

Revisión



## Uso de análogos de somatostatina en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MONCET DANIEL<sup>1</sup><sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata. Argentina.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 11 de julio de 2020

Revisión: 20 de julio de 2020

Aceptado: 13 de setiembre de 2020

Palabras clave:

Análogos de somatostatina

octreotida

lanreotida

tumor neuroendocrino

gastroenteropancreático

Keywords:

Somatostatin analogs

octreotide

lanreotide

neuroendocrine tumor

gastroenteropancreatic

### RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) son un grupo heterogéneo de tumores que se originan en el tejido neuroendocrino difuso y la incidencia de los mismos ha aumentado exponencialmente. Se caracterizan por tener una alta expresión de receptores de somatostatina (SSTRs), y esto los hace pasibles de tratamiento con análogos de somatostatina (SSA). Los SSA se utilizan desde fines de 1980 para el control de los síntomas de los TNE que producen el síndrome carcinoide. Los estudios PROMID y CLARINET demostraron que los SSA son excelentes agentes antiproliferativos y de primera elección en el tratamiento de los TNEGEP bien diferenciados G1-G2 y con un Ki-67 < 10%, independientemente del estado de la enfermedad. En la siguiente revisión se ofrece una actualización de los distintos SSA con los que contamos en nuestro país para el tratamiento de los TNEGEP esporádicos y/o hereditarios, funcionantes o no y la efectividad de los mismos como monoterapia o en combinación con terapia dirigida y terapia con radionucleidos de receptores de péptidos (PRRT).

### ABSTRACT

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) are a heterogeneous group of tumors originated from diffuse neuroendocrine tissue and the incidence of these has increased exponentially. They are characterized by having a high expression of somatostatin receptors (SSTRs) and this makes them liable to treatment with somatostatin analogues (SSA). SSAs have been used since the late 1980s to control the symptoms of NETs that cause carcinoid syndrome; The PROMID and CLARINET studies demonstrated that SSA are excellent antiproliferative agents and the first choice in the treatment of well-differentiated G1-G2 GEP-NETs with a Ki-67 <10%, regardless of the disease state. The following review provides an update on the different SSA, that we have in our country for the treatment of sporadic and/or hereditary GEP-NETs, functional or not, and their effectiveness as monotherapy or in combination with targeted therapy and therapy with peptide receptor radionuclides (PRRT).

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) son las neoplasias más frecuentes de este grupo heterogéneo de tumores. En el año 1907 Siegfried Oberndorfer los denominó tumores carcinoides<sup>(1)</sup> y a partir de ese momento recibieron varias denominaciones hasta la actual. A lo largo del tiempo fueron clasificados de acuerdo a diferentes parámetros y desde el año 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS 2010) tiene en cuenta además del conteo mitótico, el índice de proliferación celular del Ki-67, lo que permite definirlos en 3 grados: G1 (menos de 2 mitosis por 10 campos de alta resolución y/o un índice Ki-67  $\leq 3\%$ ), G2 (conteo mitótico entre 2 y 20 mitosis y/o un índice Ki-67 entre 3 y 20%) y G3 (más de 20 mitosis y/o un índice Ki-67  $> 20\%$ )<sup>(2)</sup>. Además, incorpora un sistema de estadificación basado en el TNM. En el año 2018 la OMS los clasifica en TNE bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados, apoyado en los diferentes grados de agresividad biológica, factores de riesgo, predisposición hereditaria, las respuestas al tratamiento y la relación con otras neoplasias. A diferencia de los TNE bien diferenciados, los CNE no se clasifican según el grado, parten de un Ki-67  $> 20\%$  (generalmente  $> 55\%$ ) y se tipifican como de células pequeñas o grandes. Los TNE G3 conservan el patrón histológico bien diferenciado con Ki-67  $> 20\%$  y aunque no hay definido un límite superior del mismo se lo considera  $\leq 55\%$ <sup>(3,4)</sup>.

La incidencia de estos tumores ha aumentado en todo el mundo y según la base de datos de vigilancia y epidemiología (SEER) de EEUU, entre el año 1973 y 2012 el aumento ha sido de 6,4 veces. Este incremento ocurre en todas las edades (aunque con mayor tendencia en los mayores de 60 años), en todos los sitios, estadios y grados, aunque la presentación localizada y el grado histológico G 1 ha ido creciendo en los últimos años. Esta mayor incidencia se debe en parte a un mayor conocimiento clínico, de la biología tumoral y a una mejora de los métodos por imágenes<sup>(5)</sup>.

En un estudio sobre 105 pacientes llevado a cabo en el Hospital Privado de Comunidad de nuestro país, demostramos un aumento del 50% en la presentación de todos los TNE con mayor prevalencia de los TNEGEP, comparando 3 períodos de 6 años cada uno, en los últimos 18 años<sup>(6)</sup>.

Las localizaciones reportadas más frecuentemente de los TNEGEP son en intestino delgado, recto y páncreas<sup>(5)</sup>. Mientras que en nuestro trabajo los sitios de tumor primario más comunes fueron el intestino delgado seguido del páncreas, apéndice, estómago y colorectal, predominando los TNEGEP bien diferenciados y de bajo grado, aunque el 39% de los pacientes presentaba metástasis al momento del diagnóstico. En la casuística multicéntrica del grupo argentino Argentum también son más frecuentes las localizaciones del intestino delgado y páncreas seguidas de colorectal, pero sólo el 20% eran bien diferenciados y de bajo grado y con mayor porcentaje de metástasis al diagnóstico. Esto puede deberse al sesgo de derivación ya que el grupo Argentum está mayormente constituido por oncólogos<sup>(7)</sup>.

A pesar que al momento del diagnóstico más del 50% de los TNEGEP presentan metástasis, la sobrevida ha aumentado

debido a un mayor conocimiento de la biología, a los nuevos fármacos que se han aprobado en los últimos años y al abordaje multidisciplinario de los TNEs<sup>(5,7,8)</sup>.

