

Carcinoidul duodenal

D. Vasile, M. Grigoriu, Al. Ilco, G. Țenovici, I. Geogloman

Clinica Chirurgie I, Spitalul Universitar de Urgență București

Rezumat

Tumorile carcinoide duodenale sunt extrem de rare. Prezentăm două observații de carcinoid duodenal. Manifestarea clinică principală în ambele cazuri a fost hemoragia digestivă superioară însoțită de anemie severă. Tumorile au avut dimensiuni mari (2,5cm respectiv 6cm) și au fost evidențiate la endoscopia digestivă superioară. Prima observație a prezentat o metastază ganglionară iar a doua invazia masivă a pancreasului. În ambele cazuri diagnosticul a putut fi precizat numai postoperator prin histologie și imunohistochimie. În primul caz s-a practicat rezecția locală transduodenală, iar în al doilea duodenopancreatectomia cefalică. În primul caz, la șase luni postoperator s-a reintervenit practicându-se extirparea unei recidive tumorale retroduodenale (carcinoid) și gastrectomie totală pentru carcinom neuroendocrin. În ciuda aspectului lezional locoregional avansat, evoluția la distanță a fost bună. Ambele paciente sunt în viață la 42 și respectiv 15 luni postoperator. Tumorile carcinoide ale duodenului au evoluție lentă și impactul lor asupra supraviețuirii este neclar.

Cuvinte cheie: carcinoid duodenal, tumoră neuroendocrină

present two cases (observation) of duodenal carcinoid tumors. The main clinical manifestation in both cases was upper GI tract hemorrhage associated to severe anemia. The tumors were high dimension (2.5cm and 6.5cm respectively) and were discovered by upper GI endoscopy. First observation presented a lymph node metastasis and the second one a massive invasion of the pancreas. In both cases the diagnosis was precised only postoperatively, through histological and immunohistochemical analysis. In the first observation we performed local transduodenal resection and in the second one cephalic duodenopancreatectomy. After six months we had a reintervention at the first case for a retroduodenal carcinoid tumoral recurrence – extirpation completed with total gastrectomy for neuroendocrine carcinoma. Despite the locoregional aspect of advanced evolution of the disease, the long-term evolution of the patient was satisfactory. Both patients are alive 42 months respectively 15 months after the operation. Carcinoid tumors of the duodenum are indolent and their impact on survival is uncertain.

Key words: duodenal carcinoma, neuroendocrine tumor

Abstract

Duodenal carcinoid

Carcinoid tumors of the duodenum are extremely rare. We

Introducere

Tumorile carcinoide (TC) sunt neoplazii bine diferențiate care își au originea în celulele neuroendocrine situate în diferite regiuni ale organismului. Ele reprezintă 0.5% - 1.2% din toate neoplazmele (1).

TC intestinale provin din celulele enterocromafine (CE) (Kultschitzky) localizate în criptele Liberkühn (30% - 40% din toate neoplaziile intestinului subțire).

Carcinoidele duodenale (CD) sunt tumori foarte rare,

Correspondență: Dr. Dănuț Vasile
Clinica Chirurgie I, Etaj 6
Splaiul Independenței nr. 169, 050098 București
E-mail: danutvasiledr@yahoo.com

reprezentând 2% din TC (2;3).

Prima descriere a TC ale intestinului subțire a fost făcută de Ottolubrasch în 1888 (4). În 1907, Oberndorfer, a introdus pentru prima dată termenul de TC (5).

Proveniența TC din CE a fost demonstrată de Gosset și Masson în 1914 (4). În anul 1928, Masson (5) a evidențiat particularitatea CE de a prezenta caracteristici APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Tabloul clinic al sindromului carcinoid (SC) a fost descris pentru prima dată de Isler și Hedinger în 1953 (4).

În literatura română subiectul a fost tratat de către numeroși autori (3,6,7,8,9,10,).

Material și Metodă

Prezentăm două cazuri de CD.

