

Tumores carcinoides del aparato digestivo

Dres. ROBERTO ESTRUGO, AGUSTIN D'AURIA, VALDO GARDIOL,
CARLOS BERCIANOS y ROBERTO PERDOMO *

Numéricamente escasos, frente al volumen porcentual de las neoplasias del tubo digestivo, los tumores carcinoides constituyen un tema de interés actual no sólo para cirujanos y anestesistas sino también para otras ramas de la investigación y la clínica. Ello ha mo-

tivado el incremento vertiginoso de aportes bibliográficos realizados en los últimos años.

Este trabajo, suma de las experiencias vividas por los comunicantes del mismo, pretende destacar algunos aspectos del manejo diagnóstico y tratamiento de los pacientes portadores de tumores carcinoides del aparato digestivo.

Se muestran en él dos casos de localización excepcional dentro del tubo digestivo: conducto cístico y duodeno; además se aportan dos nuevos casos de tumores carcinoides con síndrome carcinoide asociado que se agregarían a los ya señalados en la literatura nacional (8, 29, 44).

* Residente de Cirugía, ex-Asistente de Clín. Quirúrgica, ex-Asistente de Clín. Quirúrgica, Subdirector del Instituto de Cirugía para Postgraduados, Prof. Adj. de Cirugía.

Presentado el 13 de setiembre de 1972.

Dejaremos de lado los tumores carcinoides de topografía extradigestiva así como tampoco nos extenderemos sobre los aspectos histogénéticos y fisiopatológicos de los tumores carcinoides y su síndrome endocrino que han sido objeto de múltiples publicaciones extranjeras y nacionales destacándose entre estas últimas la de los Dres. Sanguinetti, Lorenzo y Losada y col. (46).

MATERIAL Y METODOS

Este trabajo se refiere al estudio de 10 pacientes, 7 del sexo femenino y 3 del sexo masculino. La edad osciló entre 19 y 89 años.

Dos casos presentaban un síndrome carcinoides de clínico y de laboratorio, ambos por tumores originados en el intestino delgado; el resto de los pacientes no presentaba síndrome endocrino.

La localización de estos últimos se hallaba en 3 casos en delgado, 3 casos en apéndice, uno de los casos en duodeno y el restante en el conducto cístico.

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO

Dos casos fueron operados con el diagnóstico de tumor carcinoides con síndrome endocrino, los restantes casos con el diagnóstico de: oclusión intestinal en 2 casos; hemorragia digestiva por ulcus duodenal 1 caso; colecistopatía crónica litiásica 1 caso; apendicitis aguda 1 caso; probable neoplasma gástrico 1 caso y con motivo de otra patología abdominal 2 casos: uno de ellos por ictericia obstructiva y el restante por colecistitis aguda. El tiempo transcurrido entre el comienzo de la sintomatología y el acto operatorio osciló en horas (apendicitis aguda) y 3 años, tiempo luego del cual fueron intervenidos los dos pacientes con síndrome carcinoides.

COMENTARIOS

Aun cuando los tumores carcinoides pueden presentarse a cualquier nivel del tubo digestivo entre el cardias y el ano nos limitaremos a considerar aquellas localizaciones a las cuales podemos aportar casos personales a la literatura.

Duodeno: Es una de las localizaciones más raras de los carcinoides del tubo digestivo, con una frecuencia que va del 1 al 4 % (30, 40, 43, 22). En trabajos recientes se mencionan sólo 65 casos en la literatura mundial.

Es en general una lesión única, de pequeño tamaño, excepcionalmente mayor de 3 cms. de aspecto macroscópico benigno. En la mayoría de los casos se ubica en la 1ª porción a nivel del bulbo duodenal, aunque se han descrito en la 2ª porción y aun en la papila de Vater.

Clínicamente se pueden presentar como *forma obstructiva*, dando un síndrome de estenosis gastropiloro duodenal.

Forma hemorrágica: las hematemesis y/o melenas pueden ser el signo revelador de este tumor o de un ulcus gastroduodenal con el cual puede asociarse (17).

Forma icterica: corresponden habitualmente a los carcinoides de la región papilar. Se intervienen con el diagnóstico de neoplasma del carrefour biliopancreático (27).

