

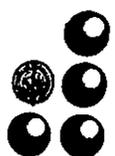
11201
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

CARCINOIDES DE AMPULA DE VATER Y DUODENO. COMPARACION CLINICA, MORFOLOGICA, INMUNOHISTOQUIMICA Y DE PROLIFERACION CELULAR.



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

TESIS DE POSGRADO

DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

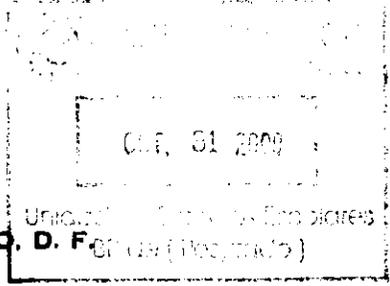
PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA

LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO

ASESOR DE TESIS: DR. ARMANDO GAMBOA DOMINGUEZ
PROFESOR DEL CURSO: DR. ARTURO ANGELES ANGELES

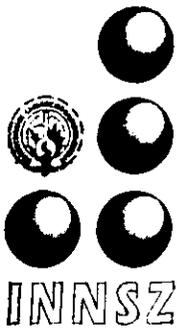


068, 31 2000

Unidad de Estudios de Posgrado
MEXICO, D. F.

285091

OCTUBRE 2000





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION.
SALVADOR ZUBIRÁN**

**CARCINOIDES DE AMPULA DE VATER Y DUODENO.
COMPARACIÓN CLÍNICA, MORFOLÓGICA,
INMUNOHISTOQUIMICA Y DE PROLIFERACIÓN CELULAR.**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLÓGICA
PRESENTA:**

LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO

**ASESOR DE TESIS:
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ**

**PROFESOR DEL CURSO:
DR. ARTURO ANGELES ANGELES**

México, D. F.

Octubre 2000

INTRODUCCIÓN

Las células endocrinas de las diferentes porciones del tubo digestivo se originan del endodermo y sintetizan, almacenan y secretan diversas hormonas y aminas peptídicas indispensables para el funcionamiento del tubo digestivo. Las células se localizan en mucosa y submucosa y se clasifican de acuerdo a las substancias que producen.

Los carcinoides se desarrollan a partir de células neuroendocrinas dispersas en el tubo digestivo. Comprenden un grupo heterogéneo de lesiones que van desde áreas microscópicas de hiperplasia de células endocrinas hasta grandes masas tumorales. Sus características neuroendocrinas se evidencian mediante tinciones de plata y marcadores inmunohistoquímicos que incluyen cromogranina A, enolasa neuronal específica (ENE) y sinaptofisina. La identificación del producto hormonal se realiza con anticuerpos específicos contra cada hormona. Con microscopía electrónica se identifican los gránulos neurosecretorios compuestos por una gran variedad de hormonas, péptidos y aminas biogénicas¹.

Tradicionalmente los carcinoides se han clasificado con base en su origen embriológico en neoplasias de intestino anterior (esófago, estómago y duodeno), intestino medio (intestino delgado, apéndice y colon derecho) e intestino posterior (colon izquierdo y recto). Sin embargo, dentro de estos subgrupos, se ha identificado considerable variación en el comportamiento clínico-biológico. Por lo tanto, se han explorado otros sistemas de clasificación que incluyen tamaño del tumor, profundidad de invasión y diferenciación histológica.

Los carcinoides representan aproximadamente 1.2 a 1.5% de neoplasias del tubo digestivo². La incidencia en Estados Unidos es de 1 a 2 casos por 100,000 habitantes; sin embargo, debido a que un alto porcentaje son asintomáticos la incidencia puede ser mayor. Un estudio en el que la frecuencia de carcinoides de tubo digestivo se calculó con base en piezas quirúrgicas y autopsias identificó incidencia de 8.4 casos por 100,000 habitantes^{2,3}.

En la mayoría de las series publicadas el apéndice es la localización más frecuente de carcinoides, seguido del íleon, recto, estómago y duodeno. En forma excepcional se pueden desarrollar en esófago, colon y yeyuno⁴.

