

2022

Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: pâncreas

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais (alto) SBOC

Dr. Duílio Reis da Rocha Filho

Dr^a. Fernanda Cunha Capareli

Dr. Gabriel Prolla

Dr^a. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Dr^a. Maria Ignez Freitas Melro Braghiroli

Publicação

01/04/2022

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

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumors Society</i>
FR	Força de recomendação
GH	<i>Growth hormone</i> (hormônio do crescimento)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IM	Intramuscular
NE	Nível de evidência
OMS	Organização Mundial da Saúde
PanIN	<i>Pancreatic intraepithelial neoplasia</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PET/CT FDG	PET/CT com ¹⁸ Flúor associado a fluorodesoxiglicose
PET/CT Ga68	PET/CT com ⁶⁸ Gálio associado a análogo de somatostatina
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RX	Radiografia
SC	Subcutâneo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSTR	<i>Somatostatin receptor</i> (receptor de somatostatina)
TC	Tomografia computadorizada
TKI	<i>Tyrosin-kinase inhibitor</i> (inibidor de tirosina quinase)
TNE	Tumor neuroendócrino
USG	Ultrassonografia
VO	Via oral

Estadiamento

Classificação anatomopatológica

Até 2017, a OMS e a ENETS recomendavam a classificação dos pacientes com TNE em 3 grupos prognósticos distintos de acordo com a histologia¹. No entanto, esta classificação anatomopatológica foi recentemente atualizada, subdividindo o grupo G3 em dois subgrupos distintos². Esta subdivisão reflete a heterogeneidade prognóstica e molecular dos carcinomas neuroendócrinos (CNE) *versus* tumores neuroendócrinos³.

Classificação anatomopatológica de TNE pancreáticos (OMS, 2017)²

Grupo	Grau de proliferação e diferenciação histológica
G1	<10 mitoses/campo ou Ki67 < 3% TNE bem diferenciado
G2	10 a 20 mitoses/campo ou Ki67 3 a 20% TNE bem diferenciado
G3 (TNE)	>20 mitoses/campo ou Ki67 > 20% TNE bem diferenciado
G3 (CNE)	>20 mitoses/campo ou Ki67 >20% CNE pouco diferenciado (células pequenas ou grandes)

AJCC (8ª edição)⁴

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , incluindo PanIN-3 (<i>Pancreatic Intraepithelial Neoplasia</i>), neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilar intraductal com displasia de alto grau e neoplasia mucinosa cística com displasia de alto grau
T1	Tumor limitado ao pâncreas ≤ 2 cm
T1a	Tumor $\leq 0,5$ cm
T1b	Tumor $> 0,5$ cm e < 1 cm
T1c	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Envolvimento de tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independente do tamanho

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástase em LFN regionais
N1	Metástase em 1-3 LFN regionais
N2	Metástase em 4+ LFN regionais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Estágio	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-T3	N1	M0
III	T1-T3	N2	M0
	T4	Qualquer	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1



Considerações e bases científicas para recomendações

De maneira geral, o estadiamento patológico TNM segue aquele do órgão de origem, em analogia aos adenocarcinomas ou carcinomas, levando-se em conta o grau de diferenciação. O estadiamento recomendado em TNE pancreático é o do AJCC 8ª edição^{4,5}.

Exames para estadiamento

Diagnóstico anatomopatológico

O diagnóstico dos TNEs de pâncreas é feito através do exame de anatomopatológico, que deve conter obrigatoriamente⁵:

Diferenciação celular

Índice mitótico

Porcentagem de células que expressam a proteína Ki67 por imuno-histoquímica

Marcadores imuno-histoquímicos de diferenciação neuroendócrina (cromogranina, sinaptofisina, por exemplo).

Exames de imagem

TC (ou RM) de abdome/pelve;

TC (ou RX) de tórax: opcional;

USG endoscópico: tumores primários localizados em cabeça e colo pancreáticos (NE II/FR A);

PET/CT Ga68

Se disponível, é indicado e preferível ao octreoscan para TNE G1 e G2 (NE II/FR A);

PET/CT Ga68 ou Octreoscan podem ser utilizados para determinar a expressão do receptor de somatostatina para indicação de terapia com radiofármacos (NE I/FR A).

