



## Tumores Carcinoides y Síndrome Carcinoide

J. DE LA HOZ, MD, SCC; J. BRIEVA, MD, SCC.

**Palabras claves:** Carcinoide, Síndrome carcinoide, Serotonina, Histamina, Células del sistema neuroendocrino, Células argentafín.

*Los tumores carcinoides son neoplasias raras. Se pueden originar en cualquier órgano derivado del ectodermo primitivo. Son generalmente asintomáticos hasta cuando obstruyen una víscera hueca o producen el síndrome carcinoide. Este se caracteriza por enrojecimiento facial, diarrea, broncoespasmo y lesiones valvulares del corazón derecho. El término carcinoide se aplicó inicialmente a aquellos tumores que, aunque histológicamente parecían carcinomas, tenían un curso más benigno que otros tumores malignos. Estos tumores son histológicamente similares a las células neuroendocrinas. Son muchos los mediadores que producen, pero el más importante es la serotonina, cuyo principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético, al ser eliminado en cantidades excesivas, puede ser determinada su presencia en la orina. Los métodos de imágenes para su localización se apoyan en el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. La escintigrafía para receptores de somatostatina, no sólo ayuda al diagnóstico de localización, sino que sirve también como una modalidad terapéutica para disminuir o mitigar síntomas en aquellos pacientes con enfermedad avanzada y que son receptores positivos. El tratamiento primario del tumor carcinoide es la cirugía. Este artículo revisa el estado actual de la fisiopatología, los síntomas, métodos diagnósticos y tratamiento de estos tumores neuroendocrinos.*

### INTRODUCCION

Los **tumores carcinoides** son raras pero ubicuas neoplasias que se pueden originar en cualquier órgano derivado del ectodermo primitivo; los pacientes que albergan uno de ellos son generalmente asintomáticos hasta cuando el tumor obstruye una víscera hueca, como el apéndice, el íleon o el árbol bronquial, o cuando los mediadores que

ellos secretan, alcanzan la circulación sistémica y producen el **síndrome carcinoide**. El término "carcinoide" se aplicó inicialmente a aquellos tumores que, aunque histológicamente parecían carcinomas, tenían un curso más benigno que otros tumores malignos. Estos tumores se originan en las células de Kulchitzky o enterocromafínicas identificadas inicialmente como células granulares en las criptas de Lieberkuehn, pero que han sido descritas en casi todos los órganos del cuerpo. Son histológicamente similares a células endocrinas secretoras de hormonas como las de la pituitaria, tiroides, pulmón, páncreas y tracto gastrointestinal. Esto explica el hallazgo de que estos tumores carcinoides ocasionalmente producen gastrina, calcitonina, ACTH y catecolaminas y que, a veces, se asocian con otras neoplasias endocrinas. Se estima que la incidencia de estos tumores es de 1.5 por 100.000 de la población general. Son casi siempre pequeños y de crecimiento lento. La mayoría permanecen no diagnosticados por años antes de que causen síntomas. La frecuencia de metástasis está relacionada con el tamaño y sitio del tumor, y se incrementan 100% cuando su diámetro es mayor de 2 cm. No todos los carcinoides presentan el síndrome carcinoide; éste se caracteriza por enrojecimiento facial, diarrea, broncoespasmo y lesiones valvulares en el corazón derecho. El síndrome es más frecuente en los carcinoides que se originan en el intestino medio embriológico (íleon, apéndice, ciego) y, sobre todo, cuando se acompañan de metástasis hepáticas. La sintomatología es atribuida al exceso de producción y secreción de 5-hidroxitriptamina (serotonina) por el tumor. Uno de los parámetros fundamentales para establecer el diagnóstico en un caso sospechoso, es determinar los niveles de serotonina en la orina y de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

Los métodos de imágenes diagnósticas para su localización se apoyan en el ultrasonido (US), la resonancia magnética (MRI) y la tomografía axial (TAC). El procedimiento más novedoso es el empleo de la escintigrafía con octreótida, la cual permite en el 80 a 90% de los casos, detectar el sitio del tumor. En ocasiones es necesaria la broncoscopia o la endoscopia digestiva.

Presentamos 29 casos de tumores carcinoides, lo cual nos permite puntualizar que el tratamiento curativo de estos tumores es la resección o extirpación quirúrgica en pacientes

*Doctores: Jaime A. De la Hoz, Prof. Emérito de la Fac. de Medicina de la Univ. Nal. de Colombia, Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía; Jorge Brieva Montalvo, Cirujano de tórax del Hosp. Santa Clara, Instructor Asoc. de la Escuela Colombiana de Medicina, Bogotá, D.C., Colombia.*

en quienes sólo se ha identificado una ubicación tumoral única mediante imaginología convencional, pero también para llamar la atención que con el advenimiento de la escintigrafía con octreótida, ésta puede ser aplicada para localizar tumores, orientar la escogencia de la terapia médica y, como se espera que ocurra en un futuro, para seleccionar pacientes con miras a una terapia con radionúclidos.

## DEFINICION CONCEPTUAL

Los tumores carcinoides han sido descritos en casi todos los órganos del cuerpo (30). El término *Karzinoid* (carcinoides) lo usó por primera vez, en 1907, Oberndorfer (75) para describir pequeños tumores intestinales que histológicamente recordaban pero no compartían la agresividad de los adenocarcinomas. Algunos pacientes portadores de tumores carcinoides eventualmente tienen enrojecimiento facial, diarrea, broncoespasmo y enfermedad cardíaca valvular; una constelación de síntomas conocidos como **síndrome carcinoides**. Después de la demostración de que el tumor carcinoides contenía una gran cantidad de serotonina, se pensó que muchas de las manifestaciones del síndrome carcinoides eran justamente debidas a este péptido (106). Más tarde, una serie de ensayos seguros se desarrollaron para cuantificar el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), el mayor metabolito de la serotonina, que se excretaba en cantidades incrementadas por la orina, en los pacientes con síndrome carcinoides (77).

Algunos autores restringen el término carcinoides a los tumores endocrinos intestinales, mientras que otros incluyen una gran variedad de tumores endocrinos. En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó como carcinoides a los tumores que se originan del sistema neuroendocrino difuso, benignos o con un pronóstico más favorable que los carcinomas, y que se caracterizan por un patrón de crecimiento típico, afinidad por las sales de plata, y reacción inmunohistoquímica positiva con marcadores neuroespecíficos y excreción de diferentes péptidos y aminas biógenas.

Las cantidades de neuropéptidos, aminas y neurohormonas secretadas por un carcinoides, no tiene significación pronóstica con relación al comportamiento maligno. Varios parámetros predictivos independientes pueden ser definidos: tamaño, sitio de origen, patrón de crecimiento y dependencia hormonal. Los tumores neuroendocrinos que se originan en las glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, adrenales, páncreas) y los carcinomas neuroendocrinos altamente malignos, se excluyen del grupo de las neoplasias carcinoides.

Los tumores carcinoides ocurren en muchos órganos, aunque la mayoría de ellos se encuentran en el aparato gastrointestinal (85%); 10% en los pulmones y en los bronquios, y el resto en varios órganos como laringe, timo, riñones, ovarios, próstata y piel (31). La más frecuente localización en el tracto gastrointestinal es el apéndice, seguido por el recto y el íleon. Típicamente, el tumor carcinoides es una pequeña neoplasia que surge de la submucosa. La mayoría

tienen menos de 1 cm de diámetro. Cuando el tumor se agranda, se extiende progresivamente hacia afuera dejando generalmente la mucosa intacta. La ulceración no es común. Cuando el tumor alcanza la serosa, puede producir una intensa reacción desmoplástica con enroscamiento del intestino. De ahí que la obstrucción parcial o completa del intestino delgado, es frecuentemente el primer síntoma de su presentación clínica (41).

El crecimiento del tumor es excesivamente lento. Una vez que las metástasis ocurren en los ganglios mesentéricos o en el hígado, no es raro que ellas alcancen rápidamente grandes tamaños, mientras el tumor primario permanece relativamente pequeño (112). El hígado es el sitio más común para las metástasis distantes y es incluido tardíamente en el curso de la enfermedad, generalmente después de la invasión a los ganglios linfáticos. Algunos criterios para hablar de malignidad son: 1) evidencia de invasión de la capa serosa, aunque este parece ser el menos confiable de los signos para hablar de malignidad; 2) tamaño mayor de 2 cm; 3) metástasis a los ganglios linfáticos; y 4) metástasis a otros órganos y sitios distantes, generalmente el hígado.

Una de las formas más útiles de clasificar los carcinoides, ha sido la de dividirlos de acuerdo con su origen en el segmento intestinal primitivo (111) así: los que surgen del intestino anterior (bronquios, estómago, duodeno y páncreas) son argentafín negativos. (Argentafín se refiere a los tejidos que reducen las sales de plata y se tiñen de negro en ausencia de otros agentes reductores, propiedad que depende de la presencia de serotonina en el tumor). El término **argirófilo** tiene relación con los tejidos que poseen afinidad por las sales de plata pero que no las reducen ni tiñen de negro, a menos que se le adicione un agente reductor. Los tumores del intestino anterior son, argirófilos positivos, tienen muy baja cantidad de serotonina (5-HT), a veces secretan 5-hidroxitriptófano (5-HTP) u hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y pueden producir metástasis a los huesos. Los carcinoides del intestino medio (ye-yuno terminal, íleon, apéndice y colon derecho); son argentafín positivos, tienen un alto contenido de serotonina y rara vez producen metástasis a los huesos. Los del intestino posterior (colon transversal, colon izquierdo y recto), son argentafín negativos, no contienen serotonina y producen metástasis a los huesos. Aunque la reacción argentafín es altamente específica para la serotonina contenida en el tumor carcinoides, la reacción argirófila es compartida por tumores carcinoides, insulinosomas, glucagonomas, somatostatinosomas, tumores de los islotes no funcionantes y feocromocitomas. La **Nomenclatura 1**, compila los datos de varios estudios (12, 20) y muestra el patrón hormonal de un carcinoides dado y el potencial para producir síntomas clínicos, de acuerdo con su origen embriológico.

Los métodos inmunohistoquímicos han revelado que los carcinoides del intestino anterior son, con frecuencia, multihormonales (10, 12, 20, 102). La mayoría de los síndromes clásicos se relacionan con la superproducción de hormonas gastroenteropancreáticas o neuropéptidos origina-

**Nomenclatura 1.** Clasificación de los carcinoides.

Origen	Organo	Síntomas clínicos	Patrón inmunohistoquímico
Intestino anterior	Tracto respiratorio	Síndrome carcinoide *. Sínd. de Cushing (rara vez)	Serotonina (principalmente) Hormonas hipofisarias y neuropéptido.
	Estómago	Enrojecimiento	Péptidos gastrointestinales.
	Duodeno Yeyuno	Hipersecreción gástrica Diarrea Diabetes Síndrome de Cushing	Serotonina; histamina.
Intestino medio	Ileon	Síndrome carcinoide*	Serotonina (principalmente) Péptidos del grupo taquicininas.
	Apéndice Colon derecho	Ninguno Síndrome carcinoide*	
Intestino posterior	Colon izq. Recto	Ninguno Ninguno	Péptidos intestinales (múltiples)

\*Sintomático solamente en caso de metástasis difusas (principalmente al hígado).

dos en el sistema bronquial, páncreas, duodeno y yeyuno proximal. Los carcinoides del intestino anterior contienen mucho más células productoras de péptidos, pero la cantidad de hormonas secretadas son presumiblemente tan bajas, que no se producen síntomas clínicos y, por lo tanto, los niveles de péptidos no incrementados en el suero, pueden ser medidos. Todos los carcinoides gástricos muestran un patrón histoquímico y ultraestructural de células parecidas a las enterocromafínicas (92). Ellas contienen gránulos secretorios densos con una cubierta de textura granular. En algunos carcinoides gástricos ha sido encontrada una variedad de hormonas gastrointestinales y neuropéptidos, pero muy rara vez se presenta la correspondiente enfermedad endocrina. Los carcinoides gástricos, gastrino-dependientes que surgen en un fondo de gastritis atrófica, son tumores benignos, mientras que los gastrino-independientes, son potencialmente malignos (92).