## Análogos de Somatostatina

La somatostatina (SS) es una hormona peptídica cíclica que existe en nuestro organismo en dos formas naturales compuestas por 14 y 28 aminoácidos. El gen codificador de la SS está en el cromosoma 3q28 y tiene 2 exones. La SS se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central, el páncreas y el aparato digestivo y participa en la regulación (principalmente inhibitoria) de la secreción de hormonas hipofisarias, pancreáticas e intestinales<sup>(9)</sup>. La acción fisiológica de la SS es mediada a través de 5 subtipos de receptores de somatostatina (SSTRs) (SSTR1 – SSTR5), que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G<sup>(10,11)</sup>.

En 1978, Vale y col.<sup>(12)</sup> describen el primer análogo, un octapéptido que muestra la actividad biológica completa de la SS. En 1988 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el primer análogo de somatostatina (SSA) de acción corta para el control de los síntomas de los TNE que producen síndrome carcinoide, el octapéptido octreótida (SMS 201-995) como Sandostatin® (50, 100 y 200 mcg), que se administra en forma subcutánea 3-4 veces por día; (en nuestro país está disponible en ampollas que contienen 0,1 mg de octreótida y en frascos multidosis de 1 mg en 5 ml)<sup>(13)</sup>. En el año 1998 se aprobó la formulación LAR con una dosis inicial de 20 mg (Sandostatin LAR®), esta fórmula contiene la octreótida distribuida dentro de microesferas de polímero y está disponible para administración en inyección intramuscular a dosis de 10 (no disponible en nuestro país), 20 o 30 mg cada 28 días. Ambas formulaciones tienen alta afinidad por el SSTR-2 y menos por el SSTR-3 y 5. La aprobación hasta la fecha permanece para control de los síntomas carcinoide a pesar de los datos adicionales sobre la actividad antitumoral<sup>(14-16)</sup>.

Años más tarde se aprobó la lanreótida que es otro octapéptido cíclico que se desarrolló en la década de 1990 con la intención de tener un SSA de acción prolongada. Una de sus fórmulas iniciales (BIM23014), tenía una vida media de 90 minutos; luego la lanreótida de liberación lenta (lanreótida SR), con una vida media de 4,5 días, fue diseñada como microesferas de polímeros biodegradables y estuvo disponible para inyección intramuscular a dosis de 30 o 60 mg cada 7-14 días<sup>(17-18)</sup>. En el año 2007 la FDA aprobó para el tratamiento de la acromegalia, la Lanreótida Autogel® (ATG), una formulación acuosa de liberación sostenida que se presentó como una jeringa precargada para administración subcutánea profunda a dosis de 60, 90 o 120 mg cada 28 días<sup>(19)</sup>. Siete años más tarde, la FDA aprobó la lanreótida (Somatuline® Depot) para el tratamiento de los TNEGEP bien o moderadamente diferenciados, localmente avanzado o metastásicos y no resecables, y para el tratamiento del síndrome carcinoide en 2017<sup>(15)</sup>.

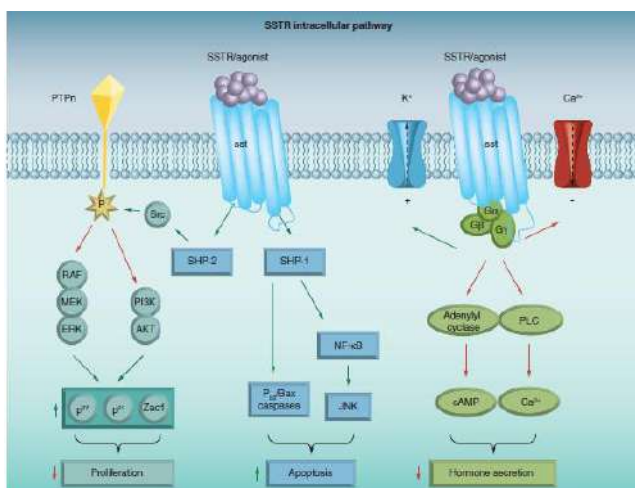
La pasireótida, un nuevo SSA, se une con mayor capacidad a los SSTR1 (30 veces), SSTR3 (5 veces) y SSTR5 (39 veces), y con la misma capacidad para SSTR2 (3 veces) en comparación con la

octreotida; y con mayor capacidad para SSTR1 (19 veces), SSTR3 (9 veces) y SSTR5 (106 veces), pero con la misma capacidad a SSTR2 (2 veces) en comparación con la lanreotida<sup>(15)</sup>. La pasireotida LAR (Signifor LAR®) fue aprobado en 2014 por la FDA y desde el mismo año está disponible en nuestro país para inyección subcutánea en la enfermedad de Cushing en dosis de 0,3-0,6 y 0,9 mg y a partir del 2017 la administración intramuscular Lar en dosis de 40 y 60 mg cada 28 días, para acromegalia.

En 1987 se describe que los TNE expresaban SSTRs, siendo el SSTR2 el subtipo más comúnmente expresado, seguido de SSTR5. En TNEGEP la expresión SSTR2 y SSTR5 se ha informado en aproximadamente el 90% y el 80% de los casos respectivamente<sup>(15)</sup>. Un estudio en nuestro país evaluó la expresión de los SSTRs en 100 TNEGEP y evidenció una expresión del 86% del SSTR-2 y del 62% del SSTR-5<sup>(20)</sup>.