Carcinoides de duodeno

Los carcinoides de duodeno (CD) constituyen aproximadamente 2% de las neoplasias endocrinas gastrointestinales. Afectan por igual ambos géneros en la sexta y séptima décadas de la vida. En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) 10% presentan carcinoides de duodeno en forma aislada o asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1)⁵.

En el estudio endoscópico las lesiones se localizan principalmente en la segunda porción del duodeno. Son lesiones únicas que miden de 0.2 a 5 cm y se observan como nódulos submucosos elevados sin cambios en la mucosa, aunque se han informado nódulos múltiples principalmente asociados a SZE y NEM-1.⁵

Las células que los constituyen son uniformes con abundante citoplasma eosinófilo, núcleo central, cromatina granular y mitosis esporádicas. Estas células se disponen en patrones tubular o cribiforme y ocasionalmente muestran áreas trabeculares e insulares.

Los marcadores endocrinos genéricos son positivos: cromogranina 97%, LEU-7 91% y ENE 83%. Las hormonas que producen son CCK-gastrina 68%, N-gastrina 58%, somatostatina 47% y serotonina 39%. También se ha identificado expresión de calcitonina, insulina, PPP, glucagon y ACTH.⁶

Los factores que se asocian a mayor riesgo de metástasis son profundidad de invasión, tamaño (>2 cm) y mitosis (>2 por 10 campos). La mortalidad a 5 años es de 5.3%.⁵

Carcinoides de ámpula de Vater

Los carcinoides de ámpula de Vater (CA) son neoplasias extremadamente raras usualmente incluidas en el grupo de carcinoides de duodeno. Sin embargo, constituyen un grupo con características clínicas y biológicas distintivas. Hasta 1997 se habían informado 77 casos en la literatura médica internacional⁷, la mayoría como casos aislados. Afectan con mayor frecuencia a hombres (50 años en promedio) y por su localización la principal manifestación clínica es ictericia. El 25% de los pacientes con carcinoides de ámpula presentan enfermedad de von Recklinghausen (EvR).^{5,8}

Macroscópicamente son lesiones submucosas que protruyen ligeramente hacia la luz y miden de 0.5 a 6 cm. De los pacientes con neoplasias menores de 2 cm, 47% tienen metástasis en el momento del diagnóstico.⁸ Histológicamente presentan patrón tubular o cribiforme con células neoplásicas con mínima atipia, mitosis ocasionales y cuerpos de psammoma. De los marcadores endocrinos genéricos las células neoplásicas son positivas para ENE (33%). Principalmente producen somatostatina (58-67%), serotonina y colecistoquinina (17%) e insulina (25%). Otras hormonas que producen en bajos porcentajes son polipéptido pancreático, neurotensina y calcitonina.

Se han informado metástasis en CA <1 cm de 2 a 66%, en neoplasias de 1-2 cm de 20 a 50% y en tumores ampulares >2 cm de 46 a 75%^{8,9}. Estas cifras indican que los CA metastatizan en la mitad de los casos independientemente del tamaño. La supervivencia a 5 años es de 90%.⁸

La expresión y función de oncogenes y marcadores de proliferación celular en la patogénesis y progresión de carcinoides de esta región no se ha estudiado. En otras localizaciones las células neuroendocrinas neoplásicas muestran positividad variable para c-myc, c-erb-B2, c-jun y PCNA (75%, 30%, 30% y 90% respectivamente)¹⁰. También se ha identificado reactividad para p53, bcl-2, Ki-67 y c-erb-B2¹¹. Sin embargo, la información con respecto a la asociación con curso

clínico agresivo o presencia de metástasis es discordante. No tenemos suficiente información para considerar índices de proliferación y expresión de oncogenes como marcadores de mayor agresividad biológica.

