

# Ruolo della terapia con octreotide LAR ad alte dosi nei tumori endocrini del tratto gastro-entero-pancreatico

Caso clinico

Giulia M. Franchi<sup>1</sup>, Chiara Cappelletti<sup>1</sup>, Valentina V. Villa<sup>1</sup>, Emanuele Bosi<sup>1</sup>, Marco F. Manzoni<sup>1</sup>

## Abstract

*Neuroendocrine Tumours (NETs) are a heterogeneous group of rare neoplasms that account for 0,5% of all malignancies. The increased incidence observed in the last few decades may be accounted for by increased awareness, improved diagnostic tools and a revision in the definition. The main primary sites are the gastro-entero-pancreatic (GEP) tract (62-67%), and the lung (22-27%). In patients with GEP-NETs, the strongest predictor of 5-years survival is the staging. An adequate clinical management of GEP-NETs should be multidisciplinary and should aim at assuring a good quality of life. Somatostatin (sst) analogues are widely used in these tumours, which often express sst receptors, since they are demonstrated to reduce clinical symptoms and tumour growth. Herein we explore the usefulness of doubling octreotide LAR dose in selected patients after escaping from symptoms control and/or tumour stabilization in course of treatment with standard dose.*

**Keywords:** *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours, somatostatin analogues, high dose octreotide LAR, medical treatment, clinical management*  
*Role of high dose octreotide LAR for the treatment of GEP-NETs*  
*CMI 2009; 3(1): 7-14*

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica. Unità Funzionale Tumori Endocrini. Istituto Scientifico Universitario San Raffaele

## CASO CLINICO

Un uomo di 42 anni, sposato con due figli, giunge alla nostra osservazione presso l'Unità Funzionale di Endocrinologia nel dicembre 2003, in seguito al riscontro, nel corso di esami ematochimici eseguiti per controllo di routine, di un quadro compatibile con iperparatiroidismo primitivo. Il paziente esegue un'ecografia tiroide-paratiroidi, che non identifica tumefazioni nelle sedi paratiroidi. Esegue quindi una TC *total-body* con mezzo di contrasto e una scintigrafia corporea con pentetreotide (octreoscan), che evidenziano la presenza di lesioni esprimanti i recettori per la somatostatina in corrispondenza della mucosa gastrica e del pancreas. Il paziente viene sottoposto ad asportazione endoscopica delle lesioni gastriche, che risultano compatibili con carcinoidi all'esame istologico. Nel marzo 2004 il malato viene

### Perché descriviamo questo caso?

*I NETs sono tumori relativamente rari che necessitano di un approccio multidisciplinare. Tali caratteristiche rendono difficile la raccolta di ampie casistiche. Da un punto di vista terapeutico, il giusto iter viene stabilito solo dopo un'attenta stadiazione della malattia e una valutazione prognostica in base al tipo di biologia tumorale. In caso di NETs esprimanti recettori per la somatostatina, l'impiego degli analoghi è ormai ampiamente documentato in letteratura. Viceversa, pochi sono gli studi che indagano l'effetto degli analoghi della somatostatina ad alte dosi nei NETs che sfuggono, da un punto di vista sintomatologico e di crescita tumorale, alle dosi standard. È dunque importante capire il razionale di questo*

**Corresponding author**  
 Dott. Marco F. Manzoni  
 Responsabile Unità Funzionale Tumori Endocrini  
 Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano  
 manzoni.marco@hsr.it

*nuovo approccio ai NETs e conoscere i dati che supportano tale atteggiamento terapeutico*

sottoposto a ecoendoscopia del pancreas e delle vie biliari, che mostra, a livello della testa pancreatica, una lesione iperecogena, solida, a ecostruttura omogenea di 12 mm e, nel corpo, due lesioni cistiche plurisetate, con pareti inspessite, delle dimensioni di circa 14 mm l'una.

