

URO

VOL 9 Nº1 JANEIRO/JUNHO 2004



EORTC

Grupo Português Génito - Urinário

CARCINOMA NEUROENDÓCRINO DO RIM. REVISÃO DA LITERATURA A PROPÓSITO DE UM CASO

NEUROENDOCRINE RENAL CARCINOMA. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

*JORGE CABRAL RIBEIRO**, *LEMOUS SOUSA***, *FERNANDO PARDAL-OLIVEIRA****,
*AMÉRICO RIBEIRO DOS SANTOS*****.

Resumo:

Apresenta-se um caso raro de carcinoma neuroendócrino primário do rim.

Num homem de 43 anos, com história de emagrecimento (7 Kg em 8 meses) e desconforto no flanco esquerdo, foi diagnosticado por TAC um quisto complexo (Bosniak IV) de 16cm no rim esquerdo e um nódulo hepático de 5cm. Foi submetido consecutivamente a nefrectomia radical, metastasectomia hepática e quimioterapia sistémica. O exame histológico e imunocitoquímico, da neoplasia renal e de 4 lesões hepáticas isoladas, revelaram características de carcinoma neuroendócrino. Actualmente está assintomático, com recorrência da doença a nível hepático, 36 meses após o diagnóstico. É efectuada uma revisão dos carcinomas renais neuroendócrinos.

Palavras chave: Carcinoma neuroendócrino, tumor renal, carcinóide, pequenas células, fígado, metástase.

Summary:

A rare case of primary neuroendocrine renal carcinoma is reported.

A 43-year-old male patient presented with a 8-month history of weight loss (7kg) and left flank discomfort. A 16 cm complex (Bosniak grade IV) cyst was documented on the left kidney along with a 5cm liver nodule. A left radical nephrectomy, liver metastasectomy and systemic chemotherapy

were performed. The histological and immunohistochemical analysis, of the kidney neoplasm and the 4 hepatic lesions, revealed features of a neuroendocrine carcinoma. The patient is presently asymptomatic with disease recurrence on the liver, 36 months years after diagnosis.

A systematic literature review on neuroendocrine renal carcinomas is presented.

Key words: Neuroendocrine carcinoma, renal tumor, carcinoid, small cell, liver, metastasis

Introdução

As neoplasias malignas do rim representam cerca de 2-3% de todas as neoplasias do organismo. Os tumores neuroendócrinos, assim denominados por exprimirem simultaneamente características (citológicas, estruturais e imunocitoquímicas) de origem epitelial e neuroendócrina, encontram-se entre as neoplasias renais mais raras.

As neoplasias neuroendócrinas são um grupo heterogéneo de tumores, com comportamento histológico e biológico variável, num espectro contínuo desde o tumor neuroendócrino bem diferenciado (vulgo carcinóide) até ao carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (carcinoma de células pequenas).

Adicionamos um caso clínico de carcinoma neuroendócrino primário do rim e efectuamos uma revisão bibliográfica sistemática, com base na Medline, sobre este tipo raro de neoplasias.

SERVIÇO DE UROLOGIA HOSPITAL DE SÃO MARCOS BRAGA, PORTUGAL

*INTERNO COMPLEMENTAR UROLOGIA **ASSISTENTE HOSPITALAR DE UROLOGIA

*** CHEFE DE SERVIÇO E DIRECTOR DO SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA ****CHEFE SERVIÇO E DIRECTOR DO SERVIÇO DE UROLOGIA

Caso Clínico

Em Ago/00 foi observado um doente do sexo masculino de 43 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes, por emagrecimento (7/8kg), enfartamento pós prandial e sensação de desconforto/peso no epigastro/flanco esquerdo com 8 meses de evolução.

A ecografia abdominal revelou uma imagem quística de paredes espessas com 16,5 cm no hipocôndrio/epigastro, não esclarecendo origem renal

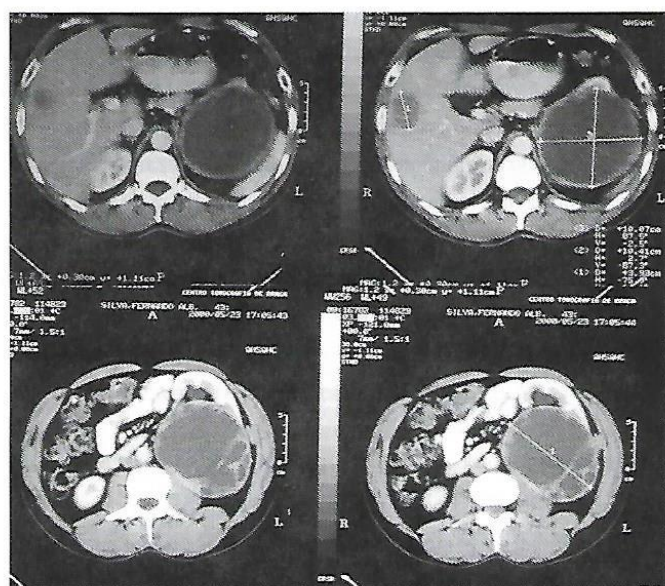


FIG 1 – TAC ABDOMINAL – QUISTO COMPLEXO NA FACE POSTERIOR DO RIM ESQUERDO E NÓDULO HEPÁTICO INTERPRETADO COMO HEMANGIOMA.

ou pancreática, e lesão hiperecogénica no fígado. Estas alterações foram caracterizadas pela TAC abdominal como quisto complexo (Bosniak classe IV) na vertente posterior do rim esquerdo e nódulo hepático com 5cm de diâmetro, interpretado como um hemangioma (fig.1). Os dados analíticos relativos a hemograma, função renal, função hepática e marcadores tumorais (CEA, Ca19,9 e alfa-fetoproteína) estavam dentro de valores normais.

Foi submetido a nefrectomia radical em Set/00. A peça operatória de 1390gr (19x13x9cm) revelou rim com superfície de corte quase totalmente ocupada por neoplasia de 15,5cm de diâmetro, revestida por cápsula espessa, com extensa cavitação central e de conteúdo hemático, sendo apenas constituída na periferia por tecidos esbranquiçados e compactos com espessura máxima de 2cm.

O exame histológico revelou carcinoma de padrão cordonal predominante em torno de uma trama densa de vasos capilares. A atipia citológica e o pleomorfismo eram mínimos e o índice mitótico era baixo. A neoplasia apresentava necrose central extensa, infiltrava a cápsula renal (sem a ultrapassar) e tinha imagens de invasão vascular venosa. Foi isolado um gânglio linfático hilar metastizado. A veia e artéria renais não estavam envolvidas.

