endoscópicas de las NNE de 13 pacientes (Tabla 4).

Al analizar las características histológicas de los tumores, esta se reportó en 85/97 (87,6%) de las muestras. Se observó que la mayoría de las muestras correspondían a tumores neuroendocrinos (TNE) (84,7%). La mayoría de los tumores fueron TNE G1, seguidos por TNE G2. No se reportó ningún tumor neuroendocrino G3. El 15% de los pacientes fue diagnosticado con un carcinoma neuroendocrino. En 12 pacientes (12/97, 12,4%) no se reportó el grado histológico (Tabla 5).

Al clasificar la ubicación de las lesiones en el tracto digestivo superior, se observa que la mayoría de los TNE y carcinomas neuroendocrinos se encontraron en el estómago (Tabla 6).

Al observar las biopsias con TNE gástricos (54/85, 63,5%), se advirtió que la mayoría de los pacientes presentaban también gastritis atrófica en la biopsia (40/54, 74%), tratándose de TNE tipo 1. En seis pacientes con un tumor neuroendocrino gástrico no se reportó el estado de la mucosa. Debido a falta de datos clínicos y análisis de gastrina, no fue posible clasificar el resto de los TNE en tipos 2 o 3.

A Enero de 2023, 36 de los pacientes diagnosticados con un tumor neuroendocrino habían fallecido (37,1%). La edad promedio de muerte fue de 68 años (Tabla 7).

En cuanto a la causa de muerte, la mitad de los pacientes fallecidos murieron por una causa relacionada al tumor neuroendocrino diagnosticado: 14 de ellos con la NNE como causa principal de muerte en el certificado de defunción; 2 por una insuficiencia respiratoria aguda con una NNE subyacente; y 2 pacientes por complicaciones postquirúrgicas durante el tratamiento de la NNE. El resto de los pacientes murió por una causa no relacionada a la neoplasia neuroendocrina (18,5%): 5 personas fallecieron por otro cáncer y el resto de otras causas, no oncológicas (Tabla 8).

Al clasificar a los pacientes por rango etario en el que se encontraban al hacer el diagnóstico de tumor neuroendocrino, se aprecia que la mortalidad específica por NNE en pacientes menores de 50 años es de 0%, lo que contrasta fuertemente con la mortalidad específica por NNE en pacientes mayores

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes fallecidos

Muertos, n (%)	36/97 (37,1%)
Edad promedio al diagnóstico, años (rango)	67,9 (49-87)
Edad promedio de muerte, años (rango)	70 (50-89)

de 75 años al momento del diagnóstico, que es de 33% (Figura 2).

Al analizar la mortalidad según ubicación de la NNE, 26 pacientes diagnosticados con un NNE gástrico, se registraron muertos. De ellos, 14 pacientes murieron por una causa relacionada al cáncer gástrico. En cuanto a los pacientes con NNE duodenal, 10 de 24 pacientes fallecieron. De ellos, 4 murieron por una causa relacionada al NNE (Tabla 9).

Se evaluó la mortalidad según histología del tumor, destacándose la alta mortalidad del carcinoma neuroendocrino (84.6%) comparada a la de los tumores neuroendocrinos (26.4%). La mortalidad específica por NNE fue la siguiente: 61.5% en el caso de carcinoma neuroendocrino y 8,1% para los TNE (Tabla 10).

Tabla 8. Causas de muerte de los pacientes fallecidos

Causa de muerte	n = 36
Causa relacionada con NNE, n (%)	18 (50%)
• Causa directa NNE, n (%)	14 (38,9%)
• Insuficiencia respiratoria aguda con NNE subyacente, n (%)	2 (5,6%)
• Complicación postquirúrgica por tratamiento NNE, n (%)	2 (5,6%)
No relacionada a NNE, n (%)	18 (50%)
• Otro cáncer, n (%)	5 (16,7%)
Cáncer de pulmón, n (%)	1 (5,6%)
Cáncer de colon, n (%)	2 (5,6%)
Linfoma no hodgkin, n (%)	1 (2,8%)
Hepatocarcinoma, n (%)	1 (2,8%)
• Otros, n (%)	13 (36,1%)

NNE: neoplasia neuroendocrina.

