



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

REGISTRO: 030.2016

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS TUMORES CARCINOIDES
DE APÉNDICE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. SANDOVAL DE JESÚS SAN JUANITA

ASESOR DE TESIS:

DRA. BENITO RESENDIZ ALMA EDITH

MÉXICO, D.F. MARZO 2016



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.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora De Enseñanza E Investigación
Del CMN "20 de Noviembre"

Dra. Farina Esther Arreguín González
Jefe de Servicio de Oncología Pediátrica
Profesor Titular

Dra. Alma Edith Benito Resendiz
Asesor de Tesis

Dra. San Juanita Sandoval de Jesús
Médico Residente

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por darme la oportunidad de vivir y estar conmigo en cada paso que doy y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante toda mi formación.

A mis padres, **Ildefonso Sandoval y Heriberta** por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, por sus valores, por la motivación constante, pero sobre todo por su amor.

A mis hermanos **Susana y Jonathan** por quererme y apoyarme siempre, los quiero mucho.

A **Rubén**, el amor de mi vida, por compartir los buenos y los malos momentos.

A mis maestros, en especial a la **Dra. Farina Arreguín** por su confianza, por apoyarme en mi formación profesional y que fue un ejemplo e inspiración.

A mi asesora de tesis, la **Dra. Alma Benito**, por su apoyo y dirección en este trabajo.

A mis pacientes por ser el mejor libro y por darme su confianza.

Índice

| | |
|--------------------------|----|
| Resumen..... | 5 |
| Summary..... | 6 |
| Introducción..... | 7 |
| Objetivos..... | 15 |
| Material y Métodos. | 17 |
| Resultados..... | 20 |
| Discusión..... | 22 |
| Conclusiones..... | 25 |
| Bibliografía..... | 26 |

RESUMEN

Introducción. Los tumores carcinoides son poco comunes, de crecimiento lento, que se originan en las células del sistema neuroendocrino difuso. Se presentan con mayor frecuencia en tejidos que se derivan del intestino embrionario. Los tumores del intestino primitivo anterior constituyen 25% de los casos, surgen en el pulmón, timo, estómago o duodeno proximal. Los tumores del intestino primitivo medio representan hasta 50% de los casos, surgen del intestino delgado, apéndice o colon proximal. Los tumores carcinoides gastrointestinales (GI), especialmente los tumores del intestino delgado, por lo general se relacionan con otros cánceres. Los cánceres sincrónicos o metacrónicos se presentan en aproximadamente 29% de los pacientes con carcinoides del intestino delgado.

Objetivo. Describir las características clínicas de los pacientes referidos con el diagnóstico de tumores carcinoides apendiculares, atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica de Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Metodología. Se realizó un estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional, se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes referidos al servicio de Oncología Pediátrica, del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015, con diagnóstico de tumores carcinoides de apéndice.

Resultados. Todas las pacientes se encontraron en estadios diferentes de la enfermedad. El estadio no se correlacionó con la presencia de síndrome carcinoide. En este estudio, contrario a lo reportado en estudios internacionales, el tamaño del tumor no se relacionó al estadio de la enfermedad.

Conclusiones. El tumor carcinoide apendicular se asocia a sintomatología característica de apendicitis aguda. El síndrome carcinoide asociado al tumor carcinoide es excepcional en la edad pediátrica. Los tumores carcinoides que presentan un diámetro menor de 1 cm no suelen metastatizar. El tamaño del tumor es el parámetro predictivo más importante del potencial metastásico del tumor. En la mayor parte de los tumores carcinoides apendiculares la apendicectomía simple es suficiente con un pronóstico excelente.

SUMMARY

Introduction. Carcinoid tumors are rare, slow-growing, which originate in the cells of the diffuse neuroendocrine system. They occur most frequently in tissues derived from embryonic gut. Tumors of the previous primitive gut constitute 25% of cases arising in the lung, thymus, stomach or proximal duodenum. Tumors of the middle foregut represent up to 50% of cases, arise from the small intestine, appendix, or proximal colon. Gastrointestinal carcinoid tumors (GI), especially tumors of the small intestine, usually associated with other cancers. The synchronous or metachronous cancers occur in approximately 29% of patients with small bowel carcinoids.

Objective. To describe the clinical characteristics of patients referred with a diagnosis of appendiceal carcinoid tumors treated at the Pediatric Oncology National Medical Center “November 20”.

Methodology. An epidemiological retrospective observational study, electronic records of patients referred to the Pediatric Oncology Service of January 1, 2010 to December 31, 2015, diagnosed with carcinoid tumors were revised appendix.

Results. All patients were in different stages of the disease. The stadium did not correlate with the presence of carcinoid syndrome. In this study, contrary to what was reported in international studies, tumor size was not related to disease stage.

Conclusions. Appendiceal carcinoid tumor is associated with characteristic symptoms of acute appendicitis. Carcinoid syndrome associated with carcinoid tumor is rare in the pediatric age. Carcinoid tumors with a diameter less than 1 cm not usually metastasize. Tumor size is the most important tumor metastatic potential predictive parameter. In most of appendiceal carcinoid tumors appendectomy it is simple enough with an excellent prognosis.

INTRODUCCIÓN

A nivel internacional, la incidencia ajustada por edad, de los tumores carcinoides es aproximadamente 2 por cada 100.000 personas. La edad promedio al diagnóstico es de 61.4 años. Los tumores carcinoides representan cerca del 0.5% de todas las neoplasias de reciente diagnóstico^{1,2}.

Características anatómicas

Los tumores carcinoides son poco comunes, de crecimiento lento, que se originan en las células del sistema neuroendocrino difuso. Se presentan con mayor frecuencia en tejidos que se derivan del intestino embrionario. Los tumores del intestino primitivo anterior constituyen hasta el 25% de los casos, surgen en el pulmón, timo, estómago o duodeno proximal. Los tumores del intestino primitivo medio representan hasta 50% de los casos, surgen del intestino delgado, apéndice o colon proximal. Los tumores del intestino primitivo posterior, que constituyen aproximadamente 15% de los casos, surgen del colon distal o recto. Otros sitios de origen incluyen la vesícula, riñones, hígado, páncreas, ovario y testículos³.

