

# Tumores carcinoides gastrointestinales. Biología celular, expresión molecular y consecuencias fisiopatológicas de una neoplasia enigmática

Paloma Sánchez-Fayos Calabuig, María Jesús Martín Relloso, Agustina González Guirado y Juan Carlos Porres Cubero

Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

## RESUMEN

Los tumores carcinoides gastrointestinales (TCa-GI) surgen desde células del sistema neuroendocrino difuso localizadas en el tracto digestivo y representan más del 70% de todos los TCa de los seres humanos. En este trabajo se revisan los siguientes argumentos: 1) El perfil biológico de los TCa-GI (dibujo histopatológico, marcadores citoquímicos, alteraciones metabólicas, almacenamiento de neuroaminas y proteínas hormonales, comportamiento citodinámico y características biológicas en función del origen embriológico). 2) Las circunstancias etiológicas (factores hereditarios excepcionales, asociación de TCa gástricos con gastritis autoinmune, factores exógenos poco conocidos). 3) Aspectos patogénicos (mitogénesis persistente de células endocrinas asociada a hipergastrinemia, inactivación de algunos presuntos genes supresores de tumor, dudosa participación de oncogenes, acción autocrina de algunas proteínas estimuladoras de crecimiento celular). 4) Las repercusiones de ciertos episodios fisiopatológicos (reacción desmoplástica peritumoral responsable del «efecto masa» sobre el tubo digestivo, el «raptó» del triptófano alimentario por parte de las células tumorales hacia una vía metabólica anormal, la fácil diseminación metastásica coexistente con una escasa agresividad tumoral, la liberación al torrente sanguíneo de productos secretores almacenados responsables del «síndrome carcinóide» y de algunos cuadros de hiperfunción endocrina). Conviene recordar que los TCa-GI representan sólo un segmento de los llamados tumores neuroendocrinos y, como tales, deben considerarse.

## GASTROINTESTINAL CARCINOID TUMORS: CELULAR BIOLOGY, MOLECULAR EXPRESSION AND FISIOPATHOLOGICAL CONSEQUENCES OF AN ENIGMATIC NEOPLASIA

Gastrointestinal carcinoid tumors arise from cells of the diffuse neuroendocrine system localized in the digestive tract and represent more than 70% of all carcinoid tumors in humans. The present article reviews the following topics: 1) The biological profile of these tumors (histopathology, cytokine markers, metabolic alterations, storage of neuroamines and hormonal proteins, cytodynamic behavior, and biological behavior according to embryological origin). 2) The etiological circumstances (exceptional hereditary factors, association of gastric carcinoid tumors with autoimmune gastritis, little-known exogenous factors). 3) Pathogenic aspects (persistent mitogenesis of endocrine cells associated with hypergastrinemia, inactivation of some putative tumor suppressor genes, the doubtful participation of oncogenes, autocrine action of some cellular growth-stimulating proteins). 4) The repercussions of certain physiopathological events (peritumoral desmoplastic reaction causing the «mass effect» on the digestive tube, the «kidnapping» of dietary tryptophan by tumoral cells toward an abnormal metabolic pathway; the easy metastatic dissemination coexisting with low tumoral aggressivity, and the release into the bloodstream of stored secretory products leading to «carcinoid syndrome» and some endocrine hyperfunction syndromes. Finally, it should be remembered that gastrointestinal carcinoid tumors represent only a proportion of the neoplasms classified as neuroendocrine tumors.

## APROXIMACIÓN A UN ARGUMENTO CONFLICTIVO

Conocemos con el término un tanto ambiguo de «tumores carcinoides» (TCa)<sup>1-5</sup> a un conjunto de neoplasias epiteliales de crecimiento lento y prolongadamente asintomáticas, a pesar de su fácil diseminación metastásica, que pertenecen a la abigarrada familia de los tumores neuro-

Correspondencia: Dra. P. Sánchez-Fayos.  
Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: Palomasanchezfayos@wanadoo.es

Recibido el 18-7-2007; aceptado para su publicación el 23-7-2007.

endocrinos (TNE)<sup>6,7</sup>. Esta familia de tumores incluye procesos tan variados como los neuroblastomas originados en la cresta neural, los feocromocitomas y adenomas hipofisarios surgidos en glándulas endocrinas convencionales, los carcinomas del páncreas endocrino (insulinomas, glucagonomas, etc.) procedentes de los islotes de Langerhans de aquel órgano y, por último, los TCa nacidos a partir de las células del llamado «sistema neuroendocrino difuso»<sup>7-10</sup>. Estas células se encuentran dispersas por toda nuestra economía, aunque se ubican muy preferentemente en los espacios interepiteliales y subepiteliales del tracto gastrointestinal (GI) y del árbol bronquial<sup>10</sup>.

Los TCa fueron descubiertos por Lubarch, en 1888<sup>11</sup>, calificados como «Kazinoideos», es decir, «parecidos a carcinomas», por Oberndorfer, en 1907<sup>12</sup>, y considerados como neoplasias de naturaleza endocrina por Gosset y Masson, en 1914<sup>13</sup>. Bien entrado el siglo pasado, en 1954, Thorson et al<sup>14</sup> describieron el llamado «síndrome carcinoide» (diarrea, rubefacción facial, respiración sibilante, insuficiencia cardíaca derecha y manifestaciones pelagroides) y dejaron claro que este cuadro clínico era la consecuencia de la liberación al torrente sanguíneo de algunos de los productos secretores que almacenaban los TCa.

Se trata de neoplasias raras, ya que sólo representan el 1% de todos los tumores malignos de los seres humanos. En torno al 70% asienta en el tubo digestivo, algo más del 25% en el árbol bronquial y menos del 5% en otros órganos o sistemas de nuestra economía. Muestran una discreta preferencia por el sexo femenino (55%) y un pico de máxima incidencia diagnóstica entre la quinta y la séptima décadas de la vida<sup>2,4,5,15</sup>.

A pesar de su rareza, los TCa tienen especial importancia en gastroenterología por varias razones: en primer lugar, porque más de dos tercios se localizan en este territorio; en segundo lugar, porque estos tumores son, junto con el síndrome de Zollinger-Ellison, los grandes protagonistas de la «patología endocrinológica del tubo digestivo» y, por último, porque representan un tercio de los tumores del intestino delgado y la mitad de las neoplasias apendiculares. Intentaremos resumir en este trabajo la biología celular, la expresión molecular y las consecuencias fisiopatológicas de una neoplasia enigmática, como son los TCa-GI.

## PERFIL BIOLÓGICO DE UNA NEOPLASIA MALIGNA «A CÁMARA LENTA»

A lo largo y ancho de varios apartados trataremos de recoger los datos biológicos más característicos de los TCa, en general, y de sus formas GI, en particular<sup>1,3-5,16,17</sup>.

