

2022

Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: gastrointestinal

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais SBOC

Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome

Dr^a. Anelisa Kruschewsky Coutinho

Dr^a. Mariana Bruno Siqueira

Dr^a. Renata D'Alpino Peixoto

Dr. Victor Hugo Fonseca de Jesus

Realização



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

Colaboração



grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Publicação

03/04/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

| | |
|--------|---|
| FR | Força de recomendação |
| LAR | <i>Long-acting release</i> (liberação lenta) |
| LFN | Linfonodo(s) |
| NE | Nível de evidência |
| PET/CT | <i>Positron emission tomography/computed tomography</i> |
| QT | Quimioterapia |
| RM | Ressonância magnética |
| SG | Sobrevida global |
| SLP | Sobrevida livre de progressão |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TNE | Tumor neuroendócrino |
| USG | Ultrassonografia |

Estadiamento¹

Tumor primário

Estômago e intestino delgado (jejuno/ileo)

| T | Definição |
|----|---|
| Tx | Não avaliável |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| T1 | Invasão da lâmina própria ou submucosa e ≤ 1 cm |
| T2 | Invasão da lâmina própria ou submucosa e > 1 cm |
| T3 | Invasão da muscular própria até o tecido subseroso, sem penetrar a serosa |
| T4 | Invasão da serosa (peritônio visceral) ou outros órgãos/estruturas adjacentes |

Duodeno e ampola de Vater

| T | Definição |
|----|--|
| Tx | Não avaliável |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| T1 | Duodeno: Invasão da mucosa ou submucosa e ≤ 1 cm |
| | Ampola: Tumor ≤ 1 cm e confinado ao esfíncter de Oddi |
| T2 | Duodeno: Invasão da muscular própria ou > 1 cm |
| | Ampola: Invasão através do esfíncter até a submucosa duodenal ou muscular própria, ou > 1 cm |
| T3 | Invasão do pâncreas ou tecido adiposo peripancreático |
| T4 | Invasão da serosa (peritônio visceral) ou outros órgãos |

Cólon e reto

| T | Definição |
|-----|---|
| Tx | Não avaliável |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| T1 | Invasão da lâmina própria ou submucosa e ≤ 2 cm |
| T1a | Tumor ≤ 1 cm |
| T1b | Tumor 1-2cm |
| T2 | Invasão da lâmina própria ou submucosa e > 2 cm, ou invasão da muscular própria |
| T3 | Invasão da muscular própria até o tecido subseroso, sem penetrar a serosa |
| T4 | Invasão da serosa (peritônio visceral) ou outros órgãos/estruturas adjacentes |

Apêndice

| T | Definição |
|----|---|
| Tx | Não avaliável |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| T1 | Tumor ≤ 2 cm |
| T2 | Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm |
| T3 | Tumor > 4 cm ou invasão da subserosa ou envolvimento do mesoapêndice |
| T4 | Perfuração do peritônio ou invasão direta de órgãos adjacentes (exceto extensão parietal direta à subserosa do intestino adjacente) |

Linfonodos

Estômago, duodeno e cólon/reto

| N | Definição |
|----|--|
| Nx | Não avaliável |
| N0 | Ausência de metástase em LFN regionais |
| N1 | Presença de metástase em LFN regionais |

Intestino delgado

| N | Definição |
|----|--|
| Nx | Não avaliável |
| N0 | Ausência de metástase em LFN regionais |
| N1 | Presença de metástase em LFN regionais (< 12 LFN) |
| N2 | Massas mesentéricas > 2cm e/ou depósitos extensos (12+) em LFN, especialmente quando há envolvimento de vasos mesentéricos |

Metástases

| M | Definição |
|-----|---|
| M0 | Ausência de metástases à distância |
| M1 | Presença de metástases à distância |
| M1a | Metástases hepáticas apenas |
| M1b | Metástases para 1+ sítios extra-hepáticos (pulmão, ovário, LFN não-regional, peritônio, osso) |
| M1c | Metástases hepáticas e extra-hepáticas |

Agrupamento TNM

Estômago, duodeno, intestino delgado e apêndice

| Estágio | T | N | M |
|---------|----------|----------|----|
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2/T3 | N0 | M0 |
| III | Qualquer | N1/N2* | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| IV | Qualquer | Qualquer | M1 |