Prima observație este o femeie de 43 ani, internată pentru hemoragie digestivă superioară (HDS) paloare, dureri epigastrice și deficit ponderal (8 kg în 3 luni). Biologic s-a constatat anemie severă (Hb=5,3 g/dl) și sindrom biologic de coleastăz. Endoscopia digestivă superioară (EDS) a observat o tumoră periampulară ulcerată cu diametrul de 2,5 cm (Fig. 1). Ecografia abdominală (EA) a relevat dilatația importantă a cailor biliare intrahepatice (CBIH) și a celor extrahepatice (CBEH). Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică (IRM) au evidențiat masa tumorală din lumenul duodenal și dilatația CBIH, a CBEH și a ductelor pancreatice (Fig. 2). După corectarea anemiei, s-a propus pacientei intervenția chirurgicală radicală, duodenopancreatectomia cefalică (DPC), dar aceasta a refuzat. S-a practicat rezecție locală transduodenală (Fig. 3), colecistogastroanastomoză și gastroduodenoanastomoză. Examenul histopatologic extemporaneu a relevat natura malignă a tumorii și prezența de metastaze într-unul din trei ganglioni prelevați. Diagnosticul histopatologic final a fost de carcinoid duodenal cu metastază limfoganglionară – pT3N1M0 (stadiul III).

La șase luni postoperator, EDS de control a relevat două formațiuni tumorale protruizive cu diametrul de 2 cm și 1,5 cm localizate subcardial și respectiv prepiloric; duodenul de aspect normal. Biopsia endoscopică a precizat natura malignă a acestora. EA și CT abdominală au evidențiat aspecte normale. S-a reintervenit chirurgical constatându-se, în afara leziunilor gastrice și o tumoră (bloc adenopatic) de 4/3 cm localizată înăpoia unghiului duodenojejunal. S-a practicat extirparea tumorii retroduodenale și gastrectomie totală cu esojejunoanastomoză terminolaterală pe ansă în "Y" (Fig. 4). Evoluția postoperatorie imediată a fost favorabilă. Rezultatul histopatologic a fost de carcinoid pentru tumora retroduodenală și de carcinom neuroendocrin moderat diferențiat cu metastaze în 3 din 10 ganglioni – pT3N2M0 (stadiul III B) pentru piesa de gastrectomie totală. A urmat 6 cure de chimioterapie.

Controalele clinice, ecografice, tomografice și endoscopice efectuate ulterior din 6 în 6 luni au fost normale. Supraviețuirea până în prezent la 3 ani și 6 luni postoperator în condiții bune.

A doua observație este tot o femeie de 59 de ani. S-a internat în clinică pentru paloare intensă, fatigabilitate și dispnee. Ca și în cazul primei observații, biologic am constatat anemie