### Descripción histopatológica

Los TCa-GI suelen aparecer como lesiones nodulares sólidas, únicas o múltiples, raras veces ulceradas. Estos tumores están habitualmente formados por capas monótonas de células pequeñas, uniformemente redondas, sin apenas atipias nucleares y escasas mitosis, que adoptan

diversos patrones de crecimiento: insular (en nódulos sólidos), trabecular (en cintas entrelazadas), raras veces con disposición glandular o con aspecto indiferenciado y frecuentemente con un patrón mixto<sup>1,3,5,18</sup>.

Dos hechos histológicos, además de los descritos, destacan en estos tumores: por una parte, su acusada vascularización y, por otra, la intensa reacción desmoplástica que originan, en forma de fibrosis peritumoral.

A pesar del patrón histológico de neoplasia indolente que coincide con su comportamiento clínico, y que mereció hace un siglo el calificativo de «carcinoide», hoy sabemos que en una pequeña fracción de los TNE-GI (menos del 20%) se aprecian signos histológicos de agresividad (displasia celular, índices proliferativos elevados, imágenes de angioinvasión y necrosis tumoral), que no siempre casan bien con su evolución patocrónica<sup>5,19</sup>.

El hallazgo ultraestructural en el citoplasma de las células carcinoideas, de vesículas grandes (de más de 80 nm de diámetro), con un grueso gránulo electrodensito, donde se albergan los productos de secreción de aquéllas (aminas bioactivas y péptidos hormonales), junto con otras vesículas pequeñas (de 40-80 nm de diámetro), que corresponden a estructuras sinápticas neuronales, son 2 imágenes que avalan morfológicamente la naturaleza neuroendocrina de dichas células<sup>3</sup>.

### Marcadores histoquímicos

La tinción de una parte de las células de los TCa-GI con cromato potásico justifica su definición como células «enterocromafin-símiles» (EC-s). Por otra parte, el contenido granular de las células carcinoideas reacciona de manera diferente frente a las sales de plata. En una parte de dichas células este contenido reduce directamente las sales de plata (reacción argentafin), mientras que en otras, para que se produzca esta reducción hasta plata metálica es necesaria la intervención de un agente reductor exógeno (reacción argirófila)<sup>1,3,5</sup>.

Finalmente, con el tiempo se ha ido identificando una serie de proteínas ligadas a estructuras citoplasmáticas carcinoideas que parecen comportarse como «marcadores paneuroendocrinos», más o menos específicos, entre los que se encuentran la enolasa específica de neuronas, la sinaptofisina y, sobre todo, las cromograninas A, B y C<sup>3-5,20</sup>.

### Alteraciones metabólicas

Poco sabemos sobre las alteraciones metabólicas que presentan las células de los TCa-GI, con la excepción de la distorsión del metabolismo del triptófano, posiblemente originada por la presencia de muchos de estos tumores. Las cosas ocurren como a continuación comentaremos y resumimos en la figura 1<sup>4,5</sup>.

Así, el triptófano alimentario, en condiciones fisiológicas, se metaboliza en el 99% de su aporte gracias a la acción de una oxidasa que lo transforma en ácido nicotínico, necesario para el metabolismo cerebral y de otros tejidos.

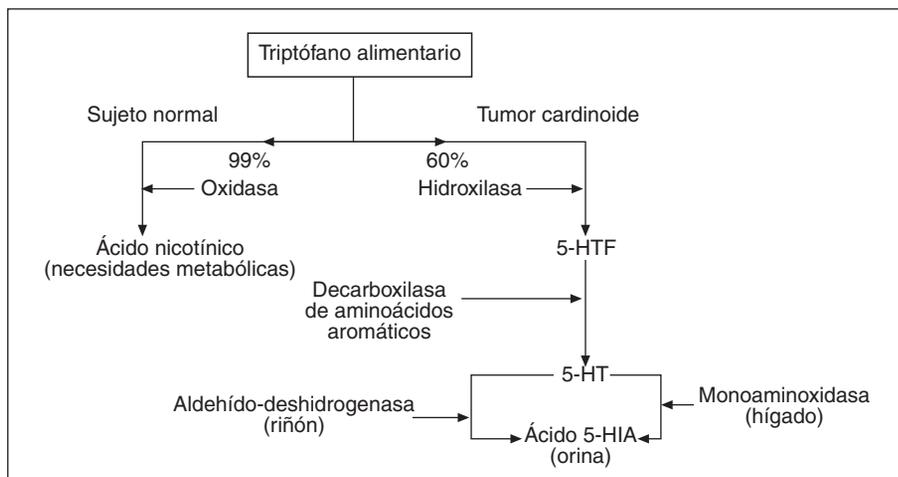


Fig. 1. Distorsión del normal metabolismo del triptófano en los tumores carcinoides.

Sólo un 1% de aquél sufre su transformación a 5-hidroxi-triptófano (5-HTF) gracias a la acción de una hidroxilasa. Este modelo metabólico se rompe por completo, en una notable proporción de sujetos afectados de un TCa-GI, ya que las células de estos tumores «reclaman» para sí hasta el 60% del triptófano dietético, que es desviado hacia una hidroxilación de éste que lo transforma masivamente en 5-HTF. Este último metabolito, bajo la acción de una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos, se transforma en 5-hidroxi-triptamina (5-HT) o serotonina que, a su vez, se degrada a ácido 5-hidroxi-indol-acético (Ac, 5-HIA). Este último paso metabólico se realiza fundamentalmente en el hígado gracias a la acción de la monoaminooxidasa y, en menor cuantía, en el riñón, gracias a la aldehído-deshidrogenasa. Por último, el ácido 5-HIA se elimina en la orina como producto metabólico terminal.

Esta distorsión del metabolismo del triptófano explica el anormal almacenamiento, en los gránulos electrodensos, de las células de muchos de estos tumores de 5-HT y 5-HTF. A título de epílogo cabría comentar que quizá algún TCa podría ser deficiente en la enzima decarboxilasa de ácidos aromáticos, por lo que quedaría bloqueado el anormal metabolismo del triptófano, eliminándose por el riñón tasas elevadas de 5-HTF en lugar de ácido 5-HIA.

### Almacenamiento de productos de secreción

Con el paso del tiempo se ha ido descubriendo que, además de la 5-HT y del 5-HTF, las células de los tumores carcinoides son capaces de sintetizar, almacenar y, a veces, segregar unos 40 productos pertenecientes a diversas familias moleculares<sup>6</sup>. Entre éstas destacan las siguientes: aminas bioactivas (5-HT, 5-HTF, histamina, etc.); péptidos hormonales (ACTH, hormona del crecimiento, gastrina, glucagón, somatostatina, gonadotropina coriónica, calcitonina, etc.); taquicinas (sustancia P, neuropéptido K, kaliceína, etc.) y algunas prostaglandinas (PG-E). La acción combinada de varias de estas sustancias, cuando llegan a la circulación general, conduce al desarrollo del denominado «síndrome carcinóide»<sup>1,5</sup>.

