

ONCOLOGIA

CANCER DE ESOFAGO A CELULAS PEQUEÑAS

Comunicación de un caso clínico y revisión de la literatura

Eq. Tte. Cnel. (M) Carlos Garbino
Tte. 1º (M) Robinson Rodríguez
Tte. 2º (M) Susana González
Tte. 2º (M) Matilde Gericke

Servicio de Hematología Especializada del H.C.FF.AA.

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: *Neoplasias de esófago, tumor a células pequeñas, quimioterapia.*

El neoplasma de esófago a células pequeñas es una rara entidad, habiéndose comunicado hasta la fecha poco más de 150 casos.

Integra el grupo de los carcinomas neuroendócrinos. Es un tumor muy agresivo, que se presenta diseminado al diagnóstico inicial en el 70 % de los casos. Son tumores sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia. La sobrevida de la enfermedad metastásica es menor a cinco meses.

Se presenta un caso clínico de tumor de esófago a células pequeñas en una mujer de 61 años que consultó por disfagia, siendo tratada con poliquimioterapia tipo CODE (cisplatino-vincristina-adriamicina-etopósido), lográndose una respuesta completa. Se hace una revisión de la literatura.

SUMMARY

KEYWORDS: *Esophageal neoplasia, small cell tumours, chemotherapy.*

Small cell esophageal carcinoma is an uncommon entity. Until now no more than 150 cases have been reported. This neoplasia is part of the neuroendocrine carcinomas. Is a very aggressive cancer and in 70 % of the cases is a disseminated tumour at the moment of the initial diagnosis. These tumours are sensitive to radiation therapy and chemotherapy. Mean survival of metastatic disease is less than five months.

A female patient, 61 years old with a small cell esophageal carcinoma is reported. Dysphagia was the presenting symptom. Polychemotherapy with CODE (cisplatin- vincristine-adryamicin-etoposide) was utilized and a complete remission was obtained. A literature review was performed.

I. INTRODUCCION

El carcinoma de esófago es una afección que causa una alta mortalidad. En las series de mortalidad publicadas por el Instituto SEGI de Japón, en 1982, el Uruguay aparece en primer lugar, con la mayor tasa de mortalidad por carcinomas de esófago en el mundo, presentando en el sexo masculino una tasa ajustada de 14,80 por 100.000 y en el sexo femenino una tasa de 4 por 100.000, ocupando el primer y el tercer lugar en cada uno de los sexos, respectivamente (1).

La conducta epidemiológica de este cáncer es singular, pues presenta grandes diferencias en la incidencia dentro de pequeñas áreas geográficas (2).

La histología más frecuente del cáncer de esófago es el tipo escamoso o epidermoide cuya incidencia es aproximadamente del 90 % (2), seguido en frecuencia por el adenocarcinoma, cuya incidencia aumenta en la porción distal del esófago. Sin embargo desde hace algunos años se han presentado numerosos casos de carcinomas de esófago a células pequeñas.

Los tumores a células pequeñas, son tumores agresivos, más frecuentemente descritos en el árbol bronquial, pero también han sido descritos en numerosos sitios extrapulmonares como páncreas, cuello uterino, endometrio, tracto urinario, próstata, piel, mama y virtualmente en todas las regiones del tracto aerodigestivo (3).

El carcinoma de esófago a células pequeñas (CECP), fue considerado una rara entidad hasta hace unas pocas décadas; los primeros casos fueron descritos por Mc Keown en 1952 (4) y desde entonces hasta ahora se han comunicado más de 150 casos (5).

II. REVISION DE LA LITERATURA

A continuación nos referiremos a características propias del carcinoma a células pequeñas de esófago.

1. Incidencia :

Esta es difícil de estimar, dado que en la mayoría de los trabajos publicados presentan pocos casos,

llegando en un trabajo chino, a la presentación de hasta 22 casos (6).

Los autores americanos reportan una incidencia de más del 2 %, en tanto que para los autores japoneses, la incidencia es más elevada, llegando al 9 %. Todo lo anterior nos hace pensar, que la incidencia actual de esta neoplasia es mayor de la que se pensaba y que el conocimiento de su existencia mejorará su diagnóstico (7).