La progresión celular a través del ciclo celular es principalmente regulada en dos puntos: la transición G2/M y G1/S. Las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclinas (CDC) forman parte de esta regulación. Otra parte de la regulación del ciclo celular es llevada a cabo mediante los inhibidores de CDC. p21^{Cip1} es un inhibidor general de CDC cuya transcripción es activada mediante los productos de p53 y el envejecimiento celular. Otro importante inhibidor de CDC es p27^{Kip1}. Este inhibidor modula el ciclo celular en la fase G1 mediante el factor de transformación de crecimiento beta (TGF-β). Este péptido y el contacto célula-célula previenen la activación del complejo ciclinaE-CDK2 durante la fase G1 al unírseles p27^{Kip1} evitando así la proliferación de las células. Se han identificado mutaciones o deleciones de inhibidores de CDC en neoplasias epiteliales; sin embargo, no se cuenta con información sobre su comportamiento en neoplasias neuroendocrinas¹².

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la cinética de proliferación celular de los CA y CD. Dado que parecen corresponder a entidades diferentes, es probable que las células presenten alteraciones diferentes en los ciclos de proliferación. Es importante identificar las diferencias y asociarlas con estadio y evolución del paciente.

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar las características demográficas, clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar las características demográficas y clínicas de carcinoides de duodeno y ámpula de Vater.

2. Comparar la expresión de marcadores neuroendocrinos genéricos y de glucagon, gastrina, polipéptido pancreático, serotonina, bombesina, insulina y somatostatina en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater mediante inmunohistoquímica en tejido desparafinado.
3. Comparar la expresión de marcadores de proliferación celular, Ki-67 y PCNA así como de los inhibidores p21 y p27 en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater mediante inmunohistoquímica en tejido desparafinado.

HIPÓTESIS NULA

1. Las características clínicas y demográficas serán iguales en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater.
2. La expresión de cromogranina A, enolasa neurona específica, sinaptofisina, proteína S-100, glucagon, gastrina, polipéptido pancreático, serotonina, bombesina, insulina, somatostatina, Ki-67, PCNA, p21 y p27 será igual en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater.

HIPÓTESIS ALTERNATIVAS

1. Las características clínicas y demográficas serán diferentes en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater.
2. La expresión de cromogranina A, enolasa neurona específica, sinaptofisina, proteína S-100, glucagon, gastrina, polipéptido pancreático, serotonina, bombesina, insulina, somatostatina, Ki-67, PCNA, p21 y p27 será diferente en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Retrolectivo, transversal y comparativo

Criterios de inclusión

1. Pacientes sometidos a biopsia o resección de neoplasias de duodeno y ámpula de Vater con diagnóstico morfológico de carcinoides durante 20 años (1980 – 2000).
2. Pacientes con diagnóstico de carcinoides de duodeno y ámpula de Vater con laminillas y bloques de parafina disponibles en el archivo de patología quirúrgica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes sometidos a biopsia o resección de neoplasias de duodeno y ámpula de Vater sin comprobación morfológica de diferenciación neuroendocrina.
2. Individuos en los que no se cuente con laminillas o bloques de parafina.

Metodología

Hoja de captura. En todos los casos se realizó revisión del expediente clínico con una hoja de captura en donde se recolectó información acerca de sintomatología general, tiempo de evolución y enfermedades asociadas (anexo I).

Obtención de tejidos. Del archivo de patología quirúrgica se obtuvieron los casos de carcinoides de ámpula de Vater y duodeno diagnosticados entre 1980 y 2000. La laminillas fueron evaluadas por dos observadores en un microscopio Olympus CH-2 de dos cabezales. Los hallazgos macroscópicos y microscópicos que se evaluaron fueron: tamaño, profundidad de invasión, patrón de crecimiento, atipia nuclear, necrosis y actividad mitótica. Posteriormente, se eligieron los bloques de parafina que contaran con material representativo de cada neoplasia, se realizaron

cortes a 3 micras del tejido seleccionado y se montaron en laminillas previamente tratadas con una solución de silano al 2% y H₂O₂.

La laminillas se colocaron en el módulo de tinciones del equipo automatizado de inmuohistoquímica VENTANA NEXES (Tucson, AZ) y se realizó el procedimiento con protocolos adecuados para cada anticuerpo. Los marcadores endocrinos genéricos que se utilizaron fueron cromogranina A, ENE, sinaptofisina y proteína S-100; los anticuerpos que se emplearon para la detección de hormonas fueron glucagon, gastrina, PPP, serotonina, bombesina, insulina y somatostatina. Los anticuerpos utilizados y sus características se enlistan en la Tabla 1. Posteriormente se deshidrataron las laminillas con lavados en alcohol al 96%, alcohol absoluto, alcohol al 100% + xilol (1:1) y xilol.