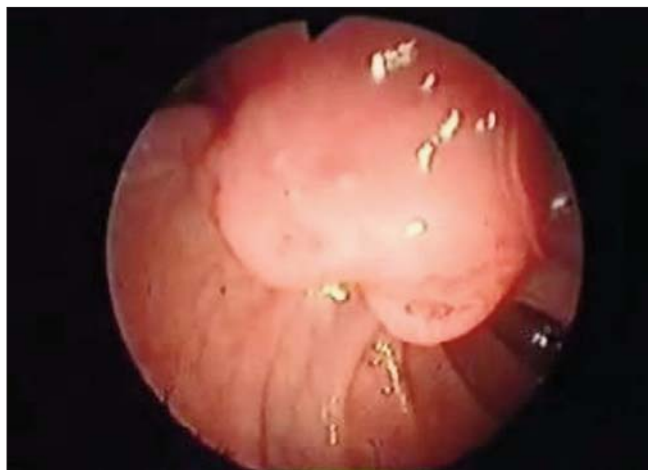


Figura 1. Carcinoid duodenal periampular – aspect endoscopic

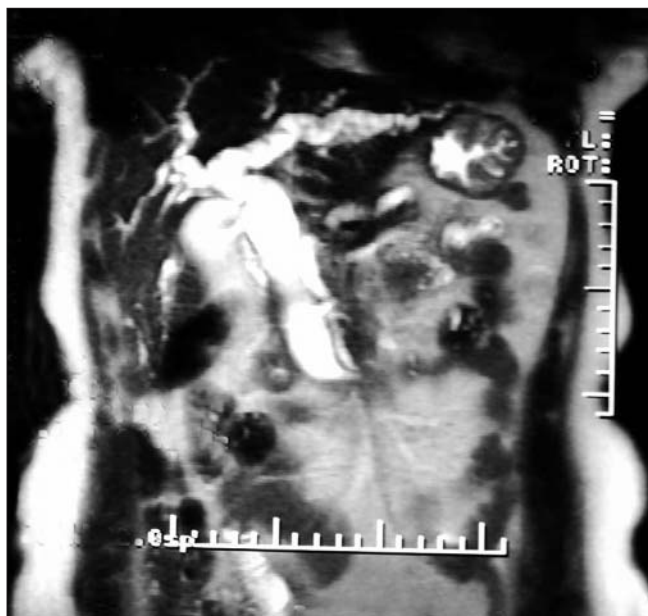


Figura 2. Examen ColangioRMN - Dilatația importantă a CBIH și CBEH

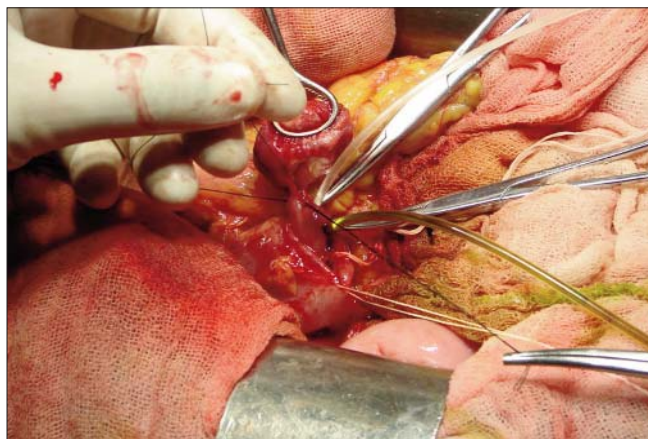


Figura 3. Aspect intraoperator - rezecția locală transduodenală a tumorii



Figura 4. Aspect macroscopic al piesei de rezecție – gastrectomie totală



Figura 5. Examen CT cu substanță de contrast: proces tumoral duodenal invadant în pancreas

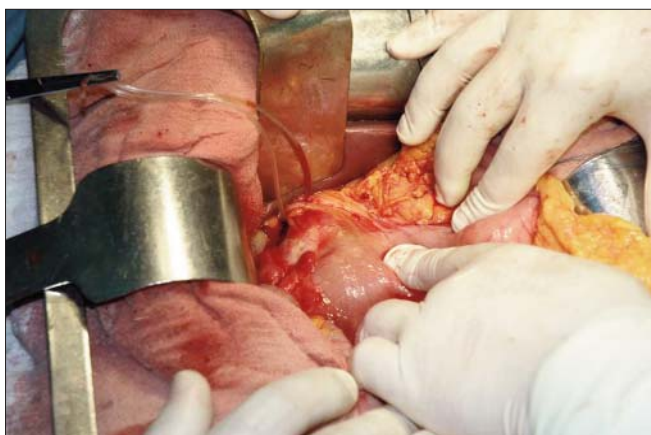


Figura 6. Aspect intraoperator - tumora duodenală invadează pancreasul și îl depășește lateral



Figura 7. Aspect macroscopic al piesei de rezecție: piesa de DPC

severă (Hb=5,4 g/dl). EDS a evidențiat o formațiune tumorală periampulară friabilă, dură și ulcerată. Biopsiile prelevate au fost negative pentru un proces neoplazic. EA și CT au relevat un proces neoplazic expansiv tisular, neomogen, proiectat pe capul pancreasului, penetrant marcat în D2 fără limita de demarcație față de acesta, în contact cu vena mezenterică superioară care este integră (Fig. 5).

Intraoperator, am constatat o tumora de dimensiuni mari (diametrul de 6 - 7 cm) localizată în regiunea cefalopancreatică care invadează duodenul și îl depășea lateral (Fig. 6).