Forma perforativa. No hemos encontrado en la literatura carcinoides de duodeno perforados en peritoneo libre. Cabe destacar que éste fue el motivo de la primera intervención del caso 9.

El gastroduodeno puede demostrar imágenes sospechosas de tumores benignos (20); este hecho no fue constatado por nosotros sólo dificultad de pasaje baritado por la zona pilórica.

El carcinoides de duodeno es rara vez metastásico (5, 21) siendo los lugares de elección el hígado y ganglios vecinos.

"Siendo los carcinoides duodenales de pequeño tamaño, poco argentafines y poco metastásicos, parece pues natural que la aparición de un síndrome de carcinoides sea un hecho excepcional en esta localización". Jouanneau (23).

Sólo los carcinoides de topografía papilar o peripapilar parecen tener un potencial maligno más elevado que en el resto del duodeno.

Apéndice: Los tumores carcinoides son las neoplasias más frecuentes del órgano, 50 % (34). Al mismo tiempo la localización apendicular es la más frecuente entre los carcinoides del tubo digestivo (45, 40, 22, 54). De cada 1000 apendicectomías, se encontrará el cirujano entre 2 y 8 carcinoides (34, 28, 52).

El tumor carcinoides de apéndice tiene la particularidad de ser más frecuente a una edad más temprana que el resto de sus otras localizaciones digestivas (entre 20 y 35 años).

Predomina francamente en el sexo femenino, explicable quizá por la frecuencia mayor de apendicectomías profilácticas en el curso de operaciones ginecológicas y aun de vías biliares como sucedió en nuestros casos 7 y 8.

Son tumores habitualmente únicos, de pequeño tamaño entre 2 y 20 mms. de diámetro, cuyo sitio de elección es la extremidad distal del órgano.

La penetración de la capa muscular del apéndice por tejido tumoral es para algunos un criterio de malignidad (30), para otros es un hecho habitual que sólo está determinado por el tiempo de evolución del tumor (18).

La invasión ganglionar es en general de diagnóstico anatomopatológico y no operatorio en los tumores carcinoides que son hallazgo de laboratorio luego de una extirpación por apendicitis aguda.

Los T.C. apendiculares se manifiestan clínicamente ya como apendicitis aguda (caso 6) o por molestias o dolores vagos de F.I.D. Un porcentaje importante corresponde a hallazgos fortuitos luego de apendicectomías accidentales tal como en dos de nuestros casos.

Evolución: El consenso general es que los T.C. del apéndice tienen poca actividad metastásica, al punto que en trabajos recientes —Moertel— encuentra sólo 35 casos donde existe comprobadamente tal diseminación.

El síndrome carcinoides sólo se ha comprobado en 4 de esos 35 casos.

En nuestros casos no se encontró en el acto operatorio metástasis hepáticas.

