

Tratamiento farmacológico y seguimiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreaticos

A. Sebastián-Ochoa*, C. Tenorio**, E. López-Mezquita Torres***, E. Torres Vela*

*S. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. **S. Endocrinología y Nutrición. H. Clínico San Cecilio, Granada. ***S. Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez- Díaz, Madrid.

Introducción

Antes de la clasificación de la OMS del año 2000, el término tumor carcinoide era válido para identificar a la mayoría de los tumores neuroendocrinos, en la actualidad sólo se utiliza para identificar a aquellos tumores que producen síndrome carcinoide. La nueva clasificación de la OMS del año 2000 tiene en cuenta el origen anatómico (estómago, páncreas, duodeno, yeyuno, íleon, colon, apéndice y recto), los aspectos patológicos (tamaño tumoral, invasión vascular o neuronal), y los datos clínicos (síndrome clínico asociado). Con estos datos los tumores neuroendocrinos se dividen en cuatro grandes grupos: Tumor endocrino bien diferenciado (benignos y de comportamiento incierto), carcinoma endocrino bien diferenciado, carcinoma endocrino pobremente diferenciado y carcinoma mixto endocrino-exocrino^{1, 2}.

En todos ellos el tratamiento curativo sólo se consigue mediante la exéresis quirúrgica completa. Si esto no es posible, la reducción de la masa tumoral mejora la sintomatología, y calidad de vida de los pacientes, disminuye las complicaciones y favorece la respuesta al tratamiento médico, mejorando la supervivencia. Por tanto el tratamiento médico solo es complementario o paliativo y no curativo.

Los resultados del tratamiento médico son difíciles de cuantificar, dado que no se conoce la historia natural del tumor, no existen estudios prospectivos amplios y no se han establecido criterios de valoración uniformes. El tratamiento debe ser individualizado, según las características del paciente y del tumor.

La respuesta al tratamiento se divide en sintomática, hormonal y tumoral. La respuesta tumoral según la clasificación de la OMS puede ser: 1.º) Respuesta completa: remisión clínica, hormonal y tumoral; 2.º) Respuesta parcial: reducción del tamaño tumoral del 50% o mas, no aparición de nuevas

lesiones y mejoría clínica y hormonal; 3º) Enfermedad estable: reducción tumoral inferior a 50% o aumento menor del 25% con estabilidad clínica y hormonal y 4º) Enfermedad progresiva: aparición de nuevas lesiones, incremento tumoral y deterioro clínico y hormonal³.

Tratamiento médico

1. Tratamientos médico específicos según tipo de tumor (tabla 1)

2. Tratamientos biológicos

Somatostatina y Análogos de Somatostatina:

La Somatostatina (SST) es un tetradecapéptido cíclico, que se distribuye de forma amplia por el sistema nervioso, tiroides, sistema gastroenteropancreático, adrenal y renal. Tiene dos formas activas de 14 (SST-14) y 28 (SST-28) aminoácidos.

La SS ejerce su acción hormonal a través de su unión a receptores específicos (SSTR) que pertenecen a una familia de receptores de membrana de alta afinidad asociados a proteína G. Se han descrito 5 subtipos de receptor (SSTR₁ a SSTR₅) cada uno codificado por diferentes genes en cromosomas distintos⁴ Estos receptores están ampliamente distribuidos por el organismo, cada tejido presenta un perfil específico de expresión. El SSTR₃ media la apoptosis, mientras que la inhibición de la proliferación celular está mediada por el SSTR₁, SSTR₂ y SSTR₅. Los TNEGEP expresan concentraciones altas de SSTR₂ (90%) y SSTR₅ (80%), y su presencia se correlaciona con la respuesta al tratamiento.

Acciones de la Somatostatina: La somatostatina actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso, inhibiendo la secreción hipofisaria de hormona de crecimiento (GH) y hormona tiroestimulante (TSH). A nivel del tubo digestivo actúa como neurotransmisor y también de forma paracrina y auto-crina. Bloquea la secreción endocrina digestiva inhibiendo la secreción de insulina, gastrina, glucagón, PP, secretina y VIP.