En contraste con el amplio rango de hormonas encontradas en el intestino anterior, los carcinoides del intestino medio contienen una pequeña variedad de células endocrinas. Ellos producen principalmente serotonina y taquicininas, las cuales pueden ser utilizadas como marcadores para estos tumores (12, 20, 102).

Los carcinoides del intestino posterior son frecuentes. El recto ocupa el tercer lugar como sitio más común para los carcinoides gastrointestinales. Estas lesiones, principalmente pequeñas y benignas, contienen un caudal de células productoras de péptidos, como la somatostatina, glicentín, encefalín, sustancia P, serotonina y aun células insulínicas. La producción de insulina es de gran interés filogenético, debido a que las células productoras de insulina no se encuentran en la mucosa del tracto gastrointestinal de los vertebrados. En los carcinoides rectales, las células han regresado a un estado evolutivo prevertebrado. Sin embargo, ellas existen como células tipo abiertas en la mucosa intestinal de algunos invertebrados. En los carci-

noides rectales, las células han regresado a un estado evolutivo prevertebrado (20).

Existe una asociación entre tumores carcinoides y el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-1); aproximadamente más del 9% de los pacientes con MEN-1 tienen carcinoides (14). La mayoría de los carcinoides asociados con el síndrome MEN-1, tienen su origen en el intestino anterior (17).

Los síntomas hormonales asociados con carcinoides gastrointestinales, invariablemente sólo aparecen después de que el tumor ha hecho metástasis al hígado (11). Esto ha sido atribuido al hecho de que el hígado inactiva en forma efectiva mediadores liberados por el tumor en la sangre portal. Sin embargo, los tumores presentes en el hígado, pueden liberar mediadores directamente en la circulación general, evadiendo la inactivación hepática. Consistente con este concepto está el hecho de que el síndrome es visto en pacientes con carcinoides bronquiales y teratomas ováricos, en ausencia de metástasis hepáticas, debido a que los mediadores de estos tumores son liberados directamente en la circulación sistémica.

El síndrome carcinoide se refiere a las manifestaciones hormonales que ocurren en accidentes con tumores carcinoides. El cuadro clínico predominante del síndrome carcinoide, son episodios de **enrojecimiento** facial, diarrea, broncoespasmo y enfermedad cardíaca (55). Algunos pacientes manifiestan todos estos componentes, mientras que otros pueden carecer de uno o algunos de ellos. El enrojecimiento experimentado por pacientes con carcinoides del intestino medio, es generalmente breve, permaneciendo sólo uno o dos minutos. Estos episodios de vasodilatación raramente se acompañan de hipotensión y, por lo tanto, son más molestos que incapacitantes (11). Esto está en notorio contraste con los pacientes que padecen de activación del sistema de mastocitos, en quienes el enrojecimiento es

más prolongado y frecuentemente se asocia a hipotensión marcada. No obstante, pacientes con tumores carcinoides bronquiales, pueden experimentar enrojecimiento prolongado muy severo (a veces permanecen días), acompañados de caída de la tensión arterial, broncoespasmo, lagrimeo, edema periorbital, congestión nasal y diarrea severa (64). El enrojecimiento se limita a la cara y a la parte superior del tronco, aunque puede comprometer todo el cuerpo en los episodios más severos. Sin embargo, pacientes con tumores carcinoides gástricos, exhiben un patrón de enrojecimiento único, que no es difuso sino en parches y serpiginoso, con bordes agudos de delineamiento (72). El enrojecimiento, generalmente ocurre en forma espontánea, aunque en ocasiones hace su aparición durante el ejercicio, estados emocionales, ingestión de alcohol, episodios de calor o después de algunas comidas. Con excepción de las comidas, estos mismos factores también pueden estimular el enrojecimiento en pacientes con mastocitosis. El enrojecimiento después de ingestión de alimentos, es extremadamente común en pacientes con tumores carcinoides del estómago. Esto puede ser atribuido a estimulación de mediadores del tumor, liberados por hormonas gastrointestinales en las cuales, la pentagastrina, ha demostrado, que incita al enrojecimiento en pacientes con el síndrome carcinoide (30, 94).

La **diarrea crónica** es una manifestación muy común del síndrome carcinoide. Generalmente no es incapacitante, pero en algunos pacientes puede ser severa y asociada con mala absorción. Esta diarrea es el resultado, tanto de la estimulación del músculo liso gastrointestinal por los mediadores tumorales, como de factores mecánicos debidos a la obstrucción intestinal intermitente, perfusión vascular disminuida y deterioro del drenaje linfático, resultado de la invasión del tumor al mesenterio.

El **broncoespasmo**, ocasionalmente presente durante los episodios de enrojecimiento, es atribuido a la liberación de mediadores broncoconstrictores.

Algunos pacientes (20%) bajo el síndrome carcinoide, manifiestan signos y síntomas de **enfermedad cardíaca**. Esto es el resultado del efecto endocrino que causa engrosamiento del endocardio a manera de placas en las valvas cardíacas, la aurícula y el ventrículo (11). El lado derecho del corazón es el lesionado en forma predominante. Eso ha sido atribuido a la inactivación en el pulmón de los mediadores liberados del tumor, responsables de inducir estos cambios cardíacos (95). El engrosamiento del endocardio, distorsiona las válvulas cardíacas, que generalmente terminan en estenosis pulmonar e insuficiencia tricuspídea. Esto conduce a una marcada falla cardíaca congestiva derecha, y puede ser uno de los mayores factores que contribuyen a la morbimortalidad de estos sujetos.

La frecuencia con la cual el clínico hace el diagnóstico de tumor carcinoide, es proporcional a la frecuencia con que lo incluya en su diagnóstico diferencial. La medición de histamina, dopamina o sustancia P, es útil en algunos pacientes con tumor carcinoide; sin embargo, la determina-

ción de serotonina y sus metabolitos, permanecen siendo el principal método diagnóstico bioquímico. Debido a que muchos pacientes con tumores carcinoides secretores de serotonina, tienen un incremento en la excreción por la orina del 5-HIAA en un rango de 8 a 30 mg/24 horas, las pruebas cuantitativas para el mismo son preferibles (23). El valor normal de excreción del 5-HIAA en orina de 24 horas es de 2 a 8 mg, y su medida debe ser combinada con la de la serotonina en el suero.

En la actualidad se cree que la serotonina sérica es la más útil de estas pruebas. La determinación de la excreción de serotonina en la orina es particularmente útil en la evaluación de pacientes con sospecha de albergar tumores carcinoides en el intestino anterior. Un importante punto que debe ser reiterado con relación a los tumores que secretan primariamente 5-hidroxitriptófano en vez de serotonina, es que muchos clínicos tienen un concepto equivocado en el sentido de que esos tumores, carcinoides gástricos primarios, pueden tener excreción urinaria anormal del 5-HIAA y, por lo tanto, se requiere la determinación en la orina de los niveles de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) para un diagnóstico bioquímico. Sin embargo, el 5-HTP liberado por estos tumores, es eficientemente convertido en los tejidos periféricos a serotonina y a metabolitos de ésta. Por consiguiente, los pacientes con síndrome carcinoide asociado a tumores secretores de 5-HTP, también tienen elevados los niveles urinarios del 5-HIAA. No obstante, es necesario subrayar que los niveles urinarios del 5-HIAA, no se correlacionan con la severidad del síndrome, lo cual es consistente con el hecho, como a se ha dicho, de que la serotonina no es el mediador del enrojecimiento. Existe un número de drogas y alimentos que pueden interferir en los ensayos fotométricos para el 5-HIAA (**Nomenclatura 2**) (24, 33). Por consiguiente, las determinaciones urinarias del 5-HIAA, sólo deben ser efectuadas cuando el paciente no ha ingerido alimentos o bebidas o drogas que interfieran en el ensayo bioquímico.

**Nomenclatura 2.** Factores que interfieren en la determinación del 5-HIAA mediante ensayo espectrofotométrico.

Falsos positivos		Falsos negativos
<b>Alimentos</b>		
Aguacate	Piña	ACTH
Banano	Cirucla	Clorpromazina
Berenjena	Nueces	Imipramina
<b>Drogas</b>		
Acetaminofén	Metanfetamina	Metildopa
Cafeína	Metocarbamol	Heparina
Fluorouracilo	Maleato de metirsegide	Fenotiazina Promerazine
Sol. de Lugol	Reserpina	
Fenacetina		

Las concentraciones séricas de las subunidades *alfa* y *beta* de las gonadotropinas coriónicas humanas, han sido confirmadas como útiles en el diagnóstico de los tumores endocrinos. Las subunidades *alfa* están elevadas en el suero de los pacientes con tumores carcinoides, y las subunidades *beta* en el suero de los pacientes con carcinomas de los islotes pancreáticos (70, 74).

La medición del antígeno carcinoembrionario (CEA), es de algún valor para distinguir tumores carcinoides de otros apudomas. Aunque las concentraciones séricas de CEA están marcadamente elevadas en muchos pacientes con neuroblastomas y carcinoma medular del tiroides, son generalmente normales o mínimamente elevadas en pacientes con carcinoides metastásicos (25, 90). Si un paciente con un tumor carcinoide, tiene concentraciones séricas de CEA marcadamente elevadas, se debe sospechar que puede existir un segundo tumor.

Aunque inicialmente se informó que los feocromocitomas sintetizaban cromogranin, también lo hacen otros tumores secretantes de péptidos (18, 76). Se ha visto que el cromogranin en el plasma es particularmente útil en pacientes con tumores carcinoides, ya que este péptido se ha detectado en ellos, aun en concentraciones más elevadas que en los pacientes con feocromocitomas benignos o malignos. También se ha confirmado que los niveles elevados de cromogranin A, no son específicos para tumores carcinoides o feocromocitomas, sino que también está elevado en la sangre de pacientes con carcinomas de los islotes o de células pequeñas del pulmón. Sin embargo, las concentraciones tienden a ser mucho más grandes en los tumores carcinoides.

La naturaleza hipervascular de los tumores carcinoides y de sus metástasis hace posible un papel más agresivo radiológicamente, en cuanto al diagnóstico y tratamiento intervencionista. Los estudios radiológicos con doble contraste del tubo digestivo pueden identificar los primarios. Los tumores apendiculares, que representan la ubicación más común de los carcinoides, frecuentemente se escapan a la detección radiológica hasta cuando alcanzan un volumen suficientemente grande para ser descubiertos mediante tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (MRI). La arteriografía selectiva mesentérica superior del intestino delgado y del ciego, es de utilidad cuando los procedimientos de escanografía son negativos. Las metástasis hepáticas pueden ser demostradas por TAC, MRI, angiografía, ultrasonografía (US) y escintigrafía con octreótida. La biopsia percutánea bajo guía radiológica o ultrasonográfica, confirma el diagnóstico de carcinoide y sus metástasis. Se realiza con frecuencia arteriografía hepática en preparación para embolización hepática y quimioembolización.

