

Terapia di supporto nelle neoplasie neuroendocrine funzionanti

Nicola Fazio
Francesca Spada

Unità Tumori Gastrointestinali
e Neuroendocrini
Istituto Europeo di Oncologia
Milano

Riassunto

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) rappresentano un gruppo di neoplasie relativamente rare e piuttosto eterogenee dal punto di vista biologico e clinico; pertanto la loro gestione richiede la definizione di una strategia terapeutica in ambito multidisciplinare. Sul piano clinico le NEN vengono distinte in funzionanti e non funzionanti in relazione alla presenza o meno di una sindrome correlata alla immissione in circolo da parte del tumore di una o più sostanze. Nelle NEN funzionanti gli analoghi della somatostatina (SSA) rappresentano la terapia di scelta nella stragrande maggioranza dei casi. Per la sindrome da carcinoide (SC) ulteriori opzioni sono rappresentate dall'interferone (IFN), dalla terapia radio recettoriale (PRRT), da trattamenti locoregionali quali la chemio-/embolizzazione epatica (TACE/TAE) e la chirurgia citoriduttiva.

Sul piano sperimentale si stanno studiando SSA ad ampio spettro, quali il pasireotide, o farmaci che agiscono sul metabolismo del triptofano come il telotristat.

La sindrome associata alla NEN e la tossicità dei farmaci anti-tumorali utilizzati possono influenzare negativamente la qualità di vita (QoL) dei pazienti con NEN. Tale parametro è stato studiato nel tempo, anche con questionari specifici. Tuttavia, tali strumenti devono ancora essere validati da studi longitudinali.

Questo articolo tratterà la terapia di supporto delle NEN funzionanti e gli strumenti di valutazione della QoL nei pazienti con NEN.

Parole chiave. Tumori neuroendocrini, NEN, NEN funzionanti, sindrome da carcinoide, analoghi della somatostatina, QoL.

Summary

Supportive cares in neuroendocrine neoplasms.

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are low-incidence malignancies. They are biologically and clinically heterogeneous and should be managed within a multidisciplinary team. The clinical classification includes two main groups: functioning and non functioning neoplasms, based on the presence or absence of a clinical syndrome related to one or more circulating hormones produced by the neoplasm. Supportive care has a crucial role in functioning NENs.

In the vast majority of cases, somatostatin analogs (SSAs) represent the treatment of choice for functioning NENs, especially in carcinoid syndrome (CS).

In clinical practice patients with CS resistant to SSAs could be treated with interferon (IFN), peptide receptor radio-therapy (PRRT) or liver locoregional treatments. Broad spectrum SSAs, such as pasireotide, or drugs that affect the metabolism of tryptophan as telotristat are currently under investigation.

NEN-associated syndromes and toxicity related to the anti-cancer therapies can adversely affect the quality of life (QoL) of patients with NEN. This parameter has been studied over time, even with specific questionnaires. However these tools have not been validated by specific longitudinal studies.

This article focuses on supportive care of functioning NEN and QoL assessment tools in patients with NEN.

Key words. Neuroendocrine neoplasms, functioning NEN, carcinoid syndrome, somatostatin analogs, QoL, supportive care, neuroendocrine tumors.

Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) originano dal sistema neuroendocrino diffuso e, pertanto, possono insorgere in qualsiasi distretto corporeo. Nei due terzi dei casi nascono nel tratto gastroenteropancreatico (GEP), in particolare nel piccolo intestino¹. La loro incidenza rimane bassa (< 5 nuovi casi/anno x 100.000 abitanti) per quanto in rapidissima ascesa nelle ultime tre decadi¹. Tuttavia, a causa della loro più favorevole prognosi rispetto ai carcinomi delle stesse sedi, le GEP NEN hanno una prevalenza relativamente alta, con 35 casi/100.000¹.