Correspondencia: A. Sebastián-Ochoa. S. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Tabla 1
Tratamiento Médico Específico según tipo de Tumor.

<i>Síndrome de Hipersecreción</i>	<i>Tratamiento Médico</i>
CARCINOIDE	Cambios en estilo de vida (evitar desencadenantes) Hidratación y reposición de K y bicarbonato Análogos de SS Interferón Antagonistas de Histamina Ciproheptadina, Loperamida, Nicotinamida
INSULINOMA	Dieta fraccionada con hidratos de carbono de absorción lenta Infusión de glucosa intravenosa Análogos de SS Diazóxido (50-300 mg/día)
GASTRINOMA	Inhibidores de la bomba de protones a altas dosis (Omeprazol 20-40 mg/12 horas)
GLUCAGONOMA	Análogos de SS (altas dosis) Insulina si Diabetes mellitas Anticoagulación si trombofilia
VIPOMA	Análogos de SS (altas dosis) Rehidratación y reposición de K y bicarbonato Antidiarreicos (?) Glucocorticoides
SOMATOSTATINOMAS	Enzimas pancreáticas Insulina si Diabetes mellitas
PPomas	Análogos de SS Rehidratación Bifosfonatos si hipercalcemia
NO FUNCIONANTES	Análogos de SS (?)

Inhibe también la secreción exocrina salival, pancreática, biliar e intestinal y la motilidad digestiva. La SST tiene también acciones antiproliferativas inhibiendo factores de crecimiento e inhibiendo la angiogénesis tanto de forma directa actuando a través de SSRT endoteliales como indirecta por inhibición de factores de crecimiento (IGF-1, VEGF), regula la diferenciación celular y tiene efectos citostáticos, mediados por los SSRT 1, 2, 4 y 5 y citotóxicos, estimulando la apoptosis mediado por el SSRT 3. Por último la SST tiene efecto inmunomodulador posiblemente mediado a través del SSRT 2⁷.

Análogos de Somatostatina: El uso clínico de la SST está limitado por su corta vida media (3 minutos), la necesidad de administración intravenosa, y el efecto rebote tras infusión, es por ello que se han desarrollado para su uso clínico análogos de somatostatina de vida media mas larga con actividad metabólica igual o superior a la SST nativa, y mayor estabilidad metabólica.

Los únicos análogos disponibles en la actualidad son el Octreótida y Lanreótido con alta afinidad por los SSRT 2 y 5, intermedia por el SSRT3 y baja por el 1 y 4. En la actualidad están en vías de desarrollo otros análogos con afinidad específica para distintos subtipos de receptor si bien sin aplicación

clínica actual. El Octreótida y Lanreótido son análogos de vida media larga con formulaciones de liberación prolongada. El Octeótrida LAR (10, 20 y 30 mg), de administración intramuscular mensual; el Lanreótido SR (microesferas) de 30 mg de administración intramuscular cada 10-14 días o Autogel (viales de 60, 90, 120 mg) que permite administración subcutánea mensual, su efectividad en el control de los síntomas es similar^{6, 7, 8}.

Están indicados en la prevención de la crisis carcinoide, cuando existe hipersecreción humoral y en tumores metastásicos progresivos. No está demostrada su eficacia en pacientes sin tumor residual y sin evidencia de progresión tumoral.

La respuesta al tratamiento es dependiente de la existencia de SSRT 2, por ello es aconsejable realizar previamente al tratamiento una ganmagrafía con análogos radio-marcados, a fin de comprobar captación⁹. En tumores funcionantes la respuesta puede valorarse en función del descenso del péptido o amina secretada (al menos 50%).