El **tratamiento** de los tumores carcinoides consiste en procedimientos quirúrgicos dirigidos a curar o producir paliación; en farmacoterapia dirigida contra neurohumores como serotonina, histamina, y para corregir deficiencias resultantes de la enfermedad o de la cirugía, y quimioterapia antineoplásica para reducir el tamaño del tumor. La escintigrafía con receptores de somatostatina (ERS), es de

utilidad en la identificación de metástasis positivas para receptores que pueden ser susceptibles de tratamiento con análogos de somatostatina. El tratamiento del síndrome carcinoide va dirigido a: 1) intentar reducir la masa tumoral, y 2) controlar farmacológicamente los síntomas incapacitantes. La reducción del tumor, está asociada con una concomitante disminución en la liberación de los mediadores de la neoplasia, lo cual resulta en mejoría de los síntomas. Esto puede ser logrado tanto con el acceso quirúrgico como con el quimioterapéutico. La cirugía tiene por objeto reducir el tumor metastásico en el hígado. Cuando las metástasis están confinadas a un lóbulo, se debe considerar la lobectomía. Cuando dichas metástasis están distribuidas por igual en ambos lóbulos, la ligadura o la embolización de la arteria hepática han sido efectuadas con un razonable éxito (24, 63, 66).

Debido a que la histamina puede ser el mayor mediador del enrojecimiento facial en pacientes con neoplasia carcinoide gástrica, el tratamiento con una combinación de bloqueadores de histamina H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, puede reducir el enrojecimiento (94). Porque la serotonina es un mediador de la diarrea en el síndrome carcinoide, el tratamiento con ciproheptadina, un antagonista de la serotonina, puede ser útil en combinación con otros agentes antidiarreicos estándares. El tratamiento de pacientes con síndrome carcinoide asociado a tumores carcinoides bronquiales, puede ser único al ser tratados con corticoides y fenotiazinas, con disminución de los síntomas (64). En algunos casos de tumores carcinoides, considerables cantidades de triptófano disponibles, son desviadas para la síntesis de serotonina en lugar de la síntesis de niacina y proteínas. Por lo tanto, pacientes con niveles en la orina del 5-HIAA que exceden 100 mg/día, deben recibir suplementos de niacina, para prevenir la pelagra.

## MATERIAL Y METODOS

Se presenta la experiencia de 10 años (1986-1995) de dos hospitales. Uno de referencia de lesiones torácicas, Hospital de Santa Clara, con 22 tumores carcinoides bronquiales, y el otro, San Juan de Dios, hospital general de atención de adultos, con 7 casos (5 carcinoides del apéndice, 1 del recto y 1 gástrico). En total 29 casos. Las edades oscilaron entre 20 y 73 años. Diecinueve corresponden al sexo femenino. Los principales síntomas fueron tos, que en 14 pacientes se acompañó de expectoración hemoptoica. Diez presentaron disnea clase funcional II y III. Cuadros de neumonías a repetición, en 7. En los tumores carcinoides abdominales, 4 consultaron por dolor abdominal que simulaba un cuadro apendicular agudo. Uno de los carcinoides del apéndice en una paciente de 38 años, consultó al ginecólogo por molestias relacionadas con el ciclo menstrual. En el examen laparoscópico, la cavidad pélvica estaba ocupada por un material amarillo, de aspecto gelatinoso que, después de la laparotomía, fue informado como pseudomixoma peritoneal, probablemente secundario al mucocele apendicular (carcinoide). Otra mujer, de 48 años, tuvo molestias gástricas como anorexia, ligero dolor epigástrico y ardor retroesternal. La endoscopia mostró una pequeña masa, en la curvatura menor, tercio superior,

que en la biopsia fue diagnosticada como adenocarcinoma gástrico. Después de una gastrectomía total, el estudio anatomopatológico indicó que se trataba de un tumor carcinoide maligno, con metástasis a 2 ganglios de la pequeña curva. En 16 casos, portadores de la lesión bronquial, la radiografía del tórax mostró atelectasia lobar, derrame o manifestaciones pleurales en 3 de ellos. La tomografía computarizada fue de gran valor en seis oportunidades. La fibrobroncoscopia, efectuada en 20 casos permitió obtener biopsias en 17; de ellos, en 14 se comprobó el diagnóstico de tumor carcinoide. El hemitorax más comprometido fue el izquierdo (14 casos), un carcinoide estaba en el mediastino y otro en la tráquea. El tipo histológico predominante fue clasificado como variedad típica (Tipo I). En los bronquiales, ningún ganglio fue positivo y en los cambios parenquimatosos asociados, hubo 10 casos con bronquiectasias y 12 con neumonías lipoides. Se llevaron a cabo 10 lobectomías, 9 neumonectomías (8 izquierdas), 2 broncoplastias, y la extirpación de 1 tumor mediastinal. En el abdomen: 5 apendicectomías, 1 resección anterior del recto y 1 gastrectomía total. Ocurrieron 3 muertes: 2 después de neumonectomía izquierda y 1 posgastrectomía total. No ocurrió ningún caso de síndrome carcinoide.

## DISCUSION

El término "carcinoide" es hoy menos bien definido que cuando en 1907 Oberndorfer (75) lo acuñó al describir una clase de tumores intestinales morfológicamente distintos que se comportaban menos agresivamente que los adenocarcinomas. Recientemente se escribió en un texto (9): "Pocos campos de la Patología han mostrado tanta confusión en la terminología, como la que ha sido generada por el término carcinoide. Originalmente aplicada a tumores malignos con un patrón organoide de bajo grado, el término ha sido tan ampliamente aplicado, usado y abusado, que en la actualidad se puede decir que incluye tumores benignos y malignos, endocrinos y demostrablemente no endocrinos, clínicamente funcionales y no funcionales. Observamos esa situación no sólo confusa, sino arriesgada".

En un simposio internacional reciente, un grupo de patólogos con interés especial en los tumores endocrinos (6), han propuesto remplazar el término carcinoide por el de "tumores neuroendocrinos" para designar la totalidad de las neoplasias con aspectos neuroendocrinos. Se duda si esta propuesta refleja el significado original.

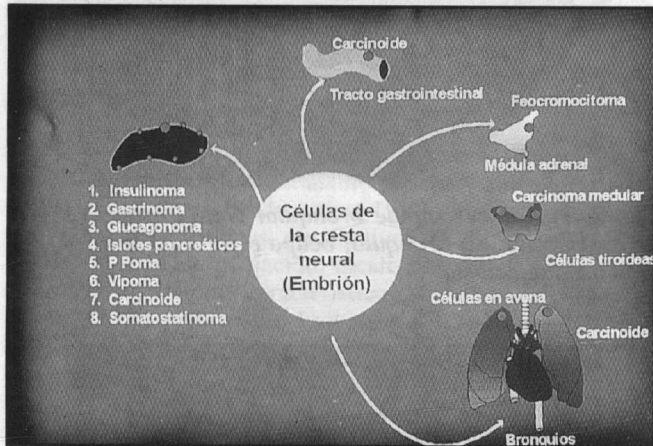
Los tumores carcinoides fueron observados por primera vez por Lubarsh (57) en 1888, cuando describió múltiples tumores pequeños en el íleon distal en el curso de la autopsia de dos pacientes. En 1890, se publicó el caso de un paciente con metástasis hepáticas a partir de un tumor en el íleon, considerado retrospectivamente como carcinoide (87). Kultschitzky (1897) identificó células granulares en las criptas de Lieberkuehn y posteriormente (1910), Huebschmann postuló que los tumores carcinoides surgían de estas células (96). Comprender su naturaleza endocrina, sólo fue posible cuando Masson demostró que los gránulos de las células de Kultschitzky y los de los tumores car-

cinoides, tenían afinidad por las coloraciones con las sales de plata e introdujo el término argentafín (61). Rapport, Green y Page (1948) aislaron del suero de res un péptido vasoconstrictor, al que ellos llamaron serotonina y que subsecuentemente fue identificado como 5-hidroxitriptamina (88). En el año siguiente Erspamer, quien había descrito previamente la "enteramina", concluyó que ella era idéntica a la serotonina y se originaba, en realidad, en las células de Kultschitzky (19). En 1953 Lembeck aisló la serotonina de los tumores carcinoides (56). Waldenström y sus colaboradores describieron una serie de pacientes con carcinoides del intestino delgado y metástasis hepáticas, estableciendo la entidad clínica "síndrome carcinoide", producido por un tumor gastrointestinal, argentafín positivo, causante de síntomas típicos de diarrea, enrojecimiento, asma, cianosis y enfermedad valvular cardíaca del lado derecho (104).

El rápido crecimiento en las técnicas inmunohistoquímicas, han permitido a los investigadores determinar que los tumores carcinoides contienen varias sustancias hormonales (100). El descubrimiento inicial de la superproducción de serotonina en pacientes con síndrome carcinoide condujo a la especulación de que la serotonina era el mediador de las manifestaciones humorales de estos pacientes. Sin embargo, subsecuentemente quedó establecido, que la serotonina no es el único mediador, pero puede ser el mayor mediador de la diarrea en algunos pacientes (65, 73, 79). También ha sido implicada como mediador de la enfermedad cardíaca (11, 33, 58). Está claro que no es el mediador de la vasodilatación experimentada por estos pacientes (11). La histamina ha sido el mediador demostrado en pacientes con carcinoide gástrico (93). No obstante, como ya se dijo, los tumores del intestino medio, rara vez secretan histamina. Más recientemente se han obtenido evidencias indirectas que sugieren que una familia de taquicinas puede ser el principal mediador de los episodios de vasodilatación y broncoconstricción en el síndrome carcinoide (8).

La más importante contribución a la patología de los tumores endocrinos, fue la identificación y definición de las llamadas células del sistema neuroendocrino (86). Como se define hoy, este sistema incluye todas las células neuronales y endocrinas que comparten un fenotipo común, caracterizado por la expresión simultánea de ciertos marcadores proteicos y péptidos tipo células regulatorio-específicas (hormonas péptidas, neurotransmisores). Usando este criterio, el cual necesita de la inmunocitoquímica, se ha reconocido que las células neuroendocrinas están incluidas en una amplia variedad de tumores, aun aquellos que histológicamente carecen de aspectos de diferenciación endocrina o que surgen en tejidos que no pertenecen a los órganos endocrinos clásicos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, los tumores colectivamente conocidos como carcinoides, son en realidad neoplasias neuroendocrinas. Durante la vida embriológica, estas células migran de la cresta neural a su localización adulta final. Además de dar origen a las células de Kultschitzky, ellas generan otros tejidos adultos, tales como las células C del tiroides, los melanocitos de la piel y las células cromaf-

finicas de la médula suprarrenal (Fig. 1). Los tumores que surgen respectivamente de estas células como el carcinoma medular del tiroides, melanomas y feocromocitomas, han sido clasificados con los tumores carcinoides, como neurocrestopatías por Bolande (5), y tumores apudomas (captadores de precursores de aminas y descarboxilación) por Pearse (80).



**Fig. 1.** Las células de la cresta neural migran durante la vida embriogénica. Los tejidos que se originan de estas células dan lugar a una variedad de APUDomas incluyendo los tumores carcinoides.

Se ha dicho que los APUDomas comparten un número de características ultraestructurales y bioquímicas. Las histológicas incluyen células de apariencia uniforme, que están organizadas como patrón trabecular (36) o como nidos (Zelballen). La característica ultraestructural más importante es la presencia de gránulos neurosecretorios densos (4). Las características bioquímicas son notorias por el hallazgo de grandes cantidades de cadenas laterales carboxílicas o residuos carboxiamídicos, actividad incrementada de enzimas tisulares no específicas como esterasa, colinesterasa, alfa-glicerofosfato, menadione reductasa, diamino-oxidasa y L-dopadecarboxilasa (80). Sin embargo, recientes experiencias clínicas y experimentales indican que APUDoma como los adenomas de las células de los islotes y de las paratiroides, pueden surgir de células que no tienen origen en la cresta neural (81). Aunque la génesis embriológica de las células que dan origen a algunos APUDomas puede estar en duda, este concepto de APUDoma sigue siendo útil. La clasificación de los carcinoides de acuerdo con su origen en el intestino embriológico (intestino anterior, medio y posterior), si bien es cierto reveló alguna diferenciación clinicopatológica entre los carcinoides gastrointestinales, su utilidad en el trabajo práctico diagnóstico, ha sido limitado, ya que falla en caracterizar entidades tumorales individuales con perfiles histológicos, citológicos, hormonales y clinicopatológicos bien definidos. Esta carencia es particularmente evidente en el caso de los tumores del intestino anterior, los cuales difieren en forma notoria en relación con la morfología, función y biología.

