



11237
Universidad Nacional 41
Autónoma de México 2º J

Instituto Mexicano del Seguro Social

CARCINOIDE BRONQUIAL. PRESENTACION DE UN
CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

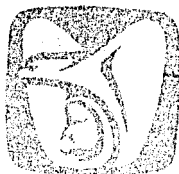
TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DRA. ARACELI ENRIQUEZ CEBALLOS



I. M. S. S.

Ciudad Obregón, Sonora

Enero 1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pag.
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	3
JUSTIFICACION.....	4
PRESENTACION DEL CASO CLINICO.....	5
GENERALIDADES.....	15
CARCINOIDE BRONQUIAL.....	22
Incidencia.....	22
Origen.....	22
Localizacion.....	23
Cuadro clinico.....	23
Sx carcinoide.....	24
Metástasis.....	26
Diagnóstico.....	27
Laboratorio.....	27
Citología de esputo.....	29
Imagenología.....	29
Broncoscopia.....	30
Aspiracion con aguja fina.....	31
Histopatología.....	32
Tratamiento.....	34
Pronóstico.....	38
CORRELACION.....	39
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42

I N T R O D U C C I O N

El carcinóide bronquial es una tumoración de rara presentación en niños.

En los adultos, los tumores carcinoides de los bronquios son los tumores benignos más frecuentes y aproximadamente representan el 40% de los tumores pulmonares, sin embargo ésto ha disminuido a medida que se ha incrementado la incidencia de carcinoma de los bronquios.

Existen grandes series que reportan su incidencia como cabe mencionar la de la clinica Mayo en Rochester, Minnesota con 203 pacientes, en Suecia con 303 pacientes, con énfasis en la elección quirúrgica y en el Reino Unido con 79 pacientes.

Se contraponen signos y síntomas tan inespecíficos en los tumores carcinoides que hace difícil establecer su diagnóstico en etapas iniciales y prácticamente debe ser un diagnóstico de exclusión; sin embargo en cuanto al carcinóide bronquial en la etapa pediátrica, deberá de considerarse en niños que se presentan con tos persistente, hemoptisis, dolor torácico, atelectasias o brotes repetidos de procesos infecciosos pulmonares

La ubicación dará la sintomatología predominante, sin embargo existen patologías que pueden dar un cuadro clínico similar, como son: cuerpo extraño, fibrosis quística, bronquiectasias, tuberculosis, etc.

Quando existe hemoptisis, infecciones pulmonares repetidas en el mismo lóbulo o segmento, sibilancias localizadas o dolor torácico persistente, es indicativo de broncoscopia, que es el medio diagnóstico más útil en casos de tumoreaciones bronquiales.

Existen otros datos clínicos que nos pueden orientar a la presencia de tumores carcinoides bronquiales y que están producidos por la aparición de sustancias en la circulación, dependiendo de las células que dan origen al tumor con capacidad de síntesis o liberación de cantidades anormales y entre las que destacan la serotonina, la hormona adrenocorticotrópica, etc.

Al momento actual la terapia en contra de los tumores carcinoides se basa en los siguientes puntos: cirugía, farmacoterapia en contra de las neurohormonas, farmacoterapia para corregir las deficiencias que presente por la enfermedad, la cirugía y terapia antineoplásica.

Como se puede apreciar los tumores carcinoides presentan una gran gama de patrones inespecíficos y realmente hay otras patologías que pueden encubrir al máximo la presencia de una tumoración por lo que consideramos de vital importancia el presentar el primer caso de tumor bronquial carcinóide que se presentó en el hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente y hacer una revisión de la literatura de algo que para nosotros acarreo grandes problemas diagnósticos y terapéuticos por su poca incidencia en la etapa pediátrica.

OBJETIVOS

Presentar un caso de carcinoide bronquial en la edad pediátrica.

Revisar la literatura a éste respecto.

Comparar los hallazgos clínicos y paraclínicos en ésta paciente con los reportados en la literatura mundial reciente.

J U S T I F I C A C I O N

El carcinóide bronquial ha sido una neoplasia poco estudiada en niños, ante la idea de su baja frecuencia.

Son comunes los retrasos en el Tx definitivo debido al Dx inicial erróneo.

Por ser de crecimiento lento y estar presentes por años sin síntomas, pueden escapar de nuestra atención.

Es importante por lo tanto, conocer los hallazgos clínicos y paraclínicos en pacientes que la presentan.

Ante esto se ha revisado un caso existente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente y lo expuesto en la literatura actual.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Femenino de 14 años, originaria de Michoacán, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual.

Inició en Noviembre de 1988 con tos seca y fiebre no cuantificada, detectándose síndrome de condensación pulmonar derecha, por lo que se pensó en proceso neumónico y se manejó con penicilina y gentamicina por 7 días sin mejoría y trimetoprim más dicloxacilina por 13 días, desconociéndose resto del manejo.

La Rx de tórax al mes de su egreso mostró reexpansión pulmonar en un 90%.

Permaneció asintomática hasta junio de 1989, cuando inició con tos seca ocasional, posteriormente con expectoración amarillenta y más frecuente, dolor torácico, dificultad respiratoria, fiebre no cuantificada, hiporexia, astenia, adinamia y pérdida de peso no cuantificada.

La Rx de tórax mostró opacidad homogénea en hemitórax derecho, se efectuó punción pleural obteniéndose solo un mililitro de líquido cetrino.

Al 12o. día de evolución se envía a CMO con diagnóstico de atelectasia pulmonar derecha a descartar: a) Ca endobronquial b) cuerpo extraño c) compresión extrapulmonar por Ca pulmonar.

Pensando en la posibilidad de cuerpo extraño se realizó broncoscopia, encontrándose tumoración endobronquial obstruyendo el 100% de la luz bronquial derecha, inmediatamente después de la carina con abundante material fibrinoide purulento en su superficie, presentando sangrado fácil en forma profusa al tomar biopsia.

El reporte histopatológico mostró células tumorales sugestivas de corresponder a un carcinoma bronquial.

Ante este reporte, 5 días después se realizó una 2a. endoscopia encontrándose proceso tumoral exofítico blanquecino, friable, obstruyendo completamente la luz del bronquio derecho en su nacimiento traqueal fácilmente hemorrágico, extirpándose parcialmente dejando una obstrucción de 60% de la luz bronquial derecha; esa biopsia reportó carcinoma bronquial con necrosis focal y Grimelius positivo para células argentafines.

La Rx de tórax posterior a este procedimiento mostró resolución de la atelectasia en un 70-80%.

Por los datos anteriores, se llevo el caso a sesión de tumores, estando presentes los Servicios de Cirugía, Radiología, Oncología, concordando en ser un caso raro de confirmarse, razón por la que 5 días después se realiza la resección biopsia encontrando tumoración que obstruía el 80% de la luz bronquial de aspecto coraliforme (fungoso) y fácil sangrado, el reporte fué carcinoma bronquial (Figs. 1a7).

Se decidió dar quimioterapia inicialmente, pues no reunió criterios quirúrgicos y el día 170789 inició primer ciclo a base de cisplatino y VP16.