Essendo eterogenee sul piano clinico e biologico le NEN possono essere trattate con terapie tra loro molto diverse, che richiedono l'*expertise* di differenti figure specialistiche (oncologo medico, chirurgo, medico nucleare, endocrinologo, gastroenterologo, radiologo interventista, nutrizionista, radioterapista, patologo). È cruciale che tali figure si parlino nell'ambito di un team multidisciplinare che stabilisca una strategia terapeutica globale adatta al singolo paziente. La corretta strategia terapeutica si basa sulle caratteristiche del tumore (il *grading* secondo la classificazione istopatologia OMS, lo *staging* secondo il TNM, l'espressione dei recettori della somatostatina alle metodiche di imaging funzionale, l'evoluitività radiologica di neoplasia) e sull'inquadramento clinico del paziente (sintomatologia, comorbidità)²⁻⁶.

Sul piano clinico le NEN vengono distinte in due gruppi: funzionanti e non funzionanti, in relazione alla presenza o meno di una sindrome clinica correlata alla produzione ed im-

missione in circolo di una o più sostanze ormonali. La terapia della sindrome rappresenta un elemento importante nell'ambito del trattamento anti-tumorale globale, talora influendo sul controllo della prognosi anche più del trattamento anti-tumorale diretto.

Sindrome da carcinoide

La sindrome da carcinoide (SC) è classificata come tipica, caratterizzata da diarrea, dolore addominale e *flushing* (95% dei casi), e correlata al rilascio in circolo di serotonina, e atipica (5%), in cui il quadro clinico è variabile, per la varietà di sostanze bioattive secrete (serotonina, tachichinine, callistreine e prostaglandine).

La SC tipica è presente nel 15-20% dei pazienti affetti da NEN digiuno-ileale con metastasi epatiche. In meno del 5% dei casi viene causata da NEN ovariche o retroperitoneali, senza localizzazioni epatiche.

La diarrea ha un andamento cronico, è prevalentemente secretoria, non migliora con il digiuno ed è associata a squilibri elettrolitici. Le feci sono solitamente acquose, in relazione all'iperomotilità e all'ipersecrezione^{7,8}.

Il dolore addominale si manifesta in circa metà dei pazienti con SC: può essere intermittente e crampiforme oppure sordo e non si attenua con la defecazione.

Il *flushing* è il sintomo più frequente, che si può accentuare con l'assunzione di cibo e alcol, con l'esercizio fisico e gli stati emotivi. Le caratteristiche del *flushing* sono particolari: viso, collo e parte superiore del tronco assumono un colorito rosso con pelle tipicamente asciutta⁹.

Il *flushing* può essere associato ad ipotensione transitoria e broncocostrizione. La SC atipica è caratterizzata da rossore prolungato, broncocostrizione, cefalea, lacrimazione, dispnea ed ipotensione. Circa il 5% dei carcinoidi bronchiali si associa a SC atipica per la produzione di 5-idrossitriptofano ed istamina anziché serotonina¹⁰.

La cardiopatia da carcinoide è uno degli aspetti più diffusi e critici della SC, presente nel 10-20% dei pazienti al momento della diagnosi. La SC provoca ispessimento delle valvole cardiache, alterandone la funzione, con fibrosi cardiaca e conseguente insufficienza cardiaca destra¹¹.

Fino al 50% dei decessi correlati alla SC sono dovuti all'insufficienza cardiaca. La crisi da carcinoide (CC) è la manifestazione estrema della SC, è pericolosa per la vita ed è infatti considerata un'emergenza oncologica. È indotta dal massiccio rilascio in circolo di amine dopo anestesia, procedure interventistiche o assunzione di farmaci.

Le caratteristiche principali sono: ipotensione (raramente ipertensione), tachicardia, dispnea e disfunzione del sistema nervoso centrale¹¹.

La terapia della sindrome da carcinoide nelle NEN funzionanti

Gli analoghi della somatostatina (SSA) rappresentano la terapia di scelta per la SC¹²⁻¹⁴. Sono analoghi sintetici della somatostatina nativa, che ha un'emivita di circa due-tre minuti e, pertanto, non utilizzabile in clinica.

Più dell'80% delle NEN, soprattutto di basso grado,

esprime sulla superficie di membrana cellulare i recettori della somatostatina (SSTR)^{12,13}.

Octreotide e lanreotide sono gli SSA approvati in Italia e in uso clinico. Hanno elevata affinità per due dei 5 sottotipi recettoriali della somatostatina (SSTR-2 e SSTR-5), soprattutto per il 2, e sono disponibili nella forma a rapido rilascio (octreotide sottocute) e in quella a lento rilascio (octreotide intramuscolare *long acting repeatable*, LAR, e lanreotide *preparazione iniettabile*)^{15,16}.

