

Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal

Rachel P. Riechelmann^{1,2,3}, Rui F. Weschenfelder⁴, Frederico P. Costa³, Aline Chaves Andrade⁵, Alessandro Bersch Osvaldt^{4,6,7}, Ana Rosa P. Quidute^{8,10}, Allan dos Santos³, Ana Amélia O. Hoff^{1,3}, Brenda Gumz³, Carlos Buchpiguel^{1,2}, Bruno S. Vilhena Pereira⁹, Delmar Muniz Lourenço Junior^{1,19}, Duilio Reis da Rocha Filho¹⁰, Eduardo Antunes Fonseca^{3,11}, Eduardo Linhares Riello Mello⁹, Fabio Ferrari Makdissi^{1,27}, Fabio Luiz Waechter¹², Francisco Cesar Carnevale^{2,3}, George B. Coura-Filho¹, Gustavo Andrade de Paulo^{1,13}, Gustavo Colagiovanni Giroto^{14,15}, João Evangelista Bezerra Neto^{1,3}, João Glasberg¹, Jose Claudio Casali-da-Rocha¹⁶, Juliana Florinda M. Rego¹⁷, Luciana Rodrigues de Meirelles³, Ludhmila Hajjar^{1,18}, Marcos Menezes^{1,3}, Marcello D. Bronstein¹⁹, Marcelo Tatit Sapienza^{1,2}, Maria Candida Barisson Villares Fragoso^{1,19}, Maria Adelaide Albergaria Pereira¹⁹, Milton Barros²⁰, Nora Manoukian Forones²¹, Paulo Cezar Galvão do Amaral²², Raphael Salles Scortegagna de Medeiros²³, Raphael L. C. Araujo²⁴, Regis Otaviano França Bezerra¹, Renata D'Alpino Peixoto^{25,26}, Samuel Aguiar Jr¹¹, Ulysses Ribeiro Jr^{1,27}, Tulio Pfiffer^{1,3}, Paulo M. Hoff^{1,2,3}, Anelisa K. Coutinho²⁸,

- (1) Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (2) Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (3) Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brasil
- (4) Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- (5) Oncocentro, Belo Horizonte, Brasil
- (6) Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
- (7) Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- (8) Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil
- (9) Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil
- (10) Hospital Universitário Walter Cantídio, Ceará, Brasil
- (11) Departamento de Cirurgia, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil
- (12) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- (13) Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brasil
- (14) Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil
- (15) Santa Casa de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, Brasil
- (16) Hospital Erasto Gaertner, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

- (17) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil
- (18) Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (19) Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (20) Oncologia Clínica, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil
- (21) Disciplina de Gastroenterologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (22) Hospital São Rafael, Salvador, Brasil
- (23) Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (24) Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Alto e Hepato-Bilio-Pancreática, Hospital de Câncer de Barretos, São Paulo, Brasil
- (25) Hospital São José, São Paulo, Brasil
- (26) Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brasil
- (27) Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (28) Clínica AMO, Salvador, Brasil

Correspondência para: Rachel Riechelmann Email: rachelri2005@gmail.com

Abstract:

Tumores neuroendócrinos (TNE) formam um grupo heterogêneo de doenças com uma variedade significativa de testes diagnósticos e modalidades de tratamento. Grupos norte-americanos e europeus desenvolveram diretrizes que recomendam os melhores procedimentos. Entretanto, particularidades e relativismos regionais nos levou a desenvolver diretrizes brasileiras. Nosso consenso considerou as estratégias mais viáveis em um ambiente com recursos limitados. Acreditamos que nossas recomendações podem ser estendidas a outros países com padrões econômicos semelhantes.

Introdução e metodologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) categoriza os TNEs de acordo com o prognóstico do tumor, levando em consideração histopatologia e índice de proliferação dos tumores [1]. Entretanto, os TNEs são heterogêneos e podem apresentar diversas formas e comportamentos clínicos. Neste contexto, diretrizes internacionais propuseram algoritmos de tratamento para facilitar um melhor manejo clínico. Particularidades regionais também devem ser levadas em conta, tendo inspirado o desenvolvimento de um consenso brasileiro. Este artigo apresenta as recomendações de um painel de especialistas brasileiros nas diversas áreas médicas de diagnóstico, estadiamento e tratamento dos TNEs. Todos os tópicos para discussão foram selecionados previamente

e distribuído entre os membros. As apresentações e grupos de especialistas do painel ocorreram durante reuniões presenciais. A literatura médica relativa aos temas selecionados foi acessada por meio da MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina). Evidências científicas e recomendações foram classificadas de acordo com o sistema de classificação CDC (Tabelas 1 e 2). Na ausência de evidências suficientes para obter uma conclusão clara, as recomendações finais foram decididas por consenso e votação, baseadas na opinião dos especialistas do painel.

Diagnóstico e estadiamento

Patologia

TNEs são tumores que apresentam diferenciação neuroendócrina e podem se desenvolver em diversos órgãos. A classificação morfológica proposta pela OMS propõe três grupos de prognóstico distintos: Grau 1 (Ki67 $\leq 2\%$ e < 2 mitoses/10 campos de grande aumento (HPF)), grau 2 (Ki67 3%–20% e 2–20 mitoses/10 HPF) e Grau 3 (Ki67 $> 20\%$ e > 20 mitoses/10 HPF) [1]. Os tumores de grau 1 (G1) e grau 2 (G2) são caracterizados como padrões altamente diferenciados com grupos aninhados ou formações pseudoglandulares. O tumor pouco diferenciado grau 3 (G3), que corresponde aos carcinomas neuroendócrinos, pode conter um padrão de células pequenas ou grandes.

Recomendações

- O relatório de patologia deve ser utilizado como principal padrão de diagnóstico.
- A imunoistoquímica (IHC) deve ser feita em todos os casos suspeitos de TNEs com um mínimo painel de marcadores (citoqueratina de baixo peso, sinaptofisina e cromogranina A) para confirmar a natureza neuroendócrina do tumor [IVA] e reduzir a chance de erros diagnósticos.
- O índice proliferativo deve ser avaliado pela contagem de figuras mitóticas com o uso de um microscópio ótico e pela porcentagem de células positivas identificadas por meio de IHC para determinar o Ki67. O grau de determinação exige uma contagem de células mitoticamente ativas em diversas áreas, com no mínimo 50 campos de grande aumento (1 HPF = 2.0 mm²). A média de mitoses deve ser baseada numa contagem que utilize 10 HPF. Recomendamos que o Ki67 deva ser expresso em porcentagem em 500-2000 células neoplásticas contadas em áreas de maior coloração nuclear, conhecidas como lugares de maior incidência (*hot spots*). Em uma situação em que a análise patológica é realizada utilizando biopsia aspirada ou uma agulha fina, em que a contagem

celular esteja abaixo de 500 células, a classificação histológica não é recomendada. Portanto, o relatório patológico deve ser limitado a confirmar a natureza neuroendócrina do tumor.

- O índice proliferativo de Ki67 e/ou células mitóticas pode ser feito manualmente ou com o auxílio de programas eletrônicos para a análise de imagem. A razão da porcentagem de células positivas sobre o número total de células deve ser expressa em números absolutos no relatório ICH [2] [IVA].
- No caso de inconsistências entre a contagem mitótica e Ki67, deverá ser utilizado o maior grau histológico [1, 3] [IVA].
- O grau histológico de diferenciação deve ser utilizado tanto para distinguir TNEs bem diferenciados (WD) quanto pouco diferenciadas, de acordo com características arquitetônicas (padrão acinar, trabecular, solido, ninhos ou difusas) e citomorfológico (ausência de pleomorfismos, células pequenas ou células grandes). Recomendamos que se reporte o grau histológico de diferenciação a despeito do índice proliferativo, i.e, TNEs com elevado índice proliferativo (>20%) devem ser descritos de acordo com sua diferenciação celular e não somente como carcinomas [1, 3] [IVA].
- Tumores pouco diferenciados devem ser classificados em células grandes ou pequenas [VB].
- Embora existam diversos sistemas de estadiamento para TNEs, como por exemplo sistema de estadiamento modificado ENETS para TNEs pancreáticas [4], para ressecção de tumores recomendamos que se execute o estadiamento patológico de acordo com as diretrizes do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC), Sétima Edição [VA].
- Não são necessários testes de rotina para outros marcadores IHC [VE], exceto em casos de determinação de local primário em que os marcadores pancreáticos (insulina, glucagon, etc.) podem guiar o diagnóstico de TNEs primários ocultos [VB].
- Parâmetros histológicos devem ser descritos em todos os casos de ressecção de tumor primário (i.e., espécimes cirúrgicos, mucosectomias ou excisões) [1-3, 5] [IVA].

Relatórios patológicos devem incluir:

- Locais anatômicos;
- Diagnóstico,

- Medição tridimensional da lesão; Descrições de histologia incomuns (oncócito, células claras, glândulas, etc);
- Resultados da imunoistoquímica para marcadores neuroendócrinos;
- Descrições de doenças multicêntricas;
- Descrições de métodos e sistemas utilizados para a classificação;
- Índice mitótico de 10 HPA ou 2 mm e contagem de 50 HPA para locais de incidência;
- Descrições de índices de Ki67 em valor de porcentagem. Um método visual de contagem é apropriado, porém é preferível que a contagem seja feita com imagens impressas e/o software. Índice Ki67 pode ser contado em múltiplos locais de incidência (*hot spots*) para biópsias, considerando o maior valor
- Descrições de invasão vascular e perineural;
- Descrições de nódulos linfáticos metastáticos, dados na forma da razão: (número de nódulos afetados / número de nódulos examinados);
- Estadiamento TNM (consultar as diretrizes);
- Margens cirúrgicas, dadas como a distância entre o tumor e a margem, se a distância for de <0.5 cm;
- Distância de invasão
 - Estômago: Profundidade da invasão na parede gástrica;
 - Intestino delgado: Profundidade da invasão na parede intestinal;
 - Colón: Profundidade da invasão na parede do intestino grosso;
 - Apêndice: Profundidade de invasão na parede do apêndice; descrição da presença da invasão estendida ao mesoapêndice.
 - Pâncreas: Presença de extensão extra pancreática ou invasão no canal biliar, duodeno ou ampola;
 - Todos os locais: Envolvimento de superfície serosa ou peritoneal, invasão de estruturas e/ou órgãos adjacentes.
- Presença de outros componentes não-neuroendócrinos;
- Presença de necrose tumoral não-isquêmica.

Ressecção ou biopsia de tumores metastáticos

- Localização e número de metástases;
- Extensão do envolvimento dos tecidos ressecados, na forma de porcentagem;
- Dimensões das metástases maiores;
- Presença de histologia incomum (oncótico, célula glandular, glândulas, etc.);

- Imunoistoquímica de marcadores neuroendócrinos;
- Identificação de local primário por IHC;
- Classificação;
- Índice mitótico em 10 HPF ou 2 mm; contagem 50 HPF;
- Índice Ki67;
- Presença de outros componentes não-neuroendócrinos;
- Presença de necrose tumoral não-isquêmica;
- Para os casos de ressecção, descrever a margem cirúrgica na forma da distância entre o tumor e a margem, se a distância for de <0.5 cm.

Utilidade dos hormônios, peptídeos, cromogranina A, 5-HIAA, gastrina e insulina no diagnóstico de TNEs

Cromogranina A

A Cromogranina A, a despeito de suas limitações, é aceitável como um marcador geral de TNEs. As limitações de sensibilidade e especificidade da cromogranina A dependem do teste utilizado e de situações clínicas, como hipergastrinemia secundária, gastrinoma, gastrite atrófica, infecção *Helicobacter pylori*, inibidores de bomba de próton e disfunções renais e/ou hepáticas. Níveis elevados de cromogranina A podem ser causados também por outras neoplasias, diminuindo sua especificidade [6] (Table 3).

Recomendações

- A cromogranina A pode ser utilizada como teste prognóstico [IIIC] e com objetivos de monitoramento [7] [IVC]. Ela não deve ser utilizada exclusivamente para orientar o manejo do paciente.
- Medidas repetidas de cromogranina A podem ser feitas para acessar a resposta tumoral [8], embora os resultados não devam ser usados para determinar conduta [IIIC].