**Efecto antiproliferativo**

En los últimos años, ha surgido evidencia de que los SSA inhiben el crecimiento de los TNEGEP y esta actividad tumoral puede ocurrir a través de mecanismos directos o indirectos. El primero involucra la unión de los SSA a los SSTRs en las células tumorales, lo que lleva a la activación de las vías de señalización intracelular de MAP quinasa, (PI3K / Akt) que resulta en una mayor expresión de la supresión tumoral, de la inducción de la detención del ciclo celular y apoptosis. El mecanismo indirecto es a través del efecto antiproliferativo que incluyen a los inhibidores de los factores de crecimiento circulantes, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) así como inhibición de la angiogénesis tumoral a través de la interacción con SSTRs en las células endoteliales<sup>(21,22)</sup>(Figura 1).



**Figura 1.** Principales cascadas de señalización intracelular asociadas a la unión de los SSA al SSTR. Las flechas rojas representan efectos inhibitorios; Las flechas verdes representan efectos estimulantes. (Adaptado de Albertelli M, y col. Expert Rev. Endocrinol. Metab. © Future Science Group (2013). PLC: fosfolipasa C; PTP: fosfotirosina fosfatasa; SSTR: receptor de somatostatina, Proteína G y subunidades α, β, γ., ERK: quinasa regulada por la señal extracelular, JNK: Quinasa c-Jun N-terminal, SHP1 y SHP2: proteínas tirosina fosfatasa de tipo no receptor, PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa, AKT: proteína quinasa B.

El efecto antiproliferativo quedó demostrado en el estudio de Reinke y col. del 2009 denominado PROMID, que fue el primer estudio aleatorizado controlado con placebo realizado en TNE del intestino delgado. Éste ensayo evaluó los efectos de la octreotida LAR (30 mg cada 4 semanas) vs. placebo sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con TNE del intestino delgado metastásico<sup>(23)</sup>. Ochenta y cinco pacientes fueron aleatorizados para recibir octreotida LAR (42 pacientes) o placebo (43 pacientes). Los TNE eran bien diferenciados, de bajo grado, Ki-67 <2% en el 95% de los casos (G1). Se observó una SLP de 14,3 meses en la rama de la octreotida en comparación a los 6 meses en la rama placebo. Además, la estabilización de la enfermedad fue significativamente mayor en el brazo de la octreotida frente a placebo. La eficacia de la octreotida LAR para prolongar la SLP fue similar en los pacientes con TNE funcionantes y no funcionantes.

En el año 2014 otro estudio aleatorizado controlado con placebo en TNE no funcionantes de intestino delgado y páncreas, confirmó los resultados del ensayo anterior. El estudio prospectivo CLARINET, evaluó los efectos antiproliferativos de la lanreotida 120 mg ATG vs. placebo en 204 pacientes con TNEGEP y primarios de origen desconocido, no funcionantes bien o moderadamente diferenciado (Ki-67 < 10%), en fase avanzada o metastásica y con un estudio por imágenes funcional (OctreoScan®) positivo; observó que la mediana de la SLP a dos años del inicio no fue alcanzada en el grupo de la Lanreotida ATG vs. 18 meses de los pacientes con placebo<sup>(24)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación entre los estudios PROMID y CLARINET.

	PROMID	CLARINET
<b>Tipo de estudio</b>	Randomizado fase III	Randomizado fase III
<b>Número de pacientes</b>	85	204
<b>SSA utilizado</b>	Octreotida LAR 30 mgs.	Lanreotida Autogel 120 mgs.
<b>Placebo</b>	si	si
<b>Estado de progresión al inicio</b>	desconocido	96% enfermedad estable
<b>Punto final primario</b>	Tiempo de progresión	Sobrevida libre de progresión
<b>Tumor primario</b>	Intestino delgado o 1° desconocido	GEP o 1° desconocido
<b>Compromiso hepático</b>	≤10% en 75% de ptes.	≤10% en 49% de ptes. >25% en 39% de ptes.
<b>Grado (Ki-67)</b>	G1 (Ki67 <2% en 95% de ptes.	G1 + G2 (Ki67 <2% en 68% de ptes. y <10% en 32% de ptes.)
<b>Tumores funcionantes</b>	39%	0%
<b>OctreoScan positivo</b>	74%	100%
<b>Eval. de respuesta</b>	OMS	RECIST 1.0
<b>Mediana SLP c/SSA</b>	14,3 meses (p = 0,000072)	No alcanzada (p = 0,0002)
<b>Mediana SLP c/placebo</b>	6 meses	18 meses

El estudio CLARINET, tuvo una etapa de extensión abierta, CLARINET OLE y siguió demostrando que la lanreotida ATG 120 mg cada 28 días mantuvo el efecto antitumoral con seguridad y tolerabilidad a largo plazo<sup>(25)</sup>.

Tanto los estudios PROMID como CLARINET demostraron que, aunque los SSA tienen una actividad limitada en términos de reducción del tumor, son capaces de estabilizar el crecimiento del mismo durante largos períodos de tiempo, lo que conduce a un retraso significativo en la progresión de la enfermedad<sup>(22)</sup>.

Un metaanálisis reciente de Merola y col<sup>(26)</sup> confirma el efecto antiproliferativo de los SSA en TNEGEP avanzados, al mostrar una diferencia estadísticamente significativa en la SLP en comparación con placebo. El riesgo de progresión de la enfermedad utilizando SSA disminuye en un 41% (HR), independientemente del sitio primario del tumor y el grado.

La mayoría de los tratamientos aprobados con SSA son a dosis convencionales máximas de 30 mg cada 28 días de la octreotida LAR o 120 mg cada 28 días de la Lanreotida ATG; pero un grupo de pacientes no responde efectivamente y se ha demostrado que esto se debe a que no hay una saturación de los SSTRs en el tumor y se benefician aumentando la dosis o la frecuencia de administración<sup>(27)</sup>. Hay dos estudios en fase II que acaban de cerrar, el primero de ellos es el CLARINET FORTE (NCT02651987; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) que evaluó la eficacia y seguridad de la Lanreotida ATG 120 mg administrada cada 14 días en pacientes con TNE pancreático y del intestino delgado que mostraron progresión con tratamiento convencional con la Lanreotida ATG 120 mg cada 28 días, los resultados preliminares estarán durante este año. El segundo estudio fase II/III se denomina REMINET (NCT02288377; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) que evaluó el beneficio clínico de la lanreotida 120 mg cada 28 días como tratamiento de mantenimiento en TNE duodenopancreático localmente avanzado o metastásico, no resecable.

