

Manejo del tumor carcinoide del aparato digestivo y del síndrome carcinoide

Dr. Ricardo J Mondragón Sánchez,* Dr. Carlomagno Castellero Pinilla,** Dr. César Saldívar Moreno,** Dr. Luis Fernando Oñate Ocaña,* Dr. Juan Manuel Ruiz Molina,* Dr. Vincenzo Aiello Crocifoglio*

* Departamento de Gastroenterología y **División de Cirugía. Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.

Correspondencia: Dr. Ricardo J Mondragón Sánchez. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando No. 22. Delegación Tlalpan C.P. 14000, México D.F. Tel./Fax: (5) 628 04-64

RESUMEN Introducción: Los tumores carcinoides son raros, la mayoría de las publicaciones informan casos clínicos aislados y la descripción de series clínicas es limitada. La calidad de vida y el tiempo de supervivencia de los pacientes dependen del control del crecimiento tumoral y de la paliación adecuada de sus síntomas. **Objetivos:** Informar datos epidemiológicos y formas de manejo de esta tumoración así como del síndrome carcinoide en el Instituto Nacional de Cancerología, (INCan) de México durante los últimos 15 años. **Métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados y tratados de tumores carcinoides en el INCan de 1982 a 1997. **Resultados:** El sitio primario más frecuente de localización fue el aparato digestivo (61%) seguido del árbol broncopulmonar (23%). De los del aparato digestivo, la mayoría se localizaron en el colon derecho y en el apéndice cecal. La supervivencia mayor fue en los de origen apendicular, menores de 2 cm y/o localizados. Al momento del diagnóstico 47% tenían enfermedad metastásica siendo también factor de mal pronóstico. En nuestro medio, el interferón solo o en combinación con octreotida o cirugía citorréductora ofrecen las mejores formas de paliación para el síndrome carcinoide. **Conclusiones:** Los carcinoides son raros, en general tienen un mejor comportamiento biológico que otros tumores. El tratamiento está encaminado a reseca las lesiones localizadas lo que incrementa la supervivencia o a paliar a aquellos pacientes sintomáticos cuyas lesiones no son resecables.

Palabras clave: Carcinoide, apéndice cecal, colon, metástasis.

SUMMARY Introduction: Carcinoid tumors are rare, most of the publications are case reports and the clinical series are uncommon. The quality of life and survival time of these patients depend on the adequate control of tumor growth and good palliation of their symptoms. **Aims:** The purpose of this study is to inform epidemiological data and forms of management for these tumors and the Carcinoid Syndrome at the National Institute of Cancerology (INCan) at Mexico City in the last 15 years. **Methods:** A retrospective review of the clinical records of patients diagnosed and treated at the INCan with carcinoid tumors from 1982 to 1997 was performed. **Results:** The most common origin place was the gastrointestinal tract (GI), and the majority involved the right colon and the appendix. The longest survivors were patients with tumors originated in the appendix, tumors smaller than 2 cm or localized. At the time of diagnosis 47% of patients had metastatic disease that was also a poor prognostic factor. The experience in our hospital seem to support the use of interferon alone or in combination with octreotide or debulking surgery for the palliation of carcinoid syndrome. **Conclusions:** Carcinoid tumors are rare, and have a slow growth and less aggressive biological nature than noncarcinoid tumors. Treatment should be focused on trying to cure the small or localized lesions or to find the best palliative method for those symptomatic advanced lesions.

Key words: Carcinoid, appendix, colon, metastases.

INTRODUCCIÓN

Los carcinoides son los tumores neuroendocrinos más frecuentes. Deben su nombre a Oberndorfer S. quien

desde 1907 los describió, considerándolos como neoplasias semejantes al carcinoma pero de comportamiento biológico menos agresivo.¹ Desde entonces, se ha reconocido el potencial maligno de estas neoplasias,

sin embargo, a la fecha los criterios para establecer el grado de malignidad no son claros, en particular, las características histológicas no ayudan a diferenciar el potencial maligno de estas neoplasias y las decisiones sobre su manejo se basan sólo en el análisis de su comportamiento clínico.²⁻⁴ La mayoría de estos tumores, permanecen asintomáticos y la incidencia en series de autopsias varía de 2 a 8.4 casos por 100,000 habitantes por año, sin embargo, las series clínicas reportadas a la fecha es de un número mucho menor.^{5,6} En México, no tenemos información sobre su incidencia. El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas describe las neoplasias por órganos y ésta es una tumoración que puede encontrarse en sitios diversos como bronquios, pulmón, retroperitoneo, ovario, cuello uterino, vías biliares y tracto gastrointestinal.⁷ Los sitios de mayor frecuencia son el tracto gastrointestinal (74%) y el árbol traqueobroncopulmonar (25%).⁸

