

CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS

Revisión de la literatura y presentación de 20 casos

Tte. 1º (M) Robinson Rodríguez

Tte. 2º (M) Susana González

Tte. 2º (M) Matilde Gericke

Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: Carcinomas neuroendócrinos, carcinoides, oat cell no de pulmón.

Las neoplasias neuroendócrinas se originan en el amplio y disperso sistema neuroendócrino derivado de la cresta neural. Se clasifican en grupo 1 o epiteliales (carcinomas neuroendócrinos) y grupo 2 o neurales. Se revisa la literatura y se presenta la evolución y el tratamiento de 20 casos de carcinomas neuroendócrinos. Los extremos de la biología y comportamiento clínico lo integran el carcinóide típico de apéndice y pulmón de comportamiento indolente y el carcinoma a células pequeñas (oat cell) muy agresivo.

Correspondieron al sexo Femenino: 12 y al Masculino: 8. Edad media: 51 años (14 a 72). Tres presentaron síndrome carcinóide (diarrea 2, flushing y diarrea 1). Un paciente con carcinoma neuroendócrino (CNE) de ovario presentó síndrome de Cushing. Cinco presentaron secreción anormal de 5 HIAA en orina. En tubo digestivo se localizaron 8 carcinoides, 2 CNE, 4 oat cell de esófago. Los otros casos fueron 1 carcinóide de pulmón, 1 carcinóide mucosecretante de mama, 1 CNE de ovario, 2 carcinoides y un oat cell de primitivo desconocido.

SUMMARY

KEYWORDS: Neuroendocrine carcinomas, carcinoids, non lung oat-cell.

The neuroendocrine neoplasias have their origin in the neuroendocrine system, widely located which is derivation of the neural crest. It is classified in: group 1 or epithelial (neuroendocrine carcinomas) and group 2 or neural. A literature review is performed. Evolution and treatment of 20 cases of neuroendocrine carcinomas are presented. Both end points of the biology and clinical evolution are represented by the lung and apendicular carcinoid with a very indolent up-come and the very aggressive oat cell carcinoma.

Twelve were female and 8 males. Mean age: 51 years (14-72). Three patients developed carcinoid syndrome (diarrhea, flushing and diarrhea 1). One patient with an ovarian neuroendocrine tumour developed a Cushing's syndrome. Five presented increased urinary excretion of 5 HIAA. In the digestive tract were originated 8 carcinoids, 2 neuroendocrine carcinomas and 4 esophageal oat cell carcinomas. The others were: 1 lung carcinoid, 1 mucosecretant carcinoid of the breast, 1 neuroendocrine carcinoma of the ovary and 2 carcinoids and 1 oat cell of unknown primary.

I. INTRODUCCION

Las neoplasias neuroendócrinas se originan en el amplio y disperso sistema neuroendócrino. Este concepto fue desarrollado por Feyrter en el año 1938 (1); 35 años más tarde Pearse lo designó como sistema APUD (Aminas precursoras de síntesis y descarboxilación) (2); a lo largo del aparato digestivo, a las células que componen este sistema se las denomina células de Kultschitzky.

Estos tumores se caracterizan por presentar potencial función secretoria, produciendo hormonas y aminas biógenas, siendo la ACTH una de las hormonas

más frecuentemente detectada y la que más frecuentemente produce síntomas, aunque también se detectan serotonina y sus derivados, gastrina, glucagón, insulina, calcitonina, somatostatina, etc. (3).

Esta secreción de péptidos activos puede generar síntomas incapacitantes, aún antes de la sospecha diagnóstica (4), pero generalmente su curso es indolente y sólo producen péptidos luego de prolongados períodos de inactividad (5) o cuando dan metástasis. Las características morfológicas celulares son similares, presentando en su citoplasma gránulos secretorios que se ponen de manifiesto con técnicas de tinción de plata o con microscopía electrónica.

1. Clasificación:

Para los tumores neuroendócrinos, recientemente se ha propuesto la siguiente división (3):

1) Carcinomas neuroendócrinos (CNE), que sustituye a la denominación anterior de grupo 1 o epiteliales, que incluyen: adenomas bronquiales, carcinoide atípico, carcinoma de células de Kultschizky, argentafinoma, apudoma, carcinoma endócrino atípico, carcinoma oat cell, carcinoma medular de tiroides, carcinoma cutáneo de células de Merkel.