### Receptores de membrana

Otra característica del perfil biológico de las células de los TCa es la de expresar, en sus membranas, receptores para ciertas hormonas, como la somatostatina (SST-r), y varios factores de crecimiento, como el fibroblástico (FGF-r) y el derivado de las plaquetas (PDGF-r), etc. Estos receptores parecen desempeñar algún papel en la patogenia de estos tumores y en sus posibilidades diagnósticas y terapéuticas<sup>1,4,21</sup>.

### Comportamiento citodinámico

Las células de la gran mayoría de los TCa-GI muestran una actividad proliferativa escasa con un índice mitótico exiguo y una tasa muy baja de células ki-67 positivas o PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) positivas. Esta débil capacidad multiplicativa con escasa citoagresión local contrasta con una notable facilidad para «exportar» fuera del tumor inicial a sus anodinas células neoplásicas, en acontecimientos metastásicos ganglionares o a distancia (hígado, huesos, etc.), en cuanto el tumor original excede de 1-2 cm de diámetro. A pesar de esta notable capacidad de diseminación y la escasa respuesta al tratamiento radioterápico, quimioterápico o inmunoterápico, la supervivencia a largo plazo es sensiblemente mejor que la de los adenocarcinoides gastrointestinales convencionales<sup>1,4</sup>. El comportamiento citodinámico de la mayoría de los TCa recuerda mucho al de los linfomas no hodgkinianos de células pequeñas, que suelen tener un «bajo grado» de agresividad, con una tendencia a la diseminación sistémica precoz, ganglionar y extraganglionar.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES CARCINOIDES EN FUNCIÓN DE SU ORIGEN EMBRIONARIO

Se han propuesto diferentes clasificaciones de los TCa basadas en su morfología<sup>18</sup>, su posible estratificación pro-

nóstica<sup>19</sup> o simplemente, en el caso de los TCa-GI, su distribución topográfica<sup>5</sup>. Sin embargo, la más conocida y quizá la más imaginativa fue la primera clasificación, propuesta por Williams y Sandler<sup>22</sup> en 1963, basada en el origen embrionario de los espacios titulares en los que surgen. Y esto es así, en la medida en que, a pesar de sus defectos, intenta dibujar un perfil biológico diferenciado para las 3 áreas del intestino embrionario de las que procede la gran mayoría de territorios en los que surgen los TCa<sup>4,5,23</sup>.

### **Tumores carcinoides procedentes del intestino cefálico**

De esta región embrionaria procede el amplio grupo de los TCa bronquiales, que no es objeto de este trabajo, los TCa gástricos, duodenales y los raros casos de localización en el timo y las vías biliares. Todos juntos representan algo más del 30% de todos los TCa de nuestra economía. Considerados en conjunto, podemos decir que la gran mayoría de estas neoplasias son argirófilas, pero suelen comportarse como argentafin-negativas; acumulan, como productos secretores prominentes, el 5-HTF y la histamina, es escasa la capacidad de secreción de 5-HT, pero a veces liberan ACTH, hormona del crecimiento o gastrina.

Alrededor de un 5% de todos los TCa-GI surgen en el estómago a partir de las células EC-s situadas en su mucosa. Dentro de éstos cabe distinguir 3 tipos diferentes<sup>24-26</sup>. El tipo I, que representa el 75% de todos los TCa gástricos, se asocia etiológicamente a una gastritis crónica autoinmune (con o sin una anemia perniciosa desarrollada); en la mitad de los casos, este carcinóide da la cara con múltiples lesiones polipoides tumorales. El tipo II, que representa el 5-10% de todos los TCa gástricos, surge en sujetos afectados del síndrome multitumoral congénito, conocido como «neoplasias endocrinas múltiples tipo 1» (NEM-1) y se asocia frecuentemente a un síndrome de Zollinger-Ellison, por gastrinoma pancreático o extrapancreático. Por último, el tipo III es un TCa gástrico esporádico que representa el 20% de los carcinomas de esta localización. Sólo un 3% de los TCa-GI se localizan en el duodeno.

### **Tumores carcinoides procedentes del intestino medio**

Algo más del 55% de todos los TCa de los seres humanos se desarrolla en territorios procedentes de este segmento embrionario del intestino. Entre ellos están los que se localizan en el yeyuno-íleon, el apéndice, el hemicolon derecho y algunos órganos extradigestivos, como los testículos y los ovarios.

El 40% de todos los TCa-GI surgen a partir de células endocrinas de situación intraepitelial del tracto yeyuno-ileal del intestino delgado; la inmensa mayoría de ellos se sitúa en el íleon y un tercio de estos últimos se manifiesta como lesiones carcinoides múltiples.

En torno al 23% de todos los TCa-GI surgen a partir de células endocrinas subepiteliales del apéndice, mientras que alrededor del 7% de los TCa-GI se localizan en el hemicolon derecho y surgen a partir de sus células endocrinas intraepiteliales.

La gran mayoría de los TCa procedentes de este segmento intermedio del intestino embrionario son argentafin-positivas y suelen segregar 5-HT y taquicinas (como la sustancia P), razón por la cual casi todos los TCa que se expresan clínicamente con el cuadro denominado «síndrome carcinóide» pertenece a este grupo.

### **Tumores carcinoides procedentes del intestino caudal**

Este grupo representa algo más del 15% de todos los TCa de los seres humanos, y se presenta en el hemicolon izquierdo, el recto y, raramente, el tracto genitourinario.

En el grupo concreto de los TCa-GI, un 4% surge en el hemicolon izquierdo y un 18% en el recto, y lo hacen desde células endocrinas intraepiteliales. Se trata de tumores argentafin-negativos, en un 75% de los casos, y argirófilos, en un 55%, apenas muestran capacidad secretora y sólo en ocasiones liberan 5-HT y/o ACTH.

### **IMPACTO DE UNA ETIOLOGÍA OSCURA**

En la gran mayoría de las neoplasias malignas gastrointestinales podemos diferenciar, fundamentalmente, 3 grupos de circunstancias etiológicas posibles, a saber: factores genéticos hereditarios, factores endógenos no genéticos y factores exógenos (alimentarios, tóxico-ambientales, etc.). Cabría especular con un cuarto factor al que podríamos denominar «error por azar», al que toda célula con capacidad multiplicativa se encuentra expuesta<sup>27-29</sup>.

### **Factores genéticos hereditarios**

Una historia familiar de los TCa se ha comunicado en menos del 1% de los casos, y se sabe que el riesgo de desarrollar un tumor de estas características por parte de familiares de primer grado de un sujeto con un diagnóstico en firme es 3 veces superior a lo normal<sup>3</sup>.