Foi efectuado estudo imunocitoquímico, observou-se positividade difusa para CD57/Leu7, enolase específica de neurónio (NSE) mono e policlonal, sinaptofisina e positividade focal para cromogranina A,

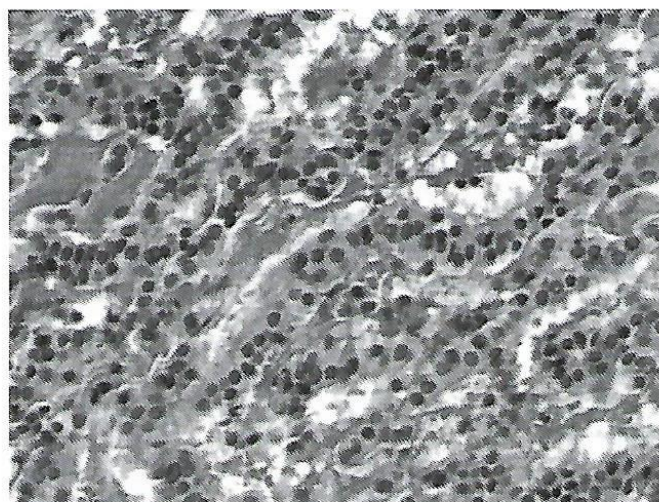


FIG 2 – AS CÉLULAS NEOPLÁSICAS ORGANIZAM-SE EM TRABÉCULAS EM TORNO DE UMA TRAMA DE VASOS CAPILARES. A ATIPIA CITOLÓGICA E O PLEOMORFISMO CELULAR SÃO MÍNIMOS. (HE 200X)

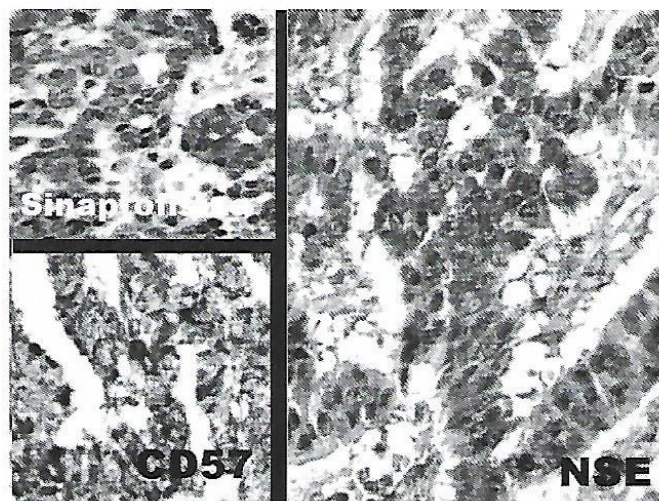


FIG 3 – IMUNOCITOQUÍMICA – EXPRESSÃO DIFUSA PARA CD57, SINAPTOFISINA E NSE (STREPTABC-PEROXIDASE, 200X)

permitindo a classificação como carcinoma neuroendócrino do rim (figs. 2-3). pT2N1Mx (TNM1997).

A cintigrafia óssea não apresentava alterações sugestivas de metástases e os doseamentos dos marcadores neuroendócrinos pós operatórios disponíveis estavam dentro de parâmetros normais (ácido 5-hidroxiindolacético urinário e gastrina sérica).

A TAC abdominal pós-operatória documentou a presença de lesão focal hepática com 6 cm nos segmentos V/VI, sólida e heterogénea, com halo hiperdenso traduzindo provável lesão secundária. Esta hipótese foi confirmada por RMN abdominal, cujos cortes mostravam lesão nodular bem limitada por pseudocápsula, com médio sinal em T1 e hipersinal e heterogeneidade de sinal em T2, sugestiva de lesão secundária (fig. 4).

O doente foi submetido a laparotomia exploradora em Jan/01 realizando-se segmentectomia V/VI. A ecografia hepática intraoperatória documen-

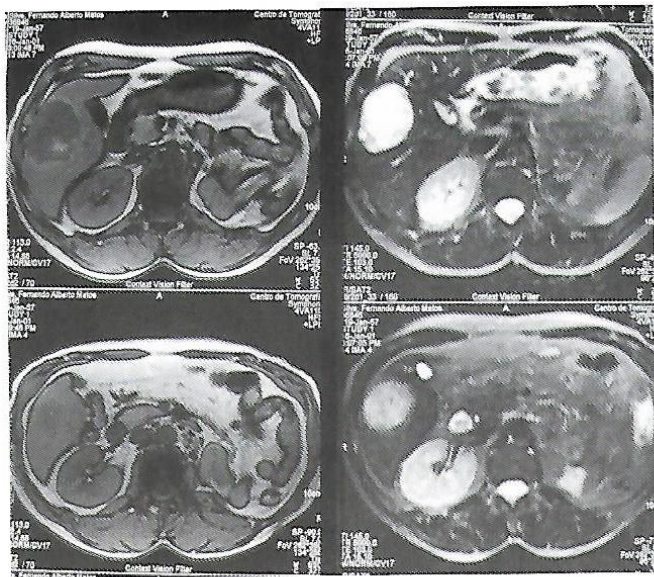


FIG 4 – RMN ABDOMINAL – IMAGEM NODULAR NO SEGMENTO VI DO FÍGADO COM SINAL MÉDIO EM T1 E HIPERSINAL EM T2 LIMITADA POR PSEUDOCÁPSULA SUGESTIVA DE LESÃO SECUNDÁRIA.

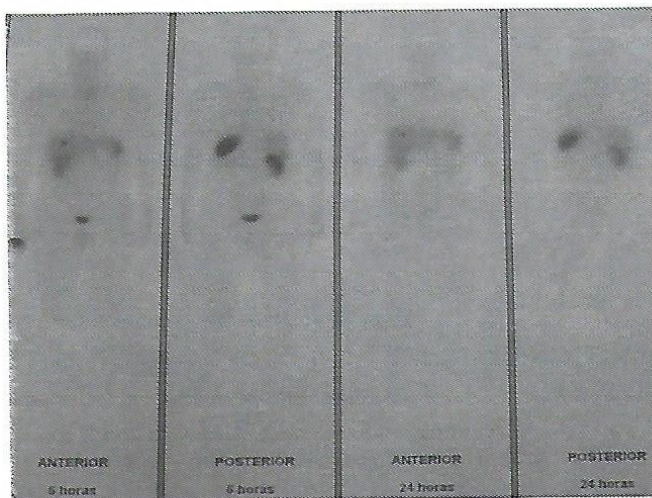


FIG 5 – CINTIGRAFIA COM ¹¹¹IN – OCTREOTÍDEO – FOCOS HEPÁTICOS NO LOBO DIREITO COM EXPRESSÃO INTENSA PARA RECEPTORES DA SOMATOSTATINA.

tou 3 lesões adicionais, infracentimétricas, nos segmentos II e III, que foram removidas. O exame histológico confirmou metástases do carcinoma neuroendócrino previamente diagnosticado-T2N1M1 (TNM 1997). O caso foi apresentado em reunião de Grupo Oncológico decidindo-se efectuar quimioterapia adjuvante. Entre Fev/01 e Jul/01 efectuou 6 ciclos de quimioterapia com cisplatíneo 75mg D2-3 (DT-7,875gr) e etoposídeo 230mg D1-3 (DT-37,95gr) com boa tolerância. Verificou-se recuperação do peso, ficando assintomático e sem evidência de doença até Ago/02, altura em que se detectou ecograficamente uma pequena formação hipocogénea com 15mm no lobo direito do fígado. Apresentava igualmente elevação ligeira das transaminases hepáticas (TGO - 71U/L (<44) e TGP- 114U/L (<34)).

