

## 28. NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Neuroendokrinní nádory (NET) mohou vznikat z neuroendokrinních tkání, jako je epifyza, příštitná tělíska, paraganglia a dřev nadledvin. Častěji se vyskytují neuroendokrinní nádory vycházející z difúzních neuroendokrinních buněk diseminovaných v různých orgánech a systémech, jako je respirační, gastrointestinální, biliární, urogenitální trakt, pankreas, štítná žláza, kůže aj. Bližší informace na [www.neuroendokrinni-nadory.cz](http://www.neuroendokrinni-nadory.cz), kde jsou i kontakty na specializovaná pracoviště.

### 28.1 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory by měly být patologem zařazeny podle nově platné WHO klasifikace 2019. Kromě jiných změn byla posunuta arbitrární hranice mezi NET G1 a G2. NET G1 je nádor s Ki67 <3 %.

Tab.1. WHO klasifikace 2019

	Neuroendokrinní tumor G1	Neuroendokrinní tumor G2	Neuroendokrinní tumor G3	Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	Malobuněčný neuroendokrinní karcinom	*MiNEN
<b>diferenciace</b>	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Dobře diferencovaný	Špatně diferencovaný	Špatně diferencovaný	kolísá
<b>Mitotický index</b>	< 2 mitózy/mm <sup>2</sup>	2–20 mitóz/mm <sup>2</sup>	> 20 mitóz/mm <sup>2</sup>	> 20 mitóz/mm <sup>2</sup>	> 20 mitóz/mm <sup>2</sup>	kolísá
<b>Ki 67 index</b>	≤ 3 %	3–20 %	> 20 %	> 20 %	> 20 %	kolísá
<b>Stupeň malignity</b>	nízký	střední	vysoký až velmi vysoký	vysoký až velmi vysoký	vysoký až velmi vysoký	kolísá (podle převažující složky)

\*Mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm

#### 28.1.1 Neuroendokrinní nádor appendixu

**Apendektomie je dostačující u:** NET menší než 2 cm, G1/2, v distální části appendixu, s R0 resekci, infiltrace mesoappendixu pod 3 mm.

**Hemikolektomie včetně uzlin je nutná u:** NET větší než 2 cm s G1/2, G3, infiltrace mesoappendixu nad 3 mm.

**Hemikolektomie včetně uzlin je vhodná u:** NET 1–2 cm s R1, v basi appendixu, s angio- či lymfangioinvasí, infiltračí mesoappendixu nad 3 mm.

Po radikální resekci náhodně zjištěných dobře diferencovaných NET appendixu velikosti < 1 cm (apendektomie), po R0 resekci není nutné další pravidelné sledování. U diferencovaných NET appendixu velikosti 1–2 cm po R0 resekci je vhodné zvážit další sledování. Pacienti s NET appendixu velikosti > 2 cm by měli být sledováni (2x v 1. roce po resekci, pak ročně).

#### 28.1.2 Neuroendokrinní neoplázie žaludku

Při určování léčebného postupu u NET žaludku má zásadní význam správná klasifikace onemocnění, proto je uvedena podrobněji (Tab. 2). V terapii se uplatňuje převážně léčba endoskopická a chirurgická. Až u pokročilých onemocnění je indikace k protinádorové farmakoterapii.

##### 28.1.2.1 Klasifikace, charakteristiky

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

Typ 1 – vznikající v terénu achlorhydrie a chronické atrofické gastritidy (CAG) a hypergastrinémie.

Typ 2 – vznikající v souvislosti s odpovědí na hypergastrinémii a spojené se Zollinger-Ellisonovým syndromem (ZES)

Typ 3 – sporadické, bez jasných souvislostí.