En la clasificación que hizo la Organización Mundial de la Salud en 1980 de los tumores endocrinos, aplicó el término carcinoides a todos los tumores del sistema endocrino difuso, excluyendo los tumores pancreáticos endocrinos (tumores de las células de los islotes), carcinoma medular del tiroides, paragangliomas, carcinomas del pulmón de células pequeñas y tumores de las células de Merkel de la piel. La subdivisión que esa organización hizo, se basó en varias técnicas de coloración, incluyendo la de las sales de plata, y los enumeró en: 1) carcinoides de las células enterocromafínicas (los clásicos carcinoides "argentafinomas"); 2) carcinoides de células de gastrina (G); y 3) otros carcinoides. El amplio uso de esta terminología, ha creado confusión entre los patólogos y clínicos. Esto se debe a la aplicación de técnicas progresivamente refinadas en patología, como por ejemplo, progresos desde la coloración de hamatoxilina-eosina, hasta los métodos bioquímicos, histoquímicos, inmunocitoquímico, y técnicas de biología molecular, que han revelado una gran diversidad entre los tumores neuroendocrinos. Estos tumores fueron identificados como neoplasias neuroendocrinas que carecían de características histológicas de diferenciación endocrina, pero exhibían aspectos neuroendocrinos cuando se examinaban inmunocitoquímicamente. El término histórico "carcinoides" se ha vuelto, por lo tanto, menos apropiado para abarcar todas las neoplasias con rasgos neuroendocrinos (15).

Otro problema que surge con el término carcinoides, es el hecho de que el síndrome carcinoides, clínicamente caracterizado, principalmente se relaciona con ciertos tipos de carcinoides, los de células enterocromafínicas, los cuales producen serotonina y sustancia P, mientras los no enterocromafínicos están asociados a otros síndromes endocrinos o son funcionalmente silenciosos.

Por último, existe una gran incertidumbre en lo relacionado al pronóstico de los varios carcinoides, por lo que la clasificación antes mencionada considera el comportamiento biológico de las neoplasias neuroendocrinas, solamente en forma vaga.

Por esta razón, un grupo de patólogos (7, 16, 34) han propuesto cambiar el término carcinoides por el de **tumores neuroendocrinos** incluyendo en este espectro los clásicos carcinoides en un extremo y los carcinomas indiferenciados en el otro. Esta nueva clasificación trata todos los aspectos de la patología de las neoplasias neuroendocrinas, y se apoya en varios principios: 1) los tumores se distinguen de acuerdo con el sitio de origen. para los tumores neuroendocrinos gastrointestinales; esta regla implica que los tumores del estómago, duodeno, yeyuno, íleon, apéndice, colon y recto, son considerados separadamente; 2) el segundo principio es subdividir las neoplasias en: (I) tumores con comportamiento benigno; (II) tumores con comportamiento incierto (que se comportan benignamente o como malignidades de bajo grado); (III) tumores con bajo grado de malignidad; y finalmente, (IV) tumores con alto grado de malignidad. El principal criterio para esta categorización biológica es la diferenciación histológica, la angioinvasión, la invasión directa a los órganos vecinos y

la presencia de metástasis; un criterio adicional es el tamaño, el cual ha sido establecido como un factor pronóstico seguro para un número de tumores; 3) el tercer principio es incorporar la función hormonal y varias asociaciones clínicas de los tumores neuroendocrinos, en la clasificación, debido a que estos aspectos parecen estar relacionados con el comportamiento clínico del tumor. Tumores causantes de un síndrome endocrino por secreción incontrolada de ciertas hormonas, han sido denominados como **funcionantes**, mientras que aquellos sin un síndrome hormonal, son llamados **no funcionantes**. Esta nueva clasificación, no incluye neoplasias mixtas, esto es, tumores exoendocrinos o anficrinos, que deben separarse de los tumores neuroendocrinos, debido a que el comportamiento biológico de los primeros, parece emanar directamente de la diferenciación de las células del componente exocrino.

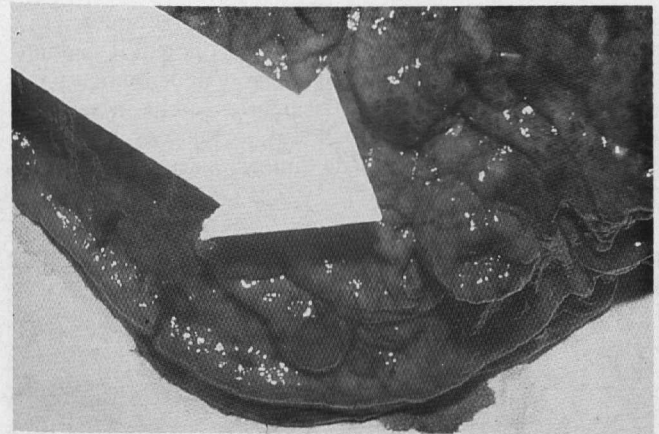
Porque el sitio de origen de muchos tumores carcinoides que son metastásicos a ganglios linfáticos o al hígado no se ha establecido, podría ser útil la existencia de algún cuadro histológico que distinguiera los carcinoides del intestino anterior, medio o posterior en esas metástasis. Aunque se pensó inicialmente que el patrón histológico de las metástasis del tumor carcinóide podía sugerir el origen anatómico de ellas, el patrón histológico parece estar más asociado con la agresividad que con el sitio de origen (43, 99). La forma de los gránulos neurosecretorios en el estudio ultraestructural, sin embargo, permanece como un distintivo confiable de los carcinoides de los segmentos intestinales embriológicos (81). Gránulos pleomórficos se encuentran en los carcinoides del intestino medio, mientras que los del intestino anterior y posterior, son redondos. Se ha demostrado también, que la medición de la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) y la diamino-oxidasa (DAO), puede distinguir los tumores carcinoides del intestino anterior de los del medio (26). Los del intestino anterior tienen una mayor actividad de la MAO que los del intestino medio. Estos últimos contienen actividad DAO, mientras que los del intestino anterior no la contienen.

## PATOLOGIA DE LOS TUMORES CARCINOIDES DE ORGANOS ESPECIFICOS

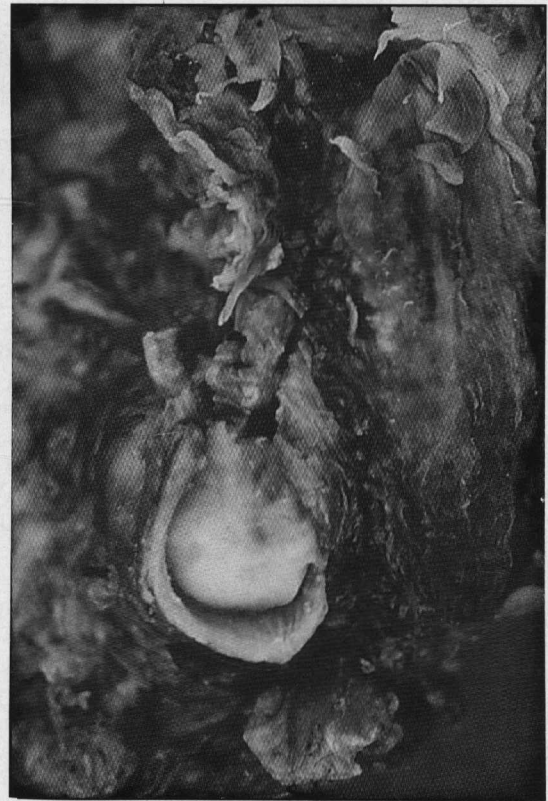
### Bronquios

En general, el comportamiento de los tumores carcinoides bronquiales está determinado por las características histológicas más que por su tamaño. Histológicamente, los tumores carcinoides "típicos", usualmente funcionan de una manera benigna. Los tumores histológicos "atípicos", son más agresivos, con una mayor tendencia a metástasis a los nódulos linfáticos y a un pronóstico pobre. Los primeros, son de un tamaño pequeño con frecuencia indolentes, con un curso benigno y un excelente pronóstico, (Figs. 2 y 3) (38, 98, 108).

Histológicamente estos tumores se caracterizan por su aspecto neuroendocrino, como gránulos neurosecretorios observados al microscopio electrónico y productos neuroen-



**Fig. 2.** Tumor carcinóide bronquial con el aspecto típico de obstrucción del bronquio; ocupa el 95% de la luz y produjo bronquiectasia.



**Fig. 3.** Tumor carcinóide bronquial que después de obstruir completamente el bronquio, se proyecta dentro del parénquima pulmonar (Fenómeno iceberg).

docrinos intracelulares como bombesina, enolasa neuroendocrina, cromogranín, corticotropina, gastrina y somatostatina. Ellos demuestran un espectro de diferenciación que abarca el aspecto benigno con la apariencia blanda típica de los tumores carcinoides, pasando por la de los carcinoides atípicos con mitosis, necrosis y grandes células pleomórficas, hasta el otro extremo del espectro, con los



carcinomas del pulmón altamente anaplásicos de células pequeñas (78, 106).

Síntomas neuroendocrinos ocurren infrecuentemente. El síndrome carcinoide y el síndrome de Cushing, se ven en el 2% de esos tumores (27, 78). Otros síntomas paraneoplásicos han sido descritos en forma anecdótica (27). Los carcinoides tímicos son raros. Pueden manifestarse con síndrome de Cushing, son de crecimiento lento, pueden invadir tejidos vecinos y producen metástasis o recurrencia local a pesar de la resección, con o sin quimiorradioterapia postoperatoria (107).

Como ya se ha anotado, los síntomas son altamente variables. La gran mayoría son asintomáticos y son descubiertos por una radiografía de rutina. Las lesiones centrales se presentan con síntomas obstructivos (Figs. 2 y 3). Un "asma" de reciente iniciación, localizado en un campo pulmonar, es un síntoma característico. Son comunes la tos y las neumonías recurrentes, lo mismo que la hemoptisis. Se ha visto también dolor torácico, disnea y síntomas constitucionales. Hay informes de crisis carcinoideas con hipotensión severa, después de biopsia bronquial (46) o de inducción anestésica (59).

La apariencia endoscópica puede ser altamente sugestiva de un tumor carcinoide. Su aspecto es el de una mora (Fig. 4) pero pueden ser blandos o firmes y variar en color de rosado a violeta. Son muy vascularizados y con frecuencia cubiertos por una mucosa intacta normal o metaplásica. Pueden ser pediculados o sésiles. El riesgo más importante de la obtención de biopsia, por pequeña que sea, es la hemorragia. Se recomienda efectuarla después de esparcir epinefrina diluida (solución 1:10.000), si se observan demasiado vascularizados (97).

La escintigrafía con el análogo de la somatostatina, la octreótida, marcada con yodo  $^{123}\text{I}$  o con indio  $^{111}\text{In}$ , parece ser una modalidad muy sensible para el diagnóstico de los tumores carcinoideas extrahepáticos (51).

La cirugía es el único tratamiento efectivo. El tratamiento quirúrgico de los tumores carcinoideas debe respetar tres principios: 1) completa extirpación del tumor; 2) preservar la mayor cantidad de parénquima pulmonar; y 3) disección de los ganglios linfáticos (38, 78, 108). Existe la tentación de resecar estos tumores endoscópicamente, pero ellos generalmente tienen una extensión extrabronquial (el así llamado fenómeno *iceberg*) (Fig. 3), que no permite la resección endoscópica y será, por lo tanto, una causa de recurrencia (27). La resección parcial endoscópica, puede ser útil para lesiones obstructivas, como una manera de reabrir la vía aérea antes de la resección definitiva (97).