Exames laboratoriais

Exames gerais;

Dosagens hormonais de acordo com a clínica do paciente;

Cromogranina sérica não é recomendado para diagnóstico ou estadiamento dos TNE devido à alta frequência de resultados falso-positivos (NE III/FR D).

Características clínicas dos TNE pancreáticos

Tipo de Tumor	Hormônio secretado	Quadro Clínico
Insulinoma	Insulina/ pró-insulina	Hipoglicemia, perda de peso
Gastrinoma	Gastrina	Dor abdominal, úlcera péptica, diarreia, hipersecreção gástrica
VIPoma	VIP (Peptídeo vaso ativo)	Diarreia secretória, hipocalemia, acloridria, acidose metabólica, rubor facial e perda de peso
Glucagonoma	Glucagon	Diabetes, eritema necrolítico migratório, depressão e fenômenos tromboembólicos
Somatostatinoma	Somatostatina	Diabetes, colelitíase, perda de peso e esteatorreia



Considerações e bases científicas para recomendações

Os métodos de imagem de eleição para o diagnóstico topográfico são a TC ou RM de abdome, que identificam as lesões para biópsia ou ressecção cirúrgica. Como os TNE bem diferenciados raramente levam a metástase pulmonares, a TC de tórax, apesar de ser útil na linha de base, não é necessária para seguimento, podendo ser substituída eventualmente por RX de tórax. USG endoscópico é particularmente útil nos casos de tumores pequenos da cabeça e colo pancreáticos, os quais são frequentemente negligenciados pelos métodos de imagem convencionais; nestes casos, ele permite a identificação dos tumores intrapancreáticos em até 90% dos casos e também a biópsia por agulha fina⁵. Outra indicação útil é na avaliação de gastrinomas pancreáticos ou duodenais em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I.

O PET/CT Ga68 é um análogo (agonista) do receptor de somatostatina tipo 2. Enquanto o desempenho da cintilografia com octreotídeo (octreoscan) é similar àquela da TC, a precisão do PET/CT Ga68 é superior quando comparada aos testes de imagem convencionais para TNE bem diferenciados⁶. Octreoscan, como é denominada a cintilografia com octreotídeo, marcado com In-111 ou MIBG I-123, pode ser utilizado na ausência de disponibilidade do PET/CT Ga68. O PET/CT FDG tem papel limitado no estadiamento de TNE bem diferenciados e como preditor de resposta a tratamentos. Portanto, não é recomendado de rotina.

O diagnóstico laboratorial é feito pela dosagem dos hormônios específicos, sempre guiado pelo quadro clínico (tabela acima). A cromogranina A não está recomendada para diagnóstico ou estadiamento de TNE⁵.

Tratamento

Doença localizada ressecável

Cirurgia oncológica; não há indicação de terapia adjuvante.

Doença metastática hepática ressecável

Ressecção sempre que for possível objetivando cirurgia R0 (NE IV/FR B);

Indicação de ressecção hepática deve ser discutida por equipes multidisciplinares (NE V/FR A);

Técnicas ablativas, como ablação por radiofrequência, podem ser combinadas à cirurgia para obter margens negativas.

USG hepático intraoperatório deve ser realizado para avaliar adequadamente lesões do fígado (NE IV/FR A)⁵.

Doença localmente avançada irressecável ou metastática

Conduta expectante: pode ser indicada em pacientes com TNE pancreático G1 não-funcionantes, assintomáticos, com baixo volume de doença e curso indolente (NE II/FR C);

Análogos de Somatostatina

- Octreotida 30mg LAR IM mensalmente (NE I/FR A);
- Lanreotida autogel 120 mg SC mensalmente (NE I/FR A).

Terapias-alvo

- Everolimo (NE I/FR A);
- Sunitinibe (NE I/FR A).

Quimioterapia (NE III/FR A);

- Regime CapTem (NE II/FR A);
- CapOx ou FOLFOX (NE III/FR B).