Il paziente, che si presenta obiettivamente e soggettivamente in ottime condizioni generali, inizia ad assumere terapia con analoghi della somatostatina a lento rilascio (30 mg im ogni 28 giorni) mostrando un'ottima compliance alla terapia.

Discusso il caso collegialmente, insieme ai colleghi gastroenterologi, radiologi, medici nucleari, chirurghi e genetisti, viene posto il sospetto di sindrome di MEN1 (*Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*): si tratta di una rara sindrome ereditaria a trasmissione autosomica dominante, con una prevalenza stimata tra 1 e 10 casi per 100.000 abitanti. Il gene *MEN1*, mappato sul cromosoma 11q13, codifica per una proteina chiamata menina, con il ruolo di gene oncosoppressore; mutazioni di questo gene inducono disregolazione del ciclo cellulare e della proliferazione cellulare. La sindrome è dunque caratterizzata dallo sviluppo di neoplasie endocrine, che interessano principalmente le paratiroidi (90-97%), le isole pancreatiche, il duodeno (30-80%) e l'ipofisi anteriore (15-50%). I tumori endocrini gastro-entero-pancreatici sono in genere benigni, di piccole dimensioni, non funzionanti e clinicamente silenti, ma con la tendenza spesso a recidivare dopo asportazione chirurgica.

Nel 2005 il paziente viene ricoverato per essere sottoposto ad accertamenti in merito al sospetto di sindrome MEN1. Gli esami ematochimici evidenziano un incremento del valore di cromogranina A (> 500 ng/ml; vn = 20-150 ng/ml), di enolasi neuro-specifica (20,1 µg/l; vn = 0-12,5 µg/l) e confermano la presenza di iperparatiroidismo primitivo; l'ecografia del collo non riconosce tumefazioni nelle usuali sedi paratiroidiche. Viene inoltre eseguita un'ecoendoscopia operativa di controllo che evidenzia, a livello pancreatico, la presenza di due lesioni tondeggianti, lievemente ipoecogene di 13 e 10 mm e la comparsa di numerose

altre microlesioni iperecogene (< 3 mm). L'agoaspirato della lesione di 13 mm risulta compatibile con neoplasia neuroendocrina all'esame citologico (indice di proliferazione Ki-67 < 1%). Previa sospensione della terapia con analoghi della somatostatina, viene ripetuta una scintigrafia con pentetreotide, che mostra la presenza di localizzazioni di malattia a livello addominale (testa pancreatica) e polmonare (sede medio-basale del polmone destro). Il paziente viene quindi sottoposto a una TC *total-body* con mezzo di contrasto, che conferma la presenza di due formazioni nodulari, rispettivamente al lobo polmonare inferiore di destra e al lobo polmonare inferiore di sinistra, e di lesioni ipervascolari puntiformi a livello di corpo, coda e processo uncinato del pancreas, compatibili con lesioni neuroendocrine. Viene intrapresa nuovamente la terapia con analogo della somatostatina a lento rilascio (30 mg im ogni 28 giorni). Infine, viene eseguita l'analisi genetica della MEN1, che risulta positiva per mutazione del gene; viene pertanto indicata l'esecuzione di una consulenza genetica per i figli del paziente per la ricerca della medesima mutazione (1 figlio ne risulta essere portatore).

Nel dicembre 2005 il paziente viene sottoposto a rivalutazione diagnostico-terapeutica, attraverso l'esecuzione di un'ecoendoscopia pancreatica e di una TC *total-body* con mezzo di contrasto, che mostrano un quadro di stazionarietà di malattia.

Nel novembre 2006, la successiva rivalutazione diagnostico-terapeutica mostra stazionarietà del quadro ematochimico, ma progressione radiologica della malattia pancreatica. Viene inoltre eseguita la scintigrafia delle paratiroidi (MIBI), che identifica la presenza di un adenoma paratiroideo ectopico in sede mediastinica; per il persistere del quadro ematochimico di iperparatiroidismo primitivo, il paziente viene sottoposto a MOC (mineralometria ossea computerizzata) radiale, femorale e vertebrale, che risultano nei limiti di norma per età e sesso. Si decide pertanto di non intraprendere nessuna terapia. In considerazione della progressione della malattia pancreatica, si decide di aumentare il dosaggio dell'analogo della somatostatina a lento rilascio da 30 mg im ogni 28 giorni a 30 mg im ogni 14 giorni.

