



Metástasis hepáticas

DE CARC. DE ORIGEN DESCONOCIDO *pág. 205*DE CARC. COLORRECTAL T. QUIR *pág. 217*DE CARC. COLORRECTAL T. REG *pág. 223*

Puntos clave

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de tumores de baja frecuencia, del que existen pocos ensayos prospectivos aleatorizados y, por lo tanto, poca evidencia científica en su abordaje terapéutico.

Los TNE con diseminación únicamente hepática son candidatos a tratamientos radicales con cirugía completa, citoreductora o ayudada de técnicas de ablación local. Estos tratamientos consiguen aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

En la enfermedad diseminada en múltiples órganos, tanto la cirugía como los tratamientos ablativos locales tienen un destacado papel en prevenir complicaciones, mejorar síntomas y aumentar la supervivencia.

En la enfermedad diseminada no candidata a tratamientos locales existe un amplio abanico de tratamientos sistémicos efectivos (análogos de la somatostatina, interferones, quimioterapia y radionúclidos).

Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos: manejo médico-quirúrgico

ALEXANDRE TEULÉ VEGA, VIRGINIA ARRAZUBI ARRULA, GEMMA SOLER GONZÁLEZ, ALEYDIS PISA GATELL Y RAMÓN SALAZAR SOLER

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. Barcelona. España.

El hígado es el lugar de diseminación más frecuente de los tumores neuroendocrinos (TNE). Sin embargo, la distribución de las metástasis, el curso de la enfermedad, los síndromes hormonales derivados y la diferenciación tumoral se encuadran en contextos clínicos muy diferentes.

Dada la heterogeneidad de este grupo de tumores, su baja frecuencia y la necesidad de un abordaje multidisciplinar, existen pocos ensayos aleatorizados que den suficiente nivel de evidencia para la mayoría de las situaciones de la práctica clínica diaria.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía radical con resección del tumor primario y de las metástasis ganglionares o hepáticas es el único tratamiento curativo. Por ello, ha de ser planteado ante una enfermedad local o con extensión limitada únicamente al hígado. Pese a que, clásicamente, se define como una enfermedad de curso indolente, el 90% de los pacientes progresa al cabo de un año¹; por tanto, no está justificado el retraso del tratamiento en esta situación. El mismo concepto es aplicable a las metástasis únicamente hepáticas de tumor primario desconocido, con histología de tumor neuroendocrino bien o moderadamente diferenciado.

A partir de series retrospectivas, se ha publicado una supervivencia a 5 años superior al 60% en el global de los pacientes intervenidos y de más del 80% en resecciones completas²⁻⁴ frente al 30% en los pacientes metastásicos no re-

secados^{5,6}. A pesar de ello, únicamente son candidatos a una resección quirúrgica completa entre el 10 y el 20% de los enfermos^{2,7}.

La realización de resecciones que supongan una exéresis de al menos el 90% del volumen tumoral (cirugía citoreductora) supone también un beneficio tanto clínico como en supervivencia, en particular, en el caso de los tumores funcionantes. De hecho, los datos en algunas series son equiparables a la resección completa^{8,9}. El control de la sintomatología endocrina se consigue inicialmente en el 80-90% de los pacientes, con una duración media de 19 a 26 meses^{9,10}.

Así, son candidatos a cirugía los pacientes con metástasis hepáticas potencialmente reseccables en al menos el 90% de su volumen, con tumores primarios reseccables y sin evidencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones.

Trasplante hepático

A diferencia de las metástasis hepáticas de otros tumores primarios y debido al lento crecimiento de los TNE, se ha planteado la posibilidad del trasplante hepático. Se ha considerado en los pacientes con metástasis hepáticas, no candidatos a resección completa o citoreductora, que han fracasado con otros tratamientos o que presentan síntomas hormonales que ponen en peligro la vida¹¹ (figura 1).

En la mayoría de series publicadas hay una alta tasa de recurrencia, una baja supervivencia a 5 años y una alta morbimortalidad. Excluyendo los tumores no carcinoides y la enfermedad ex-



Figura 1: Corte transversal de tomografía computarizada en paciente afectado de carcinoma neuroendocrino, donde se aprecia una afectación hepática, metastásica y masiva. El paciente no es candidato a tratamiento quirúrgico citorreductor.

trahepática, se han descrito resultados más prometedores. También se han reportado factores de buen pronóstico como edad inferior a 50 años, ausencia de cirugía extensa concomitante o expresión de E-caderina y Ki67 < 5%^{12,13}.