Foram solicitados novos exames que o doente só realizou em Dez/02. A cintigrafia óssea manteve-se sem alterações. Os valores analíticos solicitados não revelaram alterações, nomeadamente da função hepática (normalizou sem qualquer tratamento), função renal e doseamentos de marcadores neuroendócrinos (gastrina, 5-HIAA).

A TAC toracoabdominal (Dez/02) documentou a presença de quatro áreas nodulares com densidade levemente aumentada, duas no segmento VIII, medindo 20 e 6 mm, e duas no segmento VI com 18 e 5 mm sugestivas de recorrência neoplásica. Não revelou a presença de adenomegalias ou outras alterações abdominais ou pulmonares.

O doente foi apresentado novamente em reunião de Grupo Oncológico, colocando-se a hipótese de ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência ou novo ciclo de quimioterapia. Foi decidido realizar vigilância da evolução das lesões com intuito de, no futuro, realizar o tratamento cirúrgico das metástases.

Mantém-se em vigilância em consulta externa, assintomático, com evidência de doença hepática aos 36 meses de diagnóstico (fig 5).

Discussão:

Os carcinomas neuroendócrinos (CNE) podem ocorrer em qualquer localização. As neoplasias neuroendócrinas foram descritas, há mais de 115 anos, por Lubarsch, ao caracterizar múltiplos pequenos tumores localizados no íleon terminal. Estas neoplasias foram denominadas anos mais tarde por Oberndorfer de carcinóides (da palavra germânica *Karzinoid*), nomenclatura que ainda hoje é frequentemente utilizada para descrever certos tipos destes tumores¹. São neoplasias que afectam sobretudo os sistemas digestivo e respiratório, onde se pensa terem origem nas células enterocromafins da mucosa gastrointestinal ou nas células de Kulchitsky da mucosa brônquica, sendo raramente observadas noutras localizações (árvore biliar, fígado, pâncreas, tireóide e paratiroide, pele e tracto geniturinário)^{1,2}.

Têm sido colocadas várias hipóteses para justificar a sua histogénese no rim. Podem ter origem em células pluripotências primitivas que sofrem diferenciação neuroendócrina através da activação de oncogenes; derivar de células ectópicas da crista neural (sistema APUD) (ainda não identificadas no rim); células neuroendócrinas associadas a alterações metaplásicas do urotélio pielocalicial (casos de CNE com associação urotelial); derivar de restos da crista neural envolvidos pelo metanefros (p. ex. em rins em ferradura); ou em associação com transformação teratomatosa.^{2,3,4,5}

A histologia da maioria CNE é característica⁶. São formados por células que se dispõem em áreas sólidas, trabeculares ou glandulares de células bem diferenciadas que podem formar pseudorosetas ou estruturas tubulo-acinares. Na maioria dos casos esta disposição celular típica é suficiente para um diagnóstico, no entanto e geralmente, o diagnóstico necessita ser confirmado com recurso a técnicas de coloração para identificação de grânulos neuroendócrinos (Grimelius – grânulos argirófilos ou Fontana-Masson – grânulos argentafins) ou marcações imunohistoquímicas para

marcadores neuroendócrinos (cromogranina A, sinaptofisina, *Neuron Specific Enolase*-NSE, CD57/leu7, bombesina, etc.). Adicionalmente, pode recorrer-se a marcações específicas para determinação de certos tipos de hormonas (glucagon, VIP etc) ou com a visualização dos grânulos neurosecretórios por microscopia electrónica. Embora a marcação tecidual possa ser positiva para certas hormonas (somatostatina, gastrina, serotonina, etc) a denominação de síndrome neuroendócrina só é atribuída com base na determinação hormonal sérica (elevada) e repercussão biológica (síndrome carcinóide, Cushing, etc).

Na recente classificação, os tumores neuroendócrinos foram divididos em tumor neuroendócrino/carcinóide, carcinoma neuroendócrino bem diferenciado/carcinóide atípico e carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (ou de células pequenas).⁶

Alguns tumores neuroendócrinos bem diferenciados demonstram atípica celular e estrutural intermédia entre os carcinóides típicos e os CNE bem diferenciados tendo sido, anteriormente, denominados *carcinóides atípicos*. As características distintivas destes tumores são grandes agregados celulares, grandes trabéculas com *crowding* e distribuição irregular do núcleo hiper cromático, ou núcleo vesicular, com nucléolos proeminentes com cromatina irregular em grumos, ocasionais mitoses atípicas, focos de necrose e marcação neuroendócrina. Contudo, estes tumores apresentam comportamento biológico sobreponível aos carcinomas bem diferenciados pelo que, em termos de classificação se englobam nestes últimos.

Os carcinomas de células pequenas (CCP) podem ser divididos em termos morfológicos em três tipos: o tipo *Oat cell* constituído por células pequenas arredondadas com dimensões até duas vezes as dos linfócitos, de núcleo picnótico oval ou arredondado, nucléolo ausente ou pouco evidente e citoplasma escasso; o tipo células intermédias cujas células são maiores, fusiformes, poligonais e com mais citoplasma; e o tipo celular *combinado*, constituído por áreas de CPC a que se associam áreas de carcinomas de outra histologia (p. ex. urotelial). Os CPC frequentemente possuem extensas áreas de necrose, um índice mitótico elevado e por vezes ocorre a deposição vascular de ADN (fenómeno Azzopardi)⁷. A esta subdivisão morfológica não corresponde variação significativa do comportamento biológico.

A necessidade de correlação clinicopatológica levou à estratificação destes tumores em tumores neuroendócrinos (TNE) (que inclui a maior parte dos carcinóides) (de comportamento quase invariavelmente benigno), CNE de baixo grau (inclui os carcinóides atípicos e a maior parte dos CNE bem diferenciados) e CNE de alto grau (inclui os carcinomas de células pequenas). Para essa estratificação recorreu-se a dados histológicos (morfologia e atipia celular, dimensão e localização da neoplasia, invasão local ou angioinvasão, índice mitótico e proliferativo e metastização ao diagnóstico ou no seguimento), existindo estudos que incluem a percentagem e intensidade de marcação para os marcadores neuroendócrinos e a expressão de marcadores de proliferação celular (Ki57/MIB-1).⁶

Helpap e cols, utilizando os critérios acima expostos, estudou 46 CPC da bexiga e próstata e verificou que 44 apresentavam critérios de CNE de

alto grau. Os dois restantes foram classificados como CNE-baixo grau e nenhum como TNE. Esta subdivisão é importante para a definição das estratégias terapêuticas (cirúrgicas ou quimioterápicas) pelo que conclui ser importante a definição do comportamento biológico previamente à instituição da terapêutica.⁸

Realizamos uma pesquisa com base na Medline sobre CNE do rim e, apesar dos critérios acima referidos, a maioria dos trabalhos mantêm as denominações de carcinóide do rim e carcinoma de pequenas células do rim.