EXAMENES DE LABORATORIO

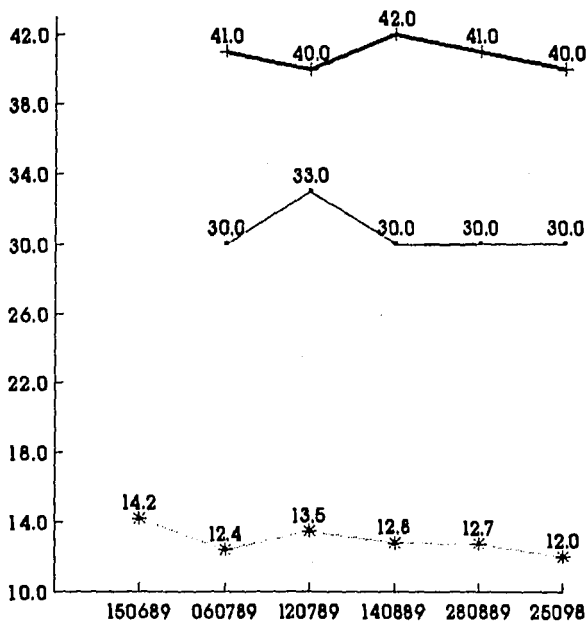
El hemograma se muestra en las gráficas 1 a 4

La química sanguínea, Pruebas funcionales hepáticas, Depuración de creatinina, Fracción excretada de sodio y electrolitos urinarios fueron normales.

El examen general de orina: PH6, densidad 1000, acetona + + + ,leucocitos uno por campo.

Gráfica No. 1

Hemoglobina, Hematocrito y Concentración media de Hemoglobina globular



—○— CMHG g/%

—+— Hto %

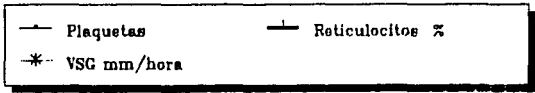
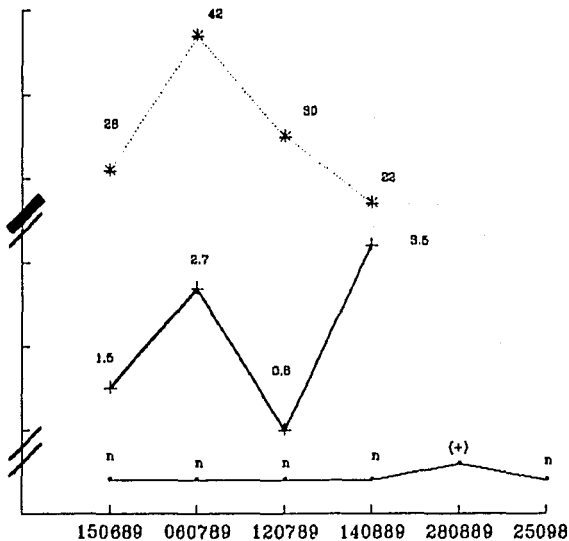
-* Hb gr/100 ml

Días

Fuente: Expediente Clínico.

Grafica No. 2

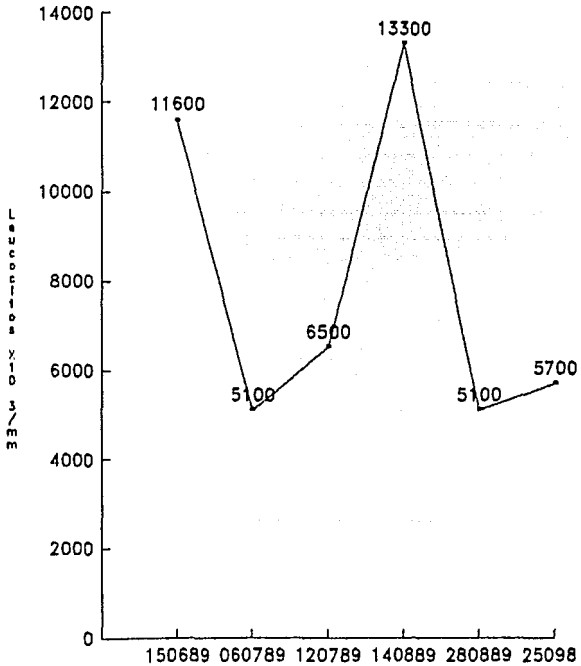
Velocidad de sedimentación globular
reticulocitos y plaquetas



Fuente: Expediente clinico.

Oficina No. 3

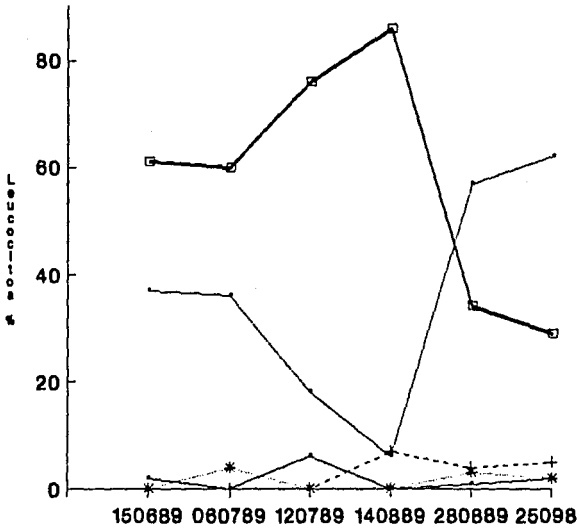
Cuenta leucocitaria total



Fuente: Expediente clínico.

Gráfico No. 4

Cuenta leucocitaria diferencial



—•— Linfocitos -+ Monocitos * Eosinófilos
 —□— Segmentados —△— Bandas

Fuente: Expediente clínico.

Búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes en orina y expectoración : negativo.

Cultivo de secreción bronquial :Pseudomona sp.

Exudado faringeo : bacterias normales

Antígeno Carcinoembrionario : negativo

Alfafetoproteína: menos de 3UI/ml

EXAMENES DE GABINETE

Ultrasonido hepatoesplénico: normal

Gamagrama hepatoesplénico: hígado aumentado de tamaño globalmente, concentración homogénea del radiofármaco, bazo normal aunque hipercaptante.

Gamagrama pulmonar: compatible con alteraciones arteriolaras tomografía, computada con extensión parenquimatosa hacia arriba y más importante hacia abajo del sitio de infiltración bronquial.

Espirometría a su ingreso con obstrucción bronquial difusa y dos meses después obstrucción severa de vías aéreas centrales y periféricas.

Las microfotografías se muestran en las figuras 1 a 7.

Fig. No. 1 Panorámica que muestra un patrón de nidos y masas separadas por estroma fibroconectivo en bandas delicadas; en el tercio izquierdo muestra patrón glanduloide.

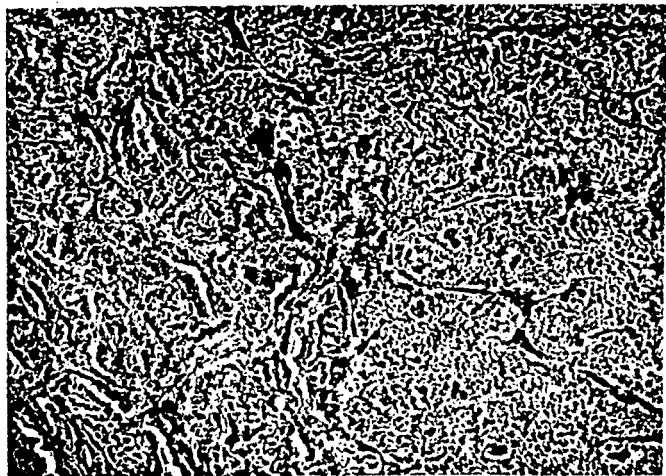


Fig. No. 2 Patrón en cordones con
disposición pseudo glandular.