Pautas de tratamiento: Tratamiento agudo: En pacientes con TNEGEP funcionantes no tratados que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente se debe iniciar tratamiento con octeótrida subcutáneo a dosis de 100-500 µgr antes de la cirugía. En pacientes previamente tratados con análogos de acción prolongada se deberá administrar bolus suplementarios de octeótrida subcutáneo antes, durante y después de la cirugía a fin de evitar una crisis carcinoide.

Tratamiento crónico: Debe iniciarse el tratamiento con octeótrida subcutánea para valorar tolerancia a dosis de 50-500 µg cada 6-8 horas. Tras 7-8 días, se inicia tratamiento con análogos de acción prolongada Octeotrida Lar 20 mg i.m /4 semanas (el tiempo necesario se alcanza entre las 8-12 semanas por lo que al inicio es necesario mantener el octeótrida subcutáneo) o Lanreotido autogel 120 mg i.m/ 4 semanas. Si es necesario se puede utilizar Octeótrida subcutánea de rescate si síntomas. Posteriormente en función de la respuesta al tratamiento se puede incrementar la dosis o la frecuencia recomendada (cada 2-3 semanas). Dosis superiores a 60 mg de octeótrida cada 4 semanas no parece aportar más beneficios^{4, 7}.

El tratamiento debe ser crónico, salvo en casos en los casos en que no se evidencien beneficios, persisten síntomas no controlados o aparecen efectos secundarios.

Respuesta al tratamiento:

1) Sintomática: Mejoría del bienestar y el estado físico. 71% (40-100%)²⁰.

2) Bioquímica: Descenso de marcadores tumorales en más del 50% en el 70-80% de los casos, con una duración media de respuesta de 6-18 meses.

3) Tumoral: Respuesta positiva del 0-10%. Estabilización tumoral 30-40%^{3, 7}.

4) Respuesta según tipo de tumor:

Tumores carcinoides: La diarrea y el enrojecimiento mejoran desde el inicio de tratamiento. Los análogos son también eficaces en el tratamiento de la crisis carcinoide.

Insulinoma: Solo el 50% de los insulinomas responden al tratamiento con análogos. En los no respondedores la hipoglucemia puede empeorar por inhibición de hormonas contraregladoras.

Glucagonoma: Mejoran los síntomas en el 90%, sobre todo las lesiones cutáneas y en alrededor del 60% los parámetros