2. Factores de riesgo :

La edad promedio de aparición es entre la sexta y octava década de la vida. Casi toda la literatura concuerda que es más frecuente en el hombre, en una proporción de 2:1, con respecto al sexo femenino, pero hay algún trabajo que concluye que la incidencia es igual en ambos sexos (3)

El tabaco y el alcohol, que son considerados factores de riesgo para el cáncer de esófago clásico, fueron mencionados como antecedente personal por pocos pacientes con cáncer a células pequeñas. En una revisión de 130 casos, realizada por Mc Fadden y colaboradores (5), se llegó a la conclusión que estos factores no eran evaluables etiológicamente, en tanto, en un estudio sobre siete casos, realizado por Tennvall (8), se destacan como antecedentes, dos casos de cirugía gástrica previa y un paciente con anemia perniciosa de 20 años de evolución. El alcoholismo no fue referido por ningún paciente.

La acalasia de larga data, que puede ser considerada como un factor de riesgo para el cáncer de esófago, sólo ha sido observada en dos casos de pacientes con neoplasma a células pequeñas (9, 10).

3. Clínica y diagnóstico :

El síntoma más frecuentemente referido por estos pacientes es la disfagia, 75 %, seguida por pérdida de peso importante, 38 % y dolor torácico en el 23 %. La presentación de los síntomas y signos es similar a los neoplasmas comunes de esófago. La duración media de los síntomas previo a la consulta es de tres meses.

El diagnóstico se confirma por medio de radiografía contrastada de esófago-gastro-duodeno y fibroesófago-gastroscopía con biopsias. Olmsted y colaboradores (11), analizaron el esófagograma de 22 pacientes con distintos tipos histológicos y arribaron a la conclusión que el mismo no permite diferenciar los distintos tipos histológicos. La ubicación más frecuente es en el tercio medio e inferior del esófago y el tamaño tumoral varía de 1 a 4 cm.

Es importante realizar exámenes tendientes a descartar metástasis a distancia, pues en el 74 % de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico (5), dada la naturaleza agresiva del carcinoma a células pequeñas.

Para excluir la posibilidad de que el tumor esofágico se deba a metástasis o a infiltración por continuidad de otro carcinoma a células pequeñas, especialmente del pulmón, es esencial completar los estudios con radiografía de tórax y fibrobroncoscopía en todos los casos.

Los sitios más frecuentemente afectados por metástasis son a nivel de los ganglios del abdomen y del mediastino, hígado, pulmón y a nivel óseo. La incidencia de las metástasis a nivel del sistema nervioso central se desconoce, pero ha sido descrito en varios trabajos (12, 13, 14), por lo cual debe hacerse una evaluación clínica e imagenológica a dicho nivel.

4. Histología :

Microscópicamente, el carcinoma de esófago a células pequeñas, es idéntico a su similar de pulmón.

Se caracteriza por estar formado por células pequeñas, redondas, ovales, poligonales, con núcleo hiper cromático y escaso citoplasma, dispuestas en columnas, láminas o rosetas; numerosas rosetas es la regla. La argirofilia plasmática se ve frecuentemente, pero no es esencial para la realización del diagnóstico (15).

La morfología ultraestructural fue estudiada por Bensche y colaboradores en el carcinoma de pulmón a células pequeñas (16). Los hallazgos más característicos fueron la presencia de numerosos gránulos densos neurosecretantes, en el citoplasma de dichas células, los cuales también fueron identificados en las células del carcinoma de esófago a células pequeñas.

Tanto la argirofilia como los gránulos neurosecretantes no se observan en los neoplasmas escamosos (12).

El criterio histopatológico del carcinoma a células pequeñas, se basa en la clasificación de la World Health Organization (17), de los tumores de pulmón a células pequeñas, a saber: carcinoma "oat cell" o células en avena, carcinoma a células pequeñas de tipo intermedio, carcinoma a células pequeñas combinado con células escamosas y/o diferenciación glandular.