El objetivo de este estudio es reportar los datos epidemiológicos de los tumores carcinoides originados en el aparato digestivo y analizar las formas de manejo elegidas en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología durante los últimos 15 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de Tumor Carcinoide tratados en el Instituto Nacional de Cancerología durante los últimos 15 años. De este grupo, para fines de análisis se incluyeron sólo aquellos que se originaron en el aparato digestivo. Se analizaron variables tales como: historia clínica, exámenes de laboratorio y gabinete, resultado histopatológico y tipo de tratamiento elegido. Se seleccionaron también los pacientes con síndrome carcinoide independientemente de si el origen del tumor primario se localizaba en el aparato digestivo. A este grupo se le analizó las formas de manejo elegidas y sus resultados. Se utilizaron las pruebas de t-Students y/o χ^2 para determinar significancia estadística considerando el valor de $p < 0.05$ como significativo. El análisis de supervivencia fue realizado por el método de Kaplan y Meier.⁹

RESULTADOS

Durante el periodo de 1981 a 1996 fueron diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México 27 pacientes con tumores carcinoides (*Cuadro 1*). De este grupo, se seleccionaron para análisis sólo 17 de localización primaria en el aparato digestivo. Las ma-

CUADRO 1
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS
PACIENTES CON TUMOR CARCINOIDE

Sexo	Mujeres 18, hombres	9
Edad:	Rango (24 - 78 años) \bar{x} :	46 años
Localización	Apéndice cecal	5
	Bronquio	4
	Colon ascendente	3
	Ciego	3
	Recto	2
	Cérvix	2
	Pulmón	1
	Timo	1
	Páncreas	1
	Estómago	1
	Riñón	1
	Íleon	1
	Duodeno	1
Sitio no especificado	1	

nifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor abdominal que se presentó en todos los pacientes, pérdida de peso, náuseas y/o vómito en nueve, presencia de masa en seis y rectorragia en cinco. Sólo seis pacientes presentaron síndrome carcinoide, tres de los cuales se originaron en el aparato digestivo y éstos se manifestaron con diarrea acuosa, rubor facial, sudoración, y broncoespasmo. Los estudios de laboratorio hematológicos y bioquímicos se encontraban dentro de límites normales, sin embargo, los pacientes con metástasis hepáticas presentaron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático como elevación de la fosfatasa alcalina y de la gamma glutamil transpeptidasa. Los valores de serotonina sérica variaron de 35-49 g/mL con (\bar{x} : 44g/mL) y los valores de ac. 5-hidroindolacético variaron de 3-24 g/mL (\bar{x} : 6g/mL). Los estudios de gabinete utilizados para el diagnóstico y estadificación fueron la tomografía computada (TC) en todos los casos; en lesiones rectales, el estudio de elección fue la rectosigmoidoscopia con toma de biopsia, para las lesiones colónicas la colonoscopia y el colon por enema. El ultrasonido de abdomen se utilizó para determinar la existencia de enfermedad hepática metastásica solo en siete pacientes. Los pacientes diagnosticados con carcinoide apendicular se presentaron con cuadro abdominal agudo, fueron operados en otras instituciones y posteriormente enviados para su manejo a este hospital. Para determinar si existían variables clínicas o histológicas que tuvieran influencia en la supervivencia, se analizaron la edad, el sexo, el origen de la tumoración, el tamaño tumoral, la profundidad de la lesión y la presencia de en-