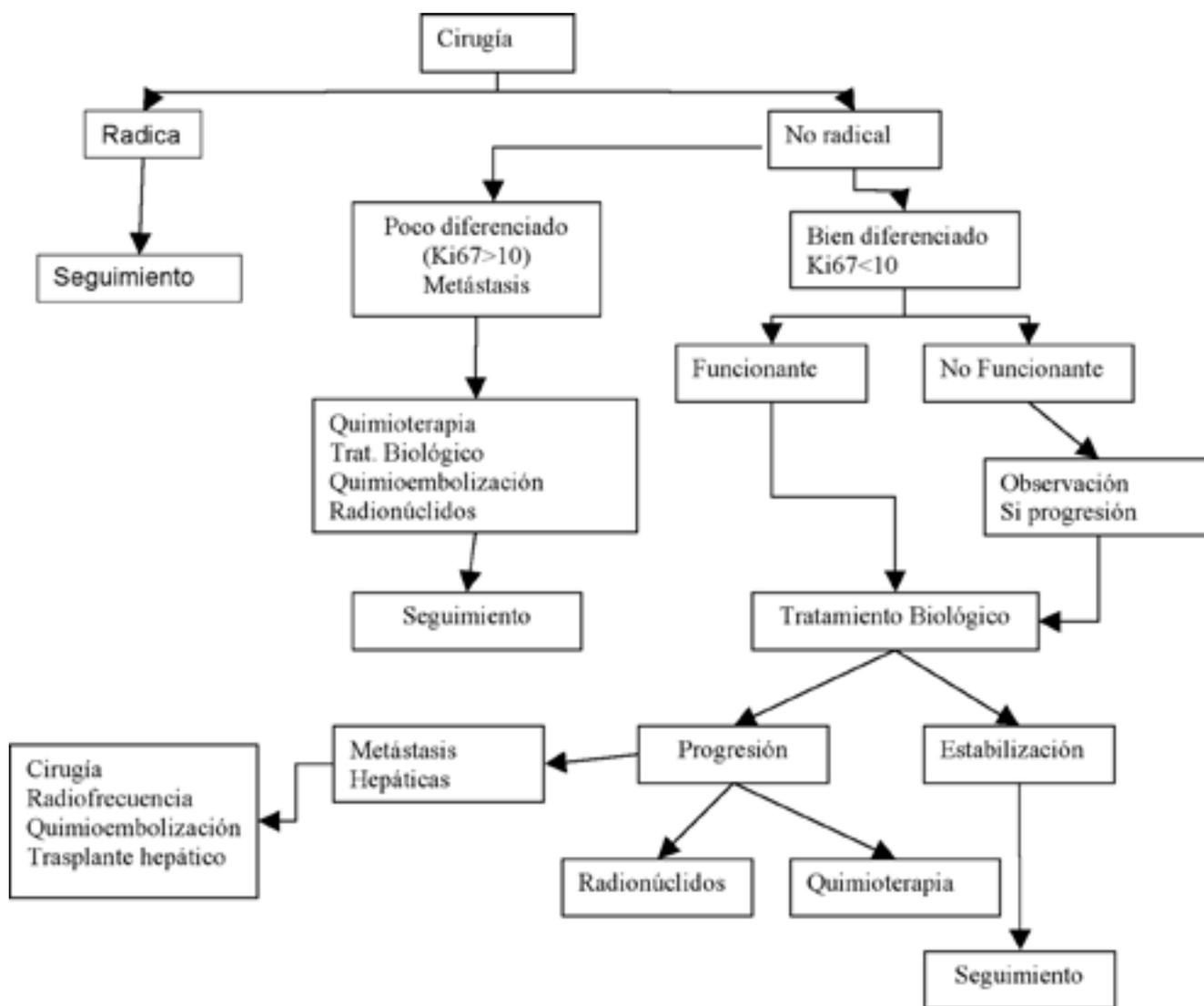


Figura 1.— Algoritmo terapéutico de TNEGEP

bioquímicos. Poca eficacia en controlar la diabetes o la pérdida de peso.

Vipomas: Mejoría sintomática en el 80%. La mejoría clínica no se correlaciona con disminución de los valores de VIP, sugiriendo un efecto directo sobre el intestino.

Somatostatínomas: Mejoría clínica y bioquímica, si bien hay un escaso número de casos descritos^{3, 7, 10}.

Taquifilaxia: La mayoría de los pacientes presenta escape de la respuesta terapéutica. La respuesta al tratamiento es aproximadamente de un año, bien por aparición de taquifilaxia (menos frecuente tras el uso de análogos depot) o por resistencia o progresión tumoral. El incremento de dosis o el acortamiento del periodo inter-dosis puede mejorar la respuesta¹¹.

Efectos secundarios: El más frecuente es la aparición de litiasis biliar (por inhibición de la colecistoquinina). Alrededor del 60% de los pacientes con tratamiento prolongado desarrollan barro biliar, si bien la litiasis clínica es poco frecuente.

Otros efectos secundarios están relacionados con la inhibición de la secreción exocrina pancreática que puede dar lugar a un síndrome de malabsorción (náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea). La intolerancia a la glucosa (por inhibición de la insulina) no es infrecuente. Por último se han descrito lesiones locales y dolor en el lugar de la inyección. En general los síntomas son pocos frecuentes, de escasa intensidad y raramente obligan a suspender tratamiento.

