

Krzysztof G. Jeziorski

Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego

Neuroendocrine tumors of the digestive system

STRESZCZENIE

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NET) stanowią heterogenną grupę guzów. Skuteczność dotychczas stosowanych metod terapeutycznych w GEP-NET jest ograniczona. Podstawową metodą leczenia tych nowotworów jest chirurgia. W farmakoterapii guzów GEP-NET stosuje się: bioterapię (analogi somatostatyny i interferon α), chemioterapię oraz terapię ukierunkowaną molekularnie (terapię celowaną). Wiedza na temat biologii, w tym biologii molekularnej GEP-NET, jest nadal ograniczona. Wynika to z niedostatku doświadczalnych modeli zwierzęcych do

badania GEP-NET, a z tym w konsekwencji wiąże się niewiele informacji na temat patogenezy i biologii GEP-NET i ostatecznie trudności w znalezieniu skutecznych metod terapeutycznych. Terapia GEP-NET nie jest wyłącznie problemem onkologicznym lecz interdyscyplinarnym. Istnieje zatem potrzeba tworzenia wyspecjalizowanych, interdyscyplinarnych ośrodków zajmujących się problematyką GEP-NET.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 4, 154–158

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynne, chemioterapia, terapia molekularnie ukierunkowana

ABSTRACT

Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) are unusual and relatively rare tumors that present many clinical challenges. Management strategies include surgery for cure or cytoreduction, radionuclide therapy, cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and the use of somatostatin analogues. The complexity and heterogeneity of GEP-NET and their relative rarity have contributed to the paucity of randomized therapeutic trials in this disease and to slow

progress in the field. Progress is unlikely to occur without the development of centers of excellence to investigate and manage this group of neoplasms. Dedicated multidisciplinary clinical teams coordinating multicenter studies, maintaining clinical and clinical databases are needed to advance treatment and survival for patients with GEP-NET.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 4, 154–158

Key words: neuroendocrine tumours, chemotherapy, targeted therapy

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NET, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors*) stanowią heterogenną grupę guzów wywodzących się z komórek rozlanego układu endokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*), który składa się z kilkunastu typów wysoko wyspecjalizowanych komórek pochodzenia endodermalnego, rozproszonych w układzie pokarmowym.

Historia badań nad guzami GEP-NET sięga ponad 100 lat. W 1907 roku Siegfried

Oberndorfer, niemiecki patolog z Uniwersytetu Monachijskiego, wprowadził nazwę „rakowiak” (*Karzinoid*) dla opisu guza mikroskopowo „podobnego do raka”, ale o łagodnym przebiegu. Siedem lat później, w 1914 roku Gosset i Mason jako pierwsi postulowali endokrynną czynność tego guza. W 1952 roku Erspamer i Assero wykryli, że komórki Kulczyckiego wydzielają 5-hydroksytryptaminę, a rok później, w 1953 roku, Lembeck wyizolował z tkanki nowotworowej seretoninę i po-

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med., prof. nadzw.
Krzysztof G. Jeziorski,
Klinika Nowotworów Układu
Pokarmowego
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: (22) 546 24 92
e-mail: krzysztof.jeziorski@wp.pl

wiązał obraz kliniczny zespołu rakowiaka z nadmierną produkcją tej substancji przez komórki guza. Od tego czasu obserwuje się rozwój badań na guzami GEP-NET, ale postęp wiedzy na temat terapii GEP-NET jest powolny. Dzieje się tak z kilku powodów:

- guzy GEP-NET posiadają charakterystyczne cechy odmienne od innych guzów, co powoduje, że często „wyłamują się” one spod tradycyjnej klasyfikacji TNM;
- nie ma wystarczająco dużo ośrodków zajmujących się kompleksowo diagnostyką, terapią i badaniami nad GEP-NET;
- nadal ograniczona jest wiedza na temat biologii, w tym biologii molekularnej GEP-NET;
- trudności w prowadzeniu badań klinicznych dotyczących nowych metod leczenia;
- ewolucja klasyfikacji GEP-NET;
- problem GEP-NET to nie tylko problem onkologiczny, lecz także interdyscyplinarny;
- ograniczona skuteczność dotychczas stosowanych metod terapeutycznych.