Biopsia extemporanee din tumora a precizat diagnosticul de malignitate. S-a practicat DPC (Fig. 7). Evoluția postoperatorie imediată a fost bună.

Diagnosticul histopatologic a fost de carcinoid duodenal invadant în pancreas – pT4N0M0 (stadiul II) (Fig. 8), iar cel imunohistochimic de tumoră neuroendocrină (TNE) duodenală cu potențial malign scăzut (CROMO pozitiv difuz; SYN pozitiv difuz; CK17 pozitiv în ductele pancreatice; Ki67 pozitiv 5% în celulele tumorale).

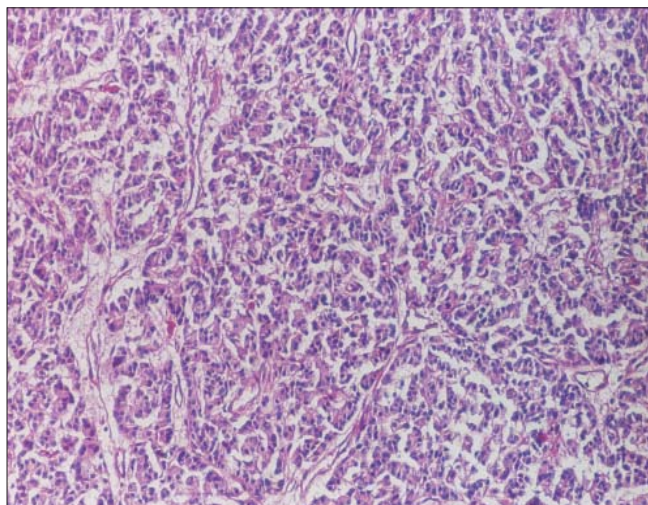


Figura 8. Aspect microscopic (x20): Structuri glandulare și cordoane trabeculare de celule neuroendocrine separate de septuri conjunctive vasculare

Controalele clinice și imagistice (EDS, EA și CT) au fost normale la 6 luni și un an postoperator. Supraviețuirea la un an și trei luni postoperator este în condiții bune.

Rezultate

Dat fiind numărul mic de cazuri, nu putem vorbi de rezultate. Lucrarea este de fapt o prezentare de caz. Putem face însă unele constatări.

Am operat două cazuri de CD al căror diagnostic nu a putut fi precizat decât postoperator prin histologie și imuno-histochimie.

Tumorile, în ambele cazuri, au avut dimensiuni mari. Prima observație a prezentat o metastază ganglionară, iar a doua invazia masivă a pancreasului. În cazul primei observații, la șase luni postoperator, au fost diagnosticate o recidivă tumorală (carcinoid) localizată în locul de unde a fost prelevat ganglionul metastazat și două TC gastrice (tumori primare ?, metastaze ?). În ciuda aspectului lezional loco- regional relativ avansat, constatat în ambele observații și a faptului că în cazul primei observații nu s-a practicat inițial o intervenție chirurgicală cu viză de radicalitate, evoluția postoperatorie la distanță a fost bună (vezi, în special, primul caz).

Aceste câteva observații, deși puține, ne permit totuși să afirmăm că TC sunt neoplazii cu biologie și evoluție particulară.

Discuții

TC gastrointestinale sunt neoplazii care pun probleme dificile din punct de vedere al aspectului lor histologic și al diferențierii. Deosebirea între un mod de evoluție benign și altul malign este destul de frecvent dificil de făcut. Predicția evoluției biologice bazată pe aspectul histologic nu este totdeauna posibilă (1).

Deși denumirea de TC este încă mult folosită în literatura de specialitate, în prezent, se preferă termenul de TNE.

Majoritatea TNE gastrointestinale provin din celulele crestei neurale, care este o parte a sistemului APUD. Aceste celule sunt programate pentru funcții endocrine. Markerii specifici ai TNE sunt cromogranina A (CGA), enolaza neuronală specifică (ENS) și sinaptofizina (SNF) (5). În anul 2000, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a propus un sistem de clasificare a TNE în funcție de organul de origine și de particularitățile histologice – Tabelul 1 – (12).