Los tumores carcinoides gastrointestinales (GI), especialmente los tumores del intestino delgado, por lo general se relacionan con otros cánceres. Los cánceres sincrónicos o metacrónicos se presentan en aproximadamente 29% de los pacientes con carcinoides del intestino delgado. Sin embargo, es posible que la relación se deba en parte al descubrimiento fortuito de los tumores carcinoides de crecimiento lento, los cuales se encuentran durante la estadificación o investigación de los síntomas de otros tumores³.

Características histológicas

El término carcinoide se debería usar para los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) o carcinomas del tracto GI solamente, el término no se debe usar para describir los tumores pancreáticos o tumores de células de los islotes. A pesar de que el origen celular de los TNE del tracto GI es incierto, las expresiones persistentes de las citoqueratinas en los TNE y la expresión de la proteína homeodominio 2 (proteína Cdx2), un factor de transcripción intestinal en los tumores endocrinos del intestino delgado, indica un origen a partir de una célula precursora epitelial⁵.

La mayoría de los TNE de los intestinos delgado y grueso se presentan de forma esporádica, mientras que otros se presentan en el marco de un síndrome neoplásico como la neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM1) o neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (por ejemplo, tumores de células G productores de la gastrina y tumores de células D productores de la somatostatina en el duodeno respectivamente)¹⁰. Los carcinoides gástricos podrían estar relacionados con gastritis atrófica crónica.

Características histopatológicas

Los tumores carcinoides presentan características histológicas e inmunohistoquímicas fundamentadas en su ubicación anatómica y el tipo de célula endocrina. En el tracto gástrico o en la pared intestinal, los carcinoides podrían presentarse como nódulos firmes blancos, amarillos o grises y podrían ser masas intramurales o podrían penetrar mediante protuberancia en el lumen como nódulos polipoides; la mucosa gástrica o intestinal restante podría estar intacta o presentar ulceración focal⁵.

Las células neuroendocrinas presentan núcleos uniformes y citoplasma granular abundante o tinción tenue, que se presentan como grumos trabeculares sólidos o pequeños o están dispersos entre otras células que los puede tornar difícil de reconocer en secciones teñidas con hematoxilina y eosina; la inmunotinción hace posible su identificación exacta. En el orden ultraestructural, las células neuroendocrinas contienen gránulos secretorios de centro denso que se dirigen hacia la membrana (diámetro >80 nm) y podría contener también pequeñas vesículas claras (40–80 nm de diámetro) que corresponden a las vesículas sinápticas de las neuronas.

Características genéticas moleculares

Ocasionalmente, los carcinoides GI se presentan vinculados con los síndromes hereditarios como NEM1 y NF1¹².

Los NEM1 son el resultado del gen NEM1 ubicado en la región cromosómica 11q13. La mayoría de los carcinoides relacionados con el NEM1 parecen originarse en el intestino primitivo anterior. El NF1 es un trastorno genético autosómico dominante como resultado de una alteración del gen NF1 en el cromosoma 17q11. Los carcinoides en pacientes con NF1 parecen surgir principalmente en la región periampular¹².

En los carcinoides esporádicos GI, se han encontrado numerosos desequilibrios cromosómicos los más comunes son las ganancias de los cromosomas 5, 14, 17 y 19, y pérdidas que comprometen los cromosomas 11 y 18^{11,17,18}. La mutación genética que se informa con mayor frecuencia en los carcinoides GI es la β -catenina (CTNNB1)^{11,17,18}. Las mutaciones β -catenina en el exón 3 se encuentra en 37,5% de los casos.

Síndrome carcinoide

El síndrome carcinoide se presenta en menos de 20% de los pacientes con tumores carcinoides y es consecuencia de la secreción de aminas vasoactivas no degradadas metabólicas en la circulación sistémica. Se relaciona con la rubefacción facial, dolor abdominal y diarrea, broncoconstricción y enfermedad cardíaca carcinoide. Debido a que el hígado metaboliza de manera eficaz las aminas vasoactivas, resulta poco común que se presente un síndrome carcinoide en ausencia de una metástasis hepática. Entre las excepciones están las circunstancias en que la sangre venosa que sale de un tumor, entre directamente a la circulación sistémica (por ejemplo, carcinoides ováricos o tumores pulmonares primarios, compromiso pélvico o retroperitoneal mediante metástasis o carcinoides del intestino delgado localmente invasivo, o metástasis ósea.)²²

La enfermedad carcinoide del corazón surge en más de un tercio de los pacientes con síndrome carcinoide. Patológicamente, las válvulas cardíacas se tornan gruesas debido a la fibrosis y las válvulas tricúspide y pulmonar se ven afectadas aún más que las válvulas aórtica y mitral. Entre los síntomas están: Reflujo tricúspideo y pulmonar, estenosis pulmonar, insuficiencia mitral y aórtica, arritmias cardíacas. La enfermedad carcinoide grave del corazón se relaciona con una supervivencia más corta.²²

Características clínicas específicas al lugar

Las características clínicas de los carcinoides GI varían de acuerdo con la ubicación anatómica y tipo celular. La mayoría de los carcinoides del tracto GI se ubican dentro de los 90 cm de la válvula ileocecal, con 50% de presentación en el apéndice.^{22,23} Con frecuencia, estas se detectan

de manera fortuita durante una cirugía por otro trastorno GI o durante una operación de emergencia por apendicitis, sangrado GI o perforación.