Manejo del tumor carcinoide del aparato digestivo y del síndrome carcinoide

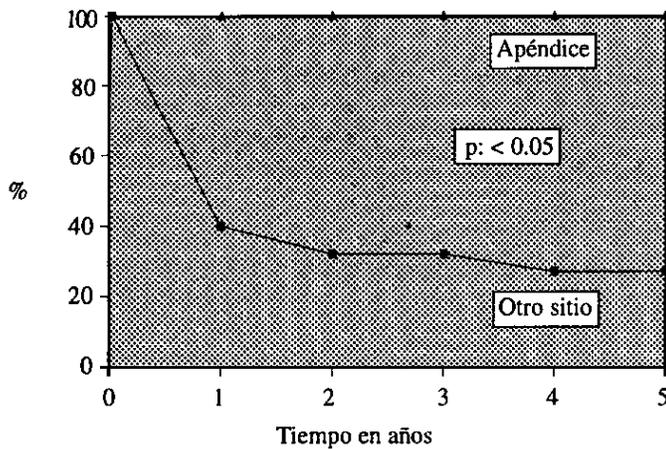


Figura 1. Curva de supervivencia actuarial en pacientes con tumores carcinoides de acuerdo al origen tumoral.

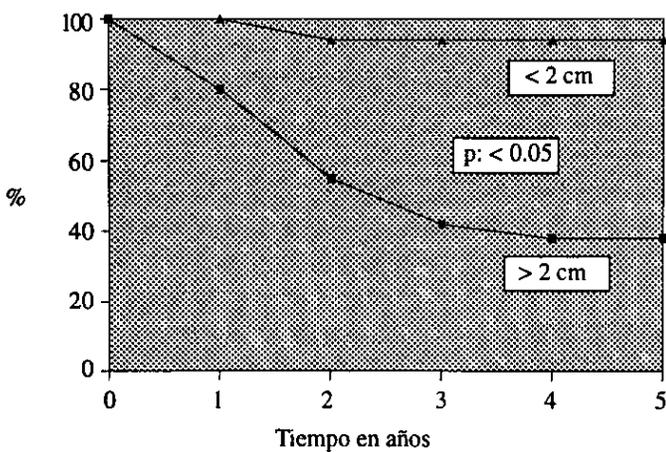


Figura 2. Curva de supervivencia actuarial en pacientes con tumores carcinoides de acuerdo al tamaño tumoral.

fermedad metastásica al momento del diagnóstico; de estos factores, los que demostraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia fueron aquellos tumores que se originaron en el apéndice cecal a diferencia de los originados en otra parte del aparato digestivo. El tiempo de seguimiento en el grupo estudiado varió de 1 a 139 meses con \bar{x} : 35 meses. Los pacientes con tumores apendiculares sobrevivieron en promedio 63 meses contra 12 meses en los pacientes con tumores carcinoides originados en otra parte del aparato digestivo $p < 0.05$ y la supervivencia a uno, tres y cinco años en los de origen apendicular fue 100% a diferencia de los de origen no apendicular de 41, 32, 18% (Figura 1). Los pacientes que presentaron lesiones menores de 2 cm tuvieron un promedio de supervivencia de 51 meses contra 13 meses de las lesiones mayores de 2 cm $p < 0.05$, y la curva de supervivencia de ambos grupos se demuestra en la figura 2. Los pacientes que no tenían metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, sobrevivieron más 59 contra 12

CUADRO 2
FACTORES PRONÓSTICOS ANALIZADOS EN PACIENTES CON TUMORES CARCINOIDES DEL APARATO DIGESTIVO

Variable			
Edad	< 40 a	> 40	NS
Sexo	Hombre	Mujer	NS
Tamaño tumoral	< 2 cm	> 2 cm	$p < 0.05$
Localización	Apendicular	No apendicular	$p < 0.05$
Metástasis hepáticas	Sí	No	$p < 0.05$
Profundidad de invasión	Submucosa	Toda la pared	NS
Extensión	Localizado	Sistémico	$p < 0.05$

CUADRO 3
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS REALIZADOS EN PACIENTES CON TUMOR CARCINOIDE DEL APARATO DIGESTIVO

Origen de la lesión	Tipo de cirugía	No.
Apéndice cecal	Apendicectomía	5
Colon ascendente y ciego	Hemicolectomía derecha	5
Recto	Resección local	1
Estómago	Gastrectomía Subtotal	1
Duodeno	Resección local	1
I. delgado	Resección intestinal	1
Páncreas	Biopsia	1