A su vez estos pueden ser:

grado 1 - bien diferenciados

grado 2 - moderadamente diferenciados

grado 3 - pobremente diferenciados

2) Tumores neurales o del grupo 2, que incluyen: neuroblastoma, esthesioneuroblastoma, neuroblastoma olfatorio, meduloblastoma, pineoblastoma, retinoblastoma, paraganglioma, feocromocitoma, quemodectoma y tumor del glomus yugular.

Todos ellos son, al menos, potencialmente malignos, independientemente si pertenecen al primero o al segundo grupo. En algunos subgrupos, como son los carcinoides, paragangliomas, feocromocitoma, no se puede confiar en las características macroscópicas o microscópicas para predecir si van a ser agresivos o inocuos, por lo tanto el término benigno debe ser erradicado, aún cuando los clásicos carcinoides bronquiales o de apéndice, que generalmente se denominan de bajo grado, pueden dar metástasis.

En este trabajo nos vamos a referir a los tumores del grupo 1, es decir a los carcinomas neuroendócrinos y en especial a los tumores carcinoides por ser los más frecuentes.

2. Epidemiología:

Los tumores neuroendócrinos representan aproximadamente un 2 % a 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales (6). La incidencia de los tumores carcinoides en la población general es de 1,5 casos por 100.000 habitantes y a nivel de las neoplasias del aparato gastrointestinal representa el 1,5 %.

En cuanto a la edad promedio de presentación de los tumores carcinoides, se encuentra entre los 50 a 70 años, pero se ha visto entre los 10 y 93 años, siendo en la infancia una entidad rara (7).

3. Etiología:

La etiología precisa no es bien conocida. Varios autores han demostrado que las neoplasias endócrinas múltiples son transmitidas de modo autosómico dominante con alteraciones a nivel de las bandas 11 a 13 (8). Esta alta incidencia de deleciones cromosómicas que implican a las bandas 11 a 13, sugiere que esta región es importante en la oncogénesis de los tumores neuroendócrinos.

A diferencia de los tumores neurales, que tienen independientemente de su ubicación una traslocación uniforme cromosómica, los carcinomas neuroendócrinos varían de acuerdo a la localización, así mientras el carcinoma a células pequeñas de pulmón está relacionado etiológicamente al tabaco y tiene una deleción característica del brazo corto del cromosoma 3, las demás neoplasias esporádicas, idénticas a estos, aparecen en cualquier sitio sin esta característica cromosómica particular, ni vinculada a un agente etiológico específico.

4. Histología:

Los tumores carcinoides se clasifican por sus patrones de crecimiento histológico; actualmente está en vigencia la clasificación histológica de Soga y Tazawa (9):

- Tipo A: Tumores con patrón de crecimiento con centros sólidos nodulares y cordones periféricos invasivos.
- Tipo B: Tumores con patrón de crecimiento trabecular o estructura columnar, formando a menudo patrones anastomótico
- Tipo C: Tumores con patrón tubular, acinar o estructuras en rosetas.
- Tipo D: Tumores con estructuras indiferenciadas o atípicas.
- Tipo Mixto: Tumores con estructuras mixtas de cualquier combinación de las anteriores.

Las células tumorales son de aspecto similar en todos los tipos anteriormente descriptos, presentando citoplasma con gránulos secretorios que se evidencian con la microscopía electrónica, núcleos redondeados u ovals con cromatina densa. Hay mínima actividad mitótica, atipia celular o pleomorfismo nuclear, excepto en los tumores indiferenciados.

Las características histológicas de los tumores neuroendócrinos, sin embargo, pueden ser inadecuadas para predecir el comportamiento clínico maligno.

La infiltración de los órganos o estructuras adyacentes, metástasis a los ganglios linfáticos regionales o al hígado, usualmente sustenta la naturaleza maligna del tumor.

5. Patología y Clínica:

Los tumores carcinoides sintetizan numerosas aminas bioactivas, péptidos como la enolasa neuronal específica (NSE), 5 hidroxitriptamina (5HT), 5 hidroxitriptofano (5HTP), sinaptofisina, cromogranina A, B, C, y otros péptidos como insulina, hormona del crecimiento, ACTH, neurotensina, hormona melanocito estimulante (MSH), gastrina, péptido pancreático, calcitonina, sustancia P, y otras taquininas.