Ai successivi controlli di follow-up e all'ultimo del giugno 2008, gli esami ematochimici confermano il quadro di iperparatiroidismo primitivo e mostrano valori di cromogranina A in lieve riduzione e valori

di enolasi neuro-specifica nei limiti di norma; gli esami strumentali evidenziano una stazionarietà di malattia sia a livello polmonare che pancreatico. Viene pertanto proseguita la terapia con alte dosi di somatostatina a lento rilascio, ben tollerata dal paziente.

#### Domande da porsi

- È stata effettuata un'approfondita valutazione anamnestica e clinica del paziente?
- Sono state seguite le linee guida internazionali per la diagnosi e la stadiazione della patologia tumorale?
- È stata stabilita una valutazione prognostica sulla base anche della biologia di malattia prima di formulare ipotesi terapeutiche?
- La diagnosi e la valutazione prognostica effettuate coincidono con il performance status del paziente?
- Abbiamo stabilito l'iter terapeutico tenendo in considerazione in primis il rispetto della qualità di vita del paziente?
- Qual è la compliance del paziente al nostro processo di cura?
- Il caso è stato valutato in modo multidisciplinare?
- La terapia scelta sta ottenendo i risultati aspettati?
- In caso di scarsa risposta terapeutica sono state valutate terapie alternative o di associazione?

## DISCUSSIONE

### I NETs

I tumori neuroendocrini (NETs) sono neoplasie a bassa incidenza (mediamente 0,5-1 caso/100.000/anno), caratterizzate da un fenotipo comune che consiste nell'espressione di marcatori generali (enolasi neuro-specifica, cromogranina A, sinaptofisina) e di prodotti di secrezione ormonale e da un'aggressività clinica e biologica relativamente modesta.

I NETs si dividono in funzionanti e non funzionanti in relazione alla capacità di produrre e secernere sostanze ormonali.

Nel 60% dei casi sono non funzionanti, espressione di una mancata secrezione ormonale o di un'adeguata o patologica se-

crezione di precursori peptidici clinicamente incapaci di evocare una sintomatologia. In questi casi, il tumore (o più frequentemente le sue metastasi) viene diagnosticato per sintomi da "effetto massa" o come incidentaloma nel corso di accertamenti radiologici eseguiti per altri motivi. Viceversa, i NETs sono funzionanti nel 40% dei casi, con risvolti clinici del tutto eterogenei e sindromi complesse che variano a seconda del prodotto di secrezione ormonale. Per i NETs digestivi funzionanti, le manifestazioni cliniche di più frequente osservazione sono le seguenti:

- gastrite, gastro-duodenite, patologia ulcerosa peptica recidivante e resistente alla terapia farmacologica convenzionale nel caso di tumori secernenti gastrina (gastrinoma sporadico, sindrome di Zollinger Ellison, gastrinoma nell'ambito di sindromi ereditarie quali la MEN1);
- diarrea cronica refrattaria nel caso di carcinoide intestinale o bronchiale, carcinoma midollare della tiroide, VIPoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatina e altri tumori secernenti peptidi diarrogeni;
- *flushing* nel caso di carcinoide intestinale, carcinoide gastrico, alcuni carcinomi neuroendocrini indifferenziati e alcuni VIPomi;
- ipoglicemia e sintomi correlati nel caso di tumori secernenti insulina;
- iperglicemia e franco diabete mellito nel caso di tumori secernenti glucagone;
- ipokaliemia severa e sindrome di Cushing nel caso di tumori secernenti cortisolo o ACTH.