O tracto gastrointestinal e o pulmão constituem a localização de mais de 95% dos CNE-carcinóides. Ocasionalmente descritos ao nível da árvore biliar, fígado e pâncreas, raramente são reportados a nível do tracto geniturinário. Neste e, por ordem decrescente, estão descritos casos envolvendo o ovário, o testículo, o rim e casos esporádicos na bexiga, uretra, pelve renal, uretér.^{1,9}

Resnick, em 1966, descreveu o primeiro caso de CNE-carcinóide numa doente de 43 anos com uma massa de 10 cm ao nível do rim direito, cuja apresentação foi de síndrome carcinóide (*flushing*). Não desenvolveu, doença metastática nos 7 meses de seguimento efectuado.¹⁰ Desde esta descrição inicial conseguimos recolher 50 CNE-carcinóides (inclui o presente caso), a maioria em relatos isolados (quadro 1).^{2,5,9,45} A idade média de diagnóstico foi de 49,2 anos (13-83 anos). Envolve ligeiramente mais doentes do sexo feminino (1,3:1). A sintomatologia mais comum foi a dor abdominal ou no flanco seguida da hematuria e da massa abdominal. Esta sintomatologia está directamente correlacionada com as grandes dimensões da neoplasia ao diagnóstico (média 8,5cm – 2/30cm). Sintomas relacionados com a produção hormonal foram documentados em seis casos (síndrome carcinóide, Vipoma, Cushing, glucagonoma).^{2,10-14} Os diagnósticos incidentais ocorreram em aproximadamente 20% dos casos. Quatro casos associaram-se a teratoma.^{5,15-17} Um caso envolveu a pélvis renal e o diagnóstico foi efectuado por citologia urinária.¹⁸

Nove dos CNE-carcinóides descritos (17,7%) envolvem rins em ferradura.^{3-5,19-23} A malformação de rins em ferradura, com uma incidência de 1:400, além de um risco acrescido de desenvolver tumor de Wilms e de carcinoma urotelial apresenta um risco acrescido de CNE-carcinóide. Bégin e cols. calcularam o risco relativo 82 vezes superior de um CNE-carcinóide envolver um rim em ferradura.⁴ A apresentação clínica dos CNE-carcinóides em rins em ferradura não difere dos restantes (dor abdominal/flanco na maioria dos casos). Seis eram sintomáticos ao diagnóstico, mas em nenhum se verificou síndrome hormonal. São mais uma vez lesões de grandes dimensões (2-10cm), sem aparente predominância de sexo (5M:4H) e com uma média de idades de 50,5 anos (23-79). Embora Krishnan e Bégin comentem a possibilidade de um comportamento mais indolente e benigno dos CNE-carcinóides em rins em ferradura, pensamos que talvez esta menor incidência de metastização seja um problema de amostragem, pois existem já dois casos de metastização confirmados.^{3,4} Kurl e cols descreveram um caso que desenvolveu multimetastização hepática aos 24 meses de seguimento. Este doente foi submetido a esclerose

QUADRO 1 - RESUMO DOS CASOS RELATADOS DE CNE-CARCINÓIDES PRIMÁRIOS DO RIM

N	REFERÊNCIA	IDADE-SEXO	APRESENTAÇÃO	LOCALIZ	DIMENSÕES	METS. DIAG.	MET. SEGUIMENTO	TRATAMENTOS	RESULTADO-
1	RASLAN WF e cols. ¹	63 - M	Incidental	E	6x5x3,5		Hep (84m)	Nef. + metastasectomia Hep	SED-96
2		40 - M	Desconforto abdominal	D	5x4,5x3,5			Nef.	SED-36
3		49 - F	Hematuria	E	6	GG, Hep	Hep, Pul, Osso	Nef.+QT	Morto-28
4		52 - F	Sdr.Carcinoide	D	8	Hep	Hep, Pul, Osso	Nef. + metastasectomia Hep +Qembol. Hep. + QT	Morto-6
5		62 - M	Hematuria	D	4	GG+Osso?		Nef.	VCD-2
6	Kirshnan B e cols. ³	48 - M	Incidental	REF	6			Istmectomia	SED-24
7	Bégin LR e cols. ⁴	43 - M	Dortesticular	REF	7x3,5x3,2			Nef	SED-20
8	Lodding P e cols. ⁵	23 - M	Dor abdominal	REF	2			Nef.	SED-36
9	Sahin A e cols. ⁹	33 - F	Dor flanco	D	3,5x3			Nef.	SED-5
10	Resnick ME e cols. ¹⁰	43 - F	Sdr.Carcinoide	D	10x7			Nef.	SED-7
11	Hamilton I e cols. ¹¹	64 - F	diarreia(vipoma)	E	?			?	Morto-0
12	Hamilton J e cols. ¹¹	44 - F	Glucagonoma	D	7			?	SED-?
13	Hannah J e cols. ¹³	13 - F	Sdr. Cushing(ACTH)	E	4x3x2			Nef.	SED-6
14	Mouloupoulos A e cols. ¹⁴	53 - F	Flushing/diarreia	D	3x2,5x2	Hep	Hep + GG+RimHep.	Qembol + Ocitricideo	VCD-1
15	Fetissov F e cols. ¹⁵	65 - M	Febre/massa/pionefose	REF	2			Nef.	SED-?
16	Kojiro M e cols. ¹⁶	40 - M	Massa/dor abdominal	E	17x16			Nef.	SED-?
17	Yoo J e cols. ¹⁷	30 - F	Dor abdominal/hematuria/febre	E	3,5			Nef.	SED-3
18	Rubrick B e cols. ¹⁸	42 - M	Dor abdominal/hematuria	D	5x3x3	GG		Nef.	SED-84
19	Kurl S e cols. ¹⁹	62 - F	Dor lombar/hematuria	REF	9x5x5		Hep.	Istmectomia+ PET + QT	VCD-24
20	Isobe IH e cols. ²⁰	51 - F	Incidental	REF	?	GG		Nef.	SED-36
21	van den Berg E e cols. ²¹	55 - F	Incidental	REF	5			Istmectomia	SED-36
22	Machet MC e cols. ²²	73 - F	Dor abdominal	REF	5			Istmectomia+ Nef.parcial	SED-36
23	Accoccia A e cols. ²³	23 - F	Dor hipogástrica/hematuria	REF	10x7			Nef.	SED-36
24	Gunes A e cols. ²⁴	68 - M	Dor lombar	D	11x9x7,5	GG+Ext local	GG	Nef.+ Exérese de veia cava envolvida	VCD-126
25	Toker C ²⁵	64 - F	Toker C ²⁵	E	?			?	SED-84

QUADRO 1 - RESUMO DOS CASOS RELATADOS DE CNE-CARCINÓIDES PRIMÁRIOS DO RIM (cont da pág. anterior)