TNE sunt caracterizate prin faptul că pot produce diferite sindroame hormonale și au o evoluție clinică lentă la majoritatea pacienților. O bună parte dintre ele nu produc hormoni cu semnificație clinică.

TNE duodenale pot secreta: gastrină, somatostatina, serotonină, hormon adrenocorticotrop, calcitonină, histamină, bradikinină, kalikreină. Numai 10% din TNE duodenale se asociază cu un sindrom funcțional hormonal.

În cazul CD, substanța cel mai frecvent secretată este serotonină (5 - hidroxitriptofan). Aceasta este metabolizată în ficat și plămâni, unde sub acțiunea monoaminoxidazei (MAO) este transformată în acid 5 hidroxi-indol-acetic

Tabelul 1. Clasificarea O.M.S a T.N.E. duodenale/ jejunale (procentaje din toate TNE duodenale)

1. TNE bine diferențiate (carcinoide) Benigne: nefuncționale, limitate la mucoasă-submucoasă, non-angioinvasive, ≤ 1 cm Benigne sau cu grad scăzut de malignitate (potențial malign incert): limitate la mucoasă-submucoasă, cu sau fără angioinvasie sau > 1cm	50-75%
2. Carcinoame neuroendocrine bine diferențiate (carcinoame maligne): grad scăzut de malignitate: invazia/depășirea muscularis propria sau metastaze	25-50%
3. Carcinoame neuroendocrine slab diferențiate (grad înalt de malignitate)	1-3%

(5-HIAA), care se elimină prin urină. Hiperproducția de serotonină este cauzată de hidroxilarea excesivă a triptofanului din dietă.

Sindromul carcinoid (SC) apare când încărcătura hormonală depășește capacitatea MAO din ficat și plămâni de a metaboliza serotonină. Majoritatea pacienților cu SC au metastaze hepatice de la un carcinoid intestinal. Manifestările clinice ale SC sunt flush cutanat, wheezing (determinat de bronhospasm), insuficiență cardiacă dreaptă (rezultat al fibrozei cardiace drepte care induce regurgitație tricuspidiană și stenoză a valvei pulmonare), crampe abdominale, diaree, sindrom de malabsorbție. Aceste simptome pot dura ore sau zile. Criza carcinoidă poate apărea în timpul inducției anestezice, intervenției chirurgicale sau chemoembolizării arterei hepatice.

Manifestările clinice ale CD (13) pot fi: dureri abdominale, anorexie, vărsături, HDS (hematemeză și melenă), paloare (semn al sângerării oculte). Mai rar, pot apare masă tumorală palpabilă, ocluzie intestinală înaltă, abdomen acut chirurgical secundar perforației. Când tumora este localizată la nivelul papilei Vater sunt prezente icterul și sindromul clinic de coleastă. Tumorile de dimensiuni mici pot fi asimptomatice. SC este rareori întâlnit (5 – 10% din cazuri), de obicei în cazurile cu metastaze hepatice (14). CD sunt dificil de diagnosticat clinic (15).

Diagnosticul biologic este susținut de probe uzuale și specifice.

Probele uzuale pot fi normale sau pot releva scăderea hemoglobinei și hematocritului și/sau prezența sindromului biologic de coleastă (CD ampulare).

Dintre probele biologice speciale menționăm:

- Valorile 5-HIAA în urina adunată în 24 de ore. Nivele crescute se constată mai ales în prezența SC. Proba are o sensibilitate de 70% și o specificitate de 90 – 100% pentru diagnosticul TC (16);
- Nivelul serotoninei plachetare. Are sensibilitate diagnostică mai mare decât cea a 5HIAA (17);
- CGA Este un marker tumoral cu mare specificitate pentru diagnosticul TC. Este prezentă la 75 – 100% din CD și are valori crescute la 56 – 100% dintre ele (18);
- Diagnosticul este susținut imagistic de explorări uzuale și specifice.