Nuevos análogos: El SOM-230 es un nuevo análogo con una vida media mas larga, y una mayor afinidad de unión a receptores (SSTR1, 2, 3, 5 y escasa a SSTR4), con mayor potencia que los compuestos actuales. Estudios iniciales no muestran efectos de desensibilización del efecto supresor debido probablemente a diferente dinámica intracelular^{3, 7}. En la actualidad están en desarrollo compuestos quiméricos con efecto agonista dual sobre los receptores de somatostatina y dopamina (BIM-23A760), ambos se expresan en la mayoría de los TNEGEP¹².

Interferón- α :

Se ha utilizado en el síndrome carcinoide por su capacidad de estimular la función de las células T y natural killer (NK) y porque produce disminución de productos tumorales. Se ha utilizado solo y en combinación con quimioterapia y análogos de somatostatina. El Interferon α tiene efectos antitumorales, incluyendo efectos directos sobre la proliferación, apoptosis, diferenciación y angiogénesis. Tiene también efectos inmunomoduladores que inducen fibrosis en lesiones metastásicas sobre todo hepáticas.

Dosis: Dependiente de edad, peso y sexo. Deben ser individualizadas, para conseguir un número de leucocitos inferior a 3000/mm³. Las dosis utilizadas oscilan entre 3-9 millones de unidades 3 veces en semana^{3,7}.

Indicaciones: Tumores con bajo índice mitótico y tumores de intestino medio, donde el interferon α ha mostrado mayor eficacia que la quimioterapia.

Respuesta: Respuesta sintomática entre el 40-70%, respuesta bioquímica del 44% y respuesta tumoral del 11%. Estabilización de la enfermedad en el 35% y duración media de la respuesta de 32 meses. El interferón induce apoptosis por lo que el tejido tumoral es sustituido por tejido fibrótico, este efecto puede explicar la diferencia entre respuesta clínica y reducción tumoral. No existen datos que muestren incremento de la supervivencia en pacientes tratados con interferón.

La asociación de Interferón α y análogos de somatostatina mejora la taquifilaxia de los análogos si bien no se ha demostrado en clínica efectos aditivos^{3,5}.

Efectos Adversos: Fatiga, depresión (50%) y alteraciones autoinmunes (tiroidea, lupus, polimialgias) (30%)⁵.

3. Tratamiento Quimioterápico:

En general son tumores poco sensibles debido a la baja tasa de mitosis y a la alta expresión de genes multiresistencia a fármacos y anti-apoptosis. Los tumores con baja expresión de receptores de SST responden mejor que aquellos que expresan receptores de SST (70 vs10%).

Indicaciones: Primera línea de terapia para los TNEGEP agresivos pobremente diferenciados con alto índice de proliferación (Ki67 >10%) o rápidamente progresivos.

En 2º lugar está indicado en tumores bien diferenciados sintomáticos que no responden a tratamiento biológico o a análogos de SST radio-marcados.

Respuesta: Se ha utilizado combinación de estreptozotocina y dacarbacina, doxorubicina, estreptozotocina y 5-fluoruracilo o adriamicina y etopósido. La respuesta terapéutica es del 70% en tumores pancreáticos con una media de supervivencia de 2 años. Los tumores de intestino medio tienen una tasa de respuestas menor del 15-30% con supervivencia menor de 6 meses. Los tumores indiferenciados presentan una tasa de respuesta del 70% con supervivencia de 8-10 meses. Mejor respuesta en tumores funcionantes

Efectos adversos: Los pacientes respondedores pueden presentar efectos tóxicos graves, desde supresión de médula ósea, nefrotoxicidad (25-75 %) o fallo cardíaco. Dada la alta toxicidad y la escasa eficacia debe realizarse una adecuada selección de los pacientes antes de indicar tratamiento³.

