

1 Epidemiologie:

Neuroendokrinní nádory (NEN) patří mezi vzácnější nádorová onemocnění. V evropské populaci se incidence neuroendokrinních tumorů (NET) pohybuje kolem 3-4/100000/rok, s lepší diagnostikou roste také incidence. Většina pacientů má dobrou prognózu přežití, proto je také prevalence desetinasobná proti incidenci 35–40/100000. Podle údajů NOR tvoří NEN asi 1,6 % všech zhoubných novotvarů. Výrazně horší prognózu mají špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy (NEC), obvykle jsou velmi agresivní.

2 Etiologie:

Výskyt je většinou sporadický, bez známé vyvolávající příčiny. Nebyly identifikovány žádné jednoznačné rizikové faktory. Menší část NEN je asociována s geneticky podmíněnými syndromy, především MEN 1 a MEN 2. Patří sem také mutace p53, neurofibromatóza typ I, komplex tuberózní sklerózy, choroba Von Hippel-Lindau.

3 Histologie:

Významné je přesné histologické zařazení, podle potřeby je vhodné druhé čtení histologie. Pro přesně zařazení je nutné hodnocení mitotické a proliferační aktivity (index Ki-67). V případě NEN trávícího ústrojí je nutné používat novou WHO klasifikaci z roku 2017, jejímiž hlavními jednotkami jsou:

- Neuroendokrinní tumor G1
- Neuroendokrinní tumor G2
- Neuroendokrinní tumor G3
- Neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný, malobuněčný)
- Smíšený neuroendokrinní-non-neuroendokrinní nádor – MiNEN, dříve (MANEC)

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

- ošetřující lékař či lékař s kompetencí

5 Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody:

Základem je histologická verifikace. V diagnostice se uplatňuje celá paleta zobrazovacích a funkčních metod. Vzhledem k širokému spektru lokalizací a klinických obrazů je diagnostika individuální.

Základní zobrazovací metody: ultrasonografie, kontrastní ultrasonografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance.

Funkční zobrazovací metody s využitím radiofarmak: ⁶⁸Gallium DOTATOC PET/CT je indikován k zobrazení nadměrné exprese somatostatinových receptorů u pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými gastro-entero-pankreatickými neuroendokrinními tumory (GEP-NET) k lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz.

Pro nízké diferencované nádory (NEC) je indikován ¹⁸F- FDG PET/CT.

Endoskopické metody se uplatní především pro nádory GIT a plicní. Endosonografický ultrazvuk je důležitou metodou v diagnostice nádorů pankreatu.

Laboratorní metody: nespecifické markery CgA (častá je falešná pozitivita, vhodný pro G1 a G2 NET), NSE (pro NEC), specifické markery: podle typu nádoru: inzulin, gastrin, metanefriny, atd.

Diagnostické metody a terapeutické možnosti jsou často široké, indikace musí být racionální. V případě pochybností stanovení postupu v rámci týmu.

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Jde o širokou skupinu vzácných onemocnění, základem klasifikace je přesná histologie a rozsah nemoci stanovený podle TNM.

7 Léčba dle klinického stadia: vybrané klinické jednotky

7.1 Neuroendokrinní nádor appendixu: často náhodný nález při apendektomii (APPE).

Menší než 2 cm: NET G1: APPE je dostačující výkon.

Větší než 2 cm nebo hluboká mesoappendikální invaze > 3 mm (ENETS T2): pravostranná hemikolektomie.

NET 1–2 cm (ENETS stage 2, UICC 1b): báze appendixu, R1 resekce, invaze meso-appendixu >3 mm, grade 2 nebo angioinvaze: pravostranná hemikolektomie.

7.2 Neuroendokrinní neoplázie (NEN) žaludku

Při určování léčebného postupu u NEN žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění. V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

Klasifikace NEN žaludku, charakteristiky

U NEN žaludku má prognostický význam dělení na 3 typy podle geneze:

- Typ 1 – NEN vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.
- Typ 2 – NEN vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)
- Typ 3 – NEN sporadické, bez jasných souvislostí.

Cave:

- NEN typu 1 a 2 jsou léze grade 1 a 2 a v nomenklatuře jim přísluší označení „NET“ (resp. „NET typu 1 a 2“.)
- NEN typu 3 je téměř vždy léze grade 3, a proto označení „NET“ užít nelze.
- Klasifikace NEN podle typů je klinická. Nelze zaměnit s klasifikací NEN podle gradingu, která je patologická. Byť NET typu 1 je nejčastěji grade 1, zatímco NET typu 2 je grade 1 i 2.