Sin embargo, las formas hereditarias de TCa prácticamente sólo se descubren en sujetos afectados del síndrome hereditario conocido como NEM-1. Este cuadro se caracteriza por una predisposición familiar a desarrollar adenomas paratiroides, hipofisarios y de los islotes de Langerhans pancreáticos, entre otros<sup>1-5,30,31</sup>. Como es sabido, se debe a una inactivación por mutación/deleción de los alelos del gen *NEM-1*, situado en el cromosoma 11q1.3; algo más del 20% de los casos afectados de este síndrome multineoplásico presenta también un TCa fundamentalmente gástrico (tipo II), y la mitad de los pacientes con un síndrome NEM-1 presenta

igualmente un síndrome de Zollinger-Ellison por gastrinomas múltiples (pancreáticos o extrapancreáticos) concomitantes.

Se ha comunicado, con carácter excepcional, la asociación de algún caso de TCa duodenal con la neurofibromatosis tipo 1<sup>3</sup>, originado por una mutación del gen supresor de tumor *NF-1* situado en el cromosoma 17q1.1.

### Factores endógenos: gastritis autoinmune

Una circunstancia etiológica que afecta al 75% de los TCa-GI (los pertenecientes al tipo I) es el desarrollo de una gastritis autoinmune crónica (con o sin anemia perniciosa). Este acontecimiento autoagresivo es responsable de un 3-4% de todos los TCa-GI<sup>1,3,5,25,26,30</sup>.

### Otros factores (¿exógenos?)

En algo más del 10% de los TCa-GI coexisten, con carácter sincrónico o metacrónico, estructuras neoplásicas adenocarcinomas no endocrinas con otras claramente neuroendocrinas<sup>15,32,33</sup>. Esta «colisión tumoral» de 2 fenotipos celulares diferentes se ha encontrado con mayor frecuencia en los cánceres colorrectales.

La coexistencia de patrones neoplásicos neuroendocrinos «incrustados» en estructuras adenocarcinomas indica que probablemente las mismas circunstancias etiológicas (¿exógenas?) que ponen en marcha la tumorigénesis adenocarcinomatosa deben ser las que hagan otro tanto con el sustrato neuroendocrino. Aunque, a decir verdad, poco sabemos sobre la razón íntima de esta «bivalencia neoplásica».

### ASPECTOS RELEVANTES DE LA PATOGENIA

Como acabamos de mencionar, las circunstancias etiológicas de los TCa-GI son prácticamente desconocidas en más del 95% de los casos. Nada tiene de particular que ocurra algo parecido en las vías patogénicas de los factores etiológicos, conocidos o desconocidos, para realizar estas neoplasias del «sistema neuroendocrino difuso» del tubo digestivo.

A continuación comentaremos, de manera un tanto desordenada, algunas parcelas patogénicas sobre las que tenemos cierta información<sup>10,34-36</sup>.

### Mitogénesis persistente tras la gastritis autoinmune

El mecanismo a través del cual una gastritis crónica autoinmune puede estimular las células EC-s del fundus y el cuerpo gástricos a proliferar en sentido oncogénico, en uno o varios puntos de su mucosa, podría guardar relación con la atrofia de ésta y la aclorhidria que causa dicho proceso y, tras ello, la reacción hipergastrinémica que tal situación conlleva<sup>2,10,25,36</sup>. Esta hipergastrinemia provoca-

da por las células G del antro gástrico estimula la proliferación sostenida de las células EC-s gástricas, y con ello quizá se cumpla la ley no escrita de la tumorigénesis que dice que «todo lo que es persistentemente mitogénico termina siendo potencialmente mutagénico»<sup>37</sup>.

La importancia de esta vía patogénica se apoya en trabajos de patología experimental. Así, se ha comprobado que es posible desarrollar TCa-GI en ratas sometidas a tratamientos prolongados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), en dosis elevadas<sup>38</sup>. Igualmente, se sabe que el roedor *Mastomys* desarrolla, en un 30-40% de los casos, un TCa-GI en los primeros 2 años de vida, acontecimiento que ocurre, en apenas 4 meses, cuando se le administra una terapéutica inhibidora de la secreción gástrica<sup>39</sup>. En ambos modelos experimentales se provoca una hipersecreción estimulante de gastrina, como probable mecanismo oncogénico.

Tanto en la tumorigénesis humana tras una gastritis autoinmune como en los modelos experimentales comentados, destaca la existencia de zonas con hiperplasia de células EC-s, en torno a las lesiones carcinoides. Se trata, probablemente, de estructuras precancerosas que, en cualquier momento, se pueden malignizar, con lo que podría explicarse el carácter frecuentemente multifocal de este tipo de TCa-GI<sup>40</sup>.

Sin embargo, a pesar de estos hechos, nunca se ha logrado demostrar con seguridad, en los seres humanos, la asociación de TCa-GI con la administración prolongada de IBP, como antiácidos, ni tampoco con la existencia de un síndrome de Zollinger-Ellison esporádico<sup>41</sup>. Estos últimos hechos sugieren que, en el hombre, es necesario «algo más» que una hipergastrinemia crónica para provocar una oncogénesis carcinóide gástrica; quizá algún factor de predisposición genética y/o el efecto concomitante de una agresión autoinmune o de otra naturaleza.

Cuando intentamos extrapolar este modelo patogénico de oncogénesis carcinóide a la región ileal del intestino delgado, donde también son relativamente frecuentes los TCa multifocales, tenemos que reconocer que desconocemos, hoy por hoy, el estímulo mitogénico que podría incitar a las células endocrinas interpiteliales a malignizarse en una o muchas lesiones carcinoides. Es, como mínimo, sorprendente, a este respecto, el hallazgo puntual de algún autor<sup>42</sup> que, al estudiar la clonalidad de neoplasias carcinoides ileales múltiples, señala un patrón de inactivación del cromosoma X idéntico para todas las lesiones de un mismo paciente; este hallazgo sugiere que podríamos estar ante una diseminación metastásica intraepitelial.

### Alteraciones genéticas en la tumorigénesis carcinóide

Como se sabe, hay varias familias de genes, en la cadena de ADN nuclear de los seres humanos, que codifican, en condiciones normales, proteínas que modulan la proliferación, la diferenciación y la muerte celular programada (apoptosis), entre otros acontecimientos vitales. Estas es-

estructuras nucleotídicas pueden sufrir, en las células germinales o somáticas, alteraciones genéticas (mutaciones, translocaciones recíprocas, deleciones o amplificaciones) o modificaciones epigenéticas funcionales (inactivación de un gen por una anormal mutilación de su segmento promotor) con claras implicaciones en la patogenia neoplásica.