5. Inmunohistoquímica :

Usando radioinmunoanálisis fue detectada secreción activa de ACTH, aunque signos o síntomas clínicos de producción hormonal anormal no se han publicado (18).

En un trabajo realizado por Tennvall, se usaron diferentes tipos de anticuerpos para el examen inmunohistoquímico de pacientes con esta afección (8). En todos los casos había positividad para el antígeno de membrana epitelial (EMA). El antígeno común leucocitario (LCA), proteína S-100 y neurofilamentos (NF) fueron negativos. La enolasa neuronal específica (NSE) fue positiva en el 40 % de los casos, lo que concuerda con los estudios inmunohistoquímicos del carcinoma de pulmón a células pequeñas (19), sin embargo en el carcinoma neuroendócrino de piel (carcinoma a células de Merkel), casi un 90 % muestra NSE positivo (20).

Una relación histogenética entre el carcinoma de esófago y carcinoma de pulmón a células pequeñas, está ampliamente aceptada (3, 15, 21, 22, 23, 24).

6. Origen :

Su origen ha sido sujeto de intensas especulaciones. Basados en las similitudes morfológicas e inmunohistoquímicas, entre los carcinomas a pequeñas células y las células endócrinas secretoras de péptidos, se postuló la existencia de una célula endócrina primitiva multipotencial; esta célula posiblemente originada de la cresta neural, posee la habilidad de sintetizar y almacenar aminos, así como de descarboxilar ciertos aminoácidos, para formar aminos biológicamente activas. A este se le denominó sistema APUD, propuesto por Pearse en 1968 (25), o células de Kultschitzky, que están distribuidas a lo largo de la mucosa esofágica normal.

Otra hipótesis propuesta, fue que el secuestro de estructuras traqueobronquiales por la pared del esófago, fuera el posible origen de algunos carcinomas de esófago a células pequeñas (3), lo cual actualmente se cree más alejado.

De acuerdo a lo propuesto recientemente, dentro de los tumores neuroendócrinos, los carcinomas tipo "oat cell" de cualquier localización, integran los carcinomas neuroendócrinos, anteriormente llamados del grupo 1 o epiteliales (26).

7. Pronóstico y tratamiento:

La revisión de la literatura, indica que el curso clínico del carcinoma de esófago a células pequeñas, es similar a su contraparte de pulmón y de próstata (27), su naturaleza es agresiva, con un crecimiento tumoral rápido y diseminación hematológica temprana.

Su pronóstico es sumamente pobre y la sobrevida a cinco años aún es nula. Aproximadamente el 70 % de los pacientes fallece a los seis meses del diagnóstico.

La muerte es atribuida a metástasis a distancia y no a enfermedad local. Este comportamiento biológico, está en contraste con el carcinoma a células pequeñas de las glándulas salivares y el de piel o carcinoma a células de Merkel (3), ambos con una alta frecuencia de recurrencia local, pero con menor frecuencia de metástasis.

La resección quirúrgica como único tratamiento, aparte de tener una mortalidad perioperatoria del 15 %, al fallecer los pacientes por las metástasis a distancia, no es el más adecuado de los tratamientos.

Hay unos pocos casos publicados, tratados solamente con radioterapia y sólo con intención paliativa (28).

También se han propuesto la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Kelsen y colaboradores en 1980, publicaron el primer caso de carcinoma de esófago a células pequeñas, tratado solamente con poliquimioterapia, utilizando una combinación de varias drogas y alternándolas, cisplatino-etopósido y vincristina-adriamicina-ciclofosfamida, cada tres o cuatro semanas, obteniendo resolución de la disfagia y remisión completa de la lesión primaria, con una sobrevida de nueve meses (29).

Los trabajos posteriores al respecto, también muestran una sorprendente remisión clínica, por períodos variables de tiempo (13, 21, 30) y en algún caso llegando hasta la desaparición del tumor primitivo y de las metástasis, comprobado por medio de la radiografía contrastada de esófago, fibroesofagogastroscofia y tomografía axial computada de tórax y abdomen (14).