En la actualidad se desconoce si la pasireotida tiene mayores efectos antiproliferativos que la octreotida o la lanreotida. El estudio de Wolin y col<sup>(28)</sup>, fase III, en pacientes con TNEGEP metastásicos y síntomas carcinoides refractarios a los SSA disponibles, que después de 6 meses de tratamiento con pasireotida LAR (60 mg cada 4 semanas) demostró una mayor tendencia de control tumoral en TNE, aunque estadísticamente no fue significativo. Pero por ahora debido a que no hay evidencia cierta de un efecto antitumoral superior a los SSA de primera generación y a sus mayores efectos adversos, relacionados principalmente con el metabolismo de la glucosa, la pasireotida LAR no está aprobada para el tratamiento de los TNE.

Una mención aparte es el comportamiento de los TNE pancreáticos no funcionantes que pertenecen a una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1). Las últimas guías de práctica clínica sugieren tener un comportamiento expectante en los TNE pancreáticos no funcionantes < 1 cm, siempre que no se detecte un crecimiento significativo; otros autores sugieren esa misma conducta observacional en tumores de hasta 2cm<sup>(29,30)</sup>. Un estudio retrospectivo en pacientes con TNEGEP asociados a NEM-1, evaluó la eficacia de la octreotida LAR (30 mg / mes) durante 12 a 75 meses como tratamiento de primera línea en 20 pacientes con uno o más TNE pancreáticos en estadio temprano, la mayoría de ellos no funcionantes y

demostró que el tumor se mantuvo estable o redujo de tamaño en la mayoría de los casos<sup>(31)</sup>.

Recientemente se publicó el primer estudio prospectivo y observacional en pacientes con TNEs del páncreas menores de 2 cm. para evaluar la efectividad de la lanreotida ATG (120 mg cada 28 días) durante 24 a 84 meses en 23 pacientes con uno o más TNEs pancreáticos relacionados con una NEM-1 vs. 19 pacientes en vigilancia activa, que no recibieron ninguna terapia. En el grupo de la lanreotida, el 82% de los pacientes permaneció estable o con reducción tumoral, mientras que en el grupo de vigilancia activa el 68% tuvo progresión tumoral<sup>(32)</sup>. La mediana de la SLP fue significativamente mayor en el grupo de la lanreotida ATG que en el grupo de vigilancia activa (mediana no alcanzada vs. 40 meses). Los autores concluyen que la Lanreotida ATG es eficaz como terapia antiproliferativa en TNEs pancreáticos, relacionados con la NEM-1 y menores de 2 cm, ya que permiten detener el desarrollo de lesiones tumorales y también para retrasar o evitar la cirugía pancreática<sup>(32)</sup>.

Dada su eficacia como agentes antiproliferativos demostrada en los estudios PROMID y CLARINET, los SSA como la octreotida y lanreotida se consideran de primera línea en terapia sistémica de los TNEGEP G 1 y 2. Aunque no hay un valor de corte establecido del Ki-67, generalmente se recomiendan para tumores con un Ki-67 de hasta el 10% y con baja carga tumoral. Un tema de controversia es el momento de inicio de los SSA, no estando claro si debe ser al diagnóstico o cuando el TNE progresa radiológicamente. Los que apoyan esta última conducta lo hacen en base a distintas variables como lo demuestra un trabajo retrospectivo<sup>(33)</sup> que sugiere racionalizar el uso de los SSA en base al Ki-67, estabilidad previa al tratamiento y al compromiso hepático, ya que por tratarse de tumores indolentes el sobretratamiento es una posibilidad. En cambio, los que se basan en los resultados del estudio CLARINET donde más del 90% de los pacientes tuvieron estabilidad de la enfermedad en los 3 a 6 meses previos a la aleatorización, la mediana y la tasa de la SLP se prolongó significativamente con la lanreotida, apoyan el inicio de la terapia con SSA antes de que la progresión tumoral sea detectable en estudios por imágenes, con el objetivo de prevenir el crecimiento tumoral. Además, los resultados del estudio de extensión CLARINET mostraron una SLP de 32,8 meses para pacientes tratados con la lanreotida desde un comienzo y 14 meses para aquellos que solo recibieron la lanreotida después de la progresión documentada del tumor, lo que sugiere un mayor beneficio cuando se inicia el medicamento antes de la progresión tumoral según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

### Efectos sobre los síndromes de hipersecreción

Como dijimos anteriormente la SS tiene un efecto principalmente inhibitorio y en el aparato digestivo produce inhibición de la motilidad intestinal, reducción del flujo sanguíneo mesentérico, inhibición de la contracción de la vesícula biliar y la absorción intestinal y supresión de la secreción de hormonas, incluidas serotonina, gastrina y colecistoquinina<sup>(9)</sup>.