Tabulka 1: Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)

	NEN (NET) typu 1	NEN (NET) typu 2	NEN typu 3
Podíl na celkovém počtu NEN žaludku	70-80 %	5-6 %	14-25 %
Dispozice vzniku	Chronická atrofická gastritida	Gastrinom, MEN-1	Neznámé, sporadický výskyt
Typizace/nomenklatura	Nejčastěji NET G1	NET G1 nebo NET G2	NEN G3 (neuroendokrinní ca, NEC)
Běžný rozměr Multiplicita Vzhled	<1-2 cm 65 % vícečetné 78 % polypoidní	<1-2 cm Vícečetné Polypoidní	>2 cm Solitární Polypoidní, infiltrující, exulcerované
Hladiny gastrinu	Zvýšené	Zvýšené	Normální
Acidita žaludeční sekrece	Snížená	Zvýšená	Normální
Riziko metastáz	2-5 %	10-30 %	50-100 %
Riziko úmrtí	0 %	<10 %	25-30 %

Tabulka 2: Zásady terapie NEN žaludku

Typ NET/NEN	Stádium, charakteristika	Postup 1. volby	Specifikace	Pozn.
NET typu 1+2	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez angioinvaze	Observace možná ^{a)}		
	T1N0, Grade 1, 2, >1 cm nebo sangioinvazí	Endoskopická mukozní resekce (EMR) ^{b, c)}		
	T2,T3	Resekce žaludku	Antrektomie, parciální resekce žaludku, totální gastrektomie	Rozsah výkonu se určuje podle lokalizace, hloubky invaze a event. lymfadenopatie

	T4N0-1 M0-1	Systémová léčba pokročilých onemocnění ^(d)	Somatostatinová analoga* Chemoterapie	
NEN typu 3	T1-3 N0-1 M0	Resekce žaludku	Totální nebo parciální gastrektomie, lymfadenektomie	Rozsah výkonu je relevantní adenokarcinomu stejného rozsahu
	T4 nebo M1	Chemoterapie	Režim pro neuroendokrinní ca G3	CDDP + etoposid

Komentář k tabulce 2:

- U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvasze a gradingu 1 (Ki-67 do 2 %) indikována endoresekcí a v případě její rizikovitosti endoskopické sledování.
- NET typu 1 lze také léčit somatostatinovými analogy* nebo antrektomií se záměrem omezit v terénu CAG hypergastrinémii jako příčinu NET a příčinu rekurencí. U malých lézí byla po aplikaci somatostatinových analog popsána i kompletní regrese a snížení hladiny gastrinu. Podobné výsledky byly popsány i po antrektomii. Hypergastrinémie vzniká u CAG mechanismem zpětné vazby. Lze ji proto jednoduše (a levně) omezit i perorální aplikací pepsinu s HCl, tzn. kompenzací deficitu při CAG.
- U G-NET typu 2 v rámci MEN-1 a vícečetných nádorových lézí v oblasti žaludku, event. duodena zvažovat chirurgickou léčbu. Pro radikální resekcí výkon není dostatek podporujících dat. Jasná indikace je pouze k EMR, kromě výjimečných případů lézí gradingu 3.
- Léčba pokročilých stádií G-NET typu 1 a 2 podléhá standardům terapie NET ostatních lokalizací - tenkého a tlustého střeva, event. pankreatu. V léčbě metastazujících onemocnění se uplatňují somatostatinová analoga s předpokladem antiproliferativního efektu*. V dalších řadách terapie má efekt radioizotopová cílená terapie - PRRT (Peptide Receptor Radiation Therapy) a cílena biologická terapie (everolimus).

7.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

Neuroendokrinní tumory grade 1 a grade 2:

Radikální chirurgický výkon je metodou volby, adjuvantní léčba se nepodává. U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o maximální chirurgickou cytoredukcí, RFA, embolizaci nebo **chemoembolizaci jaterních metastáz. V přísně selektovaných případech může být zvažována transplantace jater** při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekováním primárním nádoru.