**Tab. 2 – Přehled hlavních charakteristik NEN žaludku (Modifikace podle ENETS)**

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

### 28.1.2.2 Zásady terapie NEN žaludku v tabulce 3

**Tab.3. Zásady terapie NEN žaludku**

<b>Typ NET/NEN</b>	<b>Stádium, charakteristika</b>	<b>Postup 1. volby</b>	<b>Specifikace</b>	<b>Pozn.</b>
<b>NET typu 1+2</b>	T1N0, Grade 1, < 1 cm, bez angioinvaze	Observace možná <sup>a)</sup>		
	T1N0, Grade 1, 2, > 1 cm nebo sangioinvazí	Endoskopická mukozní resekce (EMR) <sup>b,c)</sup>		
	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 <sup>d)</sup>	Somatostatinová analoga* Chemoterapie	
<b>NEN typu 3</b>	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 karcinom G3	CDDP + etoposid

*Komentář k tabulce 3:*

- a) U miniaturních lézí o velikosti do 1 cm bez angioinvaze a gradingu 1 (Ki-67 do 2%) indikována endoresekce a v případě její rizikovosti endoskopické sledování.
- b) 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.

c) U G-NET typu 2 v rámci MEN-1 a vícečetných nádorových lézích 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.

d) 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).

### 28.1.2.3 Zásady sledování

#### NET 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 typu 2:

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

#### NEN typu 3:

- Vycházet ze zásad pro sledování po resekcii adenokarcinomu.

### 28.1.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu

#### 28.1.3.1 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 (Ki 67 < 5 %) může být zvažována transplantace jater při vyloučení extrahepatálních metastáz a resekováním primárním nádoru.

**K léčbě hormonálně podmíněných symptomů u funkčních nádorů** (karcinoidový syndrom, glukagonomový syndrom, pankreatická cholera, Zollinger-Ellisonův sy, méně u insulinomu) mohou být indikována **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 kontinuální 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.

**Telotristat (Xermelo) je indikován k léčbě průjmu při karcinoidovém syndromu**, a to v kombinaci s léčbou analogem somatostatinu u pacientů, u kterých není léčba analogem somatostatinu dostatečná. Doporučená dávka je 250 mg třikrát denně. Pokud nedojde ke zlepšení během 12 týdnů léčby, tak zvažovat ukončení této léčby.

#### 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:**

Podle nových doporučení ENETS a SÚKLU jsou oba preparáty vzhledem ke class efektu v indikacích zaměnitelné, KSPNN doporučuje respektovat jejich odlišnou farmakokinetiku.

**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 GEP-NET stupně 1 a podskupiny stupně 2 (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 diferenciace na G1 a G2 a také objem tumorosní nálože v játrech, což je parametr, který se v běžné praxi nepoužívá.*

### **Systémová chemoterapie NET G1,G2**

Streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, capecitabin, temozolomid a jejich kombinace. Streptozotocin je v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci. 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.

### **Cílená (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 everolimu je 10 mg/den p.o. kontinuálně do progresu.

Ve studii fáze III Radiant- 3 (Yao et al.) byla prokázána účinnost everolimu v dávce 10 mg oproti placebo v prodloužení času do progresu 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 předlěčenost chemoterapií, imunoterapií nebo analogy somatostatinu, nebyla ani vazba na grade nádoru. Optimální sekvence léčebných modalit u pokročilého a metastazujícího G1a G2 neuroendokrinního nádoru pankreatu dosud nebyla stanovena na podkladě dat z klinických studií fáze III.

Ve studii Radiant -4 ( Yao et al) bylo prokázáno staticky signifikantní a klinicky významné prodloužení mediánu PFS u nemocných s progredujícími, pokročilými, dobře diferencovanými, nefunkčními NET plicního a gastrointestinálního původu při podávání everolimu oproti placebo. Došlo k 52% snížení rizika progresu nebo úmrtí, rozdíl v mediánu PFS při centrálním hodnocení byl 7,1 měsíců ve prospěch everolimu, při lokálním hodnocení byl tento rozdíl 8,5 měsíce. Prodloužení PFS bylo zaznamenáno konzistentně u všech předem definovaných podskupin. Celkové přežití v obou interim analýzách vykazovalo lepší trend pro everolimus, avšak bylo statisticky nesignifikantní. Definitivní výsledky OS jsou očekávány. Bezpečnost podávání everolimu byla v souladu s jeho známým bezpečnostním profilem.\*

**Sunitinib\*** může být indikován k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním NET pankreatu G1, G2 lokálně pokročilým nebo metastatickým, musí být dokumentována progresu nemoci (dynamika růstu).

Dávkování sunitinibu je 37,5 mg/den p.o. kontinuálně do progresu.

