



11201
7
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARCINOIDE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS

(EXCEPTO ADENOMATOSIS
ENDOCRINA MULTIPLE)

1986 - 1991

TEMA DE TESIS RECEPCIONAL

PARA EL CURSO DE POSTGRADO DE LA
UNAM EN LA ESPECIALIDAD DE
ANATOMIA PATOLOGICA
1992

PRESENTADA POR:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. RICARDO FIERRO MURGA

COORDINADOR DR. JESUS AGUIRRE GARCIA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

DEDICATORIA
AGRADECIMIENTOS
INTRODUCCIÓN

1. MATERIAL Y METODOS	11
2. DISCUSION	34
2.1. DEFINICIÓN ACTUAL DE CARCINOIDE	34
2.2. INVESTIGACIONES PRECEDENTES	35
2.3. ORIGEN DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO	37
2.4. CLASIFICACIONES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS	39
2.4.1. EN RELACIÓN A SU FUNCIÓN.	
2.4.2. EN RELACIÓN A SU IMAGEN HISTOPATOLÓGICA.	
2.5. LOCALIZACIONES TUMORALES	41
2.5.1. LARINGE	
2.5.2. TRAQUEA	
2.5.3. PULMÓN	
2.5.4. INTESTINO	
2.5.4.1. DISEÑO NEUROENDOCRINO DEL INTESTINO.	
2.5.4.2. FUNCIONES DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO INTESTINAL.	
2.5.5. ESÓFAGO	
2.5.6. ESTÓMAGO	
2.5.7. DUODENO Y REGIÓN PERIAMPULAR	
2.5.8. INTESTINO DELGADO	
2.5.9. APÉNDICE CECAL	
2.5.10. COLON Y RECTO	
2.5.11. VESÍCULA BILIAR	
2.5.12. HÍGADO	
2.5.13. VÍA BILIAR	
2.5.14. LOCALIZACIONES GINECOLÓGICAS	
2.5.14.1. GLÁNDULA MAMARIA	
2.5.14.2. CÉRVIX	
2.5.14.3. OVARIO	

CONTENIDO...

2.5.15. PÁNCREAS	
2.5.16. MESENTERIO	
2.5.17. RETROPERITONEO	
2.5.18. RIÑÓN	
2.5.19. VEJIGA	
2.5.20. TESTÍCULO	
2.5.21. PRÓSTATA	
2.5.22. PIEL	
2.5.23. ORBITA	
2.5.24. CAVIDAD NASAL	
2.5.25. OÍDO MEDIO	
2.5.26. CORAZÓN	
2.5.27. GLÁNDULAS SALIVALES	
2.5.28. TIMO	
2.5.29. OTRAS LOCALIZACIONES Y VARIANTES	
3. PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS	84
4. CONCLUSIONES	86
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	89
LISTA DE CUADROS	101

INTRODUCCION

INTRODUCCION

EL MÉDICO ANATOMOPATÓLOGO QUE, AL TERMINAR LA RESIDENCIA EN LA ESPECIALIDAD, INICIA LA PRÁCTICA PROFESIONAL, EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS EN HOSPITALES DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN MÉDICA, TIENE ACCESO A PROCEDIMIENTOS CLÁSICOS Y TÉCNICAS DE TRABAJO RUTINARIAS COMO SON : LA TÉCNICA DE LA PARAFINA, TINCCIONES COMO HEMATOXILINA Y EOSINA, ASI COMO LA DE PAPANICOLAU.

A SU LLEGADA, CON EL INTERÉS FORJADO, Y EJEMPLIFICADO POR SUS MAESTROS, TIENE LA MOTIVACIÓN Y EMPERO DE "MONTAR" - TINCCIONES ESPECIALES, REACTIVAR SISTEMAS DE ENSEÑANZA , Y ADQUIERE LA EXPERIENCIA EN MAYOR O MENOR GRADO, DE ACUERDO AL SITIO O LUGARES DE TRABAJO A SU ALCANCE.

CUANDO SE PRESENTA UN TUMOR DE MAYOR COMPLEJIDAD HISTOPATOLÓGICA , LOS RECURSOS HOSPITALARIOS CON FRECUENCIA LIMITAN LA POSIBILIDAD DE EFECTUAR ESTUDIOS DE MAYOR SOFISTICACIÓN , POR LO MISMO "CAROS", QUE COMPROMETAN EL PRESUPUESTO DESTINADO AL DEPARTAMENTO , LO QUE OBLIGA AL MÉDICO PATÓLOGO A UTILIZAR LOS RECURSOS DISPONIBLES, PERO SOBRE TODO, A AGUDIZAR SU CAPACIDAD DE OBSERVACIÓN PARA REALIZAR UN DIAGNOSTICO CORRECTO.

LA PRESENTE TESIS TIENE LA FINALIDAD DE DEMOSTRAR, QUE , CON EL CUIDADO SUFICIENTE DE LA OBSERVACION, PACIENCIA Y ESTUDIO , EL TUMOR SE DIAGNOSTICA ADECUADAMENTE Y QUE SULO EN CASOS EXCEPCIONALES REQUIEREN DE ESTUDIOS SOFISTICADOS (EN ESTE MOMENTO , EN ESTE TIPO DE UNIDADES HOSPITALARIAS) , COMO LO SON LA INMUNOHISTOQUIMICA Y LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA . LOS TUMORES CON MUY Poca DIFERENCIACIÓN QUE SON DIAGNOSTICADOS MEDIANTE ESTOS MÉTODOS , GENERALMENTE , TIENEN UN COMPORTAMIENTO MUY AGRESIVO Y UN MUY MAL PRONÓSTICO , INDEPENDIENTEMENTE DE QUE SEA DEMOSTRADA UNA DIFERENCIACIÓN NEUROENDÓCRINA.

LO ANTERIOR NO QUIERE DECIR QUE AMBOS MÉTODOS NO SON EXCELENTES AYUDAS DIAGNOSTICAS , Y QUE CUANDO SON ACCESIBLES , PERMITEN ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO CON MAYOR RAPIDEZ Y FACILIDAD , PERO SIEMPRE SERÁN UN COMPLEMENTO DE LA TINCCIÓN DE HEMATOXILINA Y EOSINA , QUE ES HASTA EL MOMENTO ACTUAL, LA MAS ÚTIL , BARATA Y SENCILLA DE REALIZAR.

LA PRESENTE INVESTIGACIÓN ESTÁ CONFORMADA POR UNA COMBINACIÓN DE MÉTODOS BIBLIOGRÁFICO Y/O DOCUMENTAL Y DE CAMPO.

EN LA PRIMERA PARTE SE ILUSTRAN 10 CASOS QUE SE CONSIDERARON IMPORTANTES PARA DEMOSTRAR LAS TÉCNICAS UTILIZADAS POR EL PATÓLOGO, ASÍ COMO DEMOSTRAR LA IMPORTANCIA DE SU UTILIDAD COMO SE MENCIONÓ ANTERIORMENTE.

A CONTINUACIÓN SE DESCRIBE LA INFORMACIÓN OBTENIDA DE LAS INVESTIGACIONES REALIZADAS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS POR PATÓLOGOS EN DIFERENTES PARTES DEL MUNDO, POR LO QUE SE CREYÓ CONVENIENTE DISCUTIRLAS DE ACUERDO A LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES POSIBLES.

SE ESTABLECEN LAS CONCLUSIONES QUE NOS PERMITEN AVALAR LA HIPÓTESIS DE ESTE TRABAJO.

MATERIAL Y METODOS

1. MATERIAL Y METODOS

DE 1986 A 1991, SE HA TENIDO LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR DIVERSOS TUMORES NEUROENDÓCRINOS, ALGUNOS DE ELLOS DE PRIMERA INTENCIÓN, Y OTROS A MANERA DE INTERCONSULTA. LA MAYORÍA DE ESTOS TUMORES HAN SIDO DE LOCALIZACIÓN PULMONAR-BRONQUIAL; OTROS SE HAN EXPRESADO EN PIEL (METÁSTASIS), GANGLIO LINFÁTICO Y PRIMARIOS DE LOCALIZACIONES TAN VARIADAS COMO: ESTÓMAGO, (ESTUDIO TRANSOPERATORIO Y DEFINITIVO), VESÍCULA BILIAR (INTERCONSULTA) Y APÉNDICE CECAL (HALLAZGO).

LA TÉCNICA DE TRABAJO PARA SU ESTUDIO FUE LA DE LA PARAFINA, POR CONGELACIÓN Y REALIZACIÓN DE IMPRONTAS. DOS DE LOS TUMORES TUVIERON COMPROBACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA POSTERIOR.

EL ESTUDIO SE REALIZÓ A TRAVÉS DE MICROSCOPIA DE LUZ, Y SE HICIERON TENSIONES ESPECIALES DE P.A.S., GRIMELIUS Y FONTANA MASSON.

CASO No. 1

MUJER DE 56 AÑOS, CON ANTECEDENTE DE TABAQUISMO INTENSO, PÉRDIDA DE PESO, ASTENIA, ADINAMIA Y HEMOPTISIS OCASIONAL. LA PLACA DE TÓRAX MOSTRÓ EXCLUSIVAMENTE REFORZAMIENTO BRONQUIAL. SE DECIDE REALIZAR BRONCOSCOPIA A TRAVÉS DEL CUAL SE IDENTIFICA UNA LESIÓN TUMORAL EN LA BIFURCACIÓN TRAQUEAL DE 1CM. DE DIÁMETRO PROXIMAL, CAFÉ ROJIZA Y DE FÁCIL SANGRADO. (VID. FOTOGRAFÍA)

DE LOS CASOS 2 AL 7, CORRESPONDEN A NEOPLASIAS N.E. DE LOCALIZACIÓN PULMONAR BRONQUIAL. DOS DE ELLOS SE REFIEREN A CASOS DE AUTOPSIA, Y EL RESTO A MATERIAL OBTENIDO POR CERILLADO Y BIOPSIA.

CASO No. 2

PACIENTE FEMENINA, DE 62 AÑOS, CON DISNEA PROGRESIVA A MEDIANOS Y PEQUEÑOS ESFUERZOS, PÉRDIDA DE PESO DE 15 KGS., TOS Y HEMOPTISIS. HISTORIA CLÍNICA DE TABAQUISMO Y LOS ESTUDIOS BAAR FUERON NEGATIVOS. (VID. FOTOGRAFÍA)

CASO No. 3

SIN INFORMACIÓN CLÍNICA Y/O RADIOLÓGICA EN LA SOLICITUD DE CERILLADO BRONQUIAL. SE REALIZA AUTOPSIA. (VID FOTOGRAFÍA).

CASO No. 4

INFORMACIÓN CLÍNICA ESCUETA, MASCULINO DE 70 AÑOS, CON TOS, HEMOPTISIS, PÉRDIDA DE PESO NO CUANTIFICADA, Y ANTECEDENTE DE TABAQUISMO INTENSO. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 5

PACIENTE MASCULINO, 53 AÑOS DE EDAD, CON ANTECEDENTE DE TABAQUISMO, DESARROLLA SÍNDROME DE VENA CAVA Y ES SOMETIDO A LA TORACOTOMÍA DIAGNÓSTICA. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 6

PACIENTE FEMENINA, 60 AÑOS DE EDAD, CON ANTECEDENTE DE TABAQUISMO INTENSO, DISNEA PROGRESIVA A PEQUEÑO ESFUERZO Y A LA EXPLORACIÓN CLÍNICA SE IDENTIFICÓ UN NÓDULO SUPRACLAVICULAR DERECHO. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 7

PACIENTE MASCULINO, CON ANTECEDENTE DE TABAQUISMO INTENSO, DATOS CLÍNICOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA GLOBAL Y DISNEA PROGRESIVA. EL PACIENTE DESARROLLÓ SÍNDROME DE VENA CAVA Y A LA EXPLORACIÓN PRESENTÓ UN NÓDULO EN PIEL DE LA REGIÓN CERVICAL. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 8

MUJER DE 48 AÑOS DE EDAD, CON HISTORIA DE COLECISTITIS CRÓNICA. EL ULTRASONIDO DEMOSTRÓ CÁLCULOS VESICULARES Y FUE SOMETIDA A COLECISTECTOMÍA. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 9

PACIENTE MASCULINO DE 46 AÑOS, CON HISTORIA CLÍNICA DE DISPEPSIA, PÉRDIDA DE PESO Y ANEMIA. FUE SOMETIDO A ESTUDIO ENDOSCÓPICO QUE REPORTÓ UNA LESIÓN TUMORAL ULCERADA DE LOCALIZACIÓN ANTRAL DE TRES CENTÍMETROS DE DIÁMETRO Y HUELLAS DE SANGRADO. EL PACIENTE FUE SOMETIDO A CIRUGÍA Y ESTUDIO TRANSOPERATORIO. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 10

PACIENTE FEMENINA DE 35 AÑOS DE EDAD, QUE INGRESÓ AL HOSPITAL CON UN CUADRO DE ABDÓMEN AGUDO Y FUE SOMETIDA A APENDICECTOMÍA. (VID. FOTOGRAFÍA).

CASO No. 1



IMAGEN MACROSCOPICA

CASO No.1



DESCRIPCION MICROSCOPICA



TINCION: FONCINA MASSON

CASO No. 2



MATERIAL CITOLOGICO

CASO No. 2



MATERIAL CITOLOGICO

CASO No. 3



IMAGEN MACROSCOPICA

CASO No.3

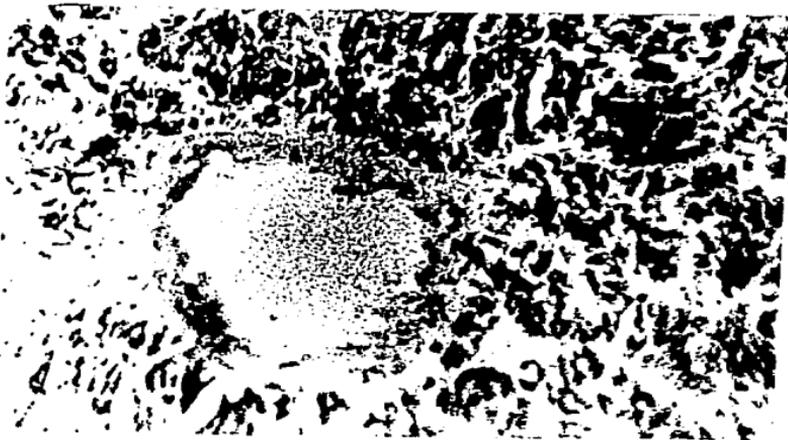


IMAGEN MICROSCOPICA

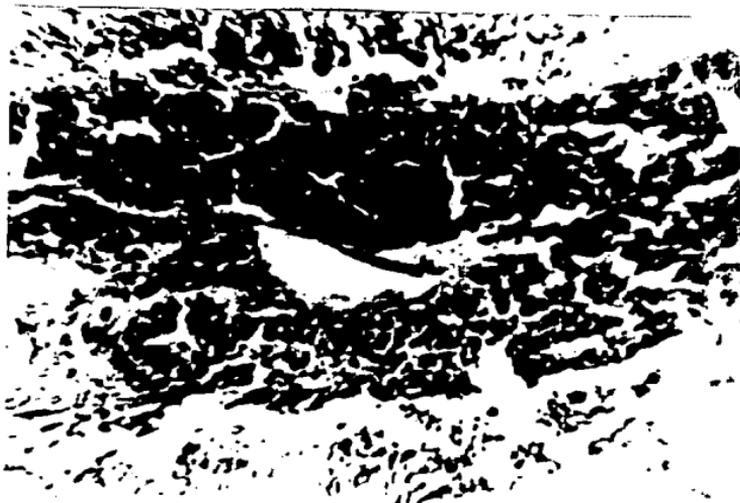


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 4

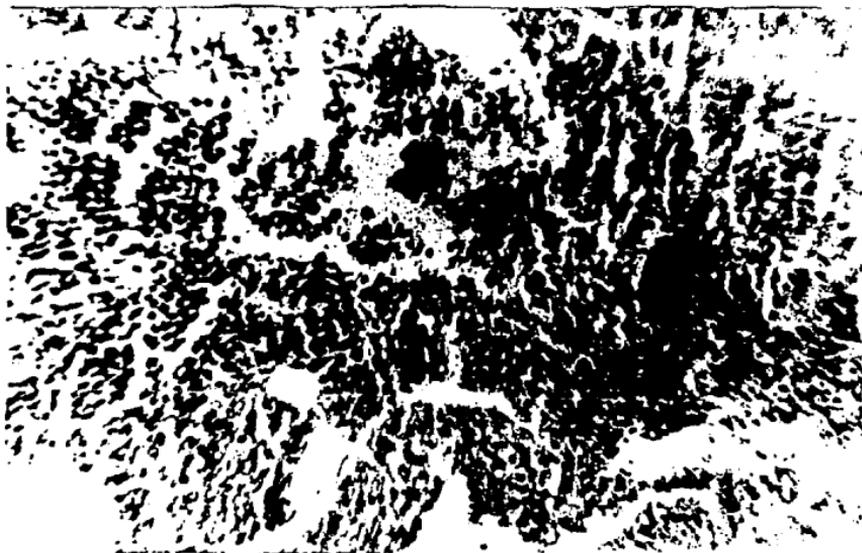


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 4

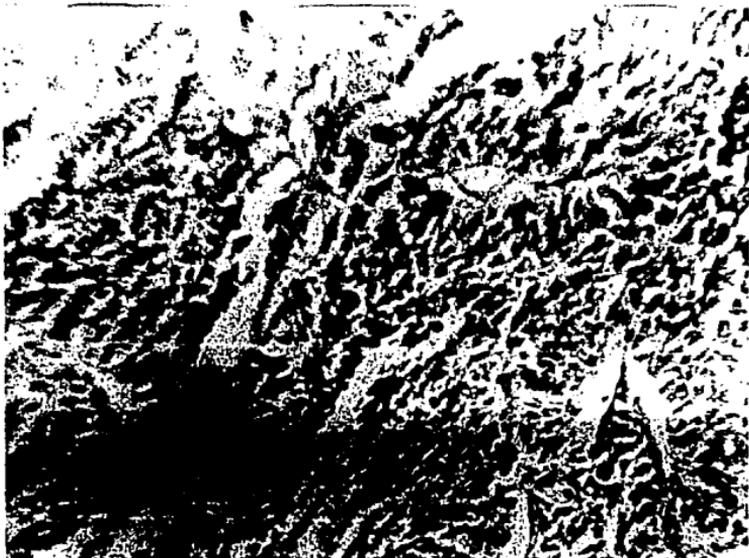


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No.5



IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 5

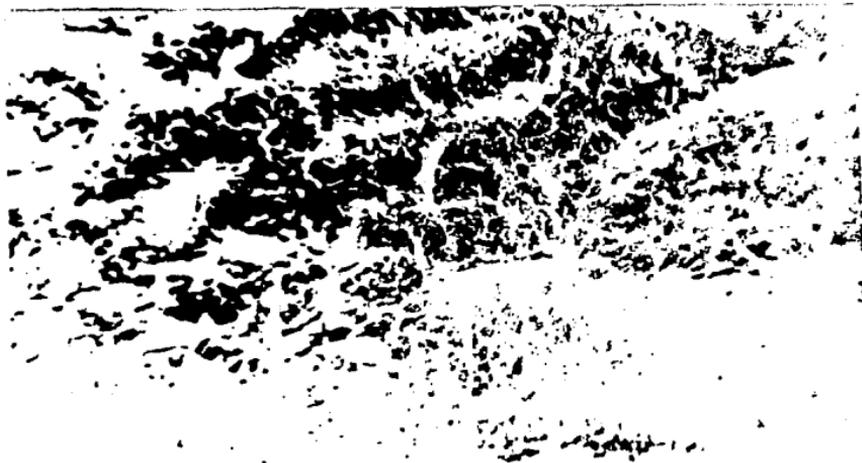


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 6



IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 6

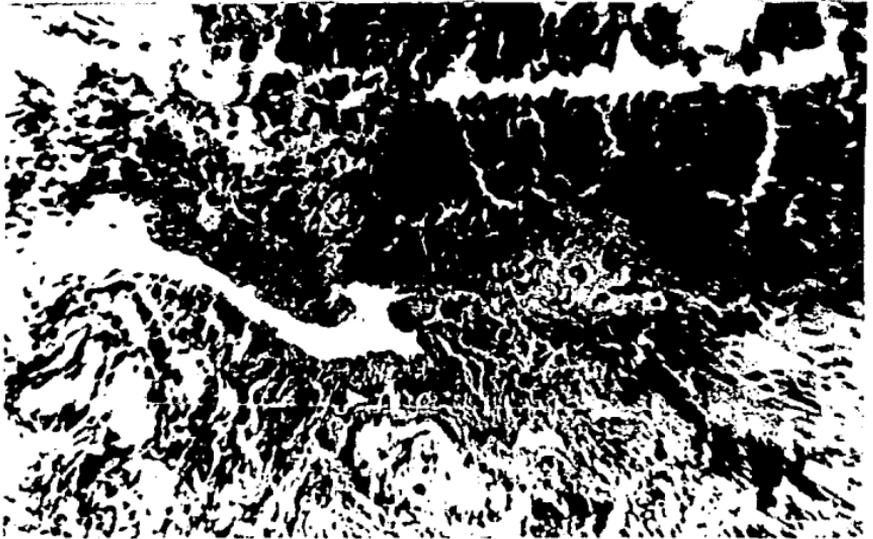


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 7

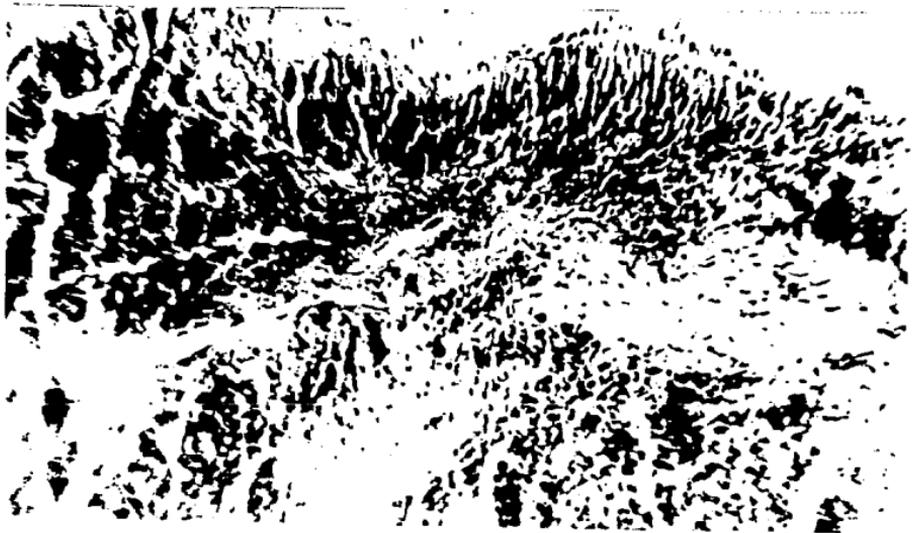


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No. 7

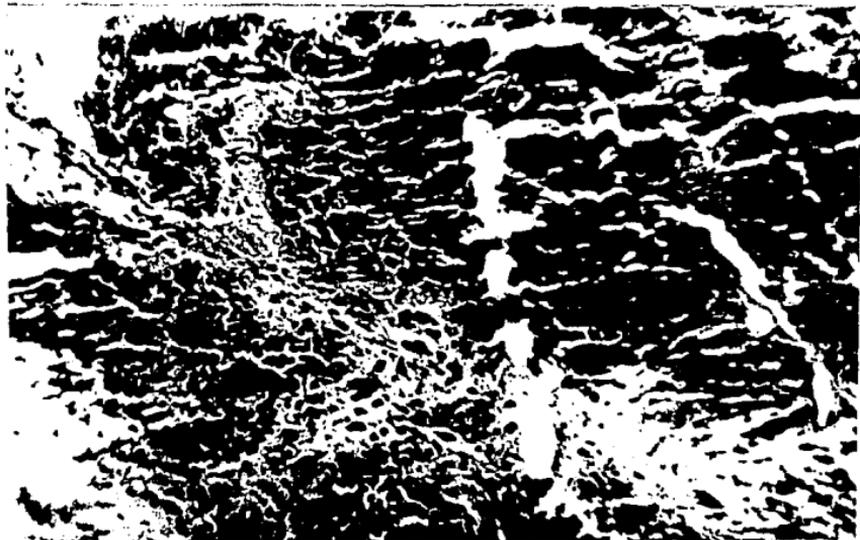


IMAGEN MICROSCOPICA



IMAGEN MACROSCOPICA

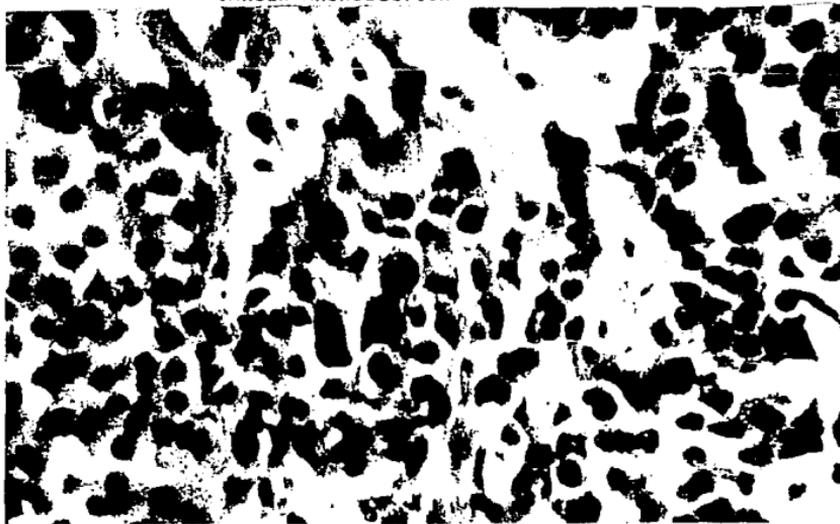


IMAGEN MICROSCOPICA



IMAGEN MICROSCOPICA (PERMEACION VASCULAR)



