

Gastrinoma

CONCHA SANABRIA, NATALIA PÉREZ-FERRE,
EDURNE LECUMBERRI Y PAZ DE MIGUEL

Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

GASTRINOMA

Gastrinoma is a gastrin-secreting tumor and is the second most frequent neoplasm of the pancreas. This tumor can occur either sporadically or in association with MEN-1. Except for the symptoms due to the effects of widespread metastases, clinical manifestations are due to elevated gastrin levels and hypersecretion of gastric acid. Confirmation of hypergastrinemia and tumoral markers provide high sensitivity in diagnosis. New imaging techniques include endoscopic ultrasonography, magnetic resonance imaging, and especially, somatostatin analog scintigraphy, which allow a better approach to the location of the tumor.

Successful treatment of disseminated disease requires a multidisciplinary team; radical surgery may be curative but is rarely feasible. Biotherapy with classical or new somatostatin analogs, or interferon, is recommended for well-differentiated tumors, since chemotherapy is reserved for poorly differentiated and progressive tumors.

Radionuclide therapy should be used for tumors exhibiting radiotracer uptake, either after surgery to eradicate microscopic residual disease or subsequently if conventional treatment or biotherapy fail. The priority should be to maintain quality of life, particularly because patients with disseminated disease may have prolonged survival.

Key words: Gastrinoma. Zollinger-Ellison syndrome. Somatostatin analogs. Octreotide.

El gastrinoma es un tumor secretor de gastrina y es el segundo pancreático más frecuente, pudiendo presentarse como esporádico o como parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). Las manifestaciones clínicas se deben a la elevación de gastrina y a la hipersecreción ácida, excepto por los síntomas derivados de las metástasis. La confirmación de la hipergastrinemia y de los marcadores tumorales ofrece gran sensibilidad para el diagnóstico. Las nuevas técnicas de imagen, como la ecografía endoscópica, la resonancia magnética y, particularmente, la gammagrafía con análogos de somatostatina, permiten un mejor acercamiento a la localización. El tratamiento exitoso de la enfermedad diseminada requiere un equipo multidisciplinario; la eliminación quirúrgica radical del tumor puede ser curativa, aunque raramente es posible. La bioterapia con análogos de somatostatina (ya conocidos o nuevos) o el interferón se aconseja en tumores bien diferenciados, ya que la quimioterapia se reserva para los pobremente diferenciados y progresivos. La terapia con radionúclidos debe utilizarse en tumores con captación de radiotrazador, tanto tras la cirugía para erradicar la enfermedad residual como si ocurre fallo de la terapia convencional o la bioterapia. El mantenimiento de la calidad de vida debe ser la prioridad, particularmente porque los pacientes con enfermedad diseminada pueden tener una supervivencia prolongada.

Palabras clave: Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison. Análogos de somatostatina. Octreótida.

INTRODUCCIÓN

En 1955, Zollinger y Ellison¹ describieron el síndrome de hipersecreción ácida gástrica y una enfermedad ulcerosa péptica intratable asociada a un tumor pancreático de células no β . Así, el término *síndrome de Zollinger-Ellison* (SZE) se utiliza para describir un tumor neuroendocrino que secreta gastrina (gastrinoma), que da como resultado una hipergastrinemia que provoca invariablemente una hipersecreción ácida.

EPIDEMIOLOGÍA

El gastrinoma es el tumor pancreático funcionante maligno más frecuente, con una incidencia anual de 1-1,5 por millón³. Aunque la verdadera incidencia parece que es desconocida, ya que puede ocurrir entre el

Correspondencia: Dra. C. Sanabria.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos.
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: csanabria786@hotmail.com

0,1 y el 1% de los pacientes que presentan úlceras pépticas en Estados Unidos. La heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y el amplio uso de los inhibidores de la bomba de protones, además de la alta incidencia de neoplasias pancreáticas endocrinas silentes, contribuyen a una subestimación de la incidencia y prevalencia del SZE².

La edad media de aparición es de 50 años (7-90 años). La alteración predomina más en varones que en mujeres (ratio, 2:1 a 3:2).

Un 75-80% son esporádicos, y de éstos son malignos un 40-85%. Entre el 20 y el 25% de los pacientes presenta el tumor como parte de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), en cuyo caso suelen presentarse como tumores multifocales, de pequeño tamaño y más difícilmente detectables que en las formas esporádicas. Incluso en la forma maligna, pueden tener un crecimiento muy lento y un comportamiento indolente; un 14% son agresivos⁴.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sistema difuso endocrino en el estómago está compuesto por, al menos, 15 tipos de células epiteliales altamente especializadas de origen endodérmico y se consideran la fuente de los carcinoides gástricos y de tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP).

En el sistema difuso endocrino gástrico se secretan múltiples antígenos y se consideran marcadores neuroendocrinos (enolasa neuroespecífica, cromograninas A, B y C, y sinaptofisina). Son tumores histológicamente bien diferenciados que recuerdan a cualquier otro TNEP. La estructura puede ser glandular o trabecular, pero ninguna predice su comportamiento biológico. Las células de los gastrinomas son cuboidales con citoplasma eosinófilo con gránulos finos. En la inmunohistoquímica son positivas no sólo para la gastrina, que puede ser el péptido secretagogo predominante, sino también con frecuencia para otros pépticos, entre los que se incluyen: el polipéptido pancreático, la somatostatina, la corticotropina (ACTH) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) (tabla 1).

Debido a la gran heterogeneidad de las células endocrinas del estómago, se comprende la complejidad de los tumores derivados de ellas. Además de los marcadores expuestos, se producen múltiples hormonas, que en ciertas circunstancias son liberadas al torrente sanguíneo determinando un síndrome hiperfuncionante.

En series recientes, entre el 60 y el 90% de los gastrinomas ocurre en el llamado "triángulo del gastrinoma", que es el área formada en la unión de los conductos biliares cístico y común; posteriormente, la unión de la segunda y la tercera partes del duodeno inferior, y la unión del cuello y el cuerpo pancreático medialmente. De acuerdo con la literatura médica, los gastrinomas aparecen 3 veces más frecuentemente en el páncreas que en el duodeno; sin embargo, en la serie amplia de casos publicada por los National Institutes of Health (NIH)⁷, la ratio era de 1:1 entre los duodenales y los pancreáticos. Cerca de la mitad de los gastrinomas duodenales son localmente invasivos y en los gastrinomas pancreáticos ocurren con más frecuencia en la cabeza y la cola que en el cuerpo. Los tumores duodenales son más pequeños (≤ 1 cm), mientras que los pancreáticos son mayores (≥ 3 cm). En las series de los NIH, el 20% de los gastrinomas no ocurrió en el duodeno ni el páncreas, sino en otros sitios, como el hígado, el tracto biliar y el ovario, pero también en el riñón, el bazo o el mesenterio. El origen de las células del gastrinoma no está claro; puede diferir entre el duodeno, donde normalmente se encuentran las células G, y el páncreas, donde la gastrina se expresa solamente en la vida fetal. El desarrollo de los gastrinomas pancreáticos puede ser un ejemplo de la expresión oncofetal de estos tumores.