*N2 apenas em intestino delgado

Cólon/reto

| Estágio | T | N | M |
|---------|----------|----------|----|
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T4 | N0 | M0 |
| IIIB | Qualquer | N1 | M0 |
| IV | Qualquer | Qualquer | M1 |

Tratamento

Doença localizada

Ressecção cirúrgica do tumor primário (NE III/FR A)

Extensão da ressecção (de acordo com o sítio primário)

Estômago²

- Ressecção endoscópica: lesões < 2cm com hipergastrinemia (tipos I e II);
- Ressecção cirúrgica ampla (local + antrectomia ou gastrectomia a depender das condições histológicas e invasão): lesões > 2cm ou com margens comprometidas;
- Gastrectomia + linfadenectomia: tipo III (gastrina normal).

Duodeno²

- Duodenopancreatectomia: tratamento de escolha;
- Ressecção endoscópica: conduta de exceção, em lesões < 2cm.

Intestino delgado³

- Enterectomia + linfadenectomia regional.

Apêndice⁴

- Apendicectomia: lesões < 2cm;
- Hemicolectomia direita: lesões > 2cm ou >1cm com características desfavoráveis (margens positivas/inconclusivas, invasão de meso-apêndice > 3mm, grau 2 e/ou invasão angiolinfática).

Cólon⁵

- Colectomia + linfadenectomia

Reto⁵

- Ressecção local: lesões < 1cm;
- Ressecção cirúrgica convencional: lesões > 2cm e lesões entre 1 e 2cm (avaliar o comprometimento da camada muscular e linfonodal para indicar a ressecção convencional).

Não há indicação para tratamento adjuvante (NE V/FR D).

Doença metastática ressecável

Ressecção cirúrgica do tumor primário + metastasectomia (NE IV/FR B);

Não há indicação para tratamento adjuvante após a ressecção completa das lesões (NE V/FR D);

A ressecção completa de metástases hepáticas tem intuito curativo e deve ser reservada para tumores ressecáveis, com boa reserva hepática⁶.

Doença metastática irressecável com doença predominantemente hepática (tratamento locorregional)

Citorredução cirúrgica: pacientes com tumores funcionantes e controle inadequado com terapia sistêmica ou terapias ablativas (NE IV/FR B);

Terapia ablativa com embolização: considerar nos casos de metástases hepáticas sintomáticas (NE II/FR B) ou assintomáticas em progressão (NE III/FR C);

Ablação por radiofrequência: pode ser considerada para palição dos sintomas em tumores metastáticos para fígado inoperáveis e em progressão (NE III/FR C) ou em complementação à cirurgia no manejo das lesões de difícil ressecabilidade (NE IV/FR C);

Radioembolização com ítrio-90 (Y-90): pode ser utilizada como tratamento de resgate para doença hepática progressiva em casos selecionados, com boa reserva hepática, e que não apresentaram sucesso a terapia prévias locorregionais ou sistêmicas (NE III/FR C);

Transplante hepático: em casos selecionados (critérios descritos abaixo) (NE IV/FR C).