Otros tratamientos locales

Los pacientes con una enfermedad avanzada y volúmenes tumorales grandes son candidatos a tratamientos ablativos locales con el objetivo de disminuir la masa tumoral y poder ser candidatos a una cirugía o bien a paliar los síntomas derivados la enfermedad⁷.

Embolización y quimioembolización

Debe realizarse en pacientes seleccionados y por centros con experiencia, ya que no son raras las complicaciones posteriores.

Con esta técnica se han publicado respuestas objetivas tumorales del 37 al 60% tras una única embolización, aunque es frecuente la necesidad de varias en pacientes con enfermedad funcionante¹⁴⁻¹⁸. La respuesta se corresponde con una mejoría del síndrome hormonal en la mayoría de los casos. La mediana de supervivencia alcanza los 27 meses en tumores carcinoides y los 9 meses en TNE del páncreas¹⁵.

La quimioembolización se ha mostrado eficaz en el control de síntomas en el 60-100% de los pacientes y en alcanzar respuestas tumorales objetivas en el 40-86% según las series¹⁹⁻²². Los TNE del páncreas parecen beneficiarse más de la adición de quimioterapia a la embolización que los tumores carcinoides²³.

Ablación por radiofrecuencia

Pacientes que, a priori, no serían candidatos a tratamiento quirúrgico pueden considerarse

como tales combinados con la radiofrecuencia²⁴, especialmente en metástasis profundas, en localizaciones no candidatas a resección, o en múltiples metástasis pequeñas. Se considera indicada en pacientes sintomáticos con metástasis no difusas (menos de 20 lesiones) y diámetro inferior a 3 cm.

El alivio sintomático se obtiene en el 95% de los pacientes, y es significativo o completo en el 85%, con una duración media de alrededor de 10 meses²⁵.

Tratamientos biológicos

Más del 80% de los TNE expresan receptores de somatostatina. Por ello, se han utilizado análogos de este péptido con fines terapéuticos. Los estudios con octreotida¹⁶ consiguen unas tasas de respuesta bioquímica del 27 al 72%, que se corresponden con respuesta sintomática. Las tasas de respuestas tumorales objetivas son, sin embargo, casi anecdóticas (del 0 al 9%). A este respecto, se postula que el principal beneficio de estos agentes sería el de conseguir altos índices de estabilización neoplásica; en torno al 50%²⁶⁻²⁸.

El tratamiento con análogos de la somatostatina está indicado, por tanto, en los pacientes con octreoscan positivo y con síndrome hormonal o con enfermedad de curso indolente²⁹.

Los distintos tipos de interferón también se han ensayado en los TNE, aunque su mecanismo de acción no se ha aclarado.

Los estudios con interferón humano leucocitario muestran una tasa de respuestas bioquímicas del 7 al 53% y de respuestas objetivas tumorales del 7 al 20%¹⁶. El interferón alfa, de forma paralela, muestra una tasa de respuestas bioquímicas del 7 al 66% y de respuestas objetivas tumorales del 0 al 25%¹⁶. Al igual que en el caso de la octreotida, su mayor beneficio se basa en la consecución de una alta tasa de estabilizaciones y de control sintomático³⁰.

La combinación de octreotida e interferón mostró una alta tasa de respuestas bioquímicas aun sin obtener respuestas tumorales en los primeros ensayos, lo que apuntó a un posible sinergismo entre ambas sustancias¹⁶, sin embargo, no ha sido confirmado en ulteriores estudios^{31,32}.

Quimioterapia

La sensibilidad de los TNE a la quimioterapia varía según su diferenciación celular y el lugar del tumor primario.

Lectura rápida



El abordaje quirúrgico radical o citorreductor (exéresis superior al 90% del volumen tumoral) es el tratamiento de elección en los tumores neuroendocrinos (TNE) con metástasis hepáticas como única extensión. Se obtiene una supervivencia a 5 años superior al 60% y un buen control de la sintomatología endocrina.

Se dispone de tratamientos ablativos locales no quirúrgicos en los pacientes no candidatos inicialmente a cirugía de las metástasis hepáticas (embolización, quimioembolización, radiofrecuencia). Dichas técnicas pueden aplicarse también con finalidades paliativas.