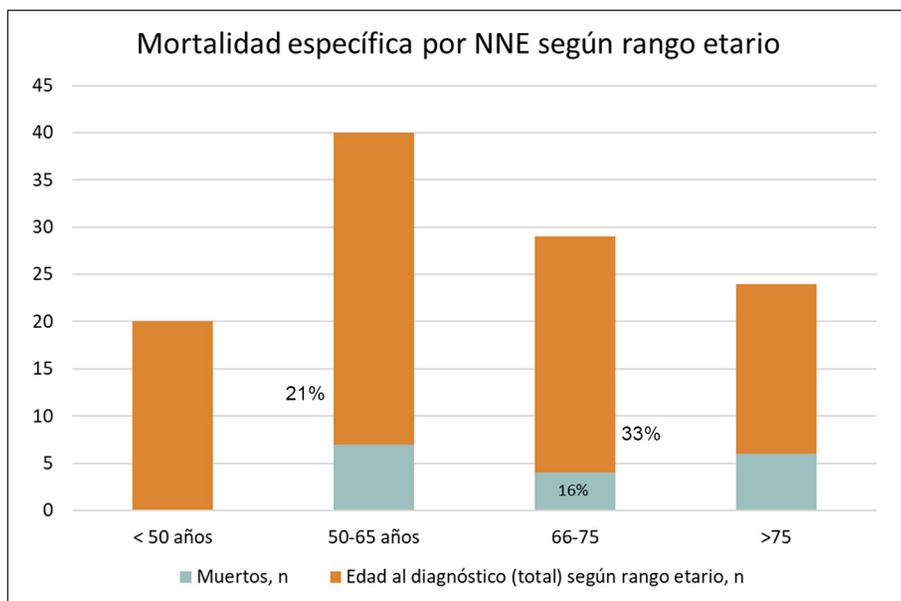


Figura 2. Mortalidad específica por NNE según rango etario. NNE: neoplasia neuroendocrina.

Tabla 9. Mortalidad según ubicación de la neoplasia neuroendocrina

	NNE Gástricas, n = 74	NNE Duodenales, n = 24
Mortalidad según ubicación, n (%)	26 (35,1%)	10 (41,7%)
Muerte relacionada a NNE	14/26 (53,8%)	4/10 (40%)

NNE: neoplasia neuroendocrina.

Tabla 10. Mortalidad según histología del tumor

	TNE, n = 72	Carcinoma neuroendocrino, n = 13
Mortalidad según histología, n (%)	19 (26,4%)	11 (84,6%)
Mortalidad relacionada a NNE, según histología, n (%)	9 (8,1%)	8 (61,5%)

TNE: tumor neuroendocrino. NNE: neoplasia neuroendocrina.

Discusión

Existen pocos estudios de epidemiología sobre neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales en Chile^{12,13}. A la fecha, presentamos la mayor serie de pacientes que describe las características endoscópicas de esta neoplasia en el tracto gastrointestinal alto en Chile.

Nuestro estudio es consistente con la literatura internacional que refiere que la edad promedio al diagnóstico es alrededor de los 60 años (y 64 años para las NNE gástricas)¹⁴. También en que la mayoría de las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales corresponden a tumores bien diferenciados o tumores neuroendocrinos (TNE). Además, se reporta que 10-20% de todas las neoplasias neuroendocrinas son carcinomas neuroendocrinos, y que éstos tienen peor pronóstico³; en nuestro estudio, el 15% de las neoplasias neuroendocrinas correspondieron a carcinomas neuroendocrinos y la mortalidad fue muchísimo mayor en este grupo comparado con los TNE. También es consistente al encontrar que la mayoría de los TNE gástricos son tipo I (74%).

Los datos presentados refuerzan que el grado histológico es un fuerte predictor de mortalidad, al igual que la edad, ambos datos ya reportados en grandes series¹⁴.

En cuanto a las características endoscópicas, un estudio mexicano de 42 pacientes relata una realidad similar a la que describe nuestro estudio: el sitio gástrico de más frecuente ubicación fue el cuerpo (45% en ambas series) y la morfología más reportada fue polipoidea (61.9% en la serie mexicana vs 41% en nuestra serie). Un estudio chileno en 2002 describe una serie de 11 pacientes, donde el 72% se presentó de forma polipoide; sin embargo, su ubicación más frecuente fue el fondo gástrico¹⁵.