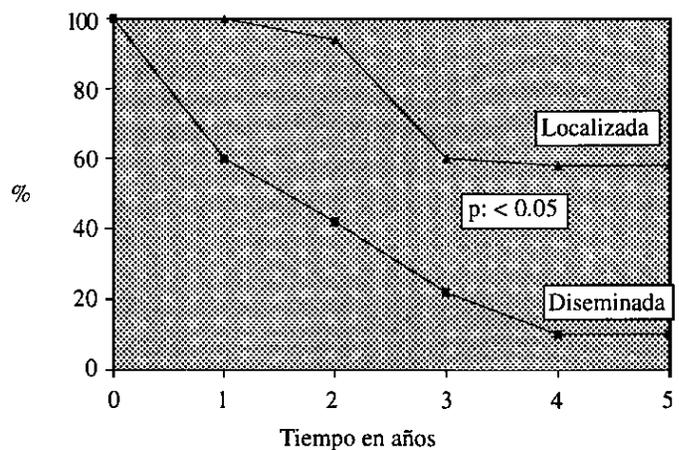


Figura 3. Curva de supervivencia actuarial en pacientes con tumores carcinoides de acuerdo a la presencia o no de metástasis.

meses $p < 0.05$. La curva de supervivencia se demuestra en la figura 3 (Cuadro 2). Quince pacientes fueron operados y los procedimientos realizados se muestran en el cua-

dro 3. Los pacientes que no se operaron tenían enfermedad metastásica a distancia al momento del diagnóstico y el tumor primario no causaba sintomatología. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron hígado en el 35%, ganglios linfáticos en el 17%, peritoneo en el 11%, pulmón y ovarios en el 5%. Cinco de los seis pacientes con carcinoides colónicos presentaron metástasis hepáticas, uno de los de origen rectal presentó carcinomatosis, el de íleon presentó metástasis a hígado y ovario, el de duodeno a hígado y el de páncreas a ganglios linfáticos regionales.

SÍNDROME CARCINOIDE

Sólo seis pacientes presentaron síndrome carcinoide y fueron tratados de diversas formas (Cuadro 4). Un paciente recibió quimioterapia con combinación de 5 fluorouracilo y metotrexato a dosis de acuerdo a peso y superficie corporal sin respuesta, por lo que se le indicó interferón con lo que se obtuvo control de su sintomatología disminuyendo la intensidad de las manifestaciones de síndrome carcinoide por un periodo de nueve meses, el segundo paciente recibió manejo sintomático sin respuesta y abandonó el tratamiento por progresión tumoral, el tercer paciente recibió octreotida a dosis de 100 µg c/8 horas con la cual se obtuvo control adecuado de su sintomatología, sin embargo abandonó el tratamiento a los seis meses, el cuarto paciente recibió ciproheptadina con la que también se obtuvo buena respuesta sintomática temporal pero presentó recurrencia de su sintomatología a los nueve meses, el quinto paciente recibió interferón y octreotida simultánea con las que se obtuvo excelente respuesta en un seguimiento de nueve meses, al sexto paciente se le realizó cirugía citorrreductora de las lesiones hepáticas, resecaando aproximadamente el 60% de las lesiones tumorales del hígado (Figuras 4 y 5) con lo que se obtuvo respuesta inmediata y desaparición total de su sintomatología en un seguimiento de 14 meses.

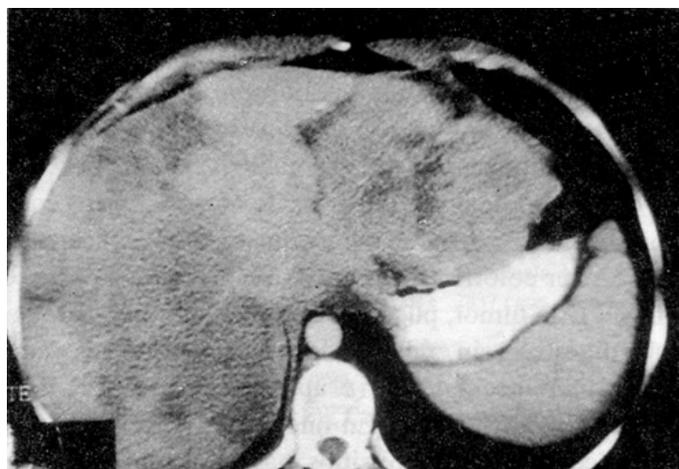


Figura 4. Tomografía de abdomen preoperatoria de un paciente con síndrome carcinoide. Se observan múltiples lesiones bilobulares.