En nuestro medio los tres primeros casos fueron diagnosticados en el Hospital de Clínicas y comunicados por González y colaboradores. Un caso no alcanzó a recibir tratamiento oncoespecífico, falleciendo al mes; el segundo caso fue tratado con quimioterapia tipo 5 fluorouracilo y radioterapia, obteniéndose respuesta completa, pero falleció a los siete meses por metástasis encefálica. El tercer caso fue tratado con dos planes de poliquimioterapia en alternancia, VAC (vincristina - adriamicina - ciclofosfamida) y CDDP-VP16 (cisplatino-etopósido), más radioterapia, lográndose una respuesta completa; luego de un intervalo libre de enfermedad de 20 meses, falleció por secundarismo óseo (31, 32).

Por el número pequeño de pacientes en cada publicación, no se pueden efectuar muchas comparaciones, ni sacar conclusiones.

Teniendo en cuenta la similitud histopatológica y el comportamiento biológico del carcinoma a células pequeñas de esófago, al cáncer de pulmón a células pequeñas, a su quimio y radiosensibilidad, estamos habilitados a tratar a estos tumores con planes de quimioterapia similares a los empleados en el cáncer de pulmón de esta misma histología, más radioterapia.

Es discutido al igual que en el cáncer de pulmón a células pequeñas, la realización o no de radioterapia holocraneana profiláctica.

8. Observación Clínica :

Paciente del sexo femenino, de 61 años de edad, con antecedentes de haber sido colecistectomizada, dispepsia hiperesténica y reflujo gastroesofágico hasta el tercio medio de esófago que mejoró con tratamiento sintomático. Niega tabaquismo, alcoholismo y mateísmo.

Consulta por cuadro de cinco meses de evolución, dado por disfagia para sólidos, permanente, progresiva, tolerando en el momento de la consulta sólo líquidos. Niega toda otra sintomatología, así como repercusión general.

Al examen clínico presentaba un buen estado general, sin signos oncológicos.

Fue estudiada con un esofagogastroduodeno que mostró una lesión orgánica infiltrante y estenosante de tercio inferior del esófago, con el aspecto radiológico de un proceso tumoral maligno.

La esofagogastroduodenoscopia mostró a 28 cm. de la arcada dentaria, estenosis que se extiende a 4 cm., cubierta de mucosa irregular no ulcerada que se franquea con dificultad y se biopsia. Sector distal del esófago libre. Cardias a 40 cm. normal, estómago con lago mucoso claro, sin lesiones. Píloro regular y permeable, duodeno normal.

Anatomía patológica: fragmento de tejido fibroso masivamente infiltrado por un acúmulo de células pequeñas, sin disposición rosetoide, aspecto linfocítico, en bandas, sin mitosis ni groseras atípicas. Las técnicas de inmunohistoquímica efectuadas para enolasa no fueron concluyentes por lo escaso del material. Material escaso y atricciónado, probable tumor a células pequeñas tipo "oat cell". Se efectuó una segunda biopsia, cuya anatomía patológica informó mucosa esofágica con revestimiento de epitelio poliestratificado plano normal. Corion masivamente infiltrado por una neoformación tumoral maligna difusa de aspecto citológico linfocitoide, esbozando en sectores pseudorosetas con amplio componente vascular, con las características de carcinoma a células pequeñas, de tipo "oat cell".

A efectos de descartar un tumor primitivo de pulmón, se practicaron radiografía de tórax y fibrobroncoscopia que fueron normales. Una tomografía axial computada (TAC) de tórax y abdomen mostró engrosamiento circunferencial de las paredes del tercio inferior del esófago de 3,5 cm. de extensión sin metástasis. La TAC de cráneo y el centellograma fueron normales. Mielograma que mostró una médula ósea de rica celularidad y la presencia de acúmulos de células de extirpe extrahematopoyéticas dispersas en placares, pequeñas, con aumento de la relación núcleo/citoplasma, lo cual confirma el diagnóstico de metástasis en médula ósea. El hemograma, funcional y enzimograma hepático, creatininemia, calcemia y proteinemia fueron normales.

