

Un caso di neoplasia endocrina non funzionante del pancreas trattato con analogo della somatostatina

Caso clinico

Ivan Lolli¹, Antonio Logroschino¹, Simona Vallarelli¹, Maria A. Monteduro², Antonella Gentile¹, Giuseppe Troccoli¹

Abstract

Non functioning endocrine pancreatic tumors (NF-PETs) have absent or low hormone secretion without symptoms and constitute ~60% of PETs. At diagnosis more than 50% of patients have liver metastases and almost 40% are not candidates for radical surgery because of either locally advanced disease or unresectable metastases. We described the case of a 47-year-old woman with a pancreatic carcinoma with secondarism in the liver not suitable for radical surgery. Histological test of liver metastases showed positivity for endocrine well-differentiated non functioning carcinoma expressing receptors for somatostatin with very low proliferation index (Ki67 < 2%). After this diagnosis she started a specific treatment with octreotide analogues which achieved durable stabilization of the disease

Keywords: non functioning metastatic endocrine tumour, histological test, somatostatin analogues

Long lasting octreotide LAR therapy in non functioning pancreatic neuroendocrine carcinoma
CMI 2010; 4(Suppl. 1): 19-25

¹ UO Oncologia Medica, Policlinico Bari

² UO Radiodiagnostica Ospedaliera 1, Policlinico Bari

CASO CLINICO

Una donna di 47 anni viene ricoverata per astenia intensa, ittero mucoso cutaneo, emissione di urine ipercromiche, bilirubina totale 6,00 mg/dl, bilirubina diretta 3,80 mg/dl, indici di citolisi epatica (GOT 872 U/l e GPT 591 U/l) e di colestasi (fosfatasi alcalina 225 U/l, GGT 432 U/l); lipasi 5.317 U/l, amilasi 2215 U/l.

Esegue un'ecografia dell'addome che evidenzia una colecisti sovradistesa, con abbondante sedimento a forma di *sludge*, coledoco dilatato fino alla papilla con calibro massimo di 1,89 cm, dilatazione dell'emisistema biliare di sinistra e di destra; formazione disomogenea ipo-isoecogena pseudo capsulata di incerta attribuzione a livello del tratto terminale del coledoco in corrispondenza della papilla.

Viene posta indicazione per ERCP (coolangiopancreatografia retrograda endosco-

pica) che viene eseguita con dilatazione meccanica della stenosi e posizionamento di endoprotesi biliare temporanea.

Perché descriviamo questo caso?

L'accertamento cito-istologico delle neoplasie pancreatiche e delle loro metastasi può presentare difficoltà tecniche e interpretative. Il raggiungimento di una corretta diagnosi va comunque sempre perseguito in considerazione dei riflessi prognostici e terapeutici che essa comporta.

Si sottolinea inoltre l'efficacia terapeutica degli analoghi della somatostatina anche nelle neoplasie endocrine pancreatiche ben differenziate, non funzionanti e metastatiche, con indice proliferativo molto basso e alta densità recettoriale all'octreoscan

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Dottor Ivan Lolli
e-mail: ivanolli1@tin.it

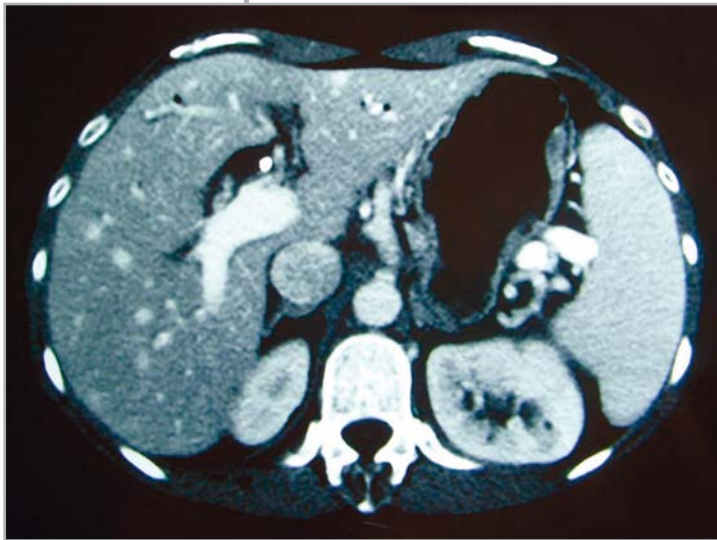


Figura 1
TC addome eseguita nella paziente: neoformazione della regione cefalo-pancreatica e secondarietà epatiche