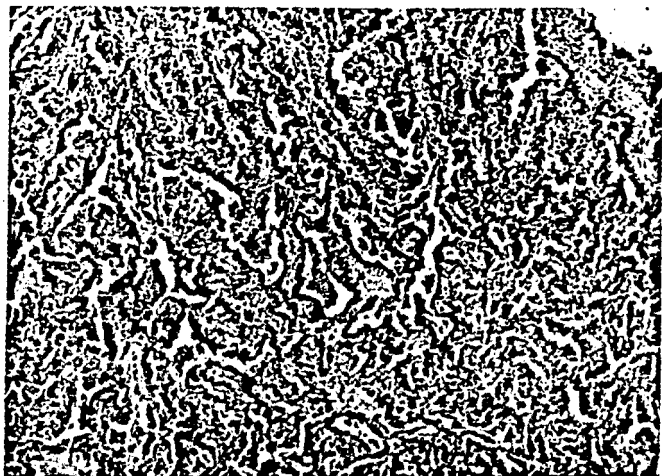


Fig. No.3 Acercamiento a una de las zonas pseudoglandulares. Obsérvese un leve a moderado pleomorfismo celular y nuclear con mitosis escasas; además, demuestra septos delicados fibrovasculares.

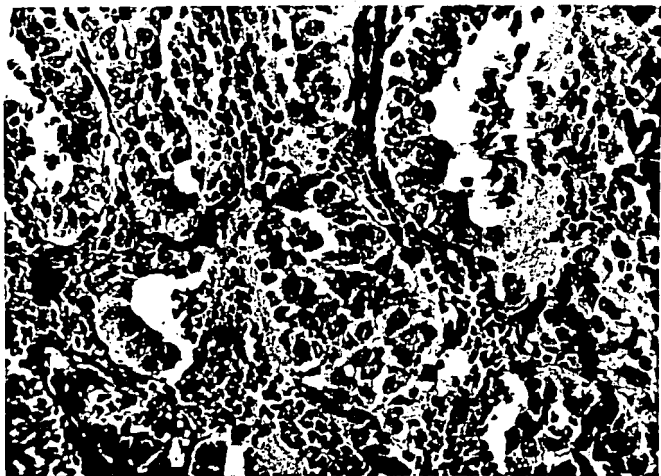


Fig. No.4 Clásico patrón organoide endócrino, caracterizado por nidos, delicados septos fibrovasculares.

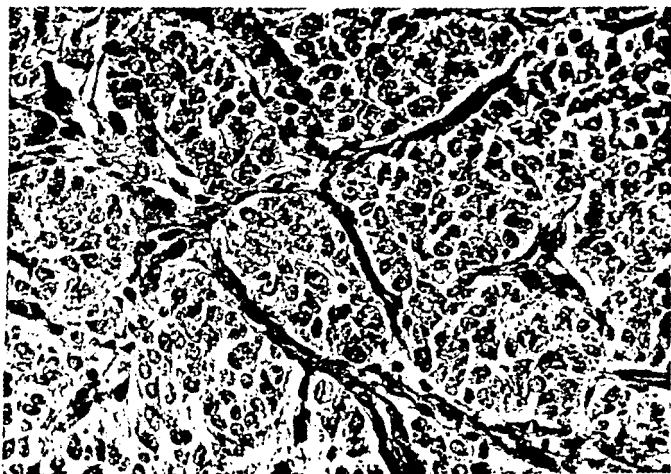


Fig. No. 5 Detalle de una zona trabecular, con escasas mitosis y uniformidad de las células.

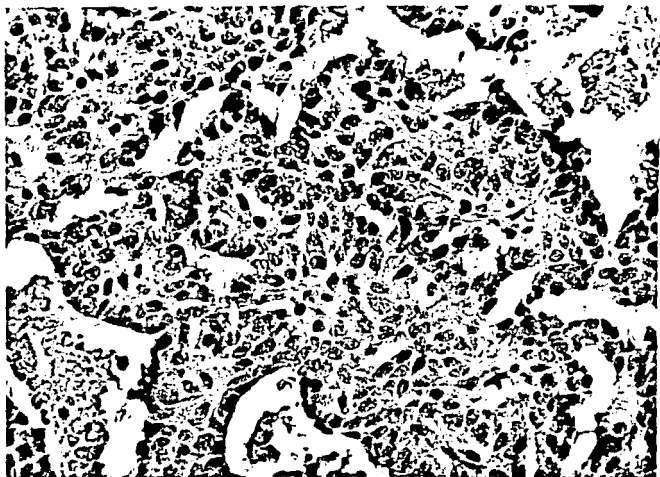


Fig. No.6 Tinción de Grimelius que muestra gránulos neurosecretorios redondos y oscuros unidos a la membrana celular o en el citoplasma; patrón glanduloide.

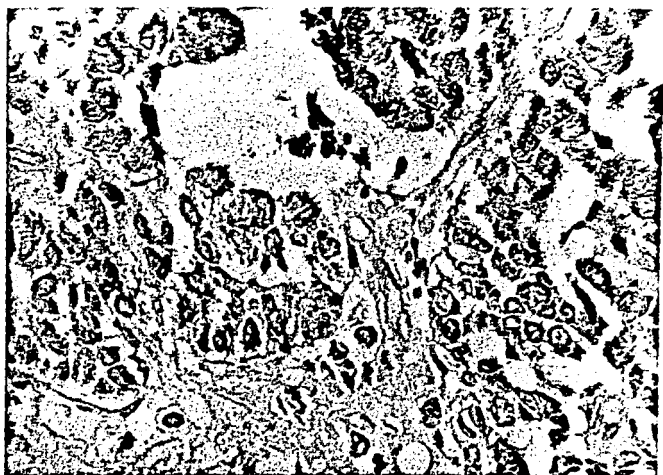


Fig No.7 Gránulos neurosecretorios
Grimelius positivos (argentafines) en el patrón
de nidos.



GENERALIDADES

CANCER PULMONAR:

El cáncer pulmonar sigue siendo el tumor maligno más frecuente en varones de Estados Unidos, y su causa más común de muerte. Desde 1985, también ha pasado a ser una causa frecuente de muerte en mujeres. Su curabilidad global sigue siendo baja. Las cifras globales de supervivencia de 5 años son de 10% a 13%. El consumo de cigarrillos es el principal factor de riesgo en su incidencia.

Aunque no se dispone de una prueba estadística para descubrir pronto el cáncer pulmonar y disminuir la mortalidad global, los médicos no debemos olvidar que el cáncer pulmonar sintomático tiene un pronóstico extraordinariamente malo y que la mayoría de pacientes salvados han obtenido el Dx aún siendo asintomáticos.

Las probabilidades de supervivencia después de tratar un cáncer pulmonar guardan estrecha relación con la etapa en que se halla la neoplasia cuando se efectúa el tratamiento.

La clasificación más utilizada del cáncer pulmonar es la de la Organización Mundial de la Salud, establecida y revisada por un comité de expertos procedentes de varias instituciones médicas, y es la siguiente:

I.- Carcinoma epidermoide: a) carcinoma escamoso queratinizante

II.- Carcinoma de células pequeñas:
a) carcinoma de células de avena
b) tipos celulares intermedios

III.- Adenocarcinoma: a) acinoso
b) papilar
c) carcinoma sólido con secreción de mucina
d) carcinoma bronquioloalveolar

IV.- Carcinoma de células grandes:

a) de células claras
b) de células gigantes

V.- Carcinoma adenoescamoso.

VI.- Carcinoide

VII.- Carcinoma de glándulas salivales

a) quístico
adenoide
b) mucosoepidermoide

VIII.- Blastoma pulmonar

IX.- Sarcomas, linfomas, melanomas.

X.- Mesotelomas.

Sistema Internacional de clasificación por etapas del cáncer pulmonar:

Se basa en los principios de clasificación TNM (T=tumor primario, N=ganglios linfáticos regionales, M=metástasis) propuesto por Denoix y subsecuentemente recomendado por el (AJCC) y la Unión Internacional contra el cáncer (UICC).

El estado clínico se asigna en base a toda la información diagnóstica y evaluativa obtenida.

