

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

1 - Recientes Avances en el Diagnóstico de los Tumores Carcinoides Gastrointestinales

Dimitrios Dimitroulopoulos, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: MD, PhD, Department of Gastroenterology, "Agios Savvas" Cancer Hospital, Atenas, Grecia

Otro trabajo de su autoría: Tsamakidis K, Panotopoulou E, Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Christodoulou M, Papadokostopoulou A, Karagiannis I, Kouroumalis E, Paraskevas E. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 11(42):6644-9, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat050/06o06000a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: www.siicsalud.com/des/des050/06o06000.htm

Abstract

The carcinoid tumor, argentaffinoma, is a member of a very exclusive neoplastic family known as neuroendocrine or amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) tumors. Carcinoids have been found to arise from almost every organ and system derived from the primitive endoderm, but most frequently originated from the gastrointestinal tract, accounting for approximately half of all gastrointestinal endocrine tumors. Over 95% of all gastrointestinal carcinoids are located in only three sites: the appendix, rectum and small intestine. Irrespectively to their location, carcinoids are capable of producing various peptides. These tumors may present at different disease stages with either hormonal or hormonal-related symptoms/syndromes, or without hormonal symptoms and may occur either sporadically or as a part of hereditary syndromes. Their clinical course is often indolent but can also be aggressive and resistant to treatment. This review provides a broad outline of progress that has been made in the elucidation of their clinical and laboratory diagnosis including recent advances in genetics, molecular biology, histopathology, biochemical markers, radiologic and scintigraphic imaging and endoscopy of gastrointestinal carcinoid tumors.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat050/06o06000i.htm

Resumen

Los tumores carcinoides, argentafinomas, son miembros de una familia particular de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas). Los tumores carcinoides se originan en los órganos y sistemas derivados del endodermo primitivo, pero más frecuentemente en el tracto gastrointestinal, donde representan aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos gastrointestinales. Más del 95% de todos los carcinoides gastrointestinales se localizan en tres sitios: el apéndice, el recto y el intestino delgado. Independientemente de su localización, los carcinoides pueden sintetizar varios péptidos. Estos tumores pueden presentarse en diferentes estadios patológicos con síntomas o síndromes hormonales o sin ellos, y pueden presentarse en forma esporádica o como parte de síndromes hereditarios. Su evolución clínica suele ser indolente pero también puede ser agresiva y resistente al tratamiento. Esta revisión describe el progreso realizado en el esclarecimiento de su diagnóstico clínico y de laboratorio e incluye avances recientes en genética, biología molecular, histopatología, marcadores bioquímicos, diagnóstico por imágenes radiológico y centellográfico y endoscopia de los tumores carcinoides gastrointestinales.

Antecedentes

El carcinóide o argentafinoma es miembro de una familia especial de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas); se origina de casi todos los órganos y sistemas derivados del tracto gastrointestinal (GI) y representa aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos GI.¹

Los tumores carcinoides del tracto GI atrajeron la atención de la comunidad médica desde su primera identificación a fines del siglo XIX. El término "carcinóide" (similar a un carcinoma) fue introducido en el vocabulario médico en 1907 por Oberndorfer para describir un tipo de tumores que él creía que se comportaban en forma más indolente que los adenocarcinomas.² En 1914, Gosset y Masson establecieron que los carcinoides deberían ser considerados como tumores endocrinos, y en 1963, Williams y Sandler propusieron una clasificación de acuerdo con su sitio de origen embriológico como carcinoides del intestino anterior (tracto respiratorio, páncreas, sistema biliar, tracto GI

superior), carcinoides del intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego y colon proximal) y carcinoides del intestino posterior (colon distal y recto).^{3,4}

La incidencia de tumores carcinoides varía con el sexo, la edad y la raza.⁵⁻⁷ La incidencia global se estima entre 0.7 y 2 casos por 100 000 personas en EE.UU., Europa y Japón, pero en las autopsias la frecuencia tiende a ser más elevada.⁵⁻⁹

Este artículo ofrece una actualización relevante del diagnóstico clínico y de laboratorio de los tumores carcinoides GI y resume brevemente sus características principales.