5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético)

5-HIAA é um metabólito de serotonina produzido na síndrome carcinoide, sendo útil para avaliações iniciais e durante o acompanhamento. Entretanto, altos níveis de 5-HIAA também são observados em pacientes com doença celíaca, estase intestinal, fibrose cística e uso crônico de drogas com efeito serotoninérgico (inibidores de receptação da serotonina e tramadol), enquanto níveis baixos são observados em pacientes com função renal comprometida (Tabela 3).

Recomendações

- Os pacientes devem receber uma dieta de baixa serotonina (chocolates, café, por exemplo) por 48 horas antes e durante a coleta de 5-HIAA na urina (24h) para evitar superestimulação, e também interromper o uso de drogas serotoninérgicas (e.g., antidepressivos), se possível [VA].
- O 5-HIAA na urina (24h) deve ser medido em pacientes com síndrome carcinoide [IIA] e em todos os pacientes com TNEs metastáticos do intestino médio, mesmo na ausência de sintomas específicos [IVB].
- Para propósitos prognósticos, a dosagem é opcional [9] [IIIC].
- Em pacientes que estiverem recebendo análogos de somatostatina (SA), o 5-HIAA deve ser medido imediatamente antes da próxima dose, a fim de evitar valores artificiais baixos. [VA]

Insulina

Todas as recomendações são IVA

A medição da insulina sérica, proinsulina, e peptídeo-C após jejum prolongado (72 h) durante a hipoglicemia, é considerado o padrão de excelência para o diagnóstico de insulinoma.

Entretanto, o teste de jejum possui aplicação limitada, pois exige a hospitalização a fim de monitorar a glicose no sangue. Na prática, geralmente a documentação de hipoglicemia clínica e laboratorial na presença da tríade de Whipple acompanhada de hiperinsulinemia é suficiente e recomendada para o diagnóstico de insulinoma.

Os valores absolutos de glicose e insulina são os dados mais relevantes, e qualquer insulina mensurável $\geq 3 \text{ mU/ml}$ ou $20,8 \text{ pmol/l}$, quando os níveis de glicose caem para valores de $\leq 55 \text{ mg/dl}$ ou 3 mmol/l , devem ser considerados anormais [10, 11]. O nível de proinsulina no teste de jejum mostra alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de insulinoma quando as concentrações estão acima de 22 pmol/l . Pacientes com insulinoma exibem níveis de proinsulina significativamente mais baixos em comparação aos indivíduos sem doença [12, 13].

Gastrina

Todas as recomendações são IVA

Os níveis de gastrina são úteis para a diferenciação de vários de TNEs gástricos [14]. Tipo I: bom prognóstico associado com gastrite atrófica, geralmente múltiplos, presença de hipergastrinemia e deficiência de vitamina B12; Tipo II: potencial maligno incerto, geralmente múltiplo, associado a hipergastrinemia em pacientes com gastrinomas e/ ou neoplasias endócrinas múltiplas (MEN-1); Tipo III: agressivo, frequentemente isolado e níveis normais de gastrina. Também é importante determinar os níveis de gastrina em casos de suspeita de

gastrinoma (Tabela 3). Testes provocativos ou estímulo com cálcio ou secretina podem ser indicativos quando as concentrações de gastrina estão entre 200 e 1000 pg/ml [15]. Outros testes para hormônios específicos secretados por TNEs devem seguir indicações clínicas.

Recomendações gerais para TNE funcional

- Não recomendamos exames hormonais para todos os pacientes com TNE na ausência de indicações clínicas, exceto para a 5-HIAA urinária em pacientes assintomáticos com TNEs metastáticos de intestino médio. [VA] Nestes casos, a identificação de elevações subclínicas deste marcador pode ser útil para o monitoramento de cardiopatia carcinoide (CHD).
- Em casos raros de síndrome carcinoide atípica e em que concentrações de 5-HIAA estejam dentro dos limites normais superiores, medições da serotonina plaquetária podem ser úteis [IVC].

Testes convencionais de imagem

Os testes de imagens convencionais mais utilizados para TNEs são o ultrassom (US), tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (MRI). Ultrassom oferece resultados variados e pouco acurados na detecção de tumores pancreáticos neuroendócrinos (17%–79%), tornando este método inadequado na identificação de TNEs [16]. Entretanto, o ultrassom endoscópico (EUS) apresenta detecção de aproximadamente 90% para TNEs na cabeça ou colo pancreáticos e duodeno [17]. Estudos com CT com protocolo bifásico mostraram 94% de sensibilidade e podem detectar tumores pancreáticos em um índice similar a EUS. A sensibilidade combinada dos dois métodos tem sido descrita como 100% [18].

CT com detector multislice (CTMD) possui uma capacidade variada de detecção (39–94%) para TNEs pancreáticos [16]. Resultados falso negativos podem ocorrer com tumores <2 cm e insulinomas. Portanto, a avaliação sequencial CTDM e EUS é recomendada para TNEs pancreáticos nos casos de suspeita de insulinoma [19]. CTDM com protocolo de três fases é uma ferramenta útil para diagnóstico e estadiamento [20]. A EUS, 68 Ga Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT ⁶⁸Ga) e a CTDM possuem eficácia comparável no diagnóstico de TNEs duodeno-pancreáticos [21]. MRI foi considerada comparável ao EUS em detectar TNEs duodeno-pancreáticos e é recomendada como o melhor método a ser utilizado, empregando o T2 e sequencias T1 pós-contrastes na fase arterial [22].

Recomendações

- Não deve ser utilizado US para avaliação primária de TNEs [16] [IVD].

- MRI, CTMD e EUS possuem sensibilidade similar na detecção de TNE pancreática [17, 18]. Entretanto, CTMD é preferível para o planejamento cirúrgico devido a uma melhor avaliação vascular [20] [IVB].
- O CT de três fases é o método de preferência para o estadiamento de metástases hepáticas de TNEs [VA]. A MRI pode ser utilizada para avaliar metástases hepáticas, se disponível [23] [IVB].
- Enterografia CT é opcional e experimental [24] [IVC].

Ultrassom endoscópico (EUS) para o diagnóstico pancreático e lesões duodenais

A sensibilidade do EUS para diagnosticar TNEs pancreáticos é de 87%, e sua especificidade é de 98% [25]. Para insulinomas, a sensibilidade é de 87.5% e especificidade de 97.4%. [25]. Para gastrinomas, a sensibilidade é de 84.5% e especificidade de 95% [25]. Além do uso diagnóstico, EUS também podem ser utilizados com punção aspirativa por agulha fina para estudos histológicos [26].

Recomendações

- EUS pode ser utilizado para o diagnóstico de TNEs pancreáticos ou duodenais [25] [IIA].

PET/CT ¹⁸F/FDG PET/CT ⁶⁸Ga-análogo de somatostatina

O ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose (¹⁸F/FDG) é um análogo radiofarmacêutico de glucose, e o ⁶⁸Ga-Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET/CT⁶⁸Ga) é um análogo (agonista) do receptor de somatostatina tipo 2. Enquanto o desempenho da cintilografia com octreotídeo (octreoscan) é similar ao multidetector CT, [27] a precisão do PET/CT⁶⁸Ga é superior quando comparada aos testes de imagem convencionais para WD NETs [28, 29]. O PET/CT ¹⁸F/FDG tem papel limitada no estadiamento de WD NETs [30].

Recomendações para o uso PET/CT ¹⁸F/FDG e PET/CT ⁶⁸Ga-análogo de somatostatina

- PET/CT ¹⁸F/FDG pode ser usado para o estadiamento de metástases de tumores G3 [31] [IVC] inicialmente ressecável, mas não deve ser usado para determinar o tratamento.
- PET/CT ⁶⁸Ga-análogo de somatostatina, se disponível, é indicado e preferível ao octreoscan para TNEs G1 e G2 [28, 29][IIA].
- PET/CT ⁶⁸Ga-análogo de somatostatina ou octreoscan podem ser usados para determinar a expressão do receptor de somatostatina. Isto é necessário para a indicação de terapia com radiofarmacos [29, 29] [IIA].
- PET/CT ⁶⁸Ga-análogo de somatostatina é recomendado para identificação de TNE primário desconhecido [32] [IIIA].

- PET / CT ^{68}Ga -análogo de somatostatina pode ser usado para avaliar suspeita de recorrências após a cirurgia [33] [IIIA].

Ressonância magnética de corpo inteiro (WBMR)

WBMR emprega três sequências: STIR, T1 e difusão. Suas vantagens incluem menores custos de escaneamento e ausência de radiação ionizante ou administração de contraste intravenoso. O PET/CT ^{68}Ga aparentemente possui sensibilidade superior comparado ao WBMR para detectar TNEs WD, especificamente em ossos e lesões primárias [29].

Recomendações

- WBMR pode ser usado para estadiar TNEs WD quando o PET/CT ^{68}Ga não estiver disponível [29] [IIIC].
- WBMR, se disponível, é um método com alta precisão para avaliar pacientes com TNEs, que não oferece radiação ionizante [34] [IIIB].

Exames estendidos de tumores primários desconhecidos

Pacientes com tumores primários desconhecidos são aqueles onde os testes convencionais como CT, MRI, dosagem peptídica funcional, endoscopia e colonoscopia não podem determinar a origem do TNE. A importância de identificar um TNE primário oculto reside no potencial impacto na sobrevivência do paciente [35-37], por exemplo, ao indicar a necessidade de um transplante de fígado.

Entre os métodos de exame, a própria cirurgia é uma opção, por meio da qual o tumor primário pode ser identificado no intra-operatório [38]. A enteroscopia possui baixa precisão em detectar TNEs no intestino delgado (sensibilidade 33%) [39]. Quanto aos testes funcionais, o PET/CT ^{68}Ga é considerado um excelente método imagético de detecção de tumores primários ocultos [40-43]. Um estudo observacional mostrou que o PET/CT ^{68}Ga identificou 59% de TNEs ocultos [41]. Se PET/CT ^{68}Ga não estiver disponível, o SRS (octreoscan ou $^{99\text{mTc}}$ -octreotide SPECT/CT) pode ser usado [44], embora com menor precisão.

Enterotomografia pode ser considerada em casos selecionados [45]. O uso da cápsula endoscópica também pode ser considerado, embora sua sensibilidade varie amplamente na literatura (45%—80%) para detectar TNEs [46,47].

Recomendações

- EUS podem ser usados em casos de tumores primários ocultos suspeitos no estômago, duodeno e pâncreas.

- PET/CT¹⁸F/FDG podem ser usados e casos de suspeita de tumores primários de alto grau [VD].
- A cirurgia detecta tumores primários no intra-operatória independentemente da localização pré-operatória [VC].
- PET/CT ⁶⁸Ga é um dos métodos mais precisos para detectar WD TNEs ocultos [32, 40-43] [IIIA].
- Se o PET/CT⁶⁸Ga não estiver disponível, sugerimos o uso de SRS (octreoscan ou ^{99m}Tc octreotida SPECT/CT) [IVB].
- A entereotomografia pode ser considerada, particularmente em casos de suspeita de doença de Crohn [45] [VC].
- Cápsulas endoscópicas [47] [IVC] e enteroscopia [VC] podem ser consideradas em casos de pequenos TNEs ocultos no intestino. Importante ressaltar que a cápsula endoscópica pode causar obstrução em até 2% dos casos [48].
- Imunoistoquímica na investigação de metástases de TNEs ocultos pode ser útil, especialmente em TNEs ocultos pancreáticos (ver seção de patologia) [VC].

Acompanhamento do paciente

Há pouquíssimos estudos que orientam o acompanhamento de pacientes com TNEs. A maior parte das recomendações foram baseadas na opinião de especialistas [49].

Recomendações

- Tumores G3: A avaliação clínica sem testes radiológicos deve ser realizada a cada 3 meses, durante 2 anos, e a cada 6 meses a partir do quinto até o sexto ano [VB]. O diagnóstico por imagens convencional (CT e MRI) do abdômen, pélvis e peito pode ser usado em casos de suspeita de recorrência.
- TNE G1 ou G2 gastrointestinal e pancreático tratada com ressecção R0/R1: testes clínicos e de imagem (CT e/ou MRI) a cada 4-6 meses por dois anos. Depois deste período, realizar exames anuais a cada 3-5 anos ou antes, caso haja suspeita de recidiva [VB].
- Tumores <1 cm requerem monitoramento somente na presença de fatores negativos de prognóstico, como histologia pouco diferenciada ou alto índice mitótico [IIIB].
- Testes funcionais como octreoscan e PET/CT ⁶⁸Ga não são recomendados para acompanhamento em pacientes que não apresentem evidência de doença conforme determinado por diagnóstico convencional de imagem [VE].
- Não é recomendado mensurar cromogranina A [IVE].