Para el análisis de cinética celular se utilizaron anticuerpos monoclonales contra PCNA y KI-67. Se determinó un índice de proliferación (IP) mediante el conteo de 500 células neoplásicas al azar utilizando objetivo de inmersión (1000X), los resultados se expresaron como porcentaje de células positivas. Las diferencias fueron contrastadas usando la prueba exacta de Fisher para las variables nominales y t de Student para comparación de promedios de variables dimensionales.

RESULTADOS

Carcinoides de ampulla de Vater

Se identificaron 5 casos, en 4 mujeres y un hombre con una mediana de edad de 59 años (Tabla 2). Todos los casos presentaron ictericia ($p < 0.05$). Otros síntomas comunes fueron dolor abdominal difuso, náusea y vómito. Un caso presentó síndrome carcinoide caracterizado por diarrea acuosa. Ninguno de los casos estuvo asociado a EvR. El 80% de los pacientes presentó metástasis en el momento del diagnóstico ($p < 0.05$). El tamaño promedio de los tumores del ampulla fue 1.6 cm (Figura 1a y 1b).

Microscópicamente, los tumores ampulares mostraron células pequeñas o de mediano tamaño con citoplasma eosinófilo granular, núcleo central y cromatina en grumos. La mayoría mostraron patrón de crecimiento insular. En dos casos se observaron patrones de crecimiento mixtos con áreas sólidas y trabeculares. En dos casos se identificó invasión transmural, dos con afección de la muscular propia y un caso se encontraba confinado a la submucosa (Tabla 3). Se observó permeación linfática y atipia leve en dos casos. Ningún caso mostró necrosis ni mitosis.

Las células neoplásicas de los CA mostraron reactividad para sinaptofisina y cromogranina en 60% y para gastrina en 20%. (Tabla 4). La reactividad para PCNA se apreció en cuatro casos y el IP fue de 4.0% ($p = NS$); Ki-67 fue positivo en 100% de los casos (Figura 1e) con IP de 12.2% ($p = NS$). Se observó expresión de p21 y p27 en 40% de CA (Tabla 5). De los casos que no mostraron positividad para inhibidores de CDC, dos presentaron metástasis y uno invasión transmural. Entre los positivos para los inhibidores uno mostró metástasis e invasión transmural y el otro estaba confinado a la submucosa y sin metástasis.

Carcinoides de duodeno

Se identificaron ocho casos en siete mujeres y un hombre con mediana de edad de 64 años. El síntoma más frecuente fue dolor abdominal, tres casos presentaron

enfermedad ácido-péptica con hipergastrinemia y tres fueron asintomáticos. El tamaño promedio (Figura 1c) fue 1.85 cm ($p > 0.05$). Un caso presentó síndrome carcinoide caracterizado por diarrea acuosa y solamente un caso presentó enfermedad metastásica.

El principal patrón de crecimiento fue insular (Figura 1d); sin embargo, algunos casos mostraron patrones mixtos con áreas glandulares, cribiformes y trabeculares. En cinco casos el tumor estaba confinado a la submucosa. No se identificó necrosis, atipia o mitosis.

Los carcinoides duodenales mostraron reactividad para sinaptofisina y cromogranina en 100 y 87%, respectivamente. Solamente un caso presentó positividad para proteína S-100; también se identificó intensa marca citoplasmática para gastrina en 75% de casos ($p < 0.05$) y para otras hormonas en menor porcentaje.

En 2/8 casos de CD se identificó positividad para PCNA con IP promedio de 3.2%; Ki-67 fue positivo en 25% de CD con IP de 10.2%. La expresión de p21 y p27 fue de 37.5 y 12.5% respectivamente. En 4/5 casos negativos para p27 la neoplasia estaba confinada a la submucosa y ninguno presentó metástasis. En 2/3 casos positivos para p27 la neoplasia estaba confinada a la submucosa y sin metástasis. El 85% de los casos negativos para p21 (Figura 1f) mostraron invasión limitada a la submucosa sin metástasis. El único caso con reactividad para p21 y con IP de 3.2% para PCNA y 2.4% para Ki-67, presentó invasión transmural y metástasis hepáticas.