Ficha	Edad	Sexo	Topografía	Diag. preoperatorio	Diag. operatorio	Intervención realizada	Anatomía patológica	Evolución
A. P. S. Privado	57 a.	Masc.	Yeyuno	Síndrome carcinoide	Carcinoide de yeyuno Metást. hepáticas	Resección de delgado + Hemicolectomía derecha	Carcinoide de yeyuno Metástasis ganglionar Metástasis hepática	† 16 meses
A. M. de S. H. de C. 221.418	69 a.	Fem.	Ileon	Síndrome carcinoide	Carcinoide de íleon Metástasis hepáticas	Resección segmentaria íleal	Carcinoide de íleon Metástasis ganglionar Metástasis hepática	† 5 años 4 meses
O. G. de O. Privada	60 a.	Fem.	Ileon	Suboclusión intestinal	Tumor íleal Adenopatía mesentérica	Resección segmentaria íleal	Carcinoide de íleon	† 20 meses
R. W. de M. H. Evang. 15.600	89 a.	Fem.	Yeyuno íleon	Oclusión intestinal	Vólvulo de íleon Sector indurado	Resección segmentaria íleal + Hemicolectomía derecha	Carcinoide yeyuno íleal	Bien 11 meses
A. H. Z. H. de C. 47.621	65 a.	Masc.	Ileon	Eventración neo gástrico	Tumor de íleon	Resección segmentaria íleal	Carcinoide de íleon	Bien 3 meses
M. C. H. de C. 274.443	19 a.	Fem.	Apéndice	Apendicitis aguda	Apendicitis aguda	Apendicectomía	Apendicitis aguda Carcinoide apendicular	Bien. 1 año No consultó nuevamente
O. D. Z. de F. H. de C. 27.787	50 a.	Fem.	Apéndice	Colecistitis aguda	Colecistitis aguda Apéndice tumoral	Colecistectomía Apendicectomía	Colecistitis aguda Carcinoide apendicular	Bien 14 años
V. R. de U. Pasteur Postgrad	65 a.	Fem.	Apéndice	Ictericia obstructiva	Litiasis vesicular y coledociana Apéndice tumoral	Coledocostomía Colecistectomía Apendicectomía	Colecistitis crónica litiásica Carcinoide apendicular	Bien 10 días
E. N. F. H. de C. 257.955	22 a.	Fem.	Duodeno	1) Úlcera perforada 2) Hemorrag. digest.	1) Úlcus duodenal 2) Úlcus duodenal	1) Cierre simple 2) Gastrectomía subtotal	Carcinoide duodenal	† 2 años
J. R. S. H. de C. 211.794	55 a.	Masc.	Cístico	Colecistopatía crónica	Neoplasma cisticocoledociano Metástasis hepática	Resección hepaticocoledociana Colecistectomía Metastasesectomía	Carcinoide de conducto cístico	Bien 3 años 4 meses

Intestino delgado: Dentro de la patología tumoral maligna del intestino delgado los T.C. ocupan una situación de relativa frecuencia con valores que oscilan entre 8,3 % (3) y 23 % (12) dentro de dichos tumores.

En nuestro medio siguen en orden de frecuencia a los adenocarcinomas y linfosarcomas (15). Considerados con respecto a las otras localizaciones del carcinoide en el tubo digestivo sería ésta la situación más frecuente luego de la apendicular entre el 25 % y el 33 % (22, 40, 54).

En nuestra serie 5 casos de 10 ocuparon esta topografía.

En general se trata de pequeños tumores nodulares amarillentos frecuentemente situados cerca del borde mesentérico. Una característica sobresaliente de esta topografía es la multicentricidad (9, 26, 29, 31, 38, 43) a destacar en la exploración operatoria.

Es también en esta topografía donde se ven las metástasis con mayor frecuencia 20 a 53 %, siendo en nuestra serie de 40 % ubicándose en ganglios mesentéricos e hígado, y a veces en la raíz del mesenterio.

El tamaño de la adenopatía, habitualmente grande, no tiene relación con el tumor primitivo que por lo general es pequeño.

El mesenterio frecuentemente se retrae, aumenta de espesor acodando el asa correspondiente.

Las alteraciones vasculares ya descritas por Anthony (2) ya fueron consideradas en una presentación anterior por el Dr. Davidenko y col. (10).

Estas alteraciones vasculares pudieron haber sido la causa de la necrosis isquémica distal a la lesión en el caso 4 de nuestra serie.

Los síntomas y signos con los que puede manifestarse un T.C. de intestino delgado son indistinguibles de los del resto de las tumoraciones del órgano.

Se ve así:

1) Oclusión intestinal (2 de nuestros casos) precedida por episodios suboclusivos reiterados y producida más frecuentemente por acodadura del intestino por retracción mesentérica (25) que por tumor estenosante (51) o invaginación intestinal (37).

2) Alteraciones del tránsito, predominantemente diarreas (3 casos) por acción local de la serotonina.

3) Hemorragias digestivas bajas.

4) Tumoración abdominal [caso 3 (7, 13)].

5) Adelgazamiento, astenia, anorexia, anemia (3 casos).

Radiológicamente lo más frecuente es aceleración del tránsito, dilatación de asas por encima del tumor, pero fundamentalmente los signos descritos por Miller y Herrmann (33): pequeño defecto de relleno debido al tumor con angulación y acodamiento del asa afectada.