Acompanhamento de pacientes que apresentaram evidência de doença metastática que estejam recebendo tratamento ou em conduta expectante (*watch and wait*)

Visto não haver evidência nível 1 para o acompanhamento de pacientes com TNEs, há espaço para personalização da frequência das visitas de acompanhamento e testes de imagem.

- Testes de imagem convencionais (CT e/ou MRI) a cada 3-6 meses [VA].
- Em casos de progressão rápida da doença ou resultados dúbios de exame, uma nova biópsia de fígado pode ser considerada para reavaliar a proliferação [VC].

Acompanhamento de paciente com TNEs específicos

Gástrico

- Tipo 1: avaliação endoscópica a cada 12 meses em tumores recorrentes e a cada 24 meses em não-recorrentes [VB]. Não houve consenso no período de acompanhamento. O acompanhamento deve ser baseado em julgamento clínico nos casos individuais.
- Tipo 2: Considere as mesmas recomendações para neoplasia múltipla endócrina (ver seção MEN-1).
- Tipo 3: CT tórax, pélvis e abdômen a cada 3-4 meses nos dois primeiros anos e a cada 6-12 meses nos anos 3-5 [VB].

Colon e reto

- TNEs coloretais <1 cm G3 e G1-G3 de 1 a 2 cm: monitoramento anual de acordo com o protocolo para pólipos adenomatosos [50].
- Para casos de TNEs >2 cm recomendamos colonoscopias por 5 anos.
- Octreoscan ou PET/CT ⁶⁸Ga não deve ser incluídos na rotina de acompanhamento.

Tratamento cirúrgico

Ressecção do tumor primário: doença ressecada

Recomendações

- Recomendamos ressecção completa com intenção de cura para todos os TNEs ressecáveis.
- Para os tumores pancreáticos neuroendócrinos bem diferenciados <2cm, especialmente os tumores G1, recomendamos vigilância, com tomografia computadorizada efetuada de 6 em 6 meses [IVB]. Para tumores em crescimento e/ou com ki67 mais alto, recomenda-se cirurgia. [51, 52, 53][IVB].
- Os TNEs do intestino médio devem ser tratados com a ressecção dos linfonodos mesentéricos a fim de evitar fibrose mesentérica [VB].

Ressecção do tumor primário na doença metastática

A prática da ressecção do TNE primário no quadro metastático baseia-se em pequenas séries retrospectivas. Geralmente, os pacientes com bom *performance* e tumores primários sintomáticos são indicados para ressecção. Os pacientes com indicações de transplante de fígado também devem ter o tumor primário ressecado. Em pacientes metastáticos assintomáticos, a cirurgia para os tumores G1 ou G2 do intestino delgado deve ser considerada devido ao risco de obstrução, fibrose mesentérica e isquemia intestinal [54].

Recomendações

- Ressecção dos TNEs G1 e G2 sintomáticos, com ou sem o envolvimento de linfonodos mesentéricos, e TNEs primários do cólon ou rectum sintomáticos [55][IVA].
- Ressecção do TNE primário pancreático ou gástrico na vigência de doença metastática não é recomendado [56] [IVE].
- Ressecção dos tumores primários assintomáticos do mesentério pode ser considerada em casos selecionados, quando o tumor apresenta um risco significativo de complicações como obstrução e fibrose mesentérica. [54] [IVC].

Tratamento cirúrgico das metástases do fígado: Recomendações para doença ressecável

Os pacientes com TNEs G1 e G2 que apresentam metástases limitadas ao fígado podem ser considerados para a ressecção R0. A fim de obter a ressecção R0, a ablação combinada com radiofrequência deve ser considerada para controle local [57]. Geralmente as lesões ressecáveis do fígado são aquelas que podem ser extraídas com margens livres e ao mesmo tempo mantendo pelo menos dois segmentos contíguos do fígado e seus pedículos vasculares, além das vias de drenagem biliar e venosa. Nestes casos, as técnicas de preservação parênquimas como embolização portal [58] e hepactomia em duas fases [58] devem ser discutidas com uma equipe cirúrgica experiente. Embora as séries retrospectivas relatem taxas de sobrevida encorajadoras para os pacientes TNE submetidos à hepatectomia, [59, 60], vieses de seleção podem ter inflacionado esses resultados.

Recomendações

- A decisão sobre a ressecção hepática de TNE bem diferenciado metastático deve ser discutida por equipes multidisciplinares [VA]. A ressecção R0 deve ser visada sempre que for possível [57] [IVB].
- Técnicas ablativas como radiofrequência podem ser combinadas com a cirurgia a fim de obter margens negativas. US intraoperatório [IVA] deve ser realizado para avaliar adequadamente lesões do fígado [57].
- A ressecção do fígado deve ser realizada por equipes experientes [IVA].

- Uma abordagem simultânea para os tumores primários e metastáticos do fígado pode ser considerada [61] [IVB].

Tratamento cirúrgico das metástases do fígados: Recomendações para a doença predominante hepática não-ressecável. Cirurgia de redução (*debulking*)

Debulking cirúrgico é indicado para os TNEs funcionantes para aliviar os sintomas não controlados adequadamente com a terapia sistêmica e/ou terapias locoregionais hepáticas. [62-64]. A extensão da cirurgia de *debulking* é arbitrária, mas considerada pela maioria como a devendo ser de ao menos >90% das lesões do fígado. O *debulking* cirúrgico da doença metastática extrahepática não é recomendado. Se o paciente tem cardiopatia carcinode, a cirurgia do coração deve ser realizada antes do *debulking*, devido ao alto risco de sangramento intraoperatório.

Recomendações para *debulking* cirúrgico

- Recomendada para pacientes com um bom *performance*, TNEs bem diferenciados funcionantes, com doença predominantemente hepática e síndrome clínica não controlada por terapias sistêmicas e/ou locoregionais hepáticas[62, 64] [IVB].

Tratamento locoregional

Embolização e quimioembolização

Os pacientes com TNEs bem diferenciados limitados ao fígado ou doença predominantemente hepática não-ressecáveis podem beneficiar-se das terapias locoregionais, como a embolização hepática, combinada ou não com a quimioterapia, e radioablação percutânea (com radioisótopos, crioablação ou radiofrequência). As contraindicações para a embolização hepática são cirurgia pancreática e/ou biliar prévia, trombose venosa da porta e pacientes com disfunção moderada ou severa do fígado.

Estudos retrospectivos avaliaram os benefícios da embolização com respostas sintomáticas relatadas em 80% dos casos e respostas objetivas em aproximadamente 30% [65]. Embora não haja estudos controlados robustos comparando a embolização com a quimioembolização, preferimos a quimioembolização para os TNEs pancreáticos, devido à sua maior quimiossensibilidade em comparação aos tumores do intestino médio. As drogas usadas com maior frequência na quimioembolização são doxorubicina, mitomicina e cisplatina. Os sinais e sintomas comuns das síndromes após a embolização e a quimioembolização incluem náuseas, vômito, aumento das enzimas no fígado, dor abdominal, febre, e mielossupressão quando combinado com quimioterapia. A febre pode durar até 30 dias, dependendo da extensão da necrose do tumor, também caracterizada como resposta inflamatória ao trauma. É importante

considerar que os pacientes com insuficiência hepática moderada, reconstrução prévia do trato biliar, ou obstrução portal venosa são contraindicados para a embolização do fígado, com ou sem quimioterapia, devido ao alto risco de complicações hepáticas e infecções.

Recomendações

- A embolização e a quimioembolização hepáticas são procedimentos seguros e indicados para TNE bem diferenciados com metástases hepáticas inoperáveis e sintomáticas [65] [IIB] ou, doenças [66] assintomáticas, mas progressivas [IIC].
- Preferimos a embolização pura para os TNEs G1 no intestino médio, limitando a adição de quimioterapia nos casos de TNEs do pâncreas G2 [VB]
- Tanto a embolização como a quimioembolização, podem ser repetidas se não houver disfunção hepática significativa [VB]

Ablação por Radiofrequência

A ablação por radiofrequência resulta em respostas radiológicas e/ou sintomáticas em 70% - 80% dos pacientes com TNEs bem diferenciados, com uma taxa de sobrevida global de 5 anos de 50% [67]. A radioablação pode ser feita de maneira percutânea em pacientes com doenças inoperáveis limitadas ao fígado, com lesões menores que 3-4 cm. Também pode-se considerar a radioablação intra-operatória, com o objetivo de obter cirurgia R0.

Recomendações

- A ablação por radiofrequência percutânea pode ser considerada para a palição de pacientes com TNEs bem diferenciados, inoperáveis e progressivos, com um baixo volume de metástases hepáticas [67] [IVB]. Os melhores resultados são obtidos em pacientes com até 5 nódulos (< 3 cm)
- A ablação por radiofrequência aberta pode ser usada como um complemento à cirurgia, numa tentativa de obter margens livres e/ou controlar lesões com ressecabilidade difícil [57] [IVC].

Radioembolização

A radioembolização é uma nova terapia transcater que utiliza Ítrio-90 como isótopo radioativo. O ítrio-90 emite radiação beta (β) com uma penetração tecidual média de 2,5 mm, e penetração máxima de 11 mm.

A radioembolização oferece doses de 100-300 Grays (Gy), o que não seria possível com radioterapia externa devido toxicidade hepática [68]. A síndrome pós-embolização afeta 40%-50% dos pacientes [65], e na maioria dos casos, tem baixa morbidade. Efeitos colaterais graves, como hepatite, gastrite, úlceras pépticas, pancreatite, colecistite e pneumonite são raros,

ocorrendo em 2%-8% dos casos. Doença hepática induzida por radiação é ainda mais rara (< 1%). Em TNEs G1 e G2, estudos retrospectivos demonstraram resultados variados para controle de doença [69, 70].

Recomendação

- A radioembolização com ítrio-90 pode ser usada como um tratamento de resgate para doenças hepáticas progressivas; mas deve ser usada somente em casos selecionados de pacientes com TNEs G1 e G2, com boa reserva hepática, e que tenham feito tratamentos anteriores com terapias sistêmicas e loco-regionais [69, 70] [IIIC].

Doenças inoperáveis limitadas ao fígado: Transplante de fígado

O transplante de fígado pode ser uma opção potencialmente curativa para pacientes selecionados com TNEs bem diferenciados. No entanto, casos elegíveis para transplante devem ser bem selecionados [71-74].

- O transplante de fígado pode ser considerado em pacientes com TNEs G1 e G2, de preferência com Ki67 <10%, com pelo menos 6 meses de doença estável e com bom *performance*, mínimas comorbidades, nenhuma doença extra-hepática, e de preferência quando outras opções de tratamento tenham sido esgotadas [71,73] [CVI].
- Para descartar metástases extra-hepáticas, realizar CT/MRI total do abdômen, CT do pulmão, cintilografia com octreotídeo (octeoscan), ou de preferência, se disponível, o exame de PET/CT-68Ga [VA].
- Os pacientes que tiverem os requisitos necessários deverão fazer a resseção do tumor primário antes do transplante.

Tratamento sistêmico dos TNEs gastroenteropancreáticos (GEP)

Análogos da somatostatina (SA) como terapia antitumoral versus conduta expectante

Dois estudos de fase III controlados por placebo, demonstraram os efeitos antitumorais dos SA (octreotídeo e lanreotídeo) em TNEs GEP, bem diferenciados com Ki67 < 10% [75, 76], independentemente da funcionalidade dos TNEs.

Recomendações

- Os SA são a primeira linha de tratamento preferencial para TNEs GEP bem-diferenciados, inoperáveis, avançados progressivos bem-diferenciados, com Ki67 <10% [IB].