Las principales familias de genes, con posible participación en la tumorigénesis en general y en la de los TCa en particular, son: genes reparadores del ADN, genes supresores de tumor, protooncogenes y otros nucleótidos que codifican proteínas calificadas como «factores de crecimiento» y sus receptores<sup>43</sup>.

A continuación, intentaremos resumir lo que hoy conocemos sobre la participación de dichas familias en los TCa-GI.

### Genes reparadores del ADN

La replicación del ADN es un acontecimiento posmitótico causado por la enzima ADN-polimerasa, que empareja adecuadamente las bases purínicas y pirimidínicas. Cuando esta función enzimática fracasa, se produce un peligroso emparejamiento inadecuado que inestabiliza el genoma con riesgo de acontecimientos mutacionales. Para evitar estos acontecimientos, hay toda una serie de genes (*MLH1*, *MSH2*, *PMS1*, *PMS2*, etc.) que codifican la síntesis de proteínas capaces de reconocer y corregir este «desparejamiento de bases»<sup>44</sup>.

Se supone que la inactivación de alguno de estos genes reparadores del ADN debe ser uno de los primeros acontecimientos de muchas secuencias oncogénicas, aunque por el momento no tenemos claras evidencias de que esto ocurra en los TCa-GI.

### Genes supresores de tumor

Una segunda familia de secuencias nucleotídicas del ADN cuya inactivación genética (por mutación/delección) o epigenética (por supresión funcional tras la anormal metilación de los nucleótidos del fragmento promotor del gen) parecen claramente implicados en la carcinogénesis humana, la de los denominados «genes supresores de tumor».

En condiciones fisiológicas, estos genes codifican la síntesis de proteínas cuya función, en términos generales, es frenar la entrada en ciclo nuclear de las células con algún tipo de lesión en su genoma y, si esto no es posible, propiciar su apoptosis. La mayoría de estos genes parecen comportarse como recesivos, por lo que la pérdida completa de su función protectora del genoma requiere su inactivación bialélica (genética o epigenética). Pertenecen a esta familia de genes los siguientes: *p53*, *p16*, *p27*, gen de la poliposis colónica familiar (*APC*), gen del retinoblastoma (*Rb*), etc.<sup>45</sup>.

Es bien conocida la participación de varios de estos genes en la patogenia de neoplasias del tracto digestivo, como el cáncer colorrectal, el cáncer gástrico y el cáncer del páncreas exocrino<sup>27-29</sup>. Entre ellos, merece especial men-

ción el papel del gen *p53*, situado en el cromosoma 17q2.1, por su frecuente implicación en la oncogénesis de neoplasias digestivas. Sin embargo, la inactivación de este gen sólo se ha demostrado en aislados TNE pulmonares morfológicamente atípicos<sup>5,46,47</sup> y no parece desempeñar ningún papel importante en los TCa-GI<sup>48</sup>.

El presunto gen supresor de tumor *Reg 1 alfa* codifica la síntesis de una proteína segregada por las células EC-s y por las células principales gástricas que, con carácter autocrino o paracrino, inhibe la estimulación proliferativa de la gastrina sobre las células EC-s. La inactivación mutacional de este gen se ha implicado, por parte de algún autor, en la patogenia de la oncogénesis carcinoide postgastritis autoinmune<sup>49</sup>.

Mucha mayor importancia tiene la inactivación por mutación/delección de otro presunto gen supresor de tumor, como es el responsable del síndrome NEM-1, situado en el cromosoma 11q1.3. Como observamos en el apartado anterior, al menos un 20% de los pacientes con un síndrome NEM-1 presenta un TCa-GI tipo II, como parte del cuadro multineoplásico. La inestabilidad genética que provoca la inactivación de este gen y el efecto mitogénico en las células EC-s del fundus y el cuerpo gástricos que origina la hipergastrinemia del síndrome de Zollinger-Ellison, que suele acompañar a aquel acontecimiento genético, podría explicar la patogenia de esta subvariedad de TCa-GI tipo II<sup>50</sup>. La utilización en este contexto (síndromes NEM-1 y Zollinger-Ellison) de IBP, como los antiácidos, podría incrementar todavía más el riesgo de TCa-GI<sup>51,52</sup>.

Sin embargo, no parecen terminar aquí las cosas, ya que la posible inactivación del gen *NEM-1* podría estar también implicada en la realización de TCa esporádicos, no sólo gástricos sino también pulmonares, es decir, de TCa originados en órganos derivados del intestino cefálico embrionario. Esta idea se ha reafirmado al estudiar, con diversas técnicas de genética molecular (ensayos para detectar pérdidas de heterocigosidad, técnicas de hibridación genómica comparativa, etc.), las muestras de material de estos tumores. Este tipo de estudios ha permitido poner de manifiesto las posibles deleciones en el cromosoma 11q (donde está situado el gen *NEM-1*) y, en ocasiones, mutaciones de éste, entre el 36 y el 70% de TCa broncopulmonares y gástricos esporádicos<sup>53-56</sup>. De todas maneras, conviene matizar que estas deleciones, en el brazo largo del cromosoma 11, podrían afectar no sólo a la región 11q1.3 del gen *NEM-1*, sino también a zonas vecinas (p. ej., 11q2.3)<sup>57</sup>. También se han encontrado deleciones en estos TCa, en casos aislados, en otros cromosomas, como 3p, 5q, 9p, 10q y 13q. Desconocemos si en éstos hay genes supresores de tumor implicados.

Aplicando la misma metodología genético-molecular al estudio de TCa surgidos en áreas derivadas del intestino medio embrionario (yeyuno-íleon, apéndice y hemicolon derecho), algunos grupos de investigadores<sup>58-61</sup> han encontrado datos sugestivos de pérdidas de material genético en los cromosomas 18q en un 67-88% de los casos, 18p en el 43% de los tumores, 11q22 en el 33% de las muestras estudiadas, y 16q y 9p en el 22%<sup>3</sup>. En estas localizaciones podrían estar ubicados presuntos genes su-

presores cuya delección favorecería la tumorigénesis que nos ocupa.

Para terminar de complicar las cosas, estos estudios detectaron ganancias de material genético en los cromosomas 17q y 19p en un 57% de los tumores, 19q o 4q en el 50% de los casos, y 4p en un 22%. Desconocemos el significado íntimo de estas distorsiones genéticas «por exceso».

Las diferencias en la localización principal de los presuntos genes supresores de tumor -11q en los TCa derivados del intestino cefálico y 18q en los derivados del intestino medio embrionarios-, en relación con otras alteraciones genéticas menos frecuentes, apuntan 2 hechos: por una parte, que las pérdidas genéticas en estas localizaciones son acontecimientos patogénicos precoces en la gestación de TCa originados en órganos derivados de ambas áreas embrionarias y, por otra parte, que ambas tumorigénesis, siguen vías patogénicas diferentes, aún no aclaradas.