Si bien el estudio entrega valiosa información, éste tiene sesgos por su calidad de estudio retrospectivo. En particular, el sesgo de memoria fue importante dado que no se pudo recabar características endoscópicas para clasificar la lesión según Paris en un 13% de la muestra. En 18% de los pacientes no se pudo determinar su ubicación específica dentro del estómago o duodeno y en 12% de las muestras no se reportó el grado histológico de la neoplasia neuroendocrina. Por último, en el 11% de las muestras de estómago no se reportó el estado de la mucosa circundante, lo que impidió clasificar el tipo de TNE gástrico (tipo I u otro).

Además, desde el 2004 al 2022 cambió la clasificación de las neoplasias neuroendocrinas según la organización mundial de la salud⁴, lo que eventualmente puede haber llevado a clasificar erróneamente a los pacientes en forma retrospectiva.

Por último, los tumores neuroendocrinos gástricos fueron clasificados como tipo I solo tomando en cuenta la gastritis atrófica concomitante en la biopsia, sin contar con la gastri-nemia del paciente para apoyar el diagnóstico.

Pese a los sesgos y dificultades expuestos, la importancia de este estudio radica en la falta de datos locales actualmente existentes, con escasas publicaciones latinoamericanas

sobre la ubicación y apariencia endoscópica de tumores neuroendocrinos. Permite describir cómo se presentan más frecuentemente estos tumores en nuestra población, lo que contribuye a la educación para la búsqueda de los mismos; además entrega datos sobre epidemiología local (demografía de los pacientes que los padecen y su mortalidad). Se requiere un estudio prospectivo multicéntrico para obtener datos más precisos.

Conclusión

En la población chilena del Hospital San Borja Arriarán, la apariencia endoscópica más frecuente de las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales altas es polipoide o como una lesión elevada (Paris 0-IIa) en el cuerpo gástrico. El tipo histológico más prevalente es el tumor neuroendocrino G1, con mejor pronóstico que el carcinoma neuroendocrino, y frecuentemente se asocian a atrofia gástrica.

Agradecimientos

Quiero expresar mis agradecimientos al equipo de endoscopia del Instituto Chileno-Japonés de enfermedades digestivas, por su disposición a enseñar prácticas que promueven una salud de calidad en Chile.

Referencias

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia (United States)* 2017;19:991-1002. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>.
2. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin* 2018;68:471-87. <https://doi.org/10.3322/caac.21493>.
3. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31:844-60. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>.
4. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-8. <https://doi.org/10.1111/his.13975>.
5. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-30. <https://doi.org/10.1159/000481390>.
6. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015;50:58-64. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0934-2>.
7. Zheng R, Zhao H, An L, Zhang S, Chen R, Wang S, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasms in China with comparison to the United States. *Chin Med J (Engl)* 2023;136:1216-24. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002643>.

8. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno KI, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:6817-28. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i30.6817>.
9. Iabichino G, Di Leo M, Arena M, Rubis Passoni GG, Morandi E, Turpini F, et al. Diagnosis, treatment, and current concepts in the endoscopic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2022;28:4943-58. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i34.4943>.
10. Gonzalez RS. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Surg Pathol Clin* 2020;13:377-97. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.04.002>.
11. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, et al. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3154-60. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0687-y>.
12. Pinto MP, Muñoz Medel M, Carrillo D, Retamal IN, Bravo ML, Valenzuela Y, et al. Chilean Registry for Neuroendocrine Tumors: A Latin American Perspective. *Horm Cancer* 2019;10:3-10. <https://doi.org/10.1007/s12672-018-0354-5>.
13. Buchholtz MF, Zúñiga A JM, Valdés FG, Fernández RR, Neveu RC, Trujillo CL, et al. Carcinoide gastrointestinal. Experiencia de siete años en el Instituto Nacional del Cáncer (2000-2006)*. n.d.
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:3063-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>.
15. Lazarte CR, Poniachik TJ, Smok SG, Contreras BJ, Gutiérrez CL, Csendes J A. Tumores neuroendocrinos gástricos: presentación clínica, endoscópica y alternativas de tratamiento. *Rev Med Chil* 2002;130:985-92. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872002000900004>.