Las resecciones económicas del parénquima son la forma terapéutica preferida para estas lesiones. Ellas incluyen resecciones segmentarias o en manguito de los bronquios, con resección del tumor y broncoplastia, lobectomías o segmentectomía (89, 97, 102). Los carcinoideas, son susceptibles de esta técnica, por su localización central. Estas resecciones no deben ser efectuadas para carcinoides atípicos.



Fig. 4. Aspecto endoscópico de un carcinoide bronquial. Obsérvese el aspecto sésil y la obstrucción de casi el 90% de la luz.

Cuando los síntomas del síndrome carcinoide son prominentes en el estado de tumor primario irreseccable o enfermedad metastásica, una paliación útil puede ser obtenida a través del tratamiento médico. El agente más útil para controlar los síntomas carcinoideas, es el análogo sintético de la somatostatina. El acetato de octreótida y el interferón alfa (IFN alfa) no son solamente útiles para controlar los síntomas, también han causado estabilización y regresión del tumor (49, 50).

### Estómago

Los tumores neuroendocrinos del estómago son múltiples, pequeños y están asociados con aclorhidria, anemia perniciosa y tiroiditis crónica (Hashimoto) (39). Pueden ser estratificados de acuerdo con su asociación con ciertas formas de gastritis y otras enfermedades (62, 92) en: 1) tumores asociados con hipergastrinemia y gastritis atrófica crónica con o sin anemia perniciosa; 2) tumores asociados al síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) en combinación con el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN 1); y 3) tumores que ocurren como neoplasias esporádicas. Esta distinción tiene relevancia pronóstica cuando los tumores asociados a gastritis crónica atrófica y a MEN-1/SZE, tienen un pronóstico mucho mejor que los tumores esporádicos (Fig. 5) (92). Estos últimos, de células enterocromafínicas, surgen en ausencia de patología gástrica significativa y se consideran como carcinomas de

bajo grado en vista de su relativo tamaño grande, la invasión en profundidad de la pared gástrica y la tendencia a las metástasis.



**Fig. 5.** Carcinoide del estómago (esporádico). El estudio anatomopatológico fue concluyente para carcinoide maligno con metástasis a dos ganglios de la pequeña curva.

Algunas células endocrinas inmunorreactivas a la gastrina, pueden ser demostradas en unos pocos carcinoides de células enterocromafínicas asociados a gastritis crónica atrófica (101).

La hiperplasia difusa de células productoras de gastrina dentro de la mucosa antropilórica, es también un hallazgo regular asociado con gastritis crónica atrófica y, ocasionalmente, ha resultado en la formación de múltiples gastrinomas (67). Los tumores con coloración intensamente positiva para gastrina, son raros en el estómago y han sido localizados preferencialmente en la mucosa antropilórica, cerca del duodeno. Pocos carcinoides gástricos han sido asociados con hipergastrinemia y enfermedad ulcerosa péptica, pero tales tumores pueden ser observados como excepcionales, muy posiblemente originados por el exceso de gastrina en el síndrome de Zollinger Ellison (35, 53, 92).

La mayoría de los tumores endocrinos del estómago son bien diferenciados (carcinoides tipos 1 y 2), cuyo curso es principalmente benigno y no ponen en peligro la vida. La extirpación local o polipectomía y la vigilancia endoscópica, son recomendadas como una terapia segura y adecuada. El tratamiento de la hipergastrinemia, mediante antrectomía, ha producido controversias y, por lo tanto, debe ser considerada aún como experimental (91, 105). Aunque raros, los tumores gástricos neuroendocrinos pobremente diferenciados, demandan un enfoque quirúrgico agresivo, eventualmente asociado a quimio y radioterapia (62). La identificación global clinicopatológica, hecha correctamente, de los tumores gástricos neuroendocrinos, es obligatoria para una mejor evaluación y tratamiento de estos pacientes.

## Duodeno

Los carcinoides del duodeno constituyen el 2% de todos los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. Es importante reconocer varias entidades tumorales por su posible relación con síndromes hormonales y hereditarios de comportamiento agresivo variable. Cinco tipos mayores de tumores neuroendocrinos pueden distinguirse en el duodeno: tumores productores de gastrina; tumores productores de somatostatina; paragangliomas gangliocíticos; tumores que producen serotonina/calcitonina/sustancia P P, y carcinomas pobremente diferenciados. En contraste con los tumores neuroendocrinos del estómago, en los cuales el tamaño del tumor y su asociación con otras enfermedades son los factores pronósticos más importantes, el comportamiento de los tumores endocrinos del duodeno está, además del tamaño, fuertemente asociado con su aspecto funcional (60).

Los gastrinomas son más frecuentes. Se localizan en la primera y segunda porción del duodeno, son pequeños (<1 cm), argirófilos, tienen mayor tendencia a diseminarse a los nódulos linfáticos, los cuales pueden ser considerablemente más grandes que el tumor primario (84). Una tercera parte están asociados con el síndrome de Zollinger Ellison (SZE), y los restantes permanecen clínicamente silenciosos y sólo son reconocidos en forma casual por su intensa inmunorreacción a la gastrina en el espécimen quirúrgico. Recientemente, se ha reconocido que más del 40% de los gastrinomas responsables del SZE, están localizados en la submucosa duodenal y en el MEN-1/SZE, la predominancia puede alcanzar el 90% (21, 71). Otra característica de esta asociación (MEN-1/SZE), es la multicentricidad. Los gastrinomas duodenales en el SZE, son rara vez identificados por endoscopia, debido a su pequeño tamaño y son, también, difíciles de identificar en cirugía. Las lesiones que comúnmente ocurren en la pared duodenal se asocian a resultados más favorables, en donde los pacientes con MEN-1 SZE, pueden volverse persistentemente más eugastrinémicos. La operación debe tener como propósito fundamental, la remoción de los tumores pancreáticos y duodenales, antes de que las metástasis ocurran. La supervivencia es excelente después de la resección, tanto de los gastrinomas esporádicos como de los asociados al SZE, con la cual se alcanza el 85% a los 10 años (28, 71).

Los tumores productores de somatostatina en el duodeno, son segundos en frecuencia y constituyen el 20% de los tumores neuroendocrinos de este órgano. Ocurren casi exclusivamente en la ampolla de Vater. Histológicamente presentan cuerpos de psammoma (13). En el momento del diagnóstico, la mayoría muestra invasión de la capa muscular e invasión a los ganglios linfáticos regionales. Aunque reaccionan intensamente a la somatostatina, no son funcionantes (no se asocian al síndrome del somatostatina), como sucede con los pancreáticos. Cerca de una tercera parte de los pacientes tienen asociada una neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen) (103); dependiendo del tamaño del tumor y de la edad del paciente, pueden ser extirpados localmente o por pancreatoduodenectomía.

Los paragangliomas gangliocíticos son raros; ocurren casi exclusivamente en la segunda porción del duodeno, a veces asociados a neurofibromatosis. Están compuestos de una mezcla de paraganglioma, ganglioneuroma y tejido carcinoide (3, 47), con reactividad para somatostatina y PP. Son tumores benignos, reconocidos incidentalmente.

Otros carcinoides duodenales son menos frecuentes y pueden mostrar reactividad a otras hormonas como calcitonina, PP y serotonina. La mayoría son encontrados en la parte proximal del duodeno y son de bajo grado de malignidad, siendo susceptibles de la resección local.

### Intestino delgado

Los tumores carcinoides del intestino delgado representan del 30 al 35% de todos los carcinoides, y son ocho veces más frecuentes en el íleon que en el yeyuno. Cerca del 30% son múltiples. Son tumores pequeños, en contraste con sus metástasis que son de gran tamaño con relación al tumor primario. En general, la incidencia de metástasis y el tamaño del tumor primario, están relacionados. Cuando el diámetro del tumor es mayor de 2 cm, las metástasis se encuentran en un 90%. Aun siendo sintomático, un carcinoide ileal rara vez es diagnosticado en forma correcta en el preoperatorio. Aunque una variedad de tumores benignos y malignos ocurren en el intestino delgado, los carcinoides son los tumores malignos más frecuentemente encontrados en este órgano. Los tumores benignos incluidos en el diagnóstico diferencial, son pólipos adenomatosos, leiomiomas, lipomas, adenomas de las glándulas de Brunner, adenomas vellosos, neurofibromas, hamartomas y hemangiomas (40). Algunos tumores malignos del intestino delgado deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial, tales como los adenocarcinomas, leiomiomas, linfomas y neurofibrosarcomas (40). Las perspectivas a largo plazo, son buenas cuando el tumor es tratado adecuadamente, lo cual debe incluir una amplia resección del mesenterio correspondiente. Con esta conducta más del 90% de los pacientes sobreviven a los 5 años. Si la resección es paliativa, con tumor residual oculto, más de la mitad de los pacientes sobreviven a los 5 años.

La supervivencia por este mismo lapso, sólo es de 30% con metástasis hepática.

### Apéndice

Los carcinoides del apéndice son, con mucho, los más comunes y representan casi el 45% de todos los carcinoides. Estos tumores pueden provocar apendicitis por obstrucción de la luz apendicular (Fig. 6). Más frecuentemente, se encuentran en forma incidental en apéndices de pacientes a quienes se le efectúa la apendicectomía como adición a otro procedimiento quirúrgico (44). El pronóstico es mucho más favorable, precisamente por este hecho; los tumores menores de 2 cm, están asociados a un excelente pronóstico, mientras que los de mayor tamaño se pueden comportar en forma agresiva. Moertel y asociados, encontraron que la apendicectomía sola, es un tratamiento adecuado en todos los pacientes con carcinoide apendicu-

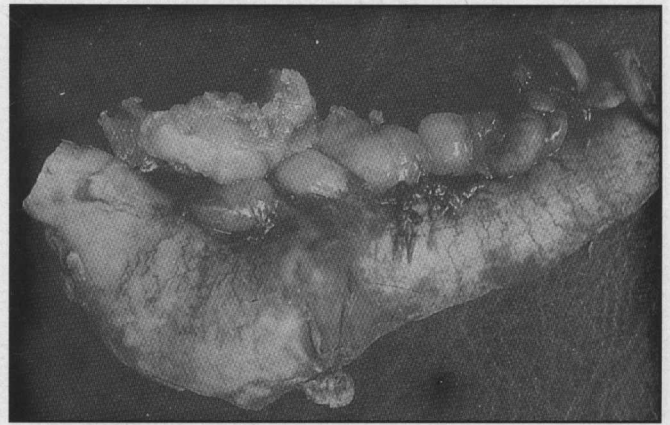


Fig. 6. Carcinoide apendicular, en el cual se aprecia engrosamiento, especialmente en el tercio medio del órgano.

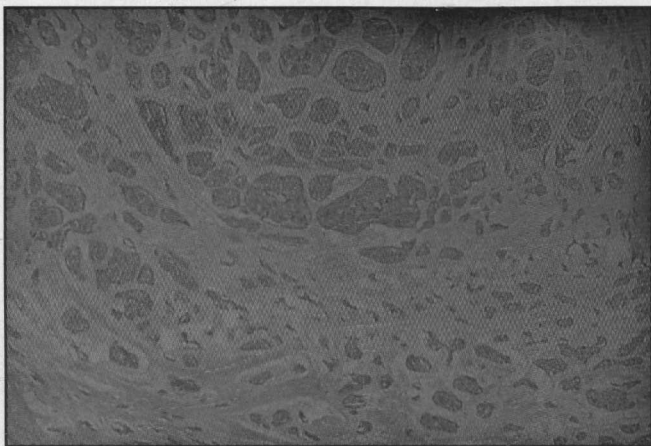
lar menor de 2 cm (68). Concluyeron que el grado de invasión local no altera esta recomendación, cuando están presentes la invasión muscular y la permeación linfática periapendicular. Solamente aconsejan hemicolectomía derecha en pacientes jóvenes con carcinoides apendiculares con más de 2 cm. La presencia de invasión vascular o compromiso del mesoapéndice, también fueron indicación para la hemicolectomía. Las Figuras 7 y 8, muestran el aspecto histológico del carcinoide apendicular de la Fig. 6.