IMAGEN MICROSCOPICA (METAPLASIA INTESTINAL)

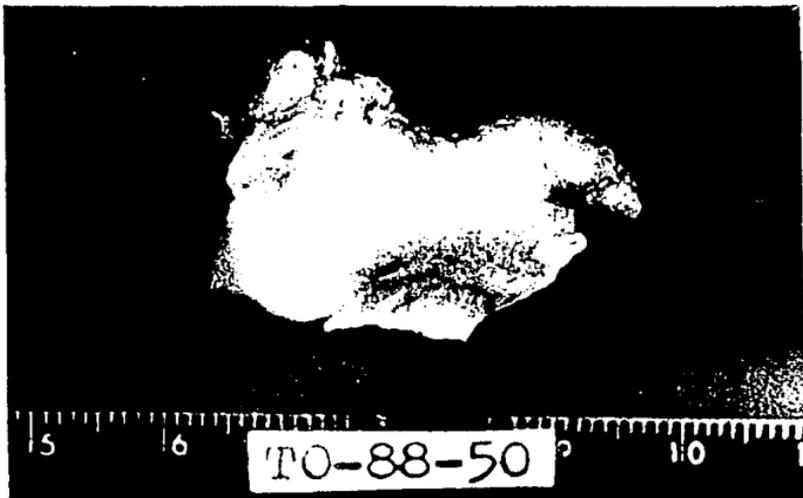


IMAGEN MACROSCOPICA

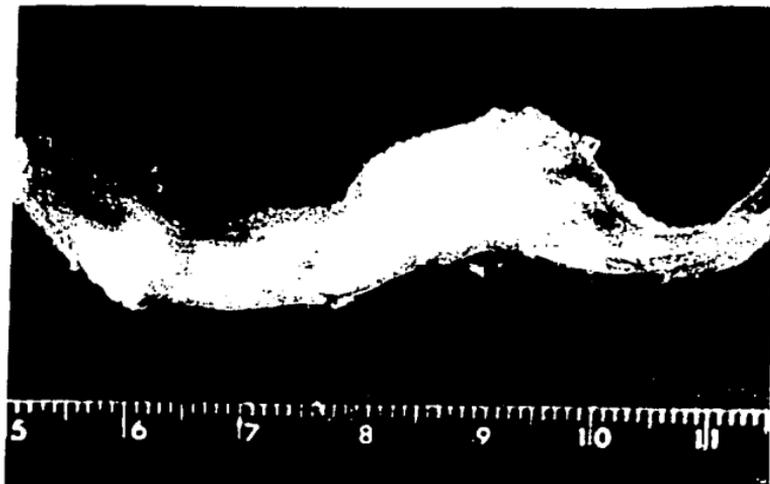


IMAGEN MACROSCOPICA

CASO No. 4

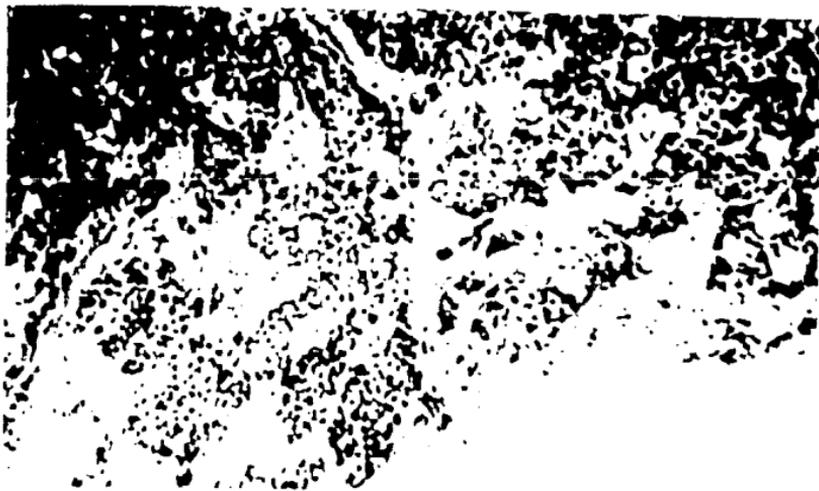


IMAGEN MICROSCOPICA

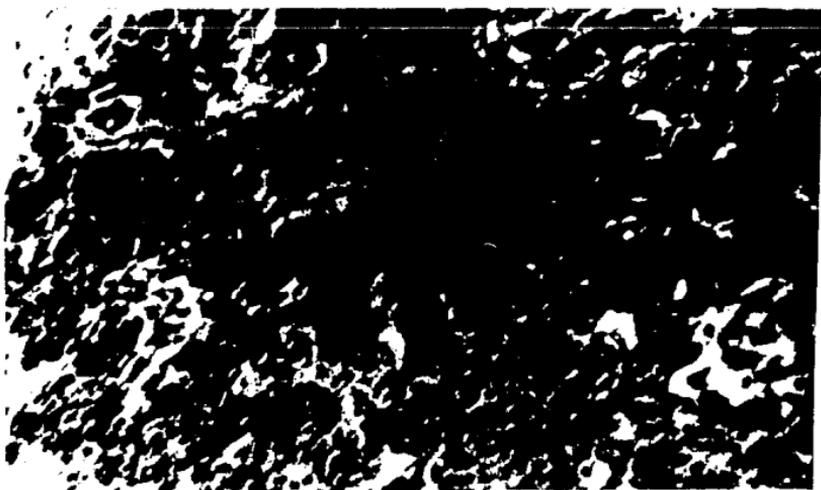


IMAGEN MICROSCOPICA

CASO No.10



IMAGEN MACROSCOPICA

CASO No. 10



IMAGEN MICROSCOPICA

DISCUSSION

2. DISCUSION

2.1. DEFINICION ACTUAL DE CARCINOIDE.

CONCEPTUALMENTE LA VALIDEZ DEL TÉRMINO CARCINOIDE DESCRIBE UN ESPECTRO AMPLIO DE NEOPLASIAS QUE HAN SIDO DIAGNOSTICADAS POR SU APARIENCIA HISTOLÓGICA CON LAS TINCIONES RUTINARIAS (HEMATOXILINA Y EOSINA). CORRESPONDE A UN TÉRMINO GENÉRICO APLICADO A LAS NEOPLASIAS ORIGINADAS EN CUALQUIERA DE LOS TIPOS CELULARES NEUROENDOCRINOS DESCRITOS.

"EN AMPLIO SENTIDO, EL TÉRMINO CARCINOIDE DEBE SER UTILIZADO PARA TODOS LOS TUMORES DERIVADOS DEL SISTEMA ENDOCRINO DIFUSO. SIN EMBARGO, ES CONFUSO, YA QUE INCLUYE, POR EJEMPLO, AL CARCINOMA MEDULAR DE LA TIROIDES" (1)

"PARA UNA MEJOR DEFINICIÓN LA W.H.O., CONCLUYÓ AL CARCINOIDE COMO CONJUNTO DE NEOPLASIAS DEL SISTEMA ENDOCRINO DIFUSO CON UNO O MÁS DE LOS PATRONES HISTOLÓGICOS RECONOCIDOS EN EL CARCINOIDE DE LOCALIZACIÓN INTESTINAL, DIFERENTES DEL CARCINOMA MEDULAR DE LA TIROIDES, TUMORES DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS, ADENOMAS HIPOFISIARIOS Y FEOCROMOCITOMAS; LOS ORIGINADOS EN EL PÁNCREAS, GASTRINOMAS, TUMORES DE CÉLULAS E.C., TIMO, BRONQUIO, TRACTO GASTROINTESTINAL, ÚTERO, CÉRVIX, OVARIO Y MÚLTIPLES SITIOS." (2)

POR TODO LO ANTERIOR, LA IMAGEN HISTOPATOLÓGICA DEL TUMOR CARCINOIDE HA VENIDO ENCONTRÁNDOSE CADA VEZ CON MÁS FRECUENCIA, A LOS OJOS DEL ESPECTADOR CON MICORCOPIA DE LUZ, PERO EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO, LA SOBREPOSICIÓN DE PATRONES HISTOPATOLÓGICOS, PREDOMINANTEMENTE A ESTRUCTURAS EPITELIALES, O INCLUSO HASTA METAPLASIA ÓSEA, HA OBLIGADO A CONSIDERAR LA NEOPLASIA NEUROENDÓCRINA, COMO PUNTO DE PARTIDA QUE EXPRESA COMO VARIANTE MENOS AGRESIVA AL TUMOR CARCINOIDE, Y EN EL OTRO LADO DEL ESPECTRO, AL GRUPO DE CARCINOMAS PROPIAMENTE DICHOS, CON DISÍMBOLOS GRADOS DE DIFERENCIACIÓN.

SI SE PARTE DEL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA NEUROENDÓCRINO, COMO UN TERCER MECANISMO DE REGULACIÓN DE LAS FUNCIONES CELULARES, Y QUE SE ENCUENTRA EXTENDIDO DIFUSAMENTE EN TODOS LOS ÓRGANOS DEL CUERPO HUMANO, CADA UNO DE ELLOS CON LÍNEAS DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DIFERENTE, ES DE ESPERAR QUE EL MEDIO AMBIENTE INFLUYA A LA NEOPLASIA Y EN SU FORMA DE EXPRESIÓN.

2.2. INVESTIGACIONES PRECEDENTES

EL DESARROLLO HISTÓRICO DE LAS INVESTIGACIONES NOS PRESENTA LAS SIGUIENTES ETAPAS: ⁽³⁾

LANGHANS, 1867, IDENTIFICÓ EL TUMOR CARCINOIDE COMO UN GRUPO O UNA NEOPLASIA INDIVIDUAL DIFERENTE, SIN PRECISARLA A DETALLE. LUBARSCH, 1888, LOS DESCRIBIÓ INICIALMENTE.

OBENDORFER, 1907, INTRODUJO EL TÉRMINO CARCINOIDE PARA DESCRIBIR A UN CONJUNTO DE NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO, DE COMPORTAMIENTO MENOS AGRESIVO QUE EL COMÚN DE LOS ADENOCARCINOMAS.

MASSON Y HAMPEAL, ENTRE 1914 Y 1932, MENCIONARON LA AFINIDAD DEL SISTEMA CELULAR A LAS SALES DE CROMO Y PLATA (ARGIROFILIA Y ARGENTAFINIDAD).

FEYRTER, 1938, DESARROLLA EL CONCEPTO DE SISTEMA ENDOCRINO DIFUSO. A.G.E. PEARSE, Y COLABORADORES, 1969, ESTABLECIERON QUE ESTE SISTEMA, AMPLIAMENTE DISTRIBUIDO, TIENE LA CAPACIDAD DE CAPTAR PRECURSORES AMINOS Y DESCARBOXILARLOS (APUD).

LLOYD Y WILSON DESCRIBIERON UN ANTICUERPO MONOCLONAR QUE REACCIONA AL COMPONENTE CROMOGRANINA, LLAMADO LK-2H10.

BROERS Y MINJHERE DESCRIBIERON, EN 1991, ANTIGENOS NUEVOS, IDENTIFICADOS A TRAVÉS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES RNL-1, RNL-2 Y RNL-3.

COMO SE MUESTRA, LA IMAGEN HISTOPATOLÓGICA PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO FUE UTILIZADA EXCLUSIVAMENTE DURANTE LAS PRIMERAS DÉCADAS DE SU ESTUDIO. EL ADVENIMIENTO DE LA TECNOLOGÍA HA HECHO MÁS SENCILLO REALIZAR ESTUDIOS SOFISTICADOS DEL TIPO DE INMUNOHISTOQUÍMICA, MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y MANEJO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, PARA LAS NEOPLASIAS "SOSPECHOSAS", (SIN TRATAR DE PROFUNDIZAR EN EL DETALLE CITOLÓGICO, PATRONES DE CRECIMIENTO, PRESENCIA DE INFILTRACIÓN, NECROSIS CELULARES INDIVIDUALES), ESTUDIOS, QUE EN SU MAYOR PARTE, REQUIEREN DE INFRAESTRUCTURA Y TECNOLOGÍA QUE NO ESTÁ DISPONIBLE A LOS HOSPITALES DE SEGUNDO NIVEL O AL PATÓLOGO DE LA PRÁCTICA PRIVADA, PUDIENDO LLEGAR A ESTABLECER DIAGNÓSTICOS TENTATIVOS O "COMPATIBLES CON", OLVIDANDO LOS CONCEPTOS BÁSICOS DE MORFOLOGÍA Y DE SU CAPACIDAD DE INTERPRETACIÓN.

EL CONTACTO CON NEOPLASIAS NEUROENDÓCRINAS EN DIFERENTES LOCALIZACIONES, Y LA OBSERVANCIA DE LOS DETALLES EN SU ESTUDIO, HA PERMITI-

2.2. INVESTIGACIONES...

DO AL AUTOR DE ESTA INVESTIGACIÓN, ESTABLECER DIAGNÓSTICOS DE CERTEZA CON RESPECTO A OPINIONES PRIMARIAS QUE DERIVAN CASOS PROBLEMAS POR FALTA DE ESTUDIOS SOFISTICADOS, COMO LOS ANTERIORMENTE MENCIONADOS.

EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LAS NEOPLASIAS, Y, OCASIONALMENTE LA COMPROBACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA ANTE LA DUDA, PREVIAMENTE ESTABLECIDA, ME MOTIVÓ A TRATAR DE REALZAR LOS ASPECTOS MORFOLÓGICOS COMO PUNTO PRINCIPAL DIAGNÓSTICO, CUANDO ES PROPORCIONADO UN SUFICIENTE NÚMERO DE DATOS CLÍNICOS, IMPRESIONES RADIOLÓGICAS, Y/O ENDOSCÓPICAS.

ALGUNOS DE LOS CASOS-PROBLEMAS SON LOS QUE ILUSTRAN EL PRESENTE ESTUDIO.

2.3. ORIGEN DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO

"EL SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO COMPRENDE CÉLULAS ENDOCRINAS DISTRIBUIDAS EN TODO EL EJE CASTROENTEROPANCREÁTICO, PULMÓN, TIROIDES, PARATIROIDES, MÉDULA ADRENAL, PIEL, TRACTO UROGENITAL, ETC.

"DOS DE LOS MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR EL ORIGEN TUMORAL SON, EN PRIMER TÉRMINO, LA TEORÍA DE ORIGEN ONCOGÉNICO MÚLTIPLE, EN LA QUE EL TUMOR CARCINOIDE SE ORIGINA EN UN FONDO PREEXISTENTE DE HIPERPLASIA DE CÉLULAS ENDOCRINAS. LA HIPÓTESIS ALTERNATIVA ES QUE LA HIPERPLASIA DE CÉLULAS ENDOCRINAS ES UNA RESPUESTA SECUNDARIA A UN FACTOR PRODUCIDO POR ÉL MISMO. SIN EMBARGO, LAS CÉLULAS ENDOCRINAS HIPERPLÁSICAS NO MUESTRAN HALLAZGOS DE DISPLASIA, POR LO QUE NO PUEDEN SER APLICADOS A LOS CRITERIOS MORFOLÓGICOS EVOLUTIVOS A NEOPLASIA.

"LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL COMPRENDEN EL PRINCIPAL COMPONENTE DEL SISTEMA. LAS CÉLULAS N.E. EXPRESAN GRANULOS NEUROSECRETORES, MARCADORES PAN-NEUROENDOCRINOS COMO LA ENOLASA NEUROESPECÍFICA, CROMOGRANINA, SINAPTOFISINA Y PRODUCEN NEUROPEPTÍDOS Y/O AMINAS, ASÍ COMO PRODUCTOS RELACIONADOS. ADEMÁS, LAS CÉLULAS TUMORALES PRODUCEN FACTOR DE CRECIMIENTO TUMORAL TRANSFERIBLE, Y TIENEN POTENTE ACCIÓN NEURONOTRÓFICA."⁽⁴⁾

LAS NEOPLASIAS N.E. OCURREN MÁS FRECUENTEMENTE EN EL APÉNDICE CECAL, ILEÓN Y RECTO; AUNQUE ELLOS TAMBIÉN PUEDEN ORIGINARSE EN ESÓFAGO, ESTÓMAGO, DUODENO, YEYUNO Y COLON.

MUCHOS DE LOS TUMORES HAN SIDO LLAMADOS, TRADICIONALMENTE, COMO CARCINOIDES, DESAFORTUNADAMENTE EL TÉRMINO HA SIDO INDISCRIMINADAMENTE APLICADO A UNA DIVERSIDAD DE NEOPLASIAS QUE MUESTRAN UN ESPECTRO DE HALLAZGOS CLINOPATOLÓGICOS. LOS INTENTOS DE CLASIFICACIÓN PARA LAS VARIANTES MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES, HA ORIGINADO EL AGREGAR ADJETIVOS COMO "ATÍPICOS", "PLEOMÓRFICOS", Y "MALIGNOS". LO QUE HA AUMENTADO LA CONFUSIÓN YA EXISTENTE, SI SE CONSIDERA, ADEMÁS, EL PREFIJO HORMONAL, YA QUE LA MAYORÍA DE ELLOS PRODUCEN O PUEDEN EXPRESAR UNA O MÁS HORMONAS. POR TODO ESTO, ES PREFERIBLE UTILIZAR EL TÉRMINO TUMOR NEUROENDOCRINO COMO UN TÉRMINO GENÉRICO QUE COMPRENDE A LAS NEOPLASIAS QUE EXPRESAN PREE-

2.3. ORIGEN DEL...

RENTEMENTE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA POR MICROSCOPIA DE LUZ, ELECTRÓNICA, EVALUACIONES BIOQUÍMICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS. (5)

LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES COMO LA SONOGRAFÍA, ASÍ COMO LA DESTREZA DEL CIRUJANO EXPERIMENTADO, PERMITEN ESTABLECER DIAGNÓSTICOS POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA, EN UNA FORMA RÁPIDA, MENOS INVASIVA, BARATA Y SUSCEPTIBLE DE DESARROLLARSE EN INSTITUCIONES MÉDICAS DE II NIVEL.

CON PROPÓSITOS DE INVESTIGACIÓN, Y EN INSTITUCIONES DE III NIVEL, CON LA INTENCIÓN DE PROPORCIONAR UN MEJOR PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO, SE REALIZAN ESTUDIOS DE CITOMETRÍA DE FLUJO DE D.N.A., AUNADO A LOS MÉTODOS ANTES MENCIONADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA.

AL MISMO TIEMPO, SE REALIZAN ESTUDIOS PARA LA DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL CON TRATAMIENTOS DEL TIPO DE ALFA INTERFERON, CON RESULTADOS MUY PROMETEDORES. (6)

LAS HIPÓTESIS ESTABLECIDAS PARA EXPLICAR EL ORIGEN DE LA NEOPLASIA SON LAS TRES QUE, A CONTINUACIÓN, SE SEÑALAN:

1. TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA DE TEJIDOS QUE NORMALMENTE CONTIENEN CÉLULAS ENDOCRINAS MADURAS.
2. CÉLULAS ENDODÉRMICAS PRIMITIVAS CAPACES DE DIFERENCIARSE EN CÉLULAS E.C.
3. DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS PRIMITIVAS TOTIPOTENCIALES, SUSTENTADOS POR LA MEZCLA DE CÉLULAS DE MORFOLOGÍA NO ENDOCRINA.

HASTA 1988, SÓLO 5 CASOS DE INCIDENCIA FAMILIAR EN ESTE TIPO DE TUMORES SE HABÍAN REPORTADO. EN ESTA AÑO APARECIÓ UN ARTÍCULO DE YEATMAN T.J. Y COLABORADORES, CON UNA SERIE DE TRES CASOS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN DUODENO, EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO, CONSTITUYENDO EL SEXTO CASO REPORTADO EN LA LITERATURA. (7)

2.4. CLASIFICACIONES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

EN ESTE APARTADO SE EXPONDRÁN LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES QUE PRESENTAN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS, DESDE UN PUNTO DE VISTA PRÁCTICO Y QUE INTENTA SER DE MÁXIMA UTILIDAD, CONSIDERANDO LA FUNCIÓN Y LA MORFOLOGÍA DE LA NEOPLASIA.

2.4.1. EN RELACION A SU FUNCION

DE ACUERDO A SU FUNCIÓN, ENCONTRAMOS LA SIGUIENTE CLASIFICACIÓN: FUNCIONALES: EJEMPLO, ZOLLINGER, ELLISON, CUSHING.

NO FUNCIONALES: SIN PRODUCCIÓN DE NEUROPEPTIDOS O BIEN RELACIONADOS CON LA PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS INACTIVOS, DE RÁPIDA DEGRADACIÓN, O BIEN DE LIBERACIÓN INTERMITENTE, Y, EN ÚLTIMA INSTANCIA, DE PRODUCTO AÚN NO RECONOCIDO.

2.4.2. EN RELACION A SU IMAGEN HISTOPATOLOGICA

LOS CONCEPTOS PREVIAMENTE MENCIONADOS ORIGINARON LA CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR GOULD, ET.AL.:⁽⁸⁾

- TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS (CARCINOIDE).
CORRESPONDEN A LOS TUMORES CLASIFICADOS COMO CÉLULAS DE KULT-CHIZHY GRADO I, CON LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE NÚCLEOS OVALES, OCASIONALMENTE FUSIFORMES, AUSENCIA DE MITOSIS, CROMATINA GRANULAR FINA, NUCLEÓLO APENAS VISIBLE, HOMOGENEIDAD CELULAR, FALTA DE NECROSIS CELULAR INDIVIDUAL (APOPTOSIS) O DE GRUPO.
- CARCINOMA NEUROENDOCRINO BIEN DIFERENCIADO.
SE CARACTERIZAN POR UN PATRÓN DE CRECIMIENTO ORGANOIDE QUE RECUERDAN A LOS CARCINOIDES "CLÁSICOS O VERDADEROS", PERO AL MISMO TIEMPO MUESTRA PLEOMORFISMO, MITOSIS, NECROSIS E INVASIÓN VASCULAR, LO QUE PERMITE DIFERENCIARLO DE LOS CARCINOIDES CLÁSICOS.
CON FRECUENCIA EL TUMOR ES DE MAYORES DIMENSIONES.
- CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE DIFERENCIACIÓN INTERMEDIA.
SE REFIERE A LAS NEOPLASIAS CON CÉLULAS POLIGONALES Y FUSIFORMES, ABUNDANTE CITOPLASMA. EXISTEN PALISADAS PERIFÉRICAS, NÚCLEOS GRANDES Y MODERADAMENTE HIPERCROMÁTICOS. LAS MITOSIS SON ABUNDANTES Y LA NECROSIS PROMINENTE.

-CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS.

CONSISTEN EN TUMORES DE CÉLULAS DE 12-25 MICRAS, DISPUESTAS EN "HOJAS O MANTOS" NO CHESIVOS, ABUNDANTES MITOSIS, NECROSIS PROMINENTE Y FENÓMENO DE DESTRUCCIÓN CELULAR. SE IDENTIFICA AGRUPACIÓN CROMATÍNICA, NÚCLEOS DENSAMENTE HIPERCROMÁTICOS, CON ESCASO Y MAL DEFINIDO CITOPLASMA.

2.5. LOCALIZACIONES TUMORALES

EL USO DE LAS CLASIFICACIONES PREVIAMENTE ESTABLECIDAS, ORIGINA LA NECESIDAD DE MANEJAR LOS CONCEPTOS CAMBIANTES Y ESTADO ACTUAL POR LOCALIZACIÓN DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS.

2.5.1. LARINGE

LOS TUMORES CARCINOIDES EN ESTA LOCALIZACIÓN SON NEOPLASIAS EXTREMADAMENTE RARAS. UNA REVISIÓN DE LOS ARCHIVOS DE LA AFIP-OTR, DESDE 1940 A 1985, REVELÓ SÓLO DOS CASOS ACEPTABLES DE TUMORES CARCINOIDES TÍPICOS PRIMARIOS, A DIFERENCIA DE CATORCE CASOS DE CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN EL MISMO PERÍODO.

EN 1988, WENIG B.M. Y COLABORADORES, ESTUDIARON 54 CASOS DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO "MODERADAMENTE DIFERENCIADO", DEL INSTITUTO DE LAS FUERZAS ARMADAS DE PATOLOGÍA (AFIP-OTR).

TODOS LOS PACIENTES TUVIERON UNA HISTORIA DEFINIDA DE TABAQUISMO, ALGUNOS DE ELLOS TENÍAN ANTECEDENTES DE UN TUMOR PRIMARIO DISTANTE, OTROS TUVIERON TUMORES CONCOMITANTES O BIEN SUBSECUENTES. ESTOS INCLUÍAN ADENOCARCINOMAS DEL PULMÓN, MAMA, PRÓSTATA, MELANOMA, CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE CAVIDAD ORAL, MESOTELIOMAS Y CARCINOMAS DE CÉLULAS TRANSICIONALES DE LA VESIGA.

LA IMAGEN MACROSCÓPICA DE LOS TUMORES EN ESTE ESTUDIO FUE MUY VARIADA, DESCRITAS COMO POLIPODE, NODULAR, PEDUNCULADA, EXOFÍTICA, VERRUCOSA, FUGNANTE, PAPILOMATOSA, GRANULAR Y ERITEMATOSA. MUY FRECUENTEMENTE LA MUCOSA SE ENCONTRÓ INTACTO, Y EN RARAS OCASIONES PRESENTÓ ULCERACIÓN FOCAL (3 DE LOS 54 CASOS).⁽⁹⁾

EN LOS TUMORES N.E. DE DIFERENCIACIÓN INTERMEDIA, LOS FACTORES DE PEOR PRONÓSTICO FUERON LA PRESENCIA DE METASTASIS, AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, INVASIÓN VASCULAR SANGUÍNEA O LINFÁTICA.

EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN ES LA CIRUGÍA Y EL PRONÓSTICO EN ESTOS PACIENTES ES POBRE, GENERALMENTE MUEREN CON METASTASIS LOCREGIONALES LINFÁTICAS, A GLÁNDULA SUBMAXILAR, TIROIDES, ASÍ COMO METASTASIS DISTANTES.⁽¹⁰⁾

MILROY C.M., HACE NOTAR LA FRECUENTE METASTASIS DE ESTOS TUMORES A LA PIEL,⁽¹¹⁾ Y LACOURREYE, EN PARÍS, FRANCIA, REPORTA EL PRIMER CASO DE TUMOR SINCRÓNICO EN ARITENOIDES Y EN PÁNCREAS.⁽¹²⁾

LOCALIZACIONES Y DISTRIBUCIONES EN LARINGE⁽¹³⁾

	NÚMERO	PORCENTAJE
SITIO		
SUPRAGLOTIS	48	88
GLOTIS	3	6
SUBGLOTIS	2	4
LARINGE NO ESPECIFICADO	1	2
DISTRIBUCION		
SUPRAGLOTIS		
ARITENOIDES	18	
EPIGLOTIS	10	
BANDA VENTRICULAR	9	
ARIEPIGLOTIS	8	
SENO PIRIFORME	3	
GLOTIS		
CUERDA VOCAL	2	
COMISURA POSTERIOR	1	
SUBGLOTIS		
CRICOIDES POSTERIOR	1	
NO ESPECIFICADOS	1	

CUADRO No. 1

AFINIDAD TINTORIAL

	POSITIVO	PORCENTAJE
PAS Y PAS CON DIASTASA	31/34	91
MUCINA	7/41	17
FONTANA	2/32	6
ARGIROFILIA	40/40	100

CUADRO No. 2

2.5.1. LARINGE...

EN OCASIONES, EL TUMOR NEUROENDOCRINO ES TAN ATÍPICO QUE PUEDE REMEDAR AL CARCINOMA MEDULAR DE LA GLÁNDULA TIROIDES Y EXPRESAR, AL MISMO TIEMPO, METASTASIS. (14)

LA UTILIZACIÓN DE LA HISTOQUÍMICA ES DE SUMA UTILIDAD CUANDO LA NEOPLASIA ES POCO DIFERENCIADA, COMO EN EL CASO ANTERIOR, AFORTUNADAMENTE EL MAYOR PORCENTAJE DE TUMORES DEMUESTRA CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS QUE PERMITEN ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO ACERTADO, CON ESTABLECIMIENTO TERAPÉUTICO Y VALORACIÓN PRONÓSTICA TEMPRANA. (15)

PARA TERMINAR, ES IMPORTANTE SUBRAYAR QUE, OTRO ASPECTO A CONSIDERAR ES QUE NO DEBE DE SER ACEPTADO COMO UN DIAGNÓSTICO PRIMARIO UN TUMOR NEUROENDOCRINO MULTIFOCAL, SIN PRIMERO DESCARTAR LA EXISTENCIA DE UN TUMOR MEDULAR DE LA TIROIDES, POR LA NECESIDAD DE ESCRUTINIO FAMILIAR DE LA NEOPLASIA. (16)

2.5.2. TRAQUEA

AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, LOS DATOS CLÍNICOS OBTENIDOS NO PERMITEN CONSIDERAR, EN PRIMERA INSTANCIA, EL DIAGNÓSTICO DE UN TUMOR NEUROENDOCRINO, YA QUE EN ESTA LOCALIZACIÓN PUEDE MANIFESTARSE, INCLUSO, COMO UN CUADRO ASMÁTICO. (17)

CON EL ESTUDIO INTENCIONADO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS, EL INCREMENTO EN EL NÚMERO DE REPOTES Y LOCALIZACIONES, HA PERMITIDO UN MEJOR ENTENDIMIENTO DE LA NEOPLASIA Y EL ESTABLECIMIENTO DE CARACTERES HISTOPATOLÓGICOS DE IMPORTANCIA PRONÓSTICA.

LA LOCALIZACIÓN TRAQUEAL CONVIERTE AL TUMOR EN UNA NEOPLASIA RESECCABLE, SIN EMBARGO, LA EXTENSIÓN QUIRÚRGICA ES CONTROVERSIAL. EL PRONÓSTICO A LARGO TIEMPO DEBE ESTABLECERSE EN EL TIPO HISTOLÓGICO Y GRADO DE MALIGNIDAD, ASÍ COMO DE LA EXISTENCIA DE METASTASIS LOCOREGIONALES O DISTANTES. (18)

COMO UNA VARIANTE, SE HA DESCRITO LA OSIFICACION DISTRÓFICA EN CARCINOIDES TRAQUEOBRONQUIALES. (19)

LO QUE AQUÍ MENCIONADO APOYA LA HIPÓTESIS ESTABLECIDA, QUE PERMITE CONSIDERAR LA IMAGEN HISTOPATOLÓGICA CON UNA ADECUADA REVISIÓN CLÍNICA DE APOYO, COMO LOS FACTORES DE MAYOR CONSIDERACIÓN PARA UN MANEJO ADECUADO DE LA NOPLASIA.

2.5.3. PULMON Y BRONQUIO

FROHLICH, DESDE HACE MÁS DE CUARENTA AÑOS, OBSERVÓ CÉLULAS DE ASPECTO CLARO EN LAS MUCOSAS RESPIRATORIAS, A LAS QUE FEYTER LES DEMOSTRÓ REACCIÓN ARGIROFILA, SEÑALANDO QUE DERIVABAN DE LA SEGUNDA HOJA BLASTODÉRMICA Y LES ATRIBUYÓ UNA FUNCIÓN PARACRINA.

DE 1987 A LA FECHA, SE HAN IDENTIFICADO EN PULMONES NORMALES DIFERENTES NEUROTRANSMISORES COMO BOMBESINA, LEU-ENCEFALINA Y CALTITONINA. SÓLO ANORMALMENTE SE HA AISLADO ACTH,

EL PULMON ENDOCRINO ESTA CONSTITUIDO POR CELULAS NEUROENDOCRINAS AISLADAS Y POR CUERPOS NEUROEPITELIALES, SIENDO LAS PRIMERAS CON MUCHO, LAS MAS FRECUENTES, Y LOS ULTIMOS CARACTERIZADOS POR LA AGRUPACION DE VARIAS CELULAS NEUROENDOCRINAS. (20)

LA DISTRIBUCIÓN NORMAL CELULAR SE CARACTERIZA POR TENER POCAS CÉLULAS EN LOS BRONQUIOS INTRAPULMONARES, SIEMPRE DISPUESTAS EN LA PARTE BASAL. EN LOS BRONQUIOLOS SE IDENTIFICAN FÁCILMENTE LAS CÉLULAS DE CLARA, EN LOS BRONQUIOLOS RESPIRATORIOS ES EN DONDE SE IDENTIFICAN EN MAYOR NÚMERO Y DISMINUYEN DE NUEVO EN NÚMERO EN LOS CONDUCTOS ALVEOLARES, PERO AÚN ESTÁN PRESENTES.

CUANDO SE REALIZA EL ESTUDIO CITOLÓGICO DIRIGIDO, SE OBSERVA POCO CONTACTO DIRECTO, O NINGUNA RELACIÓN CON TERMINACIONES NERVIOSAS, LO QUE INDICA QUE EL ESTÍMULO LOCAL (PARACRINO) ES UNO DE LOS MÁS IMPORTANTES PARA SU FUNCIÓN. (21)

DESDE 1982, WHANG-PEN, ASOCIÓ ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS EN LOS TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS, Y TUMORES NEUROENDOCRINOS. ACTUALMENTE SUS HALLAZGOS INDICAN PÉRDIDA DE MATERIAL GENÉTICO (ANTIONCOGÉNES) EN LOS CROMOSOMAS 3 Y 13, ESTRUCTURALES, QUE EXPRESAN R.N.A., O BIEN DE AMBOS. (22)

ADemás, ESTUDIOS HISTOESPECTROFOTOMÉTICOS DEL DNA IDENTIFICAN AL CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS, COMO UN GRUPO ESPECIAL DE TUMORES QUE SE CARACTERIZA POR UN BAJO Y ALGUNAS VECES DIPOIDE CONTENIDO DE DNA, QUE OBTIAMENTE NO CORRELACIONA CON SU MALIGNIDAD. (23)

ASÍ MISMO, EXISTEN ESTUDIOS TAN INTERESANTES COMO LA DETERMINACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA Y POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA, DE LA NATURALEZA DEL COMPONENTE COLÁGENO TUMORAL, SEÑALANDO QUE LA COLÁGENA OBSER-

CADA EN LOS TUMORES ES DE TIPO III, A DIFERENCIA DE LA OBSERVADA EN CICATRICES POSTNEUMONIA Y PNEUMOSCLEROSIS, EN LOS QUE PREDOMINA LA COLÁGENA TIPO IV Y V. (24)

INCIDENCIA ANUAL ESTIMADA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN LOS ESTADOS UNIDOS.

TIPO TUMORAL	INCIDENCIA ANUAL
CA. DE CELS. PEQUEÑAS DE PULMÓN	37,500
CA. DE PULMÓN NO NEUROENDOCRINOS	13,500
CARCINOIDE	2,250
CA. DE CELS. PEQUEÑAS EXTRAPULMONAR	1,500

CUADRO NO. 3: NATIONAL INSTITUTE AND NAVAL HOSPITAL, BETHESDA. (25)

AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, CORRESPONDE A LA PROLIFERACIÓN CELULAR CON DIFERENCIACIÓN HACIA CÉLULAS DE KULTSCHITSKY, CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DE LA MUCOSA BRONQUIAL.

LOS TUMORES CARCINOIDES Y LOS DE CÉLULAS PEQUEÑAS, POCO DIFERENCIADOS DEL PULMÓN, PERTENECEN A LA MISMA FAMILIA DE APUDOMAS, LO QUE ORIGINA LA SOBREPOSICIÓN EN AMBAS ENTIDADES. POR ESTE MOTIVO, PALADUGU R.R. Y BENFIELD J.R. PROPUSIERON UNA CLASIFICACIÓN QUE INDICARA EL ESPECTRO DE SU AGRESIVIDAD, SUGIRIENDO LLAMAR: (26)

GRADO I AL TUMOR CARCINOIDE TÍPICO

GRADO II AL ATÍPICO

GRADO III AL TUMOR DE CELULAS PEQUEÑAS

ASÍ MISMO, LOS AUTORES DESTACAN EL CRECIMIENTO ENDOBRONQUIAL EN LOS GRADOS I Y II COMO UNA MASA LOBULADA (HASTA 14%), POCO DELIMITADA Y DE FÁCIL SANGRADO TUMORAL AL BIOPSIARLA. (27)

LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CON CAMBIANTES DE TUMOR Y DE UN CAMPO A OTRO, DEPENDIENDO DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN. (28) POR LO ANTERIOR, SE HACE HINCAPIÉ EN QUE ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO PRECISO POR GRADIFICACIÓN HISTOLÓGICA, REQUIERE DE MATERIAL ADECUADO EN CANTIDAD Y CALIDAD, ASÍ COMO DE INFORMACION DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS (TOMOGRÁFICOS, BIOPSIA ENDOSCÓPICA, POR ASPIRACIÓN O CITOLÓGICOS DE EXPECTORACIÓN).

*Histologic Criteria**

	Typical Carcinoids	Atypical Carcinoids	Small Cell Carcinoma
Growth pattern	Solid "organoid" trabecular, or in cords or nests	Similar to TC; focal dense cellularity	Solid sheets; focal pattern of trabeculae and cords; dense cellularity
Cells	Uniform appearance; small, round to polygonal cells with centrally placed regular nuclei, dispersed chromatin, prominent nucleoli and abundant cytoplasm (cells may be spindly in the minority of cases)	Nuclear and cytologic pleomorphism; small, polygonal to fusiform cells with hyperchromatic nuclei, coarse chromatin, prominent nucleoli and abundant cytoplasm	Fairly uniform appearance; small, round to polygonal or fusiform to spindle shaped cells, nuclei with dispersed chromatin or densely hyperchromatic, inconspicuous nucleoli, scant cytoplasm (crush artifact may be prominent)
Mitotic activity	Rare (less than one per one to two HPF)	Increased (greater than one per one to two HPF)	Often difficult to identify, but may be frequent
Necrosis	None	Frequent, may be associated with hemorrhage	Prominent; basophilic encrustation of blood vessels often present

*HPF, high power field.

CUADRO No. 4

TABLE DE CRITERIOS DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES PARA TUMORES DE
 CELULAS DE KULCHITZKY⁽²⁹⁾

MITOSIS	T.C.K. GRADO I	T.C.K. GRADO II
0-1/10 HPF*	100%	-
3-+/10 HPF	0%	93%
<u>NECROSIS</u>		
MACRO	0%	17%
MICRO	0%	75%
<u>PELOMOFRISMO</u>	RARO	FRECUENTE
PÉRDIDA REL.N/C.	ESCASA	ALTA
HIPERCROMASIA	ESCASA	MARCADA
PATRÓN CELULAR	ORDENADO	DESORGANIZADO
<u>TAMARO</u>		
RANGO	1-5cm.	1.6-6.5 cm.
MEDIA	1.5cm.	2.8cm.
<u>METASTASIS GANGIONARES</u> (INICIO)		
HILAR Y PERIBRONQUIAL	4.3%	46.3%
DISTANTES	NO	19.5%

(*HPF= SECO FUERTE)

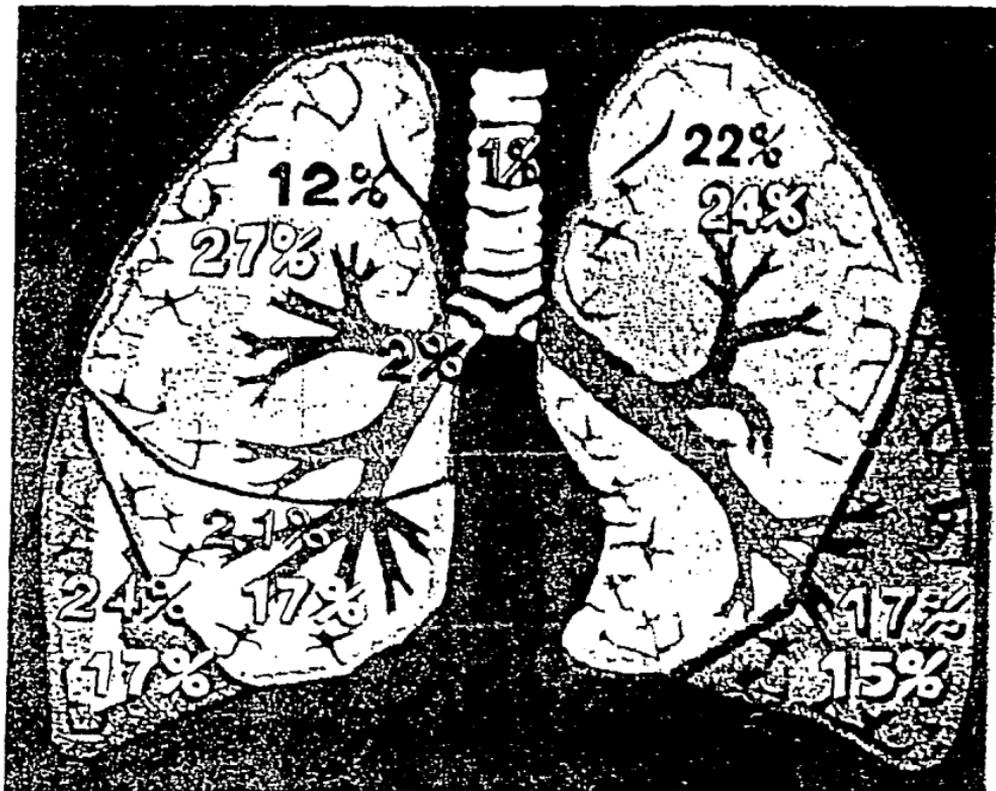
CUADRO No. 5

LA IMAGEN CITOLÓGICA DE MOLDEAMIENTO NUCLEAR, HIPERCROMATISMO, PLEOMORFISMO, MITOSIS, NECROSIS Y PÉRDIDA COMPLETA DEL CITOPLASMA OBSERVADOS EN EL TURMO GRADO III, PERMITEN DIFERENCIARLO DEL GRADO I, CARACTERIZADO POR NÚCLEOS OVALES Y, OCASIONALMENTE, FUSIFORMES, AUSENCIA DE MITOSIS, CROMATINA GRANULAR FINA, NUCLEÓLO APENAS VISIBLE, HOMOGENEIDAD CELULAR Y FALTA DE NECROSIS CELULAR INDIVIDUAL (APOPTOSIS) O DE GRUPO.

LA INFORMACIÓN CLÍNICA COMO EDAD DE INICIO, EL ANTECEDENTE DE TABAQUISMO Y EL CRECIMIENTO ENDOBRONQUIAL, SON BUENOS INDICADORES PARA ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO ADECUADO, YA QUE LOS TUMORES MAYORES DE 2.5 CM., EN PACIENTES FUMADORES MAYORES DE 64 AÑOS, CORRESPONDEN A TUMORES GRADO II-III; EN CAMBIO AQUÉLLOS NO RELACIONADOS AL TABACO, MENORES DE 2.5CM., EN PACIENTES MENORES DE 64 AÑOS, CON CRECIMIENTO ENDOBRONQUIAL, CORRESPONDEN AL GRADO I. (30)

Paladugu et al.

CUADRO No.6 : FRECUENCIAS
TUMORALES N.E.



Bronchopulmonary KCC-I (typical carcinoid, 115 patients [percentages in gray]) and KCC-II (atypical carcinoid, 41 patients [percentages in gray]). Tumor location in 156 patients.

2.5.3. PULMÓN Y...

LOS ESTUDIOS REALIZADOS DE CITOMETRÍA Y CUANTIFICACIÓN DE DNA PRESENTAN TAMBIÉN SOBREPOSICIÓN DE SUS VALORES EN LOS TRES GRADOS. (31)

PALADUGU CORRELACIONA EL GRADO TUMORAL CON LA LOCALIZACIÓN. (32)

POR LOCALIZACIÓN TUMORAL, LA CLASIFICACIÓN ESTANDARIZADA ES: CENTRAL, PERIFÉRICO Y ATÍPICO.

-CENTRAL. ES LA VARIANTE MAS COMÚN, SE PRESENTA COMO UNA MASA TUMORAL PREDOMINANTEMENTE INTRABRONQUIAL, SOLITARIA POLIPOIDE, PERO CON CARACTERÍSTICAS DE INVASIÓN DE LA PARED BRONQUIAL. SE ENCUENTRA RICAMENTE VASCULARIZADO, Y EN SU MAYORÍA SON NO PRODUCTORES DE NEUROPEPTIDOS. ALGUNOS DE ELLOS PRODUCEN SEROTONINA, ACTH, Y LOS MENOS SE ASOCIAN A ADENOMATOSIS ENDOCRINA MÚLTIPLE. AL IGUAL QUE EN LAS OTRAS LOCALIZACIONES, RECHAZA LA MUCOSA Y, OCASIONALMENTE, LA ULCERA. MICROSCÓPICAMENTE COMPARTE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PATRÓN CLÁSICO, TRABECULAR O FISTONEADO. MAS RARAMENTE SE PRESENTAN ÁREAS SÓLIDAS O PSEUDOPAPILARES. EL ESTROMA PUEDE SER ABUNDANTE E HIALINIZADO, CON O SIN FOCOS DE METAPLASIA.

LOS HALLAZGOS HISTOQUÍMICOS SEMAJAN A LOS DEL ESTÓMAGO Y DUODENO (ARGIROFILIA), Y DIFIEREN DE LOS DEL INTESTINO DISTAL Y APÉNDICE.

EL DIAGNÓSTICO PUEDE SER REALIZADO FÁCILMENTE CON LA IMAGEN HISTOLÓGICA POR BIOPSIA Y CITOLÓGICAMENTE CUANDO EL TUMOR HA ULCERADO LA MUCOSA.