La aplicación de los principios de estadificación llena las siguientes necesidades de las comunidades médicas y científicas relacionadas a la investigación y tratamiento del cáncer pulmonar:

- 1) La selección del tratamiento esté apoyada en estudios finales de acuerdo al criterio de estadificación
- 2) Identificar subgrupos de población con cáncer pulmonar con similares expectativas de vida, permite la comparación de la efectividad de diferentes tratamientos.
- 3) Los beneficios obtenidos se pueden traspolar a la práctica comunitaria.

El sistema provee la clasificación para 6 niveles de progresión del tumor que está en relación a las opciones terapéuticas y la estimación del pronóstico; y la nomenclatura es lo suficientemente poco complicada para ser aplicable a todos los niveles de sofisticación y aún es suficientemente específica para el uso de la comunidad investigadora.

Las definiciones para las diferentes categorías son las siguientes:

Ix.- células malignas con secreciones broncopulmonares, pero tumor no visualizado roentgenológicamente o broncoscópicamente.

Io.- No evidencia de tumor primario.

Iis.- Carcinoma en situ.

Il.- Tumor menor de 3 cm. rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión proximal a un bronquio lobar.

I2.- Tumor mayor de 3 cm., o de cualquier tamaño si invade pleura visceral, o tiene atelectasias asociadas o neumonitis obstructivas involucrando menos de un pulmón, Broncoscópicamente al menos 2 cm. distal a la carina o en un bronquio lobar.

I3.- Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica, diafragma, pleura mediastinal o pericardio, o tumor en el bronquio principal a 2 cm. de la carina sin involucrarla, o atelectasias asociadas o neumonitis obstructivas del pulmón completo.

I4.- Tumor de cualquier tamaño con invasión a mediastino o que involucra corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina o presencia de derrame pleural maligno

No.- Sin metástasis demostrables a linfonodos regionales.

Ni.- Metástasis a linfonodos mediastinales de la región peribronquial o hilar ipsilateral o ambas.

N2.- Metástasis a linfonodos mediastinales ipsilaterales y subcarinales.

N3.- Metástasis a linfonodos mediastinales e hiliares contralaterales y linfonodos supraclavicular o escalenos ipsi o contralaterales.

M0.- Sin metástasis a distancia.

M1.- Metástasis a distancia presentes a sitios específicos.

En el sistema de estadificación internacional los subgrupos TNM son combinados para proveer una descripción del crecimiento, diseminación y pronóstico para los tumores en cada estadio.

Estadio 0.- Para clasificaciones para los otros sitios de cáncer.

Estadio I.- Identifica pacientes con mejor pronóstico. T1, N0, M0 y T2 N0 M0.

Estadio II.- T1 N1 M0 y T2 N1 M0.

Estadio III.- a) T3 N0-1 M0 y T1-3 N2 M0

b) T4 y cualquier N y N3 y cualquier M

Estadio IV.- Cualquier T, cualquier N, con M1.

El sistema ha sido adaptado internacionalmente, incluye AJCC, UICC, IASLP, JCC, SEER, recomendando oficialmente su empleo para establecer las etapas del cáncer pulmonar (2).

CARCINOMA NEUROENDOCRINO:

El concepto de una única célula de origen para los tumores de sitios ampliamente separados, pero similares propiedades citoquímicas y ultraestructurales, se reconoce como la teoría de las células APUD (amine precursors uptake, descarboxilations, capacitación y descarboxilación de precursores de aminas). Estas células APUD originadas embriológicamente en la cresta neural, serían el origen de tumores como carcinoides, quimiodectomas, ganglioneuroblastomas, carcinoma de células de los islotes del páncreas, carcinoma medular de tiroides, melanomas, neuroblastomas, paragangliomas, feocromocitomas, y carcinoma de células pequeñas del pulmón (3).

En los últimos 20 años, ha habido progresos considerables en el entendimiento y reconocimiento del espectro de neoplasias endócrinas broncopulmonares (4).

Los carcinomas neuroendócrinos del pulmón constituyen aproximadamente 25% todos los tumores pulmonares e incluyen carcinoides clásicos, carcinoides atípicos y carcinomas de células pequeñas. Se ha sugerido que sean designados como carcinomas de células de Kulchitzky I, II y III respectivamente, para enfatizar su vía común de diferenciación (5).

La falta de una terminología precisa y fácilmente reproducible ha llevado a una confusión taxonómica considerable (4).

El término Kazeoide- carcinoides- fue usado primero por Oberndorfer para describir tumores de intestino delgado que histológicamente ^{son} pero no se comportan en la manera agresiva de los adenocarcinomas (6).

Los tumores carcinoides son neoplasias poco comunes, bien diferenciadas, de crecimiento lento, con el potencial para secreción hormonal (7). Comprenden menos del 1% de todos los cánceres, con supervivencia a 5 años de 82%, siendo los pronósticos más favorables los de lesiones broncopulmonares y apéndice (8).

Cerca del 85% de todos los carcinoides se localizan en intestino (la mitad en apéndice cecal) y cerca del 10% ocurren en pulmones (7).

CARCINOIDE BRONQUIAL

El término carcinóide bronquial ha sufrido una serie de reclasificaciones en los últimos 30 años (9). Los tumores carcinoides bronquiales frecuentemente han sido referidos como adenomas bronquiales (5), desde que 1882 Mueller reportó un caso de adenoma bronquial, término con el que originalmente se les conoció al carcinóide, carcinoma mucoceludermóide y carcinoma adenóide quístico (10), clasificación que persistió hasta 1970 (11). Más del 80% de los adenomas bronquiales eran tumores carcinoides (12,13).

INCIDENCIA

El carcinóide bronquial es encontrado raramente en los niños (10,14,15).

Se origina de las células de Kulchitzky o enterocromafines (9,16).

ORIGEN

Durante la vida embrionaria éstas migran de la cresta neural a su localización final dentro de la vida adulta (16). Están presentes entre las partes basales del epitelio bronquial y bronquiales del pulmón fetal adulto. Se ha mostrado que contienen gránulos neurosecretorios; los tumores derivados de ellas. Fearse los ha denominado Apudomas y Bolande neurocristopatías (16,5). Se piensa que la célula de Kulchitzky sea también el origen de carcinomas de células en arieta o de células pequeñas y pueden presentar algunas dificultades diagnósticas (9, 12).

LOCALIZACION:

Los carcinoides se localizan en las vías aéreas en el 80% de los casos (17). Las diferencias entre presentaciones del lado izquierdo y derecho son mínimas. ^(6,18) Frecuentemente en el bronquio principal, lobar y segmental (19,12). Centralmente en 37-60%.

En parénquima pulmonar solo se presentan el 2.53% (18). El sitio periférico más común fue el lóbulo medio derecho en una revisión de 124 casos (11). Los tumores centrales tienden a ser mayores (R 3.1 cms) comparados con los periféricos (R 2.4 cm).

CUADRO CLINICO:

Los síntomas del cáncer broncopulmonar dependen de la localización en el árbol bronquial, su tasa de crecimiento, vascularidad y potencial de malignidad (10).

17 a 50% de los pacientes se encuentran asintomáticos al diagnóstico, el cual se efectúa por estudio de alguna anomalía imagenológica (9,13,11). El resto se presentan con síntomas respiratorios (5) siendo los más frecuentemente encontrados: la tos en 7-100% de los casos (15,9,10,13,20,19) hemoptisis en 16-45% (11,13,9,19,20), sibilancias en 3-16% (15,13,13) e infecciones pulmonares recurrentes en 07-100% (10,11,8,20).

También se ha detectado historia de neumonía única (9), disnea (18,11,9), bronquitis crónica (9) y dolor torácico (18). Solo un reporte menciona picos febriles dentro del cuadro clínico (15).