Existe la posibilidad de trasplante hepático, aunque en la mayoría de las series existe una alta tasa de recurrencias y una alta morbilidad.



Lectura rápida



El principal beneficio de los análogos de la somatostatina e interferón es conseguir altos índices de estabilización neoplásica, y están indicados en pacientes con síndrome hormonal o enfermedad de curso indolente.

La sensibilidad de los TNE a la quimioterapia varía según su diferenciación celular y el lugar del tumor primario. Los tumores carcinoides muestran tasas de respuesta a la quimioterapia modestas y el esquema más establecido es estreptozocina-5-FU. Los tumores neuroendocrinos del páncreas pueden tratarse con estreptozocina-5-FU o adriamicina-5-FU y se consiguen unas tasas de respuesta del 50% aproximadamente. Los carcinomas endocrinos mal diferenciados o anaplásicos muestran altas tasas de respuesta a la quimioterapia basada en la combinación de cisplatino y etopósido, y se consideran el tratamiento de primera línea en este subgrupo tumoral.

Los resultados con radionúclidos en enfermedad metastásica (actualmente en ensayos clínicos fase I y II) son prometedores.

Los tumores carcinoides muestran tasas de respuesta modestas a la quimioterapia. La monoterapia se ha mostrado ineficaz; pese a ello, se han ensayado distintos esquemas de tratamiento combinado y el más habitual ha sido la combinación de estreptozocina con 5-fluorouracilo. En los 4 ensayos fase II publicados se consigue una tasa de respuestas bioquímicas del 0 al 40% y una tasa de respuestas objetivas tumorales del 0 al 21%³³⁻³⁶. En el año 2005, se publicó un ensayo fase II/III en que se comparaba este esquema con adriamicina-5-FU y no se encontraron diferencias en el porcentaje de respuestas ni en la supervivencia global³⁷. Ni la adición de un agente más ni los nuevos fármacos citotóxicos han logrado mejorar las cifras citadas³⁸. Por tanto, este es un abordaje terapéutico que ha de reservarse a situaciones en que otras estrategias han fallado o en que existe una rápida progresión de la enfermedad o síntomas funcionantes no controlables.

Los TNE del páncreas han sido clásicamente definidos como tumores más sensibles a la quimioterapia. Al igual que en los tumores carcinoides, la combinación de estreptozocina con 5-fluorouracilo fue extensamente empleada y considerada como estándar hasta los años noventa. En 1992, Moertel et al³⁹ publican un ensayo en el que se aleatoriza a 105 pacientes a recibir estreptozocina-5-FU o estreptozocina-adriamicina. La tasa de respuestas fue del 45 y el 69%, respectivamente, y el esquema con adriamicina consiguió también una mejor tasa de supervivencia global (1,4 frente a 2,2 años de mediana). Aunque, posteriormente, esta elevada proporción de respuestas no se confirmó^{40,41}, una serie retrospectiva del MD Anderson con el triplete estreptozocina-5-FU-adriamicina obtuvo respuestas cercanas al 40%⁴².

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia se ha ensayado sin mostrar beneficio

respecto a cada estrategia por separado y aumentando notablemente la toxicidad^{43,44}.

Los carcinomas endocrinos mal diferenciados o anaplásicos forman un grupo definido dentro de la clasificación de la OMS del año 2000 (tabla 1). Son tumores que muestran una alta tasa de respuestas (del 42-67%) a la combinación de cisplatino con etopósido y, sin embargo, el tiempo a la progresión es corto^{45,46}. Se considera el tratamiento estándar de primera línea en este subgrupo de tumores.

La resección quirúrgica o las técnicas ablativas locales desempeñan un papel crucial en la enfermedad limitada al hígado. Así, la neoadyuvancia con quimioterapia sería una estrategia plausible sin que, por el momento, existan ensayos aleatorizados que la avalen. Tampoco existe evidencia sobre la adyuvancia tras la cirugía o las técnicas de ablación local. Solamente se ha publicado en un estudio retrospectivo un aumento de la tasa de respuestas y del tiempo a la progresión en los pacientes que recibían quimioterapia respecto a los que no tras oclusión arterial¹⁵.

Radionúclidos

El tratamiento con radionúclidos se basa en la capacidad de las células neuroendocrinas de expresar receptores de somatostatina que ligan moléculas a las que el radionúclido es incorporado.