LA SOBREVIDA EN EL CARCINOIDE CENTRAL ES EXCELENTE (82% A 10 AÑOS). (33)

CARCINOIDE CENTRAL ONCOCITIVO. VARIANTE POCO FRECUENTE CON CITOPLASMA ABUNDANTE EOSINÓFILO, CON LAS CARACTERÍSTICAS NUCLEARES DISTINTIVAS. EL COMPORTAMIENTO ES SIMILAR AL DEL CENTRAL YA DESCRITO. (34)

PERIFÉRICO: AQUÉLLOS ORIGINADOS HACIA LA PERIFERIA PULMONAR, MUY FRECUENTEMENTE POR DEBAJO DE LA PLEURA. TIENDEN A SER MÚLTIPLES, CONSERVANDO EL PATRÓN NODULAR MAL DELIMITADO. MICROSCÓPICAMENTE SE COMPONEN POR CÉLULAS FUSOCELULARES, CON PLEOMORFISMO ESCASO Y MITÓSIS OCASIONALES. EL ESTROMA PUEDE SER

2.5.3. PULMÓN Y...

PROMINENTE, CON O SIN PRESENCIA DE MATERIAL AMILOIDE Y EL PROGNÓSTICO ES EXCELENTE, CURADO POR LOBECTOMÍA (POR LA MULTIPLICIDAD)

TUMORCILLO. CORRESPONDE A PROLIFERACIONES HIPERPLÁSICAS CELULARES DE CARACTERÍSTICAS NEUROENDOCRINAS, ALGUNAS VECES ASOCIADOS A CARCINOIDES PERIFÉRICOS DE COMPORTAMIENTO BENIGNOS, Y, CON MUCHA FRECUENCIA, ASOCIADAS TAMBIÉN A BRONQUIECTASIAS. (35)

ATÍPICO. CLÍNICAMENTE LA ÚNICA DIFERENCIA ES SU EDAD DE PRESENTACIÓN MÁS TARDÍA (59 AÑOS VS. 49 DEL TÍPICO). AQUELLOS TUMORES CON PLEOMORFISMO, HIPERCROMATISMO, MITOSIS, NECROSIS CELULAR INDIVIDUAL (APOPTOSIS) O DE GRUPO EN PRESENCIA DE UN PATRÓN CARCINOIDE RECONOCIBLE. (36)

LA INCIDENCIA EN METASTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS ES CASI DE 70%. (37)

EN BASE AL ORIGEN DE UNA MISMA CÉLULA, PERO UN COMPORTAMIENTO COMPLETAMENTE DIFERENTE, DE ACUERDO AL GRADO DE DIFERENCIACIÓN, LA CONDUCTA TERAPÉUTICA NO HA PODIDO SER DEFINIDA EN FORMA ADECUADA, PERMANECIENDO HASTA LA ACTUALIDAD CONTROVERSIS COMO LAS QUE SE MENCIONAN:

- ¿LA RESECCIÓN TUMORAL DEBE SER AMPLIA O CONSERVADORA?
- ¿DEBE O NO RESECARSE UN TUMOR GRADO III?
- ¿DEBE DARSE QUIMIOTERAPIA A LOS TUMORES GRADO III?
- ¿DIFERENCIAS DIAGNÓSTICAS HISTOLÓGICAS CLARAS ENTRE LOS TUMORES GRADO II Y III?

EL COMPORTAMIENTO TUMORAL EN SU ESTUDIO CLÍNICO, HA PERMITIDO DESARROLLAR MARCADORES TUMORALES COMO LA TIMIDINQUINASA SÉRICA, COMO MÁS FUERTE MARCADORES PARA EL ESTADIO Y EL ANTÍGENO POLIPEPTIDO TISULAR, ACTUALMENTE DE LOS MÁS RELACIONADOS CON LA SOBREVIDA; SIN EMBARGO, PARA LOS PROPÓSITOS DE ESTA TESIS, NO SE PROFUNDIZARÁ EN ELLOS. (39)

COSIMO LEQUAGLIE Y CARLO PATRIARCA, EN EL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER, EN MILÁN, MANIFIESTAN, A TRAVÉS DE SU EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS, LA NECESIDAD DE IDENTIFICAR LAS CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS EN ESTE TIPO DE TUMORES, PARA PODER IDENTIFICAR EN FORMA ADECUADA AL CARCINOMA NEUROENDOCRINO BIEN DIFERENCIADO DE

LOS CARCINOMAS DE CELULAS PEQUEÑAS Y DEL CARCINOIDE, ELLOS CON UN PORCENTAJE TAN ALTO DE ERROR COMO 12 DE 19 CASOS. (40)

CON EL CONCEPTO DE QUE LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS SE CARACTERIZAN POR SU CRECIMIENTO RÁPIDO Y SU ALTO POTENCIAL PARA METASTATIZAR EN FORMA TEMPRANA, HAN TRATADO DE FOCALIZARLO CON UNA NUEVA CLASIFICACIÓN: (41)

-DEFINICION DE ENFERMEDAD LIMITADA:

CUANDO ESTÁ CONFINADA AL HEMITÓRAX, GANGLIOS MEDIASTINALES Y SUPRACLAVICULARES, CAPAZ DE SER ALCANZADO SÓLO POR RADIOTERAPIA SIMPLE.

-DEFINICION DE ENFERMEDAD EXTENDIDA:

CUANDO EXISTE EXPANSIÓN MÁS ALLÁ DE LOS SITIOS MENCIONADOS.

AUN CON ESTAS NUEVAS DEFINICIONES DEL CARCINOMA NEUROENDOCRINO, LA SOBREVIDA A LARGO PLAZO NO ES MODIFICADA, LO QUE PERMITE CONCLUIR QUE LOS CRITERIOS DE MAYOR IMPORTANCIA PARA LA CURACIÓN Y PRONÓSTICO SON LOS HISTOPATOLÓGICOS, Y DE ÉSTOS ES EL MOTIVO DE ESTA TESIS, CON LA QUE SE INTENTA DEMOSTRAR QUE LAS TINCIONES RUTINARIAS A LAS QUE TIENE ACCESO UN PATÓLOGO GENERAL, COMO SON HÛE, FONTANA MASSON, GIEMSA Y GRIMELIUS, SON SUFICIENTES PARA ESTABLECER SU DIANÓSTICO EN FORMA ADECUADA.

ADEMÁS DE LO ANTERIOR, GOULD RECLASIFICÓ A LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS COMO: (42)

-BIEN DIFERENCIADOS (CARCINOIDE)

-CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS

NEUROENDOCRINOS (DE PRONÓSTICO DEPENDIENTE DE LA DIFERENCIA CELULAR)

COMO DATO CURIOSO, HA INTENTADO ESTABLECERSE UNA RELACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS HERPES ZOSTER CON UNA MEJOR SOBREVIDA DEL PACIENTE, SIN EMBARGO, ESTA ASOCIACIÓN ES DEBIDA A QUE LA INFECCIÓN SE PRESENTA PORQUE EL PACIENTE VIVE LO SUFICIENTE PARA PODER DESARROLLAR LA INFECCIÓN HERPÉTICA, EN ABSOLUTO RELACIONADO CON LA CÉLULA NEOPLÁSICA, GRADO DE DIFERENCIACIÓN, ESTADÍO O TIPO DE TRATAMIENTO. (43)

2.5.3. PULMÓN Y...

LA EXPRESIÓN DE MARCADORES NEUROENDOCRINOS SE HA DEMOSTRADO EN TUMORES CON MORFOLOGÍA DIFERENTE A LA NEUROENDOCRINA, COMO EN EL ADENOCARCINOMA Y EL CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES, QUE OBLIGAN A PENSAR QUE SON ORIGINADOS EN CÉLULAS TALLO CON POTENCIALIDAD PARA DIFERENCIARSE EN DOS O MÁS LÍNEAS. (44)

LO ANTERIOR ES DE SUMA IMPORTANCIA, PORQUE EXISTEN TUMORES CON IMÁGENES HISTOPATOLÓGICAS MIXTAS, ES DECIR, QUE EXPRESAN IMÁGENES GLANDULARES Y ENDOCRINAS AL MISMO TIEMPO, DENOMINADOS CARCINOMAS AMFICRINOS. (45)

LOS ESTUDIOS RADIOLÓGICOS Y ENDOSCÓPICOS EN ESTE TIPO DE TUMORES, SON DE GRAN UTILIDAD PARA ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO ADECUADO, POR LAS CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO TUMORAL Y DE LA EXTENSIÓN (ENFERMEDAD LOCALIZADA O EXTENDIDA). (46)

LOS ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS PREOPERATORIOS A UTILIZAR SON:

- CITOLOGÍA DE ESPUTO.
- BIOPSIA Y CEPILLADO ENDOBRONQUIAL.
- BIOPSIA POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA.
- MEDIASTINOSCOPIA Y PLEUROSCOPIA.

LOS ESTUDIOS ARRIBA MENCIONADOS PERMITEN ESTABLECER EL ORIGEN NEUROENDOCRINO, PERO DEBIDO A LA SOBREPOSICIÓN DE LOS GRADOS HISTOPATOLÓGICOS, EL DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN COMPROMETE AL GRUPO DE MÉDICOS TRATANTES, (CLÍNICO, ENDOSCOPISTA, RADIÓLOGO Y PATÓLOGO). (47)

ANÁLISIS MULTIFACTORIAL DE CARCINOIDES BRONCOPULMONARES

CARACTERÍSTICA	NIVEL	Nº. PACIENTES	PORCIENTO
DEMOGRÁFICOS			
AÑO DIAGNÓSTICO	1973-76	31	24.2
	77-80	38	29.7
	81-84	59	46.1
SEXO	F	79	52.3
	M	72	47.7
RAZA	BLANCA	140	93.3
	NEGRA	10	6.7
EDAD	0-39	33	21.8
	40-49	12	7.9
	50-59	28	18.5-
	60-69	48	31.8-
	70-79	26	17.2-
	80 +	4	2.6
ESTADO MARITAL	CASADO	101	68.2
	SOLTERO	47	31.8
TUMOR			
SITIO	LÓBULO	115	72.6
	OTRO	36	23.8
ESTADIO	LOCAL	96	65.8
	REGIONAL	33	22.6
	DISTAL	17	11.6
EVOLUCIÓN DEL TUMOR			
SOBREVIDA	ÚNICO	136	90.1
	+2	15	9.9
CAUSA DE MUERTE	CÁNCER	21	55.3
	OTRAS	17	44.7

2.5.3. PULMÓN Y

EL ANÁLISIS DEMOGRÁFICO MOSTRÓ A LA EDAD COMO ÚNICO FACTOR RELACIONADO CON EL PRONÓSTICO. EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES, LA DISEMINACIÓN FUE LA DE MAYOR IMPORTANCIA, CON POCAS INFLUENCIAS LA AFECCIÓN REGIONAL PARA LA SOBREVIVENCIA A LARGO PLAZO.

2.5.4. INTESTINO

CON LA FINALIDAD DE CONOCER LA IMPORTANCIA DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO (SNE), EN ESTA LOCALIZACIÓN SE REALIZA EL SIGUIENTE ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN, Y SE MENCIONAN LAS FUNCIONES DEL MISMO.

2.5.4.1. DISEÑO NEUROENDOCRINO DEL INTESTINO⁽⁴⁹⁾

EL S.N.E. ES EL REGULADOR DOMINANTE DE LA FUNCIÓN INTESTINAL, A TRAVÉS DE LA ACCIÓN DE NEUROTRANSMISORES PEPTÍDICOS Y NO PEPTÍDICOS. AL MISMO TIEMPO, TIENE A SU CARGO MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA, RESPUESTAS INMUNES Y FUNCIONES ESFINTERIANAS.

EMBRIOLÓGICAMENTE, LAS NEURONAS ENTÉRICAS DERIVAN DE LA CRESTA NEURAL Y EMIGRAN AL INTESTINO POR EL NERVIOS VAGO, PARA, FINALMENTE, CONSTITUIR 80-100 MILLONES DE NEURONAS QUE SE ENCUENTRAN INTERCONECTADAS EN FORMA DE RED COMPLEJA.

FUNCIONALMENTE, LAS NEURONAS INTESTINALES PUEDEN SER CLASIFICADAS EN CUATRO:

MOTORAS

SECRETORAS

SENSORIALES (MECANORECEPTORAS, QUÍMICO, OSMO, TERMO, GLUCO Y AMINOÁCIDO-RECEPTORAS)

INTERNEURONAS DE COMUNICACIÓN.

DE ACUERDO A LOS NEUROTRANSMISORES, SE CLASIFICAN EN:

COLINÉRGICAS

ADRENÉRGICAS

GABA-ÉRGICAS

PEPTIDÉRGICAS

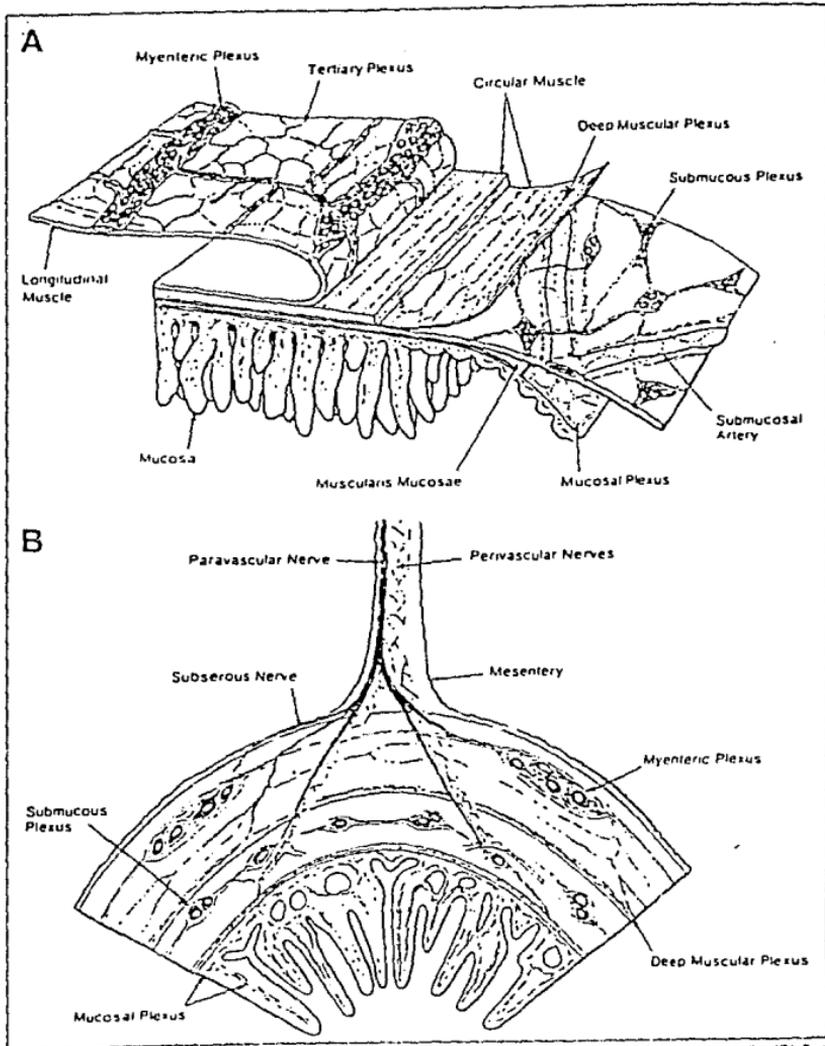


Figure 1. Diagrammatic representation of enteric plexuses as seen in whole mounts of intestine (A) and in transverse section (B). Two major plexuses are present, the myenteric or Auerbach's plexus lying between the circular and longitudinal smooth muscle and the submucosal, or Meissner's plexus.

Peptidergic Neurons of the Gut

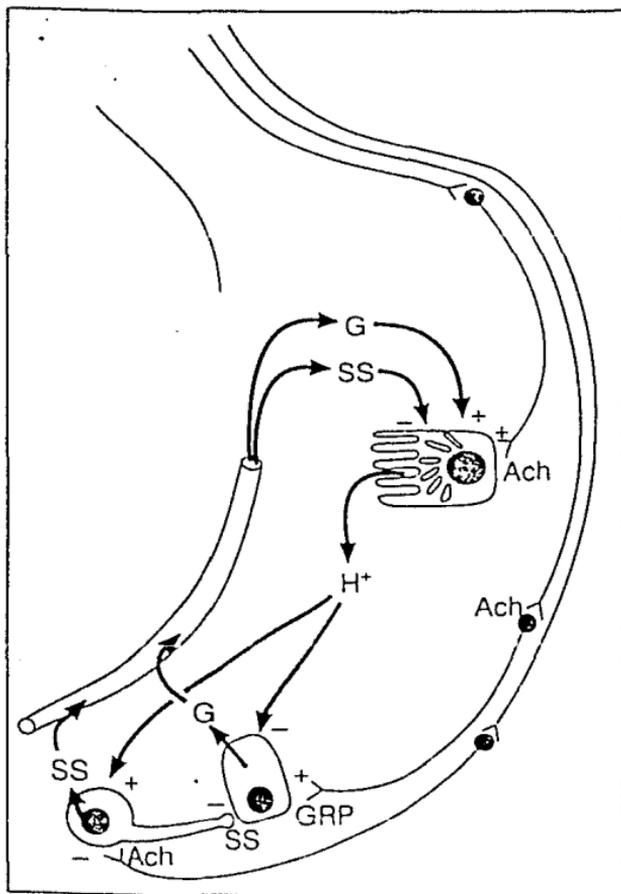
Type of Neuron	Example of Effector Action
Motor neurons	
1. Vasoactive intestinal peptide	Descending intestinal relaxation Relaxation of all gastrointestinal sphincters
2. Substance P	Intestinal contraction
3. Cholecystokinin	Inhibition of gastric emptying
4. Somatostatin	Inhibition of intestinal motility
5. Neurensin	Relaxation of circular smooth muscle
5. Enkephalin	Intestinal relaxation Pyloric contraction Intestinal contraction
5. Galanin	
Vasomotor neurons	
1. Vasoactive intestinal peptide	Vasodilation
2. Calcitonin gene-related peptide	Vasodilation
3. Substance P	Vasodilation
4. Opiates	Vasodilation
5. Neuropeptide Y	Vasoconstriction
Secretory neurons	
1. Gastrin-releasing peptide	Release of gastrin
2. Calcitonin gene-related peptide	Release of somatostatin
3. Somatostatin	Inhibition of acid, pancreatic, intestinal, and endocrine secretion
4. Vasoactive intestinal peptide	Stimulation of pancreatic and intestinal secretion
5. Substance P	Inhibition of acid secretion Stimulation of pepsin secretion
6. Neuropeptide Y	Inhibition of pancreatic secretion
7. Galanin	Inhibition of pancreatic secretion
Sensory neurons	
1. Calcitonin gene-related peptide	
2. Substance P	

2.5.4.1. DISEÑO...

ALGUNAS DE ELLAS COMPARTEN NEUROTRANSMISORES, SIN EMBARGO, NO SE CONOCE QUÉ MOTIVA LA LIBERACIÓN DE UNO O DE OTRO.

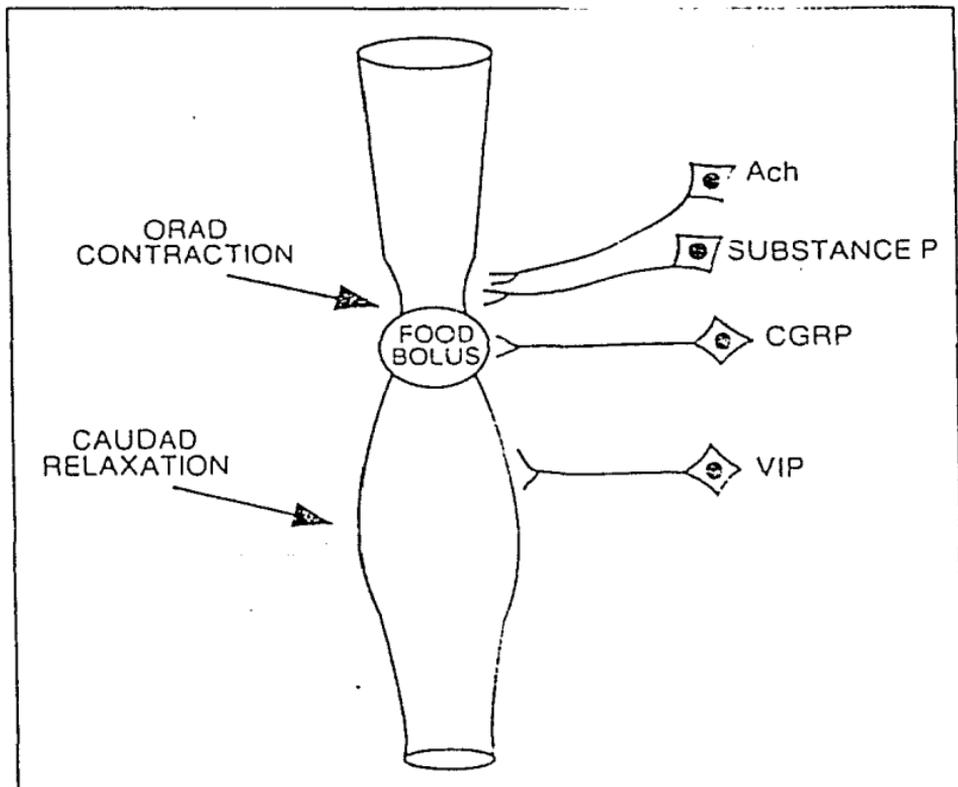
2.5.4.2. FUNCIONES DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO INTESTINAL

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN: EJEMPLIFICADO CON EL CONTROL DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS PARIETALES. (50)



REGULACION DE LA SECRECION DE CELULAS PARIETALES H⁺. LA ESTIMULACION VAGAL COLINERGICA DIRECTAMENTE CAUSA SECRECION H⁺ DE LAS CELULAS PARIETALES, E INDIRECTAMENTE, POR LIBERACION DE GASTRINA DE LAS CELULAS G ANTRALES.

Ach=acetilcolina, H⁺= ion hidrógeno, G= gastrina, SS=somatostatina, GRP= péptido liberador de gastrina.

REGULACION DE LA MOTILIDAD⁽⁵¹⁾

51. REFLEJO PERISTALTICO. La peristalsis en el intestino se desarrolla por medio de un reflejo dual: CRAL, através de acetilcolina y substancia P, y CAUDAL, que es una relajación mediada por VIP.

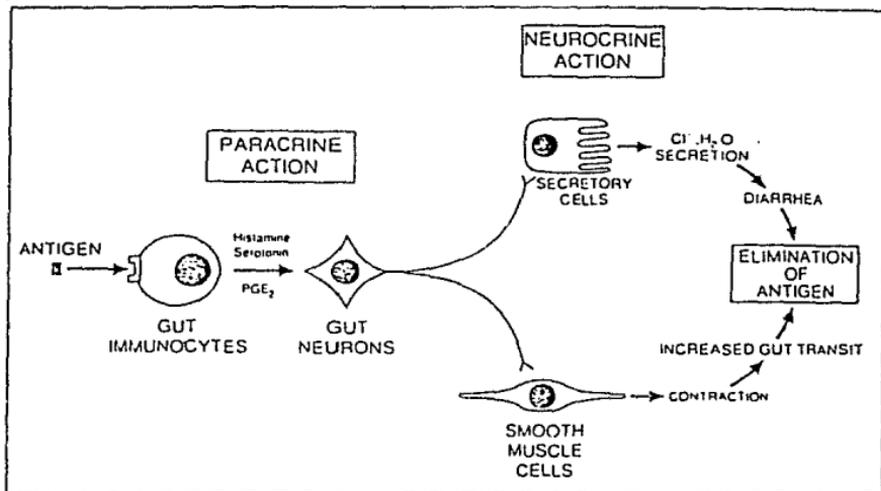
2.5.4.2. FUNCIONES DEL...

REGULACION DE LA ONDA LLAMADA "COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO INTERDIGESTIVO": INICIADA EN EL EXTREMO PROXIMAL DE LA CURVATURA GASTRICA MAYOR, CON CUATRO FASES RECONOCIBLES, MEDIADA POR LA MOTILINA E INTERRUPTIDA POR EL ALIMENTO.

REGULACION DEL VACIAMIENTO GASTRICO, DE LA CONTRACCION VESICULAR Y DE LOS ESFINTERES: A TRAVES DE LOS NEUROTRANSMISORES V.I.P., COLECISTOCININA Y GLUCAGON.

FUNCIONES DE DEFENSA DE MUCOSAS: A TRAVES DE PEPTIDOS LIBERADORES DE CALCITONINA.