N	REFERÊNCIA	IDADE-SEXO	APRESENTAÇÃO	LOCALIZ	DIMENSÕES	METS. DIAG.	MET. SEGUIMENTO	TRATAMENTOS	RESULTADO-
26	Stahl Sidhu / Ghazi	61 - M	Incidental	E	16x9x9	GG(5),Osso?	GG	Nef.	VCD-20
27	²⁶ McDonald EC e	20 - M	?	E	30x17x10	GG	GG	?	SED-12
28	cols. ²⁷ Zak FG e cols. ²⁸	32 - F	?	D	14x10x8			?	SED-48
29		65 - F	?	D	?	Osso		?	VCD-36
30	Caulley JE e cols. ²⁹	67 - M	Incidental	E	10	GG	Hep.	Nef.	Morto-24
31	McKeown DK e cols. ³⁰	33 - M	Hematuria	D	5			Nef.	SED-36
32	Juma S e cols. ³¹	50 - F	?	?	5,5x3x2			Nef.	SED-24
33	Unger/ Shlssel ³²	34 - M	Cólica/hematuria	D	18x13x13	GG		Nef.	SED-12
34	Huetner PC e cols. ³³	54 - M	Dor flanco	D	12,5x11x9			Nef.	SED-48
35	Molinié V e cols. ³⁴	57 - F	?	?	?			?	?
36	Goldblum and Loyd ³⁵	36 - M	Dor lombar /massa	D	8,5x7,5x7,5	Hep+GG		?	VCD-15
37	Masera A e cols. ³⁶	40 - M	Dor flanco/hematuria	E	9x8	Hep		Nef.	VCD-24
38	Muthupiel MN ³⁷	30 - F	?	D	?			?	?
39	McCaffrey JA e cols. ³⁸	67 - F	Febre/ dor lombar	D	12x9	GG (1)	Hep, Loça rim	Nef.	VCD-40
40		55 - M	Hematuria	E	?	Hep	Hep	Nef. + Qembol. Hep	VCD-33
41		66 - M	Massa	D	21x13	Hep + Retroper.	Hep	Nef. + biópsia Hep	VCD-36
42	Maeda S e cols. ³⁹	44 - F	Incidental	D	3x3			Nef.	SED-5
43	Villaplana GH e cols. ⁴⁰	48 - F	Dor abdominal	E	?			Nef.	SED-?
44	Takeshima Y e cols. ⁴¹	66 - F	?	?	10x10x9			Nef.	?
45	Moukassa D e cols. ⁴²	35 - M	?	?	?	?		Nef. + QT	Morto-6
46		75 - F	?	?	?	?		Nef. + QT	Morto-5
47	Gurley SD e cols. ⁴³	43 - F	dor abdominal	D	4,3	Hep, Extrarenal	Hep	NEF	VCD-?
48	Kubota Y e cols. ⁴³	54 - F	Dor abdominal/obstipação	E	3x3	GG		Nef.	SED - 13
49	Chen Y e cols. ⁴⁴	83 - F	Incidental	E	2x1x1			Nef. Parcial	SED-30
50	Presente caso	43 - M	Desconforto abdominal	E	1,5,5	Hep	Hep+ GG	Nef. + metastasectomia Hep + QT	VCD-36

LEGENDA: SDR.- SÍNDROME; REF - RIM EM FERRADURA; HEP-HEPÁTICA; GG -GANGLIONAR; PUL.- PULMONAR; RETROPER- RETROPERITONEU; NEF- NEFRECTOMIA RADICAL; QT - QUIMIOTERAPIA; QEMBOL- QUIMIOEMBOLIZAÇÃO; PET-ESCLEROSE PERCUTÂNEA; VCD - VIVO COM EVIDÊNCIA DE DOENÇA; VCD - VIVO COM EVIDÊNCIA DE DOENÇA; SED-SEM EVIDÊNCIA DE DOENÇA

percutânea das metástases e ciclo de quimioterapia (não especificada), encontrando-se vivo aos três anos de diagnóstico.¹⁹ Isobe e cols descreveram um caso que, o doente apesar de à data do diagnóstico apresentar doença ganglionar, submetido a nefrectomia radical, estava sem evidência de recorrência aos 3 anos.²⁰ No entanto não foram relatadas mortes nestes doentes (seguimentos entre 20 e 36 meses).

Gunes e cols relataram o caso com maior evolução de carcinóide renal até à data (10,5 anos). Tratou-se de um caso detectado por TAC (massa ao nível do rim direito com uma adenomegalia para-cava), que por ter recusado cirurgia foi perdido de seguimento. Dez anos depois foi novamente observado por estar sintomático (dor no flanco e obstipação). Foi submetido a nefrectomia, linfadenectomia e ressecção de segmento de veia cava afectado por CNE-carcinóide. À data do relato apresentava recorrência linfática da neoplasia seis meses após cirurgia.²⁴

Uma das dificuldades na caracterização desta doença é o facto da maioria dos relatos serem precoces incluindo seguimentos pequenos ou por vezes desconhecidos. Aquando da apresentação clínica, a doença estava disseminada em 20 doentes (39,2%). As localizações mais frequentes das metástases foram os gânglios linfáticos (14 doentes), fígado (9 doentes) e osso (3 doentes). Em 28% dos doentes verificou-se a recorrência da doença durante o seguimento. Os locais mais frequentes da recorrência foram a nível hepático (11 casos), ganglionar (5 casos), ósseo e pulmonar (2 casos cada). Para tratamento da doença metastática vários tratamentos foram aplicados como a cirurgia (metastastectomia, esclerose percutânea e quimioembolização hepáticas) e a quimioterapia (esta última com fracos resultados²). Pelo menos 6 (11,8%) doentes faleceram da doença e 13 apresentavam doença quando reportados. Vinte e três doentes (45%) estavam sem evidência de doença com seguimentos de 3 a 84 meses (média 30 meses). O seguimento médio global efectuado foi 29,4 meses (0-126) (n=42 doentes).

A sobrevida global dos CNE-carcinóides (calculada com os doentes em que é conhecido o seguimento e pelo método de Kaplan-Meier) foi de 81,7% aos 36 meses (quadro 2).