Genética

El sustrato genético de la tumorigénesis de los carcinoides aún no se comprende por completo. Los tumores neuroendocrinos GI pueden asociarse con varios síndromes genéticos como el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN-1), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) y un gran número de mutaciones hereditarias y familiares de p53, K-ras-2, MEN-1, bcl-2, C-raf-1, n-myc y c-jun,

relación bcl-2/bax anormal y ploidía ADN han sido correlacionadas con factores pronósticos de los tumores citados más arriba.¹⁰⁻¹⁶

Las aberraciones en estos genes –que en células normales cumplen un papel importante en la supresión tumoral– pueden conducir a la aparición de diversas neoplasias, incluso tumores carcinoides.

p53: La proteína p53 está codificada en el cromosoma 17. Aunque su gen natural tiene una corta vida media, la gran mayoría de los tipos mutantes presentan una vida media más larga y por esta razón pueden ser detectados con facilidad, principalmente en los tumores carcinoides pulmonares.^{17,18}

bcl-2: En un estudio, bcl-2 ha sido implicado como oncogén activo en las fases tempranas del proceso carcinogénico en los carcinoides gástricos.¹⁹

MEN-1: Menos del 10% de los pacientes con el síndrome MEN-1 tienen tumores carcinoides.²⁰ Por otro lado, 44% a 78% de los pacientes con tumores carcinoides espontáneos presentan pérdida del estado heterocigota en el cromosoma 11 (11q13), donde se localiza el gen MEN-1.^{20,21} Aproximadamente 30% de los individuos con MEN-1 presentan carcinoides gástricos y se produce pérdida del estado heterocigota en la ubicación 11q13 en 75% de los carcinoides del síndrome de Zollinger-Ellison de MEN-1 y en 41% de los gastrinomas de MEN-1.²³ La pérdida del estado heterocigota en varias localizaciones distalmente a 11q13 y alteraciones en otros cromosomas (4q, 4p, 5, 9p, 16q, 17q, 18q, 18p, 19q, 19p, 20q) ha sido implicada en la aparición de tumores carcinoides del intestino medio.²⁴⁻²⁷ Finalmente, las alteraciones del cromosoma 11 pueden desempeñar un papel importante en la aparición de carcinoides del intestino anterior.²⁷

NF1: Las mutaciones del gen NF1 se observaron en un pequeño número de pacientes con tumores carcinoides duodenales ubicados en la ampolla de Vater.²⁸⁻³⁰

Biología molecular

La activación del sistema del factor de crecimiento similar a insulina (IGF1)-receptor IGF1 es un evento crítico en los procesos de transformación y tumorigénesis de los carcinoides GI. Se describieron dos transcritos ARNm IGF1 empalmados en forma alternativa que difieren en la secuencia codificante en sólo tres nucleótidos. La evaluación de la expresión alternativa de estas isoformas demostró una expresión significativamente superior de ambos transcritos en las células tumorales de los carcinoides GI.³¹ Además, se ha propuesto el bloqueo de la señalización IGF1 mediante la inducción de la vía raf-1/MEK1 como posible blanco terapéutico en estas neoplasias malignas del tracto GI.³²

También se demostró la presencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del factor de crecimiento transformante a y b (TGF-a y TGF-b) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (PDGF) en carcinoides GI y en algunos casos de metástasis.³³⁻³⁷

Recientes estudios sugieren la sobreexpresión de varias proteínas, como CDX2, NAP1L1, MAGE-D2, MTA1, TPH, VMAT1, que podrían constituir potenciales marcadores para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de estas neoplasias.³⁸⁻⁴⁰

Finalmente, la manipulación de la vía de transducción de la señal Notch 1 en células carcinoides humanas podría ser útil para ampliar los blancos terapéuticos (y paliativos) de los pacientes con carcinoides.⁴¹

Estadificación clinicopatológica

Debido a que el término “carcinoides” ya no resulta adecuado para cubrir el espectro morfológico y biológico completo de neoplasias del sistema celular neuroendocrino diseminado, la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso para estos tumores la denominación general de “tumor neuroendocrino” y “carcinoma neuroendocrino”.

Tumores neuroendocrinos del intestino anterior

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), los tumores neuroendocrinos gástricos se clasifican en tumores bien

diferenciados (la gran mayoría) y poco diferenciados.^{44,45}

Se identificaron tres subtipos de carcinoides gástricos bien diferenciados, denominados carcinoides símil células enterocromafines (ECL) o eclomas (tipos I, II y III).