Estos signos no se observarían en otros tumores benignos ni malignos del delgado.

En el caso 1 y en el 2 presumiendo la localización en delgado por el S.C. asociado, fue imposible objetivar la lesión aun con el empleo de cineradiografía en el caso 2.

Posada (39) logró ver imágenes típicas inyectando postmortem bario en el asa afectada aislada aun cuando los estudios preoperatorios habían sido negativos.

Como consecuencia del gran número de casos con metástasis es aquí donde se han descrito mayor número de síndromes endocrinos. Este trabajo agrega dos casos a la literatura nacional.

Vesícula y vías biliares: Es tal vez la topografía más rara, Shiffman y Juler (47) en 1964 reunieron 8 casos de la literatura, número que no se modificó sustancialmente en la actualidad.

El tumor primario de vesícula no tiene relación aparente con coledocistitis ni con colecistitis aguda y es usualmente asintomático. Nuestro caso sería una excepción ya que en ausencia de litiasis la sintomatología sería debida al tumor por obstrucción cística, que explicaría el cuadro de colecistitis aguda con que se manifestó.

Habitualmente asintomáticos sólo uno en la serie mencionada presentó intensos dolores óseos por metástasis óseas (4).

Los casos de la literatura son muy escasos para sacar conclusiones respecto a su diseminación. No se han descrito síndrome carcinoide.

ANESTESIA EN EL SINDROME CARCINOIDE

La anestesia en estos pacientes es de evolución impredecible, puede ser rutinaria o complicarse con exacerbación sintomatológica.

El reconocimiento preoperatorio del tumor carcinoide puede ser de ayuda enorme en la prevención de accidentes paraanestésicos o en la seguridad de efectivas maniobras de reanimación.

Stone y Donnelly (49) consideran la elección de agentes y método anestésico luego de tratar algunos puntos de interés:

1) Dada la hipotensión arterial al comienzo de las crisis, los agentes y métodos con alto potencial hipotensor están contraindicados.

2) Dado que la broncoconstricción es en el paciente con síndrome carcinoide una complicación frecuente, es esencial la intubación endotraqueal, lo que permitirá la ventilación a presión positiva en oportunidad de problemas severos; además se deberán evitar los agentes anestésicos que tienen tendencia a la producción de broncoespasmo.

3) La serotonina potencia la hipnosis, antagoniza la acetilcolina y tubocurarina, pone en libertad histamina y evoca respuestas parasimpáticas.

En uno de nuestros dos casos con síndrome carcinoide se produjo un cuadro de flushing cutáneo durante la inducción anestésica y varios episodios de hipotensión severa durante el acto operatorio, desencadenados por la manipulación del tumor y las metástasis hepáticas. No hubo episodios de broncoespasmo.

Tratamiento: El tratamiento quirúrgico es el único hasta el momento actual que ha demostrado obtener curaciones definitivas o en su defecto paliaciones duraderas.

Se debe seguir al igual que en el resto de los neoplasmas un criterio estrictamente oncológico dado que son neoplasmas anatomopatológica y evolutivamente malignos.

Existe una diferencia, que se plantea frente a tumores carcinoides con metástasis que por su topografía o número los haría oncológicamente intratables; aun en estas situaciones se debe intentar extirpar masa tumoral con lo que se puede obtener remisión o enlentecimiento de su sintomatología endocrina y del crecimiento tumoral (35).

Consideraremos a continuación la terapéutica quirúrgica según la topografía del tumor:

Duodeno: El tratamiento de los tumores carcinoides en esta topografía depende del área donde se implantan.

Considerando que la mayoría asientan en la primera porción a nivel del bulbo, se pueden plantear dos conductas: la primera basada en el aspecto generalmente benigno de la lesión y en ausencia de biopsia extemporánea será la extirpación local (20, 23) dado que es habitualmente pequeño y poco metastasiante; tal vez sea ésta la conducta más aceptable. La segunda posibilidad es la realización de una gastroduodenectomía, efectuada en algunos casos de la literatura frente a tumores de diagnóstico impreciso o frente a lesiones concomitantes gastroduodenales, habitualmente ulcrosas.