La chirurgia è la principale terapia per i tumori endocrini poco aggressivi; viceversa, nel caso in cui il paziente presenti estensione di malattia alla diagnosi e/o i marcatori di biologia tumorale indichino una malattia aggressiva, è necessario affiancare alla terapia chirurgica, il più delle volte incapace di raggiungere la radicalità, una terapia medica biologica e/o chemioterapica antineoplastica e sintomatologica ed eventuali approcci di medicina nucleare e radiologia interventistica secondo le corrette indicazioni (terapia radio-metabolica e radio-recettoriale, chemioembolizzazione, termoablazione mediante radiofrequenza).

I principali farmaci biologici utilizzati nella terapia standard dei tumori endocrini sono l'interferone- $\alpha$  e gli analoghi della somatostatina [1].

**Tabella I**

Principali meccanismi d'azione ed effetti molecolari mediati dalla somatostatina

ECGF = *Endothelial Cell Growth Factor*

eNOS = *endotelial NO Synthase*

ERK2 = *Extracellular signal-Regulated Kinase 2*

MAPK = *Mitogen Activated Protein Kinase*

PI3K = *Phosphatidylinositol-3-Kinase*

Attività della somatostatina	Recettori implicati	Possibili pathway di trasduzione del segnale implicati
Anti-secretoria	2, 3, 5	Adenilatociclas Canali del K <sup>+</sup> Canali del Ca <sup>2+</sup>
Anti-angiogenetica	2, 3	MAPK eNOS ECGF
Inibizione della proliferazione cellulare		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inibizione di pathway patologici over-espressi</li> <li>Inibizione della secrezione autocrina di ormoni e fattori di crescita tumorali</li> </ul>	2, 5 2	PI3K-Akt-mTOR Fosfatidilinosina fosfatasi MAPK Adenilatociclas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inibizione della progressione del ciclo cellulare indotta dai fattori di crescita</li> </ul>	1, 2, 4, 5	ERK2
Induzione dell'apoptosi	2, 3	-

**La storia della somatostatina**

La somatostatina è un ormone ipotalamico in grado di inibire la secrezione di altri ormoni dalle cellule endocrine. Inoltre è ormai noto che diversi altri meccanismi biologici sono mediati dalla somatostatina.

Nei primi anni '90 sono stati caratterizzati 5 sottotipi di recettori per la somatostatina (sst<sub>1-5</sub>), in grado di mediare differenti pathway cellulari; in particolare, il legame della somatostatina ai recettori sst<sub>2</sub> e sst<sub>5</sub> inibisce la secrezione ormonale, il legame a sst<sub>1</sub>, sst<sub>2</sub> e sst<sub>5</sub> induce *in vitro* l'inibizione della crescita cellulare, mentre l'attivazione dei recettori sst<sub>2</sub> e sst<sub>3</sub> può indurre, ad alte dosi, apoptosi [2].

**I meccanismi d'azione della somatostatina**

Il meccanismo d'azione della somatostatina e dei suoi analoghi è complesso, essendo il risultato sia di effetti "diretti" che "indiretti" quali [2,3]:

- il controllo della secrezione del GH (*Growth Hormone*), che inibisce per via riflessa l'azione di numerosi fattori di crescita, quali l'*Insulin Growth Factor 1* (IGF1), l'*Epidermal Growth Factor* (EGF), il *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), il *Transforming Growth Factor* (TGF), il *Fibroblast Growth Factor* (FGF) e l'*Endothelial Cell Growth Factor* (ECGF);
- l'inibizione dell'ECGF, che provoca un effetto inibitorio sulla neoangiogenesi neoplastica;
- il legame dell'ormone con i suoi recettori ad alta affinità, che determina un'inibizione della produzione di AMP ciclico

intracellulare e una protratta caduta dei flussi transmembrana di ioni calcio, interferendo inoltre con il processo di fosforilazione dei residui tirosinici dei recettori di membrana. Vi è inoltre un effetto inibitorio sulla separazione centrosomica del fuso mitotico, che inibisce la stabilità dei microfilamenti. L'insieme di questi meccanismi sembra avere un effetto antimitotico diretto;

- il legame dell'analogo coi sottotipi recettoriali 2 e 5, che inibisce direttamente il pathway di proliferazione e crescita cellulare mediato da mTOR;
- il legame dell'analogo col sottotipo recettoriale 3, che, ad alte dosi, sembra responsabile di un effetto "diretto" proapoptotico;
- infine, la somatostatina sembra essere in grado di esercitare un effetto di stimolo sui linfociti *Natural Killer* (dotati di recettori specifici per l'ormone), modulandone l'attività immunitaria.