4. Radionúclidos:

El tratamiento con análogos de SST radiomarcados es una nueva opción de tratamiento en TNEGEP con receptores positivos a la SST. Se administran como complejos conjugados un quelante que une el análogo de SST a un radionúclido. Los radionúclidos utilizados son un grupo de isótopos marcados de la familia de los lantánidos, el indio (¹¹¹In), itrio (⁹⁹Y) y lutecio (⁹⁰Lu), se diferencian entre ellos, en el tipo de partícula emitida, la energía de la partícula y la capacidad de penetración. El tratamiento con radionúclidos persigue la disminución de la masa tumoral y detener la progresión de la enfermedad. Los efectos adversos incluyen alteraciones hematológicas, hepáticas y renales. Los más utilizados actualmente son el ⁹⁰Y- DOTATOC y el ¹⁷⁷Lu- DOTATE. Están indicados en tumores con alta capacidad de receptores (mayor captación a la del tejido hepático normal), inoperables, con enfermedad progresiva o síntomas no controlados. Inicio precoz para evitar desdiferenciación tumoral. Dado que los radionúclidos produce toxicidad hematológica y renal es indispensable unos criterios mínimos hematológicos (Hb: > 5 gr/dl, Leucocitos: > 2-3,5x 10⁹/L, Plaquetas: 75-100x 10⁹/L) y de función renal (Aclaramiento creatinina >40 ml/min) antes de aconsejar tratamiento. Los análogos de SST deben suspenderse previamente al tratamiento con análogos radio-marcados a fin de evitar la saturación de los receptores, lo que haría que el tratamiento no fuera eficaz. Los análogos de acción prolongada deben suspenderse de 2-3 meses antes. Los análogos de acción rápida deben suspenderse al menos 24 horas antes^{3,9,13}. Los resultados iniciales muestran retraso de la progresión de la enfermedad con mejoría de calidad de vida.

5. Nuevos fármacos:

En la actualidad están siendo evaluados distintos grupos farmacológicos en el tratamiento de estos tumores, aunque debido a su escasa incidencia dificultan la realización de ensayos clínicos que impliquen cambios en la práctica clínica.

Fármacos antiangiogénicos: Los TNEGEP son tumores muy vascularizados y que expresan factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Fármacos que actúen en distintos estados del proceso angiogénico están siendo evaluados. Se incluyen anticuerpos monoclonales frente al VEGF (bevacizumab) moléculas inhibidoras de la tirosinasa del receptor del VEGF (sunitinib, soranefib, talanib, vatalanib)

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Gefinitib

Inhibidores del mTOR: Sirolimus, Tensirolimus y Everolimus^{3,13}

Seguimiento de TNE gastroenteropancreaticos

Tumor/Carcinoma gástrico bien diferenciado:

— Gastroscoopia cada 2 años en tumores tipo 1 y anuales en tumores tipo 2.

— En tumores bien diferenciados tras la resección curativa: técnicas de imagen y cromogranina A cada 6 meses los

primeros 2 años y posteriormente anualmente los próximos 3 años.

— En tumores metastásicos, las técnicas de imagen se realizarán cada 3 meses^{14, 15}.

Tumor/Carcinoma Duodenal bien diferenciado:

— Tumores no funcionantes tras resección completa por endoscopia: endoscopia, eco abdominal o TAC y CgA a los 6, 24, 36 meses.

— Tumores intervenidos quirúrgicamente: TAC, octreoscan y CgA a los 6 y 12 meses y posteriormente anualmente al menos 3 años.

— Tumores no resecaados: cada 3-6 meses técnicas de imagen y CgA^{14, 15}.

Gastrinomas:

— Con metástasis: técnicas de imagen (TAC, octreoscan), gastrinemia y secreción ácida cada 6 meses.

— Si resección quirúrgica: niveles de gastrina, test de secretina, secreción ácida anualmente. Octreoscan cada 2 años^{14, 15}.

Tumores Pancreáticos funcionantes raros: glucagonoma, vipoma, somatostatina:

— Sin metástasis: control anual con marcador bioquímico específico.

— Con metástasis: control cada 3-6 meses con marcadores bioquímicos específico, TAC y octreoscan (14,15).

Tumores/Carcinomas Pancreáticos bien diferenciados no Funcionantes:

— Benigno: control anual con CgA y técnicas de imagen (eco, RMN, TAC). Octreoscan 6 meses tras cirugía.