En varios casos se han reportado síntomas asmáticos durante varios años antes del diagnóstico correcto (13,15,20,21). Se menciona el caso de un niño de 14 años con sibilancias inducidas por ejercicio como único síntoma, de 6 meses de evolución y que había sido tratado como asmático, lo cual enfatiza que no toda sibilancia es causada por asma (13).

Se reporta un caso que inició solo con dolor de espalda y posteriormente detectaron metástasis osteoblásticas (21). Los límites de duración de los síntomas antes del diagnóstico varían desde dos meses a 10 años (9,10,11,15,13,21).

SINDROME CARCINOIDE:

En 1984, Sjoerdsma y Melmon dijeron que el carcinóide puede asumir hallazgos variables y ellos lo llamaron el espectro carcinóide (6).

El síndrome carcinóide se ha reportado en 1-7% de los carcinoides bronquiales (13,22,11,12,6) en comparación con 6-18% de los carcinoides del tracto gastrointestinal (6). Se cree que está relacionado a un incremento en la producción de serotonina (23).

Los principales hallazgos del síndrome carcinóide incluyen diarrea de tipo secretoria, rubor intenso con duración de varias horas de tono violáceo que involucra la parte superior del tronco y extremidades y que lleva a telangiectasias e hipertrofia de la piel dándole aspecto leonino; y en estadios posteriores enfermedad valvular cardíaca del lado derecho que se cree que es debida a un aumento en la formación de tejido fibroso (23).

Algunos piensan que el paciente con éste síndrome invariablemente tiene metástasis hepática, pero generalmente se acepta que los pacientes con carcinóide bronquial pueden tenerlo al diagnóstico, sin enfermedad metastásica (18,12).

El paciente puede tener como datos iniciales un síndrome de Cushing, en el que se demuestra secreción ectópica de ACTH, evidenciado porque la concentración de hormona es mayor de 200 ng/lt y los niveles los corticosteroides urinarios no son afectados por altas dosis de metirapona y dexametasona, existiendo resolución del hipercortisolismo después de la excisión tumoral (14).

También puede presentarse al paciente con datos de hipercalcemia, por la potencial secreción de hormona paratiroidea, de una sustancia similar a la PTH o factor activador de osteoclastos producidos por gránulos endócrinos (24,25).

En adultos se han reportado 9 casos con acromegalia secundaria a carcinóide bronquial por la secreción de una sustancia con actividad liberadora de hormona de crecimiento, en uno de los cuales, tras la resección tumoral se normalizaron los parámetros endocrinológicos, hubo regresión del tumor intraselar y mejoría clínica (26).

METASTASIS

Las metástasis a linfonodos locales se han reportado en un 2,5-30% de los pacientes con KCC1 al tiempo de la operación (5,15,9, 18,11,20,8,26), siendo los reportes mayores cuando se hace disección sistemática de linfonodos (11) razón por la cual algunos autores refieren que ningún carcinoma bronquial puede ser considerado completamente benigno (26), aunque es contradictorio con el hecho de supervivencia a largo plazo existiendo tumor en el margen de resección (9) y que cuando se llegan a presentar metástasis hepáticas, son varios años después del diagnóstico de carcinoma bronquial (9 y 16 años en dos casos reportados por Hurt y col.) (18).

Las metástasis a hígado, suprarrenales y hueso ocurren en menos del 5% de los pacientes (20) en algunos casos el intervalo entre el diagnóstico y la aparición de metástasis puede ser prolongado como se ilustra en un caso de metástasis óseas 22 años después del diagnóstico inicial (15).

Cuando llegan a ocurrir metástasis óseas, la mayoría son osteoblásticas siendo lesiones que progresan lentamente o permanecen sin cambiar varios años; se han descrito 3 patrones inusuales: una forma radiada que simula osteosarcoma, una difusa que muestra esclerosis ósea con expansión asociada y lesiones osteoblásticas extensas (20).

La obstrucción de la vena cava superior se ha reportado como manifestación de metástasis en dos casos de la literatura (12).

Ha habido reportes aislados de metástasis coroides de carcinoides bronquiales, las cuales son raras y en ellas está indicada la terapia paliativa; en caso de ser unilaterales, Font y Ferry aconsejan enucleación o exenteración parcial orbitaria en un esfuerzo por prolongar la vida del paciente. (15).

Los depósitos metastásicos pueden ser visualizados con tomografía computada. La vida media del contraste es de 2 a 3 días. Los patrones de metástasis hepáticas son lesiones redondeadas y bien definidas con atenuación en relación al tejido hepático o una lesión con área necrótica central y reforzamiento marginal (7).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico no se realizara si no se piensa en la posibilidad, teniendo el interrogatorio, la exploración física ayudándonos con lo siguiente:

a) Laboratorio:

La medición de antígeno carcinoembrionario es de algún valor para distinguir los carcinoides de otros APUDomas, pues está elevada por ejemplo en neuroblastomas y carcinoma medular de tiroides, y normal o levemente elevada en pacientes con carcinoides (6).

Hay pacientes con tumores carcinoides que producen serotonina; en ellos la conversión de triptofano a 5 hidroxitriptofano (5HTP) por la triptofano hidroxilasa es el paso limitante en la síntesis de serotonina. El 5HTP formado es rápidamente convertido a 5-hidroxitriptamina (5HT) por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, almacenándose en los gránulos

densos de las plaquetas y una pequeña parte permanece libre en el plasma para posteriormente convertirse en 5-ácido hidroxindololacético (5HIAA) por la monoaminooxidasa y la aldehído deshidrogenasa en el riñón; es por esto que a pesar de la excreción de grandes cantidades de 5HIAA en la orina, la excreción urinaria de serotonina es normal solo levemente aumentada (6).

El índice más exacto del síndrome carcinóide es el 5HIAA urinario (11)

El rango normal de excreción de 5HIAA es de 2-8 mg/24 horas (6), de 5-35mM/dl (12) o 0-4 mmol/ mol creatinina (14).

El 5HIAA urinario, se puede medir cualitativamente dando un resultado positivo si la excreción es mayor de 30mg/24 horas (6) pero como muchos pacientes con síndrome carcinóide tienen excreción de 8-30 mg/24 horas es preferible la prueba cuantitativa colectando la orina en una botella con ácido o refrigerandola para evitar la oxidación para evitar la oxidación. El paciente no debe ingerir plátanos, piñas, frutas kiwi, glicerilguayecolato, salicilatos ni l-dopa (6,22). Se refiere como signo de mal pronóstico la excreción de 5HIAA mayor de 150 mg/día (3).

La medición de histamina, dopamina o sustancia P es útil en algunos pacientes, sin embargo la medición de serotonina y sus metabolitos sigue siendo lo importante en el diagnóstico (6).

Dependiendo del cuadro clínico, podrán solicitarse otros exámenes como LHRH, FSH, TRH, insulina, GH, ACTH, prolactina (26), cortisol plasmático y urinario, 17-OH y 17 cetosteroides en orina (14), LH, testosterona, FTH, AMPC, Ca, etc. (25)

b) CITOLOGIA DE ESPUTO

La citología de esputo raramente es útil en la investigación preoperatoria del KCCI (5) ni en el diagnóstico (11).

c) IMAGENOLOGIA

-0- Rx de tórax.- Los tumores carcinoides bronquiales usualmente son visualizados por Rx tórax (22.6), la cual revelará anomalías en 90-95% de los pacientes (12), pero hay ocasiones en las que^o no se revisan adecuadamente pueden pasar como normales (18).

Para la persona entrenada, es relativamente fácil determinar incluso el tamaño de la lesión por Rx de tórax (11).