- Recomendamos a confirmação da expressão do SSTR2 através do octreoscan ou o exame de PET-CT-68Ga antes do tratamento com base nos análogos da somatostatina [IIIB], apesar de não ser obrigatório [77];
- Consideramos que tanto o octreotídeo como o lanreotídeo tem segurança e eficácia parecidos no tratamento de TNEs GEP bem-diferenciados. [VB].
- A conduta expectante pode ser recomendada para TNEs bem-diferenciados, de preferência aqueles com G1, não-funcionantes, de baixo volume de doença e oligossintomáticos [VC]. Os TNEs bem diferenciados GI são indolentes e podem permanecer estáveis durante meses ou anos sem tratamento, conforme a sobrevida mediana livre de progressão (SLP) no braço placebo do estudo CLARINET [75]. Além disso, não há evidência que os SA tenham impacto na sobrevida global ou na qualidade de vida dos pacientes com tumores que não funcionantes.

Interferon- α

Apesar do seu perfil de toxicidade desfavorável, o interferon- α ainda é usado, e em muitos países em desenvolvimento, é um dos poucos tratamentos disponíveis para TNE. Vários estudos mostraram que o interferon- α proporciona controle do tumor, principalmente através da estabilização da doença e resposta sintomática em síndrome carcinoide [53]. No entanto, estudos randomizados não mostraram que o interferon- α sozinho ou combinado com SA foi superior à monoterapia [53].

Recomendação

- Interferon- α pode ser usado em TNEs bem-diferenciados progressivos e resistentes a SA [53, 78] [IC].

Quimioterapia para os TNEs bem-diferenciados.

A quimioterapia, apesar de não ser embasada em estudos de fase III, é considerada um tratamento eficaz para TNEs pancreáticos G1 e G2, com taxas de resposta de 30% a 40% com temozolomida e capecitabina [61], capecitabina e oxaliplatina [80], FOLFOX, dacarbazina ou estreptozotocina isolada ou associada com 5FU. O melhor regime ou número de ciclos não foram estabelecidos, e esta decisão deve levar em consideração toxicidades limitantes e resposta máxima. A quimioterapia tem um papel limitado em pacientes com TNE metastático bem-diferenciado do intestino médio [79]. Fatores preditivos de resposta à quimioterapia foram estudados. A deficiência do metilguanina-metiltransferase (MGMT) avaliada por IHC ou por metilação podem ter um papel preditivo na determinação da resposta a alquilantes [81]. Porém, o melhor método de avaliação de expressão de MGMT não foi determinado. O índice Ki67 como preditor de resposta à quimioterapia em TNEs bem-diferenciados não está estabelecido, mas pode ser considerado para indicação de quimioterapia.

Recomendações

- Pacientes com TNEs pancreáticos, bem-diferenciados e em progressão clínica sintomática e/ou radiológica. [80] [IIB]
- Pacientes com TNEs gastrointestinal não pancreáticos, bem-diferenciados, que tenham esgotado outras opções de tratamento [80] [IID].
Sugestão de tratamentos: capecitabina combinada com temozolamida ou oxaliplatina, FOLFOX, estreptozotocina com ou sem 5FU.
- Expressão aumentada de Ki67 pode ser usada na recomendação de quimioterapia em TNE bem-diferenciados [VB].
- Expressão de MGMT não deve ser usada como orientação de uso de temozolamida/dacarbazina [81] [IVD].

Terapia Alvo em TNE gastrointestinal não pancreático

- **Everolimo**

O everolimo, um inibidor oral de mTOR, foi eficaz em TNEs pulmonares, gastrointestinais e pancreáticos bem-diferenciados. O estudo RADIANT-2 [82], de fase III, controlado por placebo, duplo-cego, com pacientes com TNEs pulmonares e gastrointestinais funcionantes, bem-diferenciados e em progressão, demonstrou que 10 mg de everolimo continuamente combinado com 30 mg de octreotídeo LAR intramuscular, prolongou a SLP (mediana de 11,3 a 16,4 meses, razão de risco (HR) de 0,77, 95%, IC 0,59-1,00: p=0,026) Este valor não foi considerado estatisticamente significativo por revisão radiológica central, mas sugeriu que há benefício por avaliação local. Os benefícios em SLP para TNEs gastrointestinais e pulmonares tratados com everolimo foram confirmados pelo RADIANT-4, um estudo em fase III, com uma desenho parecido, mas que só incluiu pacientes com tumores não pancreáticos não funcionantes. [83].

Recomendações

- A monoterapia com everolimo é recomendada para TNEs pulmonares ou gastrointestinais progressivos e não funcionantes [IA]. O everolimo pode ser usado como primeira ou segunda linha de tratamento após SA [83] [IIB].
- Everolimo, combinado com os SA é recomendado para pacientes com tumores funcionantes [IIA]. A utilização é preferível após progressão com SA [82].
- O everolimo pode ser usado como monoterapia em tumores funcionantes, para o controle de síndromes hormonais [78, 84] [IVC].

Sunitinibe

O sunitinibe é um inibidor oral de receptores tirosina-quinase, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR) e o c-KIT. Um estudo de fase II mostrou uma eficácia limitada do sunitinibe no tratamento de TNEs gastrointestinais, com uma taxa mediana de SLP de 7 meses em tumores carcinóides [85].

Recomendação

- O sunitinibe não é recomendado para pacientes com TNEs gastrointestinais não-pancreáticos [85] [IIID].

Terapia-alvo em TNEs pancreáticos bem diferenciados

O estudo de fase III controlado por placebo RADIANT-3 para pacientes com TNEs pancreáticos avançados e em progressivos, mostrou SLP significativamente prolongada em favor de everolimo, com uma mediana de 11 meses contra 4,6 meses no grupo placebo (HR: 0.35; IC 95%: 0,27 – 0,45; $p < 0,0001$) [86]. Da mesma forma, um estudo de fase III também placebo-controlado, de sunitinib para população semelhante demonstrou mediana SLP de 11,4 versus 5,5 meses (HR = 0,42; 95% IC: 0,26 - 0,66, $p < 0,001$) [87].

A escolha entre as estas duas drogas para tratameto dos TNEs pancreáticos deve considerar seus perfis de toxicidade. Eventos adversos graves (grau 3 e grau 4) mais comumente associados com sunitinib são neutropenia (12%), hipertensão arterial (10%), e síndrome mão-pé (6%), enquanto o everolimo comumente causa estomatite (7%), anemia (6%) e hiperglicemia (5%) [83, 87]. Em uma meta-análise de dados individuais, pneumonite severa relacionada com everolimo ocorreu em aproximadamente 2% dos pacientes com tumores solidos variados [88]

Recomendações

- Tanto everolimo quanto sunitinib são recomendados para TNEs de pâncreas G1 ou G2, progressivos, avançados, independente da funcionalidade [86, 87] [IA].
- Ambas as drogas podem ser usadas em primeira linha ou após falha a SA a quimioterapia [86, 87] [III].
- O everolimo e o sunitinib também podem ser combinados com SA nos casos de tumores funcionantes [86, 87] [II].

- No insulinoma metastático, everolimo é a droga de escolha [IVA].

Radioisótopos

Os radioisótopos, também denominados de terapia com peptídeos radionuclídeos (PRRT), têm sido utilizados com sucesso para tratar pacientes com TNEs bem diferenciados metastáticas e com expressão positiva do receptor de somatostatina confirmado pela cintilografia com octreotide marcados com Indium ¹¹¹ ou ⁶⁸Ga de PET-CT [89]. Contra-indicações de PRRT incluem gravidez, transtornos psiquiátricos graves, disfunção renal moderada ou grave e reserva de baixa de medula óssea.

Em uma grande série retrospectiva de 500 pacientes com TNEs pancreáticos ou gastrointestinais tratados com Lutécio ¹⁷⁷, a taxa de resposta global foi de 18% na análise por intenção de tratamento, com SLP mediana de 33 meses [90]. Os pacientes foram tratados com dose cumulativa máxima de 800 mCi. O tratamento foi bem tolerado, com toxicidade aguda dentro de 24 horas da aplicação que incluíram náuseas, vômitos e dor abdominal. As toxicidades tardias podem ocorrer, especialmente com PRRT com Itrium ⁹⁰, sendo mais comuns toxicidades hematológicas (mielodisplasia secundária ou leucemia), insuficiência renal e toxicidade hepática [89].

Um estudo recente (NETTER-1) randomizou 229 pacientes com TNEs G1 ou G2 avançados, do intestino médio e com progressão após SA, para receber octreotide LAR 60mg ou Lutécio ¹⁷⁷ combinado a octreotide LAR 30mg [91]. Os resultados favoreceram o PRRT, com resposta de 19% contra 3%, a mediana SLP não atingida (estimada em 40 meses) contra 8,4 meses (HR: 0.20; p < 0,0001) e dados preliminares sugerem aumento de OS.

Recomendações

- O Lutécio ¹⁷⁷ é recomendado para a TNEs bem diferenciados progressivos do intestino médio [79] [IA].
- O melhor momento para administrar Lutécio ¹⁷⁷ não foi estabelecido. Devido a falta de dado de segurança tardia deste tratamento e percepções de maior toxicidade da quimioterapia e terapia alvo após o Lutécio ¹⁷⁷, damos preferencia a sua utilização depois que outras terapias sistêmicas falharam [VB].

- ^{177}Lu é recomendado para pacientes com TNEs de pâncreas ou intestino grosso bem diferenciados, cuja doença progrediu com aSA, locorregional e / ou terapia sistêmica [90] [III].
- É necessário confirmar a expressão SSTR2 por octreoscan ou ^{68}Ga de PET-CT antes administrar PRRT [79, 89, 90] [IA].

Manejo de metástases ósseas

As metástases ósseas ocorrem em 18% a 46% [92, 93] dos TNEs bem diferenciados e estão associados com pior prognóstico [94]. Tratamentos específicos de de metástases osseas com bifosfonato ou denosumab [95] podem ser considerados, a critério clínico.

Recomendações

- Não há nenhum método de imagem preferencial para o diagnóstico de metástases ósseas de TNEs. Embora o ^{68}Ga de PET-CT seja um método de imagem muito preciso para detecção metástases ósseas em TNEs [96, 97], diferentes técnicas de imagem podem ser usadas como cintilografia óssea e/ou octreoscan ou difusão de corpo inteiro MRI [IVB].
- Os bisfosfonatos ou inibidores RANK ligante, como denosumabe, podem ser usados em pacientes de risco para complicações ósseas [95] [IVC].

Manejo de síndromes hormonais e suas complicações

Síndrome carcinóide *de novo* e refratária

O controle da síndrome carcinóide é importante não só para a melhora dos sintomas e, conseqüentemente, qualidade de vida do paciente, mas também para prevenir ou retardar o desenvolvimento de complicações associadas à síndrome carcinóide, tais como a fibrose retroperitoneal e cardiopatia carcinóide [98]. Os SA têm sido o tratamento padrão de primeira linha da síndrome carcinóide há décadas. No entanto, progressão sintomática é inevitável e várias terapias foram testadas em estudos de pequenos não controlados [78]: escalonamento de dose de SA, interferon- α , everolimo, radioisótopos, terapias locorregional e a cirurgia *debulking* do fígado. Recentemente um inibidor oral da síntese de serotonina, telotristat etiprate, demonstrou melhor controle do número de evacuações por dia em um estudo randomizado placebo-controlado [99]. A droga ainda não foi aprovada, mas é provável que o telotristat seja recomendado como

terapia de segunda linha na sequência de tratamento de síndrome carcinoide refratária [78]. A quimioterapia tem papel limitado em tumores de de intestino médio, que é o tipo mais comum associado a síndrome carcinoide.

Recomendações para o tratamento da síndrome carcinoide *de novo*

- Recomendamos o uso de SA [IA]. Consideramos octreotida e lanreotida intercambiáveis para controlar sintomas carcinoides ou outros sintomas associados a síndromes hormonais de TNE.

Recomendações para o manejo da síndrome carcinoide não controlada com doses padrão de SA.

- O exame físico deve ser realizado para descartar problemas de absorção (por exemplo, fibrose no local de aplicação) [VA].
- Aumento de doses de SA podem ser útil [78] [II B]. Não houve consenso sobre a força de recomendação. Há pouca evidência para recomendar o uso de doses mais elevadas (> 40 mg) de octreotida LAR. Não há evidência para utilização de doses aumentadas de lanreotide (> 120 mg).
- Reduzir intervalos entre as injeções para pacientes cujas sintomas ocorrem antes da próxima injeção [VA]
- Everolimo [IVC] monoterapia ou adicionado a SA [78] [IIC].
- Interferon- α combinado com SA [78] [IIIC].
- Os radioisótopos Lutécio ¹⁷⁷ ou Itrium ⁹⁰ podem ser indicados quando há expressão comprovada de SSTR2 [IVB]; I¹²³-metaiodobenzilguanidina (MIBG) em tumores com expressão comprovada em cintilografia com MIBG [78] [IVB].
- *Debulking* cirúrgico do fígado [78] [IVB].
- Terapias locorregionais, tais como embolização da artéria hepática ou ablação por radiofrequência em doença hepática predominante [78] [III].