TABLA 1. Criterios de diferenciación neuroendocrina

Ultraestructurales
Gránulos de neurosecreción en el citoplasma
Inmunohistoquímicos (positividad para:)
Enolasa neuroespecífica
<i>Protein gene product 9,5</i>
Cromogranina A
Sinaptofisina
Secretogranina
Tintoriales
Argentafinidad o argirofilia

PATOFISIOLOGÍA

La gastrina es un péptido sintetizado predominantemente por las células G del antro gástrico. Los receptores para gastrina se encuentran también en las células parietales y permiten una acción directa en la secreción gástrica ácida. La gastrina secretada estimula los receptores en las células parietales del cuerpo y el *fundus* gástrico e induce la producción de ácido clorhídrico. La consecuente acidificación del antro gástrico induce el freno de la secreción de gastrina por las células G y propicia la secreción de somatostatina por las células D, que ejercen una retroalimentación negativa paracrina en las células G antrales.

Se cree que las células pancreáticas neoplásicas secretoras de gastrina provienen del epitelio ductular y no de las células de los islotes de Langerhans, a pesar de la denominación de gastrinomas como "tumores de células insulares". El páncreas fetal contiene grandes cantidades de células secretoras de gastrina, aunque no el páncreas adulto; así, tras el nacimiento, las células pancreáticas secretoras de gastrina desaparecen y sólo se encuentran en la neoplasia del SZE. La hipergastrinemia resultante de la liberación del péptido libre de los mecanismos reguladores normales tiene 2 efectos sinérgicos: la hiperestimulación de las células gástricas parietales que secretan ácido gástrico y el incremento de la masa de células parietales susceptibles de ser hiperestimuladas.

CLÍNICA

El gastrinoma suele diagnosticarse tarde, y la media de retraso del diagnóstico es de 4 a 7 años. El diagnóstico del SZE se basa en la demostración de valores elevados de gastrina sérica asociados a hipersecreción mantenida de ácido gástrico.

La sintomatología viene asociada a la hipersecreción ácida:

- El síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal. El 90-95% de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior. En el 36% las úlceras son múltiples y en localizaciones inusuales; sin embargo, hay un porcentaje de pacientes (18-25%) que no presenta úlceras en el diagnóstico. Las úlceras pueden aparecer como úlcera péptica común, aunque su respuesta al tratamiento puede ser mucho peor.

- La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) está presente en 2 tercios de los pacientes y puede variar desde formas leves poco sintomáticas hasta formas graves, con esofagitis erosiva, úlceras, estenosis o esófago de Barret.

- La diarrea es el segundo síntoma más frecuente: aparece en el 50-65% de los pacientes, puede preceder al diagnóstico en muchos años y ocurrir en ausencia de síntomas de úlcera péptica⁵. Su patogenia es multifactorial. Existe esteatorrea y maldigestión, que resultan de la inactividad de enzimas pancreáticas ante el pH ácido duodenal. En el in-

testino delgado, el pH ácido puede conducir al daño de la mucosa, provocar un aplanamiento de las vellosidades intestinales y conducir a una malabsorción. El pH bajo hace insolubles los ácidos biliares primarios, mediante la disminución de la formación de micelas, necesarias para la absorción de nutrientes liposolubles.

– Más de la mitad de los gastrinomas presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La localización más frecuente de metástasis son los ganglios regionales, seguidos por el hígado. Las metástasis óseas aparecen cuando la enfermedad está avanzada.

Existe un cambio en los patrones de presentación del SZE en relación con los avances en técnicas que permiten un diagnóstico más temprano. En los estudios iniciales se diagnosticaba en forma de úlcera péptica o de múltiples úlceras en localizaciones inusuales. Ahora, en cambio, se presenta con úlceras duodenales normales, y en el 18-29% de los casos no se observan úlceras en el momento del diagnóstico. La presentación con complicaciones era más común, ahora sólo el 10% se presentan con sangrado y un 7% con perforación.

Actualmente, se debería considerar el diagnóstico de SZE en caso de úlceras en ausencia de las causas más frecuentes (*Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) con mala respuesta al tratamiento y que se acompañan de ERGE grave y/o de síndrome diarreico crónico no explicable.

Con la sospecha clínica de gastrinoma, el diagnóstico del SZE se sustenta en 3 criterios:

1. Presencia de hipersecreción ácida gástrica.
2. Demostración de hipergastrinemia.
3. Localización del tumor.

ESTUDIO HORMONAL Y FUNCIONAL

La gastrina sérica se determina generalmente por radioinmunoanálisis (RIA). El límite superior de la normalidad es de 100 pg/ml. Está elevada entre 5 y 10 veces por encima de lo normal en el 90% de los casos⁶. Es necesario retirar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y los anti-H₂, 2 semanas y 3 días antes del estudio, respectivamente. No existe un punto de corte para establecer los valores de gastrina o de secreción ácida basal en relación con el gastrinoma. Un valor mayor de 1.000 pg/ml es muy sugestivo de gastrinoma.

– Si se acompaña de úlceras y/o lesiones esofágicas demostrativas de hipersecreción ácida gástrica, podemos pasar directamente a técnicas de localización del tumor, y obviar las pruebas de secreción ácida gástrica.

– En ausencia de clínica y de lesiones pépticas, ante una hipergastrinemia incluso por encima de 1.000 pg/ml, debemos demostrar la existencia de hipersecreción ácida gástrica.

La primera causa de hipergastrinemia es la gastritis crónica atrófica⁶. El ácido gástrico es el principal inhibidor de la producción de gastrina; por tanto, su ausencia en la atrofia gástrica conduce a una secreción permanente de gastrina, con la concomitante hiperplasia de las células G antrales e hipergastrinemia, como se observa en la anemia perniciosa en más del 75% de los casos. Los valores de gastrina en estos pacientes pueden aproximarse a los hallados en pacientes con gastrinoma, y alcanzar valores superiores a 1.000 pg/ml, por lo que es fundamental considerar este diagnóstico diferencial. En la gastritis crónica atrófica encontraremos hipoclorhidria marcada o aclorhidria.

Deben tenerse en cuenta algunas otras condiciones asociadas a hipergastrinemia que pueden interferir en el diagnóstico (tabla 2).

TABLA 2. Condiciones asociadas a hipergastrinemia

General: estrés, estado postabortivo, herida
Fármacos: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H ₂
Enfermedad gástrica/cirugía: gastritis crónica atrófica, anemia perniciosa, hiperplasia de células G del antro, remanente antral, posvagotomía
Enfermedad intestinal: resección intestinal, enfermedad inflamatoria
Infección: <i>Helicobacter pylori</i>
Metabólicas: insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipercalcemia
Tumor: gastrinoma, otros tumores neuroendocrinos

– La técnica validada para demostrar hipersecreción ácida es el *basal acid output* (BAO). Un BAO mayor de 15 mEq/h, en pacientes no intervenidos, y mayor de 5 mEq/h, en gastrectomizados, son compatibles con hipersecreción en pacientes con gastrinoma. Para aumentar la sensibilidad se puede medir el *maximal acid output* (MAO). Un cociente BAO/MAO mayor de 0,6 es muy sugestivo de SZE.