La experiencia con yodo-131-meta-yodobenzilguanidina (MIBG) en tumores carcinoides es limitada, presenta una respuesta sintomática del 80 al 100% y la respuesta tumoral es del 15-30%⁴⁷⁻⁴⁹.

En el caso de la octreotida, inicialmente se usó el 111-In con bajo índice de respuestas, y fue sustituido por Y90 y Lu177. Actualmente, los estudios se encuentran en ensayos clínicos fase I y II. Los resultados publicados son esperan-

Tabla 1. Clasificación de los tumores neuroendocrinos en función de su anatomía patológica y según los criterios de la OMS, año 2000

Grupo patológico de la OMS	Anatomía patológica
Grupo 1: TNE bien diferenciados	Carcinoide benigno o incierto (Ki-67 < 2% y < 2 mitosis/mm ²)
Grupo 2: carcinomas NE bien diferenciados	Invasividad local, atipias y/o metástasis ganglionares o a distancia (Ki-67 > 2% y > 2 mitosis/mm ²)
Grupo 3: carcinomas NE mal diferenciados	Ki-67 > 15%
Grupo 4: carcinomas mixtos	Endocrinos/exocrinos

NE: neuroendocrino; TNE: tumores neuroendocrinos.

zadores, y se obtiene una respuesta global (incluye enfermedad estable) en el 76% de los casos de pacientes con enfermedad progresiva y del 32% en pacientes con enfermedad estable (no incluye enfermedad estable como respuesta). La duración media de la respuesta es de 18 meses (2-59 meses).

El tratamiento con radionúclidos es una alternativa en los TNE metastásicos, donde consigue una respuesta sintomática en el 75% de los casos y una mejora en la calidad de vida^{50,51}.

Conclusión

Los TNE con diseminación únicamente hepática son candidatos a tratamientos radicales con cirugía completa, citorréductora o ayuda de técnicas de ablación local. Estos tratamientos consiguen aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

En la enfermedad diseminada en múltiples órganos, tanto la cirugía como los tratamientos ablativos locales tienen un destacado papel en la prevención de complicaciones, mejoría de síntomas y aumento de la supervivencia. Además, el abanico terapéutico es amplio con tratamientos biológicos, quimioterapia y radionúclidos.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Skinazi F, Menu Y. Liver metastases of digestive endocrine tumours: natural history and response to medical treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:673-8.
2. Norton JA. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:577-83.
3. Norton JA, Kelly MG. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2003;134:1057-65.
4. Chamberlain RS, Brown KT. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J A Coll Surg.* 2000;190:432-45.
5. Thompson GB, Grant CS. Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery.* 1988;104:1011-7.
6. Touzios JG, Pitt SC. Neuroendocrine hepatic metastases. Does aggressive management improve survival? *Ann Surg.* 2005;241:776-85.
7. Atwell TD, Que FG. Treatment of neuroendocrine cancer metastatic to the liver: the role of ablative techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28:409-21.
8. Sarmiento JM. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:231-42.
9. Que FG, Batts KP. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *A J Surg.* 1995;169:36-43.
10. Sarmiento JM, Grant CS. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery.* 2002;132:976-83.
11. Le Treut YP, Doussset B. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *A 31-*

case French multicentric report. *Ann Surg.* 1997;225:355-64.