Los tumores carcinoides de la segunda porción y fundamentalmente los ampulares también dan lugar a dos posibilidades: extirpación local o duodenopancreatectomía cefálica.

En el caso 9 de nuestra serie luego de hemorragia digestiva se efectuó una gastrectomía subtotal con cierre atípico del muñón duodenal por dificultades técnicas (intensas y extensas lesiones duodenales con edema y esclerosis).

Vesícula y vía biliar principal: A pesar de la poca experiencia hay autores que creen suficiente la colecistectomía como conducta definitiva (45, 47).

Warren (50) realizó una duodenopancreatectomía en un tumor carcinóide topografiado en cólecoco terminal y ampolla de Vater.

Nuestro caso (9) con esta topografía se realizó colecistectomía y resección del confluente cisticocoledociano con reconstrucción termino-terminal de la vía biliar principal y extirpación de la metástasis hepática.

Intestino delgado: Esta topografía presenta algunas características cuyo conocimiento son de ayuda invaluable durante el acto operativo:

—los tumores carcinoides del delgado son frecuentemente múltiples por lo que es de rigor una exploración minuciosa;

—el aspecto habitual de la lesión es de tipo cicatrizal (2 de nuestros 5 casos) o con acommodamiento del asa afectada con retracción mesentérica acompañado de una gruesa adenopatía metastásica satélite (2 casos);

—en presencia de síndrome carcinóide las maniobras deben ser suaves en la manipulación del tumor y sus metástasis a los efectos de evitar el desencadenamiento de crisis de rubor, hipotensión, broncoespasmo (esto sucedió en uno de nuestros casos con síndrome carcinóide).

La conducta a seguir en esta topografía es la resección intestinal acompañada de la exéresis de los territorios de drenaje linfático.

Frente a la proximidad de la válvula ileocecal se debe realizar la hemicolectomía derecha (6, 13).

En nuestros 5 casos de esta topografía se realizó resección segmentaria de intestino, en 2 casos se adicionó una hemicolectomía derecha (en el caso 1 con síndrome carcinóide por la presencia de adenopatías sospechosas de ser metastásicas a nivel del ángulo ileocecal, en el caso 4 por lesiones parietales irreversibles a nivel del sector ileocecal).

En el caso de que el diagnóstico sea un hallazgo anatomopatológico y persistieran dudas respecto a los límites de la resección se impone una nueva intervención a corto plazo (11).

Apéndice: En esta topografía es donde se plantean varias conductas a seguir según la exploración y la anatomía patológica:

a) En el caso de que con el diagnóstico de apendicitis aguda o por otra patología se encuentra un apéndice tumoral que haga sospechar la presencia de un tumor carcinóide, se debe realizar la apendicectomía acompañada de su meso en la mayor extensión posible previa exploración del íleon terminal, ciego y colon ascendente así como de sus territorios ganglionares. Es de gran ayuda en esta situación la biopsia extemporánea que es la que puede determinar una modificación de la conducta agregándose una hemicolectomía (23, 52).

En 2 de nuestros 3 casos en esta topografía se presentó esta situación realizándose apendicectomía simple.

b) La otra situación es cuando el diagnóstico de tumor carcinóide lo realiza la anatomía patológica, es decir el cirujano desconoció la presencia del tumor. En nuestra serie el caso 6.

Aquí la anatomía patológica es esencial, es frecuente que se informe:

- 1) carcinóide de la extremidad distal sin invasión de la capa muscular, la sola apendicectomía seguida de control puede ser la terapéutica eficaz (34);
- 2) más raro es la invasión de todas las capas incluso la serosa con invasión de vasos venosos y linfáticos, aquí se deberá reintervenir el paciente y proceder a la hemicolectomía;
- 3) frente a invasión de la capa muscular la apendicectomía es el tratamiento de elección para la mayoría de los autores (12, 45) a diferencia de otros que mantienen un criterio más riguroso (30) y plantean una terapéutica más radical.

c) Otro grupo lo constituyen las localizaciones de la base del apéndice; si es un tumor grande con invasión del ciego macroscópicamente se plantea la hemicolectomía de entrada, si es el resultado anatomopatológico que muestra invasión de las diversas capas es prudente plantear la reintervención con criterio exploratorio acompañados de biopsia extemporánea.