I principali meccanismi d'azione ed effetti molecolari mediati dalla somatostatina sono riassunti nella Tabella I.

**L'utilizzo clinico degli analoghi della somatostatina**

L'utilizzo in clinica della somatostatina è stato reso possibile dallo sviluppo degli analoghi sintetici (octreotide, lanreotide e vapreotide), caratterizzati da un'emivita più lunga (di 2 ore circa) e dall'assenza di effetto rebound di ipersecrezione ormonale tipico della somatostatina nativa. Un importante ulteriore progresso è stato poi lo sviluppo di formulazioni sintetiche a lento rilascio, che

non necessitano di multiple iniezioni giornaliere: gli analoghi a lento rilascio attualmente presenti in commercio sono octreotide LAR e lanreotide autogel, somministrati ogni 4 settimane, in grado di garantire un controllo sintomatologico sovrapponibile, se non superiore, a quello ottenuto con gli analoghi a breve durata d'azione.

Il presupposto per utilizzo degli analoghi è la dimostrazione della presenza dei recettori per la somatostatina sulle cellule tumorali attraverso metodiche quali la scintigrafia corporea con pentetrotide (octreoscan) o la ricerca dei recettori direttamente sul pezzo operatorio. Tali determinazioni rappresentano i principali predittori di efficacia terapeutica.

Gli analoghi della somatostatina hanno assunto nel corso degli ultimi anni un ruolo sempre più importante nella terapia dei pazienti con tumori endocrini e hanno il loro principale razionale di impiego nelle forme endocrine funzionanti dove, approssimativamente, il controllo della sintomatologia è possibile nel 70% dei casi [2,4,5].

Tuttavia, l'inibizione della secrezione ormonale da parte delle cellule del tumore non rappresenta l'unico risultato atteso dalla terapia con analoghi. Numerosi studi

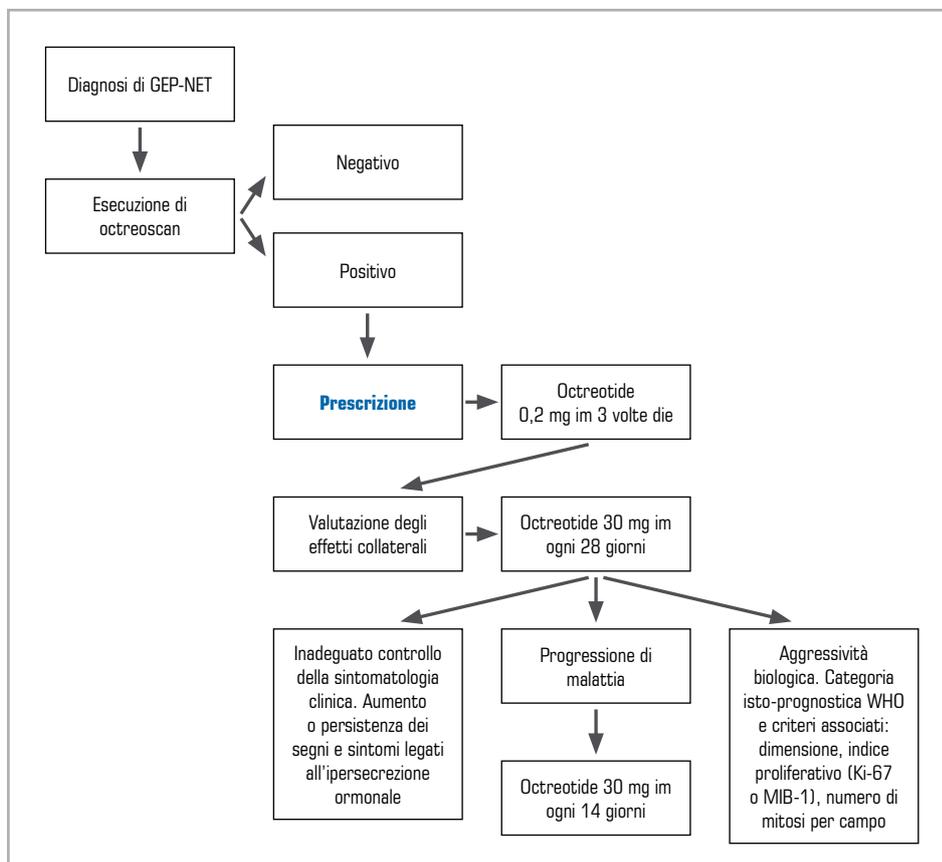
hanno infatti ormai dimostrato un'attività antiproliferativa di queste molecole, con percentuali di stabilizzazione di malattia del 40-68% dei casi e risposte obiettive parziali dallo 0 al 31%, dove le percentuali più elevate sono state raggiunte con dosaggi particolarmente elevati (6.000 µg/die), avvalorando l'ipotesi di una possibile risposta dose-dipendente [6].