Entre las alteraciones que pueden visualizarse están: áreas segmentales o lobares de colepto y consolidación, opacidades bien definidas cerca del hilio (18,19) infiltrados lobares persistentes o recurrentes (10,20,11) atelectasias distales (20,11,19), hilios prominentes o incluso masa visible endobronquial (17).

-0- Tomografía Computada.- Mediante la tomografía computada (TC) puede estimarse adecuadamente el grado de obstrucción bronquial, puede determinarse si es debida a tumor intraluminal o compresión peribronquial; la TC es complementaria a la broncoscopia; ayuda a definir extensión del involucro peribronquial y vascular y provee información útil sobre la vía aérea distal al sitio de obstrucción (27), el tamaño de la lesión, que usualmente es pequeño, con un promedio de 1.8 ± 0.7 cms (5). Además es útil para determinar la presencia de nodos mediastinales agrandados (5,11), pero no es útil para estimar el agrandamiento nodal hilar y no es

especifico para determinar la presencia de metastasis adn en nodos mediastinales (11).

-0- Tomografía computada con contraste.- En 1979, Wieland y cols, reportaron el uso de metaiodobenzylguanidina (MIBG), un agente farmacológico análogo estructuralmente a la noradrenalina, con afinidad para las células cromafines de la médula suprarrenal. En 1984, Fisher y asociados demostraron la captación de MIBG en un carcinoma. Tras su introducción por vía intravenosa, la TC muestra al carcinoma bronquial como un tumor de superficie lisa, blanda, irregularmente formado con buen reforzamiento al medio de contraste. Comparado con otras modalidades imagenológicas, el MIBG tiene la gran ventaja de su alta especificidad (7,28).

d) BRONCOSCOPIA

La examinación directa del árbol traqueobronquial con broncoscopia flexible fibroscópica, ha facilitado grandemente el diagnóstico, estadificación y manejo de las neoplasias pulmonares y otras enfermedades del pulmón (29).

Son indicaciones para broncoscopia las siguientes: hemoptisis, infecciones recurrentes en el mismo lóbulo o segmento pulmonar, dolor torácico persistente, sibilancias localizadas, atelectasias, neumonía difusa, traqueítis, citología del esputo anormal, parálisis de nervios laríngeos o frénicos (29,30).

La broncoscopia es frecuentemente el procedimiento diagnóstico definitivo (31), aunque por sí sola puede subestimar el grado de invasión peribronquial porque la broncoscopia no puede visualizar lo que está bajo la superficie proximal del tumor (32).

La broncoscopia es útil en el diagnóstico del 42 al 96% de los tumores NCCI (9,18,12,10,11) ya que el tumor frecuentemente se presenta en el bronquio principal (12).

Visto a través del broncoscopio, el carcinoma bronquial es altamente vascular y tiene una apariencia característica descrita como lisa, verr. frías, friable, polipoides y no ulcerada (17,20), obstruyendo total o parcialmente al bronquio (10,21).

Algunos autores prefieren aún el broncoscopio rígido (18,17) y otro el fibroscópico (10,21).

La broncoscopia y la biopsia de lesiones endobronquiales visibles proximales no tienen virtualmente riesgo para neumotórax (30). Se han mencionado que en sospecha de carcinóide, la biopsia está contraindicado por el riesgo de hemorragia (18), habiéndose incluso reportado mortalidad por sangrado postbiopsia (10), pero la mayoría de los autores solo señalan que debe tenerse cuidado (10,11,20,13,17,15) y que el broncoscopista debe estar preparado para manejar sangrado (10) pues es muy importante la biopsia para establecer el diagnóstico (11).

e) ASPIRACION CON AGUJA FINA

Givens y col. mencionan que puede utilizarse una aguja de aspiración transbronquial para puncionar el centro de la masa y aspirar un espécimen para análisis citopatológico, encontrando que es un procedimiento útil, que minimiza el riesgo de sangrado, además que permite llegar a la toracotomía con un plan preoperatorio para resección conservadora (17).

Hay relativamente poca experiencia con este método (5,11) ya que los reportes son de 1 a 5 pacientes habiendo positividad en 50-60% de ellos. La aspiración transtorácica de masas pulmonares se asocia con un 10 a 20% de

neumotórax, un riesgo aceptable si el procedimiento está indicado y no hay métodos alternativos disponibles de biopsia (30).

f) HISTOPATOLOGIA

El Dx diferencial de los carcinomas neuroendócrinos del pulmón puede ser difícil, especialmente al examinar pequeñas muestras de tejido obtenidas por broncoscopia o biopsia por aspiración con aguja; puede ser difícil aún al examinar especímenes de biopsia excisional. En una larga serie de tumores carcinoides el estudio de especímenes obtenidos por toracotomía (de la ref.11) se llegó a un Dx preciso en solo 60% de los casos (5). La confirmación histológica de carcinoides bronquial puede presentar dificultades porque al principio pueden ser diagnosticados como carcinoma de células pequeñas o en avena, pero es importante la biopsia para establecer el Dx (11,15,18,22).

En tinciones de hematoxilina y eosina, los carcinoides broncopulmonares muestran clásicos patrones organoides con áreas sólidas o trabeculares; las células son pequeñas, poligonales o redondas, relativamente uniformes en tamaño y forma, ligeramente fusiforme, formando pseudorosetas o cintas perivasculares (6,11,15,17,4,10). El núcleo es basofílico, central, redondo, con cromatina finamente granular; las mitosis y necrosis son raras (6,17,4). En menos del 8% de los casos puede verse producción de osteoide focal(10,18).

La investigación histoquímica muestra positividad en tinciones argirofílicas especiales (Grimelius) y, menos comúnmente tinciones argentafines(14,15,16)(19). En la reacción argentafin las sales de plata son reducidas por serotonina del tumor y en la reacción argirofílica, menos específica, las sales de plata son depositadas en los gránulos

del tumor después de la reducción por un agente añadido (6).

Al microscopio electrónico son aparentes los gránulos citoplásmicos neurosecretorios redondos, densos, abundantes, frecuentemente concentrados en el polo basal de la célula. (14,11,4).

Estudios de inmunofluorescencia indican que los tumores carcinoides producen aminas y péptidos bioactivos. La sustancia P y la neuroquinina A, 2 taquiquininas de la familia de los péptidos producidos bajo la dirección de un mismo gene e investigados por estudios inmunohistoquímicos y radioinmunoensayo, son producidos por algunos tumores carcinoides del pulmón (11,31).

Por tinciones inmunohistoquímicas, se demuestra inmunorreactividad hormonal más frecuente a serotonina, bombesina, VIP, leucinaencefalina, serotonina y somatostatina (4).

También se demuestran abundantes filamentos citoplásmicos de tipo intermedio de 8-11 nm. Los neurofilamentos son considerados como indicador de diferenciación neural. La demostración de neurofilamentos en carcinóide bronquial es significativo pues ofrece una prueba inmunohistoquímica para distinguir el carcinóide bronquial de otros tumores pulmonares (16). También se han corroborado otras características de tipo neural en las células de carcinóide bronquial y son expresión de enolasa específica de neurona y excitabilidad eléctrica (16,4).

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica sigue siendo el único tx efectivo para el carcinóide bronquial (11,10). Usualmente es curativa en estadios tempranos y en enfermedad avanzada puede proveer paliación (32) por lo que los pacientes deberán ser evaluados correctamente (6).

La remoción broncoscópica no se recomienda como tx electivo, dado que existe riesgo de sangrado (10,20) y secuelas como recurrencia local y formación de estenosis.