MODULACION DE LA RESPUESTA INMUNE INTESTINAL: LAS CELULAS REACTIVAS LIBERAN AGENTES PARACRINOS (HISTAMINA, 5-OH TRIPTAMINA), CON ACTIVACION EPITELIAL O MUSCULAR LISA, PARA DILUIR, INACTIVAR Y ELIMINAR EL ANTIGENO.



MODULACION INMUNE DE LA FUNCION INTESTINAL.

La presencia del antígeno adecuado, se inicia una cascada de eventos que conduce a la dilución y eliminación de la sustancia nociva. A través de la acción paracrina, los inmunocitos estimulan a las neuronas entericas.

2.5.5. ESOFAGO

EL TUMOR CARCINOIDE EN EL ESÓFAGO ES UNA NEOPLASIA SUMAMENTE RARA, ORIGINADA EN CÉLULAS NEUROENDOCRINAS PROPIAS DE LA MUCOSA, YA DESCRITAS PREVIAMENTE POR TATEISHI R. Y TANIGUCHI H., DESDE 1974. ESTA ENTIDAD DEBE SEPARARSE DE LA CONTRAPARTE MALIGNA AGRESIVA DEL MISMO ORIGEN, CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS, EN QUE LA CÉLULA, PATRÓN CELULAR Y PRONÓSTICO, ES EL MISMO QUE PARA LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GRADO III. (52)

2.5.6. ESTOMAGO

EN ESTA LOCALIZACIÓN, EL TUMOR SE CARACTERIZA POR SU ORIGEN PARIETAL, CON RECHAZAMIENTO DE LA MUCOSA, POR ESTAR BIEN DEFINIDO Y POR SER PEQUEÑO. CON FRECUENCIA ESTOS TUMORES SON MÚLTIPLES, DE LOCALIZACIÓN GÁSTRICA O BIEN GÁSTRICA Y DUODENAL, Y ALGUNOS DE ELLOS SE EXPRESAN COMO "TUMORCILLOS" (CONCEPTO YA REFERIDO EN TUMORES PULMONARES) MÚLTIPLES, DE LOCALIZACIÓN FÚNDICA Y ANTRAL.

LOS TUMORES CARCINOIDES Y "TUMORCILLOS" EN ESTA LOCALIZACIÓN EXHIBEN PATRONES TRABECULARES O MICROGLANDULARES Y MÁS RARAMENTE, INSULAR, CON UNA REACCIÓN DEMOSPLÁSICA FIBROSA, VARIABLE CARACTERÍSTICA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DE LOCALIZACIÓN GASTROINTESTINAL, CON CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE TUMORES GRADO I (CARCINOIDE) O GRADO II ("ATÍPICOS"). (53)

EL RANGO DE CRECIMIENTO ES MUY LENTO Y LAS METASTASIS SE CIRCUNSCRIBEN A LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES Y AL HÍGADO, AÚN ASÍ, POR LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA NEOPLASIA, CUANDO SE ENCUENTRA EN GRADO I NO SE ALTERA LA BUENA SOBREVIDA. (54)

CON BASTANTE FRECUENCIA, ESTOS TUMORES SE ACOMPAÑAN DE GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA, CON METAPLASIA INTESTINAL ANTRAL O FÚNDICA. EXISTE UNA RELACIÓN BIEN ESTABLECIDA ENTRE LA METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA Y EL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO Y, RECIENTEMENTE, SE ESTABLECIÓ LA RELACIÓN DE ESTA METAPLASIA CON EL TUMOR NEUROENDOCRINO, AL ENCONTRARSE EN ALTA PROMINENCIA EN LOS TUMORES ESTUDIADOS POR MENDELSON, DE LA MONTE Y COLABORADORES. (55)

EN ESTE AMPLIO ESPECTRO DE CAMBIOS DE LA MUCOSA GÁSTRICA, ENCONTRAMOS EN FORMA AGREGADA, HIPERPLASIA DE CÉLULAS ENDOCRINAS ARGIROFÍLICAS, LO QUE SUGIERE UNA PROGRESIÓN HISTOGENÉTICA DE HIPER-

2.5.6. ESTÓMAGO...

PLASIADE CÉLULAS ENDOCRINAS O NEOPLASIA, EXPRESADA COMO "TUMORES MÚLTIPLES" O TUMORES GRADO I O II. ESTOS CAMBIOS NO ESTÁN RESTRINGIDOS A PACIENTES PORTADORES DE "ANEMIA PERNICIOSA", COMO LO DOCUMENTARON BORCH, ET.AL., HARVEY R.F., ET. AL.

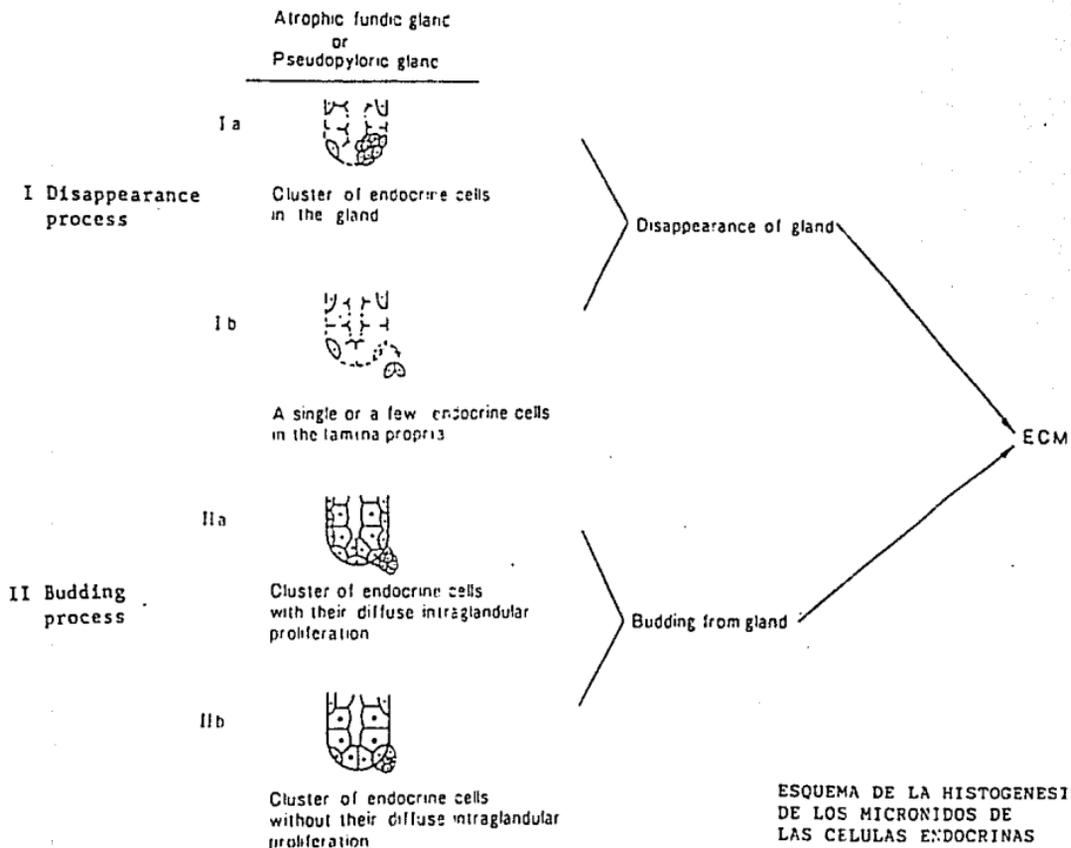
RECIENTEMENTE SE HA ESTABLECIDO EL CONCEPTO DE MICROCARCINOIDE ("MICRONIDOS DE CELULAS ENDOCRINAS"), SIN LLEGAR A DEFINIR AÚN UNA ENTIDAD ESPECÍFICA, DE DIMENSIONES O PATRÓN HISTOLÓGICO; PERO ÍNTIMAMENTE LIGADO A LA GASTRITIS FÚNDICA E HIPERGASTRINEMIA. ITSUNO Y COLABORADORES HAN ESTABLECIDO PARÁMETROS PROVISIONALES QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN, ASÍ COMO SU POSTULACIÓN DE DOS PROBABLES ORÍGENES: (56)

MICROCARCINOIDE:

PARAMETROS

- MICRONIDOS DE CÉLULAS E.C. QUE MIDAN MÁS DE 0.1 MM.
- MICRONIDOS QUE PUEDEN SER MENORES DE 0.1 MM., PERO QUE ESTÉN INFILTRANDO LA MUSCULARIS MUCOSA O SUBMUCOSA.
- MICRONIDOS QUE PUEDEN SER MENORES DE 0.1 MM., PERO QUE TENGAN ATIPIA CELULAR.

MULTIPLE CARCINOIDS AND ECM OF STOMACH · *Itsuno et al.*



LA EVOLUCIÓN DE ESTOS MICRONIDOS CELULARES ES TODAVÍA INCIERTA, ASÍ COMO SU TRATAMIENTO. (57)

LA PRESENCIA DE MICROCARCINOIDES O DE HIPERPLASIA DE CÉLULAS ENTEROCROMAFINES ESTÁ DESCRITA ASOCIADA A ECTASIA VASCULAR ANTRAL E HIPOTÉTICAMENTE SE SUGIERE COMO UNA DE SUS CAUSAS. (58)

TODO LO ANTES MENCIONADO, ASÍ COMO LAS POSTULACIONES HIPOTÉTICAS QUE SE REALIZAN, SE BASAN EN EL DISEÑO ENTEROENDOCRINO DEL INTESTINO. (59) ESPECÍFICAMENTE ORIGEN, LOCALIZACIÓN, FUNCIÓN Y ALTERACIONES FUNCIONALES ESPERADAS. ESTO EXPLICA LOS ARTÍCULOS QUE DESCRIBEN EL INCREMENTO DE RIESGO POTENCIAL, CUANDO SE ADMINISTREN ANTIÁCIDOS, CON O SIN ASOCIACIÓN BACTERIANA. (60)

LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON CURSAN CON HIPERGASTRINEMIA MARCADA, INCREMENTO DE CÉLULAS ENTEROCROMAFINES Y CÉLULAS SIMILARES A ÉSTAS; PROLIFERACIONES QUE VARÍAN DE SIMPLE HIPERPLASIA A TUMORES CARCINOIDES, SIENDO ESTOS ÚLTIMOS MÁS RAROS. (61)

POR ORIGINARSE EN CÉLULAS ENDÓCRINAS CON TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA EL ESPECTRO HISTOLÓGICO DE DIFERENCIACIÓN SERÁ DEPENDIENTE DE LA ALTERACIÓN CROMOSÓMICA, PUDIENDO PRESENTARSE NEOPLASIAS CON GRADOS I, II Y III, CON SOBREPOSICIÓN Y MEZCLA, VARIANDO DE TUMOR A TUMOR, Y DE CAMPO A CAMPO.

LOS TUMORES CARCINOIDES GÁSTRICOS PRESENTAN INTENSA ARGIROFILIA Y SON ARGENTAFINES NEGATIVOS. SIN EMBARGO, NO TODOS SON POSITIVOS A LA TINCIÓN DE GRIMELIUS (40-100% DE RANGO), POR LO QUE UN RESULTADO NEGATIVO DE LA MISMA NO EXCLUYE EL ORIGEN NEUROENDOCRINO.

NO PUEDE DEJAR DE MENCIONARSE QUE ALGUNOS ADENOCARCINOMAS DEL ESTÓMAGO PRESENTAN ARGIROFILIA CELULAR AISLADA, LO QUE INDICA EL GRADO DE INDIFERENCIACIÓN CELULAR, CON EXPRESIÓN ABERRANTE EN SU LÍNEA CELULAR, Y POSITIVIDAD PARA LAS TINCCIONES DE GRIMELIUS, Y GRANULOS ULTRAESTRUCTURALES. ESTOS TUMORES EXHIBEN AUN FOCALMENTE PATRONES DE CRECIMIENTO TRABECULAR, MICROGLANDULAR O INSULAR, CON DEMOPLASIA FIBROSA DEL ESTROMA (ESCLEROSIS) LO QUE PERMITE IDENTIFICARLOS EN FORMA ADECUADA CON TINCCIONES RUTINARIAS, PERO CON MATERIAL DE ESTUDIO ADECUADO. CON RESPECTO DEL PRONÓSTICO DE LESIONES SIMILARES, NO DEFENDERÁ DE ESTUDIOS ULTRAESTRUCTURA-

LES O INMUNOHISTOQUÍMICOS, SINO DE CONOCIMIENTO DE EXTENSIÓN, GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL ADENOCARCINOMA Y DE LA EXPRESIÓN NEUROENDOCRINA. (62)

ANTES DE TERMINAR DE MENCIONAR ALGUNOS DE LOS CONCEPTOS DEL TUMOR EN ESTA LOCALIZACIÓN, DEBE MENCIONARSE COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL LA "HIPERPLASIA PRIMARIA DE CÉLULAS G", EN QUE EXISTE UN AUMENTO DE LAS CÉLULAS "G", Y SE ACOMPAÑA DE UN SÍNDROME ULCEROGÉNICO, CON POSIBILIDAD DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y ENDOSCÓPICO POR EXCLUSIÓN.

2.5.7. DUODENO Y REGION PERIAMPULAR

LOS CARCINOIDES EN ESTA LOCALIZACIÓN SON SUMAMENTE RAROS, GENERALMENTE SON DIAGNOSTICADOS ACCIDENTALMENTE POR ENDOSCOPIAS, Y AQUELLOS GRADO I, AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, SON DE CRECIMIENTO LENTO Y COMPORTAMIENTO "RELATIVAMENTE BENIGNO", LO QUE PERMITE SUGERIR MANEJO CONSERVADOR.

WARREN MENCIONA UNA INCIDENCIA MÁXIMA EN LA PRIMERA PORCIÓN (57%), MENOR EN LA REGIÓN PERIAMPULAR (23%) Y SÓLO 3% EN LA TERCERA PORCIÓN.

LA MAYORÍA DE LOS CARCINOIDES DUODENALES SON ASINTOMÁTICOS, LO QUE EXPLICA SU RETARDO EN EL DIAGNÓSTICO, SIN EMBARGO, EN OCASIONES, SE EXPRESAN POR OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA BILIAR, CUANDO SE PRESENTAN EN LA REGIÓN PERIAMPULAR, COMO EL CASO REVISADO POR JONES M.A. Y COLABORADORES, CON DILATACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA VÍA BILIAR COMÚN. (63)

LAS LESIONES SON GENERALMENTE DESCRITAS COMO NÓDULOS SUBMUCOSOS (0.5-2CM.), AMARILLENOS O NARANJAS, QUE RESPATAN LA MUCOSA. A PESAR DE SU CRECIMIENTO TAN LENTO, EN FORMA TARDÍA INVADEN Y METASTATIZAN, ESTO ÚLTIMO CORRELACIONA DIRECTAMENTE CON EL TAMAÑO DE LA LESIÓN PRIMARIA: SÓLO 6-7% DE LOS TUMORES MENORES DE 1 CM. METASTATIZAN, EN COMPARACIÓN CON EL 70-77% DE AQUELLOS CON DIÁMETRO DE 2 CM. O MÁS. LESIONES CON DIÁMETRO DE 1-2 CM. SE ASOCIAN A METASTASIS EN 27-33%.

LOS PATRONES DE CRECIMIENTO CELULAR SON LOS DESCRITOS PARA LOS TUMORES GRADO I; SIN EMBARGO, PUEDEN PRESENTARSE CON EXPRESIÓN

2.5.7. DUODENO Y...

DE LÍNEA EPITELIAL MARCADA, LO QUE ORIGINA DENOMINACIONES COMO "TUMOR ADENOCARCINOIDE", EN QUE EL PRONÓSTICO EN TÉRMINOS GENERALES ES INTERMEDIO ENTRE EL CARCINOIDE CLÁSICO DE COMPORTAMIENTO INDOLENTE Y EL ADENOCARCINOMA DE COMPORTAMIENTO AGRESIVO.

LA INVASIÓN A LA CAPA MUSCULAR, Y EL TAMAÑO DE 2 CM, O MÁS, SE ASOCIAN A MAL PRONÓSTICO Y REQUIEREN DE CIRUGÍA RADICAL.

EL RANGO DE SOBREVIDA A 5 AÑOS ES DE 64%, EN AUSENCIA DE METÁSTASIS, Y DE 25% CUANDO YA EXISTE METÁSTASIS. (64)

2.5.8. INTESTINO DELGADO

LA FRECUENCIA PROPORCIONAL EN ESTA LOCALIZACIÓN ES MUY ALTA, YA QUE AQUÍ CORRESPONDE A UN TERCIO DE TODOS LOS TUMORES NECPLÁSICOS. LA MAYORÍA SE LOCALIZAN EN EL ILEÓN, FRECUENTEMENTE SON MÚLTIPLES (15-35%), CON O SIN ASOCIACIÓN A UN SEGUNDO PRIMARIO NEUROENDOCRINO O NO.

EN OCASIONES PUEDE ASOCIARSE A ANGIODISPLASIA (65) Y CON FRECUENCIA SE EXPRESA EN FORMA DE SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO. (65)

AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES INTESTINALES, EL TUMOR COMPRENDE EL ESPESOR DE LA PARED Y RECHAZA LA MUCOSA QUE SE ENCUENTRA INTACTA. EL GRUPO DE ÁGRANOVICH, ÁNDERSON Y COLABORADORES, EN EL INSTITUTO DE AGENCIA DE CÁNCER, COLUMBIA BRITÁNICA, EXTRAPOLARON LA CLASIFICACIÓN DE DUKES, ASÍ COMO LA MODIFICACIÓN REALIZADA POR ASTLER-COLLER, NORMALMENTE UTILIZADA PARA LOS CARCINOMAS DE COLON, Y ENCONTRARON UNA FUERTE CORRELACIÓN ENTRE EL ESTADIO TUMORAL Y LA SOBREVIDA EN 87 PACIENTES POR ELLOS ESTUDIADOS, DE 1960 A 1986. ADÉMÁS OBSERVARON UNA MAYOR TENDENCIA A LA RECURRENCIA LOCOREGIONAL Y DISTAL, MÁS QUE SOLAMENTE LOCOREGIONAL. (67)

CUANDO LA EXTENSIÓN TUMORAL ESTÁ LIMITADA A LA PARED, LA SOBREVIDA ES DE 80% A 5 AÑOS, Y DISMINUYE INCLUSO A 5% EN LOS CASOS EN LOS QUE HAY MAYOR EXTENSIÓN.

EL SÍNDROME CARCINOIDE SE PRESENTA INVARIABLEMENTE CUANDO YA EXISTEN METÁSTASIS HEPÁTICAS, QUE GENERALMENTE SON MÚLTIPLES Y SÓLIDAS, AUN CUANDO PUEDEN TENER IMAGEN QUIÍSTICA.

2.5.8. INTESTINO...

LOS PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIENEN UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR DE DESARROLLAR TUMORES DE LA REGIÓN PERIAMPULAR (ÁMPULA DE VATER), QUE ES NECESARIAMENTE SIEMPRE DE ORIGEN NEUROECTODÉRMICO. (68)

TUMORES ENDOCRINOS RELACIONADOS CON LOS GASTRINOMAS Y LOS SOMATOTATINOMAS, DE LOCALIZACIÓN PRINCIPALMENTE DUODENAL, QUE DIFIEREN DE LA IMAGEN CLÁSICA DEL CARCINOIDE.

OCASIONALMENTE PUEDEN ENCONTRARSE COMO HALLAZGO EN UN DIVERTÍCULO DE MECKEL, POR CIRUGÍAS TAN VARIADAS COMO COLECISTECTOMÍAS O POR OTRO TIPO DE NEOPLASIAS, COMO PUEDE SER UN ADENOCARCINOMA DE COLON. (69)

2.5.9. APENDICE CECAL

ES EL TUMOR MÁS FRECUENTE EN ESTA LOCALIZACIÓN, CON UNA FRECUENCIA DE 1 EN 300 APENDICECTOMÍAS, Y CLÁSICAMENTE SE PRESENTA EN LA TERCERA Y CUARTA DÉCADAS DE LA VIDA, SIN EMBARGO, HA SIDO DESCRITO DURANTE LA INFANCIA. (70)

LA IMAGEN MACROSCÓPICA ES LA DE UNA LESIÓN TUMORAL BIEN CIRCUNSCRITA, FIRME, AMARILLENTA Y HOMOGÉNEA, MÁS FRECUENTEMENTE LOCALIZADA EN LA PUNTA APENDICULAR. AL CORTE, LA TUMORACIÓN COMPRENDE TODO EL ESPESOR DE LA PARED E HISTOLÓGICAMENTE ES SUBMUCOSA, CON INVASIÓN DE LA MUSCULAR Y SEROSA, CON RECHAZAMIENTO DE LA MUCOSA, EXCEPTO EN LOS SITIOS DE ORIGEN DONDE SE IDENTIFICA CONTINUIDAD FOCAL. EL PATRÓN DE CRECIMIENTO MÁS FRECUENTE ES EL FORMADO POR NIDOS SÓLIDOS DE CÉLULAS PEQUEÑAS MONÓTONAS, CON FORMACIÓN OCASIONAL DE ROSETAS Y ACINOS DENOMINADO CLÁSICO; EN OCASIONES FORMA TÚBULOS Y LUCES GLANDULARES, ACTUALMENTE LLAMADO ADENOCARCINOIDE. OTRO PATRÓN SE CARACTERIZA POR LA PRODUCCIÓN DE MOCO LLAMADO MUCINOSO, POR SER ESA SU PRINCIPAL CARACTERÍSTICA.

LA COMBINACIÓN DE LOS PATRONES ES FRECUENTE, AUN EN ESCASA PROPORCIÓN, LO QUE PUEDE ORIGINAR CONFUSIÓN DIAGNÓSTICA; SIN EMBARGO, EL HECHO DE QUE LA MUCOSA SE ENCUENTRE CARACTERÍSTICAMENTE RESPETADA, LA AUSENCIA DE MITOSIS Y ATIPIA, ASÍ COMO LA IMAGEN MACROSCÓPICA, SON DATOS DIAGNÓSTICOS DE SUMA IMPORTANCIA.

LOS FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOIDE APENDICULAR ESTÁN RELACIONADOS CON EL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE BAJO GRADO DE LA CÉLULA NEOPLÁSICA, Y NO CON EL GRADO DE INVASIÓN O AFECCIÓN VASCULAR LINFÁTICA. UN 4% A 13% SE ASOCIAN A UN SEGUNDO PRIMARIO PROXIMAL O DISTAL, Y MUY FRECUENTEMENTE SE ASOCIAN A HIPERPLASIA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DE LAS CRIPTAS.

LOS TUMORES CON PATRÓN MUCINOSO SON LOS DE MÁS MAL PRONÓSTICO, YA QUE 8-20% DE ELLOS PUEDEN METASTATIZAR, Y SIEMPRE METASTATIZA CUANDO EL TUMOR MIDE MÁS DE 2 CM. DE DIÁMETRO MAYOR.

LOS SITIOS DE METASTASIS MÁS FRECUENTES SON LOS GANGLIOS LINFÁTICOS LOCOREGIONALES, OVARIO,⁽⁷¹⁾ Y RARAMENTE HÍGADO.

LA AFINIDAD TINTORIAL ES ARGENTAFIN PARA EL CLÁSICO, MIXTA PARA EL ADENOCARCINOIDE-TUBULAR (75% DE ARGENTAFINIDAD, 89% DE ARGIROFILIA) Y PARA EL MUCINOSO ES ARGIROFILIA (88%).

LAS CÉLULAS ENDOCRINAS SE ENCUENTRAN FRECUENTEMENTE EN LA LÁMINA PROPIA APENDICULAR, DEMOSTRADAS CON LA TINCIÓN DE GRIMELIUS, EN ESTRECHO CONTACTO CON CÉLULAS POSITIVAS A LA PROTEÍNA S-100, PRESUMIBLEMENTE CÉLULAS DE SCHWANN, A DIFERENCIA DEL INTESTINO DELGADO EN QUE LA LOCALIZACIÓN EN LA LÁMINA PROPIA Y LA ASOCIACIÓN A LAS CÉLULAS MENCIONADAS NO SE IDENTIFICA.⁽⁷²⁾

2.5.10. COLON Y RECTO

LAS CÉLULAS ENDOCRINAS DEL COLON APARECEN EN EL FETO DE 5-6 SEMANAS, MUESTRAN UN GRADIENTE DE DIFERENCIACIÓN CAUDO-CRANEAL Y DISTRIBUCIÓN POSTERIOR. ALCANZAN LA LUZ INTESTINAL EN LA 9-10 SEMANA.