Con el diagnóstico de carcinoma a células pequeñas, tipo "oat cell" de esófago, diseminado a médula ósea, se inicia tratamiento sistémico con poliquimioterapia tipo CODE (cisplatino 25 mg/m² semanas 1 a 9, vincristina 1 mg/m² semanas 1-2-4-6-8, adriamicina 40 mg/m² semanas 1-3-5-7-9, etopósido 80 mg/m² días 1-3 de las semanas 1-3-5-7-9) por vía intravenosa, prednisona 50 mg/m² v/o durante 9 semanas, ranitidina como protección gástrica, trimetoprim-sulfametoxazol 2 comprimidos por día como profilaxis de la infección por pneumocisti carinii, ketoconazol 200 mg. día como profilaxis de infección por hongos y allopurinol para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Este plan semanal de quimioterapia, alterna drogas mielosupresoras y no mielosupresoras, completando nueve semanas de tratamiento. Se obtuvo una rápida desaparición de la disfagia en las primeras semanas, con buena tolerancia, salvo mielotoxicidad dado por neutropenia grado 3 y plaquetopenia grado 1, a final del tratamiento que requirió el empleo de factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF), con rápida recuperación hematológica.

Se obtuvo una respuesta completa, corroborada por esófago-gastroduodeno y mielograma normales, por lo cual se efectuó telecobaltoterapia de consolidación sobre el esófago hasta 62 Gy y telecobaltoterapia cráneo-encefálica profiláctica hasta 30 Gy.

La paciente presentó buena evolución clínica hasta los 15 meses de hecho el diagnóstico, con un intervalo

libre de enfermedad de 10 meses, en que acudió a la consulta por disnea rápidamente progresiva, constatándose al examen clínico del tórax un síndrome en menos bilateral. La radiografía de tórax mostró una opacidad pleural bilateral, compatible con derrame pleural y linfangitis neoplásica. Se efectuaron varias toracocentesis, drenando líquido sero-hemático, mostrando el estudio citoquímico, células malignas. Fallece por rápida progresión lesional.

9. Discusión :

El carcinoma a células pequeñas de esófago, es una rara entidad que integra el grupo de los carcinomas neuroendócrinos (26, 32).

Estos tumores a células pequeñas si bien son más conocidos a nivel de pulmón, pueden encontrarse en cualquier lugar de la economía, donde existan células de la cresta neural (3).

El caso clínico que presentamos, comparado con la revisión de la literatura (4, 5, 6) y con los tres casos diagnosticados anteriormente en nuestro medio por uno de los autores (31, 32), nos permite efectuar algunas consideraciones.

La edad de presentación es entre la sexta y octava década de la vida. En cuanto al sexo, si bien hay autores que citan que es más frecuente en el hombre, otros señalan que es igual en ambos sexos (3).

Los tres casos anteriores tenían una edad promedio de 67 años, tratándose de dos varones y una mujer, mientras que nuestra paciente tenía 61 años.

En los tres casos se mencionó la ingesta habitual de mate, en dos casos el ser fumador, un caso de anemia perniciosa de 20 años de evolución y uno de los casos tenía el antecedente de ingesta de cáusticos. En el caso que presentamos el único antecedente es una historia de dispepsia hiperesténica y reflujo gastroesofágico.

La duración media de los síntomas fue de tres meses, caracterizada por disfagia permanente y progresiva, repercusión general, adelgazamiento y anorexia en los tres casos y adenopatías múltiples en dos.

Nuestra paciente consultó por una historia de disfagia permanente y progresiva de cinco meses de evolución, como suele verse en la mayoría de los pacientes (31).

El diagnóstico se confirmó por medio de la fibroesófago-gastroscopia con biopsia. En el caso que presentamos que sería el cuarto en nuestro país, la lesión se encontraba en el tercio inferior y fue necesario efectuar dos biopsias, ya que en la primera si bien orientaba a un carcinoma a células pequeñas, el material era muy escaso y atricciónado como suele verse frecuentemente en el carcinoma a células pequeñas de pulmón. En la segunda biopsia, la anatomía patológica confirmó un carcinoma a células pequeñas de tipo "oat cell". Se efectuaron los estudios correspondientes para descartar un carcinoma de pulmón. De la estadificación se destaca el compromiso de la médula ósea, es decir enfermedad diseminada

como suele verse en este neoplasma, con gran difusión por vía hematogena (5).