A finales de 1980 la octreotida de acción corta fue el primer análogo aprobado para el tratamiento del síndrome carcinoide (SC). El síndrome carcinoide ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes con TNEGEP, la mayoría de ellos localizados en el intestino delgado, con metástasis hepáticas y con una alta carga tumoral; aunque en una revisión reciente se observó en el 19% con enfermedad localizada y en el 37% con compromiso locoregional<sup>(34)</sup>. Las sustancias vasoactivas (serotonina o 5 hidroxitriptamina, bradicininas, taquiquininas, histamina) que se producen en forma espontánea o por consumo de alcohol, alimentos ricos en tiramina o estrés físico, alcanzan la circulación sistémica en altas concentraciones y causan en el 85% de los casos el enrojecimiento y calor que afecta la cara, el cuello y la parte superior del tórax, prurito, taquicardia e hipotensión arterial. La diarrea y el dolor abdominal están presentes en el 80% de los casos, el broncoespasmo y la disnea son menos frecuentes. Esta hipersecreción de serotonina y derivados conduce a una degeneración fibrótica del endocardio que provoca retracción y fijación de las válvulas cardíacas en una combinación de regurgitación y estenosis que lleva a una insuficiencia cardíaca derecha<sup>(15)</sup>. Una complicación grave y potencialmente mortal es la cardiopatía carcinoide. Aunque se desconocen los mecanismos exactos que la causan, la exposición crónica a niveles altos de serotonina es probablemente el principal agente causal, además de otras sustancias arriba mencionadas y el factor de crecimiento de tejidos (CTGF), aunque no se ha definido un marcador definitivo de la cardiopatía carcinoide<sup>(35)</sup>. Otra complicación que puede ser fatal es la crisis carcinoide en pacientes con síndrome conocido y que se someten a una cirugía, donde el uso de anestésicos, epinefrina o la manipulación de grandes tumores la desencadena, produciendo una elevada liberación de serotonina y sustancias vasoactivas que llevan a un colapso circulatorio<sup>(36)</sup>. Los SSA son considerados como tratamiento de primera línea para el SC en los TNEGEP no resecables y/o con metástasis<sup>(8,36)</sup>. Un reciente metaanálisis<sup>(37)</sup> sobre el tratamiento con SSA del SC muestra que los estudios prospectivos que evaluaron el tratamiento con la octreotida, observaron una respuesta positiva de los síntomas generales del 66%, de la diarrea del 65% y de los sofocos del 72%, mientras que los que fueron tratados con la lanreotida muestran tasas de respuesta similares del 65, 65 y 69%, respectivamente. Cuando se observan los estudios retrospectivos que incluyen el uso de ambos análogos, el control de los síntomas más relevantes inducidos por el SC se obtuvieron en 66 a 70% de los pacientes. A pesar de obtenerse una respuesta sintomática promedio del 66%, la respuesta bioquímica promedio de los niveles de 5-HIAA fue del 45-46% de los pacientes con SC tratados con cualquiera de los SSA de primera generación<sup>(37)</sup>. En el caso de refractariedad al tratamiento con dosis convencionales hay estudios retrospectivos y prospectivos que evalúan la escalada de dosis de la octreotida a 40 o 60 mg cada 28 días<sup>(38,39)</sup>, o que disminuyen el intervalo de dosis a 21 días o realizan un crossover entre SSA<sup>(40,41)</sup>. Los resultados que se obtienen son una reducción de la diarrea en 72% y el enrojecimiento en el 84% de los pacientes y la respuesta bioquímica sólo fue del 29%. Alternativamente, dos

estudios, uno fase III aleatorizado doble ciego, y otro fase II abierto y multicéntrico en pacientes con SC refractarios a la octreotida o a la lanreotida demostraron que al cambiar por un SSA de segunda generación como es la pasireotida sólo llevó a una respuesta sintomática en el 24% de los pacientes<sup>(28,42)</sup>. Un panel de expertos recomienda a los SSA de acción prolongada para prevenir el desarrollo del SC y/o progresión<sup>(43)</sup> y a las fórmulas de acción corta en la prevención y el tratamiento de la crisis carcinoide perioperatoria y pueden tener un papel primordial como tratamiento de rescate en el SC refractario. Aún no fue definido un esquema ideal y no se ha establecido la dosis de la octreotida para prevenir la crisis carcinoide en el período perioperatorio, aunque se han propuesto varios esquemas dependiendo del tipo de cirugía y el riesgo individual. Un porcentaje no despreciable de los TNEGEP son funcionantes y la mayoría de ellos se localizan en el páncreas. El insulinoma es el más frecuente de los TNE funcionantes del páncreas, los SSA son la segunda opción de tratamiento luego de la cirugía. Están indicados y son más efectivos en la presentación maligna porque expresan mayor cantidad de SSTR-2 que el insulinoma benigno. La octreotida fue efectiva en el control de la hipoglucemia en el 59% de los pacientes con insulinoma<sup>(44)</sup>. La pasireotida es capaz de controlar la hipoglucemia en insulinomas resistentes a otras opciones de tratamiento (octreotida LAR, everolimus, quimioterapia) pudiendo ser una opción terapéutica alternativa en insulinomas malignos y eventos hipoglucémicos recurrentes<sup>(45)</sup>.

El glucagonoma se origina en las células  $\alpha$  de los islotes pancreáticos y produce hipersecreción de glucagón, con afectación en la piel por un eritema migratorio necrolítico, diabetes mellitus, pérdida de peso, anemia y trastornos neuropsiquiátricos. Los SSA de primera generación han demostrado una mejoría del eritema necrolítico migratorio y la diarrea, a pesar que la respuesta bioquímica es menor, mientras que la pasireotida se ha sugerido en caso de tumores resistentes a SSA de primera generación<sup>(15)</sup>.

En el caso de los Vipomas, donde se produce una hipersecreción de agua y electrolitos por la mucosa intestinal mediada por el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), lo que provoca el Síndrome de Verner-Morrison, caracterizado por diarrea acuosa, hipokalemia, aclorhidria y acidosis metabólica, el tratamiento con la octreotida fue efectivo para controlar la diarrea y reducir los niveles de VIP<sup>(22)</sup>.