Dosi *standard* di octreotide a rapido rilascio vanno da 0,1 a 0,5 mg sottocute da 1 a 3 volte al dì. Vengono usate al bisogno nel caso di un non completo controllo della sindrome in pazienti in trattamento con formulazioni a lento rilascio, talora embricati con analoghi a lento rilascio nella fase iniziale (fase di induzione/sensibilizzazione) e raramente come terapia cronica (es. insulinomi).

La formulazione di octreotide LAR ha dosaggi da 10, 20 e 30 mg, e viene somministrata per via intramuscolare una volta ogni 4 settimane. La formulazione di lanreotide *preparazione iniettabile* ha dosaggi da 60, 90 e 120 mg e viene somministrata per via sottocutanea profonda una volta ogni 4 settimane.

Circa il 40% delle SC in trattamento con la massima dose di SSA a lento rilascio non è completamente controllata. In questi casi possono essere presi in considerazione un aumento della dose, una riduzione degli intervalli di somministrazione o l'aggiunta di octreotide sottocute (*rescue*)¹⁷.

Gli effetti collaterali degli SSA sono rari ed includono diarrea, bradicardia, iperglicemia, ipotiroidismo, colelitiasi.

Dal punto di vista regolatorio nelle GEP NEN funzionanti la prescrizione è soggetta a compilazione di piano terapeutico attraverso la nota AIFA 40¹⁸.

La terapia della crisi da carcinoide

La CC è considerata un'emergenza oncologica. Il trattamento della CC è basato in primo luogo sulla reintegrazione idro-elettrolitica, sull'uso dell'octreotide e sulla correzione dell'acidosi metabolica, intervenendo simultaneamente sul controllo della diarrea^{19,20}.

In secondo luogo occorre identificare l'evento precipitante, come sepsi, sanguinamento o malattie virali. Corticosteroidi, antibiotici ed octreotide in infusione continua rappresentano presidi terapeutici aggiuntivi^{21,22}.

Nei pazienti con elevato rischio di sviluppare la CC (pazienti con elevata quantità di malattia o nei quali la SC è di difficile controllo con la terapia medica) può essere utile l'octreotide endovena in via profilattica nel periodo preoperatorio (50-150 microgrammi/ora).

Allo stesso modo si può intervenire profilatticamente in pazienti che debbano sottoporsi a procedure interventistiche, quali la (TAE) o interventi chirurgici^{23,24}.

L'ipotensione intraoperatoria è di difficile gestione farmacologica e talvolta richiede manovre invasive. La pressione arteriosa deve essere controllata con l'infusione di colloidi ed octreotide (300-500 mcg endovena) somministrati immediatamente. Nel postoperatorio, inoltre, può essere necessaria una continua lenta somministrazione di octreotide endovena^{20,23}.

Trattamento della sindrome da carcinoide resistente agli SSA

Il trattamento della SC resistente ad octreotide LAR 30 mg/4 settimane o lanreotide preparazione iniettabile 120 mg/4 settimane può richiedere approcci diversi. Nella pratica clinica, come sopra esposto, si ricorre in primo luogo all'utilizzo di octreotide *rescue* sottocute e/o all'aumento della dose o modifica della schedula dell'analogo in formulazione a lento rilascio¹⁷. Ulteriori presidi sono l'IFN²⁵⁻²⁷, la PRRT²⁸, la TACE/TAE²⁹ o la chirurgia citoriduttiva^{30,31}.

Sul piano sperimentale si stanno studiando SSA ad ampio spettro, quali il pasireotide, o farmaci che intervengono sul metabolismo del triptofano, quali il telotristat.