De todos los marcadores de tumores neuroendócrinos, la tinción especial para NSE, es la que da positivo en el 100 % de los casos (7),

cromogranina A en el 92 %, tinción de Grimelius 75 % y sinaptofisina 50 %.

Los carcinoides se desarrollan más frecuentemente en cuatro sitios: bronquios, apéndice, recto y yeyuno-ileon. Los más frecuentes son los de apéndice (40 %); el sitio más común extraapendicular es el intestino delgado (27 %), recto (13 %), bronquio (11,5 %). La distribución de los tumores hallados en series quirúrgicas o clínicas difieren marcadamente de las encontradas en las autopsias. En autopsias más del 76 % de todos los carcinoides eran de yeyuno-ileon, mientras que baja al 25 % los tumores descritos en las series clínicas o quirúrgicas, demostrando que la mayoría de los carcinoides de intestino delgado, son clínicamente silentes.

Una de cada 200 a 300 apendicectomías tiene un carcinoide en la pieza extraída. La mayoría ocurre en la punta del apéndice, 90 % es menor de un cm. y no dan metástasis; el 50 % de los tumores entre uno y dos cm. dan metástasis a los ganglios linfáticos.

Los carcinoides de intestino delgado pueden ser múltiples; 87 % se presentan dentro del ileon, 40 % a dos cm de la válvula ileo-cecal. Los tumores primarios tienden a permanecer pequeños, si se evaden a los ganglios locales provocan una marcada reacción fibrótica, presentándose clínicamente como una obstrucción de intestino delgado o infarto mesentérico. Las metástasis más frecuentes son a nivel de hígado y hueso.

La incidencia de las metástasis de los tumores carcinoides depende del tamaño de la lesión primaria; los tumores menores de un cm. raramente dan metástasis, mientras que los mayores de dos cm. casi siempre las dan.

Los carcinoides colo-rectales, la mayoría se encuentran limitados al colon sigmoides y recto.

Los carcinoides bronquiales han aumentado en los últimos diez años de un 10 % a un 30 %, presentando un pronóstico pobre, con un elevado número de mitosis, pleomorfismo nuclear, patrón de crecimiento indiferenciado e invasión linfática.

El carcinoide gástrico, se ha hallado con una frecuencia incrementada en pacientes con causa variada de hipergastrinemia como anemia perniciosa, gastritis crónica atrófica y síndrome de Zollinger-Elisson (10-13).

Estos tumores raramente dan metástasis a distancia; parecen tener una diferencia marcada en el comportamiento del crecimiento con los tumores llamados esporádicos, los que crecen independientemente del estado de hipergastrinemia y que son francamente malignos (14).

La mayoría de los tumores carcinoides son endocrinológicamente inactivos.

Los pacientes afectados pueden presentar apendicitis, obstrucción intestinal, o el hígado doloroso y agrandado a causa de las metástasis (15).

6. Síntomas de los carcinoides endocrinológicamente activos:

El síndrome carcinoide generalmente implica la presencia de metástasis. Se caracteriza por ataques de rubor, crisis de broncoespasmo, diarrea acuosa, calambres abdominales, hipotensión, telangiectasia facial, lesiones de la mucosa oral y piel similares a la pelagra, insuficiencia cardíaca derecha asociada con signos de afectación de la válvula tricuspídea (16).

La distinción entre síndrome carcinoide indolente y el síndrome carcinoide maligno se basa en la severidad de los síntomas (17). La severidad del síndrome parece relacionarse con el tamaño tumoral, con el nivel de excreción urinaria de ácido 5 hidroxil indol acético (HIAA) y el grado de disfunción hepática causado por la metástasis o por el drenaje de la circulación tumoral en la circulación sistémica (18). Los ataques pueden aparecer espontáneamente o pueden ser precipitados por el estrés, la ingesta de alcohol, el ejercicio, la comida o la palpación vigorosa del hígado que contiene depósitos metastásicos.

Péptidos variados están implicados como causantes del síndrome; el agente principal parece ser la serotonina, también estarían implicados la sustancia P, histamina, bradiquinina, kaliceína y las prostaglandinas que podrían jugar un rol menor.

Este síndrome, generalmente se presenta en los tumores gastrointestinales cuando existen metástasis a nivel hepático, no siendo así para los carcinoides extraintestinales.

Las metástasis hepáticas, frecuentemente alcanzan tamaños mayores que el tumor primario y pueden producir grandes cantidades de serotonina y 5 HTP; además los productos de las metástasis son liberados a la circulación sistémica por las venas hepáticas, sin degradación metabólica (16).