Controle glicêmico em insulinoma

A hipoglicemia causada por insulinoma pode ser fatal. Portanto, o controle da glicose é extremamente importante, tanto no período pré-operatório (quando a vasta maioria de insulinoma é benigna) quanto na doença metastática. Os pacientes com insulinoma devem ser internados para manejo da hipoglicemia.

Recomendações

- Internação para controle de glicemia com refeições frequentes, pelo menos a cada 3 horas, e infusão contínua de glicose e monitoramento de glicemia.
- O diazóxido para controle glicêmico [VB] pode ser usado, embora esta droga não esteja amplamente disponível.
- SA podem ser usados, mas com cautela, para controle de glicemia [VB]. Esta abordagem deve ser feita cuidadosamente porque os hormônios contrarreguladores podem ser bloqueados, levando a hipoglicemia severa. SA é recomendado quando a expressão SST2 é confirmada. O tratamento deve ser iniciado com octreotida de ação curta por alguns dias para avaliar melhor o controle glicêmico. Se eficaz, SA de ação prolongada pode ser instituído.
- O everolimo tem efeitos antitumorais e hiperglicêmicos em insulinomas metastáticos [84] [IV].
- Verapamil e glicocorticóides são opcionais em casos refratários selecionados [VC].
- O tratamento com a terapia-alvo ou quimioterapia deve ser executado em combinação com a terapia de suporte a glicemia [VA].

Manejo da cardiopatia carcinóide (CHD)

A CHD está entre as complicações mais dramáticas da síndrome carcinoide, e está associada com mau prognóstico [98]. Os peptídeos liberados no sangue, particularmente a serotonina e outras taquicininas, afetam principalmente o lado direito do coração, danificando a válvula tricúspide em 97% dos casos [98]. A ecocardiografia com Doppler é o exame diagnóstico recomendado, permitindo a observação de leve regurgitação da válvula mitral, dilatação das cavidades direitas e insuficiência da válvula tricúspide.

Recomendações

- Recomendamos o rastreamento com ecocardiografia em pacientes com 5-HIAA urina 24 h elevada, independentemente de sintomas carcinóides [VA].
- O ecocardiograma deve ser realizado por um profissional familiarizado com CHD [98] [III], e isso deve incluir a avaliação da patência do *forame ovale* pelo teste de bolhas. A medição do NT pro-BNP, um preditor de sobrecarga do coração do lado direito, é opcional [98] [IIIC].

- Em pacientes com 5HIAA elevado e sem CHD, recomendamos ecocardiograma anual ou quando lá no início dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva [VA].
- A avaliação detalhada da gravidade CHD pode ser feita por outras modalidades de diagnósticos (MRI, etc.) [100] [IVC].
- Os pacientes com CHD devem ser manejados por equipe multidisciplinar de oncologistas, cardiologistas, endocrinologistas e cirurgiões cardíacos [VA].
- O tratamento farmacológico e não-farmacológico de insuficiência cardíaca direita, tais como a restrição de sal e água, diuréticos e drogas digitálicas pode melhorar os sintomas, mas não alteram os desfechos clínicos [VB].
- O tratamento definitivo de CHD é a substituição cirúrgica valvar [IIA]. A cirurgia deve ser considerada em paciente com sintomas de insuficiência cardíaca direita, dilatação e declínio da função ventricular direita [98, 101]. Pacientes com baixo *performance*, doença metastática de grande volume, e/ou síndrome carcinoide de difícil controle, não são candidatos para substituição de válvulas cardíacas [IID].
- A reparação valvar, em comparação com a substituição, deve ser evitada devido ao risco de estenose pós-reparação e novos danos associados com a síndrome carcinoide subjacente [IVD].
- A substituição valvar, quando indicada, deve ser realizada em centros com experiência no tratamento de TNEs [VB].
- O uso de válvulas biológicas (prótese biológica) é preferido devido ao menor risco de sangramento em comparação com válvulas metálicas resultante de anticoagulação perene [98, 101] [IVB].
- Evitar o uso de opioides, inibidores neuromusculares, adrenalina, noradrenalina, dopamina e isoproterenol durante a indução anestésica em pacientes com CHD.
- Recomendamos o uso da octreotida IV intra-operatória, começando pelo menos duas horas antes da cirurgia, com infusão contínua por 48 horas após a cirurgia [IIIB] com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de crise carcinoide [98].

O manejo clínico do glucagonoma, gastrinoma e vipoma.

Glucagonoma

O glucanoma é um TNE pancreático agressivo que comumente se apresenta com doença metastática. As manifestações clínicas incluem anemia, perda de peso, diabetes e

alterações dermatológicas típicas chamadas eritema migratório necrolítico. Eles também podem apresentar estomatite, glossite, diarreia, dor abdominal, distúrbios psiquiátricos e tromboembolismo venoso.

Recomendações

- O tratamento cirúrgico na doença ressecável e SA como tratamento sintomático da síndrome clínica de glucagonoma.
- Considere a nutrição parenteral, a suplementação de vitaminas, avaliação da presença de depressão e anticoagulação profilática em todos os pacientes com glucagonoma [VB].

Gastrinoma

Os gastrinomas caracterizam-se por secreção ectópica de gastrina de TNEs pancreáticos ou duodenais, com resultante de úlceras gástricas. Úlceras pépticas graves com refluxo gastroesofágico e diarreia são característicos da síndrome de Zollinger-Ellison.

Recomendações

- Recomendamos o uso de altas doses de inibidores da bomba de prótons, com ou sem bloqueadores dos receptores de H₂ [102] [IV].
- SA [VA] deve ser usado para controlar a diarreia associada.

Vipoma

O vipoma é um TNE pancreático raro que produz o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), um peptídeo importante na neuromodulação da função intestinal. As manifestações clínicas incluem intensa diarreia (colérica) aquosa, com depleção de fluidos e eletrólitos, acidose e risco de choque hipovolêmico, reduções de secreção de ácido gástrico, hiperglicemia, hipercalcemia e rubor.

Recomendação

- Recomendamos SA como primeiro tratamento [IVA]. É importante gerenciar o volume de sangue, hipocalcemia e acidose [103].

Carcinomas neuroendócrinos (NEC) ou G3

Os carcinomas neuroendócrinos ou G3 são raros e associados com mau prognóstico, com uma mediana de sobrevida de menos de um ano, [104]. Os estudos retrospectivos

sugerem que haja ganho de sobrevida com terapia adjuvante [105]. Para doença metastática, quimioterapia baseada em platina é considerada padrão [104], sem aparentes diferenças clinicamente relevantes entre cisplatina e carboplatina [106]. Recentemente, série retrospectiva mostrou que tumores G3 podem apresentar histologias bem diferenciadas e que este subgrupo tem um menor índice proliferativo e prognóstico melhor em comparação com carcinomas pouco diferenciados [108].

Um estudo europeu multicêntrico retrospectivo mostrou que maior índice Ki67 está associado com melhor resposta à quimioterapia baseada em platina [106]. O Ki67, no entanto, não foi preditor de resposta à quimioterapia em outros estudos [108].

G3 localizados

Recomendações

- NEC G3 ressecável deve ser tratado por cirurgia oncológica [105] [IV].
- Considere o tratamento definitivo com quimioterapia baseada em platina combinada com radioterapia para tumores localmente avançados ou irresssecáveis [105] [IV].
- A quimioterapia adjuvante com cisplatina (ou carboplatina) associada com etoposídeo ou irinotecano por 4 a 6 ciclos pode ser considerada em pacientes com bom *performance* [105] [IVC].

O tratamento da doença metastática

Recomendações

- A cisplatina (ou carboplatina) associada com irinotecano ou etoposídeo para tratamento de primeira linha [104, 106] [III].
- A cisplatina (ou carboplatina) pode ser oferecida novamente para os respondedores que receberam sua última dose há mais de três meses [VB].
- A temozolomida ou regimes de oxaliplatina e fluoropirimidinas podem ser usados em tumores G3 bem diferenciados [VC].
- A temozolomida ou dacarbazina pode ser usada como tratamentos de segunda linha, após regimes de platina [109] [IIIB].

Síndromes hereditárias comuns associadas com TNEs gastroenteropancreáticos: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) e síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL).

Os TNEs gastroenteropancreáticos podem estar associados com síndromes hereditárias como MEN-1, VHL e neurofibromatose-1, entre outras. Neste consenso, focamos em MEN-1 e VHL, que são as síndromes mais comuns associadas com TNEs gastroenteropancreáticos.

MEN-1: diagnóstico clínico e molecular

O padrão de herança de MEN-1 é autossômico dominante, com prevalência quase completa aos 50 anos de idade. Pacientes portadores de MEN-1 têm suscetibilidade mais alta ao desenvolvimento de tumores na hipófise e nas células endócrinas duodenais ou ilhotas pancreáticas [110]. O diagnóstico clínico de MEN-1 envolve tumores localizados em pelo menos dois dos três locais principais (hipófise, paratireoide e pâncreas/duodeno). O diagnóstico de MEN-1 familiar é definido quando além de um caso de índice de diagnóstico clínico de MEN-1, um parente de primeiro grau apresenta um diagnóstico de tumor em pelo menos um dos três locais principais [111-113].

O diagnóstico genético é realizado em indivíduos com uma mutação na linhagem germinativa em *MEN1*, independente de manifestações clínicas relacionadas com MEN1. Contudo, é essencial que o aconselhamento genético seja realizado e que a coleta de DNA para a pesquisa de mutação no gene *MEN1* seja oferecida a todos os pacientes com diagnóstico clínico de MEN-1. Mutações não identificadas pela análise de sequenciamento de Sanger devem ser pesquisadas em análise de deleção por Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) [113]. Em centros especializados, é possível realizar a investigação de outros genes (*p15*, *p18*, *p21*, *p27* e *AIP*) em pacientes que sejam negativos para a presença de mutação em *MEN1* pelas técnicas já mencionadas [113], ainda que não foi estabelecido sua utilidade clínica por serem excepcionalmente raros.

Considerando que MEN-1 é uma doença rara, o nível de evidência para as recomendações são baseadas em opinião de especialista [VA].

- A análise genética do gene *MEN1* deve ser oferecida para parentes de primeiro grau do caso índice com uma mutação conhecida, sejam eles sintomáticos e assintomáticos.
- A detecção de mutação em casos sintomáticos e tumores relacionados com MEN-1 são importantes para excluir fenocópias (parentes que desenvolvem tumores relacionados com MEN-1 esporádicos e, portanto, são negativos para a mutação encontrada na família). As fenocópias devem receber aconselhamento genético e informadas sobre a ausência de risco de transmissão da doença a descendentes. Além disso, a definição de fenocópias pode resultar em mudança de manejo cirúrgico e clínico, que segue a recomendação padrão para os cânceres esporádicos.

- Recomendamos triagem clínica com exames hormonais e radiológicos para todos os pacientes com MEN-1 e familiares assintomáticos reconhecidos com mutação germinativa em *MEN1*. O diagnóstico precoce permite o melhor tratamento cirúrgico e, potencialmente, maior sobrevida e qualidade de vida nos pacientes com mutação.
- A triagem clínica e os exames laboratoriais de pacientes e portadores assintomáticos da mutação *MEN1* devem ser realizados anualmente.
- O exame hormonal anual dos tumores hipofisários devem ser iniciados aos 5 anos de idade com medições de prolactina, hormônios de crescimento e IGF1 junto com exames clínicos ativos para sintomas associados com insulinoma.
- O início de investigações de hiperparatireoidismo (HPT) primário deve ser iniciado aos 8 anos de idade com dosagem de cálcio total, cálcio ionizado e medições do hormônio da paratireoide.
- A investigação ativa de sintomas clínicos de gastrinoma deve começar aos 10 anos de idade. Para os casos assintomáticos, a dosagem de gastrina pode ser anualmente a partir de 20 anos de idade.
- Investigações radiológicas, inclusive RM da hipófise, RM abdominal e TC torácico devem ser feitos a partir de 5, 10 e 15 anos de idade, respectivamente, para investigação de adenoma de hipófise, tumores pancreáticos e tumores brônquicos/tímicos. A frequência de imagens radiológicas não está claramente definida, mas recomendamos a realização a cada 1 a 3 anos.
- A análise do gene *MEN1* deve ser oferecida e estendida a pacientes com apresentação atípica de MEN-1, casos suspeitos de MEN-1 que não atendem os critérios clínicos (por exemplo, associação de HPT e tumor carcinoide tímico), pacientes jovens diagnosticados com HPT para adenoma (< 30 anos) ou hiperplasia da paratireoide (< 40 anos) ou tumores neuroendócrinos pancreáticos multifocais.
- Os pacientes com gastrinoma isolado podem ser investigado quanto à associação com HPT primário e história familiar de MEN-1, embora seja desconhecido o fator custo-eficácia de testes genéticos em todos os casos, independentemente da idade.
- Os pacientes com MEN-1 devem ser manejados por uma equipe multidisciplinar experiente.