Pasireotide (PAS)

È un SSA che si lega ai sottotipi recettoriali 1, 2, 3 e 5 della somatostatina. In particolare ha mostrato un'affinità 30-40 volte maggiore rispetto ad octreotide sui sottotipi 1 e 5. Un recente studio di fase II pubblicato ha riportato che il PAS a 600-900 microgrammi sottocute x 2/die in pazienti con SC non controllata da octreotide LAR al massimo dosaggio ha ricondotto al controllo il 27% dei 45 pazienti trattati³². Un successivo studio di fase III che ha confrontato PAS LAR 60 mg/4 settimane con octreotide LAR 40 mg/4 settimane in pazienti con SC non controllata da OCT LAR 30 mg/4 settimane è stato chiuso in anticipo, dopo che una analisi ad interim ne ha verificato la non raggiunta efficacia. I due farmaci hanno mostrato un simile profilo di tossicità, con maggiore probabilità di iperglicemia per il PAS³³.

Telotristat

Un farmaco promettente per il controllo della SC è il telotristat etiprate (TE), inibitore orale dell'enzima triptofano-idrossilasi (TPH) che riduce la produzione di serotonina. Sulla base di favorevoli risultati di studi di fase II è attualmente in corso un trial clinico di fase III, in confronto con placebo, per studiare l'effetto del TE a 250 e 500 mg³⁴ (figura 1).

Il TE è un pro-farmaco disegnato specificamente per ottenerne una maggiore esposizione sistemica senza attraversare la barriera ematoencefalica e allo scopo di estenderne il potenziale utilizzo a tutte quelle condizioni cliniche in cui l'iperserotoninemia possa esserne la causa, come nella SC. In studi di Fase 2 TE ha dimostrato di fornire un beneficio clinico per i pazienti con NEN funzionante e SC.

Nello specifico, i tumori carcinoidei sono per lo più derivati da cellule enterocromaffini (EC) del piccolo intestino, e spesso producono e rilasciano grandi quantità di serotonina che è ritenuta essere responsabile della grave diarrea ed eventuale danno cardiaco valvolare e fibrosi mesenterica nei pazienti con SC. L'inibizione della TPH dovrebbe portare ad una riduzione dei livelli periferici di serotonina nei pazienti che sono affetti da SC e quindi ad un complessivo miglioramento della sintomatologia. Un inibitore periferico della TPH, come il TE, dovrebbe alleviare i sintomi dovuti ad un eccesso di serotonina senza effetti collaterali a livello del sistema nervoso centrale.

Come detto sopra gli SSA rappresentano lo standard di trattamento per i pazienti affetti da SC.

Tuttavia tali farmaci possono indurre un meccanismo di tachifilassi con conseguente ricorrenza dei sintomi. Pertanto il TE potrebbe risultare efficace nei pazienti con SC non più controllata dall'SSA o controllarla *ab initio* meglio che con l'SSA.

Terapia di supporto di altre sindromi associate a NEN

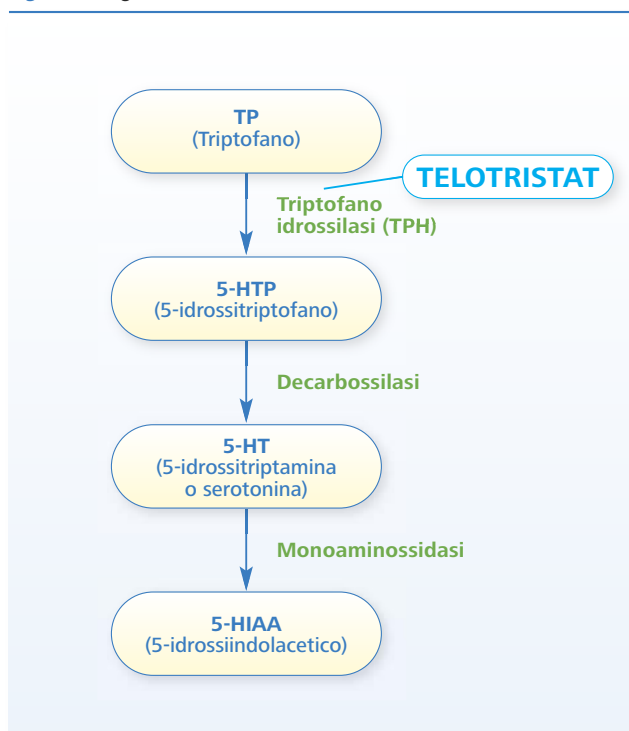
Sindrome di Cushing

Tale sindrome comprende un complesso di sintomi/segni e condizioni cliniche, quali la *facies* lunare, l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'acne, l'irsutismo, le *striae rubre*, la "gobba di bufalo", le irregolarità mestruali. L'insorgenza può essere anche molto rapida. Nelle NEN la causa è rappresentata dalla produzione di ACTH ectopico. Il primo passo terapeutico è la prescrizione di inibitori della steroidogenesi, quali il metirapone ed il ketoconazolo, oppure il mitotane, da soli o in combinazione³⁵. Opzioni aggiuntive possono essere gli SSA, da soli o associati alla cabergolina, che è un inibitore dei recettori della dopamina.