Carcinoides gástricos

La mayoría de los carcinoides gástricos son del tipo de células similares a las enterocromafines (CSE); raramente se presentan otros tipos celulares en el estómago. El carcinoide gástrico de células CSE tipo I, es el más común, por lo general no presenta síntomas clínicos. Con frecuencia se descubren durante una endoscopia por reflujo, anemia u otras razones; y por lo general son multifocales. Se presentan con mayor frecuencia en mujeres (proporción mujer-hombre de 2,5:1) con una mediana de edad de 63 años, podría haber presencia de aclorhidria, e hipergastrinemia o por lo general hay constancia de hiperplasia de células G antral. Estos tumores surgen en el marco de gastritis atrófica crónica, por lo general debido a anemia pernicioso autoinmune pero algunas veces ocasionada por infección por *Helicobacter pylori*.⁹

El carcinoide celular CSE tipo II, el tipo más común de los carcinoides gástricos, se presentan con una mediana de edad de 50 años sin preferencia de sexo. La hipergastrinemia relacionada con el NEM1-síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se cree que promueve la hiperplasia celular CSE que conduce a los tumores tipo II.²⁵

Los carcinoides celulares CSE tipo I y tipo II hacen metástasis en menos de 10% de los casos. El carcinoide celular CSE tipo III, el segundo tipo de carcinoide gástrico más común, se presenta por lo general en hombres (proporción, hombre-mujer 2.8:1) con una mediana de edad de 55 años. No hay manifestaciones neuroendocrinas y los pacientes por lo general presentan signos y síntomas relacionados con un tumor de multiplicación rápida.²⁵

Carcinoides duodenales

Los carcinoides duodenales comprenden solamente 2 a 3% de los TNE GI los cuales se descubren de manera incidental o debido a los síntomas que provoca la producción hormonal o péptica, los carcinoma duodenales también pueden surgir en la región periampular, obstruyen la ampulla de Vater y producen ictericia. La edad de presentación varía ampliamente (oscilando entre 19–90 años; con una mediana de edad de 53 años).^{3,5}

Los carcinoides duodenales más comunes son los tumores de células G que producen gastrina (~dos tercios) seguido de los tumores de células D que producen somatostatina (~un quinto), el cual muy pocas veces produce manifestaciones sistémicas con exceso de somatostatina.⁵

La producción de gastrina por los carcinoides de células G (también llamados gastrinomas si las concentraciones de gastrina en el suero son elevadas) dan como resultado SZE en aproximadamente un tercio de los casos de tumores duodenales de células G. Aunque los carcinoides de células G podrían ser esporádicos, 90% de los pacientes con NEM1 los presentan. La manifestación clínica de la elevación de la gastrina sérica incluye: náusea, vómito, dolor abdominal, hemorragia por úlceras pépticas múltiples y recidivantes, reflujo gastroesofágico, diarrea por hipergastrinemia. El síntoma más común es el dolor abdominal; la combinación de dolor abdominal y diarrea está presente en 50% de los pacientes. Al contrario de los gastrinomas esporádicos, que por lo general son lesiones solitarias, los gastrinomas en pacientes con NEM1-SZE son por lo general múltiples y menores de 5 mm.^{5, 24}

Los tumores de células D que producen somatostatina se presentan exclusivamente dentro o alrededor del ampulla de Vater y por lo menos 50% de los pacientes con carcinoides de células D presentan NF1. La mayoría de los pacientes con NF1 son mujeres de raza negra y sus tumores

se alojan en la región periampular. Como resultado de su ubicación, estos tumores pueden ocasionar síntomas de obstrucción local y señales tales como la ictericia, pancreatitis, o hemorragia. A pesar de que los carcinoides de células D producen somatostatina, las manifestaciones sistémicas de exceso de somatostatina como la esteatorrea, diarrea, diabetes mellitus, hipoclorhidria y aclorhidria, anemia y colelitiasis son poco comunes.²⁶

Carcinoides del yeyuno e íleon

La mayoría de los carcinoides del yeyuno e íleon son positivos a la argentafina, contienen sustancia P y son tumores de células EC que producen serotonina y generan un síndrome carcinoide cuando hay presencia de metástasis ganglionar hepática o retroperitoneal. Los polipéptidos que producen células L similares al glucagón y tumores pancreáticos que producen polipéptidos y polipéptidos YY, se presentan con menos frecuencia. Los carcinoides del íleon surgen de manera preferente en el íleon terminal. Los carcinoides del yeyuno y del íleon se presentan con igual regularidad en hombres y mujeres en una mediana de edad de 65.4 años. De manera similar a todos los carcinoides, los carcinoides del yeyuno y el íleon varían en su comportamiento biológico y capacidad de hacer metástasis. Típicamente, los carcinoides de células EC del intestino delgado hacen metástasis a los ganglios linfáticos y el hígado. Los pacientes con estas lesiones pueden ser asintomáticos. El tumor primario puede causar una obstrucción intestinal pequeña, isquemia o sangrado y algunos pacientes se quejan de un largo precedente de dolor abdominal con calambre, pérdida de peso, fatiga, distensión abdominal, diarrea o náusea y vómito.^{5, 23}

Al momento del diagnóstico, los TNE del íleon (es decir, carcinoides más carcinomas neuroendocrinos precariamente diferenciados) son por lo general mayores de 2 cm y han hecho metástasis a los ganglios linfáticos regionales; hasta en 40% de los casos, los tumores son multifocales. En la inmunohistoquímica, las células contienen serotonina, sustancia P, calcitreína y catecolamina. Aproximadamente 20% de los pacientes con TNE del íleon presentan metástasis en ganglios linfáticos regionales y el hígado. La mayoría de los carcinoides en el GI segregan sus péptidos bioactivos y aminas en la circulación portal y los efectos de estos mediadores bioquímicos son disminuidos por detoxificación hepática; de acuerdo con esto, el síndrome carcinoide (rubefacción, diarrea y fibrosis del endocardio) se presentan solamente en pacientes con metástasis del hígado ya que la detoxificación hepática de la serotonina es evadida.²¹

Carcinoides apendicíticos

La mayoría de los carcinoides del apéndice son tumores de células EC que producen serotonina similar a los carcinoides que se presentan en el yeyuno y el íleon; los carcinoides del apéndice menos comunes son los tumores de células L similares a los del colon. El comportamiento biológico de ambos tipos de células es marcadamente diferente en el apéndice en comparación con los tumores del íleon y del colon no apéndice. La mayoría de los carcinoides de apéndice cuentan con un curso clínico benigno y no hacen metástasis quizás porque un crecimiento en el apéndice produce obstrucción, apendicitis y, ulteriormente, extirpación quirúrgica. Aunque los carcinoides del apéndice se presentan en todas las edades, los pacientes con estos tumores tienden a ser más jóvenes que los pacientes que se diagnostican con otras neoplasias del apéndice o carcinoides en otros lugares.^{3, 5, 16}