DISCUSIÓN

En esta serie, tanto los carcinoides de ampulla de Vater como los de duodeno fueron más frecuentes en mujeres (4 vs 1 y 7 vs 1 respectivamente) y se presentaron en la sexta década de la vida. Estos hallazgos son discordantes con estudios previos en los que se informa mayor frecuencia en hombres⁵, o bien, en los que no se identificaron diferencias de importancia⁷.

El comportamiento de los tumores carcinoides de tubo digestivo es difícil de predecir. En nuestra serie fue posible documentar la naturaleza indolente de los CD, la cual concuerda con informes previos en los que los CD muestran supervivencia a 5 años de 80%⁵. Sin embargo, se han identificado algunos factores pronósticos asociados a metástasis: tamaño, actividad mitótica y profundidad de invasión. Burke et al.⁵ mostraron que en CD el tamaño > 2 cm, invasión de la muscular propia y actividad mitótica son factores de riesgo para desarrollar enfermedad metastásica. Al contrario, en los CD analizados no encontramos que el tamaño del tumor tuviera asociación con el potencial metastásico; sin embargo, la profundidad de invasión ($p < 0.05$) sí mostró asociación ya que solamente un caso de CD mostró metástasis y presentaba invasión transmural. Los carcinoides ampulares tuvieron un comportamiento semejante, los casos con metástasis tuvieron invasión transmural ($p < 0.05$) independientemente de su tamaño.

Debido a su localización, los carcinoides ampulares causan ictericia como síntoma principal en más de 60% de los pacientes⁷. En nuestra serie, todos los casos presentaron ictericia obstructiva, en contraste con CD en los que sólo un caso presentó. Es probable que esta diferencia se deba a las características anatómicas del ampulla de Vater; esta región mide 3 mm de longitud por 4.5 mm de diámetro. Aun neoplasias menores de 1 cm producen fácilmente obstrucción.

Se ha informado fuerte asociación de CA y enfermedad de von Recklinghausen (EvR), principalmente en pacientes de raza negra. Aproximadamente 25% de los

pacientes con CA presentan neurofibromatosis⁷. Se ha postulado que esta asociación ocurre como resultado de la transformación de complejos ectododérmicos localizados cerca del ampulla de Vater. En este estudio, ningún caso de carcinoides de ampulla de Vater presentó EvR, la falta de asociación probablemente se debió al número reducido de casos con CA, o bien a que la población de pacientes con EvR son diagnosticados y tratados en centros de referencia de enfermedades dermatológicas o neurológicas.

Dos de nuestros pacientes, uno con tumor ampular y otro duodenal presentaron diarrea acuosa. En ambos la lesión invadía la muscular propia y eran > 2 cm y con metástasis a hígado y ganglios linfáticos, respectivamente. El síndrome carcinoide (SC) es frecuente en neoplasias de ileon que presentan metástasis hepáticas; sin embargo, de 77 casos de CA informados solamente dos tenían historia de cianosis, diarrea acuosa o valvulopatía.^{7, 8}

Los carcinoides de duodeno pueden presentar producción de múltiples hormonas; sin embargo, esto no necesariamente determina sus características clínicas o su pronóstico. Solamente la producción de gastrina es clínicamente significativa en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). En nuestra serie, tres pacientes tuvieron manifestaciones de enfermedad ácido péptica con hipergastrinemia; sin embargo, 75% mostraron evidencia de producción citoplasmática de gastrina ($p < 0.05$) y correspondieron a gastrinomas. Se ha sugerido que las células neoplásicas pueden producir grandes cantidades de hormonas con reserva citoplasmática baja o péptidos que se inactivan rápidamente en el medio intravascular. Eso explica que la producción hormonal en ocasiones no correlacione con las manifestaciones clínicas.