– La toma aislada de un pH intragástrico menor de 2,5 no está avalada para la demostración de hipersecreción ácida gástrica asociada a gastrinoma. Sin embargo, la realización de una pHmetría gástrica de 24 h, con control de colocación de electrodo en estómago mediante fluoroscopia, sí evidencia un patrón de hiposecreción (pH estable por encima de 3-4), permite descartar hipersecreción ácida y va más a favor de la existencia de gastritis crónica atrófica.

El diagnóstico de gastritis crónica atrófica se confirma mediante gastroscopia y biopsia del antro (que aparece normal), el cuerpo y el *fundus* (donde se evidencia atrofia grave), y con la detección de autoanticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco. En el gastrinoma no existe atrofia de la mucosa del cuerpo y el *fundus*.

Las pruebas de provocación se utilizan en caso de duda: hipersecreción ácida demostrada y gastrina no elevada suficientemente (100-1.000 pg/ml)⁷:

– Prueba de secretina: es la más utilizada, y se basa en la particularidad de que la secretina estimula la liberación de gastrina por parte de las células del gastrinoma, mientras que las células G normales son inhibidas por ésta. Se administran una inyección intravenosa de secretina 2 U/kg de peso y se mide la gastrina a los -15, -2, 2, 5, 10 y 20 min. La prueba es positiva si se consigue una elevación de gastrina mayor o igual a 200 pg/ml sobre su nivel basal. Su sensibilidad y su especificidad son mayores del 90%. El pico máximo suele alcanzarse a los 10 min. Es una prueba muy rápida y carente de efectos secundarios, pero es cara y no se dispone de ella en todos los centros. Puede haber falsos positivos en casos de aclorhidria.

– Prueba de infusión con calcio: se realiza infusión intravenosa de gluconato cálcico (5 mg/kg de peso por hora) y se determina la gastrinemia a los 30 min. Es positivo si se eleva por encima de 395 pg/ml. Sólo es útil en aquellos pacientes con alta sospecha de SZE y en los que la prueba de secretina ha resultado dudosa.

– Prueba de la comida estándar: hoy es raramente utilizada; se basa en el bajo aumento de gastrina que presentan estos pacientes tras la comida. La prueba es positiva en pacientes con hiperplasia de células G antrales.

– La cromogranina A (CgA) es un marcador de tumor neuroendocrino, que está elevado en la mayoría de los gastrinomas (el 80-100% de los TNEP). Lo producen las células enterocromafín-like (ECL) en el cuerpo y el *fundus* gástrico, estimuladas por la hipergastrinemia. Se correlaciona con la masa tumoral. En la gastritis crónica atrófica existe este mismo estímulo, por lo que también puede pro-

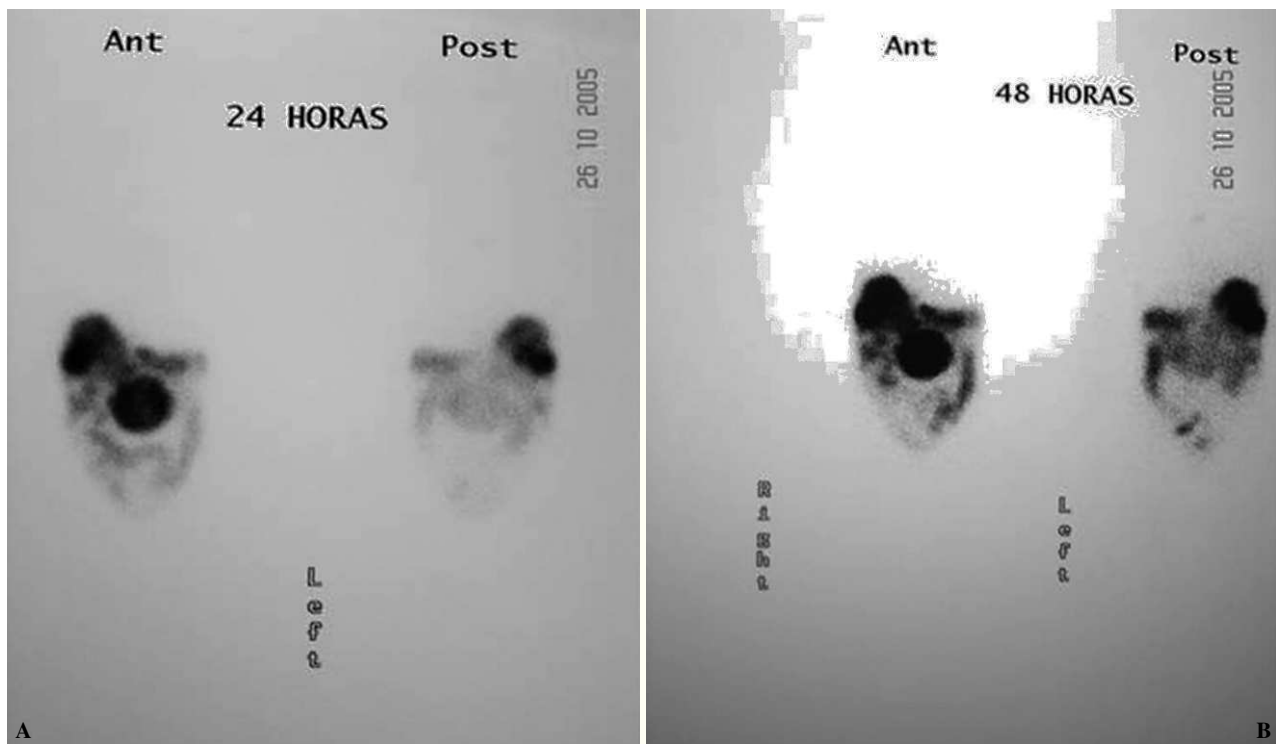


Fig. 1. Gammagrafía con análogos de somatostatina en un paciente con gastrinoma y metástasis hepáticas.

ducirse hiperplasia de las células ECL y consiguiente secreción de CgA.

PRUEBAS DE IMAGEN

1. *Gammagrafía de receptores de la somatostatina (octreoscán)*. El octreótida (Sandostatin®, Novartis, Basilea, Suiza) fue el primer análogo de la somatostatina utilizado en la práctica clínica, aunque también se ha desarrollado una amplia experiencia con el lanreótido (Somatuline®/ Ipstyl, Ipsen, París, Francia)⁹. Estos compuestos se han conjugado con DTPA (*diethylene-triamine-pentaacetic acid*)¹⁰⁻¹², pero también más recientemente con DOTA (*1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid*), como una manera de acoplar los análogos de la somatostatina con varios radionúclidos^{13,14}. Existe una eliminación predominantemente renal del análogo^{9,15,16}, aunque la captación de ¹¹¹In-DTPA octreótida (pentatreótido) muestra una función adaptada a la masa inyectada y explica el aumento de la captación que primero ocurre en la administración de los péptidos no ligados^{9,17}. Las lesiones se observan en la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) a las 24-48 h tras la administración del radiofármaco; la visualización normal incluye el tiroides, el bazo, el hígado y parte de la hipófisis^{9,18}. Además, también presenta una alta especificidad¹⁹⁻²³, aunque existen localizaciones falsas positivas ocasionales que pueden ocurrir en otros tumores, granulomas y enfermedades autoinmunes²³⁻²⁶. Un estudio prospectivo de la especificidad de la gammagrafía con octreoscán en pacientes con gastrinomas demostró una especificidad del 86%^{27,28}.