Gastrinoma

Nella sindrome di Zollinger-Ellison, caratterizzata da diarrea, ipergastrinemia da gastrinoma, ulcere duodenali e ipercloidria, la terapia principale è rappresentata dall'inibitore della pompa protonica (PPI). Si possono raggiungere dosi anche molto elevate (come 60 mg al dì di omeprazolo). Gli SSA possono essere utili in alcuni casi in aggiunta ai PPI.

Figura 1. Target d'azione del telotristat.



Insulinoma

L'ipoglicemia da insulinoma può essere affrontata in modo acuto o cronico. Nel primo caso si ricorre a infusioni endovenose di destrosio e/o intramuscolari di glucagone oltre che a reintegrazione di potassio. Nel secondo si usa il diazossido, 3-8 mg/Kg/die per os ogni 8-12 ore fino a una dose totale di 1200 mg. Alle dosi più alte il diazossido causa nausea e ritenzione liquida.

VIPoma

La diarrea secretoria da VIPoma richiede un approccio acuto basato su reintegrazione idroelettrolitica ed SSA sottocute ed uno cronico con modulazione di dose e schedula degli SSA. Laddove possibile dovrebbe essere valutata la rimozione chirurgica della neoplasia.

Glucagonoma

Il diabete, accompagnato dalle cosiddette 4 D (*dermatosis, depression, diarrhea, deep venous thrombosis*) rappresenta il quadro clinico del glucagonoma. La dermatosi (eritema necrolitico migrante) e il calo ponderale sono i segni più frequenti. L'SSA rappresenta la terapia medica di scelta.

Somatostatinoma

La triade colelitiasi, iperglicemia e steatorrea fa porre il sospetto di somatostatinoma, una neoplasia delle cellule D del

pancreas. Calo ponderale e dolore addominale si associano al quadro clinico. L'SSA può essere utile nel controllo di diarrea, perdita di peso e diabete.

Qualità di vita

La terapia medica delle NEN comprende una varietà di opzioni sistemiche quali gli SSA, l'IFN, la chemioterapia e, più recentemente, i farmaci a bersaglio molecolare (tabella I).

Tali farmaci possono causare una varietà di effetti collaterali che possono sommarsi alla sintomatologia causata dalla malattia stessa ed incidere negativamente sulla qualità della vita (QoL). Pertanto oltre al controllo dei sintomi della SC e dei parametri biochimici, la terapia delle NEN include anche il miglioramento globale della QoL³⁶. Tale parametro è stato ampiamente studiato nel tempo.

Lo strumento più comunemente utilizzato è il questionario QLQ C30, dell'Organizzazione Europea per il Trattamento e la Ricerca del Cancro (EORTC). Esso non è specifico per pazienti con NEN e considera vari aspetti generali correlati alla QoL. Si tratta di 30 domande che valutano lo stato fisico, psicologico e sociale del paziente con tumore.

Esistono due questionari specifici per i pazienti con NEN. Il primo è l'EORTC QLQ GI NET21 e valuta i sintomi gastrointestinali, gli eventuali fattori correlati al tumore, i problemi psicosociali, gli effetti collaterali del trattamento e altri eventi (ad esempio la presenza di dolore osseo, la ses-

Tabella I. Opzioni di trattamento nelle NEN metastatiche nel mondo.