Os carcinóides e grande parte dos CNE bem diferenciados são tumores de

crescimento lento, pelo que o tratamento cirúrgico da doença primária e da metastática (mesmo quando múltipla e com intuito citorrredutor) oferece vantagens sintomáticas (p.ex. nos CNE com produção hormonal) e de sobrevida.^{2,59}

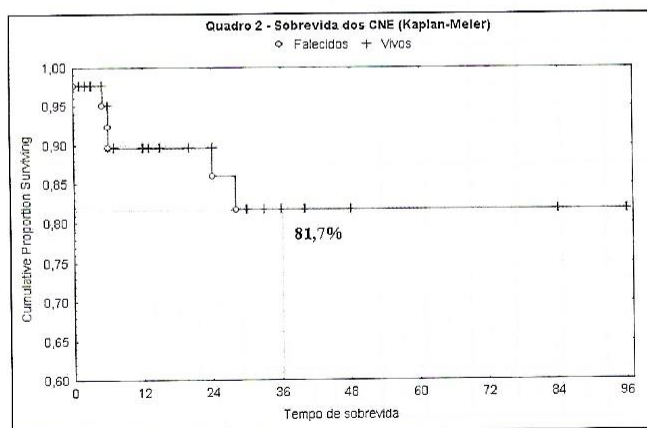
Os CNE com morfologia de células pequenas com afectação renal ainda são menos frequentes. Este tipo de neoplasias é frequente no pulmão onde correspondem a 10 a 20% do total dos carcinomas pulmonares.⁴⁶ A localização extrapulmonar é rara (2,5% do total). Calcula-se que sejam diagnosticados por ano nos Estados Unidos da América cerca de 1000 casos a nível extrapulmonar, uma incidência de 0,1 a 0,4%.⁴⁷

Estes ocorrem por ordem decrescente ao nível do tracto gastrointestinal, cervical (ouvido, nariz e garganta) e tracto geniturinário. Galanis e cols numa das maiores séries de CCP extrapulmonares (81 casos) apenas 15% afectavam o tracto geniturinário (bexiga, próstata e pénis) e não incluía nenhum caso do rim.⁴⁸ A nível geniturinário, a bexiga é a localização mais frequente, seguida pela próstata e do rim. Casos esporádicos foram relatados ao nível do uretér, uretra e pénis.

O primeiro caso de CCP renal foi descrito por Capella, em 1984, numa mulher de 68 anos que faleceu no pós-operatório. A neoplasia era volumosa (12 cm de diâmetro) e envolvia, à data do diagnóstico, os gânglios linfáticos regionais.⁴⁹ Desde então, casos esporádicos têm sido adicionados, por vezes em séries de dois ou três casos, constituindo actualmente pouco mais de vinte os casos descritos.^{46,47,49-54}

Majhail e cols.⁴⁷ efectuaram uma revisão da bibliografia e identificaram 22 CCP renais (incluíram 5 casos de origem na pelve renal e com associação de componente urotelial). A idade média à data do diagnóstico foi de 62 anos (22-83) com uma predominância do sexo feminino (3,4:1). Estes tumores apresentam-se de forma sintomática, usualmente de curta duração (média 1,5 meses), com dor lombar ou abdominal (70%), hematúria (45%), massa no flanco (15%) e emagrecimento (10%). A tríada de Virchow foi rara (2 casos). Embora a produção de substâncias biologicamente activas seja uma das características ocasionais dos CCP pulmonares, estes sindromas foram apenas ocasionalmente descritos nos CCP geniturinários (4 casos bexiga) e nenhum ao nível renal. A duração média de sintomas não ultrapassou o mês e meio. Não apresenta predilecção de lateralidade ou localização no rim e são tumores volumosos com diâmetro médio de 11 cm (4-19 cm).

Os autores estratificaram os doentes em dois grupos: os de doença localizada (tumores limitados ao rim ou com extensão local - para gordura perirenal, supra-renal, vasos ou gânglios regionais (hilares, paraorticos ou paracava)), e os de doença avançada que seriam os com envolvimento para além do referido (i. e. doença metastática ou envolvimento linfático mais extenso). À data do diagnóstico foi identificada metastização em 32% dos casos, sendo as metástases ósseas a mais frequente. Em 72% dos doentes foi documentado envolvimento locoregional pela doença. Doença avançada afectava cerca de metade dos casos. A cirurgia e a quimioterapia sistémica foram as modalidades terapêuticas mais utilizadas.



A sobrevida média não ultrapassou os 8 meses (1-101). Apenas 4 doentes se encontravam vivos e sem evidência de doença após 6,18,27 e 101 meses. Quatro doentes estavam vivos mas com doença aos 5,16,20 e 33 meses. Treze doentes tinham falecido.

A sobrevida variou entre 5 meses para os doentes submetidos apenas a nefrectomia e 10,5 meses para os doentes tratados com quimioterapia e cirurgia. Vários esquemas de quimioterapia foram utilizados (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino, etoposídeo, carboplatino, metotrexato, etc). Os doentes que receberam quimioterapia à base de cisplatino foram os que tiveram maior ganho de sobrevida (média de 20 meses). Esta diferença foi significativa ($p=0,02$) quando comparada com esquemas sem cisplatino.

Estes dados estão de acordo com o que Mackey e cols. referiram na sua revisão sobre tratamento dos CCP geniturinários.⁵⁵ Nesta série de 180 CCP geniturinários (apenas 8 do rim e a maioria da bexiga e próstata) o prognóstico foi correlacionado com o estágio da doença e os factores que melhoraram a sobrevida foram a possibilidade de cirurgia radical e a utilização de quimioterapia à base de cisplatino.

Na série de Majhail, o doente com maior sobrevida (101 meses) foi apenas tratado com quimioterapia sistémica.

No entanto, Chuang e cols. reportaram o caso de uma mulher de 35 anos com doença localmente avançada mas sem evidência de metástases ao diagnóstico que, apesar de ter efectuado quimioterapia (ciclofosfamida, epidoxorubicina e vincristina), desenvolveu metastização pulmonar extensa vindo a falecer aos nove meses de diagnóstico. A partir de uma avaliação imunohistoquímica, de microscopia electrónica imuno fluorescência/citometria de fluxo, citogenética e um ensaio de resistência aos quimioterápicos, foi caracterizada a primeira linha celular de CCP renal (*Small Cell Renal Carcinoma-1? SCRC-1*). O resultado de resistência aos quimioterápicos foi de baixa resistência a ciclofosfamida, doxorubicina, gemcitabina e mitomicina C e alta resistência ao cisplatino. A identificação desta linha celular pode servir para posteriores estudos biológicos e histológicos de forma a determinar quais os CCP que melhor responderão e a que esquemas de quimioterapia.⁵¹

O papel importante da cirurgia foi recentemente reforçado por Lara e cols. Estes autores relataram um CPC renal num homem de 76 anos cuja apresentação foi de emagrecimento, astenia, hematúria e massa abdominal. Era uma neoplasia volumosa com 17 cm envolvendo a gordura retroperitoneal. A exérese foi considerada completa e o doente encontrava-se sem evidência de doença após quatro anos.⁵²

Os CNE geniturinários são raros, pelo que o seu diagnóstico deve excluir a presença de neoplasia nas localizações mais frequentes (i.e. tracto gastrintestinal e pulmão). Tal e cols. reportaram recentemente um carcinóide pulmonar metastizado para o rim.⁵⁷ Assim, está indicada a realização de uma reavaliação clínica e imagiológica através de exames complementares, tais como a endoscopia digestiva (alta e baixa), estudo contrastado do tubo digestivo, TAC torácico e/ou abdominal, doseamentos hormonais séricos

(serotonina, gastrina, etc) e urinários (ácido 5-HIA), etc.