Los somatostatatomas son tumores muy raros, caracterizados por hiperglucemia, colelitiasis, diarrea, esteatorrea e hipoclorhidria. En una pequeña serie de tres pacientes con metástasis, el tratamiento con la octreotida fue efectivo reduciendo los niveles plasmáticos de SS y mejorando los síntomas relacionados<sup>(46)</sup>.

El Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) es causado por hipersecreción de gastrina que producen los gastrinomas, que son TNE duodenales o pancreáticos<sup>(47)</sup>. Los gastrinomas pancreáticos representan aproximadamente el 15% de todos los TNE pancreáticos y son los segundos en frecuencia en la forma esporádica y los primeros en las formas asociadas a la NEM-1. El tratamiento de la hipersecreción de ácido clorhídrico se

controla muy bien con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes con SZE, debido a su eficacia y larga duración<sup>(48)</sup>. La hipoclorhidria inducida por los IBP a largo plazo puede inducir efectos secundarios como la mala absorción de vitamina B12, hierro y calcio, y en los pacientes con la NEM-1 y el SZE tienen un alto riesgo de proliferación de las células enterocromafines like y aparición de tumor carcinoide gástrico<sup>(48,49)</sup>. Los SSA generalmente no se recomiendan para el control del síndrome clínico debido a la efectividad y duración del efecto de los IBP, pero se acepta el tratamiento con SSA en los tumores metastásicos de bajo grado, estables o progresivos, pero con baja carga tumoral<sup>(50)</sup>. En la revisión del grupo italiano<sup>(50)</sup> que evalúa una serie de 16 estudios, algunos reportes de casos y otros prospectivos con más de 350 pacientes de los últimos 30 años de la literatura, el tratamiento de los SSA demostró que pueden controlar los niveles de gastrina y los síntomas relacionados con el SZE en la mayoría de los pacientes.

#### **Terapia con radionucleídos de receptores de péptidos (PRRT)**

Aprovechando la gran distribución de los receptores de SS en la superficie de los TNEGEP, se han realizado estudios de radioterapia sistémica con SSA marcados con radionucleídos dirigidos directamente al tumor. El primer estudio se llevó a cabo en un paciente con un glucagonoma y metástasis a distancia, que recibió <sup>111</sup>In-DPTA0-Octreotida en Rotterdam<sup>(51)</sup>. Posteriormente se presentó otro estudio que evidenció efectos beneficiosos sobre los síntomas clínicos, la hipersecreción hormonal y la proliferación tumoral<sup>(52)</sup>. Otros radiopéptidos marcados son el Itrio 90, Y-90-DOTATOC (DOTA-Tyr3-octreotida) y el Lutecio-177-octreotate (177Lu-DOTATATE), que producen tasas de control de enfermedades entre el 68-94% y un aumento en la SLP y de la sobrevida global<sup>(53)</sup>. Esta modalidad de tratamiento se conoce con el nombre de Terapia con radionucleídos de receptores de péptidos (PRRT), que es una herramienta eficaz en el tratamiento del TNE de bajo grado, bien diferenciado (G1, G2) inoperable o metastásico.

El Y-90 y el 177-Lutecio tienen diferentes propiedades físicas como la capacidad de penetración tisular, siendo de 11 mm en el caso del primer radiopéptico, con mayor utilidad cuando hay una expresión heterogénea del SSTR; en cambio la penetración tisular del 177-Lutecio es de 1,7 mm y es más beneficioso en lesiones pequeñas<sup>(53)</sup>.

Recientemente, el estudio NETTER-1<sup>(54)</sup>, primer estudio prospectivo aleatorizado fase III, evaluó la eficacia del 177Lu-DOTATATE en pacientes con TNE del intestino delgado avanzado que incluyó 229 pacientes aleatorizados para recibir 4 ciclos de 177Lu-DOTATATE administrado cada 8 semanas, en combinación con la octreotida LAR 30 mg cada 28 días y el otro brazo recibió octreotida LAR 60 mg cada 28 días. Se demostró que el 177Lu-DOTATATE más octreotida Lar 30 mgs. mejora significativamente las tasas de respuesta radiológica objetiva (18 vs. 3%; p<0,001), de SLP (28,4 vs. 8,5 meses; p<0,0001), y

de la supervivencia global (No alcanzada vs. 27,4 meses) frente a la Octreotida LAR 60 mg. También se evaluaron otros parámetros que mejoraron, como la calidad de vida, retraso en el deterioro de su actividad laboral y física, retraso en la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad tales como la diarrea, dolor, cansancio. El perfil de seguridad a corto y medio plazo parece razonable, pero hay que tener en cuenta los efectos adversos de nefrotoxicidad, mielodisplasia y los procesos neoproliferativos secundarios que pudieran aparecer en el seguimiento a largo plazo, en base a lo reportado por estudios retrospectivos que llegan a alcanzar hasta el 2% de los pacientes afectados por segundas neoplasias o cuadros mielodisplásicos, luego de años de recibido el tratamiento con radionucleídos<sup>(55,56)</sup>. En el año 2017 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA en el 2018 aprobaron el 177Lu-DOTATATE (Lutathera®) para el tratamiento de los TNEGEP no resecables o metastásicos progresivos, bien diferenciados (G1 y G2) y que demuestran a través de estudios por imágenes funcionales positividad para los SSTRs en pacientes adultos.

#### **Tratamientos asociados**

La combinación de agentes específicos con SSA se utilizan mayormente cuando se produce progresión tumoral.

El Interferon (INF) ha sido investigado en varios estudios aleatorizados<sup>(22)</sup> en combinación con SSA de primera generación y no han demostrado una clara ventaja en la asociación vs. monoterapia con SSA. Además, debido a la toxicidad que presenta, el uso de IFN en pacientes con TNEGEP es actualmente limitado.