Farmaco	Stato di approvazione		
	Controllo dei sintomi	Controllo della crescita tumorale	
		Ben. diff. PNET	Ben. Diff. NET
Analoghi della somatostatina:			
- Octreotide s.c.	•	—	—
- Octreotide LAR	•	—	—
- Lanreotide prep. iniettabile	•	—	—
Chemioterapia:			
- Streptozotocina (STZ)	—	FDA 1982	—
- 5-FU (+ STZ)	—	—	—
- Doxorubicina (+STZ)	—	—	—
- Temozolomide	—	—	—*
Targeted therapies:			
- Everolimus	—	FDA 2011; EMA 2011	—
- Sunitinib	—	FDA 2011; EMA 2010	—
Interferone Alfa2b	•	—	—

NET: tumore neuroendocrino; PNET: tumore neuroendocrino del pancreas; 5-FU: 5-fluorouracile; *prescrivibile in Italia con la legge 648/96 "qualora non si ritenga di praticare la streptozotocina"; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency.

sualità, la perdita di peso e di informazione/comunicazione nei pazienti con NET GI)³⁷⁻³⁹.

L'altro questionario è chiamato The Norfolk QoL NET questionnaire e valuta la frequenza dei sintomi, la loro gravità, le attività della vita quotidiana, l'impatto psicologico della somministrazione degli SSA e lo stato psicologico in generale dei pazienti^{39,40}. È stato recentemente pubblicato uno studio di confronto di questi due questionari in 29 pazienti con diagnosi di NET³⁹. Fatta eccezione per l'aspetto cardiovascolare, c'è stata una forte correlazione tra le voci dei due questionari e i punteggi totali delle due prove³⁹. I punteggi correlavano anche con la quantità di malattia e i livelli di serotonina³⁹.

A differenza dell'EORTC QLQ GI NET21 quello di Norfolk QoL NET affronta anche l'impatto del trattamento con SSA³⁹. I risultati sono promettenti, anche se questi strumenti specifici QoL NET devono ancora essere validati da studi longitudinali.

Le differenze tra i pazienti con NEN rispetto a quelli con un altro tipo di tumore o alla popolazione sana emerse da studi osservazionali riguardano la valutazione dello stato fisico, del ruolo familiare e sociale, dello stato emotivo, l'affaticamento, l'insonnia, la diarrea, la salute mentale, la presenza o assenza di uno stato depressivo e di dolore, lo stato di salute globale e della QoL generale^{37,40-46}. In uno studio di Haugland et al.⁴⁵, il più grande divario tra i pazienti e la popolazione generale è stato osservato negli aspetti relativi alla limitazione del ruolo fisico come la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana, con punteggi medi più bassi di 25 punti per i pazienti con NEN. Oltre a queste valutazioni (estrapolate dai questionari generali) indagini specifiche per l'ansia e la depressione mostrano anche che fino al 40% dei pazienti con NEN mostrano depressione lieve o moderata se confrontati coi soggetti sani⁴⁶.

Analizzando i vari aspetti, i pazienti con NEN hanno una peggiore QoL rispetto alla popolazione generale^{41,45,47}. Negli studi fatti in pazienti con NEN si è riscontrata una forte correlazione tra il miglioramento dei sintomi e il miglioramento della QoL, misurata utilizzando diversi strumenti³⁹.

In particolare la QoL è peggiore nei pazienti che hanno la SC⁴⁸. Questa osservazione sembra sottendere anche una stretta correlazione tra QoL e burden di malattia³⁹.

Conclusioni

La terapia di supporto delle NEN funzionanti è volta al trattamento della sindrome. La SC rappresenta la sindrome più nota associata alle NEN ed è trattata in primis con gli SSA. Analoghi della somatostatina a largo spettro, come il pasireotide, e farmaci che agiscono sul metabolismo del triptofano, come il telotristat, sono in fase di sperimentazione per coprire i casi resistenti agli SSA. Le altre sindromi vengono trattate prevalentemente con gli SSA, ma esistono farmaci specifici diversi dagli SSA.

Il controllo della sindrome è cruciale nel paziente con NEN, influenzando talora sulla prognosi globale anche più della terapia anti-tumorale stessa.

La ricerca nell'ambito delle NEN ha portato al miglio-

ramento del controllo della crescita tumorale. Tuttavia non è ancora chiaro se le terapie migliorino anche la QoL.