Fig. 7. Placa histológica en la cual se evidencia lesión del patrón neuroendocrino nodular.

### Colon

Los carcinoides del colon son poco frecuentes (5%), pero tienen mayor tendencia a ser malignos (68). Debido a la amplitud de la luz del intestino, los síntomas ocurren en forma tardía, permitiendo que el tumor crezca en forma considerable, con desarrollo de metástasis al mesenterio y al hígado. Se encuentran predominantemente en el colon derecho. Para los tumores mayores de 2 cm, es obligatoria la resección estándar para cáncer de colon.



**Fig. 8.** Coloración de Grimelius para gránulos enterocromafínicos de color negro, en la mucosa y en la muscular.

### Recto

Los carcinoides del recto son casi siempre pequeños y sólo el 50% causa síntomas como sangrado transanal, constipación, dolor rectal y prurito anal (42). El grado de agresividad de los carcinoides rectales, está determinado por el tamaño del tumor; los mayores de 2 cm son altamente agresivos en su comportamiento, haciendo necesaria una extirpación radical. Tres tipos de tumores neuroendocrinos han sido identificados en el recto: los tumores de células L, que producen péptidos relacionados con glicentín y PP-PYY; tumores de células enterocromafínicas que producen serotonina y sustancia P, y carcinomas de células pequeñas, pobremente diferenciados (108).

Los tumores de células L bien diferenciados, son nódulos solitarios, firmes, móviles, submucosos (Fig. 9); inmunocitoquímicamente son positivos para glucagón, glicentín, PYY, serotonina, somatostatina, insulina, neurotensina, gonadotropina coriónica humana alfa y motilina (29).

Los carcinoides rectales están asociados con unos niveles altos de fosfatasa ácida prostática, en el 80% de los pacientes, y niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (25%); por lo tanto, este dato debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial del cáncer de la próstata y de varios adenocarcinomas gastrointestinales (22). La resección local, puede ser adecuada para tumores de 1 a 2 cm, mientras que para los más grandes, con invasión a la capa muscular, debe ser efectuada una resección estándar para cáncer.

### Páncreas

Los tumores de las células de los islotes pancreáticos generalmente han sido categorizados con respecto al contenido de su hormona predominante y no deben ser incluidos entre los carcinoides por el hecho de una pequeña inmunorreactividad a la serotonina. Excepcionalmente los tumores endocrinos raros del páncreas colorean intensamente por la serotonina (y pueden contener otras aminas biógenas), y aparecen histológicamente como carcinomas



**Fig. 9.** Carcinoide del recto. Por su gran tamaño fue necesario una resección anterior del recto..

clásicos. Muy pocas de estas lesiones están asociadas al síndrome carcinoide. Estos tumores se tratan quirúrgicamente de manera similar a otros tumores pancreáticos endocrinos malignos (111).

### PEPTIDOS, NEUROHUMORES Y SÍNDROME CARCINOIDE

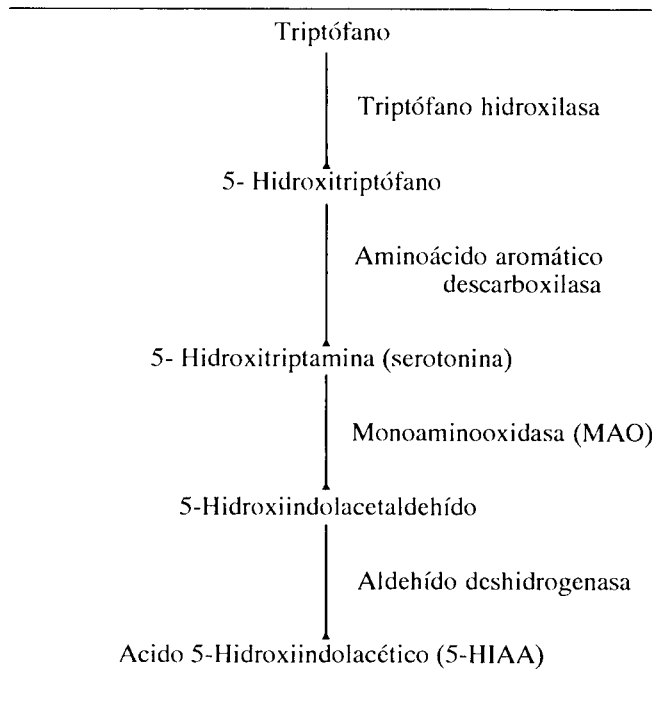
En líneas anteriores ya se ha anotado, que los tumores carcinoides ocasionalmente producen gastrina, calcitonina, insulina, ACTH, catecolaminas y en raras oportunidades se encuentran asociados con otras neoplasias endocrinas (30, 32, 82).

En la década de los 50's se descubrió que los tumores de pacientes con síndrome carcinoide producían serotonina, y que estos pacientes excretaban cantidades incrementadas del metabolito principal de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (31).

Inicialmente se usó el término **típico** y **atípico** para describir diferencias clínicas e histológicas en algunos carcinoides del pulmón (36). Los pacientes con tumores carcinoides que predominantemente secretan serotonina, son a veces descritos como portadores de tumores carcinoides típicos. En estos pacientes la conversión de triptófano a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por la hidrolasa triptófano, es una etapa que limita la síntesis de serotonina (**Diagrama de flujo 1.**). Una vez formado el 5-HTP, es rápidamente convertido a serotonina (5-HT) por el aminoácido aromático descarboxilasa (dopa-descarboxilasa) en el tumor.

La serotonina es almacenada en los gránulos neurosecretorios del tumor o excretada en el torrente sanguíneo. Después de la secreción, una porción mayor de la serotonina es tomada y depositada en los densos gránulos de las plaquetas. Una porción pequeña, pero biológicamente importante, permanece libre en el plasma. La mayor parte de la 5-HT circulante, es convertida en ácido 5-hidroxiindolacético por la enzima monoaminooxidasa (MAO) y la aldehído deshidrogenasa (AD). Estas últimas enzimas están

**Diagrama de flujo 1.** Formación y metabolismo de la serotonina.



presentes en forma sustancial en el riñón. Los carcinoides del intestino medio, secretan serotonina y los pacientes con estos tumores excretan elevadas cantidades de 5-HIAA en la orina. Los tumores que surgen del intestino anterior, sin embargo, frecuentemente tienen disminuida la capacidad para convertir el 5-hidroxitriptófano en serotonina y, por lo tanto, secretan primariamente 5-hidroxitriptófano más que serotonina (son deficientes en dopadescarboxilasa). No obstante, el 5-hidroxitriptófano secretado por estos tumores, es convertido en serotonina y sus metabolitos por los tejidos periféricos y, por consiguiente, pacientes con tumores carcinoides tienen también, excreción elevada de 5-HIAA. Por su incapacidad para convertir el 5-HTP en serotonina, a estos carcinoides se les denomina atípicos. Una parte de 5 HTP es descarboxilado en el riñón y excretado en la orina como 5-HT; y algo del 5-HTP escapa a la descarboxilación y es excretado directamente en la orina. Los pacientes con carcinoides atípicos tienen marcado incremento en la excreción de 5-HTP y 5-HT y sólo un moderado incremento en la excreción de 5-HIAA.

## OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS TUMORES CARCINOIDES

### Complicaciones fibróticas

Las lesiones valvulares cardíacas, encontradas en pacientes con incrementada producción de serotonina, se ha creído que son idebidas a una reacción fibrótica exagerada. Es probable que la serotonina juegue un importante papel en la patogénesis de este problema. El hallazgo de nuevas fibras colágenas debajo del endocardio, es casi patognomónico de la enfermedad cardíaca carcinóide. La otra con-

dición que tiene una apariencia similar, es la fibroelastosis endocárdica.

Una variedad de problemas no cardíacos de fibrosis tisular incrementada en pacientes con carcinóide, se observa en el retroperitoneo (fibrosis retroperitoneal), oclusión de la vena y la arteria mesentéricas superiores, enfermedad de Peyronie del pene, y artropatía carcinóide (37, 85, 95).

La fibrosis intraabdominal puede llevar a adherencias y a obstrucción intestinal. Esta fibrosis afecta el mesenterio adyacente al intestino afectado por el tumor carcinóide. En algunos casos, este proceso culmina en porcelanización de la cavidad abdominal, haciendo virtualmente imposible que el cirujano corrija la obstrucción intestinal. La fibrosis retroperitoneal puede dar como resultado obstrucción ureteral (36).

### Miopatías

Ocasionalmente, los pacientes con tumores carcinoides tienen una miopatía incapacitante (54). También se ha descrito una polineuropatía paraneoplásica. No está claro si la miopatía carcinóide, representa una complicación infrecuente paraneoplásica o es causada, más específicamente, por niveles elevados de serotonina (98). Hay informes en el sentido de que las miopatías responden al tratamiento con el antagonista de la serotonina, la ciproheptadina o el inhibidor de la secreción de serotonina, el acetato de octreótida.

## DIAGNOSTICO

Las bases fundamentales para establecer el diagnóstico de un tumor carcinóide, reposan en la sospecha clínica, las determinaciones bioquímicas de los neurohumores secretados por el tumor, los estudios de imágenes con el ultrasonido (US), la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (MRI), la angiografía y la escintigrafía con octreótida.

Ya se ha enfatizado acerca de la importancia de las determinaciones de los niveles de serotonina y del ácido 5-hidroxiindolacético en la orina. Los carcinoides bronquiales, por lo general, son visualizados mediante broncoscopia o radiografía. En los estudios con doble contraste baritado del tracto digestivo, los tumores aparecen como nódulos submucosos, particularmente en el estómago y el duodeno. En series de intestino delgado, incluyendo enterocclisis, los tumores carcinoides se presentan más frecuentemente como defectos lisos, intramurales, en el íleon distal. El tumor puede extenderse intraluminalmente con eventual obstrucción o puede servir como punto de partida para una intususcepción. Se observan múltiples nódulos aproximadamente en una tercera parte de los pacientes, que pueden ser el resultado de metástasis a otros segmentos del intestino.

Si un carcinóide se extiende fuera del intestino y, eventualmente incluye al mesenterio, tiende a incitar una respuesta fibroblástica mediada farmacológicamente. Las manifestaciones mesentéricas desmoplásticas, a veces aisladas

sin evidencia de un componente de masa, son los hallazgos radiológicos notorios más frecuentes del intestino con carcinoide. Hay rigidez y fijación de las asas intestinales con retracción hacia la raíz del mesenterio. Ocurren angulaciones y entorchamiento de las asas, lo cual explica la frecuencia de los síntomas obstructivos.

El hígado es uno de los sitios de mayor frecuencia de las metástasis y se pone especial atención para demostrarlas. A pesar de la sensibilidad de los procedimientos de imagenología, cada uno tiene dificultades para definir su completa presencia y extensión. La escintigrafía con receptores péptidos (análogos de la somatostatina radiomarcados, particularmente octreótida), permiten más bien detectar la presencia de receptores de somatostatina, que las anormalidades anatómicas, como en el caso con el US, la TAC y la MRI (48, 33). La TAC es aún considerada el mejor examen para las metástasis hepáticas; es esencial realizar una TAC precontraste, porque estas metástasis son invariablemente hipervasculares y tienden a convertirse en isodensas con el parénquima después de la infusión del medio de contraste. La MRI es altamente competitiva o puede superar a la TAC en especificidad, sensibilidad y exactitud. Los agentes de imágenes más nuevos que contienen magnesio y hierro, han aumentado el interés para la detección de metástasis hepáticas.