MEN-1: Manejo de doença localizada

Gastrinomas associados com MEN-1 são, em geral, pequenos, múltiplos, localizados no duodeno e indolentes, especialmente quando as lesões têm menos de 2 cm. O manejo de gastrinoma tem como foco principal o controle de sintomas relacionados com hipergastrinemia. O uso de altas doses de inibidores de bombas de prótons (por exemplo, omeprazol, 80-160 mg/dia) geralmente é eficaz no controle de sintomas.

A maioria dos insulinomas são benignos, porém, devem ser encontrados e operados independentemente de seu tamanho. O objetivo da cirurgia não é o controle da doença, mas controlar as manifestações clínicas relacionadas a hiperinsulinemia [116].

Recomendações

- Recomendamos a exploração cirúrgica em casos de gastrinomas > 2 cm, preservando a função pancreática, se possível. O objetivo da cirurgia é controlar a progressão da doença e metástases.
- Recomendamos a cirurgia para todos os casos de insulinoma localizado, com controle de hipoglicemia transoperatória (US com dosagens de insulina e glicemia).
- Recomendamos monitorar TNEs pancreáticos não funcionantes <2 cm usando imagens de triagem convencional em intervalos de 6 [117, 118] meses a 1 ano. Para tumores > 2 cm, recomendamos a intervenção cirúrgica [113] [IVB].
- Para pacientes com TNE pancreático metastático associado com MEN-1 preferimos o everolimo como primeira opção [119] [VC].

MEN1: Manejo da hipófise

Adenomas da hipófise

Os adenomas de hipófise constituem cerca de 15% de todos os tumores intracranianos. A classificação morfológica determina: Microadenomas têm < 1 cm e macroadenomas têm > 1cm. Ambos podem ser invasivos, mas tumores hipofisários associados com MEN-1 tendem a ser mais agressivos do que formas esporádicas. Adenomas podem ser secretores ou não.

Recomendações

- A primeira escolha de terapia dos prolactinomas deve incluir os agonistas de dopamina; cabergolina é a medicação de escolha [120, 121] [I].
- Recomenda-se tratamento cirúrgico em casos de resistência ou intolerância a agonistas de dopamina [121] [IVA].
- A temozolamida é indicada para os raros casos de tumores agressivos e resistentes [122] [III].
- O tratamento com radioterapia pode ser considerado em tumores com complicações locais [121] [IVB].
- A ressecção cirúrgica repetida pode ser realizada em tumores recorrentes [IVB].

Acromegalia

Acromegalia é uma doença rara, mas com altas taxas de morbidade e mortalidade. A cirurgia é o tratamento primário para a maioria dos casos. SA, especialmente, agonistas dopaminérgicos e

antagonistas do receptor de GH, são reservados para os casos que não são controlados cirurgicamente ou casos com restrições à cirurgia. A radioterapia tem sido usada com menos frequência.

Recomendações

- A cirurgia é a primeira opção de tratamento [122].
- Recomendamos o uso de SA para o tratamento dos sintomas [IB]. Ocreotida e lanreotida são clinicamente equivalentes [122].
- Pegvisomanto pode ser usado em casos refratários a SA [123, 124] [IB].

Doença de Cushing

Recomendações

- A cirurgia transesfenoidal da hipófise é a primeira escolha terapêutica [122] [IIA].
- Recomendamos o tratamento medicamentoso com moduladores de ACTH ou bloqueadores da síntese adrenal de cortisol e/ou radioterapia para os casos não controlados por cirurgia [122] [IVB].
- A adrenalectomia bilateral pode ser considerada como uma opção se outras terapias fracassarem [122] [IIIC].

Tumores hipofisários não funcionantes clinicamente:

- Cirurgia de hipófise, geralmente pela abordagem transesfenoidal, é o tratamento de escolha [122] [IV]
- A radioterapia é indicada para tumores recorrentes ou parcialmente removidos [122] [IV]

Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL): Diagnóstico clínico e molecular

Uma mutação germinativa no braço curto do cromossomo 3 altera a proteína codificada pelo gene de Von Hippel-Lindau, que resulta no aumento do fator de indução de hipóxia, levando ao aumento da produção de PDGF, um estimulador do crescimento de células epiteliais e vasculares, que promove tumores císticos hipervasculares, carcinomas incluindo células renais e claras e TNE pancreático (penetrância de aproximadamente 15%), paragangliomas, feocromocitomas [126].

Recomendações

- Todos os pacientes com diagnóstico clínico de síndrome da VHL, mesmo sem uma história familiar, devem realizar um teste molecular [126] [IVA].

- Recomendamos triagem de pacientes com VHL com avaliação clínica habitual e exames de imagem anuais (US, TC ou RM abdominal) começando aos 20 anos de idade [VB]. Para diferenciar cistoadenomas e cistos pancreáticos com conteúdo septato espesso, sugerimos octreoscan ou PET-CT ⁶⁸Ga, sendo este preferível se disponível.
- Testes genéticos também são recomendados para familiares de primeiro e segundo graus para identificar portadores assintomáticos da doença de VHL [VA].

VHL: Manejo do TNE pancreático localizado

Recomendações

- Recomendamos o monitoramento radiológico em casos de cistos no pâncreas. A cirurgia é indicada em casos excepcionais devido à compressão de órgãos adjacentes ou o desenvolvimento de TNE.
- Recomendamos a abordagem usada por Libutti *et al* [126] (Tabela 4) para pacientes com TNEs do pâncreas [IVB].

Manejo dos TNEs gastroenteropancreáticos metastáticos associados com síndromes hereditárias

O manejo terapêutico do TNEs gastroenteropancreáticos associados a síndromes hereditárias deve seguir os mesmos princípios de tratamento do TNE esporádico. Apenas relatos de casos estão disponíveis para apoiar o manejo destes tumores.

Recomendações

- Em geral, recomendamos o uso de protocolos de tratamento de tumor esporádico [VA].
- Preferimos sunitinibe como primeira escolha em TNE pancreáticos associados com síndrome de VHL [VC] e everolimo como primeira escolha em TNE pancreático associado com MEN-1 [119] [VC]

Conclusões

O manejo dos TNEs é desafiador e complexo devido à sua grande heterogeneidade. Assim, cada caso deve ser discutido e tratado em um ambiente multidisciplinar. Diretrizes nacionais constituem importante ferramenta para diagnóstico e manejo clínico-cirúrgico dos pacientes. Nesta diretriz brasileira para TNE gastroenteropancreáticos, elaboramos recomendações para

diagnóstico e tratamento que diferem dos encontrados nas diretrizes atuais. Acreditamos que nossas considerações são úteis e podem ajudar decisões médicas para o melhor manejo dos pacientes.

A incidência de NETs, embora ainda baixa, aumentou e passará a ser mais frequentes na prática médica. Deve haver esforços contínuos no sentido de conhecimento atualizado, especialmente através de grupos colaborativos. Estudos colaborativos nacionais podem alavancar padronização de procedimentos, avaliação de risco e benefícios dos tratamentos disponíveis e na otimização de recursos. Finalmente, a pesquisa clínica e translacional deve ser incentivada, pois é essencial para elucidar os mecanismos de carcinogênese de TNE e um passo fundamental nos avanços terapêuticos.

Tabela 1: Níveis de evidência – Sistema de Classificação do CDC (Adaptado de Riechelmann et al, 2016 [128])

I: Pelo menos um estudo controlado randomizado (ECT) de boa qualidade metodológica ou meta-análise de ECT bem desenhado e sem heterogeneidade.

II: ECT pequenos ou ECT grandes com baixa qualidade metodológica ou meta-análise de estudo com alto risco de viés.

III: Estudos prospectivos com coorte.

IV: Série retrospectiva ou estudo de controle de caso.

V: Relatórios de caso, opinião especializada.

Tabela 2. Força de recomendações – Sistema de Classificação do CDC (Adaptado de Riechelmann et al, 2016 [128])

A: Evidência forte de eficácia com benefício clínico significativo; fortemente recomendado.

B: Evidência moderada de eficácia, mas com benefício clínico limitado ou pequeno; geralmente recomendado.

C: Evidência insuficiente da eficácia ou o benefício não supera o risco/desvantagens (eventos adversos, custos, etc.); opcional.

D: Evidência contra a eficácia ou o risco pode superar o benefício; geralmente não recomendado.

E: Evidência forte contra a eficácia ou o risco pode superar o benefício; não recomendado.

Tabela 3: Indicação de teste

Teste	Indicação	Características
Cromogranina A	Marcador específico de TNEs	Limitações de especificidade e sensibilidade
5-HIAA urina 24h	Síndrome carcinoide, tumor no intestino médio	Específico para síndrome carcinoide Atenção específica para resultados falsos positivos potenciais
Gastrina	TNE gástrico, pancreático e duodenal	Útil para diferenciação de TNEs de estômago, indicado para gastrinoma pancreático ou duodenal
Secretina	Complementar medição de gastrina (quando os níveis são de 200–1.000 pg/mL)	Difícil acesso
Insulina, pró-insulina, peptídeo C após jejum de 72 horas	Insulinoma	Indicado quando os níveis glicêmicos são ≤ 40 mg/dl e concentração de insulina ≥ 6 μ U/l. Hospitalização necessária
Glucagon	Glucagonoma	Após jejum de 8 horas

Tabela 4: Manejo de TNE pancreático com Síndrome de Von Hippel-Lindal

Tamanho do TNE pancreático	Manejo
≤ 1 cm	TC ou RM cada 12 meses
1-3 cm	Avaliar cada caso individualmente
> 3 cm	Resseção de lesões sintomáticas (lesões funcionantes ou progressivas)

Resseção: Lesões > 2 cm na cabeça do pâncreas e > 3 cm na cauda do pâncreas. Lesões sintomáticas de qualquer tamanho. Intervenção abdominal por outro tumor. Cirurgia para poupar parênquima é a intervenção cirúrgica preferida [126, 127].