El lugar más común de las metástasis son los ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón, huesos y cavidad peritoneal.

La causa más frecuente de muerte en estos pacientes es la falla hepática y sólo en un 10 % de los casos la falla cardíaca; a pesar de que más del 50 % de estos pacientes presenta un compromiso cardíaco (17).

La excreción urinaria de 5 HIAA, puede servir como un marcador útil en el monitoreo del curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (5).

La serotonina es un producto del metabolismo del triptofano y es metabolizada a 5 HIAA; los valores normales excretados son inferiores a 9 mg en 24 horas.

Existen otras causas de excreción elevada de 5 HIAA además del síndrome carcinoide:

a) Otros tumores productores de 5 HIAA, como los biliares, islotes pancreáticos, carcinoma medular de tiroides, etc.

b) Ingesta dietética de nueces, kiwi, plátanos, ananá, dentro de las 48 horas anteriores a la recolección de la orina.

c) Entre los medicamentos que deben suspenderse un día antes, se encuentra la guaifenesina, acetaminofeno, salicilatos, L-Dopa, etc.

d) Los síndromes de mal absorción: enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple y esprue tropical.

Los tumores carcinoides poseen receptores de alta afinidad para la somatostatina (87 %); estos receptores están presentes en el tumor primario y en las metástasis. Recientemente se introdujo la octreotida marcada (análogo sintético de la somatostatina) para la localización de los tumores carcinoides, especialmente en los casos indetectables por otros métodos, por ejemplo tumores muy pequeños (19).

La sobrevida depende de la localización del tumor primario y de su extensión.

7. Tratamiento:

Cuando es posible, el tumor localizado debe ser completamente resecado, porque este es el único tratamiento potencialmente curativo para el tumor carcinóide (20). La resección quirúrgica puede curar más del 90 % de los tumores menores de 1 cm y aproximadamente el 20 % a 25 % de los pacientes con invasión linfática.

En el caso de tumores muy anaplásicos debe asociarse la quimioterapia.

En el caso de los raros tumores a células pequeñas tipo "oat cell", al igual que su símil de pulmón, conceptualmente debe considerarse como una enfermedad sistémica y dada su quimio y radiosensibilidad deberían ser tratados con una estrategia similar al cáncer a células pequeñas de pulmón.

El principio más importante del tratamiento de los tumores carcinoides metastásicos es el control. En vista del curso indolente de estos tumores es prudente no realizar tratamientos específicos en pacientes asintomáticos o parcialmente sintomáticos; controlándose clínicamente cada tres meses.

Los pacientes sintomáticos o aquellos con falla inminente de órgano, deben ser tratados. El tratamiento está dirigido a manejar la expansión tumoral y la hipersecreción hormonal.

Los pacientes con tumores endocrinológicamente activos tienen un riesgo especialmente aumentado de presentar complicaciones si se someten a cualquier tipo de procedimiento que requiera anestesia.

La Radioterapia, se utiliza para paliar el dolor producido por las metástasis, fundamentalmente a nivel óseo y a veces en algunas situaciones de metástasis hepáticas que no responden a otros tratamientos. No obstante, los tumores carcinoides son relativamente radioresistentes (15).

Tiene una indicación formal en el tratamiento combinado de aquellos tumores muy indiferenciados tipo oat cell.

La Quimioterapia, se utiliza en fases más tardías de la enfermedad. Se ha utilizado la quimioterapia en diversas combinaciones con 5 fluorouracilo, estreptozocina, ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino. Por la refractariedad del tumor a las drogas citotóxicas, no hay una quimioterapia sistémica estándar para los pacientes con tumores carcinoides metastásicos. El 5 fluorouracilo, la estreptozocina y la adriamicina, son consideradas las drogas más activas (21).

La Poliquimioterapia para pacientes con tumores carcinoides, se caracteriza por presentar poca respuesta (menor del 35 %), corta duración de la respuesta (menos de nueve meses) y remisiones completas raras (17).

La variante anaplásica de los carcinoides, así como los otros tipos de carcinomas neuroendócrinos agresivos, pueden responder mejor a la combinación de etopósido y cisplatino (22).