Considerações e bases científicas para recomendações

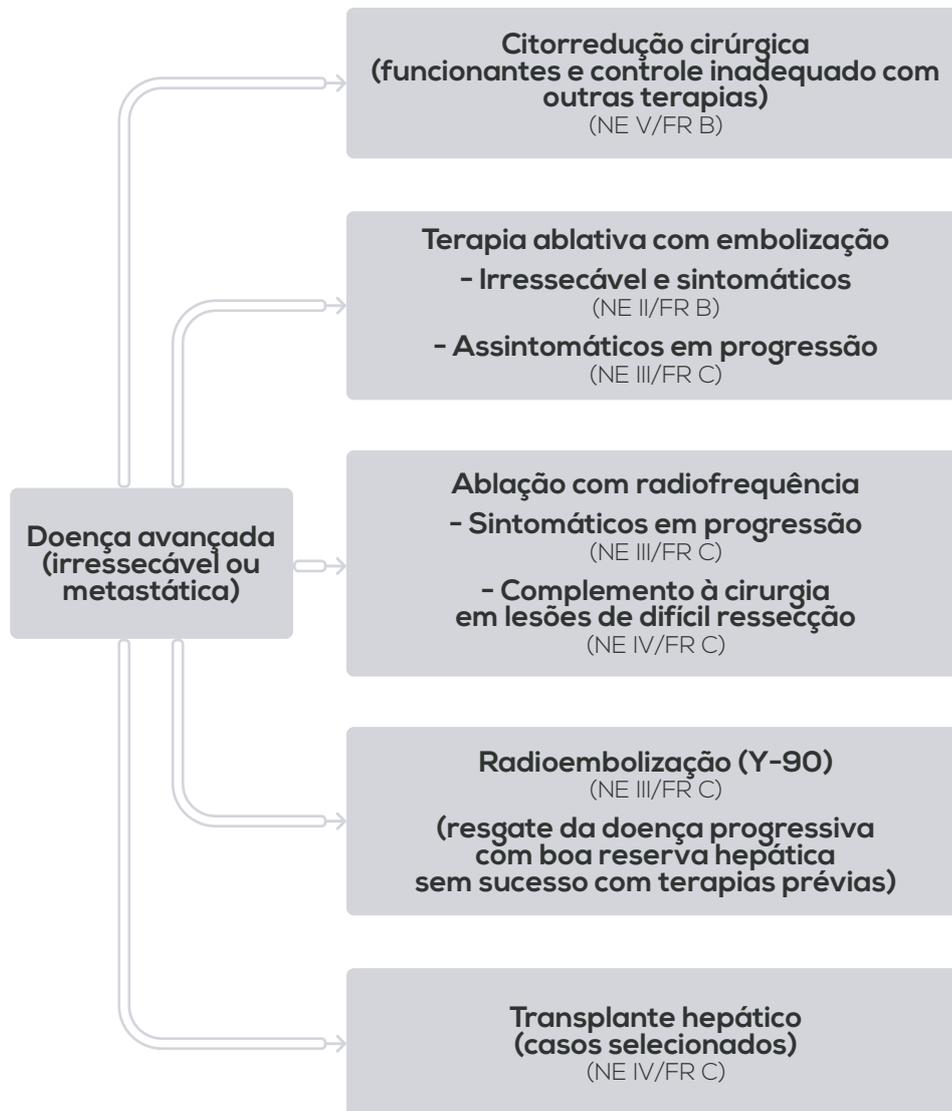
Particularmente nos pacientes com tumores funcionantes que mantêm sintomas apesar da terapia sistêmica, a citorredução cirúrgica (ressecção de mais de 90% das lesões) pode trazer benefício no controle dos sintomas em até mais de 80% dos casos⁷, com alguns dados sugerindo que há ganho de SG⁸.

A embolização seletiva de ramos das artérias hepáticas permite interromper o suprimento de oxigênio para o tumor, resultando em isquemia, redução da secreção hormonal e necrose. A sobrevida em 5 anos é de cerca de 50 a 60%, com resposta sintomática em 40 a 80% dos casos⁹. A ablação por radiofrequência pode ser utilizada em pacientes com metástases hepáticas irressecáveis isoladamente ou em complementação à cirurgia. A taxa de resposta radiológica mostrada na literatura é em torno de 75%, com melhora dos sintomas em até 90% dos pacientes e resultados mais

favoráveis nos casos com menor volume de doença hepática (lesões < 3 cm)¹⁰. Apesar do pouco acesso da população, uma outra opção a ser considerada quando disponível é a radioembolização com esferas de ítrio 90 (Y-90), a qual demonstrou taxa de resposta de até 63% com sobrevida mediana de até 70 meses^{10,11}. Este tratamento deve ser reservado como tratamento de resgate para doença hepática progressiva nos casos que não apresentaram sucesso a terapia prévias locorregionais ou sistêmicas¹².

O transplante hepático deve ser indicado em casos rigorosamente selecionados, incluindo pacientes jovens (< 55 anos) com tumores bem diferenciados (Ki67 preferencialmente < 10%), tumor primário ressecado, ausência de doença extra-hepática e doença estável por pelo menos 6 meses^{10,12}. Nestes casos selecionados e em mãos experientes, a literatura mostra uma taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 70%¹³, podendo chegar até 90% em algumas séries¹⁴.