È necessario includere nel disegno dei trial clinici la valutazione della QoL per validare gli strumenti. •

Bibliografia

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al: One hundred years after carcinoids: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.
2. Pape UF, Berndt U, Mueller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 10,83,97.
3. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder C, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7798-80.
4. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1083-92.
5. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 2008; 19: 903-8.
6. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 541-8.
7. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
8. Van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 850-60.
9. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989, 18: 865-96.
10. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 859-68.
11. Anthony LB. Practical guide to supportive care of patients with functional neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013; 40: 45-55.
12. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73.
13. Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 427-37.
14. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169-88.
15. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600-6.
16. Caron P. Somatuline Autogel, a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients. *Ann Endocrinol* 2002; 63 (2 pt3): 2S19-24.
17. Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. *Adv Ther* 2011; 28: 825-41.
18. Legge 648/96.
19. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; 313: 1229-30.

20. Castillo JG, Filsoofi F, Adams DH, Raikhelkar J, Zaku B, Fischer GW. Management of patients undergoing multivascular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2008; 101: 618-26.
21. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. *Ann Surg* 2005; 241: 839-45.
22. Bonomi P, Hovey C, Dainauskas JR, Slayton R, Wolter J. Management of carcinoid syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1979; 6: 77-83.
23. Parris WC, Oates JA, Kambam J, Shmerling R, Sawyers JF. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Can J Anaesth* 1988; 35: 413-6.
24. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 1997; 35: 129-42.
25. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon upon clinical symptoms and hormone levels in patients with midgut carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *N Eng J Med* 1983; 309: 129-33.
26. Moertel CG, Rubin J, Kvols LK. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 1989; 7: 865-8.
27. Dirix LY, Vermeulen PB, Fierens H, et al. Long-term results of continuous treatment with recombinant interferon-alpha in patients with metastatic tumors. An antiangiogenic effect? *Anticancer Drugs* 1996; 7: 175-81.
28. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-30.
29. O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 585-94.
30. Fendrich V, Langer P, Celik I, et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg* 2006; 244: 845-851; discussion 852-843.
31. Bloomston M, Muscarella P, Shah MH, et al. Cytoreduction results in high perioperative mortality and decreased survival in patients undergoing pancreatectomy for neuroendocrine tumors of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1361-70.
32. Kvols L, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 657-66.
33. Wolin, ASCO 2013, Poster discussion session, Abstract 4031.
34. TELESTAR (Telotristat Etiprate for Somatostatin Analogue Not Adequately Controlled Carcinoid Syndrome) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01677910.
35. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2796-804.
36. Maroun J, Kocha W, Kvols L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 2006; 13: 1-10.
37. Ramage JK, Davies AH. Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 483-6.
38. Larsson G, Ardill J, Friend E, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 477-84.
39. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 97-109.
40. Vinik E, Carlton CA, Silva MP, Vinik AI. Development of the Norfolk quality of life tool for assessing patients with neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38: E87-E95.
41. Larsson G, Sjoden PO, Oberg K, Eriksson B, Von Essen L. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut carcinoid tumours. *Acta Oncologica* 2001; 40: 825-31.
42. Larsson G, Von Essen L, Sjoden PO. Are importance-satisfaction discrepancies with regard to ratings of specific health-related quality-of-life aspects valid indicators of disease- and treatment related distress among patients with endocrine gastrointestinal tumours? *Eur J Cancer Care* 2007; 16: 493-9.
43. Davies AHG, King B, Jervis N, Larsson G, Ardill J, Ramage JK. Differences in the perception of quality of life issues between healthcare workers and patients with metastatic carcinoid or neuroendocrine tumours [Abstract]. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10 (Suppl.): 509.
44. Davies AH, Larsson G, Ardill J, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 477-84.
45. Haugland T, Vatn MH, Veenstra M, Wahl AK, Natvig GK. Health related quality of life in patients with neuroendocrine tumors compared with the general Norwegian population. *Qual Life Res* 2009; 18: 719-26.
46. Pezzilli R, Campana D, Morselli-Labate AM, Fabbri MC, Brocchi E, Tomassetti P. Patient-reported outcomes in subjects with neuroendocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5067-73.
47. Frojd C, Lampic C, Larsson G, Von Essen L. Is satisfaction with doctors' care related to health-related quality of life, anxiety and depression among patients with carcinoid tumours? A longitudinal report. *Scand J Caring Sci* 2009; 23: 107-16.
48. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012; 41: 461-6.