Referências bibliográficas

1. Bosman FT (2010) **WHO Classification of Tumours of the Digestive System**. Lyon, France: IARC Press.
2. Klimstra DS (2013) **Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging**. *Semin Oncol.* **40**, 23-36
3. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, Jensen RT, Kidd M, Kulke MH, Lloyd RV, Moran C, Moss SF, Oberg K, O'Toole D, Rindi G, Robert ME, Suster S, Tang LH, Tzen CY, Washington MK, Wiedenmann B and Yao J (2010) **[Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set.](#)** *Am J Surg Pathol.* **34**, 300-313
4. Luo G, Javed A, Strosberg JR, Jin K, Zhang Y, Liu C, Soares K, Weiss MJ, Wolfgang CL, Cives M, Wong J, Wang W, Sun J, Shao C, Wang W, Tan H, Li J, Ni Q, Shen Q, Chen M, He J, Chen and Yu X (2016) **Modified Staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on cancer and European neuroendocrine tumor society systems**. *J. Clin Oncol*, 34 ahead of print
5. [Klimstra DS](#), [Modlin IR](#), [Coppola D](#) and [Lloyd RV](#) (2010) **[Suster S](#)**. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* **39**, 707-712
6. [Lawrence B](#), [Gustafsson BI](#), [Chan A](#), [Svejda B](#), [Kidd M](#) and [Modlin IM](#) (2011) **The epidemiology of GEP neuroendocrine tumors**. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **40**, 1-18
7. [Massironi S](#), [Rossi RE](#), [Casazza G](#), [Conte D](#), [Ciafardini C](#), [Galeazzi M](#) and [Peracchi M](#) (2014) **Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with GEP neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution**. *Neuroendocrinology* **100**, 240-249
8. [Rossi RE](#), [Garcia-Hernandez J](#), [Meyer T](#), [Thirlwell C](#), [Watkins J](#), [Martin NG](#), [Caplin ME](#) and [Toumpanakis C](#) (2015) **Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours**. *Ann Transl Med.* **9**, 118
9. [Turner GB](#), [Johnston BT](#), [McCance DR](#), [McGinty A](#), [Watson RG](#), [Patterson CC](#) and [Ardill JE](#) (2006) **Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours**. *Gut.* **55**, 1586-1591
10. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S and Ogawa Y (2013) **Diagnosis and management of insulinoma**. *World J. Gastroenterol.* **19**, 829

11. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM and Seaquist ER (2009) **Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **3**, 709-728
12. Guettier J-M, Lungu A, Goodling A, Cochran C and Gorden P (2013) **The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the endocrine society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab.* **12**, 4752-4758
13. [Hirshberg B](#), [Livi A](#), [Bartlett DL](#), [Libutti SK](#), [Alexander HR](#), [Doppman JL](#), [Skarulis MC](#) and [Gorden P](#) (2000) **Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma** *J Clin Endocrinol Metab.* **9**, 3222-3226
14. [Kulke MH](#), [Anthony LB](#), [Bushnell DL](#), [de Herder WW](#), [Goldsmith SJ](#), [Klimstra DS](#), [Marx SJ](#), [Pasiaka JL](#), [Pommier RF](#), [Yao JC](#) and [Jensen RT](#) (2010) **North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas.** *Pancreas* **39**, 735-752
15. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F and Jensen RT (2006) **Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features.** *Medicine (Baltimore).* **85**, 331-364
16. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G and Plöckinger U (2009) **Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations.** *Neuroendocrinology* **90**, 167-183
17. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH and Scheiman JM (2000) **Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas.** *Am J Gastroenterol* **95**, 2271-2277
18. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S and Legmann P (2003) **CT, Endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas.** *AJR Am J Roent-genol* **181**, 987-989
19. [Khashab MA](#), [Yong E](#), [Lennon AM](#), [Shin EJ](#), [Amateau S](#), [Hruban RH](#), [Olino K](#), [Giday S](#), [Fishman EK](#), [Wolfgang CL](#), [Edil BH](#), [Makary M](#) and [Canto MI](#) (2011) **EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors.** *Gastrointest Endosc.* **73**, 691-696

20. [Horton KM](#), [Hruban RH](#), [Yeo C](#) and [Fishman EK](#) (2006) **Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors.** *Radiographics*. **2**, 453-464
21. [Versari A](#), [Camellini L](#), [Carlinfante G](#), [Frasoldati A](#), [Nicoli F](#), [Grassi E](#), [Gallo C](#), [Giunta FP](#), [Fraternali A](#), [Salvo D](#), [Asti M](#), [Azzolini F](#), [Iori V](#) and [Sassatelli R](#) (2010) **Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study.** *Clin Nucl Med*. **35**, 321-328
22. [Caramella C](#), [Dromain C](#), [De Baere T](#), [Boulet B](#), [Schlumberger M](#), [Ducreux M](#) and [Baudin E](#) (2010) **Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences?** *Eur Radiol*. **11**, 2618-2627
23. [Baumann T](#), [Rottenburger C](#), [Nicolas G](#), [Wild D](#) (2016) **Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. **30**, 45-57
24. [Fidler JL](#), [Goenka AH](#), [Fleming CJ](#), [Andrews JC](#). (2017) **Small Bowel Imaging: Computed Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, Angiography, and Nuclear Medicine.** *Gastrointest Endosc Clin N Am*. **27**, 133-152.
25. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF and Forcione D (2013) **Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis.** *World J Gastroenterol* **23**, 3678-84
26. Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, Kikuchi H, Konno N, Waragai Y, Watanabe H, Obara K and Ohira H (2015) **Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A prospective randomized trial.** *Pancreatology* **15**, 538-541
27. Reidy-Lagunes D, Gollub MJ and Saltz LB (2011) **Assition of octreotide functional imaging to cress-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detectin of neuroendocrine tumors: Added value or an anachronism?** *J. Clin Oncol* **20**, e74-e75
28. Geijer H and Breimer LH (2013) **Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours:update on systematic review and meta-analysis.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.**11**, 1770-1780
29. Etchebere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, Ichiki WA, de Almeida Filho JG, Cantoni S, Camargo EE and Costa FP (2014) **68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial.** *J Nucl Med*. **10**, 1598-604

30. [Panagiotidis E](#), [Alshammari A](#), [Michopoulou S](#), [Skoura E](#), [Naik K](#), [Maragkoudakis E](#), [Mohmaduvesh M](#), [Al-Harbi M](#), [Belda M](#), [Caplin ME](#), [Toumpanakis C](#) and [Bomanji J](#) (2016) **Comparison of the impact of 68Ga - DOTATATE and 18F - DG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors.** *J Nucl Med.*
31. [Panagiotidis E](#) and [Bomanji J](#) (2016) **Role of 18F-fluorodeoxyglucose PET in the study of neuroendocrine tumors.** *PET Clin.* **9**, 43-55.
32. [Naswa N](#), [Sharma P](#), [Kumar A](#), [Soundararajan R](#), [Kumar R](#), [Malhotra A](#), [Ammini AC](#) and [Bal C](#) (2012) **⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin.** *Clin Nucl Med.* **37**, 245-51.
33. [Nakamoto Y](#), [Sano K](#), [Ishimori T](#), [Ueda M](#), [Temma T](#), [Saji H](#), [Togashi K](#). (2015) **Additional information gained by positron emission tomography with (68)Ga-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors.** *Ann Nucl Med.* **29**, 512-8.
34. [Moryoussef F](#), [de Mestier L](#), [Belkebir M](#), [Deguelte-Lardièrè S](#), [Brixi H](#), [Kianmanesh R](#), [Hoeffel C](#), [Cadiot G](#). (2016) **Impact on Management of Liver and Whole-Body Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Sequences for Neuroendocrine Tumors: A Pilot Study.** *Neuroendocrinology* **28**. [Epub ahead of print]
35. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, Woltering E, Anthony L and Daly I (2005) **Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned.** *Ann Surg.* **241**, 839-845
36. [Hellman P](#), [Lundström T](#), [Ohrvall U](#), [Eriksson B](#), [Skogseid B](#), [Oberg K](#), [Tiensuu Janson E](#) and [Akerström G](#) (2002) **Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases.** *World J Surg.* **8**, 991-997
37. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS and Pommier RF (2006) **Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival.** *Surgery* **140**, 891–897
38. [Bartlett EK](#), [Roses RE](#), [Gupta M](#), [Shah PK](#), [Shah KK](#), [Zaheer S](#), [Wachtel H](#), [Kelz RR](#), [Karakousis GC](#) and [Fraker DL](#) (2013) **Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries** *J Surg Res.* **184**, 221-227
39. Bellutti M. (2009) **Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy.** *Dig Dis Sci.* **54**, 1050-1058
40. Naswa N, Sharma P, Kumar A, Soundararajan R, Kumar R and Malhotra A (2012) **⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin.** *Clin Nucl Med.* **37**, 245–251

41. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S and Baum RP (2010) **Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using 68 Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **37**, 67 – 77
42. Kunikowska J, Pawlak D, Kolasa A, Mikolajczak R and Krolicki L (2014) **A frequency and semiquantitative analysis of pathological 68Ga DOTATATE PET/CT uptake by primary site-dependent neuroendocrine tumor metastasis.** *Clin Nucl Med.* **39**, 855–861
43. Tan Th, Lee BN and Hassan SZ (2014) **Diagnostic Value of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in Liver Metastases of Neuroendocrine Tumours of Unknown Origin.** *Nucl Med Mol Imaging.* **48**, 212-215
44. Savelli G, Lucignani G, Seregini E, Marciano A, Serafini G, Alberti G, Vilano C, Maccauro M and Bombardieri E (2004) **Feasibility of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of occult primary gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors.** *Nucl. Med. Commun.* **25**, 445–449
45. Chang S, Choi D, Lee SJ, Lee WJ, Park MH and Kim SW (2007) **Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis and imaging features.** *Radiographics.***27**, 1667– 1679
46. Van Tuyll SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ and Taal BG (2006) **Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy.** *Gastrointest Endosc* **64**, 66–72
47. Frilling A, Smithb G, Kieran AK and Martinb J (2014) **Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours.** *Digestive and Liver Disease* **46**, 1038–1042
48. [Karagiannis S](#), [Faiss S](#) and [Mavrogiannis C](#). (2009) **Capsule Retetion: a feared complication of wireless capsule endoscopy.** *Scan J Gastroenterol* **44**, 1158-1165
49. Oberg K and Castellano D (2011) **Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors.** *Cancer and Metastasis Reviews* **30**, [Suppl 1](#), pp 3-7
50. [Syngal S](#), [Bandipalliam P](#) and [Boland CR](#) (2005) **Surveillance of patients at high risk for colorectal cancer** *Med Clin North Am.* **89**, 61-84
51. [Herrera MF](#), [Åkerström G](#), [Angelos P](#), [Grant CS](#), [Hoff AO](#), [Pantoja JP](#), [Pérez-Johnston R](#), [Sahani DV](#), [Wong RJ](#) and [Randolph G](#). (2015) **AACE/ACE disease state clinical review: Pancreatic neuroendocrine incidentalomas** *Endocr Pract.* **21**, 546-553
52. [Jung JG](#), [Lee KT](#), [Woo YS](#), [Lee JK](#), [Lee KH](#), [Jang KT](#) and [Rhee JC](#). (2015) **Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs). Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs)** *Medicine (Baltimore)* **94**, e983

53. [Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, Cardinali L, Fendrich V, Bartsch DK, Falconi M.](#) (2016) **Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasm** *Br J Surg.*
54. [Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, Boninsegna L, Delle Fave G and Falconi M](#) (2012) **Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases.** *Br J Surg.* **99**, 1480-1486
55. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, Liewehr DJ, Venzon DJ, Steinberg SM, Kebebew E (2016) **Non functioning pancreatic endocrine tumor** *Surgery* **159**, **311-318**
56. [Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, Crippa S, Capelli P, Bassi C, Scarpa A, Pederzoli P, Falconi M.](#) (2009) **Primary tumor resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas.** *Dig Liver Dis.* **41**, 49-55
57. Charmsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM and Choti MA (2006) **Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement.** *Ann Surg Oncol.* **10**, 1261-1268
58. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA and Jarnagin WR (2013) **Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements.** *HPB (Oxford)* **15**, 119-30
59. Kianmanesh R, O'toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P and Belghiti J (2015) **Surgical treatment of gastric, enteric, and pancreatic endocrine tumors Part 1. Treatment of primary endocrine tumors.** *J Chir* **142**,132-149
60. [Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM and Que FG](#) (2003) **Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival.** *J Am Coll Surg.* **197**, 29-37
61. Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y and Zhao G (2011) **Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis.** *Int J Colorectal Dis.* **2**, 191-199
62. [Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ and Pommier RF](#) (2014) **Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients.** *Surgery.* **156**, 1369-1376
63. [Hodul P, Malafa M, Choi J and Kvolts L](#) (2006) **The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas** *Cancer Control.* **1**, 61-71
64. [D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW and Kleeff J](#) (2014) **Update on Surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasm** *World J Gastroenterol* **38**, 13893-13898

65. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW and Ruzsniwski P (2015) **NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference.** *HPB (Oxford)*. **17**, 29-37
66. [Frilling A](#) and [Clift AK](#). (2015) **Therapeutic strategies of neuroendocrine liver metastases.** *Cancer*. **121**, 1172-1186.
67. Lewis M and Hobday T (2012) **Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases.** *Int J Hepatol* 1-12
68. Coldwell (2013) **Treatment of NET with SIRT. Liver Radioembolization with Y90 Microspheres,** Bilbao JI and Reiser MF (eds) *Springer*, Berlin p153
69. Device Z, Rosenberg J, Braat AJ, Techasith T, Banerjee A, Sze DY and Lam MG (2014) **The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis.** *J Nucl Med*. **55**, 1404-1410
70. Yang TX, Chua TC and Morris DL (2012) **Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review.** *Surg Oncol*. **21**, 299-308
71. Mazzaferro V, Pulvirenti A and Coppa J (2007) **Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?** *J Hepatol* **47**, 460-466
72. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A and Gennari L (1996) **Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.** *N Engl J Med*, **334**, 693-699
73. [Rossi RE](#), [Burroughs AK](#) and [Caplin ME](#) (2014) **Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases.** *Ann Surg Oncol*. **7**, 2398-2405
74. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R and Grossman A (2012) **Barcelona [ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas.](#)** *Neuroendocrinology* **95**, 135-156
75. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langle A, Martinez S, Blumberg J and Ruzsniwski P (2014) CLARINET Investigators. **[Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.](#)** *N Engl J Med*. **371**, 224-233
76. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T and Arnold R (2009) **PROMID Study Group. [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* **27**, 4656-4663

77. [Janson ET, Westlin JE, Eriksson B, Ahlström H, Nilsson S and Oberg K.](#) (1994) [111in-DTPA-D-Phe1] octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment. *Eur J Endocrinol.* **131**, 577-581.
78. Riechelmann R, Pereira AA, Rego JFM and Costa FP (2016) **Refractory carcinoid syndrome: A review of treatment options** *Ther Adv Med Oncol*, 1-11
79. [Strosberg J, Goldman J, Costa F and Pavel M](#) (2015) **The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated GEP Neuroendocrine Tumors.** *Front Horm Res.* **44**, 239-247
80. [Ferrarotto R, Testa L, Riechelmann RP, Sahade M, Siqueira LT, Costa FP and Hoff PM](#) (2013) **Combination of Capecitabine and Oxaliplatin is an Effective Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors.** *Rare Tumors.* **24**, e35
81. [Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec JY, Lombard-Bohas C and Walter T](#) (2015) **Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice.** *Cancer* **121**, 3428-34
82. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Oberg K, Van Cutsem E and Yao JC (2011) **RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.** *Lancet* **378**, 2005-2012
83. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH and Pavel ME (2016) **RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.** *Lancet* **387**, 968-977
84. [Kulke MH, Bergsland EK and Yao JC.](#) (2009) **Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus** *N Engl J Med.* **360**, 195-197
85. [Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM and Fuchs CS](#) (2008) **Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors.** *J Clin Oncol.* **26**, 3403-3410
86. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D and Öberg K (2011) **RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial**

- (RADIANT-3) Study Group. [Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors](#). *N Engl J Med*. **364**, 514-523
87. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borgath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Horsh D, Hammel P, Wiedenmann B, VanCutsem E, Patyna S, Ray D, Blanckmeister C, Chao R and Rusniewski P (2011) **Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors** *N Engl J Med* **364**, 501-513
88. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G and Cortesi E (2012) **Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials**. *Acta Oncol*. **7**, 873-879
89. [Bodei L](#), [Mueller-Brand J](#), [Baum RP](#), [Pavel ME](#), [Hörsch D](#), [O'Dorisio MS](#), [O'Dorisio TM](#), [Howe JR](#), [Cremonesi M](#), [Kwekkeboom DJ](#) and [Zaknun JJ](#) (2013) **The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours**. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **40**, 800-816
90. [Kwekkeboom DJ](#), [de Herder WW](#), [Kam BL](#), [van Eijck CH](#), [van Essen M](#), [Kooij PP](#), [Feelders RA](#), [van Aken MO](#) and [Krenning EP](#) (2008) **Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival**. *J Clin Oncol*. **26**, 2124-2130
91. Strosberg JR, Wolin E, Chasen B, Kulke MH, Bushnell DL, Caplin ME, Baum RP, Kunz PL, Hobday TJ, Hendifar A, Oberg K, Sierra LL, Kwekkeboom DJ, Ruszniewski PB and Krenning E (2017) **Netter 1 phase III: progression free-survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177 lu dotate**. *N Engl J Med* **376** (2)125
92. Leboulleux S, Dromain C, Vataire AL, Malka D, Aupérin A, Lumbroso J, Duvallard P, Elias D, Hartl DM, De Baere T, Guigay J, Schlumberger M, Ducreux M and Baudin E (2008) **[Prediction and diagnosis of bone metastases in well-differentiated gastro-entero-pancreatic endocrine cancer: a prospective comparison of whole body magnetic resonance imaging and somatostatin receptor scintigraphy](#)**. *J Clin Endocrinol Metab*. **93**, 3021-3028
93. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, Chosidow D, Faraggi M, Mignon M and Le Guludec D (1999) **[Detection of bone metastases in patients with endocrine GEP tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy](#)**. *J Nucl Med*. **40**, 1602-1608
94. [Janson ET](#), [Holmberg L](#), [Stridsberg M](#), [Eriksson B](#), [Theodorsson E](#), [Wilander E](#) and [Oberg K](#) (1997) **Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center**. *Ann Oncol*. **8**, 685-690

95. [Van Loon K](#), [Zhang L](#), [Keiser J](#), [Carrasco C](#), [Glass K](#), [Ramirez MT](#), [Bobiak S](#), [Nakakura EK](#), [Venook AP](#), [Shah MH](#) and [Bergsland EK](#) (2015) **Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors.** *Endocr Connect.* **4**, 9-17
96. [Van Binnebeek S](#), [Vanbilloen B](#), [Baete K](#), [Terwinghe C](#), [Koole M](#), [Mottaghy FM](#), [Clement PM](#), [Mortelmans L](#), [Bogaerts K](#), [Haustermans K](#), [Nackaerts K](#), [Van Cutsem E](#), [Verslype C](#), [Verbruggen A](#) and [Deroose CM](#) (2016) **Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours.** *Eur Radiol.* **26**, 900-909
97. [Buchmann I](#), [Henze M](#), [Engelbrecht S](#), [Eisenhut M](#), [Runz A](#), [Schäfer M](#), [Schilling T](#), [Haufe S](#), [Herrmann T](#) and [Haberhorn U](#). (2007) **Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **34**, 1617-1626
98. Mota JM, Sousa LG and Riechelmann RP (2016) **Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence.** *Ecancermedicalsecience* **8**, 662.
99. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, Welin S, Warner RR, Lombard-Bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B, Sands AT and Pavel M. (2016) **Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome.** *J Clin Oncol.* **28**
100. Moerman VM, Dewilde D and Hermans K. (2012) **Carcinoid heart disease: typical findings on echocardiography and cardiac magnetic resonance.** *Acta Cardiol.* **67**, 245–248.
101. [Connolly HM](#), [Schaff HV](#), [Abel MD](#), [Rubin J](#), [Askew JW](#), [Li Z](#), [Inda JJ](#), [Luis SA](#), [Nishimura RA](#) and [Pellikka PA](#).(2015) **Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease** *J Am Coll Cardiol.* **66**, 2189-2196.
102. [Jensen RT](#), [Niederle B](#), [Mitry E](#), [Ramage JK](#), [Steinmuller T](#), [Lewington V](#), [Scarpa A](#), [Sundin A](#), [Perren A](#), [Gross D](#), [O'Connor JM](#), [Pauwels S](#) and [Kloppel G](#) (2006) **Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society.**Gastrinoma (duodenal and pancreatic) *Neuroendocrinology* **84**, 173-82
103. [Stephen AE](#) and [Hodin RA](#) (2006) **Neuroendocrine tumors of the pancreas, excluding gastrinoma** *Surg Oncol Clin N Am.* **15**, 497-510.
104. [Munhoz RR](#), [de Mendonça Rego JF](#), [de Celis Ferrari AR](#), [Braghiroli MI](#), [Bariani GM](#), [Hoff PM](#), [Costa FP](#), [Pffifer TE](#) and [Riechelmann R](#) (2013) **Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas.** *Rare Tumors* **5**, e39

105. Bezerra EB, Riechelmann R and Hoff PM (2011) **Poorly differentiated neuroendocrine tumors.** *Neuroendocrine Tumor*, 157-176
106. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS and Yao JC (2014) **GEP high-grade neuroendocrine carcinoma.** *Cancer* **120**, 2814-2823
107. Tang LH, Basturk O, Sue JJ and Klimstra DS (2016) [A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 \(G3\) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor \(WD-NET\) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma \(PD-NEC\) of the Pancreas.](#) *Am J Surg Pathol* **40**, 1192-1202
108. Walter DT, Baudin E, Malicot K, Lecomte T, Guigay J, (2015) **Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The FFCD-GTE national cohort.** *J Clin Oncol.* **33** (May 20 Supplement), 4095
109. [Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C and Oberg K](#) (2011) **Clinical effect of temozolamide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first line chemotherapy** *Cancer* **117**, 4617-4622
110. Marx SJ (2005) **Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2.** *Nat Rev Cancer*, **5**, 367-375
111. [Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr and Marx SJ](#) (2001) **Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.** *J Clin Endocrinol Metab.* **86**, 5658-5671
112. [Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SA, dos Santos MA, Montenegro FL, Machado MC and Toledo SP](#) (2007) **The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1.** *Clinics* **62**, 465-476
113. [Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F and Brandi ML](#) (2012) **Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1).** *J Clin Endocrinol Metab.* **97**, 2990-3011
114. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ and Jensen RT (2006) **Surgery increases survival in patients with gastrinoma.** *Ann Surg.* **244**, 410-419
115. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH and Rothmund M (2005) **Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.** *Ann Surg.* **242**, 757-764

116. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A and Kianmanesh R (2012) **Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.** *Neuroendocrinology* **95**, 98-119
117. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CA (2006) **Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas.** *Ann Surg.* **243**, 265-72
118. Gonçalves TD, Toledo RA, Sekiya T, Matuguma SE, Maluf Filho F, Rocha MS, Siqueira SA, Glezer A, Bronstein MD, Pereira MA, Jureidini R, Bacchella T, Machado MC, Toledo SP and Lourenço DM Jr (2014) **Penetrance of Functioning and Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in the Second Decade of Life** *J Clin Endocrinol Metab.* **99**, E89-96
119. Maia MC, Muniz Lourenço D Jr and Riechelmann R (2016) **Efficacy and Long-Term Safety of Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Associated with Multiple Endocrine Neoplasia Type I: Case Report.** *Oncol Res Treat.* **39**, 643-645
120. **Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I and Scanlon MF** (1994) **A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea.** Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* **331**, 904-909
121. Glezer A and Bronstein MD (2015) **Prolactinomas** *Endocrinol Metab Clin North Am.* **44**, 71-78
122. **Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF and Melmed S** (2014) **Acromegaly Consensus Group.** Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly *Nat Rev Endocrinol.* **10**, 243-248.
123. **Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ.** (2009) **A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly.** *Clin Endocrinol (Oxf)* **71** 549-557
124. **Kasuki L, Machado EO, Ogino LL, Coelho MC, Silva CM, Wildemberg LE, Lima CH and Gadelha MR** (2016) **Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response.** *Arch Endocrinol Metab* **60**, 479-485

125. [McCormack AI](#), [Wass JA](#) and [Grossman AB](#) (2011) **Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status** *Eur J Clin Invest.* **41**, 1133-1148
126. [Libutti SK](#), [Choyke PL](#), [Alexander HR](#), [Glenn G](#), [Bartlett DL](#), [Zbar B](#), [Lubensky I](#), [McKee SA](#), [Maher ER](#), [Linehan WM](#) and [Walther MM](#) (2000) **Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease.** *Surgery* **128**, 1022-1027
127. [Libutti SK](#), [Choyke PL](#), [Bartlett DL](#), [Vargas H](#), [Walther M](#), [Lubensky I](#), [Glenn G](#), [Linehan WM](#) and [Alexander HR](#) (1998) **Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations.** *Surgery* **124**, 1153-1159
128. Riechelmann R, Coutinho AK, Weschenfelder RF, Andrade DE Paulo G, Fernandes Gdos S, Gifoni M, Oliveira Mde L, Gansl R, Gil R, Luersen G, Lucas L, Reisner M, Vieira FM, Machado MA, Murad A, Osvaldt A, Brandão M, Carvalho E, Souza T, Pfiffer T and Prolla G. (2016) **Guideline for the management of bile duct cancers by the brazilian gastrointestinal tumor group.** *Arq Gastroenterol.* **53**, 5-9