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

### **28.1.3.2 Neuroendokrinní tumory G3 a neuroendokrinní karcinomy**

Vysoce maligní, chemoterapie je léčbou volby, kombinace cisplatina + etoposid, RR 67%.

Pro méně agresivní NET G3 (Ki-67 20–50 %) jsou vhodnější režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo CAPTEM. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou uvedeny v kapitole 4.

## 28.2 Plicní neuroendokrinní nádory

### 28.2.1 Typický karcinoid a atypický karcinoid

Terapie je obdobná jako u dobře diferencovaných NET zažívacího traktu: radikální chirurgický výkon bez adjuvance. U karcinoidového syndromu terapie analogy somatostatinu. U rychle progredujících nádorů (více u atypického karcinoidu) chemoterapie streptozotocin, 5-fluorouracil, dakarbazin, doxorubicin, kapecitabin, temozolomid a jejich kombinace.

Na základě klinické studie RADIANT-4 je indikován everolimus v léčbě hormonálně nefunkčních dobře diferencovaných (grade 1,2) neresekovatelných nebo metastazujících plicních neuroendokrinní tumorů s progresí onemocnění\*. Everolimus je jediný protinádorový lék, u kterého byla v této indikaci prokázána účinnost studií III. fáze.

### 28.2.2 Neuroendokrinní karcinom G3 (velkobuněčný a malobuněčný)

Chemoterapie metodou volby: pro vysoce agresivní nádory s vysokým Ki 67: režim cisplatina/karboplatina + etoposid.

#### Příklady léčebných schémat

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den podání	opakování cyklu
dakarbazin	800	inf.	1.	à 3 týdny
kapecitabin	2500	p.o. ve 2 dávkách	1.–14.	à 3 týdny
everolimus	10 mg (celková dávka)	p.o.	1× denně	kontinuálně
*sunitinib	37,5 mg (celková dávka)	p.o.	1× denně	kontinuálně
<b>CAPTEM (Fine, 2014)</b>				
kapecitabin	1500	p.o. ve 2 dávkách max 2500 mg/den	1.–14.	
temozolomid	150–200 (nižší dávka při předchozí chemoterapii nebo extenzivní radioterapii)	p.o. ve 2 dávkách	10.–14.	à 4 týdny
<b>5FU + streptozotocin</b>				
5FU	400	i.v. bolus	1.–5.	à 6 týdnů
*streptozotocin	500	i.v. inf.	1.–5.	
<b>Etoposid + cisplatina</b>				
etoposid	130	i.v.	1.–3.	à 4 týdny
cisplatina	45	i.v.	2.–3.	

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2023 rozhodnuto.**

## 28.3 Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

Indikace pacientů pro tuto léčbu schvaluje multidisciplinární tým (MDT) onkologů a lékařů nukleární medicíny.

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

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.

Pracoviště, která aktuálně mají smlouvu a vyhovující podmínky pro podávání radiofarmaka Lutathera, jsou Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2.LF a FN Motol, Klinika nukleární medicíny FN Olomouc, Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice, ambulantně Masarykův onkologický ústav Oddělení nukleární medicíny. Podávání této léčby probíhá v těsné spolupráci s klinickými partnery.

U midgut nádorů by do léčebného algoritmu PRRT mělo být zařazeno již od 2. linie po progresi na terapii SSA, u pankreatických G2 NET s vyšším Ki-67 ev. od 3.-4. linie po everolimu nebo chemoterapii. Nemocný by měl mít PS 0-2 (Karnofského 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 gastroenteropancreatické lokalizace jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku. Aplikující pracoviště v tom případě může zkoušet požádat příslušnou pojišťovnu o úhradu off-label užití podle § 16 Zák. o veřejném zdravotním pojištění. Nutná je pak individuální domluva.

### **Před léčbou**

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

### **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 dřevě
- 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 < 75×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> nebo leukocyty < 2000/mm<sup>3</sup> (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 zachytu 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 <sup>131</sup>I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

### **Literatura:**

1. Plockinger U., Wiedenmann B.: Treatment of gastroenteropancreatic tumors. *Virchows Arch* (451 (Suppl 1): 571-580, 2007.
2. 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.
3. 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.
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.
5. 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.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 :514-523.
7. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
8. 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.
9. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:139–143

10. 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
11. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119–124.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Strosberg JJ, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135.