La paziente viene quindi sottoposta a un esame di TC. La TC a tecnica spirale è infatti l'esame di scelta per la diagnosi e la stadiazione delle neoplasie pancreatiche. Con un'accuratezza del 95% consente di studiare l'estensione loco-regionale della malattia, l'interessamento e l'infiltrazione delle strutture vascolari e nervose adiacenti al pancreas (aspetto importante per un approccio chirurgico), la presenza di metastasi linfonodali e a distanza.

La TC addome eseguita nella paziente evidenzia, a carico della regione cefalo-pan-

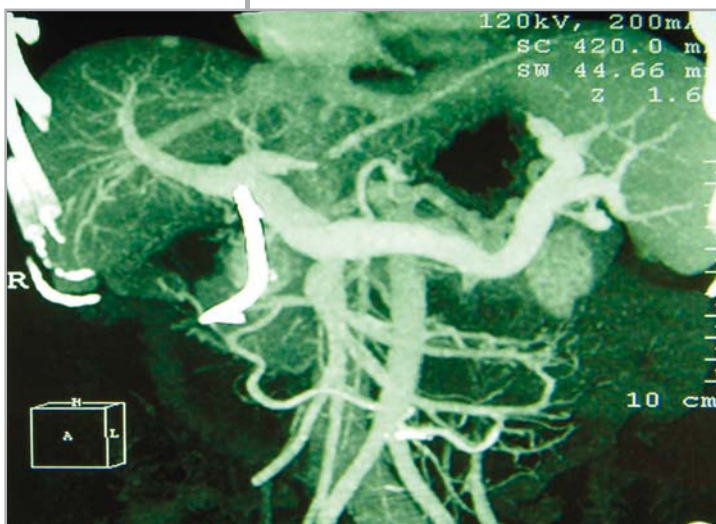


Figura 2
RMN, eseguita nella paziente, con posizionamento endoprotesi biliare

creatica, la presenza di formazione espansiva solida delle dimensioni di circa 3 cm di significato eteroformativo. Tale formazione si sviluppa posteriormente al tratto termina-

le del coledoco verso la parete mediale del tratto discendente del duodeno. La ricostruzione dell'asse vascolare arterioso e venoso non mostra segni di infiltrazione. Vi è lieve ectasia del dotto pancreatico e presenza di stent biliare interno-interno con aerobilia del coledoco e dell'emistema biliare sinistro. A carico del parenchima epatico si rilevano multiple aree di impregnazione micronodulare (dimensioni massime di circa 7 mm) di verosimile significato ripetitivo (Figura 1).

Viene successivamente eseguita una RMN. Si tratta di un esame spesso eseguito a integrazione della TC per una migliore definizione dei rapporti della neoplasia con le strutture vascolari adiacenti e per valutare la morfologia del dotto pancreatico Wirsung. Ha sensibilità superiore alla TC nell'individuazione di secondarismi epatici in quanto permette la diagnosi differenziale tra angiomi e lesioni sostitutive.

Dalla RMN dell'addome emerge fegato di dimensioni ai limiti superiori della norma. In sede protesi biliare interno-interno con aerobilia che interessa prevalentemente i settori di sinistra. A livello del processo uncinato, nei piani dorsali, presenza di voluminosa lesione solida e disomogenea che coinvolge il tratto distale dell'epatocolodoco, lambisce il Wirsung che presenta calibro ai limiti superiori della norma. La lesione, dal profilo dorsale del processo uncinato, si porta a ridosso delle pareti del duodeno e della fascia del Gerota, rispetto ai quali non è sempre riconoscibile il piano adiposo di clivaggio. Pervia la vena porta. In particolare la lesione non interessa i vasi mesenterici superiori.