Carcinoides colorrectales

La mayoría de los carcinoides colorrectales se presentan en el recto; pocos son cecales. En los carcinoides cecales, los carcinoides de células EC argentafines son los más comunes, llegando a ser más escasos en el colon distal y muy poco comunes en el recto. Los carcinoides del recto

comprenden aproximadamente un cuarto de los carcinoides GI y menos de 1% de los cánceres rectales.⁵ La mayoría de los carcinoides rectales presentan diferenciación de las células L. La mediana de edad en los pacientes diagnosticados con carcinoides colónicos es 66 años y para los carcinoides rectales es 56,2 años.³ Aunque el carcinoides colorrectal no muestra preferencia en cuanto al sexo, los carcinoides rectales son más comunes en la raza negra. Entre los síntomas típicos del carcinoides colónico están el dolor abdominal y la pérdida de peso, pero más de 50% de los pacientes con carcinoides rectales son asintomáticos, y los tumores se presentan durante un examen rutinario del recto o un examen de detección mediante endoscopia. Entre los síntomas del carcinoides rectal están el sangrado, dolor y estreñimiento. La enfermedad metastásica de carcinoides colónicos puede producir síndrome carcinoides, mientras que la enfermedad metastásica por carcinoides rectal no está relacionada con el síndrome carcinoides.⁵

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos en el diagnóstico de carcinoides GI incluyen la recolección durante 24 horas de ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) urinario que cuenta con especificidad de 88%, aunque sensibilidad es de 35%. La prueba 5-HIAA conlleva mucho tiempo y requiere de una dieta que evite las comidas ricas en serotonina como plátanos, tomates y berenjenas. La medida de cromogranina A en plasma (CgA), la cual fue descrita por primera vez en un estudio sobre las secreciones de las glándulas suprarrenales en 1967 como fracciones de proteína soluble (que incluye el CgB y CgC) de los gránulos de cromafín, también resultan útiles. Aunque las concentraciones de plasma de la CgA son marcadores carcinoides muy sensitivos, estos no son específicos debido que se ven elevados en otros tipos de TNE como los pancreáticos y los carcinomas de células pequeñas. El plasma CgA parece ser un mejor marcador bioquímico de los carcinoides que el 5-HIAA urinario. Numerosas investigaciones han revelado el vínculo entre los índices de plasma CgA y la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, los índices de plasma falsamente positivos del CgA podría presentarse en pacientes sometidos a inhibidores de bomba de protones, de lo que se informa ocurre en tratamientos cortos de dosis bajas. Muchos otros marcadores bioquímicos están vinculados con TNE (incluyendo a la sustancia P, neurotensina, bradiquinina, gonadotropina coriónica humana, neuropéptido L, y polipéptidos pancreáticos) pero ninguno logra el valor de especificidad o predictibilidad de 5-HIAA o CgA.^{27, 28}

Imagenología

Las modalidades de imagenología para los carcinoides GI incluye el uso de gammagrafía con octreótide; gammagrafía con Tecnecio 99; gammagrafía con metayodobenzilguanidina; tomografía computarizada (TC); imagenología por resonancia magnética (IRM); tomografía por emisión de positrones (TEP); ecografía endoscópica (EE); endoscopia capsular (EC); enteroscopia y angiografía.⁹

Gammagrafía con receptor de somatostatina

Hay cinco subtipos de receptores diferentes de la somatostatina (RSST); más de 70% de los TNE del tracto GI y el páncreas expresan subtipos múltiples, con la predominancia del subtipo receptor 2 [sst] y el subtipo receptor 5 [sst]. El análogo radiomarcado sintético RSST 111In-DTPD-Phe10-{octreotida} imprime un método importante, gammagrafía receptora de la somatostatina (CRS), a fin de localizar tumores carcinoides, principalmente el sst (2) positivo y el tumor sst (5) positivo; La imagenología se logra en una sesión y los tumores primarios pequeños y las metástasis se diagnostican más pronto que con la imagenología convencional o técnicas de imagenología que requieren sesiones múltiples. Se informa que la sensibilidad general de las exploraciones con octreotida puede ser tan alta como 90%; sin embargo, los fallos

en lograr su detección puede ser el resultado de varios asuntos técnicos, tumor de tamaño pequeño o expresión inadecuada de los RSST.^{9,15}.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea con Tecnecio 99 es la primera modalidad de imagenología en la identificación del compromiso óseo en los TNE y se informa que las tasas de detección son de 90% o mayores. Los tumores carcinoides concentran 123I-MIBG hasta en un 70% de los casos utilizando el mismo mecanismo de la norepinefrina y se usa de manera exitosa en la visualización de los carcinoides; sin embargo, el 123I-MIBG parece contar con la mitad de la sensibilidad de la centellografía con 111In-octreotide en la detección de tumores.^{9,15}

Tomografía computarizada/Imágenes por resonancia magnética

Las tomografías computarizadas (TC) y las imágenes por resonancia magnética (IRM) constituyen modalidades importantes que se utilizan en la localización inicial de carcinoides primarios o metástasis. La mediana de las tasas de detección y sensibilidad de las TC o IRM se estiman en 80%; las tasas de detección por TC solamente oscila entre 76 y 100%, mientras que las tasas de detección por IRM varían entre 67 y 100%. Las TC y las IRM se pueden usar para la localización inicial del tumor solamente, porque ambas técnicas de imagenología podrían obviar lesiones que de otra manera fueran detectadas por gammagrafía con 111In-octreotide.

Tomografía por emisión de positrones

Con el uso de un precursor de la serotonina radiomarcada 11C-5-hidroxitriptofan (11C-5-HTP). Con 11C-5-HTP, las tasas de detección tumoral son de hasta 100% y algunos investigadores han concluido que 11C-5-HTP PET se debería usar como método de detección universal para la localización de los TNE. En un estudio sobre los TNE, que incluyó a 18 pacientes con carcinoides GI, el 11C-5-HTP PET detectó lesiones tumorales en 95% de los pacientes. En 58% de los casos, el 11C-5-HTP PET detectó más lesiones que la CRS y la TC, comparado con el 7% que no detectó el 11C-5-HTP PET. Se han investigado otros enfoques de imagenología con el uso de isótopos radiomarcado con tecnecio, combinando CT/MRI con 18F-DOPA PET, combinando 131 MIBG con 111In-octreotide, y juntando los isótopos 68Ga y 64Cu con la octreotida.²⁹

Ecografía endoscópica

La ecográfica endoscópica (EE) podría ser un método sensible para la detección de carcinoides gastrointestinales y duodenales y podría ser superior a la ecografía convencional, particularmente en la detección de tumores pequeños (2mm–3 mm) que se localizan en el lumen intestinal.