La terapia fotodinámica con derivados de hematoporfirina (fotofrina I 3 mg/kg y fotofrina II 2mg/kg) seguidas por utilización de laser de argón (630 nm) 24 a 48 hrs después, se ha usado para aliviar la obstrucción de pacientes con tumores endobronquiales inoperables su objetivo es disminuir la disnea, la función pulmonar, prevenir o tratar la neumonía obstructivas y disminuir o eliminar la tos. Los pacientes que no responden bien a ésta es porque tienen extensión submucosa e infiltración peribronquial importante (27).

Se refiere que la resección endobronquial con el uso de diatermia fulguración o con técnicas de láser deberá reservarse para pacientes carcinoides sintomáticos localizados centralmente en los que hay contraindicaciones médicas que prohiban la toracotomía (11).

Hay controversia en cuanto a la resección necesaria para obtener resultados favorables (11). Actualmente se recomienda la resección conservadora en la creencia de que son tumores con bajo grado de malignidad y la rara

ocurrencia de involucro a linfonodos regionales (18,10,9).

El tipo de cirugía dependerá del sitio del tumor y la condición del pulmón distal al bloqueo (18), si hay o no sup. ración pulmonar y la imaginación del cirujano (9).

La lobectomía se recomienda para lesiones localizadas en bronquio lobar. La bilobectomía para tumores de bronquio intermedio y la neumonectomía para lesiones de bronquio principal (10) cuando haya cambios distales al tumor o cuando éste se extienda a l parénquima pulmonar (18,9). En cuanto a procedimientos broncoplásticos se ha utilizado broncotomía seguida de aplicación de injerto de piel de Gubaren para cerrar el defecto bronquial, técnica que originalmente fue descrita para el tr. de estenosis de bronquio principal producidas por tuberculosis y causa menos problemas posoperatorios que los materiales inertes como el teflón o las gasas de tantalio (18).

Independientemente de la extensión de la operación, se debe hacer disección sistemática de linfonodos mediastinales para estadificación y efectivo manejo del tumor (11).

La radioterapia, solo raramente es utilizada en estos tumores (32) y aunque hay quienes mencionan que definitivamente no es útil (18 De Vitta), Bernstein y col. mostraron mejoría en un paciente con carcinóide recurrente y síntomas debido a síndromes de vena cava superior y carcinóide (12).

En muchos pacientes con Sx hipersecreción se ha utilizado varios agentes químicos con resultados diversos como: metizergida, ciproheptadina, fenotiacinas, antagonistas alfa adrenérgicos, bloqueadores H1 y H2,

antagonistas de la serotonina, antagonistas de bradiquininas, corticoesteroides, aprotimina, fenoxibenzamina, metotrimeprazina, paraclorofenialanina (22,23)

Los síntomas que interfirieron significativamente con las actividades de la vida diaria, representan una indicación para el uso de agentes quimioterápicos de los cuales se han estudiado el 5FU con 26% de respuesta, doxorrobucina con 21% de respuesta, actinomicina con 60% de respuesta dacarbazina con 17%, además de cisplatino y STZ (33,3). Se ha utilizado quimioterapia combinada como 5FU con STZ, 5FU mas CTX, 5FU mas doxo, CTX con MTK pero no se ha mostrado claramente una ventaja mayor comparándolos con los agentes únicos (3,33).

Las tasas de respuestas son significativamente mayores para los pacientes con carcinoides metastásicos del tracto gastrointestinal que para los pulmonares (33).

La ciproheptadina, basados en que bloquea receptores 1 y 2 de la histamina y 1 de serotonina, se ha utilizado en el 1%, y posiblemente afecta el crecimiento tumoral bloqueando los efectos hormonales (34).

El tamoxifen, puede lograr una respuesta favorable en pacientes con carcinoides metastásico en los que se haya probado positividad para receptores estrogénicos (32).

Con el interferón, 3-6mU/día, se ha obtenido un 75% de respuesta (33). La somatostatina es una hormona que inhibe la liberación de numerosos péptidos y es efectivo para controlar los síntomas debidos a Sx carcinoides por lo que se ha utilizado un análogo (SMS-201-995) de larga duración que disminuye los síntomas y posee baja toxicidad (23,3,22) pero aún necesitan establecerse los

límites de dosis afectivas y seguras, y el seguimiento a largo plazo es un requisito para definir el papel de ésta forma de terapia (22).

En carcinoides metastásicos gastrointestinales se ha usado desarterialización y embolización hepática temporal, con disminución de la masa tumoral en un 42 y 38% respectivamente y podría ser una alternativa en tumores pulmonares (35,22).

PRONOSTICO

El carcinoide bronquial difiere de otros carcinoides en cuanto a factores pronósticos (3). Frecuentemente se asocia a la larga sobrevida aún en ausencia de Tx efectivo, incluso, si hay carcinoide en la línea de resección bronquial (18). El Tx temprano mejora el Px (6).

Estimando independientemente las contribuciones a la supervivencia de ciertos hallazgos demográficos y clínicos se tiene lo siguiente: la edad está solo ligeramente relacionada al Px. El estadio es el factor pronóstico mas consistente, existiendo diferencias importantes entre los pacientes con enfermedad local, regional y a distancia. El riesgo de muerte para los primeros 4 años del Tx fue 6 veces mayor para los pacientes con metástasis que para los pacientes con involucro a linfonodos regionales y 20 veces mayor que los de enfermedad localizada. La localización dentro de los lóbulos ofrece una ventaja cuando se compara a tumores de la vía aérea y sitios inespecíficos. Los pacientes que no reciben cirugía tienen riesgo de muerte 25 veces mayor que los pacientes quirúrgicamente tratados. El sitio anatómico primario tiene un efecto modesto sobre la supervivencia (8).

Anterior a 1970, la sobrevida a 5 años varió de 56 a 95% (11).

Actualmente la sobrevida a 5 años es hasta de 100% (8,11) a 10 años de 85 al 100% (12,18,11) a 15 años de 80-85% (12,18) y a 25 años de 65% (12,18).

Las recurrencias son mínimas reportándose solo dos recurrencias a los 9 y 16 años en el seguimiento a 30 años de 57 pacientes (18). La recurrencia más tardía ha sido una reportada a los 18 años (12).

CORRELACION

La terapia y manejo de los cánceres broncopulmonares depende de un cuidadoso diagnóstico y clasificación patológica adecuada.

En los últimos años se ha progresado en el reconocimiento de las neoplasias neuroendócrinas disminuyendo la confusión taxonómica, ya que solo se incluyen el carcinoide clásico o KCCI, el carcinoide atípico (KCC II) y el carcinoma de células pequeñas (KCC III). Recibe el nombre de carcinoide broncopulmonar un tumor de bajo grado de malignidad, localmente invasivo, que puede recurrir localmente y desarrollar verdaderas metastasis, pero solo tardamente en su evolución.

A pesar de que los tumores bronquiales primarios son raros en niños, los tipos histológicos que usualmente ocurren en las primeras décadas de la vida son carcinoma mucoceludermode y carcinoide bronquial, siendo éste último el de nuestra paciente, la cual 7 meses previos al diagnóstico se presentó en su unidad de adscripción con síndrome de condensación pulmonar derecha muy probablemente secundaria a obstrucción por el tumor, aunque ésta posibilidad permanece como especulación pues no existe confirmación de eso, similar al reporte de Wynn y cols. en un paciente que tuvo neumonía 3 meses antes del inicio de síntomas. Después de un periodo asintomático reinicia con tos, dificultad respiratoria, dolor torácico y síntomas generales; datos reportados en la literatura como los más frecuentes cuando se presentan síntomas respiratorios.