La detección de una lesión en un paciente diagnosticado de lesión única es importante, en lo que puede afectar a la elección de una cirugía curativa, que es el tratamiento de elección de los pacientes con TNEP^{13,29-31}; sin embargo, no

existen predictores clínicos o bioquímicos de una gammagrafía positiva^{32,33}. Se han publicado resultados falsos positivos, aunque éstos pueden presentar realmente micrometástasis⁹. El ¹¹¹In-DTPA-Tyr³-octreotato, un análogo de la somatostatina recientemente sintetizado, ha demostrado una mayor captación por el tumor⁹. En este momento, a pesar de los esfuerzos encaminados a desarrollar más radioligandos, el ¹¹¹In-octreótida es el radiofármaco de primera elección para las imágenes de los TNEP^{9,34,35} (fig. 1).

2. *PET*. Utiliza la capacidad de los radiotrazadores para ser captados por ciertos tumores y, por ello, puede medir selectivamente la función de diferentes vías metabólicas de tejidos específicos. El primer trazador utilizado en oncología fue el ¹⁸F-desoxiglucosa (FDG). Sin embargo, debido a que los TNEP son mayoritariamente bien diferenciados y de crecimiento lento, tienen una tasa metabólica baja y pueden no ser visualizados con este radiotrazador, que es más útil en los TNEP menos diferenciados sin receptores de somatostatina^{34,36,37}. Debido a que la gammagrafía con ¹¹¹In-octreótida no visualiza el 10-20% de estos tumores, la PET podría ser superior, aunque son necesarios nuevos estudios específicos³⁴. Recientemente, se han utilizado el ⁶⁸Ga y el ⁶⁴Cu-TETA-octreótida, como radiotrazadores, aunque se precisa una mayor experiencia³⁸.

3. *TC*. Ha demostrado una sensibilidad del 31-59% para la detección de gastrinomas primarios y de un 42-72% para las metástasis. La TC helicoidal aumenta la sensibilidad para la detección del tumor primario hasta en un 82-92%³⁹.

4. *RM*. Algunos autores la consideran el estudio de elección para gastrinomas con metástasis. Tiene una mayor sensibilidad para detectar metástasis hepáticas que la gammagrafía con análogos-SPECT, de un 91%^{40,41}.

5. *Ecografía transabdominal*. A pesar de ser un método barato y fácilmente disponible, su valor es limitado. Puede

detectar gastrinomas en un 30% de los casos, principalmente si su tamaño es mayor de 3 cm^{42,43}. La ecografía endoscópica ayuda a la localización del tumor primario, su estadificación y la invasión vascular (sobre todo en tumores < 3 cm). Si la enfermedad metastásica es evidente, tanto la ecografía endoscópica como la biopsia guiada con TC ayudan a la confirmación del diagnóstico. La ecografía intraoperatoria también permite un examen de alta resolución del páncreas. La sensibilidad para los gastrinomas es del 83%, con el 100% de los intrapancreáticos y el 58% de las lesiones extrapancreáticas detectadas en series amplias⁴⁴. A pesar de que esta técnica no sustituye a la localización prequirúrgica en la localización de los tumores de los islotes, facilita la resección y, en pacientes con MEN1, el plano apropiado de resección puede ayudar a la identificación de tumores pequeños múltiples.

6. *Cateterismo venoso portal transhepático*. Consiste en cateterizar la vena porta a través del hígado guiado por ecografía o fluoroscopia. Se toman muestras de vena esplénica, mesentérica superior, porta y venas pancreáticas accesibles, y se encuentra un incremento de la concentración de gastrina en las venas que drenan el tumor. Es menos sensible que otras técnicas menos invasivas y tiene una considerable morbilidad (9,2%) y mortalidad (0,7%).

7. *Angiografía con estimulación con secretina*. Permite localizar gastrinomas hasta en un 89% y presenta menos complicaciones que el cateterismo venoso portal transhepático. Consiste en la inyección de secretina en arteria hepática, mesentérica superior y gastroduodenal, y se determina la concentración de gastrina en la vena hepática tras la inyección en cada una de las arterias.

Con la llegada del octreoscán, se han hecho menos necesarios los estudios funcionales invasivos, como la angiografía visceral selectiva, la angiografía con infusión de secretina y el cateterismo venoso portal transhepático, técnicas más costosas, que requieren más tiempo y personal especializado y que se basan en la medición de gradientes hormonales, en este caso de gastrina.

En un 20% de pacientes no se logra identificar el gastrinoma con las técnicas de imagen convencionales y con el octreoscán, por lo que se recurre a técnicas intraoperatorias, como la localización por palpación, la transiluminación duodenal y la ecografía intraoperatoria.

TRATAMIENTO

Médico

El objetivo del tratamiento médico del SZE es limitar las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la úlcera péptica.

1. La introducción de los antagonistas de los receptores de H₂ y, posteriormente, los inhibidores de la bomba de protones H⁺-K⁺-ATPasa (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esoprazol) han reemplazado a la cirugía en muchos casos y han mejorado marcadamente las estrategias terapéuticas en el manejo de la secreción ácida gástrica y sus secuelas en pacientes con SZE⁴⁵⁻⁴⁷. Los inhibidores de la bomba de protones son agentes terapéuticos de elección en el control a corto y largo plazo de la secreción ácida gástrica⁴⁶. La secreción gástrica ácida se controla mejor con dosis matinal de 40-80 mg de omeprazol o una dosis equivalente de otros compuestos similares; si se requieren dosis mayores, se deben administrar cada 12 h⁴⁷, y los pacientes deben tomar la medicación indefinidamente⁴⁸. A pesar de que los bloqueadores H₂ también son capaces de controlar la hipersecreción ácida efectivamente, en su mayoría se han reemplazado por los inhibidores de la bomba de protones. La

malabsorción de vitamina B₁₂ es otro riesgo potencial de estos fármacos⁴⁹.

2. La somatostatina nativa contiene 2 péptidos cíclicos de 14 y 28 aminoácidos, respectivamente⁵⁰. Estos péptidos desempeñan el papel, entre otros, de inhibir una serie de funciones fisiológicas en el tracto gastrointestinal, incluyendo la motilidad gastrointestinal y la secreción de hormonas pancreáticas e intestinales, como la insulina, el glucagón, la secretina y el VIP. Ya que la somatostatina nativa tiene una vida media corta (< 3 min) y debe administrarse intravenosamente, se han desarrollado los análogos de la somatostatina sintéticos. El octreótida fue el primero sintetizado, con una vida media tras la administración subcutánea de 2 h y sin rebote; su efecto se ejerce por la interacción con los subtipos de receptores de la somatostatina 1-5⁵¹⁻⁵⁴. La somatostatina nativa se liga con los subtipos de receptor con alta afinidad, mientras que el octreótida presenta una alta afinidad con el subtipo 2 y menos con el 3 y el 5 (los tumores endocrinos pancreáticos y del tracto digestivo pueden expresar múltiples subtipos de receptores, aunque el sst2 predomina en más del 80% de estos tumores). Otros análogos cíclicos presentan una afinidad y perfiles de actividad similares, como el lanreótido^{55,56}. La parieótida (SOM-230) es un nuevo análogo de la somatostatina, que presenta una vida media más prolongada (≤ 23-24 h) y ejerce un efecto inhibitorio más potente que el resto de los compuestos, porque se liga con mayor afinidad a ciertos subtipos de receptores^{57,58}; se liga con alta afinidad por los receptores de la somatostatina 1, 2, 3 y 5⁵⁹. Estudios iniciales han revelado la no desensibilización del efecto supresor del SOM-230, en contraste con el octreótida, debido a la dinámica intracelular diferente de los subtipos de receptor de la somatostatina 2 y 5, aunque son necesarios estudios más amplios con este nuevo fármaco.