Estudios previos han mostrado variabilidad en la producción de somatostatina principalmente en CD, esta variación va desde expresión de 30%⁷ hasta 100%⁸, sin embargo, estas cifras son resultado del análisis de CD y CA en conjunto. Al eliminar los carcinoides ampulares, la reactividad para somatostatina en

carcinoides duodenales es de 20 a 30%. En carcinoides de ámpula de Vater se ha informado expresión de hasta 67%⁷, con fuerte asociación a cuerpos de psammoma y EvR. En este estudio, las células neoplásicas expresaron somatostatina en 20% de CA y 25% de CD. Esta discordancia puede deberse a diferencias técnicas, o bien, a que ninguno de nuestros casos de CA presentaron cuerpos de psammoma o EvR.

Escasos estudios describen la actividad proliferativa de tumores carcinoides de tubo digestivo mediante la expresión de PCNA y Ki-67. Se ha sugerido que el índice de células positivas para PCNA en algunos tumores representa un factor pronóstico independiente, que puede reflejar el comportamiento biológico agresivo y la capacidad metastásica. En el presente estudio, se identificó positividad de 80 y 25% para PCNA en CA y CD respectivamente; a pesar que la diferencia entre las dos zonas no es estadísticamente significativa, existe una clara asociación de expresión de PCNA y comportamiento biológico agresivo, ya que 80% de los CA presentaron metástasis en el momento del diagnóstico. Por otro lado, el hecho de que el IP en ambas localizaciones fue semejante (4.0 vs 3.2%) sugiere que tanto los CA como los CD son neoplasias de crecimiento lento. Es probable que la evolución clínica diferente se deba a variaciones anatómicas de las zonas en dónde asienta la lesión. Por ejemplo, en el caso de las lesiones de ámpula de Vater en dónde existe un lecho capilar rico y superficial, existe mayor probabilidad de diseminación a pesar de que las lesiones sean de menor tamaño¹³.

Al igual que PCNA, la inmunoreactividad para Ki-67 es más frecuente en CA que CD, sin embargo, tampoco se identificaron diferencias en el IP. Todos los casos de CA fueron positivos para Ki-67 y solamente uno no presentó metástasis. De los CD positivos para Ki-67 (dos), uno presentó metástasis ganglionares. Moyana et al¹¹, en un estudio donde analizan la cinética de Ki-67 en neoplasias endocrinas de diferentes localizaciones del tubo digestivo, muestran asociación entre neoplasias histológicamente agresivas con metástasis frecuentes y reactividad

intensa para Ki-67; sin embargo, no analizan casos de carcinoides de ámpula de Vater y únicamente muestran resultados de un carcinoide duodenal.

En la actualidad no se cuenta con experiencia con respecto a la expresión de los inhibidores de ciclinas dependientes de cinasas p21 y p27 en neoplasias neuroendocrinas del tubo digestivo. En esta serie, ambos grupos mostraron expresión menor a 50%, sin diferencias entre ellos. No se identificó asociación de ausencia de expresión de p21 y p27 con actividad metastásica y profundidad de invasión, es posible sugerir que la ausencia de la función inhibitoria no representa un papel importante en la patogénesis y progresión de carcinoides en estas localizaciones. La explicación anterior es avalada en parte por el hallazgo de índices de proliferación bajos (4% y 3.2%) en las lesiones de ambas regiones anatómicas. Es decir, nuestros resultados demuestran que la acumulación de células neoplásicas en carcinoides de duodeno y ámpula de Vater, no ocurre a expensas de IP acelerados y por ello, la ausencia de expresión de los inhibidores del ciclo celular carece de importancia. Es probable que en estas neoplasia existan alteraciones en los mecanismos de apoptosis que condicionen mayor supervivencia.

CONCLUSIONES

- 1) La principal manifestación clínica en CA es ictericia obstructiva.
- 2) Los carcinoides ampulares muestran mayor agresividad biológica que los duodenales.
- 3) Los carcinoides duodenales presentan producción de varias hormonas, principalmente gastrina, en contraste con carcinoides ampulares que presentaron escasa producción hormonal.
- 4) La cinética de proliferación celular es semejante en carcinoides ampulares y duodenales.
- 5) La expresión de inhibidores de ciclinas dependientes de cinasas, p21 y p27, es similar en carcinoides ampulares y duodenales y su ausencia no muestra asociación con parámetros de mal pronóstico.