U funkčních nádorů (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) je nutná bioterapie:

Analoga somatostatinu: oktreetid (Sandostatin LAR) nebo lanreotid (Somatuline Autogel) v intervalu obvykle 4 týdny (interval u Somatuline Autogel 120 mg může být 4–8 týdnů). Terapii oktreetidem je vhodné zahájit nedepotním oktreetidem s.c., který je vhodný i při karcinoidové krizi v kont. infúzi. Při terapii lanreotidem lze léčbu zahájit přímo depotní formou lanreotidu. Dávky analog upravovat podle efektu léčby.

Při nedostatečném tlumení symptomů je třeba zvýšit dávky (Sandostatin LAR z 20 na 30 mg, Somatuline Autogel z 60 na 120 mg). Po dosažení maximálních dávek, při nedostatečnosti léčby, je nutné zkrátit aplikační intervaly (ze 4 na 3 event. 2 týdny), event. přidat nedepotní oktreetid.

7.4 Protinádorová léčba analogy somatostatinu

Analoga somatostatinu lanreotid a oktreetid LAR mají vlastní protinádorovou účinnost (antiproliferativní efekt), která byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak nefunkčních neuroendokrinních nádorů. Jde o class efekt této skupiny léků. Vstupní kritéria do registračních studií u obou léků byla rozdílná a terapeutické indikace uvedené v SPC Somatuline Autogel a Sandostatin LAR z těchto studií vycházejí.

Indikace analog somatostatinu jako protinádorových léků, adaptováno podle SPC:

Sandostatin LAR 30 mg: Léčba pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, u kterých byl vyloučen jiný původ než ve středním střevu. (Nepatří sem NET pankreatu.)

Somatuline Autogel 120 mg: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) G1 a G2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

Pozor, úhradová pravidla se s těmito indikacemi zcela nekryjí. Zohledňují mimo jiné dělení NET podle diferenciacce na G1 a G2 a také objem tumorosní nálože v játrech, což je parametr, který se v běžné praxi nepoužívá.

7.5 Systémová chemoterapie NET G1,G2

Cytostatika 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace. U nádorů pankreatu NET G1, G2 dobrá odpověď, RR 20–30 % (v některých souborech i více), medián OS 2 roky. U nádorů tenkého střeva horší výsledky, medián OS 11 měsíců. Chemoterapii rezervovat pouze pro rychle progredující nádory.

Asymptomatické nádory často dlouhodobě stabilní i bez terapie.

7.6 Biologická léčba

Everolimus je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, pankreatických NET G1, G2 u dospělých pacientů s progresí onemocnění. (Progresí se rozumí radiologicky dokumentovaná dynamika růstu nádoru nezávisle na předchozí léčbě, tedy i u dosud neléčených pacientů)

Dávkování: everolimus (Afinitor) v dávce 10 mg/den p.o.

Ve studii fáze III (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresce onemocnění 11 versus 4,6 měsíce [HR=0,35 (95% CI 0,27;0,45), p < 0,0001] u dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NET.

Účinnost everolimu byla prokázána jak u hormonálně funkčních, tak u hormonálně nefunkčních nádorů. Podle analýzy předem definovaných podskupin nebyla účinnost everolimu vázána na předlécenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru.

Sunitinib (nemá stanovenou úhradu) může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progresse nemoci (dynamika růstu). Dávkování: sunitinib 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progresse

Raymondova studie fáze III prokázala efekt sunitinibu v dávce 37,5 mg kontinuálně versus placebo v prodloužení času do progresse 11,4 versus 5,5 měsíce [HR=0,418 (95% CI 0,263, 0,662) p=0,0001] u dobře diferencovaných progredujících pankreatických NET.

Belzutifan (nemá stanovenou úhradu, zvláštní dovoz) je indikován v případě pankreatického NET s germinální mutací VHL.

7.7 Neuroendokrinní tumor G3

Pro méně agresivní NET G3 (Ki-67 20–55 %), s pomalým růstem jsou vhodnější režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo CAPTEM. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou uvedeny v kapitole CRC. Vyšetření NGS z nádoru je důležité pro stanovení léčby po progresí (**pembrolizumab**, v případě nádoru MSI-H,dMMR, TMB-H a jiné. POZN. nemá úhradu).

7.8. Neuroendokrinní karcinom (velkobuněčný a malobuněčný)

Vysoce maligní, chemoterapie je léčbou volby, kombinace cisplatina/karboplatina + etoposid, RR 67 %. Pro extrapulmonální špatně diferencované NEC a MiNEN je v případě progresse metastatického onemocnění vhodné stanovení NGS a možnosti cílené léčby (BRAF inhibitory při mutaci BRAF V600E, NTRK inhibitory při pozitivitě NTRK fúzního genu, **Selpercatinib** při pozitivitě RET fúzního genu, pozn:nemá úhradu). **Pembrolizumab** (je indikován u pacientů s nádory MSI-H, dMMR, TMB-H (≥ 10mut/Mb) nebo **nivolumab s ipilimumabem** (nemají úhradu).