A constatação de que a maioria dos tumores neuroendócrinos exprimiam receptores para a somatostatina permitiu a evolução quer nas técnicas de avaliação e diagnóstico, quer no tratamento destes tumores. A avaliação imagiológica dos CNE pode ser auxiliada com a utilização da cintigrafia para os receptores da somatostatina (*Octreoscan*) que é altamente sensível na detecção dos CNE (sensibilidade de 80 a 89%). A avaliação cintigrafica complementa o estudo destes tumores pois permite esclarecer melhor a origem primária metastática da doença, demonstrar o estado de funcionamento do tumor, seguir a resposta ao tratamento (quimioterapia, análogos somatostatina, radioterapia-*vide infra*) e monitorizar e diagnosticar possíveis recorrências.^{38,58,59}

Protocolos terapêuticos são difíceis de definir face ao reduzido número de doentes e à elevada variedade de atitudes terapêuticas utilizadas (cirurgia, radioterapia, diversos esquemas de quimioterapia).

A evolução na investigação e tratamento dos CNE gastrintestinais (muito frequentes) pode abrir novas perspectivas terapêuticas a utilizar nos nossos doentes, tais como:

A somatostatina é um tetradecapeptídeo produzido pelo hipotálamo e que exerce uma acção inibidora e antiproliferativa sobre uma multiplicidade de órgãos e sistemas (através de receptores tipo 2 e 5). Este conhecimento conduziu à procura de análogos (octreotídeo, lanreotídeo, vapreotídeo) para utilização terapêutica nos CNE. A utilização destes compostos tornou-se a terapêutica de primeira linha para os CNE com sintomas produtivos, apresentando uma taxa de estabilização do crescimento na ordem dos 36-70%.

A produção de agentes quimioterápicos como a doxorubicina ou a 2-pirrolinodoxirubicina ligada a análogo da somatostatina (agentes híbridos) com a possibilidade de ligação específico às células dos CNE (possuidoras de RR da somatostatina) poder ser utilizada para quimioterapia dirigida.⁵⁷

A utilização de análogos da somatostatina ligada a radiofarmacos capazes de libertar doses elevadas de radiação localizada (Y-90, In-111, Rhenium-188) estão em fase de investigação e poderão fornecer armas terapêuticas adicionais.^{60,61}

O interferão alfa exibe igualmente uma actividade antiproliferativa e com utilidade bem comprovada no tratamento do linfoma e do carcinoma de células renais. Vários autores têm aplicado o INF no tratamento de CNE gastrintestinais com resultados promissores quer no controlo dos sintomas produtivos (respostas bioquímicas nos síndromes carcinóides) quer em termos de respostas com regressão tumoral.⁶²

Conclusão:

Os carcinomas neuroendócrinos do rim são raros. A maioria não apresenta sintomatologia específica sendo o diagnóstico anatomopatológico. Casos raros de síndrome hormonal foram descritos. Deve ser exclu-

ída a possibilidade de tumor primário de localização gastrointestinal ou pulmonar. Os CNE de células pequenas apresentam comportamento biológico agressivo, com a sobrevida relacionada com estádios precoces, possibilidade de cirurgia e sobretudo quimioterapia sistêmica à base de cisplatíneo. Os carcinóides/CNE bem diferenciados apresentam um crescimento indolente tem indicação de cirurgia ablativa, quer do primário quer da doença metastática quando esta se desenvolve. Nestes, os esquemas de quimioterapia existentes oferecem fraca resposta. Evoluções na avaliação dos CNE, com a utilização da cintigrafia para receptores da somatostatina, e na terapêutica com quimioterapia dirigida às células que exprimem aqueles receptores, a utilização de análogos da somatostatina e possivelmente do INFa poderão constituir avanços no manuseio futuro destas neoplasias.

Bibliografia

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340(11):858-68
2. Raslan WF, Ro JY, Ordonez NG, Amin MB, Troncoso P, Sella A, Ayala AG. Primary carcinoid of the kidney. Immunohistochemical and ultrastructural studies of five patients. *Cancer* 1993; 72:2660-6
3. Krishnan B, Truong LD, Saleh G, Sirbasku DM, Slavin KM. Horseshoe kidney is associated with an increased relative risk of primary renal carcinoid tumor. *J Urol* 1997; 157:2059-66
4. Begin LR, Guy L, Jacobson SA, Aprikian AG. Renal carcinoid and horseshoe kidney: A frequent association of two rare entities—a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1998; 68(2):113-9
5. Lodding P, Hugosson J, Hanson G. Primary carcinoid tumor with ossification masquerading as calyx stone in a horseshoe kidney. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31(6):575-8
6. Solcia E, Koppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours.. *World Health Organization International Histological Classification of Endocrine Tumours. 2nd Ed: New York: Springer, 2000*
7. Dalpiaz O, Rabi NA, Galfano A, Martignoni, Ficarra V, Artibani W. Small cell carcinoma of the bladder: a case report and a literature review. *Arch Esp Urol* 2003, 56(2):197-02
8. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 2002; 95:1415-20
9. Sahin A, Demirbas M, Ozen H, Sungur A, Kucukali T, Aygun N, Remzi D. Primary carcinoid of the kidney. *Scand J Urol Nephrol* 1996, 30:325-7
10. Resnik ME, Unterberger H, McLoughlin PT. Renal carcinoid producing the carcinoid syndrome. *Med Times* 1966, 94:895-6
11. Hamilton I, Reis L, Bilimoria S, Long RG. A renal vipoma. *BMJ* 1980, 281:1323-4
12. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH. Endocrine tumor in the kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut* 1971, 12:773-82
13. Hannah J, Lippe B, Lai-Goldman M, Bhuta S. Oncocytic carcinoid of the kidney associated with periodic Cushing's syndrome. *Cancer* 1988; 61:2136-240
14. Mouloupoulos A, DuBrow R, Thung SN, Gordon RE. Primary renal carcinoid: Computed tomography, ultrasound and angiographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991, 15: 323-5
15. Fetissov F, Benatre A, Dubois MP, Lanson Y, Arbeille-Brassaat B, Jobard P. Carcinoid tumor occurring in a teratoid malformation of the kidney. *Cancer* 1984; 54:2305-8
16. Kojiro M, Ohishi H, Isobe H. Carcinoid tumor occurring in cystic teratoma of the kidney: a case report. *Cancer* 1976, 38:1636-40
17. Yoo J, Park S, Jung Lee H, Kang JS, Kim BK. Primary carcinoid tumor arising in a mature teratoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126 (8):979-81
18. Rudrick B, Nguyen GK, Lakey WH. Carcinoid tumor of the renal pelvis: report of a case with positive urine cytology. *Diagn Cytopathol* 1995; 12:360-3
19. Kurl S, Rytkonen H, Farin P, Ala-Opas M, Soimakallio S. A primary carcinoid tumor of the kidney: a case report and review of the literature. *Abdom Imaging* 1996; 21:464-7
20. Isobe H, Takashima H, Higashi N, Murakami Y, Fujita K, Hanzawa K, Fujime M, Matsumoto T. Primary carcinoid tumor in a horseshoe kidney. *Int J Urol* 2000; 7(5):184-8
21. Berg EVD, Gouw ASH, Oosterhuis JW, Storkel S, Dijkhuizen T, Mensink HJA, Jong b. Carcinoid in a horseshoe kidney. Morphology, immunohistochemistry and cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;84:95-8
22. Machet MC, Stephanov E, de Muret A, Haillot O, Fetissov F. Primary carcinoid tumor of the kidney associated with cystic malformation of the kidney. *Ann Pathol* 1994, 14:410-4
23. Acconcia A, deSanti MM, Miracco C, Vecchio MT, Mattel FM, Luzi P. Primary carcinoid tumor of kidney. Light and electron microscopy, and immunohistochemical study. *Urology* 1988; 31(6):517-20
24. Gunes A, Yilmaz U, Ugras M, Mizrak B. Primary renal carcinoid natural history of the disease for ten years: Case report. *BMC Urology* 2002;2:1
25. Toker C. Carcinoidal renal tumor. *J Urol* 1974, 111:10-1
26. Stahl RE, Sidhu GS. Primary carcinoid of the kidney. Light and electron microscopic study. *Cancer* 1979; 44:1345-9
27. McDonald EC, Mukai K, Burke BA, Sibley RK. Primary carcinoid tumor of the kidney: A light and electron microscopic, and immunohistochemical study. *J Urol* 1983, 130:333-5
28. Zak FG, Jindrak K, Capozzi F. carcinoidal tumor of the kidney.