LAS CÉLULAS EN ESTA LOCALIZACIÓN HAN SIDO CLASIFICADAS DE I A IV Y SON MÁS ABUNDANTES EN EL PERÍODO FETAL QUE EN EL ADULTO.

TANTO LA GLICENTINA (OXYNTOMODULINA), ASÍ COMO EL PYY TIENEN UN POTENTE EFECTO INHIBIDOR DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA.

2.5.10. COLON Y...

CELULAS ENDOCRINAS COLONICAS

<u>TIPO</u>	<u>GRANULO (NM)</u>	<u>SIMBOLO</u>	<u>COLON (%)</u>	<u>RECTO (%)</u>	<u>PEPTIDO</u>
I	150-400	EC	60	40	5 HT So- MATOSTA- TINA ?
II	200-300	--	21	30	?
III	150-200	--	3	-	?
IV	200-400	L	7	14	GLICETINA P.Y.Y.

CUADRO No. 8 (73)

EL COLON PARECE TENER FUNCIONES SECRETORAS QUE INTERVIENEN EN LA ORQUESTACIÓN DEL MOVIMIENTO, SECRECIÓN Y ABSORCIÓN INTESTINAL EN UNA PROPORCIÓN AÚN NO ESTABLECIDA EN FORMA ADECUADA. (74)

LOS TUMORES CARCINOIDES PUEDEN OCURRIR EN CUALQUIER LOCALIZACIÓN DEL COLON, PERO SON MUCHO MÁS FRECUENTES EN LA REGIÓN RECTAL. POR ESTA LOCALIZACIÓN, LOS TUMORES TIENDEN A TENER UN MAYOR TAMAÑO CUANDO SON DIAGNOSTICADOS.

AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES SU RITMO DE CRECIMIENTO ES LENTO, EN SU MAYORÍA MIDEN ALREDEDOR DE 0.5 CM., SON AMARILLEN-TOS AL ESTAR FIJADOS EN FORMOL, ESTÁN MAL DELIMITADOS Y TIENEN TENDENCIA A INVADIR EN FORMA TEMPRANA LAS PAREDES INTESTINALES. CUANDO EXISTEN METASTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES, EL TUMOR YA ALCANZÓ LAS PAREDES MUSCULARES Y SEROSA, CON DIÁMETRO PROMEDIO DE 2 CM.

EL PRONÓSTICO DEPENDERÁ DEL TAMAÑO TUMORAL, GRADO DE EXTENSIÓN Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR. CON ESTE PROPÓSITO, ES ADE-CUADO UTILIZAR LA CLASIFICACIÓN DE GOULD PARA TUMORES NEUROENDO-CRINOS Y CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS, Y LA CLASIFICACIÓN DE DUKES PARA LA EXTENSIÓN TUMORAL. (75)

A LAS TINCIONES DE PLATA ESTOS TUMORES SON ARGIROFILOS (INTESTI-NO POSTERIOR).

AL IGUAL QUE EN LAS OTRAS MUCOSAS, PUEDEN PRESENTARSE ADENOCAR-CINOMAS CON DATOS HISTOLÓGICOS EN M.E., O POR INMUNOISTOQUÍM-

2.5.10. COLON Y...

CA, ETC., DE DIFERENCIACIÓN ENDOCRINA, CON LAS IMPLICACIONES PROGNÓSTICAS OTORGADAS POR LA VÍA TUMORAL DE MENOR DIFERENCIACIÓN CELULAR.

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LOS CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS Y LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS (CARCINOIDES) DEBEN DIFERENCIARSE DE LOS CARCINOMAS CLOACOGÉNICOS POR EL TAMAÑO CELULAR Y EL PATRÓN DE CRECIMIENTO CELULAR SIMILARES, CUYO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL SE VUELVE DIFÍCIL EN LOS TUMORES MENOS DIFERENCIADOS, LO QUE OBLIGA A CONSIDERAR LA POSIBILIDAD DE UTILIZAR INMUNOHISTOQUÍMICA Y ULTRAESTRUCTURA. SIN EMBARGO, ANTE LA FALTA DE ESTOS ESTUDIOS ESPECIALES, DEBE CONSIDERARSE REMUESTREAR EL TEJIDO ESTUDIADO, UTILIZAR TINCIÓNES DE PLATA Y TRATAR DE DEFINIR AL CARCINOMA NEUROENDOCRINO EN GRADOS, O AL TUMOR CLOACOGÉNICO CON SUS PATRONES DE CRECIMIENTO CARACTERÍSTICOS. EN EL PEOR DE LOS CASOS, EL COMPORTAMIENTO TUMORAL DEL CARCINOMA N.E. ORIGINA MORTALIDADES TAN ALTAS COMO EN 11 MESES, A PARTIR DE SU PRESENTACIÓN CLÍNICA. (76)

2.5.11. VESÍCULA BILIAR

LOS TUMORES CARCINOIDES EN LA VESÍCULA BILIAR SON RAROS. SE PRESENTAN COMO EN CUALQUIER OTRO SITIO, ORIGINÁNDOSE EN TEJIDOS DE DERIVACIÓN ENDODÉRMICA Y MESODÉRMICA. EL DIAGNÓSTICO SE ESTABLECE CON LOS CRITERIOS MORFOLÓGICOS EN H&E, CON AYUDA DE TINCIÓNES DE PLATA.

LAS CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO, HALLAZGOS MACROSCÓPICOS Y MICROSCÓPICOS SON LOS MENCIONADOS PARA LOS TUMORES DE OTRAS LOCALIZACIONES.

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LAS CÉLULAS ARGIROFÍLICAS SON RESERVADAS PRINCIPALMENTE EN EL INTESTINO ANTERIOR Y POSTERIOR, EN TANTO QUE LAS CÉLULAS ARGENTAFINES, EN EL INTESTINO MEDIO.

LA VESÍCULA SE ORIGINA EN EL SITIO DE UNIÓN DE LOS INTESTINOS ANTERIOR Y MEDIO, POR LO MISMO, ESTOS TUMORES SON ARGIROFÍLOS, PRINCIPALMENTE, PERO TAMBIÉN PUEDEN SER ARGENTAFINES.

EL AMPLIO ESPECTRO DE LA ONCOGÉNESIS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS TAMBIÉN SE EXPRESA EN ESTA LOCALIZACIÓN, AL DEMOSTRARSE TUMORES CON DIFERENCIACIÓN MULTIDIRECCIONAL REPRESENTADA POR LA RANCO

2.5.11. VESÍCULA...

MORFOLÓGICO CONTINUO DE CARCINOIDE A ADENOCARCINOMA. (77)

AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, SE PRESENTA EN LA SÉPTIMA DÉCADA DE LA VIDA, Y EL PRONÓSTICO DEPENDERÁ DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN(I-III NEUROENDOCRINO).

ANTES DE CONCLUIR ESTA SECCIÓN, NO SE PUEDE DEJAR DE MENCIONAR QUE LOS TUMORES ORIGINADOS EN LA VESÍCULA BILIAR CURSAN MUY FRECUENTEMENTE CON METAPLASIA INTESTINAL, EN ESTE CASO LA METAPLASIA INTESTINAL CON ABUNDANCIA DE CÉLULAS CALICIFORMES. (78)

2.5.12. HIGADO

LA GRAN MAYORÍA DE LOS TUMORES EN ESTA LOCALIZACIÓN CORRESPONDEN A METASTASIS DE UN TUMOR PRIMARIO, MUY FRECUENTEMENTE ORIGINADO EN INTESTINO DELGADO. HASTA 1990, SE REPORTARON 18 TUMORES CARCINOIDES PRIMARIO, ALGUNOS DE ELLOS CON EVIDENCIA DE PRODUCCIÓN DE NEUROPEPTIDOS. EN 1990, ANDREOLA SALVADORES Y COLABORADORES REPORTARON 6 TUMORES NEUROENDOCRINOS, NINGUNO TUVO EVIDENCIA DE SÍNDROME CARCINOIDE, 5 POR LOBECTOMÍA Y 1 POR PUNCIÓN CON AGUJA. EL 50% DE ELLOS CONSTABAN DE 2 NÓDULOS CON RANGOS DE 1-17 CM. DE DIÁMETRO. TODOS LOS TUMORES SE ENCONTRABAN BIEN DEMARCADOS DEL RESTO DEL PARENQUIMA, ERAN GRISAMARILIENTOS CON ÁREAS DE HEMORRAGIA. EL PATRÓN DE CRECIMIENTO CELULAR FUE SÓLIDO, TRABECULAR Y MIXTO, CON IMAGEN CITOLÓGICA Y TISULAR DE TUMOR NEUROENDOCRINO GRADO I (CARCINOIDE).

CUATRO DE LOS SEIS CASOS TUVIERON SOBREVIDA MAYOR DE 4 AÑOS, SUMAMENTE ALTA EN COMPARACIÓN CON EL HEPATOCARCINOMA.

LOS AUTORES MENCIONADOS HACEN HINCAPIÉ EN LA NECESIDAD DE UN ESTUDIO ADECUADO DEL TUMOR, ANTE LA POSIBILIDAD DE TENER ORIGEN NEUROENDOCRINO MÁS QUE EPITELIAL, AUN CUANDO ÉSTOS PUEDEN TENER DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA FOCAL. (79)

UN ARTÍCULO QUE DEMUESTRA LO VARIABLE DEL COMPORTAMIENTO EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS, ES EL DE GOUGH, QUE ESTUDIA A UNA PACIENTE CON METASTASIS HEPÁTICAS DE CUATRO AÑOS DE EVOLUCIÓN, PERO QUE ADEMÁS EN ESE PERÍODO CURSA CON UN EMBARAZO, SIN PROGRESIÓN TUMORAL TOMOGRÁFICA Y SEROLÓGICA. (80)

2.5.13. VIA BILIAR

SE HA DESCRITO UNA MAYOR PROPENSIÓN PARA LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE VON HIPPEL LINDAU, A DESARROLLAR TUMORES NEUROENDOCRINOS Y LEACH Y COLABORADORES DESCRIBIERON UN CASO DE TUMOR CARCINOIDE EN EL CONDUCTO BILIAR COMÚN. (81)

2.5.14. LOCALIZACIONES GINECOLÓGICAS

2.5.14.1. GLÁNDULA MAMARIA

EN 1977, LOS PRIMEROS CASOS DE CARCINOIDE DE ESTA LOCALIZACIÓN FUERON REPORTADOS. LA EXISTENCIA DEL TUMOR CARCINOIDE VERDADERO EN LA MAMA ES TODAVÍA CONTROVERSIAL. LA EVIDENCIA ACTUAL NOS PERMITE CONSIDERAR A ESTE TIPO DE NEOPLASIAS CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA COMO TUMORES DUCTALES O LOBULILLARES CON CAMBIO FOCAL O DIFUSO HACIA ESTA DIFERENCIACIÓN.

SE CONSIDERA QUE SON EL PRODUCTO DE UNA DIFERENCIACIÓN DUAL DE CÉLULAS "STEM-TALLO" HACIA LÍNEAS EPITELIALES Y ENDOCRINAS. NINGUNO DE LOS PACIENTES CON TUMORES DE GLÁNDULA MAMARIA CON CAMBIOS DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA HA DESARROLLADO SÍNDROME CARCINOIDE, AUN CUANDO PRESENTE EXTENSA DISEMINACIÓN. SE HA DESCRITO QUE PUEDEN SER MULTICÉNTRICOS Y/O BILATERALES. (82)

LA DIFERENCIACIÓN EXPRESADA ES ARGIROFÍLICA Y NO ARGENTAFIN. POR LO ANTERIOR, EL TRATAMIENTO A DESARROLLAR SE BASA EN EL ESTABLECIDO PARA EL TUMOR EPITELIAL DE LA GLÁNDULA, Y LA DENOMINACIÓN ADECUADA ES LA DE ADENOCARCINOMA DUCTAL-LOBULILLAR, CON DIFERENCIACIÓN ENDOCRINA.

UNO DE LOS ÚLTIMOS REPORTES ES EL DE SCHMITT F.C. Y COLABORADORES, QUE DIAGNOSTICAN POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA UN TUMOR CARCINOIDE, CON APOYO HISTOQUÍMICO. EL PUNTO DE INTERÉS DE ESTE ARTÍCULO ES QUE EL PACIENTE ES HOMBRE. (83)

2.5.14.2. CERVIX

LOS DIAGNÓSTICOS ORIENTADOS HACIA NEOPLASIAS DE ESTA LOCALIZACIÓN, GENERALMENTE SE REFIEREN A LA DIFERENCIACIÓN EPIDERMÓIDE O GLÁNDULAR, SIN EMBARGO, LA BÚSQUEDA INTENCIONADA DE GRANULOS CITOPASMÁTICOS DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA, MUESTRA QUE, AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, CÉLULAS "STEM-TALLO" PRESENTAN

CON FRECUENCIA DIFERENCIACIÓN DUAL.

BARRET R.J. Y COLABORADORES ESTUDIARON 20 CASOS DE CARCINOMAS CON DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS, CARCINOMA INDIFERENCIADO, ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO O ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO TIPO ADENOESCAMOSO, Y ENCONTRARON EN 7 DE ELLOS GRANULOS NEUROENDOCRINOS, AUN CUANDO EL TUMOR NO TENÍA LA IMAGEN HISTOPATOLÓGICA DE CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS, COMO SE ESPERARÍA PARA EL TUMOR NEUROENDOCRINO GRADO III, SEGÚN LA CLASIFICACIÓN RECOMENDADA ACTUALMENTE.

EL PRONÓSTICO ES MÁS POBRE PARA LOS PACIENTES CON DIFERENCIACIÓN DUAL TUMORAL.

EN ESTA LOCALIZACIÓN, Y POR LA CONDUCTA APARENTEMENTE MÁS AGRESIVA DE ESTOS TUMORES, SE SUGIERE SU ESTUDIO CON TINCIIONES ESPECIALES TIPO GRIMELIUS, CUANDO NO SE DISPONE DE ESTUDIOS MÁS SOFISTICADOS (INMUNOHISTOQUÍMICA Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA).

FRECUENCIA DE CARACTERÍSTICAS NEUROENDOCRINAS ENTRE CARCINOMAS DEL CERVIX

REFERENCIA	PACIENTES ESTUDIADOS	NO. DE PACIENTES	MÉTODO DE DETECCIÓN	POSITIVO No. (%)
TATEISHI Y COLS.	CARCINOMA INVASIVO ETAPAS I-II	97	TINCIÓN GRIMELIUS	5(5.2%)
MATSUYAMA Y COLS.	CARCINOMA INVASIVO	622	TINCIÓN GRIMELIUS MICROSCOPIA ELECTRÓNICA	4(0.6%)
YAMASAKI Y COLS.	CARCINOMA INVASIVO	153	TINCIÓN GRIMELIUS	10(6.5%)
BARRET Y COLS.	CARCINOMA INVASIVO TODAS LAS ETAPAS	193	TINCIÓN GRIMELIUS N.E., ENOLASA NEUROHOSPECÍFICA.	7(3.6%)

CUADRO No. 9⁽⁸⁴⁾

EL HALLAZGO DE GRANULOS NEUROSECRETORES SUGIERE UN PRONÓSTICO PEGR Y DISEMINACIÓN TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES EN ETAPA I,

2.5.14.2. CERVIX...

COMO FUE DEMOSTRADO EN LOS PACIENTES DE YAMASAKI Y BARRET. (85)

EXISTEN ESTUDIOS MÁS SOFISTICADOS, QUE SALEN DEL PROPÓSITO DE ESTA TESIS, QUE CONSISTEN EN CREACIÓN DE LÍNEAS CELULARES PARA ESTUDIO EXPERIMENTAL EN VITRO. (86)

2.5.14.3. OVARIO

EN ESTA LOCALIZACIÓN EXISTEN TRES POSIBILIDADES, MISMAS QUE SE MENCIONAN EN TESTÍCULO: (87)

- QUE SEA METASTASIS DE UN PRIMARIO INTESTINAL O DE OTRA LOCALIZACIÓN.
- QUE SEA COMPONENTE DE UN TERATOMA QUÍSTICO.
- TUMOR PRIMARIO. (88)

EXISTEN CARACTERÍSTICAS ÚTILES QUE PERMITEN DIFERENCIARLOS POR SU ORIGEN, COMO QUE EL TUMOR PRIMARIO DEL OVARIO GENERALMENTE ES UNILATERAL, A DIFERENCIA DEL METASTÁSICO, QUE ES BILATERAL Y ASOCIADO A METASTASIS PERITONEALES.

LA IMAGEN MACROSCÓPICA EN ESTOS TUMORES ES LA YA MENCIONADA EN DIMENSIONES Y COLORACIÓN. MICROSCÓPICAMENTE REMEDA TANTO A LOS DE ORIGEN EN EL INTESTINO ANTERIOR, COMO EN INTESTINO DISTAL. (ACINAR Y TRABECULAR).

LA OCURRENCIA DE ÁREAS DE TERATOMA EN EL OVARIO LO DEFINE EN SU ORIGEN.

DETERMINAR EL ORIGEN TIENE GRANDES IMPLICACIONES PRONÓSTICAS, YA QUE EL ORIGINADO ES UN TERATOMA QUÍSTICO DEL ADULTO Y EL PRIMARIO DEL OVARIO, TIENE EXCELENTE PRONÓSTICO, A DIFERENCIA DEL METASTÁSICO, QUE TIENE MUY POBRE SOBREVIVENCIA.

RARAMENTE PUEDE OBSERVARSE UN TUMOR CARCINOIDE PRIMARIO MUCINOSO DEL OVARIO. (89)

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE SIEMPRE ES NECESARIA LA VALORACIÓN DEL OVARIO CONTRALATERAL, YA QUE CON FRECUENCIA, SI EL TUMOR ES PRIMARIO, SE ACOMPAÑA DE NEOPLASIAS MUCINOSAS O TERATOMAS EN EL LADO NO AFECTADO POR CARCINOIDE (HASTA UN 16% DE LOS CASOS).

EXISTE LA POSIBILIDAD DE QUE EL TUMOR ADQUIERA LA IMAGEN HISTOLÓGICA QUE REMEDA FOLÍCULOS TIROIDEOS (STRUMA CARCINOIDE) CON ELEMENTOS TERATOMATOSOS EN EL RESTO DEL TEJIDO. (90)

2.5.15. PANCREAS

EL PÁNCREAS TAMBIÉN ES ASIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS DE LOCALIZACIÓN PREDOMINANTE EN EL CUERPO Y COLA, COMO SERÍA LO ESPERADO POR LA DISTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS EN ESTE ÓRGANO. AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, LA MORFOLOGÍA NUCLEAR, PATRONES DE CRECIMIENTO Y EL GRADO DE VASCULARIDAD SON LOS CARACTERÍSTICOS DE LA LÍNEA ENDOCRINA.

INTENCIONADAMENTE NO SERÁN COMPRENDIDOS EN ESTA INVESTIGACIÓN, LOS TUMORES DE ESTA LOCALIZACIÓN, YA QUE LA CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS Y EL PRONÓSTICO, SON DE Poca UTILIDAD, Y POR LA POSIBILIDAD DE QUE FORMEN PARTE DEL GRUPO DE ENFERMEDADES HEREDADAS EN FORMA AUTOSÓMICA DOMINANTE, CONOCIDAS COMO ADENOMATOSIS ENDOCRINA MÚLTIPLE.⁽⁹¹⁾

2.5.16. MESENTERIO

EN ESTA LOCALIZACIÓN SU ORIGEN ES SUMAMENTE DEBATIDO, CON UN SOLO REPORTE, REFERENCIA QUE SE INCLUYE.⁽⁹²⁾

2.5.17. RETROPERITONEO

AL IGUAL QUE CON LA LOCALIZACIÓN PREVIA, LA EXISTENCIA DE UN TUMOR PRIMARIO EN ESTAS LOCALIZACIONES ES POCO PROBABLE, DEBIENDO CONSIDERARSE COMO METASTASIS DE UN TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO O BIEN COMO EXPRESIÓN DE UN TERATOMA MONODÉRMICO.⁽⁹³⁾

2.5.18. RIÑÓN

HAN SIDO REPORTADOS EN ESTA LOCALIZACIÓN, EN FORMA PURA, POR STHAL R.F. Y ZAK F.G., ASÍ COMO COMPONENTE DE UN TERATOMA QUÍSTICO, CON POSIBILIDAD DE EXPRESIÓN ONCOCÍTICA.⁽⁹⁴⁾

RECIENTEMENTE, ESSENFELD H., MANIVEL J.C., BENEDETTO P. Y ALBORES-SAAVEDRA J., REPORTARON DOS CASOS DE CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS COMBINADOS CON CARCINOMAS DE CÉLULAS TRANSICIONALES EN LA PELVECILLA RENAL, CON ESPECTRO MORFOLÓGICO SIMILAR A LOS DESCRITOS EN PULMÓN, EN DOS MUJERES DE 62 Y 64 AÑOS. UNA DE ELLAS FALLECIÓ A LOS 8 MESES DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO, Y LA OTRA SOBREVIVIÓ AL MOMENTO DE ESCRIBIRSE EL ARTÍCULO, CON METASTASIS GANGLIONARES Y CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES EN EL OTRO RIÑÓN.

2.5.18. RIÑÓN...

ESTAS ASOCIACIONES TUMORALES SON MÁS FRECUENTES EN VEJIGA, Y PUEDEN EXISTIR OTRAS LÍNEAS DE CRECIMIENTO, COMO SON: ADENOCARCINOMA, CARCINOMA EPIDERMÓIDE, O BIEN FORMAS "ATÍPICAS" DE CARCINOIDES (GRADO II).

2.5.19. VEJIGA

EN ESTA LOCALIZACIÓN, LO MÁS FRECUENTE ES LA DIFERENCIACIÓN FOCAL NEUROENDOCRINA EN ADENOCARCINOMAS CON PRESENCIA DE GRANULOS CITOPASMÁTICOS ARGIROFÍLICOS, O BIEN LA PRESENCIA DE "TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS" (NEUROENDOCRINOS GRADO III), ASOCIADOS A OTRAS LÍNEAS TUMORALES, CON PATRÓN DE CRECIMIENTO PREDOMINANTEMENTE SÓLIDO Y DE COMPORTAMIENTO EXTREMADAMENTE AGRESIVO. (95)

2.5.20. TESTÍCULO

EN ESTA LOCALIZACIÓN, EXISTEN TRES POSIBILIDADES AL MOMENTO DE IDENTIFICARSE DIFERENCIACIÓN ENRUENDOCRINA EN UN TUMOR:

- QUE CORRESPONDA A UN TUMOR PRIMARIO.
- QUE FORME PARTE DE UN TUMOR GERMINAL (TERATOMA)
- METASTASIS DE UN TUMOR PRIMARIO GASTROINTESTINAL.

LA DISTINCIÓN ENTRE CARCINOIDES PRIMARIOS DE TESTÍCULO Y UNO METASTÁSICO, ES IMPOSIBLE HISTOLÓGICAMENTE. HASTA 1987 SE HABÍAN REPORTADO 30 CARCINOIDES EN TESTÍCULO (PRIMARIOS, COMPONENTE DE UNO GERMINAL Y METASTÁSICOS).