La dosis inicial de octreótida puede estar entre los 100 y 500 µg por vía subcutánea, de 2 a 4 veces al día. Una dosis de inicio razonable es de 150 µg, 3 veces al día. La mayoría de los pacientes prefieren las formulaciones LAR, que se administran una vez al mes, recomendándose dosis de inicio de 20 mg de LAR cada 28 días; se pueden alcanzar hasta los 60 mg cada 28 días (raramente son utilizadas). Si los pacientes presentan un escape de la respuesta antisecretora, se pueden añadir dosis de la formulación no prolongada. Diferentes publicaciones muestran que tanto el tratamiento con sandostatin LAR como con lanreótido ha demostrado su eficacia en estos tumores en términos objetivos de respuesta clínica y bioquímica en el control de pacientes con enfermedad metastásica⁵⁶. Cuando ocurren efectos adversos de los análogos de somatostatina son leves y raramente requieren la suspensión del tratamiento⁵²⁻⁵⁶. Éstos incluyen: litiasis vesicular asintomática, náuseas, molestias abdominales, flatulencia, diarrea transitoria, molestias en el sitio de la inyección e hipotiroxinemia.

3. Los compuestos del interferón son sustancias que ejercen una combinación de efectos directos en ciertos grupos de tumores y son considerados como modificadores de la respuesta biológica porque interactúan con otros factores reguladores solubles o asociados a la célula⁶⁰⁻⁶². La acción antitumoral del interferón-α producida por los leucocitos incluye efectos directos en la proliferación, apoptosis, diferenciación y angiogénesis⁶². El interferón-α también ejerce un efecto inmunomodulador e induce fibrosis en las metástasis, particularmente en las lesiones hepáticas^{62,63}. Estudios iniciales han utilizado el interferón humano, aunque el agente mayoritariamente utilizado es el interferón recombinante^{60,63}. Las dosis recomendadas son de 3-9 MU al día o cada 2 días (dosis media de 5 MU cada 2 días por vía subcutánea), aunque el tratamiento debe ser personalizado de

acuerdo con el sexo, el peso y la edad. El interferón- α pegilado se ha introducido en la clínica a dosis de 50-100 μ g por vía subcutánea una vez por semana. El control del número de leucocitos es indispensable para la titulación de la dosis de interferón. Parece que no existe una clara relación dosis-respuesta⁶⁴. El tratamiento con interferón produce respuesta bioquímica y estabilización del tumor en un 20-40% de los pacientes con gastrinoma. Entre los efectos adversos (que no están relacionados con la respuesta tumoral), los síntomas parecidos a los gripales son los descritos con más frecuencia (aunque son cortos, alrededor de una semana⁶²), además aparecen la fatiga crónica, la depresión moderada (> 50% de los pacientes), que llevan al abandono del tratamiento, y las reacciones autoinmunes (disfunción tiroidea, lupus eritematoso sistémico y polimialgia) en un 30%.

Hasta que no se observó una respuesta positiva importante tras la combinación de interferón- α con análogos de la somatostatina, se pensaba que los pacientes resistentes a cada uno de los fármacos tampoco responderían a dicha combinación. Su utilización puede minimizar el problema de la taquifilaxia del análogo⁶⁵. Se reserva su administración para pacientes con metástasis que no responden a los análogos. Todavía no está claro si ejercen un efecto aditivo o no⁶⁶.

4. La quimioterapia se ha utilizado de forma extensa, en el pasado, para el abordaje de los tumores gastroenteropancreáticos (GEP) diseminados. Hoy se conoce que su eficacia depende de la diferenciación histológica y de la localización primaria del tumor^{67,68}. Puede ser beneficiosa para casos seleccionados de tumores, especialmente pancreáticos avanzados que no responden a otro tipo de terapia, tumores GEP pobremente diferenciados y tumores agresivos (> 25% de aumento de la masa tumoral en 6-12 meses)⁶⁹. La combinación de la estreptozocina (STZ) con la doxorubicina⁷⁰ ha sido superior a otros regímenes, principalmente la STZ y 5-fluorouracilo. Se ha asociado con una respuesta del 69%, por lo menos tras 18 meses y hasta una supervivencia media de 2,2 años⁷¹⁻⁸⁰; en casos de cardiotoxicidad por la doxorubicina se utiliza la segunda combinación⁸¹⁻⁸³. Los pacientes con tumores funcionantes responden mejor que los no funcionantes. Los respondedores pueden ser también buenos candidatos a un tratamiento quirúrgico secundario.

5. Tratamiento de metástasis hepáticas. Las metástasis hepáticas de los gastrinomas conllevan un peor pronóstico, con una supervivencia de unos 5 años o menor y un deterioro de la calidad de vida⁸⁴. El tratamiento directo contra las metástasis hepáticas es tanto quirúrgico como médico.

El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas es de predilección en la mayoría de los TNEP que desarrollan metástasis hepáticas que raramente progresan a la disfunción y fallo hepático a pesar de la carga tumoral importante. Debido a que su crecimiento es lento y con síntomas a menudo incapacitantes, las metástasis solitarias o las lesiones múltiples confinadas a un solo lóbulo pueden ser resecaadas quirúrgicamente. La cirugía conduce o a la cura o a la resección del 90% del tumor⁸⁵ y se asocia a una mayor supervivencia y a una mejoría de la sintomatología. La localización y la extirpación de un tumor primario antes de la resección hepática contribuyen a la mejoría de la supervivencia⁸⁶.

La quimioembolización de la arteria hepática consiste en la combinación de la embolización con la administración intraarterial de la quimioterapia. La embolización selectiva de las arterias hepáticas causa una isquemia temporal o completa⁸⁷, con respuestas objetivas clínicas y hormonales del 65 y el 81%, respectivamente. Durante estos procesos los análogos de somatostatina pueden ser coadministrados para evitar crisis⁸⁴.

El número de pacientes con metástasis aisladas en los que se ha podido realizar un trasplante hepático es muy pequeño

y su papel es incierto. No se dispone de series a largo plazo de su resultado en gastrinomas metastásicos, aunque existe un mal pronóstico postrasplante de TNEP no carcinoides publicados. La terapia inmunosupresora postrasplante puede estimular el crecimiento del tumor⁴⁹.