### Razionale del trattamento con alte dosi di somatostatina

Negli ultimi anni sono stati eseguiti alcuni studi, effettuati su casistiche ridotte di pazienti, in cui veniva valutata l'utilità della terapia con analoghi della somatostatina a dose più elevata di quella comunemente utilizzata, con lo scopo di verificare l'ipotesi che l'incremento del dosaggio potenziasse l'effetto antiproliferativo del farmaco [7-9].

Da questi studi preliminari è emerso che il trattamento con analoghi della somatostatina ad alte dosi determina:

- una stabilizzazione della malattia a un anno nel 70% dei pazienti, una riduzione delle dimensioni della massa tumorale nel 5% dei pazienti e una risposta biochimica, intesa come riduzione dei



**Figura 1**  
Titolazione della dose di octreotide nei GEP-NETs

livelli plasmatici di cromogranina A, nel 68% dei casi;

- un controllo della sintomatologia correlata all'ipersecrezione ormonale e della proliferazione tumorale nei pazienti non responsivi al trattamento convenzionale;
- una riduzione dei valori dell'indice di proliferazione Ki-67 nelle malattie in progressione;
- un incremento del numero di cellule tumorali apoptotiche, correlato con la risposta biochimica e con la riduzione della massa tumorale e verosimilmente mediato dall'attivazione dei sottotipi recettoriali 2 e 3, che si verifica solo a dosaggi di farmaco elevati.

L'utilizzo del trattamento con analoghi della somatostatina ad alte dosi sembra quindi rappresentare uno strumento utile, innovativo e relativamente ben tollerato, che consente di associare l'effetto di riduzione della sintomatologia da ipersecrezione all'effetto antineoplastico in pazienti non responsivi alle terapie con dosaggi convenzionali.

### Discussione del caso clinico

Analogamente a quanto descritto nel caso clinico, abbiamo trattato 9 pazienti con titolazione della dose di octreotide.

Abbiamo selezionato pazienti affetti da tumori endocrini del tratto gastro-entero-pancreatico, confermati istologicamente, ben differenziati, a sede variabile, già sottoposti nella maggior parte dei casi a plurimi trattamenti sia di tipo medico che nucleare e interventistico e già in terapia con analo-

ghi della somatostatina ai dosaggi comunemente utilizzati nella pratica clinica, con un inadeguato controllo della sintomatologia da ipersecrezione ormonale o con evidenza di progressione di malattia.