Terapia com Radiofármacos (Lutécio-177) (NE III/FR B);

Embolização hepática: recomendada para pacientes inoperáveis e sintomáticos (NE III/FR B), ou doenças assintomáticas, mas em progressão radiológica (neste caso, utilizado como uma linha de tratamento) (NE III/FR C);

Transplante hepático (NE IV/FR C).

Considerações e bases científicas para recomendações

Alguns pacientes com tumores G1 não-funcionantes podem permanecer com doença estável por longos períodos, às vezes anos, sem nenhuma intervenção. No estudo CLARINET, fase III placebo-controlado de lanreotida em TNE bem diferenciado e não funcionante, demonstrou-se SLP mediana de 12 meses para o subgrupo placebo com TNE pancreático; neste caso, os pacientes puderam se beneficiar da terapia na progressão, sem prejuízo da SG⁷. Portanto, em casos individualizados, a conduta expectante pode ser instituída⁵.

Dois estudos de fase III, controlados por placebo, demonstraram os efeitos antitumorais dos análogos de somatostatina em TNE bem diferenciados com Ki67 < 10%, com ótimo perfil de toxicidade⁵. O estudo CLARINET, fase III placebo-controlado de lanreotida autogel 120mg SC mensal, incluiu aproximadamente 40% de pacientes com TNE pancreático e uma análise deste subgrupo mostrou SLP mediana de 12 meses para placebo *versus* não atingida para lanreotida (HR 0,58)⁷. Apesar do estudo PROMID (uso de Octreotida LAR) não ter incluído pacientes com TNE de pâncreas, consideramos que ambos análogos oferecem efeito antitumoral semelhante⁵.

Observação: o uso de crônico de análogos de somatostatina pode estar associado a cálculo de vias biliares, o que aumenta o risco de colecistite. Recomenda-se monitorar através das imagens de seguimento.

Um estudo de fase III comparou everolimo 10mg VO uma vez ao dia *versus* placebo, com cruzamento na progressão para o everolimo, em pacientes com TNE pancreáticos G1 ou G2 bem diferenciados avançados e com doença em progressão. A SLP mediana foi 4,6 *versus* 11 meses (HR 0,35; $p < 0,0001$) em favor do everolimo⁸. Everolimo pode causar anorexia, estomatite, hiperglicemia, hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia, infecções bacterianas e, mais raramente, pneumonite intersticial⁹. A maioria dos pacientes que apresentam pneumonite tem quadro leve, assintomático, apenas com opacidades e/ou infiltrados intersticiais em TC de tórax; nestes casos, não é necessário intervir, exceto orientar o paciente quanto a sintomas de alerta (dispneia, tosse, febre). Quando há sintomas, o everolimo deve ser interrompido, o paciente tratado com corticoides até melhora; o everolimo pode ser reintroduzido com cautela na dose reduzida de 5mg/dia. Em casos graves, com insuficiência respiratória, o everolimo deve ser permanentemente descontinuado.

Observação: Atentar para risco de infecções oportunistas com uso prolongado de everolimo (risco aumenta a cada 6 meses de uso).

Outro estudo de fase III comparou o TKI sunitinibe, na dose de 37,5mg/dia VO *versus* placebo em pacientes com TNE pancreáticos G1 ou G2 avançados, inoperáveis e com documentação radiológica de progressão dentro de 12 meses. Foi demonstrado resultado semelhante ao do everolimo: SLP mediana de 11,4 *versus* 5,5 meses (HR 0,41; IC 95% 0,26-0,66; $p = 0,0001$), em favor do sunitinibe¹⁰.

Observação: Sunitinibe está associado a toxicidade cardiovascular, fadiga, neutropenia e hipotireoidismo.

Um outro TKI que tem se mostrado bastante ativo nos TNE de pâncreas é o lenvatinibe. Estudo de fase II, multicêntrico, mostrou uma taxa de resposta objetiva de 44,2% e duração de resposta de 19,9 meses nos pacientes com TNE de pâncreas e já expostos a algum tratamento sistêmico prévio¹¹. Vale destacar, porém, que o Lenvatinibe ainda não tem aprovação pela ANVISA para esta indicação.