Fluxograma para tratamento da doença metastática irresssecável com doença predominantemente hepática



Doença metastática irresssecável (tratamento sistêmico)

Observação com vigilância ativa (NE V/FR B);

Análogo da somatostatina (Octreotide LAR ou Lanreotide) para tumores funcionantes (NE I/FR A) ou não-funcionantes (NE I/FR B);

Everolimo isolado em tumores não funcionantes (NE I/FR A);

Everolimo em combinação com análogo da somatostatina para tumores funcionantes (NE II/FR A);

Radioisótopo Lutécio-177 após progressão com análogo da somatostatina (NE I/FR A);

Interferon (NE I/FR C);

QT nos casos politratados ou sem outras opções de tratamento. Preferência para os esquemas de capecitabina combinada a oxaliplatina ou temozolamida (NE III/FR D).



Considerações e bases científicas para recomendações

Em pacientes assintomáticos, é aceita a conduta expectante com seguimento clínico em intervalos curtos (2 a 3 meses) para monitorar o crescimento tumoral^{12,15}. Nos tumores funcionantes, a terapia com análogo da somatostatina tem papel importante no controle dos sintomas, devendo por isso ser a primeira opção no tratamento. O uso dos análogos da somatostatina (octreotide LAR 30mg ou lanreotide 120mg a cada 28 dias) como terapia antitumoral tem por base dois estudos de fase III controlados para placebo: PROMID¹⁶ e CLARINET¹⁷. O primeiro incluiu apenas pacientes com tumores originados em *midgut*, enquanto no segundo, além dos tumores de *midgut*, foram incluídos os de *hindgut* e pâncreas. Ambos os estudos mostraram ganho significativo de SLP em favor do grupo que recebeu o análogo da somatostatina (PROMID: 14,3 *versus* 6 meses; HR 0,34; $p=0,000072$; CLARINET: SLP mediana não atingida *versus* 18 meses; HR 0,45; $p<0,001$), sem impacto na SG¹⁸.

Mais recentemente, o estudo de fase II CLARINET FORTE mostrou que encurtar o intervalo do Lanreotide para a cada 14 dias para pacientes que falharam à dose padrão de análogos de somatostatina pode oferecer SLP interessante de 8,3 meses na coorte com tumores de *midgut*¹⁹.

O uso do everolimo 10mg ao dia combinado com octreotide LAR 30mg a cada 28 dias em TNEs G1 e G2 funcionantes foi avaliado pelo estudo RADIANT-2²⁰, o qual randomizou 429 pacientes (randomização 2:1) para receberem esta combinação *versus* Octreotide LAR isolado. O desfecho primário do estudo (SLP de acordo com avaliação central) foi negativo, porém um ajuste estatístico pré-determinado corrigiu os desbalanços da randomização e da censura e encontrou um p significativo, mostrando uma SLP superior no grupo da combinação (13,8 *versus* 8,3 meses; HR 0,6; $p=0,0014$), o que levou a aprovação deste tratamento no Brasil. O estudo RADIANT-4²¹ avaliou o uso