### Activación de protooncogenes

Una tercera familia de estructuras nucleotídicas, que por su parecido con los oncogenes virales responsables de la capacidad tumorigénica de ciertos retrovirus recibieron la denominación de protooncogenes, puede estar implicada en la patogenia de numerosas neoplasias, después de sufrir determinados acontecimientos mutacionales. Se trata de genes que actúan con carácter dominante, de tal manera que el cambio estructural de una de sus copias (por mutación puntual, translocación recíproca, etc.) lo activa transformándolo en un oncogén celular. El producto codificado por este oncogén es una proteína «con exceso de función» inductora de una proliferación celular anormal.

A esta familia de oncogenes celulares pertenecen, entre otros muchos, los genes del grupo ras (*K-ras*, *N-ras* y *H-ras*), *myc* (*c-myc*, *n-myc*), *abl*, *fos*, *src*, *bcl-2*, etc.<sup>62</sup>.

Así, se ha encontrado en TCa de ratones transgénicos, la activación de los oncogenes de acción nuclear *c-myc*, *n-myc* y *c-jun*<sup>63</sup>; también se ha detectado, en algunos TNE pulmonares humanos morfológicamente atípicos, una hiperexpresión de algunas oncoproteínas procedentes de oncogenes, como *c-fos*, *c-jun*, *c-net* y *c-myc*<sup>30,35,64</sup>. Sin embargo, ninguno de ellos parece claramente implicado en la realización de TCa-GI, salvo una amplificación del protooncogén *HER-2/neu* encontrado en algún TNE gastroenteropancreático<sup>65,66</sup>.

En el ámbito de la oncología molecular se sabe que los genes *bax* y *bcl-2* codifican la síntesis de proteínas con una elevada analogía estructural, y modulan, en sentido opuesto, el fenómeno de la apoptosis que facilita el sano ejercicio de eliminar, por muerte programada, las células genéticamente anormales. La proteína *bax* facilita dicha apoptosis y, por tanto, se comporta como antitumoral; por el contrario, la proteína *bcl-2* impide la apoptosis y se comporta como protumoral. Hay indicios de que en algunos TCa pulmonares predomina la expresión prooncogénica *bcl-2* respecto a la antioncogénica *bax*<sup>67</sup>, y también se ha implicado a la oncoproteína *bcl-2* en la fase inicial de algunas TCa-GI<sup>68</sup>.

### Participación de factores de crecimiento

Desconocemos cuál es la razón fundamental de la hiperexpresión, en ciertos TCa-GI, de algunas proteínas calificadas como «factores de crecimiento», cuya síntesis está codificada por genes que no se incluyen en la familia de los protooncogenes. Nos referimos al factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento endoteliovascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), así como los factores de crecimiento transformante alfa y beta (TGF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ ). También se encuentran notablemente expresados algunos receptores de dichos factores, como el EGF-r, el FGF-r y el del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-r), entre otros<sup>21,69,70</sup>.

Muchas de estas proteínas podrían colaborar, con carácter autocrino, a la realización tumoral carcinoide y quizás también, con carácter paracrino, en los acontecimientos fisiopatológicos que completan su realización.

### REPERCUSIONES FISIOPATOLÓGICAS EN LA EXPRESIÓN CLINICOBIOLOGICA

A la transformación tumoral de las células del sistema neuroendocrino difuso, localizadas en la mucosa gastrointestinal, sigue una serie de acontecimientos fisiopatológicos, que terminan perfilando el cuadro clinicobiológico del proceso. A continuación comentaremos los acontecimientos mejor conocidos y sus consecuencias<sup>4,34,35,47</sup>.

#### Reacción desmoplástica

Un primer acontecimiento fisiopatológico es la intensa reacción desmoplástica que acompaña al lento crecimiento local de un TCa-GI, a expensas del tejido conjuntivo peritumoral. La acción paracrino de algunos factores de crecimiento (FGF, etc.) liberados por las células carcinoideas parecen desempeñar un papel importante en este hecho, principal responsable del «efecto masa» en el tracto digestivo<sup>1,4,5,21</sup>. La expresión clínica de este «efecto masa» implica, según la localización y el tamaño del tumor, la aparición de disfagia, dolor abdominal, síntomas de obstrucción intestinal, hemorragias digestivas, cuadro apendicular, perforación, etc.

#### Diseminación de células poco agresivas

En segundo lugar, cabe destacar la gran facilidad con la que los TCa «exportan» a sus pequeñas y anodinas células fuera de la lesión original, en forma de metástasis a los ganglios locales y a distancia (hígado, huesos, etc.), en cuanto aquél sobrepasa el tamaño de 1-2 cm de diámetro. Es posible que la notable vascularización de esta neoplasia, realizada bajo el efecto autocrino de otro factor de crecimiento, como el VEGF, desempeñe algún papel en este acontecimiento que, como después veremos, propicia la aparición de síntomas secretores<sup>16,21,70-72</sup>.

Este tráfico celular que facilita el origen de las metástasis precoces contrasta con una evidente hipodinámica multiplicativa de la gran mayoría de los TCa-GI, que se comportan como neoplasias malignas «a cámara lenta». Así, la supervivencia global a los 5 años de los TCa del apéndice alcanza el 98% de los casos, los del recto el 87%, los gástricos tipos I/II el 81%, los del colon el 62%, los del intestino delgado el 60% y los TCa gástricos tipo III el 33%<sup>3</sup>.

Conviene recordar, a este respecto, que la coexistencia de un tumor de escasa agresividad celular y fácil diseminación sistémica se da también en otras neoplasias humanas, como los linfomas no hodgkinianos de bajo grado.

### «Secuestro» del triptófano alimentario

Un tercer acontecimiento que desencadena consecuencias fisiopatológicas importantes es «el secuestro» que hacen las células carcinoideas de una parte importante del triptófano alimentario, como observamos en un apartado anterior<sup>4,5</sup>. Este hecho conlleva dos consecuencias importantes (fig. 1). Por una parte, la acumulación intracelular de las aminas bioactivas más prominentes (como la serotonina o 5-HT y el 5-HTF) y la eliminación urinaria de cantidades elevadas del ácido 5-HIA, su metabolito terminal, sumamente útil para el diagnóstico de estos tumores. Por otra parte, esta desviación del triptófano dietético por la vía catabólica de la hidroxilasa puede provocar un déficit de ácido nicotínico necesario para algunas funciones metabólicas (cerebrales, cutáneas, etc.), responsable del cuadro pelagroide que presentan algunos pacientes<sup>16,47,72</sup>.

### Liberación de productos secretores a la circulación

Un acontecimiento trascendental que complica el desarrollo de bastantes TCa-GI es la entrada en la circulación sistémica de algunos de los productos que almacenan sus células, es decir, ciertas aminas bioactivas, algunos péptidos hormonales y determinadas taquicinas y prostaglandinas<sup>4,5,16,47</sup>.