Respecto a las metástasis hepáticas si bien se han intentado exéresis amplias como hepatectomías regladas izquierdas (16) y dere-

chas (1) es la metastasectomía la conducta más aceptada (36, 48).

La radioterapia (3) y la quimioterapia (14) postoperatoria por vía sistémica e intraarterial [arteria hepática (41)] si bien han demostrado remisiones duraderas aisladas no se ha podido determinar su valor puesto que luego de la exéresis del tumor primitivo también se han observado remisiones duraderas.

CONCLUSIONES

1) La biología tumoral varía según la topografía del tumor carcinoide siendo los de asiento colónico e intestino delgado los más frecuentemente metastasiantes y por ende capaces de desarrollar síndrome maligno.

2) El diagnóstico preoperatorio de tumor carcinoide sólo se hace frente a la presencia de síndrome carcinoide.

3) La única terapéutica curativa es la quirúrgica.

4) En la exploración operatoria hay elementos macroscópicos que pueden hacer sospechar la presencia de un tumor carcinoide, en *delgado*: angulación de asas, retracción mesentérica, pequeño tumor desproporcionado frente a groseras adenopatías mesentéricas, multicentricidad; en *apéndice*: la sola presencia de un tumor nos da 50 % de chances de que responda a un tumor carcinoide; en el resto de las localizaciones no hay elementos orientadores, sospechando por frecuencia el adenocarcinoma.

5) Dado que son tumores malignos se debe proceder siempre con criterio oncológico, es más, se debe ser agresivo en la exéresis; frente al síndrome carcinoide se deberá proceder además a la metastasectomía, e incluso a la hepatectomía con el criterio de restar masa tumoral funcionante.

6) Si el estudio anatomopatológico nos muestra tumor carcinoide y persistieran dudas en cuanto a los límites de exéresis se impone una nueva intervención a corto plazo.

RESUMEN

Con motivo de la presentación de 10 casos de tumor carcinoide del aparato digestivo se destacan fundamentalmente los aspectos clínicos y directivas terapéuticas. Se señala asimismo lo excepcional de dos observaciones de topografía en *conducto cístico* (único en la literatura mundial revisada) y *duodeno* (en la que se destaca su debut como perforación en peritoneo libre). Por último se agregan dos casos de T. carcinoide con síndrome carcinoide a la bibliografía nacional.

RÉSUMÉ

Présentant 10 cas de tumeur carcinoïde de l'appareil digestif, l'auteur fait surtout ressortir les aspects cliniques et les directives thérapeutiques. Il signale également le caractère exceptionnel de deux observations topographiques l'une en conduit cystique (cas unique, après recherche, dans les annales mondiales) et l'autre duodénal (où l'on remarquera la perforation du péritoine comme phase initiale). Enfin nous ajoutons deux cas de tumeur carcinoïde avec syndrome carcinoïde à la bibliographie nationale.

SUMMARY

The paper covers a case material of 10 carcinoid tumors of the digestive tract and discusses their clinical aspects and therapy. Two were rare, being located in the cystic duct (the only case in world literature available) and in the duodenum (having started as a perforation in the free peritoneum). National bibliography was increased by two cases of carcinoid tumor accompanied by carcinoid syndrome.