Tumores neuroendocrinos del intestino medio

De acuerdo con las indicaciones de la OMS, los tumores del duodeno y del yeyuno superior se clasifican juntos.⁴⁶ Predominan los tumores bien diferenciados (carcinoides). La mayoría de ellos están compuestos principalmente por células productoras de gastrina, somatostatina o serotonina. Pueden ser benignos o de conducta incierta (grupo 1 OMS), o de bajo grado de malignidad (grupo 2 OMS). Los carcinomas poco diferenciados (grupo 3 OMS) son infrecuentes y muy malignos.

Los tumores carcinoides del yeyuno distal e íleon son principalmente tumores de células enterocromafines que contienen serotonina.

Clinicopatológicamente se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- tumores de conducta incierta,
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados,
- carcinomas mixtos exocrinos-endocrinos de moderado a alto grado de malignidad.

Por otra parte, los tumores endocrinos del apéndice se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas mixtos exocrinos-endocrinos,
- carcinoides de células calciformes de bajo grado de malignidad.

Tumores neuroendocrinos del intestino posterior

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y de la ENETS, la estadificación clinicopatológica y la clasificación de los carcinoides del intestino posterior es la siguiente:^{44,46}

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados (carcinomas de células pequeñas).

Diagnóstico clínico

Los tumores carcinoides son neoplasias de crecimiento lento, en muchos casos clínicamente asintomáticas durante años y suelen detectarse cuando se produjeron metástasis y se presenta el síndrome típico.

Suelen presentarse con manifestaciones clínicas vagas y se requiere un gran número de procedimientos de estudio antes de establecer el diagnóstico.

Aunque el diagnóstico clínico se basa en los síntomas, es necesario obtener la confirmación bioquímica.⁴⁷ Por otra parte, debe determinarse la localización topográfica de la lesión primaria y de las metástasis para elegir la estrategia terapéutica. Finalmente, debe tenerse cuidado de considerar aspectos específicos de los carcinoides, como multicentricidad, neoplasias asociadas, manifestaciones peritoneales y cardíacas y fibrosis y asociación con síndrome MEN o historia familiar.⁴⁸

Marcadores bioquímicos

Acido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA): Entre los marcadores de laboratorio, el más ampliamente disponible es el 5-HIAA en orina de 24 horas. Sus niveles pueden aumentar por ciertos alimentos ricos en serotonina (tomate, kiwi, frutas secas, ananá, berenjena, ciruela, etc.) y varias drogas (cumarina, reserpina, nicotina, cafeína, melfalán, paracetamol, fenacetina, fenobarbital), por lo que durante la recolección de la muestra unos y otros deben ser evitados. No obstante, su especificidad es aproximadamente del 88%.^{49,50} Por otra parte, el etanol, la aspirina, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y la ranitidina pueden disminuir falsamente sus niveles.

El 5-HIAA es un marcador tumoral sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome carcinoide y debe ser determinado en orina de 24 horas en dos ocasiones.⁴⁴

Tres de cada cuatro pacientes con carcinoides del intestino medio excretan 5-HIAA urinario, como lo hacen aproximadamente un tercio de los pacientes con carcinoides del intestino anterior. Los pacientes con carcinoides del intestino posterior no excretan esta sustancia. Hace unos años se describió un análisis para determinar 5-HIAA sérico, que presentaba similar especificidad, sensibilidad y potencial diagnóstico que el examen urinario.⁵¹

Cromograninas: La familia de cromograninas (Cg) comprende al menos 3 glicoproteínas ácidas hidrosolubles diferentes (CgA, CgB, CgC) almacenadas en las vesículas granulares de las células endocrinas y neuroendocrinas. Los niveles plasmáticos elevados de Cg son cada vez más reconocidos como marcadores útiles en los tumores neuroendocrinos GI, incluyendo los carcinoides.^{52,53}

Si bien se comunicó una sensibilidad del 100% para CgA, 86% para CgB y sólo 5% para CgC, las concentraciones elevadas de CgA no siempre son específicas para los tumores neuroendocrinos, ya que varias enfermedades malignas (adenocarcinoma prostático) y benignas (deterioro renal, insuficiencia hepática, gastritis atrófica, enfermedades intestinales inflamatorias, etc.) pueden asociarse con niveles plasmáticos elevados de CgA.⁵⁴⁻⁵⁷