Dada la naturaleza agresiva de este tumor con un crecimiento tumoral rápido, diseminación hematogena temprana, lo que evidencia un comportamiento biológico muy similar al carcinoma a células pequeñas de pulmón, parece ser la quimioterapia el componente más importante de su terapéutica. En este sentido los planes ensayados han sido muy similares a los empleados en el cáncer de pulmón (13, 14, 21, 29, 30, 31). Estos asocian tres drogas y se repiten cada tres semanas.

Una variedad algo diferente a las anteriores, es el empleo de quimioterapia semanal, empleando las drogas más activas en pares, rotándolas durante un ciclo terapéutico corto de 9 a 12 semanas de duración, tal como es el esquema CODE (cisplatino-oncovindoxorrubicina-etopósido) y prednisona que representa la experiencia de la Agencia Anticancerosa de British Columbia (Vancouver) publicado por Osobe y colaboradores (33, 34). Los resultados obtenidos por estos autores en cáncer de pulmón a células pequeñas fueron del 94 % de repuestas objetivas en enfermedad diseminada y un 58 % de respuesta completa (28 en 48), con una sobrevida media de 62 semanas y una sobrevida libre de enfermedad de 43 semanas. En nuestro Centro Hemato-oncológico utilizamos el esquema CODE luego de conocida su eficacia en el Congreso de la American Society of Clinical Oncology en 1990 (33).

Este plan de quimioterapia fue el empleado en nuestra paciente con cáncer de esófago a células pequeñas, con una rápida mejoría de la disfagia, obteniéndose una respuesta completa. El tratamiento fue bien tolerado, salvo mielotoxicidad dado por neutropenia grado 3 y plaquetopenia grado 1, que requirió el empleo de factor estimulante de colonias granulocitario, con rápida recuperación hematológica (33-40).

Dada la respuesta completa se efectuó radioterapia de consolidación sobre el esófago y profiláctica a nivel holocraneana. Esto último es discutido, dado que si bien disminuye el índice de recaída a nivel encefálico, estos pacientes pueden fallecer por recaída en otros sitios, tal como ocurrió en el caso presentado.

Como ya fue dicho, estos pacientes con enfermedad diseminada tienen una sobrevida media de tres meses sin tratamiento y de seis meses con tratamiento.

En el caso clínico presentado por nosotros, se logró una respuesta completa a pesar de estar ya diseminada al diagnóstico, con un intervalo libre de enfermedad de 10 meses y una sobrevida desde el diagnóstico de 15 meses. Finalmente la paciente reingresó al hospital con un cuadro de disnea intensa, constatándose un derrame pleural bilateral neoplásico y linfangitis, falleciendo rápidamente.

Por todo lo expuesto, consideramos que sería conveniente tratar el neoplasma de esófago a células pequeñas, con protocolos de quimioterapia similares a

los empleados en el tratamiento del cáncer de pulmón a células pequeñas.