La titolazione della dose è stata ottenuta riducendo l'intervallo di tempo tra le somministrazioni (30 mg ogni 14 giorni), per consentire il raggiungimento di una concentrazione plasmatica stabile del farmaco ed evitare picchi plasmatici del farmaco nei giorni successivi all'iniezione.

Il trattamento è stato ben tollerato in tutti i pazienti trattati, risultando privo di effetti collaterali significativi; il principale effetto collaterale riferito occasionalmente dai pazienti è stata una sintomatologia gastrointestinale di lieve entità (diarrea) nei giorni successivi alla somministrazione del farmaco; non abbiamo riscontrato una differente incidenza di coleditiassi rispetto ai casi trattati con dosaggi standard.

Da un punto di vista della risposta terapeutica, i pazienti hanno riferito, complessivamente, un miglioramento della sintomatologia legata alla sindrome da ipersecrezione nel caso di tumori endocrini funzionanti e un miglioramento soggettivo della qualità della vita.

Per quanto riguarda invece la crescita tumorale, nei 9 pazienti posti in terapia con octreotide ad alte dosi al momento della progressione di malattia, abbiamo osservato 3 stabilizzazioni di malattia a 18 mesi, 4 stabilizzazioni di malattia a 6 mesi, nessuna regressione di malattia, 2 progressioni di malattia (con 1 *exitus*).

#### Punti chiave

- *In considerazione della rarità e dell'eterogeneità di comportamento clinico di queste patologie, è consigliabile rinviare la gestione dei pazienti affetti da NETs ai Centri di Riferimento*
- *È fondamentale ricordare la multidisciplinarietà di approccio ai pazienti affetti da NETs*
- *Per il management clinico dei pazienti affetti da NETs è indispensabile una corretta stadiazione del tumore con caratterizzazione della biologia di malattia e successiva indicazione prognostica [10]*
- *In base a tali informazioni, è possibile stabilire l'approccio terapeutico, il più delle volte di tipo multidisciplinare appunto, al paziente affetto da NET*
- *La terapia con analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione si è dimostrata essere sicura ed efficace nel trattamento sintomatologico e antiproliferativo dei NETs*
- *Nel caso di indicazione al trattamento dei NETs con analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione e mancata risposta, dati preliminari indicano l'efficacia di tali farmaci ad alte dosi, ottenute raddoppiando la dose in un'unica somministrazione o dimezzando il tempo tra le somministrazioni*

## CONCLUSIONI E CONSIGLI PRATICI

Nella nostra esperienza l'utilizzo degli analoghi della somatostatina a lento rilascio ad alte dosi, ottenuto con iniezioni im di octreotide LAR 30 mg ogni 14 giorni, si è rivelato privo di effetti collaterali importanti e ben tollerato dai pazienti, che hanno mostrato un'ottima *compliance* alla terapia.