Los SSA pueden inhibir potencialmente la vía PI3K/AKT al reducir el IGF-1 y pueden tener una actividad sinérgica con inhibidores de mTOR. El ensayo clínico RADIANT-1<sup>(57)</sup> fue un estudio de fase II que evaluó la respuesta en TNEGEP al everolimus sólo o everolimus más octreotida LAR, observándose que el tratamiento combinado tuvo una mayor duración de la mediana de SLP (16,7 frente a 9,7 meses). Este resultado fue parcialmente confirmado por el estudio de fase III RADIANT-2<sup>(58)</sup> que incluyó pacientes con TNE de bajo grado e intermedio localmente avanzado o con metástasis a distancia y síndrome carcinoide, que administró everolimus más la octreotida LAR o placebo más la octreotida LAR. Cuando se evaluó al subgrupo con TNE colorectales, la SLP fue más larga en el grupo de terapia combinada (29,9 meses vs. 6,6 meses) comparado con el grupo de placebo más octreotida LAR. Y aunque no se observaron respuestas objetivas, “se informó un cierto grado de contracción del tumor” en el 67% de los pacientes que recibieron everolimus más octreotida LAR en comparación con el 37% de los que recibieron placebo más octreotida LAR<sup>(59)</sup>. El estudio fase II COOPERATE-2 enroló pacientes con TNE pancreáticos bien diferenciados y en progresión, recibiendo everolimus más la pasireotida 60 mg cada 28 días vs. everolimus como monoterapia y no demostró diferencias significativas en la SLP ni en la SG en ambos grupos<sup>(60)</sup>.

Para el caso del SC refractario (definición que no tiene un consenso definido y la mayoría de los estudios lo definen cuando los síntomas carcinoides no son controlados a pesar de las dosis aprobadas de los SSA)<sup>(61)</sup>, con las alternativas terapéuticas arriba mencionadas no se consigue una respuesta clínica significativa, la FDA aprobó en el año 2017 el tratamiento con Telotristat, que es un inhibidor oral de la enzima triptófano hidroxilasa paso limitante de la síntesis de serotonina, para pacientes con síntomas no controlados con SSA. Dos estudios de fase III (TELESTAR y TELECAST) demostraron una disminución del 40-44% de la diarrea, síntomas relacionados y también la reducción del 5OH indolacético urinario cuando se lo comparó con placebo<sup>(62,63)</sup>. El agente Telotristat no tiene ningún efecto sobre la masa tumoral y se requiere más investigación sobre la hipótesis que el tratamiento con esta droga puede disminuir el desarrollo de enfermedad cardíaca carcinóide y/o fibrosis<sup>(62,64)</sup>. En la actualidad hay en curso otros ensayos clínicos en fase II y III donde los SSA se asocian a pembrolizumab, bevacizumab, ramacirumab, temozolomida, metformina y axitinib (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Neuroendocrine+Tumors&term=>) 26 de junio de 2020.

## CONCLUSIONES

Los SSA han demostrado ser excelentes agentes antiproliferativos y de primera elección en el tratamiento de los TNEGEP bien diferenciados G1-G2 y con un Ki-67 < 10%. En base a los resultados del estudio CLARINET y de su etapa de extensión, el tratamiento debería comenzar cuando se realiza el diagnóstico, obteniéndose una SLP y una SG mayor.

Con respecto al efecto antisecretor de los SSA a dosis habituales, controlan los síntomas en más del 90% de los pacientes con glucagonomas, VIPomas y somatostatatomas, en el 80% de pacientes con gastrinomas y en el 50% de los insulinomas. En el SC la mejoría sintomática es alrededor del 66% y en casos de refractariedad del SC el aumento de la dosis, la utilización de la octreotida subcutánea o el uso del telotristat pueden resultar en una mejoría sintomática. Ante la progresión tumoral documentada a través de métodos por imágenes (RECIST), se puede continuar con el SSA aumentando la dosis o acortando el intervalo de la misma. Esto podría ser beneficioso tanto para la progresión sintomática como para la progresión tumoral. Otra alternativa terapéutica son los tratamientos combinados con everolimus, INF, Sunitinib o la PRRT.

### Agradecimientos:

A los colegas, Dr. Marcos Manavela, Dr. Juan M O'Connor y Dr. Esteban Gándara por la lectura del manuscrito.

### Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Obendorfer S, Karzinoide** Tumoren des Dünndarms. Frankf Z Pathol 1907; 1:425-9, 1907.
2. **Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, eds.** WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.
3. **Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al.** A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* 2018; 31:1770-86.
4. **Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P et al** Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013; 24:152-60.
5. **Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y et al.** Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3:1335-42.
6. **Moncet D, Flores M, Armanelli, Carranza O, Zoppi J, Descalzo J et al.** Tumores Neuroendocrinos: Experiencia interdisciplinaria del Hospital Privado de Comunidad. *RAEM;* 2019; 1: 5-10.
7. **O'Connor JM, Marmisolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, et al.** Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol Sep.* 2014; 2:673-84.
8. **Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, 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. *Neuroendocrinol* 2016; 103:172-85.
9. **Cives M, Strosberg J.** The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs* 2015; 75:847-58.
10. **Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkam HJ, et al.** International union of basic and clinical pharmacology. CV. Somatostatin receptors: Structure, function, ligands, and new nomenclature. *Pharmacol. Rev.* 2018; 70:763-835.
11. **Reisine T, Bell GI.** Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev.* 1995; 16:427-42.
12. **Vale WF, Rivier JF, Ling NF, Brown M.** Biologic and immunologic activities and applications of somatostatin analogs. *Metabolism* 1978; 9(Suppl. 1):1391e401.
13. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2019/Dispo\\_MSYS\\_3277-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2019/Dispo_MSYS_3277-19.pdf).
14. **Wulbrand U, Wied M, Zofel P, Göke B, Arnold R, Fehmann H.** Growth factor receptor expression in human gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28:1038-49.