Figura 5. Mismo paciente nueve meses después de la cirugía citorrreductora, que condujo a la desaparición del síndrome donde se observa la persistencia de lesiones en el lado derecho y ausencia del segmento lateral izquierdo del hígado.

DISCUSIÓN

El carcinoide es un tumor que afecta con mayor frecuencia a la mujer en una relación que varía de 3-8:1 tal como

CUADRO 4
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS CON SÍNDROME CARCINOIDE

Edad/Sexo	Origen	Tratamiento	Respuesta	Tiempo (meses)
M/43	Timo	5FU-Metotrexate	Mala	
		Interferón	Buena	9
M/78	Ciego	Sintomático	Mala	3
H/46	Colon	Octreotida	Buena	6
M/53	Bronquio	Ciproheptadina	Buena	9
M/34	Íleon	Interferón/Octreotida	Muy buena	9
M/31	Bronquio	Cirugía citorrreductora	Muy buena	19

se observa en la serie que se analiza, siendo el 66% de los casos en el sexo femenino.^{10,11} Suele manifestarse en edades más tempranas en comparación con otras neoplasias malignas del aparato digestivo como los adenocarcinomas. En nuestro análisis, hemos observado que el promedio de edad fue de 46 años que es comparativamente menor al promedio de edad en pacientes con cáncer colorrectal en nuestro hospital que es de 55 años.¹² Este tumor, puede ocurrir en cualquier parte del tubo digestivo, sin embargo, los sitios de mayor frecuencia en diferentes series son el apéndice cecal (18%), íleon (15%) y recto (11%).^{6,8} En nuestra serie, el colon y el apéndice cecal fueron los sitios más frecuentemente afectados con 22 y 19% respectivamente. Esta neoplasia se manifiesta con síntomas locales o sistémicos, los más frecuentes son síntomas abdominales inespecíficos como malestar y/o dolor abdominal, hemorragia y síndrome obstructivo intestinal y los sistémicos son por metástasis o por síndrome carcinoide; el cual, se caracteriza por la presencia de rubor facial, broncoespasmo, diarrea episódica y en casos severos valvulopatía.¹³ En la mayoría de las series se describe en alrededor del 10% de los pacientes y generalmente se presentan una vez que el tumor ha dado metástasis. En la serie que se analiza, la frecuencia fue de 23% posiblemente en relación a ser un hospital de referencia. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron el hígado en 6 pacientes, ganglios linfáticos en tres, peritoneo en dos, pulmón y ovarios en un paciente hallazgos similares a lo reportado por otros autores.¹⁴⁻¹⁶ En la revisión de Olney y cols.¹⁷ informan que las lesiones cecales y colónicas son las que metastatizan con mayor frecuencia en 66 y 44% respectivamente. Marshall y Bodnarchuk informan que el 68% de las lesiones ileales y el 100% de las lesiones cecales metastatizan.¹⁸ Por lo que el sitio de origen influye importantemente en la probabilidad de metástasis; sin embargo, es necesario realizar mayor investigación en esta área para determinar el comportamiento biológico de estas neoplasias de acuerdo a su topografía.

Para determinar la conducta biológica tumoral, diversos autores^{2,6,8} han analizado factores clínicos e histológicos que pudieran tener influencia en la supervivencia demostrando que el origen apendicular de la neoplasia tiene mejor pronóstico que aquellas originadas en otra parte del organismo, semejante a lo observado en nuestra serie, ya que pacientes con lesiones apendiculares tuvieron mayor supervivencia que los que se originan en otras partes del aparato digestivo. La explicación para este fenómeno es que la mayoría de las lesiones apendiculares son hallazgos histológicos en piezas de

apendicectomía y usualmente son lesiones pequeñas y localizadas a la punta del apéndice. Otras lesiones como las originadas en íleon tienen al momento del diagnóstico la probabilidad de encontrarse diseminadas en el 70% de los casos y las colónicas, se localizan frecuentemente en el ciego y pudiera ser que sean tumores de la base apendicular que se han extendido a esta región y se consideran en general junto con las del páncreas e hígado en el grupo de las de peor pronóstico.¹⁷ En general, al momento del diagnóstico el 70-85% de las lesiones son localmente avanzadas o tienen metástasis y la supervivencia a cinco años en estos casos es de alrededor del 41%,^{6,14,19} en este estudio estos pacientes sobrevivieron sólo 21 meses en promedio y todos tenían al momento del diagnóstico metástasis a distancia.