12. Pascher A, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:637-48.
13. Modlim IM, Kidd M. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:256-47.
14. Nobin A, Lunderquist A. Evaluation of temporary liver dearterialization and embolization in patients with metastatic carcinoid tumor. *Acta Oncol.* 1989;28:419-24.
15. Moertel CG, McKusick MA. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Annals of Internal Medicine.* 1994;120:302-9.
16. ● Schnirer II, Ajani JA. Carcinoid. A comprehensive review. *Acta Oncol.* 2003;42:672-92.
17. Eriksson BK, Skogseid BM. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer.* 1998;83:2293-301.
18. Ajani JA, Charnsangavej C. Islet cell tumors metastatic to the liver: effective palliation by sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med.* 1988;108:340-4.
19. Ruzniewski P, Roche A. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer.* 1993;71:2624-30.
20. Therasse E, Roche A. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology.* 1993;189:541-7.
21. Perry LJ, Stokes KR. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* 1994;116:1111-6.
22. Kim YH, Carrasco CH. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest.* 1999;17:474-8.
23. Gupta S, Murthy R. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer.* 2005;104:1590-602.
24. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist.* 2001;6:14-23.
25. Berber E, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg.* 2002;26:985-9.
26. Saltz L, Buckley M. Octeotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1993;72:244-8.
27. Arnold R, Creutzfeldt W. Somatostatin analogue octeotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut.* 1996;38:430-8.
28. Creutzfeldt W, Jacobashke U. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon alpha and octeotide. *Acta Oncol.* 1991;30:529-35.
29. ● Oberg K, Caplin M. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004;15:966-73.
30. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:92-7.
31. Faiss S, Bohmig M. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, 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.
32. Arnold R, Klose KJ. Octeotide versus octeotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:761-71.
33. Moertel CG. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials.* 1979;2:327-34.
34. Engstrom PF, Moertel CG. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol.* 1984;2:1255-9.
35. Oberg K, Lundqvist G. Cytotoxic treatment in patients with malignant carcinoid tumors. Response to streptozocin-alone or in combination with 5-FU. *Acta Oncol.* 1987;26:429-32.
36. Oberg K, Lind E. Treatment of malignant carcinoid tumors: a randomized controlled study of streptozocin plus 5-FU and human leukocyte interferon. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25:1475-9.
37. ● Sun W, Catalano P. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbacin in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol.* 2005;23:4897-904.
38. Kulke MH, Enzinger PC. Phase II study of temozolamide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:401-6.

Bibliografía recomendada

Schnirer II, Ajani JA. Carcinoid. A comprehensive review. *Acta Oncol.* 2003;42:672-92.

Revisión detallada del manejo de los tumores carcinoides con especial énfasis en el enfoque terapéutico y análisis de los estudios más importantes a este respecto hasta el año 2003.

Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg.* 2004;187:39-46.

Revisión de las principales series retrospectivas publicadas en torno a los tratamientos quirúrgicos o ablativos locales en las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos (TNE).

Sun W, Catalano P. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbacin in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol.* 2005;23:4897-904.

Ensayo fase II/III en que se compara estreptozocina-5-FU con adriamicina-5-FU en tumores carcinoides. No se encontraron diferencias en el porcentaje de respuestas ni en la supervivencia global.



Bibliografía recomendada

Moertel CG, Lipsitz S. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992;326:519-23.

Ensayo fase III en que se compara estreptozocina-5-FU con adriamicina-5-FU en TNE del páncreas. Este último muestra un esquema con una mayor tasa de respuestas y un aumento en la supervivencia global

Moertel CG, 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;68:227-32.

Ensayo fase II con etopósido-cisplatino, que encuentra una alta tasa de respuestas en tumores pobremente diferenciados de origen gastrointestinal y pancreático. Así mismo, este estudio puso de manifiesto que este régimen de tratamiento era inefectivo para los pacientes con histologías bien diferenciadas.

39. ● Moertel CG, Lipsitz S. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992;326:519-23.
40. McCollum AD, Ryan DP. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. Am J Clin Oncol. 2004;27:458-8.
41. Cheng PN. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. Cancer. 1999;86:944-8.
42. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol. 2004;22:4762-71.
43. Janson ET, Ashlstrom H. Treatment with alpha interferon versus alpha interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. Ann Oncol. 1992;3:635-8.
44. Saltz L, Schwartz G. A phase II trial of alpha-interferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors. Cancer. 1994;74:958-61.
45. ● Moertel CG, 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;68:227-32.
46. Mitry E, Drecreux M. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. Br J Cancer. 1999;81:1351-5.
47. Castellani MR, Seregni E. Role of 131 I-metaiodobenzyl guanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. QJ Nucl Med. 2000;44:77-87.
48. Bomanji JB, Gaze MN. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with 131 I-MIBG therapy. Clinical Oncol. 2003;15:193-8.
49. Sywak MS, McEwan A. 131 I-Metaiodobenzyl guanidine in the management of metastatic midgut carcinoid tumors. World J Surg. 2004;28:1157-62.
50. Pasiaka JL. The palliative role of 131 I -MIBG and 111 In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasm. Surgery. 2004;136:1218-26.
51. Teunissen JJM, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with 177-Lu-DOTA, Tyr3octeotate. J Clin Oncol. 2004;22:2724-9.