Factores pronósticos

Los factores que determinan el curso clínico y los resultados de los pacientes con tumores carcinoides GI que son complejos y multifacéticos que incluyen los siguientes:

Sitio de origen.

Tamaño del tumor primario.

Extensión anatómica de la enfermedad.

Una expresión elevada de la proliferación del antígeno Ki-67 y la proteína de supresión tumoral p53 han estado relacionadas con un pronóstico precario; sin embargo, algunos investigadores indican que el índice Ki-67 podría ser útil en el establecimiento del pronóstico de las lesiones

estomacales solamente y mantiene que aún no se han descubierto marcadores pronósticos genéticos congruentes³⁰. Entre los indicadores pronósticos clínicos adversos están:

Síndrome carcinoide.

Enfermedad cardíaca carcinoide.

Concentraciones altas de los marcadores tumorales 5-HIAA urinario y plasma cromogranina A.³⁰

Seguimiento y supervivencia

En general, los pacientes con tumores carcinoides en el apéndice y el recto logran una mayor supervivencia que los pacientes con tumores que surgen en el estómago, intestino delgado y colon. Los tumores carcinoides que surgen en el intestino delgado aún los pequeños, tienen mayores probabilidades de hacer metástasis que los del apéndice, colon y recto. Los carcinoides del apéndice y el recto son por lo general pequeños en el momento en que se detectan y muy pocas veces han hecho metástasis. La presencia de metástasis ha estado relacionada con una reducción de la supervivencia a 5 años que oscila entre 39 y 60%.³⁰ Sin embargo, algunos pacientes con tumores carcinoides metastásicos presentan un curso clínico poco activo y una supervivencia por varios años, mientras que otros presentan un curso maligno acelerado y una supervivencia corta.

Aproximadamente 35% de los carcinomas del intestino delgado se relacionan con el síndrome carcinoide. Los carcinoides relativamente comunes del apéndice y el recto muy pocas veces producen este síndrome y los carcinoides de otros sitios presentan riesgo intermedio.

En otro estudio, se observó una reducción de la supervivencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes con carcinoides del intestino medio que presentaban concentraciones de 5-HIAA mayores de 300 $\mu\text{mol}/24$ horas en comparación con los pacientes que presentaron una concentración más baja de 5-HIAA.³¹ De la misma manera, un estudio con pacientes con síndrome carcinoide del intestino medio, mostró que los índices urinarios del 5-HIAA mayores de 500 $\mu\text{mol}/24$ horas se relacionan también con una disminución de la supervivencia. El grado de elevación de la 5-HIAA urinaria se relaciona también con la gravedad de los síntomas carcinoides.³¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Describir la evolución de pacientes con tumor carcinoide apendicular desde el diagnóstico, abordaje y tratamiento.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” no se conocen las características epidemiológicas del tumor carcinoide.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

La sobrevida de pacientes con tumor carcinoide apendicular no es buena.

No es necesario realizar estudios de extensión de tumores apendiculares.

Los tumores carcinoideos no pueden presentar recurrencia.

HIPÓTESIS NULA

La sobrevida de pacientes con tumor carcinoide apendicular es buena.

Es necesario realizar estudios de extensión de tumores apendiculares.

Los tumores carcinoideos pueden presentar recurrencia.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características de los pacientes con diagnóstico de tumores carcinoides apendiculares

Objetivos específicos

1. Investigar la edad media de presentación de pacientes con diagnóstico de tumor carcinoide apendicular
2. Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes con que se presentan pacientes con diagnóstico de tumor carcinoide apendicular
3. Demostrar los hallazgos más frecuentes por el servicio de anatomía patológica de los tumores carcinoides
4. Determinar el estado actual y secuelas de pacientes con diagnóstico de tumor carcinoide apendicular

JUSTIFICACIÓN

Aunque el tumor carcinoide apendicular es una patología de presentación rara en la edad pediátrica, generalmente es un hallazgo de patología en el espécimen quirúrgico. El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” es un hospital de referencia al cual son derivados pacientes con patologías raras, se estudiará el abordaje, tratamiento y seguimiento de pacientes con carcinoide apendicular que es un tumor que requiere protocolo de estudio completo por parte de oncopediatria y con al menos 7 años de seguimiento con una sobrevida superior al 88%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, retrolectivo.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con tumores carcinoides de apéndice tratados en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del 1 Enero 2010 al 31 de Diciembre 2015 y se obtuvieron las siguientes variables: Género, Edad, Comorbilidad, Tamaño del tumor, Estadio, Presencia de Síndrome Carcinoide, Positividad de estudios de extensión: Catecolaminas urinarias, Gammagrama con octreótide, Cromogranina sérica al diagnóstico, Presencia de Secuelas y Pérdidas en el seguimiento.

Diseño Metodológico

Se trata de un estudio epidemiológico, retrospectivo, observacional.

Definición de la población objetivo

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores carcinoides de apéndice en los últimos 5 años.

Expedientes internos de pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores carcinoides de apéndice en los últimos 5 años.

Criterios de selección

- Ser derechohabientes del ISSSTE
- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumores Carcinoides de Apéndice.

Criterios de exclusión

- No ser derechohabientes del ISSSTE
- Expedientes incompletos de pacientes con tumores carcinoides apendiculares.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con reporte oficial de anatomía patológica de tumor carcinoide apendicular.