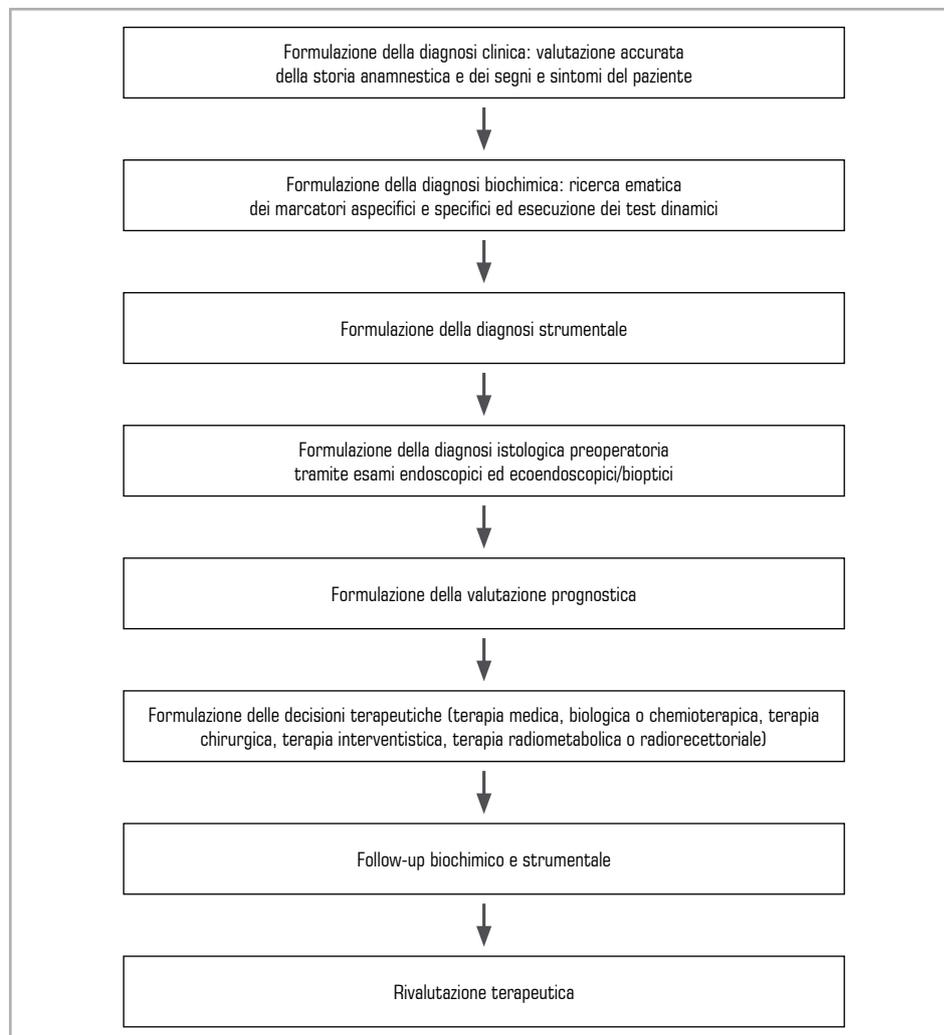
In considerazione della documentata osservazione del fenomeno di *escaping* dall'efficacia degli analoghi della somatostatina col tempo alle dosi standard, è auspicabile la titolazione della loro dose in seguito al riscontro di progressione biochimica e/o radiologica di malattia in pazienti già in terapia con l'analogo a dosi standard e per-

sistenza di evidenza di positività alla scintigrafia con pentetreotide (Figura 1).

Ulteriori studi, eseguiti su casistiche di maggiori dimensioni, saranno necessari per confermare l'efficacia di tale atteggiamento terapeutico.

Sarà inoltre interessante valutare la possibilità di associazione degli analoghi della somatostatina ad alte dosi con nuovi farmaci che agiscono sugli stessi *pathway* intracellulari, quale everolimus, e l'utilizzo di analoghi della somatostatina a più ampio spettro di legame, quale SOM230, nei pazienti in terapia con analoghi della somatostatina a lento rilascio in progressione di malattia, per il possibile addizionale effetto pro-apoptotico di tale farmaco.

## ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI GEP-NETs



## BIBLIOGRAFIA

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511
2. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanism. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 701-20
3. Grozinsky-Glasberg S, Franchi G, Teng M, Leontiou CA, Ribeiro de Oliveira A Jr, Dalino P et al. Octreotide and the mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) block proliferation and interact with the Akt-mTOR-p70S6K pathway in a neuro-endocrine tumour cell Line. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 168-81
4. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73
5. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW et al; European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424
6. Anthony L, Johnson D, Hande K, Shaff M, Winn S, Krozely M et al. Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 1993; 32: 217-23
7. Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8: 1041-4
8. Faiss S, R ath U, Mansmann U, Caird D, Clemens N, Riecken EO et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; 60: 469-76
9. Welin SV, Janson ET, Sundin A, Stridsberg M, Lavenius E, Granberg D et al. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 107-12
10. Piani C, Franchi GM, Cappelletti C, Scavini M, Albarello L, Zerbi A et al. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 175-81