Em relação à QT sistêmica em TNE pancreáticos, vários estudos de fase II mostram resultados consistentes, com taxa de resposta objetiva em aproximadamente 30% dos pacientes. Os esquemas mais ativos incluem capecitabina e oxaliplatina ou FOLFOX, temozolamida e capecitabina, e monoterapia com dacarbazina¹².

O primeiro estudo de fase II randomizado foi apresentado na ASCO de 2018 e incluiu 144 pacientes com TNE pancreático para receberem CapTem *versus* temozolamida isolada. O grupo do CapTem apresentou maior SLP mediana (22,7 *versus* 14,4 meses; HR 0,58; $p=0,023$) e não atingiu SG mediana no período de publicação dos dados (*versus* 38 meses do grupo temozolamida; HR 0,41; $p=0,012$)¹³. Regimes de fluoropirimidinas e oxaliplatina também oferecem taxa de resposta (aproximadamente 30%), mas com dados reportados de estudos não-controlados.

Observação: a QT geralmente é recomendada para pacientes com tumores mais agressivos, grande volume de doença, com sintomas sistêmicos e Ki67 > 10%⁵.

Os radioisótopos, também denominados de terapia com peptídeos radionuclídeos, têm sido utilizados com sucesso para tratar pacientes com TNE bem diferenciados metastáticos e com expressão positiva do receptor de somatostatina confirmado pela cintilografia com octreotídeo marcados com Indium-111 (octreoscan) ou PET/CT Ga68. Ainda que não haja estudo controlado em pacientes com TNE pancreáticos (o estudo de fase III publicado incluiu apenas pacientes com TNE de *midgut*), dados retrospectivos sugerem taxa de resposta objetiva de aproximadamente 30-40% em tumores de pâncreas¹⁴. Contra-indicações da terapia com radionuclídeos são gravidez, transtornos psiquiátricos graves, disfunção renal moderada ou grave e reserva baixa de medula óssea. O perfil de segurança é muito favorável, mas toxicidades tardias podem ocorrer, especialmente com Itrium-90, sendo mais comuns toxicidades hematológicas (mielodisplasia secundária ou leucemia), insuficiência renal e toxicidade hepática¹⁴.

Observação: a terapia com radioisótopos tende a produzir resposta radiológica tardiamente, não sendo por isso, recomendada como terapia de conversão upfront.

A embolização e a quimioembolização hepáticas são procedimentos relativamente seguros e muito efetivos em pacientes com TNE bem diferenciados e metástases hepáticas⁵. A adição de QT nos casos de TNE do pâncreas G2 pode ser considerada (NE V/FR C).