Tabla 1. Anticuerpos utilizados en el estudio de carcinoides ampulares y duodenales.

Anticuerpo	Fuente	Dilución
Cromogranina A	1:100	Dako
ENE	1:200	Dako
Sinaptofisina	1:100	Dako
Proteína S-100	1:400	Dako
Glucagon	1:100	Dako
Gastrina	1:300	Dako
PPP	1:600	Dako
Serotonina	1:200	Dako
Bombesina	1:100	Dako
Insulina	Prediluido	Ventana
Somatostatina	1:300	Dako
PCNA	1:95	Dako
Ki-67	3mg/ml	Ventana
p21	1:50	Dako
p27	1:50	Dako

ENE- Enolasa neuronal específica, PPP- Polipéptido pancreático

Tabla 2. Características clínicas de carcinoides de ampulla de Vater y duodeno.

Características	Ampulla de Vater	Duodeno	Valor p*
No. de casos	8	5	
Edad promedio	59 años	64 años	NS
Género (M: F)	1:4	1:7	NS
Ictericia	5/5	1/8	0.05
Hipergastrinemia	0/5	3/8	NS
Metástasis	4/5 (80%)	1/8 (12.5%)	0.03
Estadio III/IV	3/5 (60%)	0/8 (0%)	0.03

M- masculino, F-femenino, NS- no significativo

**Prueba exacta de Fisher*

Tabla 3. Características morfológicas de carcinoides de ámpula de Vater y duodeno.

Parámetro	Ampula de Vater (n=5)	Duodeno (n=8)
Tamaño (cm)		
<1	0	0
1-2	3	3
>2	2	5
Profundidad de invasión		
Submucosa	2	7
Muscular propia	1	0
Transmural	2	1
Patrón de crecimiento		
Insular	3	6
Mixto	2	1
Tubular	0	1

Tabla 4. Resultados de inmunohistoquímica para marcadores endocrinos genéricos en carcinoides ampulares y duodenales.

Anticuerpos	Ampula de Vater (%)	Duodeno (%)
Cromogranina A	1/5 (20)	6/8 (75)
ENE	1/5 (20)	2/8 (25)
Sinaptofisina	4/5 (80)	8/8 (100)
Proteína S-100	0/5 (0)	1/8 (12.5)

ENE- enolasa neurona específica

La prueba exacta de Fisher no mostró diferencias significativas.

Tabla 5. Resultados de inmunohistoquímica para productos hormonales y péptidos en carcinoides ampulares y duodenales.

Anticuerpos	Ampula de Vater (%)	Duodeno (%)	Valor p*
Glucagon	0/5 (0)	1/8 (12.5)	NS
Gastrina	1/5 (20)	6/8 (75)	<0.05
PPP	0/5 (0)	0/8 (0)	
Serotonina	0/5 (0)	1/8 (12.5)	NS
Bombesina	0/5 (0)	0/8 (0)	
Insulina	0/5 (0)	0/8 (0)	
Somatostatina	1/5 (20)	2/8 (25)	NS

PPP- Polipéptido pancreático

*Prueba exacta de Fisher

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR SIN LA AUTORIZACION DE LA BIBLIOTECA

Tabla 6. Resultados de inmunohistoquímica para marcadores de proliferación celular e inhibidores de ciclinas dependientes de cinasas.

Anticuerpos	Ampula de Vater (%)	Duodeno (%)	Valor p
PCNA	4/5 (80)	2/8 (25)	NS*
IP	0.04 (4.0)	0.032 (3.2)	NS [†]
Ki-67	5/5 (100)	2/8 (25)	0.02*
IP	0.122 (12.2)	0.102 (10.2)	NS [†]
p21	2/5 (40)	3/8 (37.5)	NS*
p27	2/5 (40)	1/8 (12.5)	NS*

IP- índice de proliferación.