La Octreotida, puede producir disminución del síndrome carcinóide (23, 24). Este análogo sintético de la somatostatina, tiene mayor vida media, permitiendo un manejo práctico del paciente. Su eficacia se basa en inhibir la síntesis y liberación de varios péptidos producidos por las células neuroendócrinas. La respuesta a la octreotida está relacionada con la presencia de receptores de somatostatina en el tumor (25).

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg cada 8 horas en forma s/c; los pacientes deben ser controlados cada 2 a 3 semanas para ajustar la dosis, sin embargo hay pacientes que requieren dosis mayores. La duración media de la respuesta es de un año. A pesar que la droga es bien tolerada por períodos prolongados, puede producir efectos tóxicos, incluyendo esteatorrea, intolerancia a la glucosa, náuseas, vómitos, dolor en el sitio de punción y retención de agua. Esta droga permite una excelente paleación de los síntomas y ofrece al paciente una mejor calidad de vida.

El Interferón, es producido por los leucocitos en respuesta a varios estímulos tales como virus, bacterias, drogas tóxicas y citoquinas. Son mediadores en algunas respuestas biológicas. Un posible mecanismo de acción es inhibir directamente la proliferación de las células tumorales y la síntesis hormonal (26). Reduce los niveles de los marcadores tumorales y hasta el tamaño tumoral. Algunos estudios cuestionan la eficacia del interferón en el tratamiento de los carcinoides metastásicos (27).

Los interferones usados actualmente son obtenidos por ingeniería genética recombinante. Estudios recientes serían en favor del uso del interferón alfa 2 b.

8. Casuística:

En este trabajo, presentamos la evolución y el tratamiento de 20 casos clínicos de carcinomas neuroendócrinos, de los cuales 12 pertenecen al sexo femenino y 8 al sexo masculino, siendo la edad media de presentación de 51 años, aunque las edades oscilan entre los 14 y 72 años, lo cual coincide con la revisión de la literatura. De todos ellos, tres presentaron

síndrome carcinoide, dos pacientes presentaron diarrea y un paciente diarrea y flushing. El síntoma predominante fue la diarrea.

Cinco pacientes presentaron una excreción urinaria anormal de 5 HIAA (25 %). Un paciente con carcinoma neuroendócrino de ovario, presentó un síndrome de Cushing, por secreción ectópica de ACTH al final de la evolución de la enfermedad, luego de múltiples recidivas y otros tantos tratamientos sistémicos de quimioterapia.

La localización más frecuente fue a nivel del tubo digestivo (70 %), de los cuales ocho fueron tumores carcinoideos, dos carcinomas neuroendócrinos y cuatro carcinomas oat cell de esófago.

Los otros casos fue un carcinoide de pulmón, un carcinoide mucosecretante de mama, un carcinoma neuroendócrino de ovario. Hubo dos carcinoideos y un carcinoma oat cell de primitivo desconocido.

Los extremos de la biología y comportamiento clínico lo integran el carcinoide típico de apéndice y pulmón, de comportamiento indolente. En el otro extremo se encuentra el carcinoma a células pequeñas (oat cell) de esófago en nuestra casuística, muy agresivos, como lo es esta variedad normalmente en cualquier sitio del organismo, siendo como es bien conocido, más frecuente a nivel de pulmón, donde representa el 20 % a 25 % de los cánceres de pulmón.

Los tratamientos efectuados fueron fundamentalmente: la cirugía, para los tumores carcinoideos y los carcinomas neuroendócrinos sin otra tipificación. Los carcinomas oat cell de esófago fueron tratados con combinaciones de quimioterapia y radioterapia. En estos casos, cuando se conoce la histología antes de iniciar el tratamiento, debería usarse los mismos planes de tratamiento empleados en el oat cell de localización pulmonar.

Se emplearon combinaciones diferentes de quimioterapia para los tumores que se presentaron diseminados o que recayeron durante la evolución.

Globalmente, los mayores intervalos libres de enfermedad y sobrevida lo presentaron los tumores carcinoideos, donde en algunos casos podemos hablar de curación, dado el tiempo transcurrido y que no han presentado recidiva.

Los cuatro pacientes con carcinoma oat cell de esófago han fallecido con un intervalo libre de enfermedad de 7,5 meses (0 a 20 meses) y una sobrevida media de 12 meses (1 a 24 meses). Es decir que esta variedad a pesar de ser muy quimio y radiosensible, generalmente se disemina, llevando a la muerte del paciente, no obstante la buena respuesta inicial, que incluso puede ser completa.