6. Terapia con radionúclidos. El ¹¹¹In emite radiación γ , Auger y electrones de conversión, y ejerce un efecto antiproliferativo en tumores malignos si su principal diana, el ADN celular, está en el rango de partícula^{88,89}. Los radionúclidos que emiten radiación β tienen un mayor potencial terapéutico porque las partículas que emiten tienen una energía suficiente para causar daño celular y liberan unas dosis de radiación alta en la mayor parte de los tumores sin penetrar mucho en el tejido circundante^{88,89}. Los radionúclidos utilizados son: ¹¹¹indio-DTPA-octreótida, ⁹⁰itrio-DOTA-octreótida y ¹⁷⁷lutecio-octreótida⁹⁰⁻⁹³, que poseen gran afinidad por receptores de la somatostatina. Su utilización actual, aunque todavía limitada, abre nuevas vías en el tratamiento.

MEN1 y gastrinoma

En el MEN1, los órganos implicados son las glándulas paratiroides (81-85%), el páncreas endocrino (81%) y la hipófisis (65%). La primera manifestación de MEN1 puede ser el SZE en más de un tercio de los pacientes. Por ello, ante un gastrinoma, debemos descartar la existencia de MEN1, con seguimiento bioquímico y con un cribado genético (localizado en el cromosoma 11q13). Existen diferentes factores pronósticos implicados (tabla 3).

En caso de un gastrinoma solitario, esporádico, la elección terapéutica es la resección quirúrgica; sin embargo, los gastrinomas del MEN1 son frecuentemente múltiples y/o metastásicos, y el papel de la cirugía es más controvertido^{94,95}. En un estudio se mostró que el 16% de los pacientes con MEN1 presentaron remisión inmediatamente tras la cirugía, pero a los 5 años, ésta disminuyó al 6% (comparado con gastrinomas sin MEN1 el período de remisión fue del 45 y el 40%, respectivamente). El procedimiento quirúrgico estándar incluye la resección pancreática distal combinada con la ecografía intraoperatoria y la enucleación de tumores pancreáticos de cabeza y submucosa duodenal. La disección de los nódulos linfáticos a lo largo del tronco celiaco y el ligamento hepático también se deben incluir. Si el tumor principal está localizado en la cabeza del páncreas, puede considerarse la técnica de Whipple. Los procedimientos duodenopancreáticos más extensos están asociados a riesgos importantes. El impacto de la resección hepática o lobectomía parcial en la supervivencia en pacientes con MEN1 y lesiones metastásicas enteropancreáticas no se ha

TABLA 3. Factores predictores de agresividad de crecimiento de gastrinomas en pacientes con MEN1

<i>Clínicos</i>
Edad al diagnóstico de MEN1 < 35 años (p = 0,021)
Edad de inicio de SZE \leq 27 años (p = 0,043)
Edad al diagnóstico de SZE \leq 33 años (p = 0,032)
Duración del SZE antes del diagnóstico < 2,1 (p = 0,021)
<i>Laboratorio</i>
Valores de gastrina en ayunas \geq 10.000 pg/ml (p < 0,0001)
<i>Características tumorales</i>
Tamaño de tumor pancreático > 3 cm (p < 0,0001)
Presencia de metástasis hepáticas (p < 0,0001)
Presencia de metástasis óseas (p < 0,0001)
Presencia de carcinoide gástrico (p = 0,024)

SZE: síndrome de Zollinger-Ellison.

Tomada de Gibril et al. Endocrine Care. 2001;86:5282-93.

comprobado, y la experiencia es limitada. Las terapias con radionúclidos, aunque en estadio temprano de utilización, están mostrando resultados esperanzadores.

PRONÓSTICO

La aparición de fármacos antiseoretos potentes ha permitido un control aceptable de los síntomas derivados de la hipersecreción ácida a largo plazo. Antes de la aparición de estos fármacos, la mayor morbilidad y mortalidad del SZE estaba relacionada con las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica. Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipersecreción ácida en el SZE.

El factor que determina ahora el pronóstico de los pacientes con gastrinoma es la extensión tumoral, que es hoy día la principal causa de mortalidad en estos pacientes. Por tanto, la resección del tumor primario antes de la aparición de metástasis es el objetivo en todos los casos (tabla 4).

TABLA 4. Causas de muerte relacionadas con el síndrome de Zollinger-Ellison (212 pacientes en 15 años)

Causa de muerte	Número	Porcentaje
Metástasis hepáticas con inanición progresiva	22	67
Síndrome del tumor pancreático endocrino secundario	10	30
Metástasis hepáticas con fallo hepático secundario	4	12
Embolia relacionada con tumor	2	6
Fallo cardíaco con arritmia	1	3
Complicaciones posquirúrgicas	1	3

En el 75% de los pacientes, la enfermedad continúa con un curso no agresivo y con una supervivencia a los 10 años del 96%. En el 25%, el tumor crece más agresivamente y sólo el 30% de éstos sobrevive a los 10 años. Gracias al perfeccionamiento de los métodos de localización, al menos un 50% de los pacientes con gastrinoma esporádico son curados tras la resección tumoral.

Ciertos factores determinan un curso más agresivo: presencia desde el inicio o durante la enfermedad de metástasis hepáticas, el sexo femenino, valores de gastrina elevados, tamaño del tumor primario mayor o igual de 3 cm y el origen pancreático. Incluso en caso de metástasis hepáticas el crecimiento tumoral es muy variable. El crecimiento rápido de las metástasis hepáticas indica peor pronóstico, y la presencia de metástasis óseas empeora aún más el pronóstico. La presencia de metástasis linfáticas no difiere significativamente entre el gastrinoma duodenal o pancreático y su presencia está directamente relacionada con peor pronóstico⁹⁶.

El tratamiento con análogos de la somatostatina reduce significativamente los valores de CgA. Este cambio refleja una inhibición de la síntesis y liberación hormonal desde las células tumorales, más que la reducción tumoral. Así, los cambios en los niveles de CgA deben ser interpretados con cautela. En casos de progresión de la enfermedad, la elevación de los niveles de CgA puede reflejar una pérdida del control secretorio y/o crecimiento tumoral. En algunas ocasiones, se puede apreciar la elevación de los niveles de CgA antes de que se aprecie crecimiento tumoral en las técnicas radiológicas de localización. La CgA sérica tiene cierta correlación con el tamaño tumoral. Valores superiores a 5.000 µg/ml indican un mal pronóstico.