La concentración de CgA se correlaciona en muchos casos con la carga tumoral. Se observaron niveles elevados de CgA en pacientes con carcinoides del intestino medio y con enfermedad hepática metastásica.⁵⁸

Para los carcinoides del intestino posterior y anterior, la CgA parece ser un marcador más temprano y sensible que el 5-HIAA.^{54,59-61}

Existen numerosos equipos para la determinación de CgA. Strisber y col. compararon tres de éstos e informaron sensibilidad y especificidad satisfactorias pero no similares.⁶²

Recientemente se desarrolló una nueva metodología QRT-PCR para la detección de CgA, con una sensibilidad 200 veces mayor que la de los métodos inmunohistoquímicos.⁶³

Otros marcadores: Se describieron otros marcadores bioquímicos, como bradiquinina, sustancia P, neurotensina, gonadotropina coriónica humana (HCG), neuropéptido K y neuropéptido PP. No obstante, la especificidad de estos marcadores o su valor predictivo fue inferior al de la CgA o el 5-HIAA.²⁷

En la gran mayoría de pacientes con tumores carcinoides del intestino medio se identificaron niveles elevados de neuroquinina A (NKA).⁶⁴

Los tumores positivos para fosfatasa ácida específica para próstata pueden asociarse con elevación de los niveles de la fosfatasa ácida sérica.⁶⁵ También pueden estar aumentados los niveles de HCG-beta.⁶⁵

La deficiencia bioquímica de niacina parece ser más prevalente en pacientes con síndrome carcinoide recientemente diagnosticados, en comparación con los controles.⁶⁶

Métodos por imágenes radiográficas y nucleares

La radiología y los métodos por imágenes nucleares cumplen un importante papel en el diagnóstico y tratamiento de los tumores carcinoides. Por otro lado, las imágenes extensas son importantes para la estadificación.

Octreoscan: El centellograma para receptores de somatostatina con el análogo de somatostatina marcado con ¹¹¹I (DTPA-d-Phe-10-[octreotide]) –octreoscan– es un método muy sensible para la demostración de los tumores positivos para receptores de somatostatina y sus metástasis.^{67,68}

Este análogo comparte el perfil de unión a receptores de octreotide, lo que lo hace un radiofármaco ideal para detectar tumores positivos para somatostatina 2 y 5.⁶⁹

Los carcinoides GI expresan numerosos subtipos de receptores para somatostatina, pero en la gran mayoría de estos tumores predomina el receptor 2 para somatostatina.⁷⁰ Por tanto, el octreoscan es un método efectivo para detectar lesiones inaparentes mediante técnicas de diagnóstico por imágenes

radiológicas, con una sensibilidad global de 80% a 90%.^{67,71}

La aplicación intraoperatoria de este método se encuentra en investigación. Si bien parece ser, en teoría, superior al centellograma externo para receptores de somatostatina, existen varias limitaciones prácticas y técnicas para su uso.⁷² Puede emplearse [¹¹¹In-DOTA⁰]lanreotide además de ¹¹¹In-pentetreotide.⁷³

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) demostró mejorar la precisión del centellograma para receptores de somatostatina en tumores carcinoides abdominales. La SPECT con ¹¹¹In-pentetreotide parece ser más sensible que el centellograma planar, ya que aumenta el número de localizaciones tumorales visibles con hallazgos positivos, por lo que cumple un importante papel en el mapeo de la diseminación tumoral, así como en las decisiones terapéuticas.⁷⁴⁻⁷⁷ Por lo tanto, el empleo de imágenes por SPECT se recomienda en: 1) pacientes con síndromes clínicos funcionantes específicos o con un tumor carcinoide conocido e imágenes planares normales, 2) cuando las imágenes planares son anormales sólo en el tumor primario, 3) para confirmar la ausencia de otras metástasis en pacientes con metástasis hepáticas conocidas, 4) para mejorar la detección de lesiones con baja densidad de receptores e imágenes planares inciertas y 5) para determinar con exactitud la localización anatómica de algunas lesiones.⁷⁸