In ambito parenchimale epatico si conferma la presenza di multiple minute nodulazioni, caratterizzate da importante impregnazione post-contrastografica, che presentano diametro variabile da pochi mm a 1,2 cm per ciò che concerne la maggiore localizzata a livello dei settori più dorsali del segmento VII. I reperti hanno significato di localizzazione (Figura 2).

L'agoaspirato di lesione epatica sotto controllo ecografico e il successivo agoaspirato della formazione pancreaticca eseguito in corso di ecoendoscopia risultano non significativi ai fini diagnostici.

L'ecoendoscopia, oltre ad essere utilizzata come guida per l'agobiopsia, ha validità diagnostica complementare alla TC e RMN in quanto, evidenziando con elevato potere di risoluzione i diversi strati della parete duodenale, consente un'accurata stadiazione

loco-regionale (T), delle stazioni linfonodali (N) e lo studio dei rapporti vascolari. Ha alta sensibilità (fino al 100%) per le lesioni della testa del pancreas, circa il 60% per quelle del corpo e della coda, e alta specificità, ma ha come limite di essere fortemente operatore-dipendente.

Si ricorre pertanto a una laparoscopia esplorativa. Nel corso di tale procedura si identifica una piccola lesione epatica sospetta per secondarietà al VI segmento, ma l'esame istologico estemporaneo, sulla metastasectomia eseguita, risulta non diagnostico.

Si procede allora a conversione laparotomica e, individuata la lesione primitiva pancreatica, si effettuano agoaspirati multipli in tale sede e inoltre un'ulteriore metastasectomia epatica associata ad asportazione di linfonodo sospetto del legamento gastrocolico.

L'esame citologico, eseguito sull'agobiopsia pancreatica, risulta non diagnostico, mentre il linfonodo si rivela sede di iperplasia linfoide a carattere reattivo.

L'esame istologico sul cuneo epatico, comprendente nodulo grigio-giallastro a margini netti del diametro di 0,6 cm, risulta positivo per «metastasi epatica di carcinoma endocrino ben differenziato». L'analisi immunohistochimica risulta compatibile con la natura endocrina della neoplasia.

L'immunofenotipo delle cellule neoplastiche è riassunto in Tabella I.

Il dosaggio dei marcatori neoplastici per i tumori epiteliali nel primo approccio diagnostico ha evidenziato valori normali di CEA, Ca 19.9, TPA, Ca 125. La valutazione dei marcatori generali eseguita dopo la diagnosi ha evidenziato valori lievemente elevati di CgA (cromogranina A) e nella norma per NSE (enolasi neurone specifica). La valutazione dei marcatori specifici non è stata eseguita per assenza di sindrome clinica tipica.

DECORSO CLINICO E DISCUSSIONE

I tumori endocrini primitivi del pancreas sono neoplasie a bassa incidenza (0,4/100.000 individui/anno) e rappresentano circa il 2% dei tumori pancreatici [1].

Sul piano clinico vengono distinti in secernenti e non secernenti, a seconda che producano o meno sostanze peptidiche, e in funzionanti e non funzionanti a seconda che manifestino o meno una sindrome

Parametro	Esito
Ag epatociti (OCH1E5)	Negativo
CD56 (123C3.D5)	Positivo
Cheratinociti 7 (OV/TL12/30)	Negativo
Cromogranina A (DAK-A3)	Negativo
Ki67 Ag prolifer. (MiB1)	< 2%
Serotonina 5HT (H209)	Negativo
Sinaptofisina	Positivo

correlata alla sostanza o alle sostanze da loro prodotte.

Tra i tumori funzionanti, le entità cliniche maggiori sono rappresentate dalla sindrome ipoglicemica (insulinoma), sindrome di Zollinger-Ellison (gastrinoma), sindrome WDHA – *Watery Diarrhea, Hypokalemia, and Achlorhydria* (vipoma), sindrome da glucagonoma e somatostatina.

La precoce insorgenza di queste sindromi può consentire la diagnosi di tali forme morbide in una fase precoce.

I tumori non funzionanti rappresentano circa il 60% delle forme neuroendocrine a carico del pancreas e si manifestano al contrario con una sintomatologia del tutto aspecifica in fase iniziale e correlata all'effetto massa esercitato dalla neoplasia sulle strutture circostanti in fase avanzata [2].