BIBLIOGRAFIA

- ADSON, M. A., JONES, R. R. Hepatic lobectomy. *Arch. Surg.*, 92: 631, 1966.
- ANTHONY, P. P. Gangrene of the small bowel intestine. A complication of argentaffin carcinoma. *Brit. J. Surg.*, 57: 118, 1970.
- ARIEL, I. M. Argentaffine (Carcinoid) tumours of the small intestine. *Arch. Path. Chic.*, 27: 25, 1939.
- BARNES, T. G. Argentaffinoma (Carcinoid) of the gallbladder. *Surg.*, 32: 723, 1952.
- BARNES, Z. B., YOUNG, J. M. Carcinoid tumors of the duodenum. A review of the literature and a report of two cases. *Surg.*, 40: 922, 1956.
- BONAR, A. A. Argentaffin (Carcinoid) tumours of the small intestine. *Brit. M. J.*, 1: 391, 1946.
- BOWERS, C. R. and CHEEK, J. M. Carcinoid tumors of the small intestine. *Arch. Surg.*, 64: 92, 1952.
- CASSINELLI, D., ESTEFAN, A. Tumor carcinoide de ileon. Síndrome carcinoide. *Cir. Urug.*, 40: 394, 1970.
- COLCOCK, B. P., BRAASCH, J. M. Cirugía del intestino delgado del adulto. Edit. Científico Médica. Barcelona, 1969.
- DAVIDENKO, N., CASANOVA, M., SILVA, E., ZITO, M. Tumor carcinoide de yeyuno. *Cir. Urug.*, 43: 265, 1973.
- DAVIES, A. J. Carcinoid tumours. *Brit. Surg. Pract. Surgical Progress* 78, 1960. Butterworths Medical Publications.
- DOCKERTY, M. B. Malignant tumours of the small intestine. *Canad. Med. As. J.*, 79: 967, 1958.
- DUKES, C. and LOCKHART MUMMERY, P. Carcinoid tumour of ileum with metastases. *J. Path. and Bact.*, 29: 308, 1926.
- ELLIS, F. W. Carcinoid of rectum. Report of a case with 13 years' survival, treated with intra-arterial nitrogen mustard. *Cancer*, 10: 138, 1957.
- FILGUEIRA, L. y FACAL, L. Tumores primarios del yeyuno-ileon. *Rev. Cir. Uruguay*, 38: 51, 1968.
- GARDNER, B., DOLLINGER, M., SILEN, W., BACK, N. and O'REILLY, S. Studies of the Carcinoid syndrome. Its relationship to serotonin, bradykinin and histamine. *Surg.*, 61: 46, 1967.
- GORIN, J. P., LEMAIGRE, C., LEVY, C., GUERRE, J., RONX, M. et LEGER, L. Carcinoides du duodenum. Rapports avec ces tumeurs langerhansiennes et le syndrome de Zollinger Ellison. *J. Chir.*, 98: 485, 1969.
- GRIMES, O. F. and BELL, H. G. Carcinoid tumors of the intestine. *Surg. Gyn. Obst.*, 88: 317, 1949.
- GUYNN, V. L., REYNOLDS, J. T. and OVERTRETT, R. J. Right hepatic lobectomy. *Surg. Clin. N. A.*, 43: 63, 1963.
- HANNAN, J. R., HAZARD, J. B. and WISE, R. E. Carcinoid of the duodenum. *Am. J. Roentg.*, 66: 569, 1951.