7.9 Peptid-receptor radionuklidová terapie

Finální výsledky studie fáze III NETTER-1 prokázaly, že léčba 177Lu-DOTATE vede ke statisticky signifikantnímu a klinicky relevantnímu zlepšení PFS (HR=0,18). Klinicky relevantní je také prodloužení OS zhruba o 1 rok, i když statistické

signifikance vzhledem ke cross over nebylo dosaženo. Navíc významná regrese u 18% nemocných u ostatních způsobů systémové léčby NET G1 a G2 není obvyklá.

Indikace pacientů pro léčbu Lutatherou by měla být schválena multidisciplinárním týmem (MDT) onkologů a lékařů nukleární medicíny.

Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progredujících a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), s prokázanou zvýšenou expresí somatostatinových receptorů, u dospělých.

U midgut nádorů by do léčebného algoritmu PRRT mělo být zařazeno již do 2. linie po progresi na terapii SSA, u pankreatických G2 NET s vyšším Ki-67 ev. do 3.-4. linie po everolimiu nebo chemoterapii. Nemocný by měl mít PS 0-2 (Karnovského index nad 60%) a dostatečně dlouhou life expectancy k absolvování 4-6 cyklů terapie v intervalu 8 týdnů.

Plicní karcinoid typický a atypický, popř. NET jiné než gastroenteropankreatické lokalizace (např. NET ovaria) jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku. Aplikující pracoviště (NM) v tom případě může zkusit požádat příslušnou pojišťovnu o úhradu off-label užití podle § 16 Zák. o veřejném zdravotním pojištění. Nutná je pak individuální domluva.

Kontraindikace PRRT

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno.
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min.

Léčba se nedoporučuje

- předchozí radioterapie s ozařováním z externího zdroje na více než 25 % kostní dřeně
- závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA)
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 50 ml/min
- narušená hematologická funkce: Hb < 80 g/l, trombocyty < 75x10³/mm³ nebo leukocyty < 2000/mm³ (s výjimkou lymfopenie)
- porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie > trojnásobek horní hranice normálu nebo
- albuminémie < 30 g/l a poměr protrombinového času snížený pod 70 %
- pacienti s negativním průkazem dostatečné přítomnosti somatostatinových receptorů nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre záchyty tumorem < 2 dle vizuální škály) dle zobrazovacího vyšetření somatostatinových receptorů

Pacienti s rizikovými faktory

U pacientů s dále uvedenými komplikacemi je větší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Doporučuje se je proto sledovat během léčby častěji. Pokud dojde k toxicitě vyžadující úpravu dávky, řídíme se SPC.

- morfologické abnormality močových cest nebo ledvin
- močová inkontinence
- mírné až středně závažné chronické onemocnění ledvin s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min
- předchozí chemoterapie
- hematologická toxicita 2. a vyššího stupně (CTCAE) před léčbou (s výjimkou lymfopenie)
- metastázy v kostech
- předchozí onkologická radioterapie látkami na bázi ¹³¹I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

Před léčbou

- poslední aplikace depotních analog somatostatinu by měla být nejméně 30 dní před nástupem, krátkodobý Sandostatin stačí vysadit 24 h před aplikací

Follow-up

Aplikace PRRT (celkem 4–6 cyklů) probíhají v odstupech 8 týdnů, v případě hematologické, renální nebo jaterní toxicity je nutno další aplikaci odložit.

Po léčbě (mezi cykly) je nutno monitorovat hematologickou, renální a v případě masivního poškození jater i jaterní toxicitu terapie a v případě potřeby terapeuticky reagovat

Po propuštění je tedy potřeba, aby vysílající pracoviště kontrolovalo u nemocného:

- krevní obraz + diferenciál, Quick + APTT á 14 dní
- Na, K, Cl, Ca, celk. bílkovina, albumin, urea, kreatinin, kys. močová, bilirubin AST, ALT, GMT á 28 dní
- kontrolní CT a nádorové markery k hodnocení efektu terapie doporučujeme s 8-12 týdenním odstupem po 4. cyklu

Po jednotlivých aplikacích o rozsahu poškození dobře vypovídají postterapeutické scany

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Jednotlivý členové multioborového týmu v souladu se svou specializací v oboru.