Nuestro paciente se engloba dentro del 93-99% de personas con carcinoide bronquial sin datos clínicos de síndrome carcinode.

sobreproducción peptídica, y dentro del 95% o más sin evidencia de metástasis:

A su ingreso, teniendo la Rx con opacidad de hemitorax derecho indicando obstrucción bronquial, la primera posibilidad podría ser enfermedad inflamatoria crónica secundaria a bronquiectasias, absceso como reacción a cuerpo extraño aspirado. Otras posibilidades eran neoplasias primaria del árbol respiratorio ya que los tumores metastásicos raramente involucran el bronquio principal; tuberculosis la cual involucra primariamente el bronquio lobar y la lesión no es hipertrófica, o infección fúngal.

Por lo anterior se necesitaba visualización directa de la lesión estando indicada la broncoscopia, la cual se realizó y fue muy útil por que se demostró una masa endobronquial, lo que ocurre en el 43 al 96% de los casos de carcinoma bronquial.

Macroscópicamente los hallazgos orientaban a neoplasia o reacción de cuerpo extraño, como lo mencionan Scully e asociados (Galdabini y Mc Neely) reportándose la biopsia compatible con carcinoma, situación sabido poco frecuente en Pediatría, razón de la segunda biopsia con tinciones especiales, a pesar de lo cual fue necesario tener seguridad de este diagnóstico antes de decidir el manejo que en éste caso no pudo ser resección quirúrgica de primera intención debido a su estrecha cercanía con la carina (menos de 2 cm) y se decidió quimioterapia en forma inicial, presentando buena evolución.

CONCLUSIONES

1) Los tumores bronquiales son raros en niños; de ellos los más frecuentes son los carcinoides.

2) No hay predilección por sexo. La mayoría se localiza centralmente (bronquio principal, lobar o segmental).

3) Solo el 50% de los pacientes son sintomáticos, siendo más común la tos, hemoptisis, sibilancias o infecciones pulmonares recurrentes.

4) Menos de la tercera parte de los pacientes tienen metástasis a linfonodos regionales al Diagnóstico.

5) Los métodos paraclínicos más útiles son la radiografía de tórax Postero Anterior y Tomografía Computada simple y contrastada.

6) La biopsia de lesión es indispensable para el Diagnóstico definitivo, demostrando gránulos secretorios Grimelius positivos y neurofilamentos.

7) El tratamiento es resección quirúrgica conservadora.

8) El pronóstico depende del estadio. Las recurrencias son raras.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Melamed MR, Flehinger SJ, Zaman MS, Impacto del descubrimiento temprano del cáncer pulmonar sobre la evolución clínica en tratamiento quirúrgico del cáncer pulmonar. Clin Quir. NteAm 1987; 5:935-951. Edit. Interamericana. México.
- 2.- Mountain CF Prognostic implications of the international staging system for lung cancer Semin Oncol 1988; 15:236-245.
- 3.- Kvale LK, Buck N. Chemotherapy of endocrine malignancies: a review Semin Oncol 1987; 14:343-353.
- 4.- Warren WH, Gouldve, Faber LP, et al. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. J Thorac Cardiovasc Surg 1958; 89:819-825.
- 5.- Foster EB, Muller NL, Miller RK et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation Radiology 1989; 170:441-445.
- 6.- Feldman JM. Carcinoid tumors and syndromes.Semin Oncol. 1987; 14:237-246.
- 7.- Juergen MGA, Kinning B, Georgi P et al. Prognostic tumors: Cl and i-131 meta-iodo-benzylguanidine scintigraphy.Radiology 1987; 164: 198-203.

8.-Greenberg RS, Baumgarten DA, Clarke WS et al
Prognostic factors for gastrointestinal and
bronchopulmonary carcinoid tumors.Cancer 1987;-
60:2476-2483.

9.-Brandt E, Heintz SHE, Rose EF, et al.
Bronchial carcinoids tumors.Ann Thorac Surg
1984; 38:63-65.

10.-Mc Dougall JC, Unai K Gorenstein A et al.
Carcinoid and mucoepidermoid carcinoma of
bronchus in children .Ann Otol 1980: 89:425-
427.

11.- Mc Caughan BC, Martini N, Bains MS
Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. J.
Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:8-17.

12.-Bernstein Ch, Mc Gooney J, Lertzman M.
Recurrent bronchial carcinoid tumor Chest 1989;
95:690-694.

13.-Wynn SR, O Connell EJ, Frigas E et al.
Exercise induced asthma as a presentation of
bronchial carcinoid. Ann als of allergy 1986;
57:109-141.

14.- Wards PS, Mott MG, Smith J et al. Cushing
syndrome and bronchial carcinoid tumor AJDC
1984; 59: 375-37.

15.-Lack EC, Harris GBC, Eraklis AJ et al.
Primary bronchial tumors in childhood A
clinicopathologic study of six cases. Cancer
1980; 51: 492-497.

16.- Lehto VP, Miettinen M, Dahl D et al.
Bronchial carcinoid cells contain neural type
intermediate filaments. Cancer 1984; 54:624-
628.

17.-Givens CD, Marini JJ. Transbronchial needle aspiration of a bronchial carcinoid tumor.Chest 1985;88: 152-153.

18.- Hurt R, Bates M. Carcinoid tumors of the bronchus :a 33 year experience. Thorax 1984; 39:617-623.

19.- Scully RE, Galdabini JJ, Mc Nelly BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-1976. N Engl J Med 1976; 294: 1226-1232.

20.-Wellons HA, Egleston P, Golden GT et al.Bronchial adenoma in children. Two cases reports and review of literature. Am J Dis Child 1976; 130: 301-304.

21.-Franquet T, Barberena J, Jimenez C. Target metastases from bronchial carcinoid rare form of osteoblastic metastases. AJR 1989;152 : 202-203

22.-Vinik AI, Thompson , Eckhauser F et al.Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management.Acta Oncol 1989; 28:389-402.

23.-Kvols LK, moertel CHG, O'Connell MJ et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome.N Engl J Med 1986;315:663-666.

24.-Martinez Vazquez JM, Capdevilla JA, Ribera E et al. Bronchial carcinoid and parathyroid adenoma.Ann Int Med. 1984;100: 916-917.

25.-Sarfati E, Lavergne A, Gossot. A, et al.Bronchial carcinoid tumor and hypercalcemia. Ann Int Med 1987;106:476-477.

- 26.-Hawkins F, Sánchez Moro V, Aguirre M et al. Acromegaly and bronchial carcinoid. Effect of removal of the latter. Chest 1985; 88:149-151.
- 27.-Lam S, Muller, NI, Miller RR et al. Predicting the response of obstructive endobronchial tumors to photodynamic therapy Cancer 1986; 58:2298-2306.
- 28.-Fischer M, Kamanabroo D, Sonderkamp H et al. Scintigraphic imaging of carcinoid tumours with 131-I metaiodobenzylguanidina.Lancet 1984; II (8395): 165.
- 29.-Fulkerson WJ, Current concepts. fiberoptic bronchoscopy.N Engl J Med 1986;311:511-514.
- 30.-Tenholder MF, Case 5-1986: bronchial carcinoid tumor.N Engl J Med 1986;315:67.
- 31.-Dishop AE, Hamid QA, Adams C et al. Expression of tachykinins by ileal and lung carcinoid tumors assessed by combined in situ hybridization immunocytochemistry and radioimmunoassay. Cancer 1989;63:1129-1137.
- 32.-Moertel CHG, Engstrom PF, Schutt AJ Tamoxifen therapy for metastatic carcinoid tumor: a negative study Ann Int Med 1984;100:531-532.
- 33.-Oberg K, Eriksson B.Medical treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. Acta Oncol 1989;28:425-431.
- 34.-Harris AI, Smith IE.Regression of carcinoid tumour with cyproheptadine Br Med J 1982;285:475.
- 35.-Nobin A, Mannson B, Lunderquist A. Evaluation of temporary liver dearterialization and embolization in patients with metastatic carcinoid tumour.Acta Oncol. 1989;28: 419-424.