15. **Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C.** Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:1682.
16. **de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM.** A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30:3-17.
17. **Kuhn JM; Basin C; Mollard M; de Rougé B; Baudoin C; Obach R et al.** Pharmacokinetic study and effects on growth hormone secretion in healthy volunteers of the new somatostatin analogue BIM 23014. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45:73-77.
18. **Kuhn JM; Legrand A; Ruiz JM; Obach R; De Ronzan J; Thomas F.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a long-acting formulation of the new somatostatin analogue, lanreotide, in normal healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38:213-219.
19. **Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al.** Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5:20.
20. **Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissole F, et al.** Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2010; 42:220-5.
21. **Albertelli M, Arvigo M, Boschetti M, Ferone D, Gatto F, Minuto F.** Somatostatin receptor pathophysiology in the neuroendocrine system. *Expert Review of endocrinology & metabolism.* 2013; 8:149-57.
22. **Mazziotti G, Mosca A, Frara S, Vitale G, Giustina A.** Somatostatin analogs in the treatment of neuroendocrine tumors: current and emerging aspects. *Expert Opinion on Pharmacother.* 2017; 18:1679-89.
23. **Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M.** 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.
24. **Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E et al.** Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014; 371:224-33.
25. **Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E.** Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23:191-9.
26. **Merola E, Panzuto F, Delle Fave G.** Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8:46624-34.
27. **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.
28. **Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, et al.** Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9:5075-86.
29. **Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, et al.** Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97:2990-3011.
30. **Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, et al.** Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small  $\leq 2$  cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Ann Surg.* 2018; 268:158-64.
31. **Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, Marciello F, Camera L, Napolitano V et al** Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin. Endocrinol.* 2014; 80:850-5.
32. **Faggiano A, Modica R, Lo Calzo F, Camera L, Napolitano V, Altieri B, et al.** Lanreotide therapy vs. active surveillance in men1-related pancreatic neuroendocrine tumors <2 cm. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105:78-84.
33. **Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, Matysiak-Budnik T, Rebours V, Vullierme MP, et al.** Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25:232-8.
34. **Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al.** Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2017; 18:525-34.
35. **Uema D, Alves C, Mesquita M, Nuñez JE, Siepmann T, Angel M, et al.** Carcinoid Heart Disease and Decreased Overall Survival among Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Multicenter Latin American Cohort Study. *J Clin Med.* 2019; 8:405.
36. **Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al.** The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2017; 46 707-14.
37. **Hofland J, Herrera-Martínez A, Zandee W, de Herder W.** Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine-Relat Cancer.* 2019; 26:145-56.
38. **Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, et al.** Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncology.* 2014; 19 930-36.
39. **Al-Efraij K, Aljama MA & Kennecke HF.** Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Medicine.* 2015; 4 864-70.
40. **Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, et al.** Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J*

Endocrinol Invest 2012; 35:326-31.

41. **O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouche O, Catus F, et al.** Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer*. 2020; 88:770-6.
42. **Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, et al.** Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocrine-Related Cancer*. 2012; 19:657-66.
43. **Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks, J, Bhattacharyya, S, et al.** Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: An expert statement. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017, 69:1288-304.
44. **Gut P, Waligórska-Stachura J, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Bączyk M, Ziemnicka K, et al.** Management of the hormonal syndrome of neuroendocrine tumors. *Arch Med Sci*. 2017; 13:515-24.
45. **Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, Elnekave E, Saeger W, Ravkin Y, et al.** Pasireotide for malignant insulinoma. *Horm. Athens Greece* 2016; 15:271-6.
46. **Angeletti S, Corleto V, Schillaci O, Marignani M, Annibale B, et al.** Use of the somatostatin analogue octreotide to localise and manage somatostatin-producing tumours. *Gut* 1998; 42:792-4.
47. **Kaltsas, GA, Besser, GM, Grossman, AB.** The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Rev.* 2004; 25, 458–511
48. **Nieto JM, Pisegna JR.** The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7:169-75.
49. **Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, et al.** Prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cells changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2008; 93:1582-91.
50. **Guarnotta V, Martini C, Davi MV, Pizza G, Colao A, Faggiano A.** The Zollinger-Ellison syndrome: is there a role for somatostatin analogues in the treatment of the gastrinoma? *Endocrine*. 2018; 60:15-27.
51. **Krenning E, Kooij P, Bakker W, Breeman W, Postema P, Kwekkeboom D, et al.** Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-octreotide. A case history. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733:496-506.
52. **Krenning EP, Kooij PPM, Pauwels S, Breeman WAP, Postema PTE, DeHerder WW, et al.** Somatostatin Receptor: Scintigraphy and Radionuclide Therapy. *Digestion* 1996; 57:57-61.
53. **Feijtel D, de Jong M, Nonnekens J.** Peptide receptor radionuclide therapy: Looking back, looking forward. *Curr Top Med Chem*. 2020; 1-11.
54. **Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al;** Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376:125-35.
55. **Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al.** ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinol*, 2017; 105:295-309.
56. **Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana C. M., Drozdov I, Cremonesi, M, et al.** Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42:5-19.
57. **Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzsniwski P, et al.** Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:69-76.
58. **Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al.** Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase III study. *Lancet*. 378:2005-12.
59. **Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A, Saletan S, Kocha W, O'Dorisio T, et al.** RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-2 study. *Oncologist*. 2013; 18:46-53.
60. **Kulke MH, Ruzsniwski P, Van Cutsem E, Lombard-Bohas C, Valle JW, De Herder WW, et al.** A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. *Annals Oncol*. 2017; 8:1309-15.
61. **Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, Costa FP.** Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9:127-37.
62. **Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg, K, et al.** Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clinical Oncol*. 2017; 35:14-23.
63. **Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajaskanthan R, Warner RRP, et al.** Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25:309-22.
64. **Pavel M, Hörsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, et al.** Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *The J Clinical Endocrinol and Metab*. 2015; 100:1511-9.