Otras técnicas nucleares centellográficas: Se ha utilizado la detección con radiomarcación con ¹²³I-meta-yodobencilguanidina (MIBG) y ¹³¹I-MIBG sola o en combinación con tomografía computarizada.^{69,79} La ¹²³I-MIBG tiene una sensibilidad global entre 55% y 70% y una especificidad de 95% y es menos sensible que el octreoscan para la detección de tumores primarios. Además, su papel es limitado en pacientes en tratamiento con octreotide de acción prolongada en quienes las imágenes pueden alterarse por ocupación de los receptores para somatostatina tumorales con el análogo.^{27,69,80}

El centellograma óseo con ^{99m}TcMDP fue empleado para identificar metástasis óseas de tumores neuroendocrinos. Aunque las tasas de detección fueron similares a las obtenidas con octreoscan, la combinación de ambos métodos no es superior a la centellografía con ¹¹¹In-pentetreotide.^{27,81}

Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN): La realización de TC o RMN con contraste del abdomen superior e inferior en pacientes con carcinoides GI permite la localización más precisa de los depósitos tumorales. Aunque la TC y la RMN proveen información importante respecto de la localización de los sitios de metástasis de tumores carcinoides GI, sus tasas de detección y de sensibilidad son inferiores a las del octreoscan (80% frente a 89% y 80% frente a 84%, respectivamente).⁸² La combinación de los métodos mencionados con centellograma con ¹¹¹In-pentetreotide permite mayor precisión para la detección de metástasis hepáticas y ganglionares que cada método por separado en pacientes con tumores carcinoides GI.^{67,77}

Tomografía por emisión de positrones (PET): Si bien la experiencia con el empleo de PET en pacientes con tumores neuroendocrinos GI es limitada, varios estudios, en general pequeños, no mostraron superioridad del método en comparación con octreoscan, TC o RMN.⁸²⁻⁸⁴

Recientemente, Orlefors y col. informaron tasas de detección del 95% y superioridad del PET con (11)C-5 hidroxitriptófano en comparación con TC y centellograma para receptores de somatostatina en pacientes con tumores neuroendocrinos.⁸⁵

El [68Ga]-DOTATOC parece ser un marcador promisorio para PET para visualizar tumores neuroendocrinos y sus metástasis, según un estudio piloto con cuatro pacientes. Parece ser superior que el [¹¹¹In]-DTPAOC, especialmente para detectar tumores pequeños o tumores que presentan una baja densidad de receptores para somatostatina.⁸⁶

Al comparar varias técnicas de diagnóstico por imágenes (PET, TC, RMN, PET/TC, PET/RMN) para evaluar la extensión del compromiso metastásico en pacientes con tumores carcinoides

GI, Seeman y col. informaron superioridad de la PET para la detección de ganglios linfáticos y metástasis óseas y superioridad de la RMN para la detección de metástasis hepáticas.

Por otro lado, la combinación PET/RMN fue descrita como una modalidad diagnóstica promisorio debido a falta de exposición a radiación y a la elevada resolución para tejidos blandos.⁸⁷

Procedimientos endoscópicos

Gastroscopia y colonoscopia: Las endoscopias GI alta y baja son, en la mayoría de los casos, los procedimientos diagnósticos iniciales para la detección de carcinoides GI. La gastroscopia con múltiples biopsias de tejido tumoral y no tumoral es esencial para el diagnóstico y localización de carcinoides del tracto GI superior para distinguir los diferentes tipos de tumores gástricos y para excluir la infección por *Helicobacter pylori*. Aunque los tumores carcinoides raramente se originan del tracto GI superior y suelen hallarse accidentalmente mediante estudios endoscópicos, su tamaño puede indicar una enfermedad más grave y peor pronóstico.⁸⁸

En caso de un carcinóide del intestino medio de primario desconocido, la colonoscopia permite identificar la localización primaria en el íleon distal, en la válvula ileocecal o en el colon derecho.