29. *Ultrastruct Pathol* 1983, 4(1):51-9
30. Cauley JE, Almagro UA, Jacobs SE. Primary renal carcinoid tumor. *Urology* 1988; 32(6):564-6
31. McKeown DK, Nguyen GK, Rudrick B, Johnson MA. Carcinoid of the kidney.: Radiologic findings. *AJR* 1988, 150:134-4
32. Juma S, Nickel JC, Young I. Carcinoids of the kidney: case report and literature review. *Can J Surg* 1989, 32:143-4
33. Schluskel RN, Kirschenbaum AM, Levine A, Unger P. Primary renal carcinoid tumor. *Urology* 1993; 41:295-7
34. Huettnner PC, Bird DJ, Chang YC, Seiler MW. Carcinoid tumor of the kidney with morphologic and immunohistochemical profile of a hinged endocrine tumor: Report of a case. *Ultras Pathol* 1991; 15:655-61
35. Molinié V, Liguory Brunaud MD, Chiche R. Primary carcinoid tumor of the kidney. A case report with immunohistochemical profile analysis. *Arch Anat Cytol Pathol* 1992, 40:289-93
36. Goldblum JR, Lloyd RV. Primary renal carcinoid: Case report and literature review. *Arch Pathol Lab Med* 1993, 117:855-8
37. Masera A, Ovack Z, Lamovec J, Pohar-Marinek Z. Primary carcinoid of the kidney. *Int Urol Nephrol* 1993, 25:129-34
38. Muthuphei MN. Primary renal carcinoid: report of a case. *Cent Afr J Med* 1999; 45(12):327-9
39. McCaffrey JA, Reuter V, Herr HW, Macapinlac HA. Carcinoid tumor of the kidney: The use of somatostatin receptor scintigraphy in diagnosis and management. *Urol Oncol* 2000, 5(3):108-11
40. Maeda S, Itou H, Hasegawa T, Abe K, Katou N, Ikemoto I, Onodera S, Ohishi Y. (A case of primary renal carcinoid tumor). *Hinyokika Kyo* 2000; 46(10):715-7 Abst
41. Villaplana GH, García FG, Bascunana J, Pastor JN, Ligeró JG, Aparicio TF, López BM, Martínez-Vals PG. Tumor renal neuroendocrino. Un caso de rara presentación. *Revisión de la literatura. Actas Urol Esp* 2001; 25(9): 676-8
42. Takeshima Y, Inai K, Yoneda K. Primary carcinoid tumor of the kidney with special referente to its histogenesis. *Pathol Int* 1996, 46:894-900
43. Moukassa D, Leroy X, Bouchind'homme B, Saint F, Lemaitre L, Gosselin B. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney : morphologic and immunohistochemical features of two cases. *Ann Pathol* 2000, 20:357-60
44. Gurley SD, Luna MA, Ordonez NG, Mackay B. Endocrine carcinoma of the kidney. *Ultras Pathol* 1997; 21:407-10
45. Kubota Y, Hibi H, Yanaoka M, Okishio N, Kasahara M, Naide Y. A case report of primary renal carcinoid tumor. *Hinyokika Kyo* 1996, 42(9):671-5
46. Chen Y, Chuang CK, Chu SH, Ng KF, Liao SK. Partial nephrectomy for incidental primary renal neuroendocrine carcinoma: case report. *Changgen Yi Xue Za Zhi* 1999, 22:277-81
47. Gonzalez-Lois C, Madero S, Redondo P, Alonso I, Salas A, Montalbán A. Small cell carcinoma of the kidney. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:796-8
48. Galanis E, Fryak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1729-36
49. Majhail NS, Elson P, Bukowski RM. Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney. Report of two cases and systematic review of the literature. *Cancer* 2003; 97:1436-41
50. Cappela C, Eusebi V, Rosai J. Primary oat cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 1984, 8:855-61
51. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Johnson DE. Small cell carcinoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1987; 60:1809-14
52. Ghuang CK, Shen YC, Wu JH, Tasia LH, Liao SK. Immunobiologic, cytogenetic and drug response features of a newly established cell line (SCRC-1) from renal small cell carcinoma. *J Urol* 2000, 163:1016-21
53. Lara JDP, Sanchez AT, Torre JPG, Manjon CC, Betriu GC, Galvis OL. Carcinoma neuroendocrino. Presentación de un caso. *Arch Esp Urol* 2003, 56(2):178-81
54. Akkaya BK, Mustafa U, Esin O, Turkel K, Gulden K. Primary small cell carcinoma of the kidney. *Urol Oncol* 2003, 21:11-3
55. Morgan KG, Banerjee SS, Eyden BP. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney. *Ultras Pathol* 1996; 20:141
56. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: Determination of clinical therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998; 159:1624-9
57. Tal R, Lask DM, Livne PN. Metastatic renal carcinoid: Case report and review of the literature. *Urology* 2002;61:838
58. Spieth ME, Lin G, Nguyen TT. Diagnosing and treating small-cell carcinomas of prostatic origin. *Clin Nucl Med* 2002;27(1):11-7
59. Hanson MW. Scintigraphic evaluation of neuroendocrine tumors. *Appl Radiol* 2001; 9(6):11-7
60. Gulec SA, Moutcastle TS, Frey D, Cundiff JD, Mathews E, Anthony L, O'Leary P, Boudreaux JP. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am Surg* 2002;68(8):671-2
61. Meyers MO, Anthony LB, Drouant G. High-dose indium-111 in pentetotide radiotherapy for metastatic atypical carcinoid tumor. *South Med J* 2002; 93(6):800-1
62. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kyols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: Preclinical and clinical findings. *Sem Nucl Med* 2002, 32:133-40
63. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion* 2000, 62(suppl 1):92-97