Así, se sabe que la acción prolongada de algunas hormonas almacenadas en las células de algunos TCa y vertidas a la sangre (ACTH, hormona del crecimiento, gastrina, etc.) puede causar, en raras ocasiones, síndromes de hiperfunción hormonal (síndrome de Cushing, acromegalia, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.).

Mucha mayor importancia tiene el efecto sinérgico que provoca la entrada en la circulación de ciertas aminas bioactivas (5-HT e histamina) y algunas taquicinas (sustancia P, etc.) y prostaglandinas (PG-E, etc.) en una parte significativa de pacientes, y que conocemos como «síndrome carcinoide». Este cuadro, en su forma completa, se expresa con diarrea, rubefacción cutánea, broncospasmo (sibilancias/asma), cardiopatía por lesión fibrótica de válvulas de cavidades derechas y manifestaciones cutáneas pelagroides. Este síndrome aparece generalmente en pacientes con TCa-GI surgidos en territorios derivados del

intestino medio embrionario (yeyuno, íleon, apéndice y hemicolon derecho). En el 90% de los casos estos tumores han provocado metástasis hepáticas o, en su defecto, una amplia invasión retroperitoneal con acceso directo a la circulación sistémica. Sólo ocasionalmente, o de forma atípica, surge un síndrome carcinoide en casos situados en territorios procedentes de otros segmentos del intestino embrionario.

### Expresión de un receptor de membrana de la somatostatina

La somatostatina (SST) segregada por las células D del fundus gástrico, del duodeno y las células delta del páncreas endocrino, entre otras, actúa, en términos generales, como una hormona inhibidora de la secreción de las células endocrinas, efecto al que se suma una cierta actividad antiproliferativa<sup>1,4</sup>.

La riqueza de receptores de membrana para esta hormona (SST-r), en el 90% de los TCa, tiene algunas consecuencias fisiopatológicas. En primer lugar, quizá tenga algún papel en el perfil hipodinámico y relativamente quiescente de una neoplasia maligna, como es el TCa. Por otra parte, estos receptores permiten que un análogo de la SST, como la octreótida, marcado con un isótopo radiactivo (In<sup>111</sup>), ofrezca una imagen gammagráfica útil para el diagnóstico, y con un incremento de las dosis de octreótida-In<sup>111</sup> es posible actuar terapéuticamente mejorando los síntomas secretores en un 60-80% de los pacientes, y obtener cierto grado de reducción tumoral en algunos casos (15-30%).

### COMENTARIOS FINALES

El hecho de que la actividad secretora endocrina no siempre vaya ligada a una disposición celular en amasijos glandulares se ha incorporado a las bases de la fisiología desde hace apenas un siglo.

Por otra parte, la existencia de un polifacético sistema neuroendocrino difuso de células dispersas por toda nuestra economía, aunque preferentemente ubicadas en la barrera epitelial o en los espacios subepiteliales del tracto gastrointestinal y del árbol bronquial, se contempla, aún hoy en día, como un acontecimiento enigmático. Este hecho convirtió al tubo digestivo en el principal órgano endocrino de los seres humanos y dio pie a la «era de la endocrinología gastrointestinal», sobre todo después de que en 1955 se describiese el síndrome de Zollinger-Ellison.

La posibilidad que desde aquellos elementos neuroendocrinos dispersos puedan originarse neoplasias, solitarias o múltiples —que por su reducida agresividad recibieron el calificativo de «carcinoideas» y que una parte de ellas se expresen con cuadros clínicos de hipersecreción de neuroaminas y péptidos hormonales— convierte a estas neoplasias en una fascinante realidad biológica.

No obstante, si consideramos los TCa desde una cierta altura conceptual, nos damos cuenta de que, en realidad, es-

tas neoplasias sólo representan un «segmento» del amplio espectro biológico de los TNE, que no siempre se comportan como neoplasias malignas «a cámara lenta»<sup>19,47</sup>. Algunos autores han propuesto incluir a los TCa-GI dentro de un amplio paquete de neoplasias a las que denominan TNE gastroenteropancreáticos<sup>73</sup>. Aunque la tendencia semántica parece ir en esta dirección, quizá lo más razonable sería, de momento, llamarlos simplemente TNE seguidos de un «primer apellido» que haga referencia al segmento donde asientan y un «segundo apellido» que oriente sobre su presunta agresividad tumoral (bajo grado frente a alto grado).