Do cech charakterystycznych guzów GEP-NET należy zaliczyć:

- stosunkowo niską zachorowalność wynoszącą 2–5/100 000/rok, co kwalifikuje te guzy do tak zwanych guzów rzadkich (GEP-NET stanowią ok. 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego);
- szczyt zachorowalności po 50. roku życia, przy czym zachorowalność na GEP-NET wyrostka robaczkowego obserwuje się na ogół poniżej 30. roku życia;
- szczyt zachorowalności u chorych na guzy genetycznie uwarunkowane (VHL [*von Hippel-Lindau syndrome*], MEN1 [*multiple endocrine neoplasia type 1*]) występuje o około 15 lat wcześniej niż w guzach sporadycznych;
- jest to heterogenna grupa nowotworów, co powoduje, że istotnie różnią się rokowaniem, a odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą 15–95%;
- cechy molekularne, morfologiczne i kliniczne tych guzów zależą od miejsca rozwoju nowotworu, a postępowanie terapeutyczne jest uwarunkowane głównie histopatologią nowotworu;
- ze względu na indolentny przebieg choroby, u większości chorych rozpoznanie stawia się dopiero w stadium przerzutowym;
- bardzo dobre unaczynienie tych guzów z wysoką ekspresją VEGF (*vascular endothelial growth factor*), VEGFR1 i 2, PDG-

FR α i β (*platelet-derived growth factor*) odgrywają kluczową rolę w skróceniu median czasu wolnego od nawrotu choroby (DFS, *disease-free survival*) i całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*).

Jak wspomniano, wiedza na temat biologii, w tym biologii molekularnej GEP-NET, jest nadal ograniczona. Wynika to z niedostatku doświadczalnych modeli zwierzęcych do badania GEP-NET, a z tym w konsekwencji wiąże się skromność informacji na temat patogenezy i biologii GEP-NET i ostatecznie trudności w znalezieniu skutecznych metod terapeutycznych. Wiadomo, że w odróżnieniu od raków gruczołowych układu pokarmowego, mało znane są molekularne czynniki mające wpływ na patogenezę guzów GEP-NET. Onkogeny (*RAS*, *EGFR*, *MYC*, *JUN*) i geny supresorowe (*RBI*, *TP53*, *PTEN*) mające istotne znaczenie w rozwoju raków gruczołowych układu pokarmowego nie wydają się odgrywać istotnej roli w patologii GEP-NET. Z kolei zaburzenia genetyczne opisane w guzach GEP-NET (MEN1, VHL, NF1 [*neurofibromatosis*]) dotyczą małej populacji chorych. W guzach przedniego odcinka prajelita występuje delecja 11q13, podczas gdy w guzach środkowego odcinka delecja 18q18.

Trudności w prowadzeniu badań klinicznych dotyczących nowych metod leczenia wynikają ze wspomnianej heterogenności tych guzów, a także małej liczebności grup badanych, co z kolei wynika z epidemiologii tych nowotworów. Ponadto, poważnym problemem jest stosowanie, w odróżnieniu od innych nowotworów, różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (niekoniecznie opartych na kryteriach obrazowych *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST]), a także permanentna ewolucja klasyfikacji GEP-NET [1–3]. Uaktualniona klasyfikacja guzów GEP-NET opublikowana w 2010 roku [4] wyróżnia 5 histopatologicznych grup:

- NET (*neuroendocrine tumor*) G1 — nowotwór neuroendokrynnny o wysokim stopniu zróżnicowania;
- NET G2 — nowotwór neuroendokrynnny o średnim stopniu zróżnicowania;
- NEC (*neuroendocrine carcinoma, large cell or small cell type*) — rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy lub drobnokomórkowy. Nowotwór ten odpowiada w dawnej klasyfikacji *World Health Organization* (WHO) z 2000 roku nisko zróżnicowanemu nowotworowi neuroendokrynnnemu. W związku z tym NEC niekiedy wymiennie bywa kla-

syfikowany jako NET G3, co nie jest zalecane, gdyż nowotwór NET z założenia jest nowotworem dobrze zróżnicowanym;

- MANEC (*mixed adenoneuroendocrine carcinoma*) — rak o mieszanym utkaniu gruczołowo-neuroendokrynnym;
- zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe (*hyperplastic and preneoplastic lesions*).