* Prueba exacta de Fisher

[†] t de Student



b

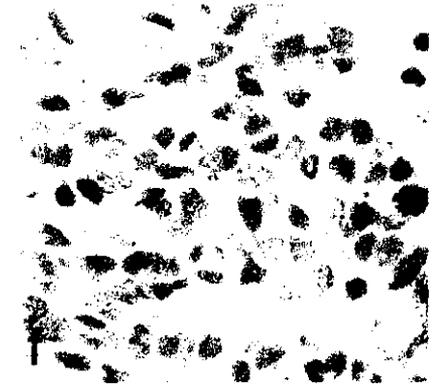
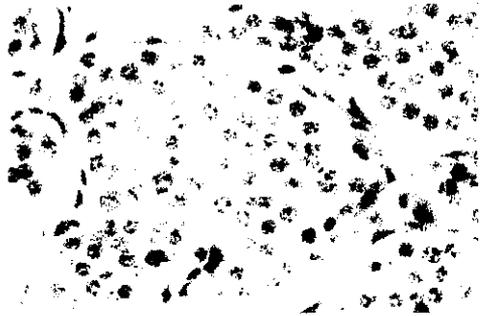


Figura 1a. CA con ulceración (flecha) de la mucosa adyacente. b. CA 2cm, bien circunscrito, localizado por debajo de la mucosa. c. CD con retracción de muscular propia y serosa. d. CD que muestra patrón de crecimiento insular. e. Positividad nuclear para PCNA en CA. f. Células neoplásicas negativas para p21 en CD.

ANEXO I

CARCINOIDES DE DUODENO Y AMPULA DE VATER (hoja de captura)

Nombre: _____ Registro: _____ Qx: _____

Localización: _____ Unico: _____ Múltiple: _____

CLINICA

Síndrome carcinoide

Diarrea acuosa: _____

Cianosis cutánea _____

Fibrosis endocárdica _____

Valvulopatía _____

Hipergastrinemia: _____

Enfermedad ácido-péptica _____

Ictericia _____

Dolor abdominal _____

Enfermedades asociadas:

CUCI _____

Crohn _____

Sprue _____

NEM _____

Otras _____

MORFOLOGÍA

Tamaño: _____ Profundidad de invasión: _____

Metástasis: _____ sitio de metástasis: _____

Permeación linfática: _____ Permeación vascular: _____

Patrón de crecimiento: _____

Mitosis: _____ Necrosis; _____ Atípicidad: _____

Otros: _____

REFERENCIAS

1. Moyana TN. Gastrointestinal endocrine cells and carcinoids. Histogenetic and pathogenetic considerations. 1994
2. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75:154-70.
3. Kloppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and Nomenclature of Human Gastrointestinal Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors and Related Lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132-141.
4. Thompson GB, van Heerden JA, Martin JK, Schutt AJ, Ilstrup DM, Carney JA. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: Presentation, management, and prognosis. *Surgery* 1985; 98:1054-1061
5. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 700-4.
6. Burke AP, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoids of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 60 tumors. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 828-837.
7. Maklouf HA, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid Tumors of the Ampulla of Vater. A Comparison with Duodenal Carcinoid Tumors. *Cancer* 1999; 85: 1241-9.
8. Hatzitheoklitos E, Buchler MW, Friess H, Poch B, Ebert M, Mohr W, Imaizumi T, Beger H. Carcinoids of the Ampulla of Vater. *Cancer* 1994; 73: 1580-8.
9. Walton GF, Gibbs ER, Spencer GO, Laws HL. Carcinoid Tumors of the Ampulla of Vater. *Am Surgeon* 1997; 63: 302-304.
10. Wang DG, Johnston CF, Buchanan KD. Oncogene expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Implications for pathogenesis. *Cancer* 1997; 80: 668-75.
11. Moyana TN, Xiang J, Senthilselvan A, Kulaga A. The Spectrum of Neuroendocrine Differentiation Among Gastrointestinal Carcinoids. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 570-576.

12. Steel M. Cyclins and cancer: wheels within wheels. *Lancet* 1994; 343: 931-932.1
13. Sternberg SS: *Pancreas. Histology for Pathologists*. Lippincott-Raven, New York, 1997.