No hay evidencia directa de que el tratamiento con análogos de la somatostatina prolongue la supervivencia en pacientes con gastrinomas⁹⁶. Sin embargo, estudios más recientes, aunque con escaso número de pacientes, indican

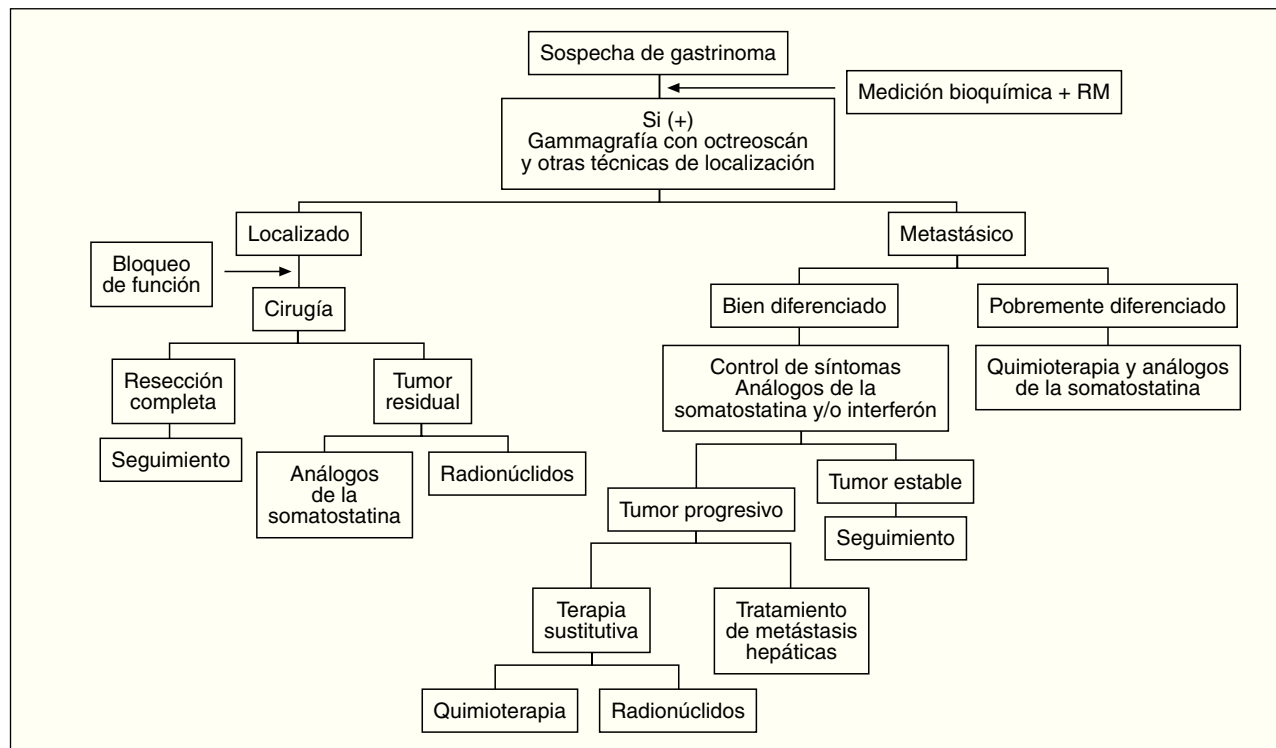


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento del gastrinoma.

que la administración de octreótida podría reemplazar a la quimioterapia en pacientes con gastrinoma metastásico, especialmente en los pacientes con tumores de crecimiento lento, aunque se precisan estudios a largo plazo para determinar un efecto convincente sobre la supervivencia⁹⁷.

SEGUIMIENTO

Debe realizarse un seguimiento de las manifestaciones digestivas, con revisiones periódicas y endoscopia oral para evaluar posibles complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica y de la ERGE.

Para la monitorización del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es recomendable realizar determinación de BAO hasta conseguir la dosis de fármaco capaz de controlar la hipersecreción ácida (BAO entre 1-10 mEq/h), y posteriormente se realizará análisis de la secreción ácida periódicamente, en especial si existe un empeoramiento de los síntomas⁹⁸.

En cuanto al seguimiento de la extensión tumoral deben realizarse de forma periódica pruebas de imagen; la TC es la prueba de elección para el seguimiento de metástasis hepáticas. El octreoscán también es de gran ayuda para monitorización de metástasis extrahepáticas, y en menor medida para las hepáticas.

La medición de los valores de gastrina sérica así como los valores de CgA ya descritos dan una idea de la cantidad de secreción tumoral.

Las respuestas al tratamiento con análogos de la somatostatina se consideran de 3 maneras: sintomática, bioquímica (> 50% de disminución de marcadores tumorales) y objetiva (radiológica). Para el mejor seguimiento del tratamiento con análogos de la somatostatina, se recomienda una evaluación cada 3 meses con la anamnesis de síntomas, la exploración física y los estudios de imagen cada 6 meses; los parámetros bioquímicos se deben evaluar cada 3-6 meses. A los pacientes con enfermedad progresiva, se debe realizar una TC cada 3 meses, hasta comprobar el estacionamiento de la enfermedad en 2 estudios consecutivos. La realización de octreoscán anual es muy controvertida, aunque se debe indicar ante la aparición de nuevos síntomas. Para obtener un buen resultado del octreoscán, se debe interrumpir la terapia con octreótida por vía subcutánea al menos 24 h antes de la gammagrafía y reiniciarlo 4-6 h tras su realización; para los pacientes con tratamiento con LAR se debe realizar antes de su administración (en pacientes con síntomas graves, existen datos que sugieren que el mantenimiento de la terapia no influye grandemente sobre los resultados). Aunque los objetivos de respuesta tumoral siguiendo los criterios de la OMS y del RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) son raros con el octreótida, un tercio de los pacientes con enfermedad progresiva tratados con dicho tratamiento estabilizan su enfermedad tras el inicio del mismo.

En cualquier caso, reseñamos la importancia de un equipo multidisciplinario para el tratamiento de pacientes con estos tumores, con amplia experiencia (fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

- Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumours of the pancreas. *Ann Surg.* 1955;42:709.
- Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80:394424.
- Ellison EH, Wilson SD. The Zollinger-Ellison syndrome: reappraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg.* 1964;160:512.
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine.* 2000;79:379-411.

- Del Valle J, Scheiman J. Zollinger-Ellison syndrome. En: Yamada, editor. *Manual of gastroenterology.* 4th ed. p.1377-91.
- Tartaglia A, Bianchini S, Vezzadini P. Biochemical diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Minerva Med.* 2003;941-7.
- Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, Koviack PD. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis-a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine.* 2001;80:222.
- Kaltas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25:458-511.
- Kwekkeboom D, Krenning EP, De Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med.* 2000;41:1704-13.
- Lamberts SW, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med.* 1994;334:246-54.
- Sharma K, Patel YC, Srikant CB. C-terminal region of human somatostatin receptor 5 is required for induction of Rb and G1 cell cycle arrest. *Mol Endocrinol.* 1999;13:82-90.
- Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, et al. Localization of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet.* 1989;1:242-4.
- Krenning EP, De Jong M, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, De Herder WW, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S23-9.
- Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet.* 1998;351:417-8.
- Breeman WA, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Hofland LJ, Visser TJ, et al. Effect of dose and specific activity on tissue distribution of indium-111-pentetreotide in rats. *J Nucl Med.* 1995;36:623-7.
- Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111) In-pentetreotide. *J Nucl Med.* 2000;42:1134-8.
- Dorr U, Rath U, Sautter-Bihl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ, et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:431-3.
- Kaltas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S47-50.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:716-31.
- Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:84-91.
- Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Doriso TM, Schirmer WJ, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (Octreoscan). *Semin Nucl Med.* 1995;25:251-61.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, De Jong M, Visser TJ, Reubi JC, Bakker WH, et al. Essentials of peptide receptor scintigraphy with emphasis on the somatostatin analog octreotide. *Semin Oncol.* 1994;21:6-14.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, De Jong RJ, Dop FJ, Reubi JC, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumours. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;733:416-24.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei Y, Reubi JC, Lamberts SW. Octreotide agent shows peptide imaging potential. *Diagn Imaging (San Franc).* 1993;15:88-91, 117.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, Van Eijck CH, Oei HY, et al. 111In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion.* 1993;54 Suppl 1:84-7.
- Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellañoña B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1396-403.
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1996;125:26-34.
- Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med.* 1999;40:539-53.
- Hoefnagel CA, Schornagel J, Valdes Olmos RA. [131I] metaiodobenzylguanidine therapy of malignant pheochromocytoma: interference of medication. *J Nucl Biol Med.* 1991;35:308-12.
- Kaltas GA, Putignano P, Mukherjee JJ, Satta MA, Lowe DG, Britton KE, et al. Carcinoid tumours presenting as breast cancer: the utility of radionuclide imaging with 123I-MIBG and 111In-DTPA pentetreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:685-9.
- Kaltas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidi-