La angiografía hepática se reserva ahora para solucionar problemas o para preparar el manejo terapéutico de las metástasis. Información adicional, en cuanto a la naturaleza de la lesión hepática, puede ser obtenida con arteriografía hepática selectiva especialmente con TAC concomitante.

Los primeros informes sobre la escintigrafía para receptores de somatostatina (ERS), muestran que los tumores carcinoides (lesiones primarias no metastásicas) son visualizados en 80 a 95% de los casos y que, por lo tanto, puede ser superior a las técnicas convencionales de imágenes, teniendo la ventaja de que no es invasora y potencialmente no tiene efectos colaterales (45, 52). La ERS ha probado, por lo tanto, ser exitosa en la visualización de la extensión tumoral extrahepática y extraabdominal. Además, es de utilidad en la identificación de las metástasis, positivas para receptores que pueden ser susceptibles de tratamiento con análogos de la somatostatina.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los tumores carcinoides consiste en: **procedimientos quirúrgicos** (curativos o paliativos); **farmacoterapia** dirigida contra neurohumores o para corregir deficiencias resultantes de la enfermedad o de la cirugía y, **quimioterapia** para reducir el tamaño del tumor.

El tratamiento primario del tumor carcinoide es la **resección quirúrgica**. Cuando los tumores son pequeños y localizados, los resultados tienden a ser buenos, con una sobrevivencia a los 5 años de más del 95%. Aun cuando las metástasis estén presentes en los ganglios regionales, la tasa

de sobrevivencia a 5 años sigue siendo buena. El tratamiento quirúrgico está condicionado al tamaño, al sitio y a la ausencia o presencia de enfermedad metastásica. En los pacientes con enfermedad metastásica avanzada, la sobrevivencia a largo plazo es factible y deben hacerse esfuerzos para efectuar procedimientos paliativos. Las metástasis hepáticas significan un problema mayor en enfermos con tumores carcinoides. Los pacientes con enfermedad metastásica distante, pueden ser sometidos a resecciones con potencial de curación o de paliación sintomática, en virtud del lento crecimiento de muchos tumores carcinoides (69, 100). La reducción de la masa tumoral hepática y la disminución de la secreción humoral, se pueden lograr por varias modalidades de tratamiento: resección hepática, trasplante, embolización arterial hepática, quimioterapia, tratamiento médico con interferones o somatostatina o sus análogos. En pacientes con síndrome carcinoide del intestino medio y enfermedad hepática bilobar, se puede practicar cirugía primaria para aminorar los síntomas, tales como obstrucción intestinal e isquemia, seguida de embolizaciones sucesivas de las arterias hepáticas, a fin de reducir la carga tumoral funcional en el hígado. Para lograr una paliación óptima, todos los pacientes se deben tratar con octreótida (1).

Las contraindicaciones para la terapia de **embolización** son, un tumor que exceda el 50% del volumen del hígado; oclusión de la vena porta; hiperbilirrubinemia o persistencia de las enzimas hepáticas muy elevadas.

Se ha demostrado que el **interferón** (IFN alfa) bloquea el ciclo de las células que se derivan de un tumor carcinoide durante la fase G<sub>0</sub>G<sub>1</sub>, con prolongación de la fase S. Se ha especulado, que el IFN alfa induce a apoptosis, y que las células tumorales son remplazadas por tejido fibrótico, lo cual puede explicar la fibrosis intratumoral incrementada con metástasis carcinoides, sin un cambio significativo en el tamaño del tumor (2).

El cuadro clínico, los eventos fisiopatológicos, los mediadores propuestos y las medidas terapéuticas en pacientes con síndrome carcinoide, se resumen en la **Nomenclatura 3**.

Existe el interrogante sobre si el interferón o los análogos de la somatostatina o la combinación de estas dos modalidades terapéuticas pueden ser usados como la primera estrategia médica y si la embolización de la arteria hepática en pacientes con metástasis en el hígado, debe ser practicada con anterioridad al comienzo de la terapia médica.

En cuanto a la **quimioterapia**, existen varios regímenes que señalan mediana regresión de tumores que no son susceptibles de resección. Estos esquemas incluyen: estreptozotocin más daxorubicin; estreptozotocin y 5-fluorouracilo y clorozotocin. La quimioterapia con etopósido y displatino, apenas ha demostrado ser efectiva en el carcinoma neuroendocrino diferenciado, pero no en los carcinoides de crecimiento lento.

**Nomenclatura 3.** Fisiopatología y opciones terapéuticas para el síndrome carcinoide.

Síntomas	Mediador	Tratamiento
Enrojecimiento	Taquicinas: Neuropéptido K, Neurocinina A, Sustancia P.	Análogo de la somatostatina. Evitar el alcohol Bloqueadores alfa adrenérgicos: Derivados de la fenotiazina Glucocorticoides
	Histamina	Antagonistas H <sub>1</sub> y H <sub>2</sub>
	Cininas péptidas vasoactivas	Análogos de la somatostatina
Calambres abdominales	Oclusión intestinal Oclusión vascular	Descompresión Cirugía
Fibrosis	Serotonina	Análogo de la somatostatina
Broncoconstricción	Serotonina Sustancia P Brdicininina	Somatostatina
Síntomas de pelagra	Deficiencia de niacina	Suplementación con niacina.

Adaptado de Arnold R: Medical Treatment of Metastasizing Carcinoid Tumors. World J Surg 1996; 20: 203-7

**ABSTRACT**

*Carcinoid tumors are rare neoplasms that originate in any organ or tissue derived from the primitive ectoderm. The carcinoid tumors are generally asymptomatic until they cause obstruction of a hollow viscera or induce the carcinoid syndrome. The syndrome is characterized by flushing, diarrhea, bronchospasm, and valvular lesions of the right heart. The term carcinoid was initially applied to those tumors that, although histologically they seemed to be carcinomas, exhibited a more benign course than other malignant neoplasms. These tumors are composed of cells histologically similar to neuroendocrine cells. They pro-*

*duce an ample variety of humoral mediators, the most important being serotonin, whose main metabolite, 5-hydroxy-indolacetic acid, when excreted in excessive amounts can be detected in the urine. Diagnostic methods are based on echography, CT, and MRI. Scintigraphy for the detection of somatostatin receptors is useful for the localization of the lesions, and also serves as a therapeutic modality to ameliorate or mitigate symptoms in receptor positive patients with advanced disease. The primary treatment of carcinoid tumors is surgical. In this article we review the current knowledge on the physiopathology, symptomatology, diagnostic methods, and treatment of these neuroendocrine neoplasms.*

**REFERENCIAS**

- Ahlman H, Wanberg B, Janasson S et al: Management of disseminated midgut carcinoid tumors. Digestion 1991; 49: 78-80
- Anderson T, Willander E, Eriksson B, Lundgren P G, Oberg K: Effects of interferon on tumor tissue content in liver metastasis of carcinoid tumors. Cancer 1990; 50: 3413-5
- Attanous R, Williams G T: Epithelial and neuroendocrine tumors of the duodenum. Semin Diagn Pathol 1991; 8: 149-5
- Black W C III: Enterochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors. Lancet 1963; 1: 238-9
- Bolande R P: The neurocrestopathies: A unifying concept of disease arising of neural crest maldevelopment. Hum Pathol 1974; 5: 409-29
- Capella C, Heitz P V, Hoffer H, Solcia E, Kloppel G: Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. Digestion 50 (Suppl.3), 1994: 11
- Capella C, Heitz P V, Hoffer H, Solcia E, Kloppel E: Revised classification of the neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch 1995; 425: 547-51
- Conlon J M, Deacon C F, Ritcher G et al: Measurement and partial characterization of the multiple forms of neurokinin
- Alike immunoreactivity in carcinoid tumors. Resp Peptides 1986; 13: 183-85
- Chejfec G, Falkmen S, Askensten V, Grimelius L, Sould E: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Pathol Res Pract 1983; 183: 143-7
- Chejfec G, Prinz R, Staren E D, Sould V E: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract with and without the syndrome carcinoid. In: Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas. Y. Dayal, editor, Boca Raton, CRC Press, 1991; pp. 135- 54
- Davis Z, Moertel C G, McIraht D C: The malignant carcinoid Syndrome. Surg Gynecol Obstet 1973; 137: 637-40

12. Dayal Y, Wolfe H J: Regulatory substances in clinically nonfunctioning gastrointestinal carcinoids; evolution and tumor pathology of the Neuroendocrine System. In: Evolution and Pathology of the Neuroendocrine Sistem. S. Falkner, R. Hakanson, F. Soundler, editors. Amsterdam, Elsevier, 1984; pp. 497-517
13. Dayal T, Doos W G, O'Brien M J, Nunnenbacher G, DeLellis R A, Wolfe H J: Psammomatous somatostatinomas of the duodenum. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 653-5
14. DeLellis R A, Dayal Y, Wolfe H J: Carcinoid tumors: Changing concepts and new perspectives. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 295-9
15. DeLellis R A, Tischler A S: The dispersed neuroendocrine cell system. In: Functional Endocrine Pathology (Vol 1), K. Kovacs, S. ASA, editors, Boston, Blackwell, 1990; pp. 493-508
16. DeLellis R A: Multiple endocrine neoplasia syndromes. In: Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas. Y. Dayal, editor, Boca Raton, CRC Press, 1991; pp. 305-17
17. Duh Q Y, Hybarger C P, Seist R et al: Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg* 1987; 154: 142-7
18. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K et al: Chromogranins: New sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol* 1989; 28: 325-9
19. Erspamer V, Asero B: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-Hydroxytryptamine. *Nature (London)* 1952; 160: 800-3
20. Falkmer S, Martensson H, Nobin A, Sundler F: Peptide hormones in various types of gastro-entero-pancreatic tumors: Immunohistochemical patterns and evolutionary background. *Prog Cancer Res Ther* 1984; 31: 597-603
21. Farley D R, Vanherrden J A, Sranz C S, Miller L J, Ilstrup D M: The Zollinger-Ellison syndrome: a collective surgical experience. *Am Surg* 1992; 215: 561-5
22. Federspiel B H, Burke A P, Sobin L E, Skekitka K M: Rectal and colonic carcinoids: a clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer* 1990; 65: 135-8
23. Feldman J M: Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 1986; 32: 840-4
24. Feldman J M: Serotonin metabolism in patients with carcinoid tumors: Incidence of 5-hydroxytryptophan secreting tumor. *Gastroenterology* 1978; 75: 1109-12
25. Feldman J M: Carcinoembryonic antigen and carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1975; 83: 82-5
26. Feldman J M: Monoamine and diamine oxidase activity in the diagnosis of carcinoid tumors. *Cancer* 1985; 56: 2855-60
27. Fiocca R, Rindi G, Capella C et al: Glucagon, glicentin, proglucagon, PYY, pp and pro-pp-icosapeptide immunoreactivities of rectal carcinoid tumors and related nontumor cells. *Regul Pept* 1987; 29: 913
28. Fraser R G, Paré J A P, Paré P D, Fraser R S, Senereux G P: Neoplastic diseases of the lung (neoplasms of pulmonary neuroendocrine cells). In: *Diagnosis of the Chest* (3rd ed). Philadelphia, Saunders, 1989; pp. 1476-94
29. Fraker D L, Norton J A: The role of surgery in the management of islet cell tumors: gastrointestinal endocrinology. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 805-9
30. Friesen S R, Hermreck A S, Matz F A Jr: Glucagon, gastrin and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas, and stomach: polypeptide "apudomas" of foregut. *Am J Surg* 1974; 127: 90-4
31. Godwin D J: Carcinoid tumors: An analysis of 2.837 cases. *Cancer*; 1975; 36: 560-9
32. Goedert M, Ottern V, Suda K et al: Dopamine, norepinephrine and serotonin production by an intestinal carcinoid tumor. *Cancer* 1960; 45: 104-7
33. Goldernberg H: Specific photometric determination of 5- hydroxyndolacetic acid in urine. *Clin Chem* 1973, 19: 38-40
34. Gould V E, Linnoila R I, Memoli V A, Warren V H: Neuroendocrine neoplasma of the lung. *Pathol Annu* 1983; 18: 287-90
35. Gough D B, Thompson G B, Crotty T B et al: Diverse clinical and pathologic feature of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994; 18: 287-90
36. Grahame-Smith D G: The carcinoid Syndrome. London. William Heineman Medical Book, 1972
37. Gupta A, Saibil F, Kessin O et al: Retroperitoneal fibrosis caused by carcinoid tumor. *Q J Med* 1985; 56: 367-75
38. Harpole D H, Feldman J M, Buchamen S, Young W G, Wolfe W G: Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 50-4
39. Harvey R F, Bradshaw M J, Davidson L M et al: Multifocal gastric carcinoid tumors, achlorhydria, and hypergastrinemia. *Lancet* 1985; 1: 951-4
40. Herbsman H, Wetstein L, Roseu Y et al: Tumors of the small intestine. *Curr Probl Surg* 1980; 17: 123-82
41. Horsley B E, Baker R P: Fibroblastic response to intestinal carcinoid. *Am Surg* 1970; 36: 676-80
42. Jetmore A B, Ray J E, Gathrigut Jr. J B, McMullen K M, Hicks T C, Timmcke A E: Rectal carcinoid: The most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717-20
43. Johnson L A, Lavin P, Moertel C G et al: Carcinoids: The histological growth pattern and survival. *Cancer* 1982; 51: 882-9
44. Johnson T, Johannsson J H, Hallgrimsson J G et al: Carcinoid tumors of the appendix in children younger than 16 years: A retrospective clinical and pathological study. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 113-6
45. Joseph K, Stapp J, Reinecke J et al: Receptor scintigraphy with "In-pentetreotide for endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Horm Metab Res (Suppl)*. 1993; 27: 28-31
46. Karmy-Jones R, Vallières E: Carcinoid crisis after biopsies of a bronchial Carcinoid. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1403-5
47. Kheir S M, Halpern N B: Paraganglioma of the duodenum in association with congenital neurofibromatosis: possible relationship. *Cancer* 1984; 53: 2491-4
48. Krenning E P, Kwekkeboom D L, Oei H Y et al: Somatostatin receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors: An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 416-9
49. Kvols L K: Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 557-9
50. Kvols L K, Moertel C G, O'Connell M J, Schutl A J, Rubin J, Hahn R G: Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315: 663-6
51. Kwekkeboom D J, Krenning E P, Barker W H, Oei H Y, Kooij P P M, Lamberts S W J: Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumors. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 283-5
52. Lamberts S W J, Cahyvielle J A, Krenning E P: The visualization of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Metabolism* 1992; 41: 111-4
53. Lsarraza O, Rojas E, Rosai J, Saavedra J A: Tumor de células G. (gastrinoma) del antro gástrico asociado con úlceras gástricas, gastritis crónica atrófica y tiroiditis linfocítica difusa. *Rev Invest Clin* 1980; 32: 303-6
54. Lederman R J, Bukowski R M, Nickerson P: Carcinoid myopathy. *Cleve Clin J Med* 1987; 54: 299-303