In più del 50% dei casi presentano metastasi epatiche alla diagnosi e non sono candidati a chirurgia radicale per l'estensione locale o per la presenza di metastasi non resecabili in circa il 40% dei casi [3].

Nel caso descritto, è stato l'ittero il segno principale che ha reso possibile la diagnosi di una neoplasia della testa del pancreas localmente avanzata con presenza di metastasi epatiche multiple.

Dopo necessaria correzione dell'alterato transito bilio-digestivo con posizionamento di protesi biliare per via endoscopica, si è proceduto alla messa in opera delle metodiche utili alla diagnosi cito-istologica della neoplasia.

Questa può essere resa complessa, nel caso del pancreas, per la localizzazione retroperitoneale dell'organo.

Generalmente i prelievi cito-istologici delle lesioni pancreatiche si eseguono per via percutanea sotto guida ecografica o TC o in corso di ecoendoscopia soprattutto per le lesioni a localizzazione cefalica.

Alternativa all'esecuzione di prelievi sul tumore primitivo, è l'esame cito-istologico delle lesioni metastatiche (prevalentemente epatiche).

Tabella I

Risultato delle analisi immunofenotipiche delle cellule neoplastiche

Tumore endocrino ben differenziato	<p>A) A comportamento benigno: confinato al pancreas, non angioinvasivo, di dimensioni < 2 cm, ≤ 2 mitosi x 10 HPF, ≤ 2% di cellule Ki67 positive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funzionante: insulinoma • non funzionante <p>B) A comportamento incerto: confinato al pancreas, di dimensioni ≥ 2 cm o angioinvasivo, o > 2 mitosi x 10 HPF, o > 2% di cellule Ki67 positive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, vipoma, somatostatinoma o con sindrome endocrina inappropriata (Cushing, acromegalia o gigantismo, ipercalcemia, ecc.) • non funzionante
Carcinoma endocrino ben differenziato	<p>A basso grado di malignità, con invasione locale macroscopica e/o metastasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, vipoma, somatostatinoma o con sindrome endocrina inappropriata (Cushing, acromegalia o gigantismo, ipercalcemia, ecc) • non funzionante
Carcinoma endocrino scarsamente differenziato	<p>Ad alto grado di malignità (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule)</p>

Tabella II
Classificazione clinico-patologica dei tumori endocrini del pancreas (World Health Organization)

HPF = High Power Fields; Ki67 = marker di proliferazione

Essi possono esitare, per difficoltà intrinseca alla metodica eseguita, nella disponibilità per il patologo di materiale esiguo e insufficiente ai fini diagnostici (sotto l'aspetto citologico le cellule neuroendocrine sono facilmente distinguibili dalle altre, ma l'identificazione di una cellula neuroendocrina trasformata rispetto alla controparte normale può presentare delle difficoltà e risultare più laboriosa specie nelle neoplasie ben differenziate).

Se la diagnosi certa non è possibile per la difficile accessibilità della neoplasia alla procedura di campionamento bioptico, si rende necessario un approccio di tipo laparoscopico o laparotomico, come nel nostro caso, in cui tale approccio ha consentito una diagnosi di certezza di tumore neuroendocrino.

Secondo la classificazione clinico-patologica proposta dalla *World Health Organization* (WHO) (Tabella II), si trattava di un carcinoma endocrino ben differenziato metastatico non funzionante con diagnosi confermata dall'analisi immunostochimica.

Dopo tale diagnosi veniva effettuato un dosaggio ematico della cromogranina A che evidenziava valori di 145 ng/ml (vn fino a 100 ng/ml).