De todas maneras, no será fácil borrar de la literatura médica un término como el de «tumores carcinoides», con el que se ha designado durante un siglo a un conjunto de neoplasias (únicas o múltiples) con una fuerte personalidad celular, molecular y clínica, como hemos intentado recordar en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AI, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet*. 1998;352:799-805.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 1999;340:858-68.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-51.
- Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid. A comprehensive review. *Acta Oncologica*. 2003;42:672-92.
- Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg*. 2006;43:391-450.
- Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg*. 1994;178:187-211.
- Salazar R, Villabona C, Fabregat J. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:227-31.
- Feyter F. Ueber diffuse endocrine epitheliale Organe. *Zbl Inn Med*. 1938;59:545.
- Kloppel G, Heitz PU. Classification of normal and neoplastic neuroendocrine cells. *Ann NY Acad Sci*. 1994;733:19-23.
- Moyana TN. Gastrointestinal endocrine cells and carcinoids: histogenetic and pathogenic considerations. *Pathol Ann*. 1995;30:227-46.
- Lubarch O. Über den primären Krebs des ileum, nebst beinerkungen ueber das gleichzeitige vorkommen van Krebs und tuberculose. *Virchow Arch (Pathol Anat)*. 1888;111:280-317.
- Oberndorfer S. Über die Kleinen dunndormcarcinome. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1907;11:113-6.
- Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. *Press Med*. 1914;25:237-9.
- Thorson A, Briork G, Bjorkman G, Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to liver, valvular disease of the right side of the heart, peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis. *Am Heart J*. 1954;44:795-817.
- Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7.
- Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:271-87.
- Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2002;14:38-45.
- Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer*. 1971;28:990-8.
- Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*. 1995;425:547-60.
- Eriksson B, Oberg K, Stridberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:33-8.
- Chaudhry A, Funa K, Oberg K. Expression of growth factor peptides and their receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Acta Oncol*. 1993;32:107-14.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1:238-9.
- Janmohamed S, Bloom SR. Carcinoid tumours [review]. *Postgrad Med J*. 1997;73:207-14.
- Sjoblom SM, Sipponen P, Karonen SL, Jarvinen HJ. Mucosal argyrophil endocrine cells in pernicious anaemia and upper gastrointestinal carcinoid tumours. *J Clin Pathol*. 1989;42:371-7.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol*. 2003;12:153-72.
- Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:1-6.
- Sánchez-Fayos P, Juzgado D, Bosch O, González A, Porres JC. Cancer colorrectal: circunstancias inductoras y caminos de realización. *Rev Clin Esp*. 2000;200:605-16.
- Sánchez-Fayos P, Martín Relloso MJ, Porres Cubero JC. El adenocarcinoma gástrico: intento de aproximación a una realidad biológica compleja. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:21-30.
- Sánchez-Fayos P, Martín Relloso MJ, Porres JC. Perfil genético y bases moleculares de la carcinogénesis pancreática. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:592-6.
- Rindi G, Capella C, Solcia E. Pathobiology and classification of gut endocrine tumors. En: Mignon M, Coombel JF, editors. Recent advances in the pathophysiology and management of inflammatory bowel disease and digestive endocrine tumors. Paris: John Libbey Eurotext Publishing; 1999. p. 177-91.
- Cadiot G, Laurent-Puig M. Is the multiple endocrine neoplasia type 1 gene a suppressor for fundic argyrophil tumors in the Zollinger-Ellison syndrome? *Gastroenterology*. 1993;105:79-82.
- Mitchell ME, Johnson JA, Wilton PB. Five primary synchronous neoplasms of the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:4.
- Waldum H, Aase P, Kvetnoi I. Neuroendocrine differentiation in human gastric carcinoma. *Cancer*. 1998;83:435-44.
- Ganim RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol*. 2000;9:173-9.
- Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:368-77.
- Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E, et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg*. 1996;20:168-72.
- Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science*. 1990;249:970-1.
- Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*. 1986;35 Suppl 1:42-55.
- Modlin IM, Lawton GP, Tang LH. The mastomys gastric carcinoid aspects of enterochromaffin-like cell function. *Digestion*. 1994;55:31-7.
- Bordi C, Yu Jy, Baggi MT. Gastric carcinoids and their precursors lesion: a histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer*. 1991;67:663-72.
- Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E. Long-term omeprazol therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth and gastritis. *Gastroenterology*. 1993;104:1356-70.
- Guo Z, Li Q, Wilander E, Ponten J. Clonality analysis of multifocal carcinoid tumors of the small intestine by X-chromosome inactivation analysis. *J Pathol*. 2000;190:76-9.
- Bodmer WF. Cancer genetics. *Br Med Bull*. 1994;50:517-26.
- Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology*. 1995;109:1685-99.
- Marshall CJ. Tumor suppressor genes. *Cell*. 1991;64:313-26.
- Lchman DR, Fessler B, Putz B, Reich U, Bohm J, Prauer H, et al. Infrequent mutations of the p53 gene in pulmonary carcinoid tumors. *Cancer Res*. 1993;53:5797-801.
- Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease. Review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:349-62.
- O'Dowd G, Gosney JR. Absence of overexpression of p53 protein by intestinal carcinoid tumors. *J Pathol*. 1995;175:403-4.

49. Higham AD, Bishop LA, Dimaline R, Blackmore CG, Dobbins AC, Varro A, et al. Mutations of Reg-1-alpha are associated with enterochromaffin-like cell tumor development in patients with hypergastrinemia. *Gastroenterology*. 1999;16:1310-8.
50. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology*. 1997;113:773-81.
51. Lehy T, Mignon M, Cadiot G. Gastric endocrine cell behavior in Zollinger-Ellison patients upon long-term potent antisecretory treatment. *Gastroenterology*. 1989;96:1029-40.
52. Lehy T, Cadiot G, Mignon M, Ruszniewski P, Bonfils S. Influence of multiple endocrine cells in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gut*. 1992;33:1275-9.
53. Jakobovitz O, Nass D, de Marco L. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3164-7.
54. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK. Identification of *MEN-1* gene mutation in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet*. 1997;6:2285-90.
55. Ullmann R, Schwendel A, Klementt Wolf G, Petersen I, Popper HH. Unbalanced chromosomal aberrations in neuroendocrine lung tumors as detected by comparative genomic hybridation. *Hum Pathol*. 1998;29:1145-9.
56. D'Adda T, Keller G, Bordi C, Hofler H. Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Lab Invest*. 1999;79:671-7.
57. Petzmann S, Ullmann R, Halbwedl J, Popper HH. Analysis of chromosome 11 aberrations in pulmonary and gastrointestinal carcinoids: an array comparative genomic hybridation-based study. *Virchows Arch*. 2004;445:151-9.
58. Zhao J, de Kriger RR, Meier D, Speel EJ, Saremasiani P, Mulletta-Feurer S, et al. Genomic alterations in well-differentiated gastrointestinal and bronchial neuroendocrine tumors (carcinoids) marked differences indicating diversity in molecular pathogenesis. *Am J Pathol*. 2000;157:1431-8.
59. Tonnies H, Toliat MR, Ramel C. Analysis of sporadic neuroendocrine tumors of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridation. *Gut*. 2001;48:536-41.
60. Lollgen RM, Hessman O, Szabo E. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer*. 2001;92:812-5.
61. Kytola S, Hoog A, Nord B. Comparative genomic hybridation identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol*. 2001;158:1803-8.
62. Wang DG, Johnston CF, Buchanan KD. Oncogene expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1997; 80: 668-75.
63. Sagara M, Sugiyama F, Horiguchi H. Activation of the nuclear oncogenes n-myc and c-jun in carcinoid tumors of transgenic mice carrying the human genome adenovirus type 12E1 region gene. *DNA Cell Biology*. 1995;14:95-101.
64. Kogan EA, Shtabskii AB, Sekamova SM, Sukhova NM, Mazurenko NN. Expression and co-expression of cellular oncogenes in the course of tumor progression in the course of neuroendocrine lung tumors. *Arch Patol*. 1994;56:16-21.
65. Evers BM, Rady PL, Tying SK. Amplification of the *HER-2/neu* protooncogen in human endocrine tumors. *Surgery*. 1992; 112:211-7.
66. Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S. Apoptosis related factors p53, Bcl-2 and Bax in neuroendocrine lung tumors. *Am J Pathol*. 1996;149:1941-52.
67. Zirbes TK, Lorenzen J, Baldus SE. Apoptosis and expression of bcl-2 protein are inverse factors influencing tumor cell turnover in primary carcinoid tumors of the lung. *Histopathology*. 1988; 33:123-8.
68. Azzoni C, Doglioni C, Viale G. Involvement of bcl-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:433-41.
69. Beauchamp RD, Coffey RJ, Lyons RM, Perkett EA, Towswend CM, Moses HL. Human carcinoid cell production of paracrine growth factors that can stimulate fibroblast and endothelial cell growth. *Cancer Res*. 1991;51:5253-60.
70. Terris B, Scoazec JY, Rubbia L. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumors. *Histopathology*. 1998;32:133-8.
71. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934-59.
72. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist*. 2005;10:123-31.
73. Kloppner G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1014:13-27.