W klasyfikacji tej za główny element przyjęto stopień dojrzałości histologicznej nowotworu, gdyż jest on, w odróżnieniu od innych parametrów oceny patomorfologicznej GEP-NET, które powinny znaleźć się w raporcie histopatologicznym (morfologiczne kryteria narządowe, stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego, stopień zaawansowania klinicznego), wspólny dla całej grupy i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu. Posługiwanie się nazwą z sufiksem „oma” (np. somatostatinoma, gastrinoma) jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy mamy do czynienia z ewidentnie czynnym hormonalnie nowotworem, z czym związany jest określony zespół hormonalny wynikający z nadprodukcji danego hormonu. W przypadku raka o mieszanym utkaniu gruczołowo-neuroendokrynnym arbitralnie przyjmuje się, że każdy komponent, czyli gruczołowy i neuroendokrynnym, powinny stanowić co najmniej 30% utkania nowotworu.

Jak wspomniano, guzy GEP-NET mają odmienny profil molekularny od innych nowotworów układu pokarmowego. Wiadomo, że utrata ekspresji p27 i nadekspresja cykliny E ściśle wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby i niepomyślnym rokowaniem. Wykazano, że w wysoko zróżnicowanym guzie neuroendokrynnym niską ekspresję p27 stwierdza się tylko u 40% chorych, co koreluje z medianą przeżyć wynoszącą 57 miesięcy przy niskiej ekspresji i 140 miesięcy przy wysokiej ekspresji p27. Z kolei w niskozróżnicowanym raku neuroendokrynnym (raku neuroendokrynnym o wysokiej złośliwości) stwierdza się niską ekspresję p27 [5]. Wyniki te stanowią podstawę do rozważań na temat wprowadzenia w dawnej klasyfikacji GEP-NET w grupie wysoko zróżnicowanego raka neuroendokrynnego podgrupy „przerzutowy wysoko zróżnicowany rak neuroendokrynnym”.

Objawy towarzyszące GEP-NET, pogarszające stan kliniczny chorych i będące niejednokrotnie główną przyczyną zgonów, sprawiają, że zagadnienie GEP-NET to nie tylko problem onkologiczny, ale interdyscyplinarny. Do problemów tych należą, między innymi,

konsekwencje lokalnego i uogólnionego procesu włóknienia będące rezultatem syntezy związków biologicznych, a zwłaszcza serotoniny, czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF, *connective tissue growth factor*) i transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor beta*) wywołujących: zespół Heldingera, włóknienie krezki i objawy pelagropodobne. Zespół Heldingera stwierdza się aż u około 50% chorych z rozpoznanym zespołem rakowiaka i polega on na: włóknieniu wsierdza prawej połowy serca, deformacji zastawek, zwłaszcza niedomykalności zastawki trójdzielnej i zwężeniu pnia płucnego. Włóknienie krezki powoduje niedokrwienie krezki, niedrożność i perforację jelit. Z kolei objawy pelagropodobne są spowodowane niedoborem tryptofanu prowadzącym do obrzęków i rumieni obrzękowych skóry.

Skuteczność dotychczas stosowanych metod terapeutycznych w GEP-NET jest ograniczona. Podstawową metodą leczenia tych nowotworów jest chirurgia. Uważa się, że przerzuty odległe nie są przeciwwskazaniem do wykonania resekcji pierwotnego guza, a każde zmniejszenie masy ogólnej nowotworu obniża prawdopodobieństwo pojawienia się zespołu rakowiaka oraz wydłuża życie pacjenta (wg niektórych źródeł nawet o 10–15 lat). W odróżnieniu od innych nowotworów układu pokarmowego, leczenia przedoperacyjne i uzupełniające nie mają zastosowania [6]. Z chirurgicznego punktu widzenia guzy GEP-NET są lepiej unaczynione niż raki gruczołowe. Rzadziej naciekają struktury naczyniowe, co zwiększa szansę na resekcyjność nawet przy większych rozmiarach guza, przy czym jednocześnie stwierdza się wysoki odsetek nawrotów (ok. 20%). W ocenie rezultatów chirurgicznego leczenia guzów GEP-NET bierze się pod uwagę kryteria McDermotta. W analizie jednoczynnikowej do korzystnych czynników rokowniczych zalicza się: 1) wiek poniżej 50. roku życia, 2) płeć żeńską, 3) lokalizację guza — najlepsze rokowanie odpowiednio w malejącej kolejności: wyrostek robaczkowy, jelito cienkie, jelito grube, trzustka, 4) głębokość inwazji, 5) wielkość guza — najlepsze rokowanie odpowiednio w kolejności: 1,0 cm; 1,1–2,0 cm; powyżej 2 cm, 6) nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych i wątroby. W analizie wieloczynnikowej istotne są tylko obecność lub brak przerzutów.