21. HORSLEY, G. W. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surg. Gyn. Obst.*, 105: 417, 1957.
22. ILGENFRITZ, H. and MATHEWS, W. R. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Ann. Surg.*, 141: 807, 1955.
23. JOUANNEAU, P. et MALAFOSSE, M. Le tumeurs carcinoides du tube digestif. Monographies de l'association francaise de chirurgie. 73: Congres Francais de Chirurgie. Set. 1971. Masson & Cie. *Expansion scientifique Edit.*
24. KÄHLER, citado por (40).
25. KARLEN, M. A. Tumores malignos del intestino delgado. 20ª Sesión para Graduados Clin. Quirúrgica "B", Prof. Juan P. del Campo, 1957.
26. KROSS, I. Carcinoid tumors of the small intestine. *Am. J. Digest. Dis.*, 6: 725, 1949.
27. LARRE BORGES. Comunicación personal.
28. LATIMER, E. O. Malignant argentaffine tumors of the appendix. *Am. J. Surg.*, 54: 424, 1941.
29. LORENZO Y LOSADA, H., AMARGOS, A., SANGUINETTI, C. M., CERVIÑO, J. M., CASTIGLIONI TRIANON, C. M., GROSSO, O., RIAL, M. e IRAOLA DE SOLARI, M. Carcinoides de ileon con síndrome del carcinoides maligno. *An. Fac. Med. (Montevideo)*, 145: 330, 1960.
30. MAC DONALD, R. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am. J. Med.*, 21: 867, 1956.
31. MALLORY, T. B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 33.222. *N. Engl. J. Med.*, 236: 839, 1947.
32. MENGEL, C. E., WEAVER, W., HOLLOWAY, L. and ANLYAN, W. G. Adjuvant therapy of malignant carcinoid syndrome. *Surg.*, 54: 182, 1963.
33. MILLER, E. R. and HERRMANN, W. W. Argentaffin tumors of the bowel. A roentgen sign of malignant change. *Radiology*, 39: 214, 1942.
34. MOERTEL, C. G., DOCHERTY, M. B. and JUDD, E. S. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer*, 21: 270, 1968.
35. MOERTEL, C. G., SAUER, W. G., DOCKERTY, M. and BAGGENTOSS, A. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer*, 14: 907, 1961.
36. MOSENTHAL, W. T. Resection of massive liver metastases in the malignant carcinoid syndrome. *Surg. Clin. N. A.*, 43: 1253, 1963.
37. MUFSON, S. and HOROWITZ, E. A. Intussusception of the yeyunum due to carcinoid tumor. *N. Engl. J. Med.*, 224: 602, 1941.
38. PACK, G. T. and DAVIES, A. H. Carcinoid tumors of the small intestine. *Am. J. Surg.*, 9: 472, 1930.
39. POSADA, O. Sistema endócrino periférico, su hormona: la serotonina, y sus tumores: los carcinoides. Tesis de Doctorado, Fac. Mer. (Montevideo), 1962.
40. POSTLETHWAIT, R. W. Gastrointestinal Carcinoid Tumors. A Review. *Postgrad. Med.*, 40: 447, 1966.
41. REED, M. L., KUIPPERS, F. M., VAITKEVICIUS, V., CLARCK, M., DRAKE, E. H. and EYLER, W. R. Treatment of disseminated carcinoid tumors including hepatic artery catheterization. *New Engl. J. Med.*, 269: 1006, 1963.
42. REISS, R. Extra-appendicular carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Arch. Surg.*, 96: 312, 1968.
43. RITCHIE, G. and STAFFORD, W. Argentaffin tumors of the gastrointestinal tract. *Arch. Path.*, 38: 123, 1944.
44. ROCA, F., LORENZO Y LOSADA, H. y BREVER. H. Nueva observación de síndrome del carcinoides maligno. Diagnóstico biológico y por punción biopsia hepática. Hoja Gastroenterológica 3: 1962.
45. SANDERS, R. J. and AXTELL, H. K. Carcinoids of the gastrointestinal tract. *Surg. Gyn. Obst.*, 119: 369, 1964.
46. SANGUINETTI, C. M. y LORENZO Y LOSADA, H. Serotonina, tumores carcinoides (argentafinomas) y síndrome carcinoides. *An. Fac. Med. (Montevideo)*, 46: 163, 1961.
47. SHIFFMAN, M. and JULER, G. Carcinoid of the biliary tract. *Arch. Surg.*, 89: 1113, 1964.
48. SHORB, P. E. and MC CUNE, W. S. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg.*, 107: 329, 1964.
49. STONE, H. H. and DONELLY, C. The anesthetic significance of serotonin secreting carcinoid tumors. *Anesthesiology*, 21: 203, 1960.
50. WARREN, K. W. and COYLE, E. B. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg.*, 82: 372, 1951.
51. WATZ, C. E. Múltiple malignant argentaffin (carcinoid) tumors of the small bowel with disseminated metastasis. *Minnesota M.*, 28: 558, 1948.
52. WEDEL, G. N. and HERTZOG, A. Carcinoid tumors of the appendix. *Surg.*, 30: 657, 1951.
53. WILSON, H. y BUTTERICK, O. D. Resección masiva del hígado para dominar graves reacciones vasomotoras secundarias a carcinoides maligno. *Ann. Surg.* (Bs. As.), 149: 705, 1959.
54. WILSON, H., STORER, E. H. and STAR, F. J. Carcinoid tumors (A study of seventy eight cases). *Am. J. Surg.*, 105: 35, 1963.