La specificità della CgA plasmatica nella diagnosi dei tumori neuroendocrini aumenta per livelli di proteina molte volte superiori a quelli normali. Valori lievemente elevati, come nel caso descritto, vanno considerati con cautela e, comunque, controllati in differenti occasioni, in quanto anche condizioni

fisiologiche come lo stress acuto o cronico, l'ipoglicemia, la gravidanza o l'esercizio fisico possono influenzare la concentrazione della CgA nel sangue. Le situazioni di più frequente riscontro responsabili di falsi positivi nel dosaggio della CgA sono l'insufficienza epatica o renale, il trattamento con inibitori della pompa protonica o con calcio-antagonisti, l'ipertensione arteriosa, la presenza dell'*Helicobacter pylori* e la gastrite cronica atrofica (nota bene: nella nostra paziente la determinazione della gastrinemia alla diagnosi evidenziava valori nella norma). Nel follow-up un rapido incremento della CgA è indice di outcome sfavorevole e, comunque, vi è buona correlazione (intorno al 90%) tra risposta alla terapia biologica o citostatica e diminuzione dei livelli di CgA, mentre è intorno al 75% quella tra non risposta o progressione di malattia e aumento dei valori circolanti.

La maggiore o minore espressione immunostochimica alla cromogranina e agli altri marker utilizzati nella pratica diagnostica può essere estremamente variabile ed è legata al grado di differenziazione della neoplasia, alla sua attività proliferativa e al volume della massa tumorale. Per tale motivo è raccomandabile l'utilizzo, nel sospetto di tumore neuroendocrino, di un panel di marcatori, selezionato a seconda della esperienza del patologo e della lesione in esame. Esiste inoltre una correlazione tra densità dei granuli secretori nel tessuto tumorale e l'espressione tessutale e sierica della CgA.

Neoplasie con scarsa rappresentazione granulare, indipendentemente dalle dimensioni, possono essere caratterizzate da scarsa o assente immunoreattività tessutale e da bassi livelli sierici di CgA.

Questo impone un atteggiamento di cautela nell'interpretazione del dato relativo alla CgA come indicatore di diagnosi e di estensione di malattia. Importante appare invece l'utilizzo del marcatore nel monitoraggio della risposta alla terapia medica.

La diagnosi di tumore endocrino non secerne è spesso occasionale ed è resa difficoltosa proprio dalla mancanza di marker tumorali specifici. In tale contesto, pur se suffragata da una minore quantità di dati rispetto ai tumori associati a sindrome, la validità della CgA come marker tumorale si conferma soddisfacente con una sensibilità che oscilla tra il 50% e il 70%. Un guadagno diagnostico in termini di sensibilità può essere ottenuto utilizzando altri marker tumorali "generici" come, ad esempio, il polipeptide pancreatico che, in combinazione

con la CgA, può fornire un incremento della sensibilità diagnostica nei tumori endocrini digestivi non associati a sindrome fino al 90%.

Si procedeva quindi a completare la diagnosi strumentale con tecniche di medicina nucleare.

La scintigrafia radiorecettoriale con analoghi marcati della somatostatina (octreoscan) viene usata per la ricerca dei tumori neuroendocrini ben differenziati che esprimono i sottotipi recettoriali 2 e 5 della somatostatina (sensibili a un trattamento bioterapico con octreotide o lantreotide) e per il completamento della stadiazione del paziente.

La scintigrafia con octreoscan con tracciante ^{111}In -DTPA pentatreotide evidenziava, nella nostra paziente, un aumento della captazione del radio-indicatore in corrispondenza di due piccole aree del fegato evidenti soprattutto nelle immagini Spect a 24h (Figura 3). Il dato era compatibile con la presenza di tessuto ad alta espressione e densità di recettori per la somatostatina.

La positività dell'octreoscan nei tumori neuroendocrini del pancreas è di circa l'80% e dipende dalla presenza e densità dei recettori della somatostatina. L'assenza di captazione pancreatica all'octreoscan nella nostra paziente potrebbe dipendere dalla distribuzione dei recettori della somatostatina sulla lesione primitiva evidentemente differente da quella presente sulle lesioni epatiche octreoscan positive. L'acquisizione mediante octreoscan del dato funzionale della presenza dei recettori della somatostatina sul tumore primitivo e/o sulle metastasi rappresenta il presupposto per intraprendere la terapia con analoghi della somatostatina e ha valore predittivo di risposta. È importante ricordare che aree di accumulo patologico a carattere aspecifico possono verificarsi in alcune condizioni quali:

- processi flogistici linfocito-mediati;
- tessuto cicatriziale recente;
- essudati/trasudati;
- gastrite atrofica;
- noduli tiroidei;
- milza accessoria.