UNO DE LOS CASOS ES EL REPORTADO POR STURM U. Y KUNZE KD, QUE PRESENTÓ ÁREAS SÓLIDAS Y ACINARES MICROSCÓPICAMENTE Y CON CÉLULAS FUERTEMENTE ARGIROFILAS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE SÍNDROME CALCINOIDE. (96)

LA EXPRESIÓN CLÍNICA HABITUAL ES LA DE UNA MASA INDOLORA. EL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ES MUY LIMITADO, MÁXIME PARA LOS TUMORES METASTÁSICOS QUE CURSAN CON UN PRONÓSTICO MUY MALO, INDEPENDIENTEMENTE DEL SITIO DEL TUMOR PRIMARIO. (97)

2.5.21. PROSTATA

LOS TUMORES CARCINOIDES DE PRÓSTATA SON SUMAMENTE RAROS, TODO LO CONTRARIO A LA EXPRESIÓN NEUROENDOCRINA FOCAL EN LOS ADENOCARCINOMAS PROSTÁTICOS, YA QUE ÉSTOS PUEDEN PRESENTAR HASTA UN 47% DE ELLOS, CAMBIO N.E. (EN FORMA ESCASA, SÓLO EN ALGUNAS O EN BASTANTES DE LAS CÉLULAS), INDEPENDIEMENTE DE SI SE ESTÁ ORIGINANDO EN EL ACINO O LOS CONDUCTOS PROSTÁTICOS.

CUANDO EXISTE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA EN ALGÚN ADENOCARCINOMA, ÉSTE NO PRESENTA CAMBIOS HISTOLÓGICOS QUE LO IDENTIFIQUEN, SINO QUE SE REQUIERE DE INMUNOHISTOQUÍMICA Y M.E. PARA SU RECONOCIMIENTO, PERO ESTE CAMBIO NO TIENE IMPLICACIONES PORNÓSTICAS. (98)

ASSOULINE C. Y COLABORADORES, REPORTARON COMO UNA RAREZA UN TUMOR PRIMARIO DE PRÓSTATA QUE SE EXPRESÓ CON HIPERCALCEMIA Y QUE HISTOLÓGICAMENTE CORRESPONDIÓ A UN CARCINOIDE, EN UNA REVISIÓN DE 4 CASOS DE HIPERCALCEMIA CAUSADA POR ADENOCARCINOMAS DE PRÓSTATA. (99)

2.5.22. PIEL

LA PIEL, COMO EL ÓRGANO MÁS GRANDE DE LA ECONOMÍA CORPORAL, TIENE TUMORES NEUROENDOCRINOS, AL IGUAL QUE OTROS SITIOS, QUE PUEDEN SER CLASIFICADOS COMO CARCINOIDES O CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS (TUMORES DE MERCKEL).

LOS CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS PRIMARIOS DE PIEL SON RAROS, DE COMPORTAMIENTO SUMAMENTE AGRESIVO, CON ALTO NÚMERO DE METASTASIS.

LOS PRIMEROS CASOS FUERON REPORTADOS POR TOKER, EN 1972, COMO CARCINOMAS TRABECULARES DE LA PIEL.

LA LOCALIZACIÓN PREFERENCIAL ES CABEZA, CUELLO Y EXTREMIDADES SUPERIORES, EN PERSONAS DE LA 6A. Y 7A. DÉCADAS DE LA VIDA. MACROSCÓPICAMENTE CORRESPONDE A UNA LESIÓN BIEN DEFINIDA, CAFÉ O ROJIZA, CUBIERTA POR PIEL DELGADA QUE PUEDE ESTAR ULCERADA.

HISTOLÓGICAMENTE PUEDE CLASIFICARSE DE ACUERDO A GOULÉ, EN:

TRABECULAR.....	DE MEJOR PORNÓSTICO
INTERMEDIO	DE COMPORTAMIENTO INCERTO
CÉLULAS PEQUEÑAS....	ALTA MALIGNIDAD

2.5.22. PIEL...

LA LOCALIZACIÓN TUMORAL ES LA DÉRMIS SUPERFICIAL Y PROFUNDA. EL DETALLE CITOLÓGICO ES EL DE CÉLULAS DE NÚCLEO PEQUEÑO, REDONDO U OVAL DE CROMATINA GRANULAR, HOMOGENEIDAD CELULAR Y ESCASO CITOPLASMA PAS NEGATIVO. EL NÚMERO DE MITOSIS, CARIORREXIS ATIPIA Y PATRÓN DE CRECIMIENTO, VARÍA, DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN ANTES MENCIONADA, CON ALTA CORRELACIÓN PRONÓSTICA.

EN ESTA LOCALIZACIÓN SE HACE IMPRESCINDIBLE EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EL LINFOMA Y PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS. (100)

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LA PIEL ESTÁ CONSIDERADA COMO UNO DE LOS SITIOS DE ELECCIÓN DE METASTASIS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS, POR LO QUE SIEMPRE SE REQUIERE DE UNA BÚSQUEDA INTENCIONADA EN LOS SITIOS DE MAYOR FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN, ANTES DE ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE TUMOR PRIMARIO.

BAYROU PUBLICÓ 18 CASOS, EN LOS QUE ENCONTRÓ UN PORCENTAJE DE RECURRENCIA LOCAL DE 31.5%, METASTASIS GANGLIONAR LINFÁTICA EN 42.1% Y METASTASIS DISTANTES EN 27.1%, CON UNA SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS DE 38.1%. (101)

SMITH P.A. Y COLABORADORES, EN 1985 (102) REPORTAN TRES CASOS DE POSIBLES TUMORES N.E. PRIMARIOS DE PIEL. LOS TRES CASOS REPORTADOS SON ARGIROFÍLICOS, CON DIMENSIONES GRANDES (MAYORES DE 2 CM.), AL MENOS UNO DE ELLOS ASOCIADO A RASH FACIAL.

EL INFILTRADO CELULAR ES DÉRMICO, CONSTITUIDO POR CÉLULAS REDONDAS, CON LAS CARACTERÍSTICAS CROMATÍNICAS COMPARTIDAS POR LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS.

EL TUMOR DE MERCKEL, ASÍ LLAMADOS LOS CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS PRIMARIOS DE PIEL, POR CONSIDERARSE SE ORIGINAN EN LAS CÉLULAS DEL MISMO NOMBRE, DEBE DE TENER ESPECIFICADAS, EN SU REPORTE HISTOPATOLÓGICO, LAS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES, TANTO DEL NÚCLEO COMO DEL CITOPLASMA, CUANDO ES VISIBLE, NUCLEOLOS, MITOSIS, EL PATRÓN DE CRECIMIENTO Y LA PRESENCIA DE NECRÓISIS CELULAR INDIVIDUAL (APOPTOSIS) CUANDO EXISTA.

EL ESTROMA, AL IGUAL QUE EL RESTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS, ESTÁ BIEN VASCULARIZADO, CON CÉLULAS ENDOTELIALES PROMINENTES. (103)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN PIEL.

CARCINOIDE vs TUMOR DE CEL. DE MERCKEL

GRANULOS		
ARGIROFÍLICOS	+	- O DÉBIL/ +
ARGENTAFINES	+ O -	-
INMUNOPEROXIDADA		
QUERATINA	DIFUSA	GLOBULAR
GRANULOS EN M.E. (CENTRO DENSO)	GRANDES REGULARES O NO	PEQUEÑOS REGULARES

CUADRO No. 10⁽¹⁰⁴⁾

2.5.23. ORBITA

OCASIONALMENTE PUEDEN ENCONTRARSE TUMORES CARCINOIDES METASTÁSICOS A LA ÓRBITA O GLOBO OCULAR, ORIGINADOS EN PULMÓN O INTESTINO DELGADO, CON FRECUENCIA SE EXPRESAN POR PROPTÓISIS, DIPLOPIA, DOLOR Y EVOLUCIÓN GRADUAL.

LA IMAGEN HISTOLÓGICA DEL TUMOR PRIMARIO ES CONSERVADA. ⁽¹⁰⁵⁾

2.5.24. CAVIDAD NASAL

ACKERMAN MENCIONA EL TUMOR PUBLICADO POR SIWERSSON Y COLABORADORES, CARACTERIZADO POR UN TUMOR CARCINOIDE CON IMAGEN ONCOCÍTICA EN CAVIDAD NASAL Y EN PULMÓN, EN UN NIÑO. ⁽¹⁰⁶⁾

2.5.25. OIDO MEDIO

RUCK P. DESCRIBIÓ, EN 1991, UN TUMOR DEL OÍDO MEDIO CON DIFERENCIACIÓN GLANDULAR Y NEUROENDOCRINA, EN UNA MUJER DE 50 AÑOS; MENCIONA LO DIFÍCIL DE TRATAR LESIONES QUE NO HAN SIDO PREVIAMENTE ESTUDIADAS, POR LO RARO Y POR TENER IMÁGENES DUALES. ⁽¹⁰⁷⁾

2.5.26. CORAZON

LAS LESIONES PATOGNOMÓNICAS CONSISTEN EN PLACAS FIBROSAS QUE CUBREN LAS VÁLVULAS TRICUSPIDEA Y PULMONAR, EN ENDOCARDIO DE LA AURÍCULA Y VENTRÍCULO DERECHO, ASÍ COMO LA ÍNTIMA DE LOS VASOS CARDÍACOS DERECHOS. ESTO SE EXPRESA COMO REGURGITACIÓN Y ESTENOSIS DERECHA.

LAS LESIONES CARDÍACAS PROGRESAN LENTAMENTE Y TERMINAN POR DESARROLLAR INSUFICIENCIA CARDÍACA. (108)

2.5.27. GLANDULAS SALIVALES

EN 1972, KOSS Y COLABORADORES REPORTARON 14 CASOS DE CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS ANAPLÁSICOS, DE ORIGEN EN GLÁNDULAS SALIVALES MENORES, Y CONCLUYERON QUE EL TUMOR ERA DE ORIGEN DUCTAL. POSTERIORMENTE GNEPP Y COLABORADORES, EN 1986, PROPUSIERON QUE LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES FUERAN SUBDIVIDIDOS EN DOS SUBTIPOS, UNOS ORIGINADOS EN "CÉLULAS DE LOS CONDUCTOS" Y OTRO SUBTIPO DE ORIGEN NEUROENDOCRINO, RECOMENDANDO EL ESTUDIO DE ULTRAESTRUCTURA PARA SU ESTUDIO.

POSTERIORMENTE, GNEPP, EN 1990, REDEFINE A ESTOS TUMORES COMO NEOPLASIAS MALIGNAS, CON UNA FRECUENCIA MUY BAJA EN ESTA LOCALIZACIÓN (-1%), HACIENDO HINCAPIÉ EN EL MEJOR PRONÓSTICO CON QUE CURSA ESTE TIPO DE TUMORES, Y CONCLUYE QUE TODOS LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS TIENEN CARACTERÍSTICAS NEUROENDOCRINAS, AUN CUANDO GRANULOS DE NÚCLEO DENSO NO PUEDAN SER DEMOSTRADOS ULTRAESTRUCTURALMENTE. (109)

ALGUNOS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ALTO GRADO PUEDEN EXPRESAR DIFERENCIACIÓN EPIDERMÓIDE Y/O EXÓCRINO, LO QUE APOYA LA HIPÓTESIS DE QUE ESTE TIPO DE TUMORES SE ORIGINA EN UNA CÉLULA "STEM-TALLO" CON CAPACIDAD DE DIFERENCIACIÓN MULTIDIRECCIONAL. (110)

DILKES, EN INGLATERRA, REPORTÓ EL PRIMER CASO DE METASTASIS A AMBAS GLÁNDULAS PAROTIDAS, POR CÉLULAS DE UN TUMOR NEUROENDOCRINO DE PULMÓN, 3 AÑOS ANTES RESECADO, LO QUE NOS PERMITE RECORDAR EL COMPORTAMIENTO INCIERTO DE LOS CARCINOIDES "ATÍPICOS". (111)

LA PREVALENCIA DE GRANULOS NEUROSECRETORES EN LOS CARCINOMAS DE CELULAS PEQUEÑAS DE LAS GLANDULAS SALIVALES MAYORES.

REFERENCIA	No. CASOS ESTUDIADOS POR M.E./TOTAL CASOS	No. CASOS CON GRANULOS SECRETORES
GNEPP Y COLABORADORES	8/8	1
WIRMAN AND BATTIFORA	1/1	0
LEIPZIG AND GONZALES-VITALE	1/2	0
NAGAO Y COLABORADORES	1/18	0
DONATH Y COLABORADORES	1/11	1
YAKU Y COLABORADORES	2/2	0
KRAEMER Y COLABORADORES	3/3	2
EUSEBI Y COLABORADORES	1/1	1
TOTAL	28/46	5

CUADRO No. 11⁽¹¹²⁾

2.5.28. TIMO

EL TUMOR CARCINOIDE DEL TIMO ESTÁ COMPUESTO POR CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DE APARIENCIA E HISTORIA NATURAL, SIMILARES A LOS DE CUALQUIER LOCALIZACIÓN ANTES MENCIONADA, CON ESPECIAL SEMAJANZA A LOS DEL INTESTINO ANTERIOR. AL IGUAL QUE EN OTRAS LOCALIZACIONES, ES UN TUMOR MALIGNO QUE EXPRESA COMO GRUPO, CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE "CARCINOIDES ATÍPICOS", T. NEUROENDOCRINO GRADO II, CON ALTO NÚMERO DE MITOSIS, Y POR LO TANTO, DE COMPORTAMIENTO MÁS AGRESIVO.

EXISTEN VARIANTES MORFOLÓGICAS QUE INCLUYEN UN PATRÓN FUSOCELULAR Y CON MELANINA. ADEMÁS SE HA DESCRITO LA PRESENCIA DE CARCINOIDE EN UN TERATOMA TÍMICO.⁽¹¹³⁾

RECIENTEMENTE SE REPORTÓ, POR EL GRUPO DE WOCKEL⁽¹¹⁴⁾ UN TUMOR NEUROENDOCRINO POR ELLOS DIAGNOSTICADO, EN MATERIAL OBTENIDO POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA, CON LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS ANTES MENCIONADAS, CON UN PESO TOTAL DE 1.605 GRS.

FINALMENTE EXISTE EL TUMOR DE CÉLULAS PEQUEÑAS, MUY PROBABLEMENTE DEL MISMO ORIGEN.⁽¹¹⁵⁾

NO PUEDE DEJARSE DE MENCIONAR LA EXISTENCIA DE TUMORES CON DOBLE DIFERENCIACIÓN, EXÓCRINA Y ENDÓCRINA EN ALGUNOS TUMORES, QUE POR ESTA CARACTERÍSTICA HAN SIDO LLAMADOS DISPLASIAS Y NEOPLASIAS AMPHICRINAS, DE LOCALIZACIONES TAN VARIADAS COMO: PULMÓN, ESTÓMAGO, COLON, APÉNDICE CECAL, ESÓFAGO Y PÁNCREAS; CON IMÁGENES HISTOLÓGICAS DE ADENOCARCINOMAS, CON IMÁGENES ULTRAESTRUCTURALES CITOPASMÁTICAS DE GRANULOS HETEROGÉNEOS Y DEMOSTRACIÓN DE PRODUCCIÓN DE NEUROPEPTIDOS. (116)

2.5.29. OTRAS LOCALIZACIONES Y VARIANTES

VENA CAVA INFERIOR: HSIANG Y FRY, REPORTAN UN TUMOR NEUROENDOCRINO SECUNDARIO EN VENA CAVA INFERIOR, QUE SE EXPRESÓ CON TROMBOEMBOLIAS PULMONARES Y NO IDENTIFICARON EL TUMOR PRIMARIO. (117)

CEREBRO: CUANDO LA METASTASIS NEUROENDOCRINA SE PRESENTA EN CEREBRO, ES QUÍSTICA. (118)

3. PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS

AL IGUAL QUE OTRO TIPO DE TUMORES, ESTAS NEOPLASIAS, DE ACUERDO CON SUS CARACTERÍSTICAS DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA (MÁS QUE POR SU DEMOSTRACIÓN HISTOQUÍMICA), SON SUSCEPTIBLES DE RESPONDER A TRATAMIENTOS ACTUALES COMO INTERFERÓN ALFA, QUIMIO-EMBOLIZACIONES CON GEL-FOAM Y EPIRUBICINA, MODIFICACIONES BIOLÓGICAS CON BCG, C. PARVUM Y L-ASPARAGINADA, LINFOCINAS, FACTOR DE NECROSIS TUMORAL, ENTRE OTRAS.

LA INTENCIÓN DE ESTA INVESTIGACIÓN LIMITA EL TRATO DE ESTOS DATOS, SIN EMBARGO, SE BRINDAN REFERENCIAS PARA QUIEN DESEE AHONDAR EN EL TEMA. (119)

CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

COMO SE PUDO OBSERVAR, A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE CADA UNA DE LAS LOCALIZACIONES, LA DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA PUEDE ESTAR PRESENTE COMO EXPRESIÓN SECUNDARIA TUMORAL, PERO SIN CORRELACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO DE LA NEOPLASIA Y/O MODIFICACIÓN DEL PRONÓSTICO.

LOS ESTUDIOS SOFISTICADOS SON DE MÁXIMA UTILIDAD PARA IDENTIFICAR LO ANTES CITADO, O EN LOS CASOS DE NEOPLASIAS MUY POCO DIFERENCIADAS, EN QUE EL PRONÓSTICO ES MUY MALO, TENGAN O NO IMAGEN NEUROENDOCRINA, (INMUNOHISTOQUÍMICA, MICROSCOPIA ELECTRÓNICA); POR LO QUE LA HIPÓTESIS QUE SUSTENTA ESTA INVESTIGACIÓN:

LAS TINCCIONES RUTINARIAS, LOS PATRONES HISTOLOGICOS ESTABLECIDOS, EL PATRON CROMATINICO Y EL DE ASOCIACION CELULAR EN LOS EXTENDIDOS DE IMPRONTAS TISULARES, CEPILLADOS Y PUNCION CON AGUJA FINA CONTINUARAN SIENDO DE MAXIMA UTILIDAD DIAGNOSTICA Y ORIENTACION PRONOSTICA, EN PAISES COMO EL NUESTRO Y EN INSTITUCIONES DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCION MEDICA.

SE COMPRUEBA, PORQUE:

10. CONSIDERANDO EL PRESUPUESTO QUE SE ASIGNA A LAS INSTITUCIONES MÉDICAS DE SEGUNDO NIVEL, ASÍ COMO EL NIVEL ECONÓMICO DEL PACIENTE, PROMEDIO QUE ACUDE A ESTOS CENTROS, LAS TINCCIONES DE HYE, PAP, GIEMSA, APLICADAS EN ESTUDIOS TAN SENCILLOS COMO: IMPRONTAS POR RASPADO Y APOSICIÓN, AYUDAN AL MÉDICO PATÓLOGO O CITOPATÓLOGO PARA SUSPECHAR LA PRESENCIA DE UNA NEOPLASIA NEUROENDOCRINA, QUE SE CONFIRMA POR CORTES HISTOLÓGICOS EN PARAGINA, CUYO GRADO DE CERTEZA EN EL DIAGNÓSTICO QUE SE LOGRA PUEDE OSCILAR ENTRE UN 95-98%, SIEMPRE Y CUANDO SEAN PROPORCIONADOS DATOS CLÍNICOS, IMAGEN RADIOLÓGICA Y ENDOSCÓPICA ADECUADA, MATERIAL SUFICIENTE Y OBTENIDO DEL SITIO ADECUADO; LO QUE OBLIGA A QUE EXISTA UNA AMPLIA COMUNICACIÓN ENTRE EL MÉDICO TRATANTE Y EL MÉDICO CONSULTANTE.

4. CONCLUSIONES...

20. EL MÉDICO CONSULTANTE SIEMPRE DEBERÁ SER UN ANATOMOPATÓLOGO Y/O CITOPATÓLOGO, YA QUE HA QUEDADO DEMOSTRADO QUE PERSONAL TÉCNICO NO PUEDE ENTENDER, POR FALTA DE CONOCIMIENTOS, LOS PATRONES HISTOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES; YA QUE NO ESTÁ CAPACITADO PARA REALIZAR SUGERENCIAS ANTE UNA PUNCIÓN CON MATERIAL INSUFICIENTE, O BIEN OBTENIDA DE SITIO INADECUADO, CON LA CONSECUENTE ALTA PROBABILIDAD DE RETRASO DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO INADECUADO, AMÉN DE LA ELEVACIÓN DE COSTO, TANTO PARA EL HOSPITAL COMO PARA EL PACIENTE.
30. LA MAYORÍA DE LOS TUMORES DIAGNOSTICADOS CLÍNICAMENTE Y NO COMO HALLAZGO, SON SUSCEPTIBLES DE SER ESTUDIADOS POR PUNCIÓNES CON AGUJA FINA, CON LO QUE SE EVITA AL PACIENTE CIRUGÍAS AMPLIAS Y ESTUDIOS TRANSOPERATORIOS QUE NORMEN CONDUCTAS QUIRÚRGICAS DE RÁPIDA DECISIÓN, Y QUE NO SIEMPRE CONDUCE A LA MEJOR SOLUCIÓN.
DESASFORTUNADAMENTE, EL MATERIAL A MI DISPOSICIÓN HASTA ESTE MOMENTO NO HA SIDO A TRAVÉS DE PUNCIÓN CON AGUJA FINA, POR FALTA DE REALIZACIÓN DEL MÉTODO.
40. LAS HERRAMIENTAS HABITUALES DEL PATÓLOGO COMO SON: EL MICROSCOPIO DE LUZ, LA TÉCNICA DE LA PARAFINA, LA REALIZACIÓN DE IMPRONTAS, PERO SOBRE TODO LA CAPACIDAD DE OBSERVACIÓN, Y EL CONOCIMIENTO DE LA PATOLOGÍA, SEGUIRÁN SIENDO LA COLUMNA VERTEBRAL DE TODO PROCESO DIAGNÓSTICO, EN TANTO QUE LA TECNOLOGÍA CON LA QUE SE CUENTA EN LOS HOSPITALES DE II NIVEL DEJA MUCHO QUE DESAR Y ESTÁ CERCANA A LA OBSOLESCENCIA.
50. ES NECESARIO EFECTUAR EL ESTUDIO INTEGRAL DE LA PIEZA QUIRÚRGICA PARA ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO ADECUADO, POR LO CAMBIANTE DE LA NEOPLASIA DE UN CORTE A OTRO, Y EN CADA UNO DE LOS CAMPOS.
60. EL ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO EN LOS CASOS DE DUDA PERSISTENTE, CONSTITUYE UN AUXILIAR DIAGNÓSTICO EXCELENTE, AL IGUAL QUE LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA.

CITAS

BIBLIOGRAFICAS



CITAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) ACKERMAN ROSAT, SURGICAL PATHOLOGY, MOSBY, 1989.
- 2) DE LLELIS, DAYAL WOLFE, ET. AL., "CARCINOID TUMORS", THE AM. J. SURG. PATHOL, VOL. 8, No. 4, APRIL 1984.
- 3) CFR. IDEM, CÁNCER 67:619-633, 1991
- 4) WIGANDER, A., LUNDMARK K., PRODUCTION OF TRANSFERABLE NEURONOTROPHIC FACTOR (S) BY HUMAN MIDGUT CARCINOID TUMOUR CELLS. ACTA PHYSIOL SCAND, 141 (1), 107-117, 1991.
- 5) DE LLELIS, RONALD, CARCINOID TUMOURS AND ENDOCRINE CELL HYPERPLASIA, THE LANCET, APRIL 1:29, 1989.
- 6) WERNECKE K., MERTENG G., THE POTENTIALS AND LIMITS OF PERCUTANEOUS NEEDLE BIOPSY IN THE HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS, ROFO FORTSCHR GEB RONTGENSTR NEVEN BILDGEB VER FAHR: 155(6):538-44, 1991.
 OBERG K, THE ROLE OF INTERFERONS IN THE MANAGEMENT OF CARCINOID TUMOURS, BR. J. HAEMATOL:79 SUPPL. 1:74-7, 1991.
 VON HERBY A., PROLIFERATIVE ACTIVITY OF NEUROENDOCRINE TUMOURS OF THE GASTROENTEROPANCREATIC ENDOCRINE SYSTEM: DNA FLOW CYTOMETRIC AND IMMUNOHISTOLOGICAL INVESTIGATIONS, GUT: 32(8):949-53, 1991.
- 7) YEATMAN, T., CAN SUCCEPTIBILITY TO CARCINOID TUMOURS BE INHERITED, CANCER:63:390-393, 1989.
- 8) STAREN, EDGAR, GOULD VÍCTOR E., NEUROENDOCRINE CARCINOMAS OF THE COLON AND RECTUM, A CLINOPATHOLOGIC EVALUATION, SURGERY 104:1080-9, 1988.
 NEMOLI, VINCENT A., WELL-DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE CARCINOMA, A DESIGNATION COMES OF AGE, CHEST 100 (4): OCTOBER, 1991.
- 9) WENIG, BRUCE, MODERATELY DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE LARYNX, CANCER 62:2658-76, 1988.
 GREENBERG, E., LARYNGEAL NEUROENDOCRINE CARCINOMA, HAREFUAH 119 (1-2) 9-10, 1990.
 LACCOURREYE, O., SYNCHRONOUS ARYTENOID AND PANCREATIC NEUROENDOCRINE CARCINOMA, J. LARYNGOL OTOL. :105 (5):373-5, 1991.
- 10) O'LEARY, T.G., CARCINOID TUMOUR OF THE LARYNX: A CASE REPORT AND CLINICO-PATHOLOGICAL REVIEW, IR. J. MED SCI. :160 (4): 109-11, 1991.