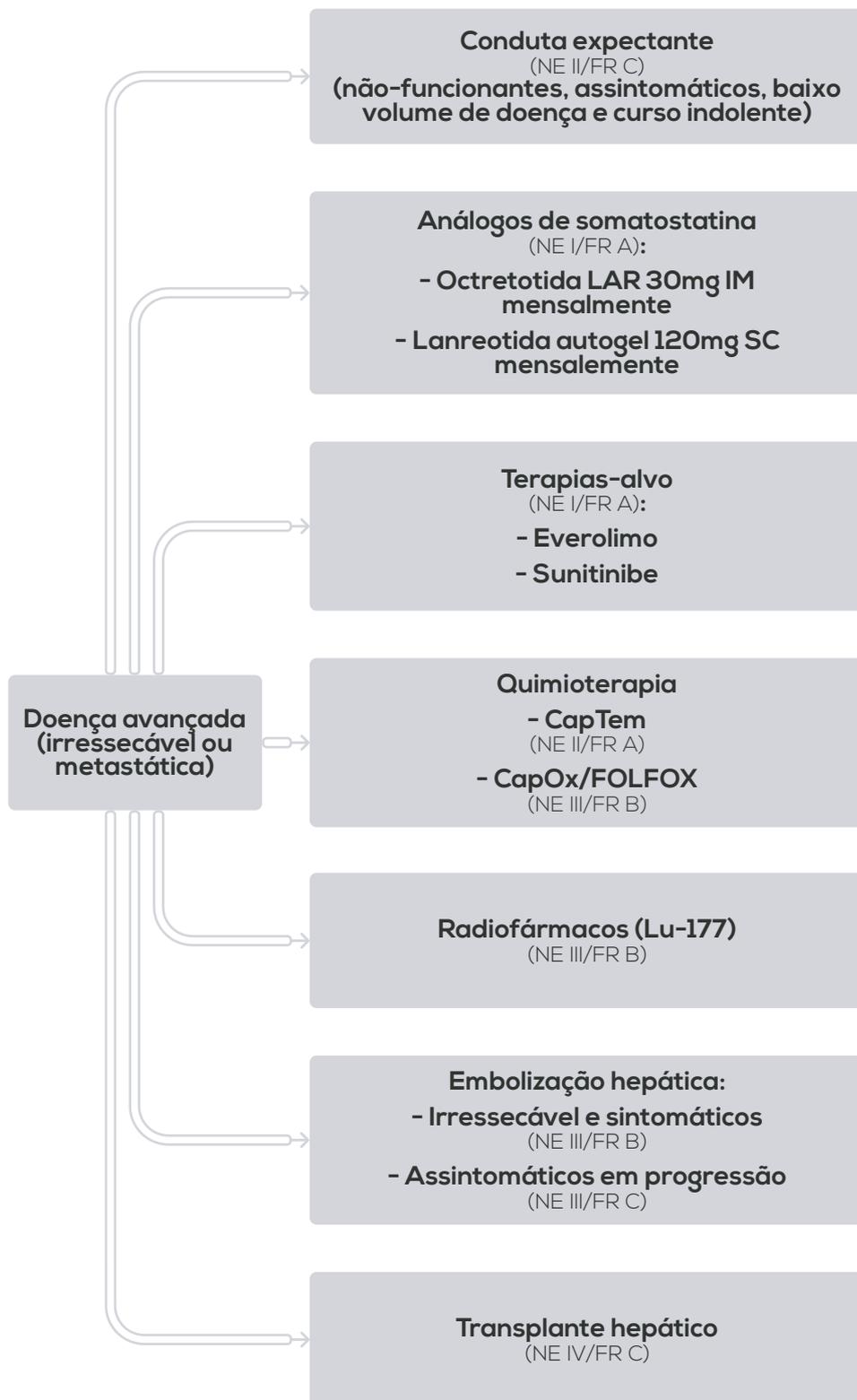
Observação: Importante ressaltar que tanto a embolização como a quimioembolização podem ser repetidas se não houver disfunção hepática significativa.

O transplante de fígado é um tratamento experimental em TNE, cujos melhores resultados descritos são para TNE de *midgut*¹⁵. No entanto, pode ser considerado em pacientes jovens com TNE 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 (NE IV/FR C)⁵. Nestes casos, série retrospectiva recente demonstrou SG de quase 90% aos 10 anos, com significativa parcela sem recorrência¹⁶.

Não há uma sequência terapêutica estabelecida no tratamento dos TNE pancreáticos. Na nossa experiência, optamos por iniciar com estratégias menos tóxicas e baseadas em estudos randomizados, conforme a sequência abaixo, reservando QT de 1ª linha para tumores de comportamento mais agressivo e deixando o Lutécio-177 para linhas posteriores:

- Conduta expectante/análogo de somatostatina → everolimo/sunitinibe → QT → Radionuclídeo;
- Embolização hepática pode ser instituída em qualquer momento da sequência terapêutica.