La gran mayoría de las lesiones en el recto serán diagnosticadas también por vía endoscópica. Muchas lesiones se presentan como pólipos y se arriba al diagnóstico luego de los estudios histológicos. La evaluación endoscópica completa es útil para excluir enfermedad colónica concomitante como parte de la estadificación y la posibilidad de carcinoma sincrónico. Las características endoscópicas de los tumores carcinoides de recto fueron bien caracterizadas varios años atrás.⁸⁸ La depresión

central de la mucosa o la ulceración sugieren elevado potencial metastásico.⁸⁹

Enteroscopia: Debido a que es un procedimiento incómodo que demanda mucho tiempo, no ampliamente disponible y con baja sensibilidad (21% a 52%), su papel para el diagnóstico de tumores carcinoides del intestino medio es limitado.⁹¹

Cápsula endoscópica: Aún no se conoce bien la utilidad de este método para la detección de carcinoides intestinales pequeños.⁹² Si bien parece ser superior a la TC o a los estudios con bario, sus tasas de sensibilidad y especificidad con el sistema rápido de identificación de sangre sospechosa (SBIS, por su sigla en inglés) fueron bajas, en una serie que incluyó 7 pacientes con carcinoides. Por tanto, aún es necesaria una revisión completa al respecto.^{93,94}

Ecografía endoscópica: La ecografía endoscópica es un método muy sensible para detectar tumores carcinoides del estómago y duodeno y es superior a la ecografía convencional, en particular para la detección de pequeñas lesiones localizadas en la pared intestinal, ya que puede detectar lesiones lumbinales de sólo 2 a 3 mm de tamaño.^{95,96}

También es muy útil para evaluar carcinoides de recto antes de la cirugía. La ecografía endoscópica puede determinar en forma precisa el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares pararectales. También sumada a otras técnicas de estudio, confiere información importante respecto de la elección del tratamiento.⁹⁷⁻⁹⁹

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

Bibliografía

- Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci S, Root RK (eds). Harrison's principles of internal medicine (12th ed), New York: McGraw Hill, 1991.
- Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. Frank Z Pathol 1907; 1:426-429.
- Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med 1914; 22:237-240.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. Lancet 1963; 1:238-239.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 1997; 79:813-829.
- Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. Br J Cancer 1994; 70:939-942.
- Lu Cortez L, Clemente C, Puig V, Mirada A. Carcinoid tumor. An analysis of 131 cases. Rev Clin Esp 1994; 194:291-293.
- Soga J. Carcinoids of the rectum: An evaluation of 1271 reported cases. Surg Today 1997; 27:112-119.
- Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1976; 84:322-330.
- Zirbes TK, Lorenzen J, Baldus SE et al. Apoptosis and expression of bcl-2 protein are inverse factors influencing tumour cell turnover in primary carcinoid tumours of the lung. Histopathology 1998; 83:123-128.
- Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC et al. Analysis of p53, K-ras-2 and C-raf-1 in pulmonary neuroendocrine tumors. Correlation with histological subtype and clinical outcome. Am J Pathol 1996; 148:1531-1541.
- Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC et al. Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas and other uncommon tumors in subjects with familiar multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(5):1416-1420.
- Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. Hum Mol Genet 1997; 6:2285-2290.
- Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S et al. Apoptosis-related factors p53, bcl2 and bax in neuroendocrine lung tumors. Am J Pathol 1996; 149:1941-1952.
- Werner P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med 1954; 16:363-371.
- Sagara M, Sugiyama F, Horiguchi H et al. Activation of the nuclear oncogenes N-myc and c-jun in carcinoid tumors of transgenic mice carrying the human adenovirus type 12 E1 region gene. DNA Cell Biol 1995; 14:95-101.
- Cheng JY, Sheu LF, Meng CL, Lin JC. Expression of p53 protein in colorectal carcinoids. Arch Surg 1996; 131:67-70.
- Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease: review of the literature. Dis Colon Rectum 1997; 40:349-362.
- Azzoni C, Doglioni C, Viale G et al. Involvement of bcl-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin like cell gastric carcinoids. Am J Surg Pathol 1996; 20:433-441.
- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. Lancet 1998; 352(9130):799-805.
- Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3164-3167.
- Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. Am J Pathol 1998; 153:1089-1098.
- Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buch MR et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. Cancer Res 1997; 57:2238-2243.
- Tonnies H, Toliat MR, Ramel C et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridization. Gut 2001; 48:536-541.
- Kytola S, Hoog A, Nord B et al. Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. Am J Pathol 2001; 158:1803-1808.
- Kytola S, Nord B, Elder EE et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. Genes Chromosomes Cancer 2002; 34:325-332.



Más información en www.siic.salud.com
dirección de correspondencia, otros datos
del autor, bibliografía completa, especialidades
en que se clasifica y full text.