55. Legha S S, Valdivieso M, Nelson R S et al: Chemotherapy for metastatic carcinoid tumors: Experiences with 32 patients and a review of the literature. *Cancer Treat Rep* 1971; 61: 1699-703
56. Lembek F: 5-hydroxytryptamine in carcinoid tumors. *Nature (London)* 1952; 172: 910-2
57. Lubarsh O: Ueber den primären Krebs des ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Virchow Arch. (Path Anat)* 1888; 3: 280-3
58. McDonald R A, Robbins S L, Mallory G K: Morphologic effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Arch Pathol* 1958; 65: 369-71
59. Marsh H M, Martin J K, Kvols L K, Gracey D R, Warner M E, Moertel C G: Carcinoid crisis during anesthesia: Successful treatment with somatostatin analogue. *Anesthesiology* 1987; 66: 89-92
60. Martin E D, Potet F: Pathology of endocrine tumors of the G I tract. *Clin Gastroenterol* 1974; 3: 511-4
61. Masson P: Carcinoids (argentaffin cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. *Am J Pathol* 1928; 4: 181-3
62. Matseri K, Kitagawa M, Miwa A, Kuroda Y, Tsuji M: Small cell carcinoma of the stomach: A Clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1167-9
63. Melia W M, Nunnerley H B, Johnson P J et al: Use of arterial devascularization and cytotoxic drugs in 30 patients with the carcinoid syndrome. *Br J Cancer* 1982; 46: 331-4
64. Melmon K L, Sjoerdsma A, Mason D T: Distinctive Clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with bronchial carcinoid tumors. *Am J Med* 1965; 39: 568-71
65. Melmon K L, Sjoerdsman A, Oates J A et al: Treatment of malabsorption and diarrhea of the carcinoid Syndrome with methysergide. *Gastroenterology* 1965; 48: 18-21
66. Mengel C E, Shaffer R D: The carcinoid syndrome. In: Holland J.F., Frei E.III (eds): *Cancer Medicin*, Philadelphia. Lea and Febiger, 1973; p. 1584
67. Morgan J E, Kiser C W, Johnson W et al: Gastric carcinoid (gastrinoma) associated with achlorhydria (pernicious anemia). *Cancer* 1983; 51: 2332-5
68. Moertel C, Weiland L, Nagorney D et al: Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 27: 1699-701
69. Moertel C G, Saver W G, Dockerty M B, Baggenstoss A H: Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901-4
70. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E et al: Malignant carcinoid tumors. *Ann Surg* 1987; 206: 115-25
71. Norton J A, Doppman J L, Jensen R T: Curative resection in Zollinger Ellison Syndrome: results of a 10-year prospective study. *Ann Surg* 1992; 215: 8-12
72. Oates J A, Sjoerdsma A: A unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids. *Am J Med* 1962; 32: 333-6
73. Oates J A, Butler J C: Pharmacologic and endocrine aspects of carcinoid syndrome. *Adv Pharmacol* 1967; 5: 109-11
74. Oberg K, Wide L: HCG and HCG subunits as tumor markers in patients with endocrine pancreatic tumors and carcinoids. *Acta Endocrinol* 1981; 98: 256-60
75. Oberndorfer S: Karzinoide: Tumoren des Dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907; 1: 416-32
76. O'Conner A T, Deftos L J: Secretion of chromogranin A by peptide producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1145-51
77. Paage I H, Corcoran A C, Udenfriend S et al: Argentafinoma as an endocrine tumor. *Lancet* 1955; 1: 198-9
78. Paladugu R R, Benfiel J R, Pak H Y, Ross R K, Teplitz R L: Bronchopulmonary Kulschitzky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985; 55: 1303-6
79. Peart W S, Robertson J I S: The effect of a serotonin antagonist (UML 491) in carcinoid disease. *Lancet* 1961; 2: 1172-4
80. Pearse A G E: The APUD concept and hormone production. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 211-22
81. Pearse A G E, Takor T T: Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 1979; 38: 2228-94
82. Pearse A G E, Polak J M, Heath C M: Polypeptide hormone production by "carcinoid" appudomas and their relevant Cytochemistry. *Virchow Arch B Cell Pathol* 1974; 16: 99-103
83. Picus D, Glazer H S, Levitt R G, Husband J E: Computed tomography of abdominal carcinoid tumor. *A J R Am J Roentgenol* 1984; 143: 581-4
84. Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz P V, Kloppel G: Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger- Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1993; 17: 481-5
85. Plonk J W, Feldman J M: Carcinoid arthropathy. *Arch Intern Med* 1974; 134: 651-4
86. Polak J M: *Diagnostic Histopathology of Neuroendocrine Tumors*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993
87. Ransom W B: A case of primary carcinoma of the ileon. *Lancet* 1890; 2: 1020-3
88. Rapport M M, Green A A, Page L H: Partial purification of vasoconstrictor in beef serum. *J Biol Chem* 1948; 147: 735-7
89. Rea F, Binda R, Spreafico G et al: Bronchial carcinoids: a review of 60 cases. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 412-5
90. Reynoso G, Chu T M, Holyoke D et al: Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *JAMA* 1972; 220: 361-5
91. Richards A T, Hinder R A, Harrison A C: Gastric carcinoid tumors associated with hypergastrinemia and pernicious anemia: regression of tumors by antrectomy. *S Afr Med J* 1987; 72: 51-4
92. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-8
93. Roberts L J, Marney S R Jr, Oates J A: Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined histamine H<sub>1</sub> and receptor antagonists: Evidence for an important role of H<sub>2</sub> receptors in human vasculature. *N Engl J Med* 1979; 300: 236-9
94. Robert W C, Sjoerdsma A: The cardiac disease associated with the carcinoid syndrome (carcinoid heart disease). *Am J Med* 1964; 36: 5-8
95. Rose S C, Meyers W C, Saced M et al: Limitations of angiography for mesenteric ischemia caused by midgut carcinoid tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989; 12: 131-5
96. Sanders R J, Axtell H K: Carcinoids of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 119: 369-73
97. Schreurs A J M, Westermann C J C, Van der Bosh J M N, Vanderschueren R G, De la Riviere A B, Knappen P J: A 25 year follow up of 93 resected typical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1470-5
98. Sipilä R, Leinonen H, Juntunen J: Paraneoplastic associated with a carcinoid tumor of the cecum. *Acta Med Scand* 1982; 212: 183-4
99. Soga J, Tazawa K: Pathologic analysis of carcinoids: Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28: 990-8

100. Solcia E, Capella C, Buffa R et al: Cytology of tumors in the gastroenteropancreatic and diffuse (neuro) endocrine system. In: Evolution and tumor Pathology of the neuroendocrine System. S. Falkmer, R. Hakansson, F. Sundler, Editors. Amsterdam, Elsevier, 1984; pp. 453-80
101. Solcia E, Fiocca R, Sessa F et al: Morphology and natural history of gastric endocrine tumors. In: The stomach as a Endocrine organ. R. Hakansson, F. Sundler, Editors. Amsterdam, Elsevier, 1991; pp. 473-98
102. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D: Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumor: report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 527-31
103. Stephens M, Williams G T, Jasani B, Williams E D: Synchronous duodenal neuroendocrine tumours in von Recklinghausen, disease: A case report of co-existing gangliocytic paraganglioma and somatostatin rich glandular carcinoid. *Histopathology* 1987; 11: 1331-4
104. Thorson A, Brork G, Bjorkman G et al: Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis. *Am Heart J* 1954; 47: 795-817
105. Wamberg B, Grimelius L, Granerus G, Conradi N, Jahnsson S, Ahlman H: The role of gastric resection in the management of multicentric argyrophil gastric carcinoids. *Surgery* 1990; 108: 851-54
106. Warren W H, Faber L P, Gould V E: Neuroendocrine neoplasms of the lung: a clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 321-4
107. Wick M R, Scott R E, Li C Y, Carney J A: Carcinoid tumors of the thymus: A clinicopathologic report of 7 cases with a review of the literature. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 246-9
108. Wick M, Weatherby R P, Weiland L H: Small cell neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. *Hum Pathol* 1987; 18: 9-12
109. Williams E D, Sandler M: The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238-9
110. Wilson H W, Cheek R C, Sherman R T et al: Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 1970 Nov: 625-82
111. Wilson R W, Gal A A, Cohen C, De Rose P B, Millikan W J: Serotonin Immunoreactivity in pancreatic endocrine neoplasms (carcinoid tumors). *Mod Pathol* 1991; 4: 427-30.