— Maligno: control cada 6 meses con CgA y técnicas de imagen.

— Tumor metastásico: cada 3 meses con CgA y técnicas de imagen^{14, 15}.

Carcinomas Gástricos, Duodenales y Pancreáticos poco diferenciados:

Seguimiento cada 2-3 meses con eco, TAC, RMN y otras técnicas de imagen según el órgano y CgA^{14, 15}.

Tumor/Carcinoma Yeyuno-Ileon bien diferenciado:

— Resección quirúrgica: cada 6-12 meses con CgA, 5-HIAA y TAC. Octreoscan si sospecha de recidiva

— Tumores grado 3: seguimiento cada 3 meses¹⁶.

Tumor/Carcinoma Apendicular bien diferenciado:

— Tras resección quirúrgica solamente se realizará a los 6-12 meses una determinación de CgA

— Sin resección completa: una determinación a los 6 y 12 meses y posteriormente anualmente de por vida (16).

Tumor/Carcinoma de Colon y Recto bien diferenciado:

— <1 cm: no requieren seguimiento

— 1-2 cm: si características de angioinvasión, invasión capa muscular, histología atípica: seguimiento*.

— >2 cm: siempre seguimiento*.

*En pacientes de bajo riesgo una técnica de imagen (rectal: eco, colonoscopia y RMN. Colon: TAC, colonoscopia) y determinación de marcador (CgA y fosfatasa ácida si es positiva precirugía) al año.

En el resto cada 4-6 meses el primer año y posteriormente anualmente¹⁶.

Carcinoma de Intestino Medio y Posterior poco diferenciado:

Supervivencia media de 7-10 meses¹⁶.

Conclusiones

El tratamiento curativo es el tratamiento quirúrgico. Si la extirpación no es completa el tratamiento médico va dirigido a controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y enlentecer la evolución. En tumores bien diferenciados los análogos de SST son de elección. El interferon está indicado solo o asociado a análogos de SST en pacientes resistentes a análogos. En tumores de rápido crecimiento y poco diferenciados la quimioterapia puede ser la opción, valorando en cada caso riesgo-beneficio. Los análogos radiomarcados también pueden estar indicados en estos casos siempre que el tumor presente receptores de SST.

Bibliografía

1. Hamilton S, Aaltonen L. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000
2. DeLellis R, Lloyd RV, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of Endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511
4. De Herder WW, Lamberts SW. Somatostatin and Somatostatin analogues: Diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 53-57
5. Dalm VA, Van Hagen PM, Van KoetsveldPM, Langerak AW, Van

- der Lely AJ, Lamberts SW et al. Cortistatin rather than somatostatin as a potencial endogenous ligand for somatostatin receptors in the human immune system. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:270-6
6. Delaunoy T, Rubin J, Neczyporenko F, Erlichman C; Hobday TJ. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:502-6.
 7. Marazuela M, Bernabeu I. Tratamiento farmacológico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: Análogos de somatostatina. *Endocrinol Nutri.* 2007; 54 (supl 1): 44-50
 8. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, De Herder W, Rindi G et al. Consensus report of use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004; 15:966-73
 9. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:213-27
 10. Modlin I, Oberg K, Chung D, Jensen RT, De Herder W, Thakker R et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet* 2008; 9: 61-72
 11. Hofland LJ, Lambert SWJ. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistences. *Endocr rev.* 2003; 24: 28-47
 12. Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, Kim S, Taylor JE et al. Demonstration of enhanced potency of a quimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM – 23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J. Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5545-52
 13. Tomé M, Duran I, Salazar R, Díaz JA. Nuevos tratamientos en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (supl 1): 51-7
 14. Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008; 19 supl 2: 104-5
 15. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1 - Stomach, Duodenum and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2006;84:155-215
 16. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors. Part 2 - Midgut and Hindgut Tumors. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):1-64