III. BIBLIOGRAFIA

- (1) VASALLO JA. Cáncer en el Uruguay. Registro Nacional del Cáncer del Uruguay, 1ª Edición 1989: 51-59.
- (2) DE VITTA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 2ª Edición. Barcelona, Salvat 1987, V. I: 582-611.
- (3) IBRAHIM NBN, BRIGGS JC, CORBISHLEY CM. Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1645-1661.
- (4) MC KEOWN F. Oat cell carcinoma of the esophagus. *J Pathol Bacteriol* 1942; 64: 889-891.
- (5) MC FADDEN DW, RUDNICKI M, TALAMI MA. Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 477-480.
- (6) LIU YH. Chung-Hua-Chung-Liu-Tsa. *Chih* 1991; 13 (2): 123-125.
- (7) MULDER LD, GARDINER GA, WEEKS DA. Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus: Case Presentation and review of the Literature. *Gastrointest Radiol* 1991; 16: 5-10.
- (8) TENNVALL J, JOHANSSON L, ALBERTSSON M. Small cell carcinoma of the esophagus: a clinical and immunohistopathological review. *European J Surg Oncol* 1990; 16: 109-115.
- (9) PROCTOR DD, FRASER JL, MANGANO MM, ROSENBERG SJ. Small cell carcinoma of the esophagus in a patient with Longstanding Primary Achalasia. *American J Gastroenterol* 1992; 87: 664-667.
- (10) HO KJ, HERRERA GA, JONES JM. Small Cell Carcinoma of the Esophagus: evidence for a unified histogenesis. *Hum Pathol* 1984; 15: 468-480.
- (11) OLMSTED WW, LICHTENSTEIN JE, HYAMS VJ. Polypoid epithelial malignancies of the esophagus. *Am J Radiol* 1983; 140: 921-925.
- (12) MATSUSAKA T, WATANABE H. Anaplastic carcinoma of esophagus: Report of three cases and their histogenetic consideration. *Cancer* 1976; 37: 1352-1358.
- (13) KARNAD A, POSKITT TR. Small cell carcinoma of the esophagus. *J Tenn Med Assoc* 1984; 84: 451.
- (14) TANABE G, KAJISA T, SHIMAZU HH. Effective chemotherapy for small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1987; 60: 2613.
- (15) DOHERTY MA, MC INTYRE M, ARNOTT SJ. Oat cell carcinoma of the esophagus: A report of six

- British patients with a review of the Literature. *J. Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 147-152.
- (16) BENSCH KG, CORRIN B, PARIENTE R, SPENCER H. Oat cell carcinoma of lung. *Cancer* 1968; 22: 1163-1172.
- (17) WORLD HEALTH ORGANITATION: Histological typing of lung tumours. 2nd. de. *Ann J Clin Pathol* 1982; 77: 123-136.
- (18) TATEISHI R, TANIGUCHI K, HORAI T. Argyrophil cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. *Virchows Arch (A)* 1976; 371: 283-294.
- (19) GOUL VE, LINOILA L, MEMOLI VA. Biology of disease. Neuroendocrine components of the broncho-pulmonary tract: Hiperplasia, dysplasia and neoplasms. *Lab Invest* 1983; 49: 519-537.
- (20) TENNVALL J, BIORKLUND A, JOHANSSON L, AKERMAN M. Merkel cell carcinoma. Management of primary recurrent and metastatic disease. A clinicopathological study of 17 patients. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 1-9.
- (21) RIVERA F, MATILLA A, FERANDEZ SANZ J, GALERA H. Oat cell carcinoma of the esophagus. Case description and review of the literature. *Virchows Arch A (Pathol Anat)* 1981; 391: 337-344.
- (22) REYES CV, CHEJFEC G, WELLINGTON J, GOULD VE. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Ultrastructural Pathol* 1980;1:367-376.
- (23) BRIGGS JC, IBRAHIM NB. Oat cell carcinoma of the esophagus: A clinico-pathological study of 23 cases. *Histopathology* 1983; 7: 261-277.
- (24) JOHNSON FE, CLAUSON MC, BASHITI HM. Small cell undifferentiated carcinoma of the esophagus. Case report with hormonal studies. *Cancer* 1984; 53: 1746-1751.
- (25) PEARSE AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the A.P.U.D. series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969; 17: 303.
- (26) WIRK MARK R. Neuroendocrine Neoplasia: An overview of current concept and terminology. American Society of Clinical Oncology, 30th. Annual Meeting. Educational Book 1994; 246-248.
- (27) TETU B, RO JY, AYALA AG, JONSON DE. Small cell carcinoma of the prostate. Part 1. A clinicopathology study of 20 cases. *Cancer* 1987; 59: 1803-1809.
- (28) SABARTANAM S, GRAHAM GP, DALAES FD. Primary oat cell carcinoma of the esophagus. *Thorax* 1986; 41: 318-321.
- (29) KELSEN DP, WESTON E, KURTZ R. Small cell carcinoma of the esophagus: Treatment by chemotherapy alone. *Cancer* 1980;45: 1558-1561.
- (30) LEVENSON RM, IHDE DC, MATHEWS MJ. Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm: Sites of origin and response to chemotherapy. *J Nat Cancer Inst* 1981; 67: 607.
- (31) GONZÁLEZ S, VARANGOT M, ARDAO G, VIOLA A. Cáncer de Esófago a células pequeñas. A propósito de tres casos. Congreso Argentino de Oncología, 11, 1993. *Tumor* 1993; 6 (4): 115.
- (32) RODRÍGUEZ R, GONZÁLEZ S, GERICKE M. Carcinomas Neuroendócrinos. Presentación y evolución de 20 casos. Congreso Uruguayo de Oncología, 3, 1994. *Archivos de Medicina Interna. Separata III Congreso Uruguayo de Oncología* 1994; 10 (Res. 34). Uruguay.
- (33) OSOBE D, SHAL A, MURRAY N, GRAFTON C, KARSAIN H. Improved survival in extensive stage small cell lung cancer on CODE chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 868 (Abstract).
- (34) MASUDA N, FUKUOKA M, FURUSE K. CODE chemotherapy with or without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in extensive stage small cell cancer. *Oncology* 1992; 49 (Suppl. 1): 19-24.