- ne radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:895-902.
32. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor subtype expression in human tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S31-6.
 33. Anderson CJ, Dehdashti F, Cutler PD, Schwarz SW, Laforest R, Bass LA, et al. ⁶⁴Cu-TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2001;42:213-21.
 34. Bombardieri E, Maccauro M, Castellani MR, Chiti A, Procopio G, Bajetta E, et al. Radioisotopic imaging of neuroendocrine tumours. Which radiopharmaceutical and which diagnostic procedure? *Minerva Endocrinol.* 2001;26:197-213.
 35. De Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:463-9.
 36. Eriksson B, Bergstrom M, Sundin A, Juhlin C, Orlefors H, Oberg K, et al. The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:159-69.
 37. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman P. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1369-73.
 38. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:79-83.
 39. Zimmer T, Ziegler K, Baden M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, et al. Localization of neuroendocrine tumors of the upper gastrointestinal tract. *Gut.* 1994;35:471.
 40. Dromain C, De Baere T, Lumbroso J, Caillet M, Laplanche A, Boige V. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2005;23:70.
 41. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology.* 2000;214:483-90.
 42. London JF, Shawker TH, Doppman JL, Frucht HH, Vinayek R, Stark HA, et al. Zollinger-Ellison syndrome: prospective assessment of abdominal US in the localization of gastrinomas. *Radiology.* 1991;178:763-7.
 43. King CM, Rezek RH, Dacie JE, Wass JA. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol.* 1994;49:295-303.
 44. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma.* *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996;10:603-43.
 45. Arnold R. Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. *World J Surg.* 1996;20:203-7.
 46. Arnold R, Frank M. Gastrointestinal endocrine tumours: medical management. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996;10:737-59.
 47. Maton PN. Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumors. *World J Surg.* 1993;17:504-10.
 48. Metz DC, Strader DB, Orbuch M, Koviack PD, Feigenbaum KM, Jensen RT. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7:597-610.
 49. Goldfinger SD. Management and prognosis of the Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). *Up To Date.* 2006.
 50. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science.* 1973;179:77-9.
 51. Öberg K, Kvols M, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004;15:996-73.
 52. Degen L, Beglinger C. The role of octreotide in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Digestion.* 1999;60 Suppl 2:9-14.
 53. Eriksson B, Oberg K. Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S31-8.
 54. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* 1996;77:402-8.
 55. Ducreux M, Ruzsniwski P, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3276-81.
 56. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Ferdeghini M, Bodei L, Orlandini C, et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol.* 2000;11:1127-30.
 57. Dogliotti L, Tampellini M, Stivanello M, Gorzegno G, Fabiani L. The clinical management of neuroendocrine tumors with long-acting repeatable (LAR) octreotide: comparison with standard subcutaneous octreotide therapy. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S105-9.
 58. Lamberts SW, Van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfill old promises? *Eur J Endocrinol.* 2002;146:701-5.
 59. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:707-16.
 60. Oberg K, Eriksson B, Janson ET. The clinical use of interferons in the management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;733:471-8.
 61. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors—a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S3-8.
 62. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:92-7.
 63. Grander D, Sangfelt O, Erickson S. How does interferon exert its cell growth inhibitory effect? *Eur J Haematol.* 1997;59:129-35.
 64. Eriksson B, Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol.* 1993;32:203-8.
 65. Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R. Combination therapy with octreotide and α -interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1381-7.
 66. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon α , and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:2689-96.
 67. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S111-4.
 68. Öberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 1998;10:58-65.
 69. Kaltsas G, Mukherjee JJ, Plowman PN, Grossman AB. The role of the chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:575-87.
 70. Öberg K. State of the art and future prospects in the management of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med.* 2002;44:3-12.
 71. Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:73-8.
 72. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol.* 1987;5:1502-22.
 73. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Oberg K. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer.* 1990;65:1883-90.
 74. Oberg K. Treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev.* 1994;20:331-5.
 75. Oberg K. The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:941-52.
 76. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326:519-23.
 77. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol.* 1984;2:1255-9.
 78. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980;303:1189-94.
 79. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973;79:108-18.
 80. Bukowski RM, Tangen C, Lee R, Macdonald JS, Einstein AB Jr, Peterson R, et al. Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1914-8.
 81. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1998;83:372-8.
 82. Rivera E, Ajani JA. Doxorubicin, streptozocin, and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic islet-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:36-8.
 83. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Isidori A, Kola B, Plowman PN, Monson JP, et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours using combination chemotherapy with lomustine and 5-fluorouracil. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:169-83.
 84. Ahlman H, Wangberg B, Jansson S, Friman S, Olausson M, Tylan U, et al. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:59-68.
 85. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg.* 1998;187:88-92.
 86. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg.* 2000;190:432-45.
 87. Ruzsniwski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:79-83.
 88. Wiseman GA, Kvols LK. Therapy of neuroendocrine tumours with radiolabelled MIBG and somatostatin analogues. *Semin Nucl Med.* 1995;25:272-8.
 89. Krenning EP, De Jong M, Kooij PP, Breeman WA, Baker WH, De Herder WW, et al. Radiolabelled somatostatin analogues for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S23-9.
 90. Kwekkeboom D, Krenning EP, De Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med.* 2000;41:1704-31.

91. Fjalling M, Andersson P, Forssell-Aronsson E, Gretarsdottir J, Johansson V, Tisell LE, et al. Systemic radionuclide therapy using indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide in midgut carcinoid syndrome. *J Nucl Med.* 1996;37:1519-21.
92. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of high-activity 111In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2003;44:1-6.
93. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med.* 2002;32:133-40.
94. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Beck-Pecoz P, Bordi C, Conte-Dekx B, et al. CONSENSUS: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;12:5658-71.
95. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, Goede A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80:394-424.
96. Shomanesh H, Gribil F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer.* 2002;94:331-43.
97. Saijo F, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Hashimoto A, et al. Octreotide in control of multiple liver metastases from gastrinoma. *J Gastroenterol.* 2003;38:905-8.
98. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Brocchi E, Pezzilli R, et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5423-32.