Osobnym zagadnieniem w leczeniu chirurgicznym guzów GEP-NET jest terapia przerzutów do wątroby. Także i tutaj podstawowym

sposobem leczenia jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres może obejmować: tumorrektomię, segmentektomię lub hemihepatektomię, natomiast w przypadku mnogich przerzutów: chirurgię cytoredukcyjną, termoablację, krioablację, terapię laserową, (chemio) embolizację, chemioterapię systemową czy nawet przeszczep wątroby [7]. Do najczęściej stosowanych cytostatyków w zabiegach chemioembolizacji należą: 5-fluorouracyl, doksorubicyna, mitomycyna C. Stężenie leku podawanego dotętniczo jest zazwyczaj 20-krotnie wyższe niż leku podawanego dożylnie. Odsetek odpowiedzi wynosi 30–50%, a mediana całkowitego przeżycia 15–30 miesięcy, przy wysokiej śmiertelności (7%).

W terapii radioizotopowej stosuje się izotopy promieniotwórcze ^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu , a także izotopy sprzężone z analogami somatostatyny. Do terapii izotopowej analogami somatostatyny kwalifikują się chorzy z wysoką ekspresją receptora SST [8]. Odsetek całkowitych regresji nie przekracza 5%, a częściowych odpowiedzi wynosi 23–45%.

W farmakoterapii guzów GEP-NET stosuje się: bioterapię (analogi somatostatyny i interferon α), chemioterapię oraz terapię ukierunkowaną molekularnie (terapię celowaną) [9, 10]. Głównym celem bioterapii jest opanowanie objawów choroby, natomiast leczenie to w porównaniu z innymi metodami wykazuje minimalne działanie antyproliferacyjne (regresja guza obserwowana jest u około 5% chorych, podczas gdy stabilizacja choroby u 40–80% pacjentów). Skuteczność analogów somatostatyny jest uwarunkowana powinowactwem do wybranych receptorów typu 2 i 5 (mniejsze do podtypu 3). Z kolei leczenie interferonem α związane jest z dużym odsetkiem działań niepożądanych (50–89%).

Wskazaniami do chemioterapii w guzach GEP-NET są:

- indeks proliferacyjny powyżej 10%;
- stadium przerzutowe choroby;
- naciekanie naczyń krwionośnych;
- niepowodzenie innych terapii zachowawczych pierwszego rzutu (terapia analogami somatostatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z interferonem α , monoterapia interferonem α , terapia izotopowa).

Odsetek odpowiedzi przy zastosowaniu monochemioterapii nie przekracza 30%, a w przypadku polichemioterapii zazwyczaj przekracza 50%, co przesądza o stosowaniu schematów wielolekowych. Do najczęściej stosowanych programów chemioterapii należą

schematy: streptozocyna + 5-fluorouracyl + doksorubicyna, cisplatyna lub parapatyna + etopozyd, irinotekan + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna. Skuteczność chemioterapii w GEP-NET generalnie jest niska, co wynika z niskiego indeksu proliferacyjnego obserwowanego w większości przypadków guzów GEP-NET, dużej ekspresji białka wielolekowej oporności MDR-1-p170 na cytostatyki oraz dużej ekspresji białka antyapoptycznego Bcl-2.

Biorąc powyższe pod uwagę, strategia postępowania terapeutycznego GEP-NET polega na leczeniu chirurgicznym. W przypadku zabiegów radykalnych stosuje się kontrolę onkologiczną bez wdrażania leczenia uzupełniającego. W przypadku, kiedy niemożliwe jest przeprowadzenie zabiegów radykalnych stosuje się wyżej wymienione metody, takie jak na przykład zabiegi cytoredukcyjne, embolizację, termoablację. Dalsze postępowanie jest uzależnione od tego, czy indeks proliferacyjny nowotworu jest niski czy wysoki. W przypadku niskiego indeksu proliferacyjnego stosuje się terapię biologiczną (analogi somatostatyny, terapię izotopową), a w przypadku nowotworów o wysokim indeksie proliferacyjnym chemioterapię. Podobne postępowanie dotyczy chorych, u których przeprowadzono radykalne leczenie, a doszło do nawrotu choroby. W przypadku nieskuteczności terapii biologicznej lub izotopowej u chorych, u których stwierdzono niski indeks proliferacyjny zalecane jest rozważenie chemioterapii. W przypadku dalszej progresji choroby do rozważenia pozostaje terapia molekularnie ukierunkowana (terapia celowana), która jak dotąd w większości przypadków stanowi leczenie eksperymentalne.