Tipo de variable y escala de medición

| Nombre de la variable | Tipo de variable | Escala de medición |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Género | Nominal Cualitativa | Hombre Mujer |
| Edad | Ordinal Cuantitativa | Años |
| Comorbilidad | Nominal Cualitativa | Si No |
| Tamaño del tumor | Ordinal Cuantitativa | Milímetros (mm) |
| Estadio | Ordinal Cuantitativa | 1 -4 |
| Requirió Quimioterapia | Nominal Cualitativa | Si No |
| Síndrome Carcinoide | Nominal Cualitativa | Si No |
| Fecha de diagnóstico | Ordinal Cuantitativa | Día, Mes y Año |
| Fecha de vigilancia | Ordinal Cuantitativa | Día, Mes y Año |
| Estado actual | Nominal Cualitativa | Vivo Muerto |
| Fecha de última consulta | Ordinal Cuantitativa | Día, Mes y Año |
| Catecolaminas | Ordinal Cuantitativa | Mg/24 hrs |
| Gammagrama con octreótide | Nominal Cualitativa | Negativo Positivo |
| Cromogranina sérica al diagnóstico | Ordinal Cuantitativa | nm/L |
| Última cromogranina sérica | Ordinal Cuantitativa | nm/L |
| Estudios de imagen al diagnóstico | Nominal Cualitativa | Negativo Positivo |
| Últimos estudios de imagen | Nominal Cualitativa | Si No |
| Secuelas | Nominal Cualitativa | Si No |
| Pérdidas en el seguimiento | Nominal Cualitativa | Si No |

RESULTADOS

Los tumores carcinoides en pediatría son considerados tumores raros ya que la edad media de presentación son los 65.4 años de edad, sin embargo es importante tener en cuenta esta enfermedad.

En este estudio el 100% de los casos de tumor carcinoide apendicular correspondieron al género femenino.

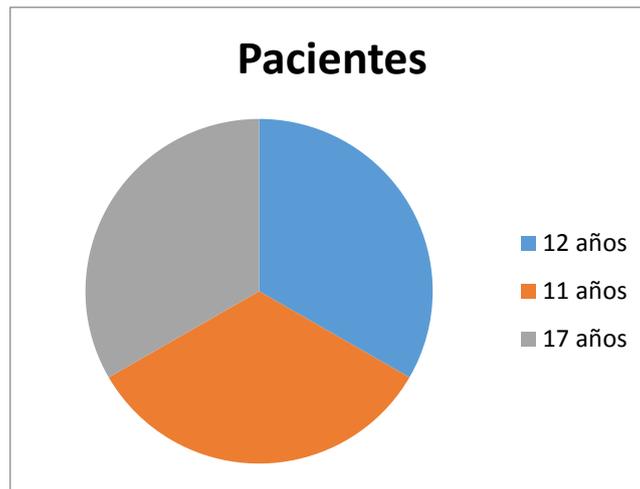


Gráfico 1: Edad de las pacientes con tumor carcinoide de apéndice.

En este estudio el 100% de los casos de tumor carcinoide apendicular correspondieron al género femenino.

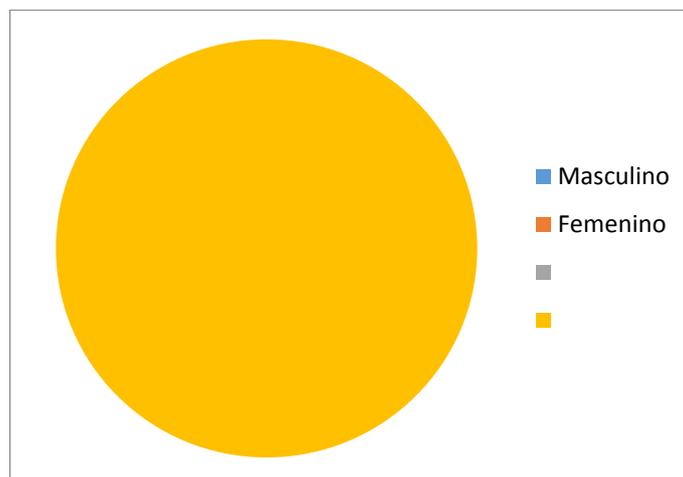


Gráfico 2. Género de las pacientes con tumor carcinoide de apéndice.

Todas las pacientes se encontraron en estadios diferentes de la enfermedad. El estadio no se correlacionó con la presencia de síndrome carcinoide.

En este estudio, contrario a lo reportado en estudios internacionales, el tamaño del tumor no se relacionó al estadio de la enfermedad.

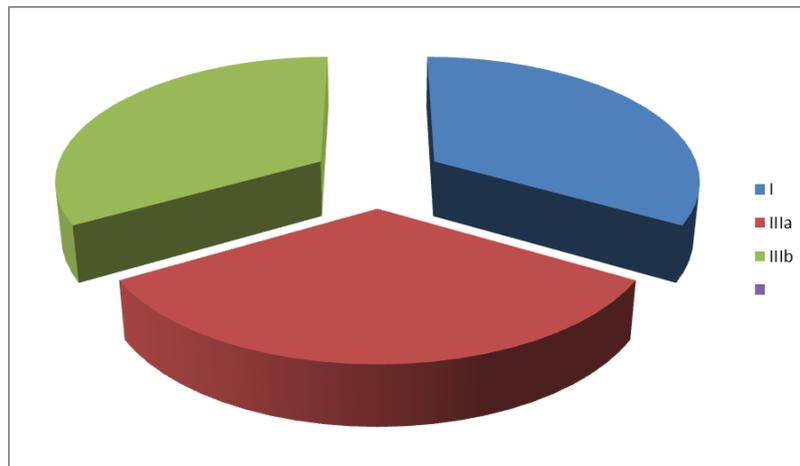


Gráfico 3. Estadio de la enfermedad al diagnóstico:

Tabla 1. Relación tamaño del tumor / Estadio de la enfermedad

| Tamaño | Estadio |
|--------|---------|
| 12 mm | I |
| 6 mm | IIIb |
| 7 mm | IIIa |

DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides situados en el apéndice, aunque son raros, son los tumores malignos más frecuentes en el tracto gastrointestinal en el niño y el adolescente⁴. Normalmente, el tumor carcinoide apendicular en los niños no va asociado a síntomas neuroendocrinos^{6,7}. En la mayoría de los casos la indicación quirúrgica es dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen que obliga a la realización de la apendicectomía ante el diagnóstico de apendicitis aguda. En la mayoría de los casos la apendicectomía es suficiente y resulta ser el tratamiento de elección. Aunque existen otras modalidades de tratamiento como la quimioterapia para los pacientes en lo que ni fue suficiente la cirugía.