9 Chemoterapeutické režimy:

Chemoterapie má použití především v případě neuroendokrinních karcinomů, kde se používá režim etoposid + cisplatina 5FU + streptozotocin (streptozotocin nutné žádat na individuální dovoz)

V případě NET lze použít režim CAPTEM (capecitabin+ temozolomid).

Alternativou je dakarbazin v monoterapii.

Rozpis režimů viz Modrá kniha ČOS.

10 Doporučení sledování:

Intervaly přešetření zvažovat ve vztahu ke komorbiditám, věku pacienta a schopnosti absolvovat další terapii.

Zásady sledování NEN žaludku

NET žaludku typu 1:

- Opakovaná endoskopie. U nemocných s rekurencí je interval 12 měsíců, bez rekurence 24 měsíců.
- Endoskopie musí konsistentně revidovat žaludeční sliznici v celém rozsahu. Riziko makroskopicky neviditelného NET (mikrokarcinoid) vyžaduje i systematické biopsie z celého povrchu.
- Sledování CgA. Při dyspepsii sledování hladin železa a vitamínu B12 k prevenci důsledků malabsorbce.
- Zobrazovací vyšetření nejsou indikována, riziko vzdálených metastáz je nízké.

NET žaludku typu 2:

- Interval endoskopie 1 rok.
- Sledování CgA.
- Zobrazovací vyšetření (CT event. MRI) v intervalu 1 rok (riziko metastáz 10 % – 30 %).

NEC žaludku (NEN typu 3): sledování po resekci stejné jako u adenokarcinomu žaludku

NET pankreatu (pNET)

Po radikální resekci pNET G1 kontrola 1x ročně: UZ nebo CT břicha, marker CgA

Po radikální resekci pNET G2 kontrola za 3-6 měsíců po resekci (CT nebo UZ břicha), marker CgA, pak á 6-12 měsíců

V případě lokálně pokročilého nebo metastatického pNET volíme kontroly podle dynamiky růstu a způsobu terapie, obvykle 3-6 měsíců, při dlouhodobé stabilizaci může být interval i delší, sledovat jednou metodou – většinou CT. Laboratoř: CgA, při jaterních metastázách: enzymy jaterního souboru.

NET jejunu a ilea

Po kurativní resekci NET G1,G2 kontrola á 6-12 měsíců: CgA, ke zvažení HIOK v moči, CT do 5 let, pak 1x ročně ...UZ, CT jen podle klinické potřeby

Po nekurativních výkonech (ablace, embolizace, resekce) u NET G1 kontrola á 6 měsíců do 5 let, pak 1x ročně (CT, CgA, HIOK)

Po nekurativních výkonech NET G1,G2 (ablace, embolizace, resekce) u NET G2 a kurativních výkonech u NEC kontrola á 3-4 měsíce 2 roky, pak á 4- 6 měsíců do 5 let, pak 1× ročně.

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

- kvalifikovaný klinický onkolog, pro časná stadia také gastroenterolog.

12 Literatura:

Modrá kniha České onkologické společnosti. Neuroendokrinní nádory. Dostupné na www.linkos.cz

Sedláčková E a kol.: Neuroendokrinní nádory, 375 s, Maxdorfjessenius 2016

Plockinger U.,Wiedenmann B.:Treatment of gastroenteropancreatic tumors. Virchows Arch (451 (Suppl 1): S71-S80, 2007.

Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms, Cancer. 1991 Jul 15;68 (2):227-32.

Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27:4656-63.4.

Öberg K, Hellman P, Ferolla P et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012 doi:101093/an.

Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011; 364 :501-13.

Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011; 364 :514-523.

Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224-33.

Fine RL, Gulati AP, Tsushima D et al.: Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2014;32(suppl3):179.

Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology.2016;103:139–143

Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) Neuroendocrinology. 2016;103:144–152

Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103:119–124.

Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al.: ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas Neuroendocrinology 2016;103:186–194.

Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial

Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site Neuroendocrinology 2016;103:172–185.

Yao JC, Fazio N, Singh S et al.: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):968-77.

Niederle B, Pape UF, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum Neuroendocrinology

2016;103:125–138.

Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors Neuroendocrinology 2016;103:153–171.

Strosberg J), El-Haddad G), Wolin E et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135.