W leczeniu eksperymentalnym oceniano rolę głównie inhibitorów angiogenezy (zwłaszcza bewacyzumab, sunitynib, sorafenib) oraz inhibitorów mTOR (ewerolimus). Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wiadomo, że imatynib, gefitynib, bortezomib oraz depsiptyd nie wykazują aktywności w terapii GEP-NET.

W przypadku niepowodzenia chemioterapii I rzutu, korzystne wydaje się stosowanie w słabo zróżnicowanych guzach temozolomidu w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem [11]. Stosując takie leczenie, uzyskano obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby u 71% chorych, w tym u 4% chorych całkowitą regresję, u 29% chorych częściową regresję i stabilizację u 38% pacjentów. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 22 miesiące.

Największy postęp dokonał się w terapii guzów neuroendokrynych trzustki. Szczególnie istotne są 2 badania: 1. dotyczące terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej — sunitynibem oraz 2. opisujące stosowanie inhibitora szlaku mTOR — ewerolimusu. Obie prace prezentowały wyniki randomizowanych badań III fazy. W 1. badaniu Raymond i wsp. [12] wykazali, że sunitynib stosowany w dawce 37,5 mg dziennie powoduje, w porównaniu z placebo, ponad 2-krotne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji, wzrost odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia. Mediany czasu wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio: 11,4 miesiąca oraz 5,5 miesiąca. Z kolei stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg dziennie wydłużało, w porównaniu z placebo, czas wolny od progresji choroby. Mediany tych czasów wyniosły odpowiednio: 11 miesięcy i 4,6 miesiąca [13]. Oba leki charakteryzowały się niską toksycznością. Obserwowane toksyczności obserwowane były głównie w 1° i 2°. Toksyczności 3° i 4° dotyczyły neutropenii i nadciśnienia tętniczego w przypadku sunitynibu oraz mielotoksyczności (niedokrwistości i małopłytkowości), biegunki, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i hiperglikemii w przypadku ewerolimusu.

WNIOSKI:

1. Terapia GEP-NET nie jest wyłącznie problemem onkologicznym, lecz interdyscyplinarnym. Istnieje zatem potrzeba tworzenia wyspecjalizowanych, interdyscyplinarnych ośrodków zajmujących się problematyką GEP-NET.
2. Rozwój metod terapii GEP-NET jest uwarunkowany poznaniem podstaw molekularnych tych chorób, co może stworzyć podstawy do poszukiwania nowych skuteczniejszych metod terapii celowanej i indywidualizacji procesu leczenia.
3. Mimo pewnego postępu dotyczącego terapii zachowawczych GEP-NET (bioterapia, terapia radioizotopowa), ich skuteczność jest ograniczona i podstawowym sposobem leczenia pozostaje nadal chirurgia.

Praca powstała na podstawie wykładu pt. „Odyseja w krainie guzów neuroendokrynych układu pokarmowego — terapia GEP-NET w 22 lata po publikacji artykułu doktora Moertela *An Odyssey in the Land of Small Tumors*” wygłoszonego przez autora na posiedzeniu naukowym Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w dniu 13 stycznia 2010 roku.

Piśmiennictwo

1. Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1 (7275): 238–239.
2. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. i wsp. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449: 395–401.
3. Rindi G., Klöppel G., Couvelard A. i wsp. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007; 451: 757–762.
4. Bosman F., Carneiro F., Hruban R. i wsp. WHO classification of tumors of digestive system. Lyon, IARC Press 2010.
5. Grabowski P., Schrader J., Wagner J. i wsp. Loss of nuclear p27 expression and its prognostic role in relation to cyclin E and p53 mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 7378–7384.
6. Akerstrom G., Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 87–109.
7. Sarmiento J., Heywood G., Rubin J. i wsp. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver; a plea for resection to increase survival. *J. Am. Coll. Surgeons* 2003; 197: 29–37.
8. Van Essen M., Krenning E., Kam B. i wsp. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nar. Rev. Endocrinol.* 2009; 5: 382–393.
9. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001; (12 supl. 2): S111–S114.
10. Plöckinger U., Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors: biotherapy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21: 145–162.
11. Wellin S., Sorbye H., Sebjornsen S. i wsp. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617–4622.
12. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. i wsp. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501–513.
13. Yao J., Shah M., Tetsuhide I. i wsp. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 514–523.