El tamaño tumoral ha sido también cuidadosamente analizado, Mani y cols⁴ demostraron que en lesiones rectales menores de 1 cm se presentan metástasis en menos del 2% de los pacientes, en lesiones mayores de 2 cm la probabilidad de metástasis es de alrededor del 60 al 80% y en mayores de 3 cm es del 90%, hallazgos que también concuerdan con lo reportado por otros autores y en otras localizaciones.^{11,15,20} Si se evalúa la enfermedad por su extensión que parece ser el mejor indicador de pronóstico, se ha demostrado que lesiones localizadas tiene mejor pronóstico que las diseminadas con supervivencia del 94% contra 18% a cinco años respectivamente.⁶ En nuestro análisis, los pacientes con lesiones menores de 2 cm tuvieron un promedio de supervivencia de 51 meses contra 13 meses en lesiones de mayor tamaño y la supervivencia actuarial a cinco años fue de 85% en menores de 2cm y de 38% en las mayores de 2 cm.

El objetivo del tratamiento en los pacientes que presentan síndrome carcinoide es el de disminuir la síntesis y liberación de aminas vasoactivas causantes del síndrome, mejorar la calidad de vida y aumentar el tiempo de supervivencia. Los procedimientos terapéuticos son variados; la quimioterapia sistémica intravenosa tiene muy poco valor en el control de los síntomas y/o en el incremento en la supervivencia, solo en un 20-38% se obtiene un control adecuado de los síntomas con el empleo de 5-fluorouracilo o estreptozocina y otros esquemas no han resultados útiles.^{21,22} Otra alternativa terapéutica es la embolización arterial, efectiva en el control de los síntomas sin embargo, su efecto terapéutico es corto^{23,24} por lo que se ha agregado a la embolización, el uso de octreotida y quimioterapia intraarterial, con lo que se ha podido mejorar la supervivencia.^{25,26} Por otro lado, Hanssen y cols²⁷ han reportado buenos resultados con la administración subcutánea de interferón por periodos de un año y

combinado con octreotida a dosis entre 150-500 µg c/8 h disminuyen los síntomas en el 90% de los casos y en el reporte de Kvols²⁸ el tiempo promedio del control sintomático fue de 12 meses y a dosis mayores (1000 µg c/8 h) se obtienen tiempos de supervivencia hasta de 22 meses en promedio.²⁹ En nuestro medio, el problema lo constituye el costo de la octreotida y por esta razón, son pocos los pacientes que aceptan este manejo y fue motivo de abandono de tratamiento en nuestra serie. En lesiones localizadas, la hepatectomía parcial es potencialmente curativa y éste, es considerado el grupo de mejor pronóstico dentro de las lesiones metastásicas a hígado que son reseca- das. Desafortunadamente, la mayoría de los casos se presentan con lesiones bilobulares y para éstos, las resecciones citorreductoras que consisten en resecar el mayor número de lesiones hepáticas ofrecen la posibilidad de control adecuado de los síntomas con incremento en la supervivencia. Con esta forma de manejo, Hughes y Sugarbaker³⁰ han podido demostrar el control sintomático en el 90% de los casos y Thompson y cols.³¹ han incrementado la supervivencia hasta por 39 meses en promedio. En la serie que se analiza, se ha realizado este procedimiento en un caso, en el cual se obtuvo una excelente respuesta clínica con desaparición de los síntomas a las 24 horas del procedimiento y la paciente permanece asintomática a 19 meses de seguimiento. El trasplante hepático es otra forma de manejo, aceptada en centros especializados, sin embargo, el escaso número de órganos donadores, el costo y la morbimortalidad del procedimiento han impedido la difusión universal del mismo.³²

En conclusión, los tumores carcinoides son raros y tienen un comportamiento biológico mejor que otras neoplasias malignas del aparato digestivo, el uso rutinario de estudios endoscópicos y de imagen han mejorado el diagnóstico y estadificación de éstas lesiones. El tratamiento deberá de estar encaminado a resecar las lesiones pequeñas, localizadas o a paliar aquellos pacientes sintomáticos cuyas lesiones no son reseca- bles. Parece ser que la mejor forma de tratamiento para el síndrome carcinoide es el uso de interferón solo o combinado a la octreotida o las resecciones citorreductoras, sin embargo es necesario analizar la infraestructura y experiencia de cada centro en particular para definir en forma individual la mejor forma de manejo.