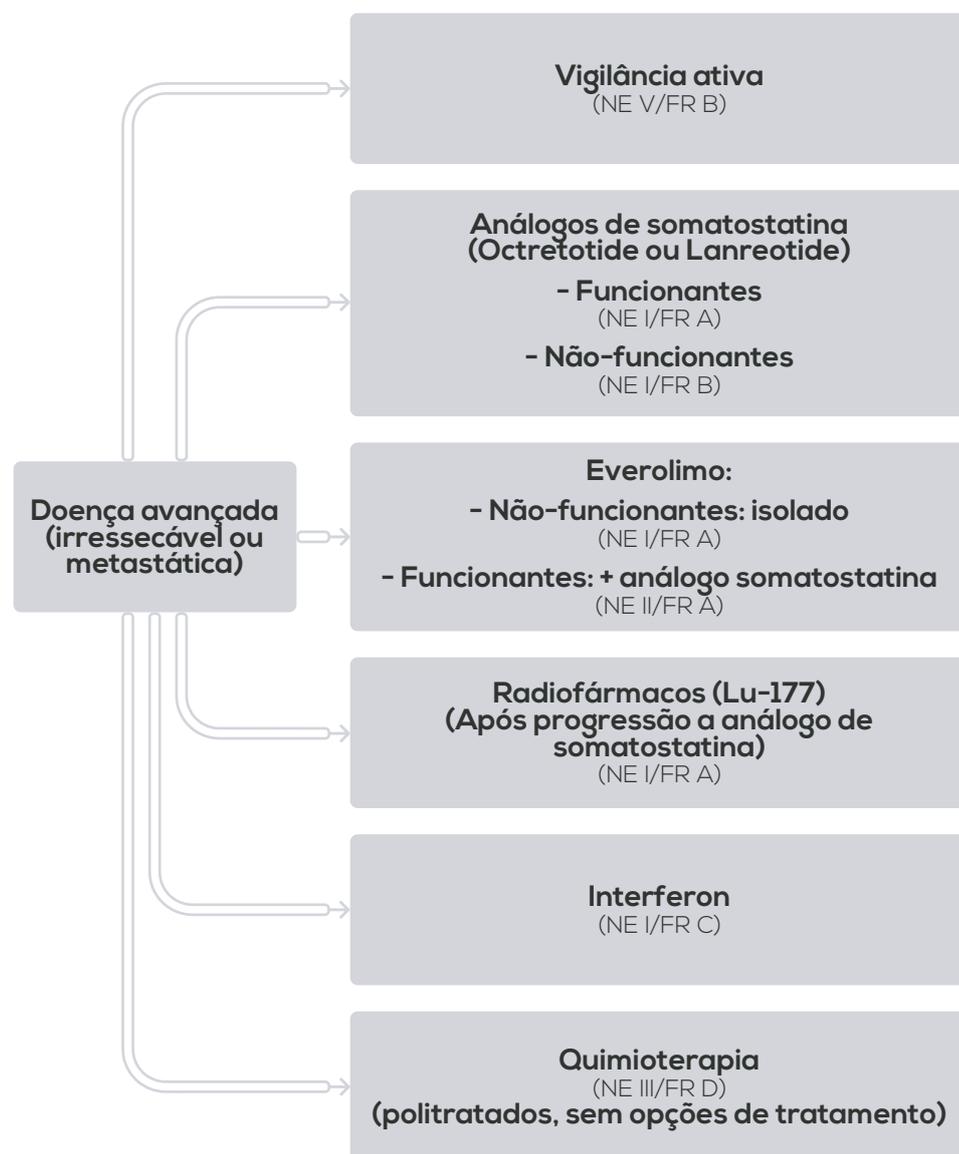
do everolimo 10mg ao dia em TNEs bem diferenciados, não-funcionantes, com origem pulmonar ou em trato gastrointestinal. Este estudo mostrou uma SLP de 11 meses no grupo que recebeu o everolimo em comparação a 3,9 meses no grupo placebo (HR 0,73; $p=0,07$), com dados de SG ainda imaturos.

Apesar de ainda não aprovado no Brasil para TNEs, o lenvatinibe foi avaliado no estudo de fase II TALENT, que incluiu 111 pacientes (56 dos quais tinham TNEs gastrointestinais) que haviam falhado a análogo de somatostatina ou droga alvo molecular. A taxa de resposta nos pacientes com TNEs gastrointestinais foi de 14,6%, com uma mediana de duração de resposta de 33,9 meses²².

Estudo de fase III recente (NETTER-1)²³ randomizou 229 pacientes com tumores de *midgut* refratários a octreotide LAR 30mg para receberem dose dobrada desta medicação (octreotide LAR 60mg a cada 28 dias) ou 4 aplicações de Lutécio em combinação com o octreotide LAR 30mg. Este estudo mostrou uma redução de 79% no risco de progressão de doença em favor braço que recebeu o radioisótopo, além de maior taxa de resposta (18% *versus* 3%; $p<0,001$). Apesar da análise final não ter mostrado ganho estatístico de SG, a diferença de 11,7 meses - favorecendo o grupo que recebeu Lutécio - é considerada clinicamente relevante²⁴.