CITAS...

- 11) MILROY, C.M., LARYNGEAL PARAGANGLIOMAS AND NEUROENDOCRINE CARCINOMAS, HISTOPATHOLOGY 18 (3):201-9, 1991.
- 12) LACCOURREYE, OP. CIT., LOC. CIT.
- 13) IDEM; WENIG BRUCE, OP. CIT.
- 14) SMETS, G., METASTASIZING NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE LARYNX WITH CALCITONIN SOMATOSTATIN AND C.E.A. PRODUCTION, RESEMBLING MEDULLARY THYROID CARCINOMA, VIRCHOW ARCH 416(6): 539-43, 1990.
- 15) IDEM, LOC. CIT.; CASOLINO D., CARCINOID TUMOURS OF THE LARYNX. REPORT OF TWO CASES. J. LARYNGOL OTOL. 104(3):264-6, 1990.
- 16) CLAGUE, J.E., MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID, PRESENTING AS MULTIFOCAL BRONCHIAL CARCINOID TUMOUR, THORAX 46(1):67-8, 1991.
- 17) PANT, K., PRIMARY CARCINOID TUMOUR OF TRACHEA, INDIAN J. CHEST DIS. ALLIED SCI. 32(3):193-7, 1990.
- 18) GIORGIO, A., TOCCHI, A., TRACHEO-BRONCHIAL CARCINOIDS, ITAL CHIR, 61(4):405-9, 1990.
- 19) VANMAELE L., ATYPICAL OSSIFICATION IN BRONCHIAL CARCINOID, EUR. RESPIR. J. 3(8):927-9, 1990.
- 20) GÓMEZ ESTRELLA, SILVIA, VILLEGAS CASTREJÓN HILDA, ESTRUCTURA FINA DE LOS COMPONENTES NEUROENDÓCRINOS EN EL PULMÓN DE NEONATOS PRETÉRMINO, PERINATOL REPROD. HUM. 2(1):ENE-MAR., 1988.
- 21) IDEM.
- 22) GAZDAR, ADI. F., CLINICAL SIGNIFICANCE OF NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION. CHEST 196(1):JULIO, 1989, SUPPL.
- 23) KOGAN, E.A., RADIONOV K.V., THE DNA CONTENT IN PRECANCER PERIPHERAL CANCER AND CARCINOIDS OF THE LUNGS. ARKH PATHOL 53(6): 17-24, 1991.
- 24) KOGAN, E.A., SEKAMOVA S.M., PNEUMOSCLEROSIS OF DIFFERENT ORIGINS. ARK PATHOL 53(5):17-23, 1991.
- 25) GAZDAR ADI. F., ADVANCES IN THE BIOLOGY OF LUNG CANCER: CLINICAL SIGNIFICANCE OF NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION. CHEST 96:39-41, 1989.

CITAS...

- 26) PALADUGU, RAO R., BENFIELD, JOHN R., BRONCHOPULMONARY KULCHITZKY CELL CARCINOMAS: A NEW CLASSIFICATION SCHEME FOR TYPICAL AND ATYPICAL CARCINOIDS. CANCER 55:1303-11, 1985.
- 27) VID. CUADRO No. 4, ESQUEMA DE FRECUENCIAS TUMORALES.
- 28) PALADUGU, RAO R., OP. CIT., 1309-10.
- 29) IDEM, 1309.
- 30) IDEM, 1310. FORSTER, B. B., MULLER NESTOR L., NEUROENDOCRINE CARCINOMAS OF THE LUNG: CLINICAL, RADIOLOGIC AND PATHOLOGIC CORRELATION. RADIOLOGY 170:441-5, 1989.
- 31) IDEM.
- 32) IDEM.
- 33) ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT. BATANDIER, C., BRAMBILLA, E., ISOENZYME PATTERN OF ENOLASE IN THE DIAGNOSIS OF NEUROENDOCRINE BRONCHOPULMONARY TUMOURS. CANCER 60:838-43, 1987.
- 34) IDEM. ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 35) KLINKE, F., BOSSE U., HOFER, H., THE TUMORLET CARCINOID IN BRONCHIECTASIS-CHANGED LUNG. AN EXAMPLE OF A MULTIFOCAL ENDOCRINE TUMOR. PNEUMOLOGIE 44 (1):607-9, 1990, SUPPL. ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 36) GROTE, THOMAS H., MACON, WILLIAM R., ATYPICAL CARCINOID OF THE LUNG. A DISTINCT CLINICOPATHOLOGIC ENTITY. CHEST 93(2):370-5, 1988.
- 37) IDEM, LOC. CIT. ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT. ROESLIN, N., GASSER, B., DEVELOPMENT OF 62 TYPICAL CARCINOID TUMOUR OF THE BRONCHI SURGICALLY TREATED, PROGNOSTIC VALUE OF HISTOPATHOLOGICAL FEATURES. ANN CHIR 44(8):532-5, 1990. FRANCONI, F., RENDINA, E.A., LOW GRADE NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE LUNG (BRONCHIAL CARCINOIDS) 25 YEARS EXPERIENCE. EUR. J. CARDIOTHORACIC SURG. 4(9):476-6, 1990. CHAPLEAU D., PAGE A., BRONCHIAL CARCINOIDS LUNG-TERM PRONOSTIC FACTORS. CAN. J. SURG. 34(2):111-4, 1991.

CITAS...

- 38) PALADUGU, RAO R., BENFIELD, JOHN R., OP. CIT.
 CHAPLEAU, D., PAGE A., OP. CIT.
 ROESLIN, N., GESSER, B., OP. CIT.
 FRANCONI, F., RENDINA E.A., OP. CIT.
 VAN SCHIL, P., KHAEPEN, P., ISLEEVE RESECTION FOR BRONCHIAL
 CARCINOID TUMORS: RESULTS IN 13 PATIENTS WITH AN AVERAGE
 FOLLOW-UP OF 6 YEARS. ACTA CHIR. BELG. 91(3):131-5, 1991.
- 39) GRONOWITZ, J.S., BERGSTROM, R., NOV, E., CLINICAL AND SEROLOGIC
 MARKERS OF STAGE AND PROGNOSIS IN SMALL CELLS LUNG CANCER,
 CANCER 66:722-32, 1990.
- 40) LEQUAGLIE, COSIMO, PATRIARCA, CARLO, PROGNOSIS OF RESECTED
 WELL-DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE LUNG.
 CHEST 100(4):OCTOBER, 1991.
- 41) HOLLAND, J.F., PREDICTORS OF 5 YEARS SURVIVAL AND CURABILITY IN
 SMALL CELL LUNG CANCER. CANCER 66:382-6, 1990.
- 42) WARREN, WILLIAM H., MEMOLI, VINCENT A., REEVALUATION OF PULMONARY
 NEOPLASMS RESECTED AS SMALL CELL CARCINOMAS: SIGNIFICANCE OF
 DISTINGUISHING BETWEEN WELL-DIFFERENTIATED AND SMALL CELL
 NEUROENDOCRINE CARCINOMAS. CANCER 65:1003-1010, 1990.
- 43) HOLLAND, J.F., OP. CIT.
- 44) LINNOILA, I., PATHOLOGY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER. NEW
 DIAGNOSTIC APPROACHES. HEMATOL. ONCOL. CLIN. NORTHAM. 4(6):
 1027-51, 1990.
- 45) REDDY, V., GATTUSO, P., AMPHICRINE CARCINOMA OF THE LUNG.
 DIAGNOSIS BY FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY. CYTOPATHOLOGY
 1(1):45-8, 1990.
- 46) FORSTER, BRUCE B., MÜLLER, NESTOR L., NEUROENDOCRINE CARCINO-
 MAS OF THE LUNG: CLINICAL, RADIOLOGIC AND PATHOLOGIC CORRELA-
 TION. RADIOLOGY 170:441-45, 1989.
- 47) IDEM, LOC. CIT. WARREN WILLIAM H., OP. CIT.
 PALADUGU, RAO R., OP. CIT.

- 48) GREENBERG, RAYMOND, BAUMGARTEN, D.H., PROGNOSTIC FACTORS FOR GASTROINTESTINAL AND BRONCHOPULMONARY CARCINOID TUMORS. CANCER 60:2475-2483, 1987.
SKOMATIS, G., FREETAG, L., LIMITED AND RADICAL RESECTION FOR TRACHEAL AND BRONCHOPULMONARY CARCINOID TUMOUR. REPORT OF 227 CASES. EUR. J. CARDIOTHORAC. SURG. 4(10):527-31, 1991
- 49) DEBAS, HAILE T., MULLERHILL SEAN J., NEUROENDOCRINE DESIGN OF THE GUT. THE AMERICAN JOURNAL OF SURGERY, 161 (FEB):243-49, 1991.
- 50) IDEM.
- 51) IDEM.
- 52) ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 53) MENDELSON, GEOFFREY, DE LA MONTE, SUZANNE, GASTRIC CARCINOIDS, TUMOURS, ENDOCRINE CELL HYPERPLASIA AND ASSOCIATED INTESTINAL METAPLASIA. CANCER 50:1022-1131, 1987.
- 54) IDEM.
ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 55) IDEM.
- 56) ITSUMO, MINORU, WATANABE, HIRONOBU, MULTIPLE CARCINOIDS AND ENDOCRINE CELL MICRONETS IN TYPE A GASTRITIS. CANCER 63:881-890, 1989.
- 57) IDEM.
ROUCAYROL, ANNE-MARIE AND DANIEL CATTAN. EVOLUTION OF FUNDIC ARGYROPHIL CELL HYPERPLASIA IN NON ANTRAL ATROPHIC GASTRITIS. GASTROENTEROL 99:1317-14, 1990.
DE LELLIS, RONALD A., DAYAL MOGHESHWAR, CARCINOID TUMOURS AND ENDOCRINE CELL HYPERPLASIA. THE LANCET, APRIL 29, 1989.
- 58) LOWIS, J.R. AND RODE J., NEUROENDOCRINE CELL PROLIFERATIONS IN GASTRIC ANTRAL VASCULAR ECTASIA. GASTROENTEROL 97:207-12, 1989.
- 59) DEBAS, HAILE T., OP. CIT.
- 60) SELWAY, S.A., POTENTIAL HAZARDS OF LONG-TERM ACID SUPPRESSION. SCAND. J. GASTROENTEROL 178 85-92, 1990, SUPPL.
- 61) MENDELSON, GEOFFREY, OP. CIT.
MIGNON, MICHEL, LEA- THERESE. DEVELOPMENT OF GASTRIC ARGYROPHIL

CARCINOID TUMORS IN A CASE OF ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM DURING LONG-TERM ANTISECRETORY TREATMENT. *CANCER* 59:1959-62, 1987.

IHAMA, KI T., SIPPONEN, P., CHARACTERISTICS OF GASTRIC MUCOSA WHICH PRECEDE OCCURRENCE OF GASTRIC MALIGNANCY: RESULTS OF LONG-TERM FOLLOW-UP OF THREE FAMILY SAMPLES. *SCAND. J. GASTROENTEROL* 186:16-23, 1991, SUPPL.

SCHIEN A., MALIGNANT TUMOURS OF THE STOMACH, *RECENTI PROG. MED.* 81(6):374-86, 1990.

- 62) MENDELSON, GEOFFREY, DE LA MONTE SUZANNE, OP. CIT.
ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 63) JONES, MICHAEL A., GRIFFITH, LINDA M., ADENOCARCINOID TUMOR OF THE PERIAMPULLARY REGION, A NOVEL DUODENAL NEOPLASIA PRESENTING AS BILIARY TRACT OBSTRUCTION. *HUM. PATHOL.* 20(2):198-200, 1989.
- 64) IDEM.
- 65) MACMAHON, COURTNEY, M.G., ANGIODYSPLASIA AND ILEAL CARCINOID. *GUT* 32(11):1426-7, 1991.
- 66) IDEM.
DE MOL VAN OTTERLOO J.C., OOMS, E.C., NEUROFIBROMATOSIS AND A TUMOR OF VATERS PAPILLA. *NED. TIJDSCHR GENEESKD* 135(36): 1646-9, 1991.
MILLER, G.A., BORTEN, M.M., PRIMARY CARCINOID TUMOUR OF THE ILEUM ASSOCIATED WITH MASSIVE GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE. *AUST. N.Z. J. SURG* 61(8):645-6, 1991.
- 67) AGRANOVICH, A.L., ANDERSON G.H., CARCINOID TUMOUR OF THE GASTROINTESTINAL: PROGNOSTIC FACTORS AND DISEASE AUTCOME. *J. SURG. ONCOL* 47(1):45-52, 1991.
- 68) DE MOL VAN OTTERLOO J.C., OOMS E.C., OP. CIT.
- 69) JOTZ, G.P., ABRAMOVICH, M.P., CARCINOID OF MECKEL DIVERTICULUM. REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURA. *ARG. GASTROENTEROL* 27(1):30-2, 1990.
AGRANOCICH, A.L., ANDERSON G.H., OP. CIT.
MILLER, G.A., BORTEN M.M., OP. CIT.

CITAS...

- 70) OJO, O.S., UDEH, S.C., REVIEW OF THE HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN APPENDICES REMOVED FOR ACUTE APPENDICITIS IN NIGERIANS. J.R. COLL. SURG. EDNIB 36(4):245-8, 1991.
CAPONNETT, A., MARINO G.F., CARCINOID OF THE APPENDIX. PRESENTATION OF A CASE. MINERVA CHIR. 46(9):461-3, 1991.
- 71) VID. INFRA, 2.5.14.3. OVARIO.
- 72) ROSSI, M., DUTTO C., CARCINOID TUMOR OF THE APPENDIX. MINERVA CHIR 45(13-14):973-6, 1991.
LUNQUIST, MONALILL, WILANDER, ERIK, A STUDY OF THE HISTOPATHOGENESIS OF CARCINOID TUMORS OF THE SMALL INTESTINE AND APPENDIX. CANCER 60:201-6, 1987.
MOERTEL, CHARLES G., WEILAND, LOIS H., CARCINOID TUMOR OF THE APPENDIX; TREATMENT AND PROGNOSIS. N. ENGL. J. MED. 317:1699-1701, 1987.
ACKERMAN-TOSAI, OP. CIT.
OJO, O.S., UDEH, S.C., OP. CIT.
CAPONNETT A., MORINO G.F., OP. CIT.
ANDERSON, N.H., SOMVERVILLE, J.E., APPENDICEAL GOBLET CELL CARCINOIDS: A CLINICOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY. HISTOPATHOLOGY 18(1):61-5, 1991.
PARK, K., BLESSING K., GOBLET CELL CARCINOID OF THE APPENDIX. GUT 31(3):322-4, 1990.
WILANDER, E., SCHEIBENPFLUG, L., DIAGNOSTIC CRITERIA OF CLASSICAL CARCINOIDS. ACTA ONCOL. 30(4):469-75, 1991.
- 73) LLUIS, FELIX, THOMPSON, J.C., NEUROENDOCRINE POTENTIAL OF THE COLON AND RECTUM. GASTROENTEROLOGY 94:832-44, 1988.
- 74) IDEM.
- 75) STAREN, EDGAR D., GOULD, VICTOR E., NEUROENDOCRINE CARCINOMAS OF THE COLON AND RECTUM: A CLINOPATHOLOGIC EVALUATION. SURGERY 104:1080-1089, 1988.
WICK, MAE K.R., WEATHERBY, PAUL. SMALL CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE COLON AND RECTUM, HUM. PATHOL. 18:9-21, 1987.
- 76) IDEM.
- 77) PAPOTTI, M., GALLIANO, D., SIGNET-RING CELL CARCINOID OF THE GALLBLADDER. HISTOPATHOLOGY 17(3):255-9, 1990.

CITAS...

- NODA MAKOTO, NIWA ATSUNO, CARCINOID TUMORS OF THE GALLBLADDER WITH ADENOCARCINOMATOUS DIFFERENTIATION, A MORPHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY. AM. J. OF GASTROENTEROL 84(8): 953-57, 1989.
- SMIRNOV, O.A., SEREZHIN, B.S., A POORLY DIFFERENTIATED APUDOMA OF THE GALLBLADDER. ARKH. PATHOL. 52(8):66-8, 1990.
- 78) IDEM.
- 79) ANDREOLA SALVATORE, LOMBARDI LUCIANO, A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF PRIMARY HEPATIC CARCINOID TUMORS. CANCER 65:1211-18, 1990.
- SIGUTOS, N., VIRTA, S., PRIMARY HEPATIC CARCINOID TUMOR. AN ELECTRON MICROSCOPIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY. AM. J. CLIN. PATHOL. 95(2):172-5, 1991.
- 80) GOUGH I.R., STITZ, R.W., METASTATIC CARCINOID TUMOUR: STABILITY THROUGHOUT PREGNANCY. AUST. N.Z. J. SURG. 61(12):960-2, 1991.
- 81) FELLOWS, I.W., LEACH, I.H., CARCINOID TUMOUR OF THE COMMON BILE DUCT. A NOVEL COMPLICATION OF VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME. GUT 31(6):728-9, 1990.
- 82) VAN LAARHOVEN, L.A., GRATMA, S., NEUROENDOCRINE CARCINOID TUMOURS OF THE BREAST: A VARIANT CARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION. J. SURG. ONCOL 46(2):125-31, 1991.
- 83) IDEM.
- 84) BENET, ROLAND J., DAVOS, IRENE, NEUROENDOCRINE FEATURES IN POORLY DIFFERENTIATED AN UNDIFFERENTIATED CARCINOMAS OF THE CERVIX. CANCER 60:2325-30, 1987.
- 85) IDEM.
- 86) ICHIMURA, HIROCHI, YAMASAKI, MASAT, ESTABLISHMENT AND CHARACTERIZATION OF A NEW CELL LINE TC-YIK, ORIGINATING FROM ARGYROPHIL SMALL CELL CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX INTEGRATING HPV 16 DNA. CANCER 67:2327-32, 1991.
- 87) VID. INFRA. 2.5.20. TESTICULO.
- 88) RICHARDSON, G., ROBERTSON, D.I., MALIGNANT TRANSFORMATION OCCURRING IN MATURE CYSTIC TERATOMAS OF THE OVARY. CAN. J. SURG. 33(6):499-503, 1990.

- NICOLESCU, P.G., TASCA, C., HISTOPATHOLOGIC ASPECTS IN A CASE OF STRUMAL CARCINOID (STRUMA OVARII AND CARCINOID). MORPHOL EMBRYOL (BUCUR) 36(2):125-7, 1990
- 89) AMMATURO, C., GERARDI, G., PRIMARY MUCINOUS CARCINOID OF THE OVARY. MINERVA CHIR 45(7):535-7, 1990.
- 90) CZERWENKA, K.F., SCHON, H.J., IMMUNOCHEMICAL AND ULTRAESTRUCTURAL STUDIES OF AN OVARIAN STRUMAL CARCINOID. WIEN KLIN WOCHENSCHR 102(23):687-96, 1990.
- 91) ECKHAUSER, FREDERIC E., CHEUNG POLLY, S., NONFUNCTIONING MALIGNANT NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS. SURGERY DEC:978-88, 1986.
DINKEL, E.H., JAGER, B., COMPUTED TOMOGRAPHIC FINE-NEEDLE BIOPSY OF THE PANCREAS FOR HISTOLOGY DETERMINATION. RADIOLOGE 30(9):420-4, 1990.
- 92) BARNARDO, D.E., AND COL., HUM. PATHOL 15:796-98, 1984.
- 93) ACKERMAN-ROSAI, OP CIT.
- 94) MALTHOUSE, S.R., WAUGH, R.C., GRACE J., PRIMARY RENAL CARCINOID CASE REPORT. AUSTRALAS RADIOL. 35(3):279-80, 1991.
ESSENFELD, H., MANIVEL J.C., ALBORES, J.S., SMALL CELL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS: A CLINICOPATHOLOGICAL, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF 2 CASES. J. UROL. 144:344-7, 1990.
- 95) ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 96) STURM, V., KUNZE, K.D., PRIMARY CARCINOID OF THE TESTIS. ZENTRALBL PATHOL. 137(4):376-8, 1991.
- 97) THERHUNE, D.W., MANSON, A.L., PURE PRIMARY TESTICULAR CARCINOID: A CASE REPORT AND DISCUSSION. J. UROL. 139:132-3, 1988.
- 98) DI SANT, AGHESE, MESY, J.K., NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN PROSTATIC CARCINOMA, HUM. PATHOL. 18:849-56, 1987.
- 99) ASSOULINE, C., MORLOCK, G., HYPERCALCEMIA IN CANCERS OF THE PROSTATE APROPOS OF 4 CASES. REV. RHUM. MAL. OSTEOARTIC 58(3): 183-6, 1991.

CITAS...

- 100) TADA, S., TOI, Y., YAMADA, T., GIANT NEUROENDOCRINE (MERKEL CELL), CARCINOMA OF THE SKIN. ACAD. DERMATOL. 24:827-31, 1991.
- 101) BAYROU, J., AVRIL, M.F., PRIMARY NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE SKIN. J. AM. ACAD. DERMATOL. 24:198-207, 1991.
- 102) ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 103) KOJAK, DEAN C., MURALI, RAJ, PRIMARY NEUROENDOCRINE (MERKEL CELL). CARCINOMA PRESENTING IN THE CALVARIUM: CASE REPORT. NEUROSURGERY 25:137-9, 1990.
BART, R.S., KAMINS, H., CARCINOID TUMOR OF THE SKIN: REPORT OF A POSSIBLE PRIMARY CASE, J. AM. ACAD. DERMATOL. 22:366-70, 1990.
- 104) BART, R.S., KAMINS, H., OP. CIT.
- 105) SHIELDS, L., SHIELDS, J.A., ORBITAL METASTASIS FROM A CARCINOID TUMOR: COMPUTED TOMOGRAPHY, MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND ELECTRON MICROSCOPIC FINDINGS. ARCH. OPHTHALMOL. 105:968,71, 1987.
- 106) ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 107) RUCK, P., PFESTER, E.M., CARCINOID TUMOR OF THE MIDDLE EAR. MORPHOLOGY, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, CLINICAL ASPECTS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. LARYNGORHINOLOGIE 69(2):74-6, 1990.
- 108) ACKERMAN-ROSAI, OP. CIT.
- 109) ENEPP, J.R., WICK, M.R., SMALL CELL CARCINOMA OF THE MAJOR SALIVARY GLANDS: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY. CANCER 66:185-92, 1990.
HUNTRACON, M.L., NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE PAROTID GLAND: A REPORT OF TWO CASES WITH ULTRASTRUCTURAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES. HUM. PATHOL. 18:1212-17, 1987.
YOSHIO, T., NAGAMINE, S., TETSUO, Y., SMALL CELL UNDIFFERENTIATED CARCINOMA OF THE MINOR SALIVARY GLAND, CONTAINING EXOCRINE, NEUROENDOCRINE AND SQUAMOUS CELLS. CANCER 60:1583-88, 1987.
- 110) MANOF, OP. CIT.
- 111) YOSHIO, T., NAGAMINE, S., TETSUO, Y., OP. CIT.