Esclusa, nel nostro caso, l'opzione chirurgica per la diagnosi in fase avanzata e metastatica della neoplasia, la successiva strategia terapeutica è stata condizionata dalla valutazione dei fattori prognostici e predittivi di responsività che integrano la classificazione WHO dei tumori neuroendocrini: sede di insorgenza, grado di differenziazione, indice di proliferazione

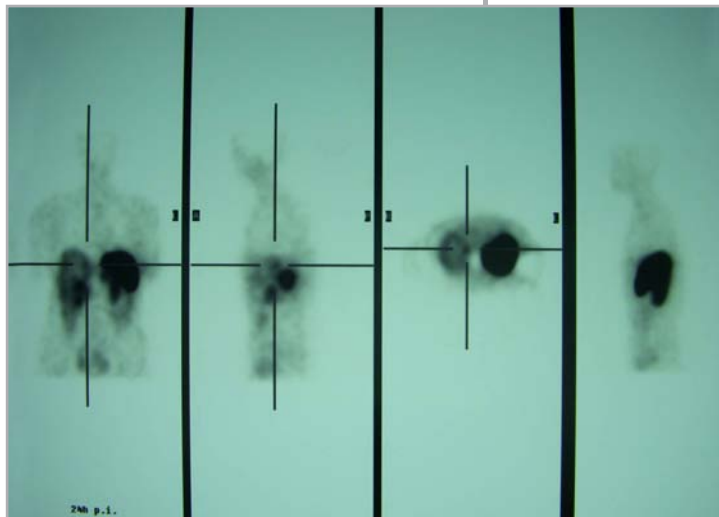


Figura 3
Octreoscan con ^{111}In -DTPA pentatreotide [4].

cellulare, volume tumorale, presenza di malattia epatica ed extraepatica, sintomi tumore correlati e positività all'octreoscan [4].

Le condizioni generali della paziente, evidentemente compromesse dalla malattia diagnosticata in fase avanzata, la diagnosi di tumore neuroendocrino a metastatizzazione epatica non operabile, ben differenziato, il basso indice proliferativo del Ki67 (< 2%), la positività all'octreoscan hanno indotto alla scelta di un trattamento con analoghi della somatostatina.

Evidenze cliniche confermano l'efficacia degli analoghi della somatostatina sul controllo della sintomatologia clinica da ipercreazione di amine e peptidi nei tumori neuroendocrini funzionanti.

Controverso è, invece, il loro reale impatto sul controllo della proliferazione tumorale nelle forme non funzionanti, ove una obiettiva riduzione della massa tumorale secondo i criteri WHO o RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*) può dimostrarsi in meno del 5% dei pazienti trattati con analoghi, a fronte di tassi di stabilizzazione di malattia in oltre il 50% dei casi [5].

Un possibile effetto antitumorale, secondario ad attività antiproliferativa, emerge, inoltre, dallo studio PROMID (*Placebo-Controlled Prospective Randomized Study on the Antiproliferative Efficacy of Octreotide LAR in patients with metastatic neuroendocrine mid-gut tumor*) in cui il trattamento con octreotide LAR in NETs metastatici o localmente inoperabili, sia funzionalmente attivi che inattivi, ad istologia ben differenziata, basso Ki67 (< 2%) e con *Karnofsky Performance Status* > 60, ha determinato un significativo incremento del tempo alla progressione rispetto al placebo (15,6 mesi *vs* 5,9), specialmente

in caso di limitata malattia epatica (< 10%) e tumore primario resecabile. Una stabilizzazione di malattia era osservata nel 66,7% dei pazienti del gruppo trattato [6].

La conclusione del caso descritto

Nel gennaio 2008 la paziente inizia la terapia con octreotide a rilascio prolungato, LAR, 30 mg im una volta al mese, con controlli clinico-strumentali periodici, che, in caso di evidenza di progressione, avrebbero indotto a un differente approccio terapeutico (terapia loco-regionale, radioterapia metabolica, chemioterapia).