Fluxograma para tratamento da doença avançada irressecável ou metastática



TNE pancreáticos funcionantes: particularidades

Análogos de somatostatina (lanreotide autogel 120mg SC ou octreotida 30mg LAR IM, ambos a cada 28 dias) para TNE pancreáticos funcionantes, exceto insulinomas (NE I/FR A);

Debulking cirúrgico: recomendado para pacientes com um bom performance, TNE bem diferenciados funcionantes, com doença predominantemente hepática e síndrome clínica não-controlada por terapias sistêmicas e/ou locoregionais hepáticas (NE IV/FR B)⁵;

Pacientes com gastrinoma devem receber inibidores da bomba de próton em alta dose, devido ao risco de úlcera péptica e hemorragia digestiva alta (NE IV/FR A);

Além do uso de análogo de somatostatina, a hiperglicemia induzida pelos glucagonomas deve ser estabilizada com dieta, hipoglicemiantes e insulina, se necessário (NE IV/FR A);

Insulinoma: o everolimo tem efeitos antitumorais e hiperglicêmicos em insulinomas metastáticos (NE IV/FR B). Verapamil e glicocorticoides são opcionais em casos refratários selecionados (NE V/FR C). O tratamento com a terapia alvo ou QT deve ser, sempre que possível, executado em combinação com a terapia para hipoglicemia (NE IV/FR A);

Pacientes com VIPomas, devem receber hidratação vigorosa e monitorização de eletrólitos (NE IV/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

Os TNE pancreáticos avançados costumam ser não-funcionantes. No entanto, aproximadamente um terço pode se apresentar com sintomas específicos decorrentes da produção hormonal. Curiosamente, a síndrome carcinoide em TNE pancreático é raríssima. De maneira geral, os análogos de somatostatina oferecem grande alívio sintomático (90% de resposta clínica) através do bloqueio dos receptores de somatostatina (SSTR) 2 e 5, com consequente inibição da secreção hormonal⁵. Recomenda-se iniciar com octreotide de ação rápida na dose de 100mcg SC 3x/dia (dose máxima de 1,5 mg SC ao dia), ajustando de acordo com sintomas por 1-2 semanas. Concomitantemente, iniciar octreotide LAR na dose de 30mg IM 1x/mês. Outro análogo de somatostatina disponível, a lanreotide autogel, deve ser usado na dose de 120 mg SC mensal. A vantagem da lanreotide em relação ao octreotide é que não é necessário o uso da dose de ação curta antes da substituição para análogo de depósito, pois sua apresentação de depósito tem ação farmacológica rápida, com pico sérico de aproximadamente 6h. Consideramos que ambos análogos oferecem resposta sintomática semelhantes⁵.

Os análogos de somatostatina devem ser utilizados com muita cautela (preferencialmente evitados) nos insulinomas, pois podem bloquear a secreção dos hormônios contrarreguladores hiperglicemiantes (GH, glucagon) e piorar a hipoglicemia induzida pelo tumor. Internação para controle de glicemia com refeições frequentes, pelo menos a cada 3 horas, infusão contínua de glicose e monitoramento de glicemia, são mandatórios. Para controle da hipoglicemia, pode-se utilizar corticoides, verapamil, como adjuvantes, mas o principal é o tratamento do próprio tumor com everolimo, QT ou embolização hepática⁵.



Seguimento

TC de abdome/pelve a cada 4-6 meses por 2 a 3 anos, depois anualmente até completar 10 anos¹⁷.

A RM pode ser utilizada, se disponível, a fim de reduzir a exposição à radiação.

Referências

- 1.** Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, organizadores. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p. (World Health Organization classification of tumours).
- 2.** Rindi et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018; 31:1770–86
- 3.** Girardi DM, Silva ACB, Rêgo JFM, Coudry RA, Riechelmann RP. Unraveling molecular pathways of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* maio de 2017;56:28–35.
- 4.** 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>
- 5.** 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. *Ecancermedicalscience.* 2017;11:716.
- 6.** Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* outubro de 2013;40(11):1770–80.
- 7.** 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.
- 8.** Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.* setembro de 2002;8(9):765–74.
- 9.** Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G, Cortesi E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol.* setembro de 2012;51(7):873–9.
- 10.** Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 10 de fevereiro de 2011;364(6):501–13.

- 11.** 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.
- 12.** 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.
- 13.** Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *JCO*. 20 de maio de 2018;36(15_suppl):4004–4004.
- 14.** Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 1o de maio de 2008;26(13):2124–30.
- 15.** Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol*. julho de 2014;21(7):2398–405.
- 16.** Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
- 17.** Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, et al. Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol*. 01 de 2018;4(11):1597–604.

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