Explorările uzuale practicate sunt:

- a) EDS evidențiază tumora și, prin biopsie, poate preciza natura histologică a acesteia (19). Destul de frecvent, mucoasa duodenală supraiacentă tumorii este normală și biopsiile sunt negative. De aceea sunt necesare biopsii profunde.
- b) Ecografia endoscopică (EE) apreciază gradul de penetrație în profunzime al procesului neoplazic (20). Trebuie totdeauna asociată EDS.
- c) Tranzitul baritat are specificitate redusă și ratează diagnosticul mai ales în cazul tumorilor de dimensiuni mici.
- d) CT și rezonanța magnetică IRM sunt utile pentru diagnosticul metastazelor ganglionare și/ sau hepatice precum și pentru evaluarea extensiei retroperitoneale a procesului neoplazic.
- e) Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) este folosită în cazul CD ampulare.

Explorările imagistice specifice sunt:

- a) Scintigrama pentru evidențierea receptorilor pentru somatostatina (SRS). Se bazează pe faptul că celulele a peste 80% din T.C. prezintă pe suprafața receptorilor pentru somatostatina. Prin această tehnică poate fi precizat sediul tumorii primare și al metastazelor (21);
- b) Octreoscan (octreotidul este un analog al somatostatinei) – utilă pentru localizarea TC (22);
- c) Scintigrama cu metaiodobenzilguanidină marcată cu 131 I poate fi folosită în localizarea TC. (23).

CD sunt dificil de diagnosticat preoperator. Adevărata lor natură este descoperită de obicei numai după studii imunohistochimice. Histopatologic, CD sunt structuri de tip acinar, trabecular sau cribriform care au mitoze puține, necroză redusă și sunt separate prin stromă (24). La colorație cu argint sunt argirofile (25). De regulă nu sunt argentafine (26). Imunohistochimic, CD sunt pozitive 75 – 100% pentru CGA (27), 80 – 100% pentru ENS(28) și 94-100% pentru SFZ (29). Expresia KI – 67 apreciază rate de proliferare (12).

Potențialul metastatic al C.D. se corelează cu mărimea tumorii, invazia muscularis mucosae și activitatea mitotică (16). În general, se apreciază că tumorile cu diametrul sub 1 cm metastazează în 2% din cazuri, cele cu dimensiuni între 1 – 2 cm metastazează în 20 -40 % din cazuri, iar cele de peste 2 cm în 75% din cazuri. Metastazarea se produce inițial, de regulă în ganglionii limfatici regionali și sunt mult mai rar (< 10%) la distanță (30). În momentul diagnosticului, metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt prezente la 40 – 60% dintre pacienți (13) iar cele la distanță la $9\pm 6\%$ (31).

Tratamentul CD este complex și poate fi curativ sau paliativ.

Tratamentul chirurgical curativ este secvența terapeutică principală. De principiu, el trebuie să fie cât mai complex posibil. Tehnicile propuse pentru tratamentul chirurgical curativ sunt:

- rezecția locală endoscopică (RLE) (32);
- rezecția locală laparoscopică (RLL) (33);
- rezecția locală transduodenală (RLTD) (34);
- DPC clasică sau cu prezervarea pilorului (34).

S-a încercat obținerea unui consens în ceea ce privește tratamentul chirurgical curativ al CD (35).

În CD mici (≤ 1 cm), dacă nu există evidențe pentru metastaze în ganglionii limfatici regionali este indicată RLE; dacă tumora este situată periampular, se va practica RLTD.

În CD mari (≥ 2 cm) sau cu metastaze ganglionare regionale, este indicată DPC. (mai ales dacă tumora este localizată în D2 sau D3); dacă tumora este situată în D1 poate fi practicată rezecția locală chirurgicală cu limfadenectomie, iar dacă este localizată în D4, duodenectomia distală cu limfadenectomie.

În CD intermediare (1-2 cm), dacă nu există metastaze ganglionare este indicată rezecția locală (endoscopică sau chirurgicală) - când sunt prezente metastaze ganglionare este indicată DPC.