REFERENCIAS

1. Oberdofer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907; 1: 426-30.
2. MacDonald RA. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am J Med* 1956; 21: 867.

3. Moyana TN, Gastrointestinal endocrine cells and carcinoids. Histogenetic and pathogenetic considerations. *Pathol Annu* 1995; 30: 227-46.
4. Mani S, Modlin IM, Ballantyne GH, Ahlman H, West AB. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 231-48.
5. Berge T, Linell F. Carcinoid tumors. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 322-30.
6. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
7. Secretaría de Salud. *Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México*. Dirección General de Epidemiología, México 1997.
8. Godwin DJ. Carcinoid Tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-69.
9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457.
10. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993; 217: 910-25.
11. Moertel CG. Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1983; 1: 727-40.
12. Adame F, Ortega C, Morales H, Parra L, Duran JL, Hernandez A, Podolsky I. Cáncer de colon. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60: s-36.
13. Cassidy M. Abdominal carcinomatosis associated with vasomotor disturbances. *Proc R Soc Med* 1934; 27: 220-21.
14. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med J* 1989; 82: 1501-5.
15. Mercado DMA, Araceta SM, Cortes GR, De la Garza VL. Tumores carcinoides del tubo digestivo. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin (Mex)* 1985; 37: 5-10.
16. Watson RG, Johnston CF, O'Hare MMT, Anderson JR, Wilson BG, Collins JSA y cols. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well defined population Nother Ireland 1970-1985. *Q J Med* 1989; 267: 647-57.
17. Olney JR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Shirazi SS. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Am Surg* 1985; 51: 37-41.
18. Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumors of the gut. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 123-9.
19. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-70.
20. Nwilo JO, Pillarisetty S, Moscovici EA. Carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 1990; 45: 261.
21. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG y cols. Streptozocin + SFU versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1255-59.
22. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 327-34.
23. Marlink RG, Lokich JJ, Robin JR, Clouse ME. Hepatic arterial embolization for metastatic hormone-secreting tumors. *Cancer* 1990; 65: 2227-31.
24. Martensson H, Nobin A, Bengmark S y cols. Embolization of the liver in the management of metastatic carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 1984; 27: 152-58.
25. Hajarizadeh H, Ivancev K, Mueller CR y cols. Effective palliative treatment of metastatic carcinoid tumors with intra-arterial chemotherapy, chemoembolization combined with octreotide acetate. *Am J Surg* 1992; 163: 479-83.
26. Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS y cols. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate intra-arterial chemotherapy and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1995; 169: 523-26.
27. Hassen LE, Scheremf E, Klobenstvedt AT y cols. Recombinant alpha-2 interferon with or without hepatic artery embolization in the treatment of midgut carcinoid tumors. A preliminary report. *Acta Oncol* 1989; 28: 439-43.
28. Kvols LK. The carcinoid syndrome: a treatable malignant disease. *Oncology* 1986; 2: 33-39.

Manejo del tumor carcinoide del aparato digestivo y del síndrome carcinoide

29. Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L y cols. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1996; 77: 402-8.
30. Hughes KS, Sugarbaker PH. Resection of the liver for metastatic solid tumors. En: Rosenberg (de) *Surgical Treatment of metastatic cancer*. Philadelphia JB. Lippincott 1987: 125-164.
31. Thompson CG, Van Heerden JA, Grant CS y cols. Islet cell carcinoma of the pancreas. A twenty-year experience. *Surgery* 1988; 104: 1011-17.
32. Makowka L, Tzakis AG, Mazzaferro V, Teperman L y cols. Transplantation of the liver for metastatic endocrine tumors of the intestine and pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 107-11.