II. BIBLIOGRAFIA

- (1) FEYRTER F. Carcinoid and carcinoma. *Ergebn Allg Pathol* 1934; 29: 305-489.
- (2) PEARSE AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, and physiologic of the concept. *J HistoCytochem* 1969; 17: 303.
- (3) WICK MARK K. Neuroendocrine Neoplasia: An overview of current concept and terminology. American Society of Clinical Oncology, 30th. Annual Meeting. Educational Book 1994, 246-248.
- (4) HALLER DG. Carcinoid and islet cell tumors of the gastrointestinal tract. Chapter 33, p. 449-460. En *Gastrointestinal Oncology*. Ahlgren JD, Mac Donald JS. JB Lippincott Company. Philadelphia. USA 1992.
- (5) MOERTEL CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 1503-1522.
- (6) Oberg K, Erikson B. Medical treatment of Neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1989; 28: 425-431.
- (7) BRENNAN F, MAC DONALD JS. Carcinoid tumors. Chapter 35. En *Cancer. Principios y Práctica de Oncología*. De Vitta V, Hellman S. Barcelona. Salvat 1987.
- (8) LARSON C, SHOGSEID B, OBERG K. Men-1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85-87.
- (9) SOGA J, TAZAWA K. Pathology analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28: 990-998.
- (10) CARNEY JA, GO VLW, FAIRBANKS VF, MOORE SB. The syndrome of gastric argyrophill carcinoid tumors and non antral gastric atrophy. *Ann Intern Med* 1983; 99: 761-766.
- (11) BORCH K, RENVALL H, LIEBERG G. Gastric endocrine cell hiperplasia and carcinoid tumors in Pernicious Anemia. *Gastroenterol* 1985; 88: 638-648.
- (12) ITSUNO M, WATANABE H, IWAFUCHI M, ITO S. Multiple carcinoids and endocrine cell micronets in type A gastritis. *Cancer* 1989; 63: 881-890.
- (13) BORDI C, YU JY, BAGGI MT, DAVOLI C, PILATO FP. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and inmunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991; 67: 663-672.
- (14) RINDI G, LUINETTI O, CORNAGGIA M, CAPELLA C, SOLCIA E. Three subtypes of Gastric Argyrophill Carcinoid and the Gastric Neuroendocrine Carcinoma: A Clinicopathology study. *Gastroenterol* 1993; 104: 994-1006.
- (15) CARISON HE, LOWITZ BB, CASCIATO DD. Tumores Endócrinos. En *Manual de Oncología Clínica*, 2da. Edición. Salvat 1990, p. 278-283.
- (16) COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS SL. Robbins Pathology Basis of Disease. Philadelphia, WB Sanders, 1989.

- (17) AJANI JA, CARRASCO H, SAMAAN NA. Therapeutic options in patients with advanced islet cell and carcinoids tumors. *Reg Cancer Treat* 1991; 3: 235-242.
- (18) MOERTEL CG. Treatment of Carcinoids Tumors and the malignant Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 1983; 1: 727-740.
- (19) LAMBERTS SW, BAKKER WH, REUBI JC. Somastotatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 23: 1246-1249.
- (20) NORTON JA, DOPPMANN JL, VENSEN RT. Curative resection in Zollinger-Ellison Syndrome: Results of a 10 years prospective study. *Ann Surg* 1992; 215: 8-18.
- (21) LEGHA SS, VALDIVIESO M, NELSON RS. Chemotherapy for metastatic carcinoids tumors with Interferon not as suggested ?. *Cancer* 1991; 67: 547-549.
- (22) MOERTEL CG, KVOLS LK, O'CONNELL MJ. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasm. *Cancer* 1991; 68: 227-232.
- (23) KVOLS LK, MOERTEL CG, O'CONNELL MJ. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long acting somastotatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315: 663-666.
- (24) WYNICH D, BLOOM SR. Clinical Review: The use of the long acting somastotatin analog Octreatide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1-3.
- (25) REUBI JC, KOALS LK, WASER B. Detection of somastotatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 5969-5972.
- (26) OBERG K, FUNA K, ALM G. Effects of Leucocyte interferon on clinical symptoms and hormonal levels in patients with midgut carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 129-133.
- (27) VALIRNAK M, JARVINEN H, SALMELLA P. Is the treatment of metastatic carcinoid tumor with interferon not as suggested?. *Cancer* 1991; 67: 547-591.