În cazul C.D. ampulare nu s-a putut demonstra o corelație între diametrul tumorii și potențialul metastatic. Pentru ele este indicată DPC (36,37).

Tratamentul paliativ este rezervat bolii metastatice.

Referitor la tratamentul chirurgical paliativ, tumora primară trebuie rezecată chiar în prezența metastazelor hepatice (mai ales dacă este hemoragică și/sau ocluzivă).

Metastazele hepatice pot fi abordate prin rezecție chirurgicală, cauterizare, ligatura sau chemoembolizarea arterei hepatice.

Chimioterapia paliativă folosește: chimioterapice (Streptozocin, 5 – Fluorouracil, Cisplatin), analogi de somatostatina marcați radioactiv, interferon alfa sau gamma.

Radioterapia paliativă se practică în cazul metastazelor osoase dureroase.

Pentru SC clinic manifest sunt indicați analogii de somatostatina (LANREOTID).

Prognosticul CD este bun când boala este diagnosticată în stadiul fără metastaze ganglionare și/ sau hepatice, supraviețuirea la 5 ani fiind de 80% (18). Factorii care se asociază cu un prognostic rău sunt: tumora de dimensiuni mari (> 2 cm), invazia neoplazică locală dincolo de submucoasă, nivelul crescut al CGA plasmatic, metastazele ganglionare și/ sau hepatice, vârsta de peste 50 ani, sexul masculin, creșterea expresiei KI – 67 și p53, activitatea mitotică crescută (38).

Concluzii

CD sunt neoplazii foarte rare, care fac parte din grupul mai larg al TNE.

Tabloul clinic este nespecific și se datorează de obicei tumorii primare. SC este rareori întâlnit, mai ales în cazurile cu metastaze hepatice. Nivelul seric al CGA și SRS sunt probele specifice pentru diagnosticul biologic, respectiv imagistic. Markerii tumorali specifici sunt: CGA, ENS și SFZ. Evoluția este în general lentă și se corelează cu mărimea tumorii. Tratamentul chirurgical este secvența terapeutică cea mai importantă. Pentru tumorile mici (≤ 1 cm) fără metastaze ganglionare este indicată rezecția locală (endoscopică, laparoscopică sau chirurgicală). DPC este intervenția chirurgicală de elecție pentru tumorile mari (≥ 2 cm) sau cu metastaze ganglionare, precum și pentru cele cu localizare ampulară. Prognosticul este foarte bun când CD sunt diagnosticate fără metastaze ganglionare și/ sau hepatice.