Los tumores carcinoides que presentan un diámetro menor de 1 cm no suelen metastatizar. El tamaño del tumor es el parámetro predictivo más importante del potencial metastásico del tumor^{7,8}.

De cualquier forma, el pronóstico es bueno pese a la existencia de diseminación metastásica, alcanzando una supervivencia a los 5 años de 86-100% en los carcinoides clásicos. En nuestros tres pacientes, el tumor carcinoide presentaba un tamaño menor de un cm. La apendicectomía fue suficiente como tratamiento.

El estudio de elección en tumores carcinoides es cromogranina sérica, la cual fue negativa en nuestros pacientes al diagnóstico y en el seguimiento.

La mayoría de los tumores carcinoides apendiculares son distales y miden menos de 2 cm de diámetro; la apendicectomía es tratamiento suficiente y eficaz con un pronóstico excelente en todas las series ^{5,6,9,10}. El tumor carcinóide apendicular raramente metastatiza con la excepción de aquéllos mayores de 2 cm en los que estará indicada la búsqueda de metástasis abdominales y extraabdominales; la enfermedad diseminada del tumor carcinóide apendicular se observa del 8 al 13 % ⁵. Ninguna de las pacientes tuvo actividad metastásica, aún la paciente que desarrollo síndrome carcinóide, asimismo ninguna de las pacientes requirió tratamiento de quimioterapia.

La cromogranina sérica es un marcador bioquímico de elección en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con tumores carcinoides, sin embargo en este estudio no se correlacionaron los niveles de cromogranina sérica con la evolución de los pacientes, ya que la paciente con niveles de cromogranina más elevado fue la de menor estadiaje.

El síndrome carcinóide es consecuencia de la secreción de aminas vasoactivas no degradadas metabólicas en la circulación sistémica, se presenta en menos de 20% de los pacientes con tumores carcinoides, en este estudio no hubo presencia de síndrome carcinóide incluso en la paciente con estadio 3B.

En este estudio no podemos aseverar mayor incidencia en mujeres que en hombres debido al tamaño de la muestra, sin embargo se demuestra mayor incidencia de mujeres en este estudio, lo que podría ser objeto de estudio más amplio para determinar si el género femenino es más susceptible a desarrollar esta enfermedad.

Todo apéndice resecado debe ser enviado a estudio anatomopatológico.

Todo paciente con diagnóstico de tumor carcinoide debe tener consulta de seguimiento al menos 7 años.

CONCLUSIONES

Los tumores de apéndice cecal son entidades clínicas poco frecuentes que constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con evolución y pronóstico variable. La mayoría de los enfermos son intervenidos quirúrgicamente por sospecha de apendicitis aguda y el diagnóstico del tumor se realiza como un hallazgo anatomopatológico de la pieza quirúrgica, son en una baja proporción sospechados preoperatoriamente.

En nuestras pacientes se realizó el diagnóstico de forma incidental al recibir el informe de anatomía patológica. Se observan aproximadamente en el 1 % de las apendicetomías y representan el 95 % de los tumores intestinales. El tumor carcinoide de apéndice cecal representa el 20 % de las neoplasias apendiculares, la mayoría son asintomáticos, aunque en ocasiones pueden provocar obstrucción de la luz y originar un cuadro de apendicitis aguda.

De acuerdo a la literatura el mejor predictor para determinar el comportamiento clínico y establecer el pronóstico es el tamaño del tumor, los tumores menores de 1 cm se observan en el 95 % de los casos y en rara ocasión presentan metástasis, sin embargo, cuando tienen más de 2 cm la presencia de metástasis ganglionar es más frecuente, por lo que el tratamiento está en dependencia también del tamaño, de la localización y la profundidad de la infiltración, para lo cual muchos autores proponen la hemicolectomía derecha con vaciamiento ganglionar. Sin embargo, en este estudio no se correlaciono el tamaño del tumor con el nivel de agresividad, ya que el tumor de mayor tamaño tuvo el estadio más temprano de la enfermedad.

Existen además otras modalidades de tratamiento, se han descrito el uso de quimioterapia (carboplatino y etopósido) en el tratamiento de la enfermedad diseminada con respuestas escasas; sin embargo, la poco frecuente sintomatología carcinoide ha sido paliada con éxito mediante administración subcutánea de octreótide. Teniendo en cuenta la capacidad de estos tumores para concentrar aminos y de expresar receptores de somatostatina han sido descritos en adultos la utilización de octreótide marcada radiactivamente (Octreoscan) así como la tomografía por emisión de positrones (PET) como métodos de diagnóstico y estadificación de tumores carcinoideos intestinales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crocetti E, Paci E: Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur. J Cancer Prev.* 12 (3): 191-4, 2003.
2. Taal BG, Visser O: Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80 (Suppl 1): 3-7, 2004.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97 (4): 934-59, 2003.
4. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Statham J, et al.: Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *Radiographics* 27 (2): 455-77, 2007 Mar-Apr
5. Levy AD, Sobin LH: From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics* 27 (1): 237-57, 2007 Jan-Feb.
6. Arnold R: Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19 (4): 491-505, 2005.
7. Klöppel G, Anlauf M: Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19 (4): 507-17, 2005.
8. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G, et al.: CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 28 (9): 1169-76, 2004.
9. Williams GT: Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics. *Histopathology* 50 (1): 30-41, 2007.
10. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, et al.: Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 27 (6): 811-7, 2003.
11. Katona TM, Jones TD, Wang M, et al.: Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis. *Cancer Res* 66 (9): 4936-42, 2006.
12. Klöppel G: Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21 (1): 15-31, 2007.
13. Duh QY, Hybarger CP, Geist R, et al.: Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg* 154 (1): 142-8, 1987.
14. Levy AD, Patel N, Down, et al.: From the archives of the AFIP: abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 25 (2): 455-80, 2005 Mar-Apr.

15. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, et al.: Duodenal carcinoids: imaging features with clinical-pathologic comparison. *Radiology* 237 (3): 967-72, 2005.
16. Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al.: The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 104 (11): 2292-309, 2005.
17. Tönnes H, Toliat MR, Ramel C, et al.: Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut* 48 (4): 536-41, 2001.
18. Fujimori M, Ikeda S, Shimizu Y, et al.: Accumulation of beta-catenin protein and mutations in exon 3 of beta-catenin gene in gastrointestinal carcinoid tumor. *Cancer Res* 61 (18): 6656-9, 2001.
19. Dierdorf SF: Carcinoid tumor and carcinoid syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 16 (3): 343-7, 2003.
20. Sweeney JF, Rosemurgy AS: Carcinoid Tumors of the Gut. *Cancer Control* 4 (1): 18-24, 1997.
21. Capella C, Solcia E, Sobin L, et al.: Endocrine tumours of the small intestine. In: Hamilton SR, Aaltonen LA: *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000, pp 67-90.
22. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, et al.: Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 40 (7): 572-82, 2006.
23. Riddell R, Petras R, Williams G, et al.: *Tumors of the Intestines*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2003.
24. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, et al.: Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis. A predilection for black patients. *Cancer* 65 (7): 1591-5, 1990.
25. Rindi G, Bordi C, Rappel S, et al.: Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 20 (2): 168-72, 1996.
26. Solcia E, Capella C, Fiocca R, et al.: Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. *Am J Surg Pathol* 14 (6): 503-13, 1990.
27. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al.: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 104 (4): 994-1006, 1993.
28. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, et al.: The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 113 (3): 773-81, 1997.

29. Riddell R, Petras R, Williams G, et al.: Tumors of the Intestines. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2003.
30. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, et al.: Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis. A predilection for black patients. *Cancer* 65 (7): 1591-5, 1990.
31. Klöppel G, Perren A, Heitz PU: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 1014: 13-27, 2004.
32. Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G, et al.: Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study. *Am J Surg Pathol* 10 (5): 348-57, 1986.
33. Akerström G, Hellman P, Hessman O, et al.: Management of midgut carcinoids. *J Surg Oncol* 89 (3): 161-9, 2005.
34. Gore RM, Berlin JW, Mehta UK, et al.: GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19 (2): 245-63, 2005.
35. Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79 (4): 813-29, 1997.
36. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, et al.: Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 35 (8): 717-25, 1992.
37. Tormey WP, FitzGerald RJ: The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J* 71 (839): 542-5, 1995.
38. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al.: Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 86 (5): 858-65, 1999.
39. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, et al.: Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12 (Suppl 2): S69-72, 2001.
40. Feldman JM, Lee EM: Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr* 42 (4): 639-43, 1985.
41. Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, et al.: Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature* 215 (5096): 58-9, 1967.
42. Eriksson B, Oberg K: Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Acta Oncol* 30 (4): 477-83, 1991.
43. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al.: Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 144 (1): 49-59, 1995.

44. Drivsholm L, Paloheimo LI, Osterlind K: Chromogranin A, a significant prognostic factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 81 (4): 667-71, 1999.
45. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, et al.: Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 228 (2): 103-13, 1990.
46. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, et al.: Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 31 (9): 802-11, 2001.
47. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, et al.: Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 150 (3): 299-303, 2004.
48. Reubi JC, Kvols L, Krenning E, et al.: Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 39 (9 Suppl 2): 78-81, 1990.
49. de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, et al.: Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 10 (4): 451-8, 2003.
50. Modlin IM, Tang LH: Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 112 (2): 583-90, 1997.
51. Mufarrij P, Varkarakis IM, Studeman KD, et al.: Primary renal carcinoid tumor with liver metastases detected with somatostatin receptor imaging. *Urology* 65 (5): 1002, 2005
52. Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, et al.: Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. A case history. *Ann N Y Acad Sci* 733: 496-506, 1994.
53. Hoefnagel CA, den Hartog Jager FC, Taal BG, et al.: The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. *Eur J Nucl Med* 13 (4): 187-91, 1987.
54. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, et al.: Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM* 91 (4): 295-301, 1998.
55. Orlefors H, Sundin A, Ahlström H, et al.: Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 16 (7): 2534-41, 1998.
56. Sundin A, Eriksson B, Bergström M, et al.: PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1014: 246-57, 2004.
57. Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al.: Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (6): 3392-400, 2005.

58. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al.: Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 326 (26): 1721-6, 1992.
59. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, et al.: Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *Ann N Y Acad Sci* 733: 425-36, 1994.
60. Yoshida M, Tsukamoto Y, Niwa Y, et al.: Endoscopic assessment of invasion of colorectal tumors with a new high-frequency ultrasound probe. *Gastrointest Endosc* 41 (6): 587-92, 1995
61. Coates SW Jr, DeMarco DC: Metastatic carcinoid tumor discovered by capsule endoscopy and not detected by esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 49 (4): 639-41, 2004.
62. Bellutti M, Fry LC, Schmitt J, et al.: Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci* 54 (5): 1050-8, 2009.
63. Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, et al.: Double-balloon enteroscopy and small bowel tumors: a South-European single-center experience. *Dig Dis Sci* 54 (7): 1520-4, 2009.
64. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 80 (6): 394-424, 2004.
65. Rorstad O: Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 89 (3): 151-60, 2005.
66. Soga J: Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 27 (2): 112-9, 1997.
67. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, et al.: Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer* 79 (7): 1294-8, 1997.
68. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al.: Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 229 (6): 815-21; discussion 822-3, 1999
69. Soga J: Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 22 (4): 517-30, 2003.
70. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M: Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 18 (2): 133-41, 1999.
71. Lundin L, Norheim I, Landelius J, et al.: Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 77 (2): 264-9, 1988.
72. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al.: Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 87 (4): 1188-96, 1993.

73. Denney WD, Kemp WE Jr, Anthony LB, et al.: Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 32 (4): 1017-22, 1998.
74. Westberg G, Wängberg B, Ahlman H, et al.: Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg* 88 (6): 865-72, 2001.
75. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, et al.: Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 348 (11): 1005-15, 2003.
76. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al.: Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 97 (7): 1609-15, 2003.
77. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al.: Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 8 (7): 685-90, 1997.
78. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, et al.: Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 206 (2): 115-25, 1987.
79. Zhang J, Jia Z, Li Q, et al.: Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 109 (8): 1478-86, 2007.