O uso de Interferon- α tem atividade na estabilização do TNE e no controle da síndrome carcinoide¹². Apesar de uma toxicidade superior aos tratamentos citados anteriormente, não sendo por isso a terapia de escolha, em alguns locais é um dos poucos tratamentos disponíveis. Em relação ao tratamento com QT, os TNEs bem diferenciados do trato gastrointestinal, diferente dos tumores primários de pâncreas, não apresentam resultados animadores e, por isso, seu uso deve ser evitado e reservado apenas para os casos onde o paciente já recebeu várias linhas prévias de tratamento ou na indisponibilidade de medicações mais eficazes^{12,25,26}.

Fluxograma para tratamento da doença avançada irresssecável ou metastática



Seguimento

Não há estudos definindo uma estratégia de seguimento para pacientes com doença inicial completamente ressecada. Seguindo as recomendações internacionais¹⁵, consideramos reavaliar com anamnese, exame físico, TC ou RM de abdome após 3 a 12 meses da ressecção e, após, a cada 6 a 12 meses até completar 10 anos.

Tumores carcinoides de apêndice com menos de 2 cm ou de reto com menos de 1 cm não requerem seguimento.

Carcinoides de reto entre 1 a 2 cm devem ser avaliados com proctoscopia e RM de pelve ou USG endorretal após 6 a 12 meses do tratamento e, depois, apenas quando clinicamente indicado.

Pacientes com carcinoides gástricos e hipergastrinemia devem ser avaliados com EDA semestralmente por 3 anos e, após, anualmente. O octreoscan ou o PET/CT com Gálio-68 devem ser considerados em caso de suspeita de recidiva de doença, mas não há dados que respaldem sua utilização no seguimento desta doença.

Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados com anamnese, exame físico, e exames de imagem periódicos como TC ou RM a cada 3 a 6 meses.

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., organizadores. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8o ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
2. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119–24.
3. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–38.
4. Pape U-F, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144–52.
5. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139–43.
6. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg*. julho de 1998;187(1):88–92; discussion 92–93.
7. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, Cundiff JD, Mathews E, Anthony L, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am Surg*. agosto de 2002;68(8):667–71; discussion 671–672.
8. Søreide O, Berstad T, Bakka A, Schrumpf E, Hanssen LE, Engh V, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery*. janeiro de 1992;111(1):48–54.
9. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruzniewski P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)*. janeiro de 2015;17(1):29–37.
10. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Int J Hepatol* [Internet]. 2012 [citado 4 de janeiro de 2020];2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3512291/>
11. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. junho de 2008;31(3):271–9.

- 12.** Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, Andrade AC, Osvaldt AB, Quidute ARP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedicalsecience*. 2017;11:716.
- 13.** Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)*. janeiro de 2015;17(1):23–8.
- 14.** Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol*. outubro de 2007;47(4):460–6.
- 15.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroendocrine tumors [Internet]. 2019 [citado 24 de novembro de 2019]. Disponível em: Gastric, Small & Large Intestinal Carcinoid Tumours (Well-differentiated Neuroendocrine Tumours and Well-differentiated Neuroendocrine Carcinomas)
- 16.** Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. 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*. 1o de outubro de 2009;27(28):4656–63.
- 17.** Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 17 de julho de 2014;371(3):224–33.
- 18.** Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. 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 (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):26–32.
- 19.** Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:403–14.
- 20.** Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 10 de dezembro de 2011;378(9808):2005–12.
- 21.** Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. 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*. 5 de março de 2016;387(10022):968–77.

- 22.** Capdevila J, Fazio N, Lopez C, Teulé A, Valle JW, Tafuto S, et al. Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509). *J Clin Oncol*. 2021 Jul 10;39(20):2304–12.
- 23.** Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 12 de 2017;376(2):125–35.
- 24.** Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1752–63.
- 25.** Strosberg J, Goldman J, Costa F, Pavel M. The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2015;44:239–47.
- 26.** Ferrarotto R, Testa L, Riechelmann RP, Sahade M, Siqueira LT, Costa FP, et al. Combination of Capecitabine and Oxaliplatin is an Effective Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e35.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.sbo.org.br/board-review-sbo-2021