Bibliografie

- Sökmensüer C, Gedikoglu G, Uzunalimoglu B. Importance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumors: a clinicopathological study. *Hepato-Gastroenterology*. 2001;48(39):720-723.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
- Popescu I, Serbanescu M. Carcinoidul duodenal. În: *Tumorile intestinului subțire*. București: Ed. Medicală; 1988. p.270-306.
- Warren KW, Mc Donald WM, Humelogan J. Periapillary and duodenal carcinoid tumors. *Gut*. 1964;5:448-453.
- Shelat VG, Diddapur RK. Duodenal carcinoid: a rare cause of melaena in a cirrhotic patient. *Singapore Med J*. 2008;49(8):198-201.
- Prișcu Al. Tumorile intestinului subțire. În: Burghel Th, editor. *Tratat de patologie chirurgicală, vol. V*. București: Ed. Medicală; 1974. p. 932-951.
- Prișcu Al. Tumorile intestinului subțire. În: Proca E, Juvara I, editors. *Tratat de patologie chirurgicală, vol. VI*. București: Ed. Medicală; 1986. p. 293-309.
- Pleșa C. Tumorile intestinului subțire. În: Angelescu N, editor. *Tratat de patologie chirurgicală, vol. I*. București: Ed. Medicală; 2001. p. 1578-1592.
- Vidu V. Tumori carcinoide. București: Ed. Bic All; 2004.
- Popa Fl, Constantin VD, Socea B. Tumorile intestinului subțire. În: Popescu I, editor. *Tratat de Chirurgie vol IX, partea a II-a*. București: Ed. Academiei Române; 2009. p. 110-120.
- Sabău D, Antonescu M, Sabău A, Dumitra A, Lupuțiu C, Popențiu A. Tumorile duodenale carcinoide. În: Popescu I, editor. *Tratat de Chirurgie, vol IX, partea a II-a*. București: Ed. Academiei Romane; 2009. p. 39-40.
- Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1014:13-27.
- Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, Wagner T, Tannapfel A, Uhlmann D, et al. Neuroendocrine tumors of the duodenum: clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg*. 2002;386(7):525-33. Epub 2001 Nov 6.
- Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PW, et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery*. 2005;138(6):971-7; discussion 977-8.
- Hatzitheoklitos E, Buchler MW, Friess H, Poch B, Ebert M, Mohr W, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater: clinical characteristics and morphologic features. *Cancer*. 1994;73:1580-1588.
- Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanso RS, Ashley SW. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg*. 2006;43:383-450.
- Kema IP, de Vries EG, Slooff MJ, Biesma B, Muschiet FA. Serotonin, catecholamines, histamine and their metabolites in urine, platelets and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clin Chem*. 1994;40:86-95.
- Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A, or serum gastrin levels in assessment of the presence, extent or growth gastrinomas. *Cancer*. 1999;85:1470-1483.
- Delenback J, Havel G. Local endoscopic removal of duodenal carcinoid tumors. *Endoscopy*. 2004;36:651-655.
- Yoshikane H, Suzuki T, Yoshioka N, Ogawa Y, Hamajima E, Hasegawa N, et al. Duodenal carcinoid tumor: endosonographic imaging and endoscopic resection. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:642-644.
- Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology*. 1977;112:335-347.
- Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin - receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis*. 2004;36:s106-120.
- Zuetenhorst JM, Hoefnagel CA, Boot H, Valdesolmos RA, TAAL BG. Evaluation of (111)In-pentetreotide, (131)I-MIBG and bone scintigraphy in the detection and clinical management of bone metastases in carcinoid disease. *Nucl Med Commun*. 2002;23:735-741.
- Soga I, Yakuwa Y. Duodenal carcinoids: a statistical evaluation of 635 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res*. 1996;15:3-10.
- Burke AP, Federspiel BH, Sobin LH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoids of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:828-837.
- Alumets J, Sundler F, Falkmer S, Ljungberg O, Hakanson R, Martensson H, Nobin A, Lason A. Neurohormonal peptides in endocrine tumors of pancreas, stomach and upper small intestine. An immunohistochemical study of 27 cases. *Ultrastruct Pathol*. 1983;5:55-72.
- Heymann MF, Hamy A, Triau S, Miraille E, Toquet C, Chomarat H. Endocrine tumors of the duodenum. A study of 55 cases relative to clinicopathological features and hormone content. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1367-1371.
- Soga J. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:349-363.
- Altavilla G, Chiarelli S, Fassina A. Duodenal periampullary gangliocytic paraganglioma: report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:137-145.
- Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, Hata A, Kehoe TE, Feldman C, et al. Foregut carcinoids: a clinical and biochemical analysis. *Surgery*. 1999;126:1105-1110.
- Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:675-697.
- Yamamoto C, Aotagi K, Suekane H, Iida M, Hizawa K, Kuwano Y, et al. Carcinoid tumors of the duodenum:report of three cases treated by endoscopic resection. *Endoscopy*. 1997;29:218-221.
- Bowers SP, Smith CD. Laparoscopic resection of posterior duodenal bulb carcinoid tumor. *Am Surg*. 2003;69:792-795.
- Sugg SL, Norton JA, Franker DL, Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn V, et al. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg*. 1993;218:138-144.
- Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Grant CS, Donohue JH, Farnell MB, et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg*. 2001;5:588-593.
- Makholouf HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer*. 1999;85:1241-1249.
- Clements WM, Martin SP, Stemmerman G, Lowya M. Ampullarycarcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. *J Gasrointest Surg*. 2003;7:773-776.
- Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical and cell kinetic comparison. *Hum. Pathol*. 2001;32:1252-1256.