- (35) GARBINO C. Consideraciones sobre el tratamiento del cáncer de pulmón a pequeñas células. En Temas Prácticos de Medicina Interna. De. Dante Tomalino. Editorial Librería Médica S.R.L. 1995. Montevideo. Vol. 9: 301-311.
- (36) METCALF D, MORTSTYN. Colony stimulating factors: general biology. En Biologic therapy of cancer. De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editores. JB Lippincott. Philadelphia USA 1991: 417-444.
- (37) MAYORDOMO JI, RIVERA F, DIAZ PUENTE MT, LIANES MP, LÓPEZ BREA M. Decreasing morbidity and cost of treating febrile neutropenia by adding G-CSF and GM-CSF to standard antibiotic therapy: Results of a randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12 : 437 (Abstract 1510).
- (38) TRILLET-LENOIR V, GREEN J, MANEGOL C, VON PAWELL J, GATZMEIER V. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infections complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 29A, 1993: 319.
- (39) AGHIETTA M, MONZEGLIO C, PASQUINO P, CARNINO F, STERN A. Short-term administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor decreases hematopoietic toxicity of cytostatic drugs. Cancer 1993; 72: 2970.
- (40) GARBINO C, CAZERES JC, RODRÍGUEZ R. Comparative analysis of neutropenia grade 3 and 4 treated with G-CSF and GM-CSF. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: 262 (Abstract 720).

FE DE ERRATAS

En Vol. 20 Año 1998, se rectifica el orden de los autores de los siguientes trabajos de la
sección ONCOLOGIA:

CANCER DE ESOFAGO A CÉLULAS PEQUEÑAS

Tte.1º(M) Robinson Rodríguez - Tte.2º(M) Susana González

Tte.2º(M) Matilde Gericke - Eq.Tte.Cnel.(M) Carlos Garbino

MIELOMA MULTIPLE ASOCIADO A TUMORES SOLIDOS

Tte.1º(M) Robinson Rodríguez - Eq.Tte.Cnel.(M) Carlos Garbino

Eq.May.(M)(R) Juan C. Cazerres - Tte.2º(M) Virginia Costa

TERATOMA BENIGNO DE PERICARDIO

Tte.1º(M) Robinson Rodríguez - Eq.Tte.Cnel.(M) Carlos Garbino

Cap.(M) Hugo Asti - Tte.2º(M) Jorge Kleinman - May.(M) Marcos Giguens

TUMOR CARCINOIDE DE MAMA

Tte.1º(M) Robinson Rodríguez - Tte.2º(M) Susana González

Tte.2º(M) Matilde Gericke - Eq.Tte.Cnel.(M) Carlos Garbino