Il 6 giugno 2008 viene eseguita una TC di controllo da cui emergono: formazione di circa 3 cm in regione cefalo-pancreatica, lieve ectasia del dotto epatico e lieve dilatazione del coledoco e vie biliari intraepatiche, ridotte di numero le lesioni epatiche.

Il 4 novembre dello stesso anno, a causa del dislocamento della protesi temporanea, si procede a ERCP con sostituzione e posizionamento di nuova protesi metallica definitiva auto-espandibile. Tale procedura è complicata da episodio di pancreatite acuta risoltasi con terapia conservativa.

Il 21 settembre del 2009 viene eseguita un'altra TC in cui si evidenzia che la formazione espansiva di circa 3 cm in corrispondenza della regione cefalo-pancreatica è invariata. Immodificata anche la lieve ectasia del dotto pancreatico. Aerobilia delle vie biliari intraepatiche con stent coledocico. Sovrapponibili per numero e dimensioni le focali impregnazioni epatiche.

Il trattamento con analogo della somatostatina prosegue tuttora e risulta ben tollerato tranne episodi di meteorismo e diarrea saltuaria. La paziente, dopo oltre 20 mesi dall'inizio del trattamento, presenta un PS (*Performance Status*) di 90, normalizzazione della cromograninemia e un quadro TC di stazionarietà della lesione pancreatica con riduzione dimensionale delle metastasi epatiche.

CONCLUSIONI

Nonostante i tumori neuroendocrini siano di riscontro relativamente raro nella comune

pratica clinica, la loro precisa identificazione riveste notevole importanza perché essi presentano aspetti di diagnostica strumentale, terapia e prognosi spesso molto diversi da quelli della controparte neoplastica di natura non endocrina. Il trattamento curativo per i tumori neuroendocrini non funzionanti del pancreas è la resezione chirurgica con intento radicale ove possibile.

Nel caso la chirurgia non sia proponibile, il trattamento medico dei tumori endocrini è difficile per l'eterogeneità istologica, biologica e clinica di queste neoplasie in cui non esiste una terapia standard, ma approcci terapeutici differenti da adattare al singolo paziente [7].

Nei tumori funzionanti la priorità è quella di ridurre i sintomi utilizzando gli analoghi della somatostatina da associare a chemioterapia se il tumore presenta caratteristiche biologiche di alta aggressività. Qualora il fegato sia l'unica sede della malattia metastatica con numero di lesioni non elevato, è indicato un trattamento loco-regionale con chemioembolizzazione e termoablazione con radiofrequenza. Quando la malattia è estesa e presenta refrattarietà alla terapia convenzionale, si può ricorrere a una terapia radiometabolica che utilizza radionuclidi coniugati agli analoghi della somatostatina, in caso di ipercaptazione alla scintigrafia radiorecettoriale [8].

Sensibili alla chemioterapia sono i tumori endocrini a localizzazione pancreatica sia nelle forme scarsamente differenziate che in quelle a citologia ben differenziata e a modesto indice proliferativo [9].

Possono giovare invece di una bioterapia con analoghi della somatostatina, i carcinomi neuroendocrini pancreatici non funzionanti, ben differenziati, a metastatizzazione epatica, se esibiscono un indice proliferativo molto basso (Ki67 < 2%) ed evidenziano una elevata densità recettoriale all'octreoscan.

Nel nostro caso la terapia con analoghi della somatostatina ha determinato un miglioramento delle condizioni generali della paziente e consente a tutt'oggi un prolungato e soddisfacente controllo locale e generale della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Heitz PU, Kommintoth P, Perren A et al. Pancreatic endocrine tumours. In: De Lellis RA, Lloyd RU, Heitz PU, Eng C (a cura di). Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: JARC Press, 2004
2. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L et al. Well differentiated pancreatic non functioning tumours carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196-211
3. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a no institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2008; 19: 903-8
4. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U, Zimmermann A, Friess H, Büchler MW. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008; 95: 627-35
5. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of Somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17: 1733-42
6. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M et al. Placebo controlled double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumour growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 22: 8510.
7. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Reg Clin Gastroenterol* 2005; 19: 753-81
8. Kaltsas GA. Treatment of the advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 683-99
9. Vilar E, Salazar R, Perez-Carcia J, Oberg K, Taberero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 221-32