Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

2022

Carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais (alto) SBOC

Dr. Duílio Reis da Rocha Filho

Drª. Fernanda Cunha Capareli

Dr. Gabriel Prolla

Drª. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Drª. Maria Ignez Freitas Melro Braghiroli

Publicação

08/06/2022

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).

SBOC

Lista de abreviaturas

CGA	Campos de grande aumento
CNE	Carcinomas neuroendrócrinos
FR	Força de recomendação
MSI-H	*Microsatellite instability-high* (alta instabilidade de microssatélites)
NE	Nível de evidência
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Quimioterapia
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
TC	Tomografia computadorizada
TNE	Tumor neuroendócrino

Introdução

A classificação 2010 da OMS definia como carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados[1]:

- Carcinomas neuroendócrinos G3* de pequenas células;

- Carcinomas neuroendócrinos G3 de grandes células.

Esta classificação foi atualizada em 2019, mudando a definição do grupo G3 para todas as neoplasias neuroendrócrinas gastroentropancreáticas:

- TNE bem diferenciado G3: > 20 mitoses por 10 CGA ou Ki67 > 20%;

- Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (células pequenas ou grandes) G3: > 20 mitoses por 10 CGA ou Ki67 > 20%.

Os carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares mais frequentes são os gastroenteropancreáticos (GEP), sendo também encontrados em bexiga, colo uterino, próstata e cabeça e pescoço.

* Grau 3: ki-67 >20% ou > 20 mitoses por 10 CGA.

Tratamento

Doença locorregional

QT baseada em platina concomitante à RT

Considerar cirurgia com intenção curativa se procedimento de baixa morbidade e possibilidade de ressecção R0

Em caso de cirurgia primária, considerar QT adjuvante com ou sem RT (NE IV/FR C)

Considerações e bases científicas para recomendações

Em virtude do alto índice proliferativo e dos dados sobre tratamento do carcinoma de pequenas células de pulmão, terapias combinadas envolvendo QT, RT e/ou cirurgia parecem ser a melhor alternativa para sobrevida de longo prazo[3].

Para pacientes submetidos a cirurgia como tratamento inicial, a alta agressividade desta histologia determina a indicação de QT (cisplatina associada a etoposídeo) com ou sem RT (concomitante ou sequencial) na maioria dos casos, apesar da inexistência de ensaios clínicos randomizados para adjuvância.

Doença metastática

1ª linha

QT baseada na combinação de platina com Etoposídeo ou Irinotecano (NE II/FR B)

Observação: neste cenário, a cisplatina e a carboplatina mostraram resultados equivalentes

2ª linha

Quimioterapia citotóxica

- Temozolomida (NE IV/FR B)
- Topotecano (NE IV/FR B)
- Paclitaxel (NE IV/FR B)
- Docetaxel (NE IV/FR B)
- Gencitabina (NE IV/FR B)
- Vinorelbina (NE IV/FR B)
- Dacarbazina (NE IV/FR B)

Regimes de irinotecano e/ou oxaliplatina em combinação com 5-FU são opções interessantes, particulamente nos carcinomas neurendócrinos cujo tumor primário está localizado no trato gastrointestinal:

- FOLFIRINOX[4]
- FOLFOX (RP=29%)[5]
- FOLFIRI (RP=31%)[6]

Imunoterapia

Pembrolizumabe monoterapia para tumores MSI-H (NE I/FR B)[7]

Considerações e bases científicas para recomendações

Devido à semelhança histológica, o tratamento é, muitas vezes, extrapolado daquele utilizado em carcinoma de pequenas células de pulmão, com esquemas baseados em platina.

O tratamento de 1ª linha com cisplatina e etoposídeo é baseado em 2 estudos que demonstraram taxas de resposta de 67% e 42% e medianas de sobrevida de 19 e 15 meses[5,6]. A duração de resposta é de 4 ciclos. Substituições de cisplatina por carboplatina e de etoposídeo por irinotecano são alternativas eficientes[8,9].

Os regimes de 2ª linha tendem a ser muito pouco efetivos, com taxas de resposta que raramente atingem 20%[10,11]. Drogas com atividade neste cenário incluem topotecano, paclitaxel, docetaxel, gencitabina, vinorelbina e dacarbazina.

Recentemente, a maior série já publicada de carcinomas neuroendócrinos gastrointestinais avançados avaliou 305 casos de países nórdicos[12]. Nesta série, pacientes com tumores com Ki67 < 55% tiveram 15% de resposta à QT baseada em platina *versus* 42% se Ki67 > 55% (p<0,001), avaliados por RECIST. Entretanto, o grupo com ki-67 <55% se mostrou de melhor prognóstico, com mediana de sobrevida de 14 meses *versus* 10 meses (p<0,05) para o grupo com Ki67 > 55%.

Neste mesmo estudo, não houve diferença do uso de cisplatina ou carboplatina, bem como o benefício de sobrevida foi idêntico para pacientes que obtiveram resposta objetiva ou doença estável[12].

Estudo de 2ª linha após progressão à platina mostrou 33% de resposta com temozolomida isolada ou em combinação, sendo que pacientes com Ki67 < 60% obtiveram melhores respostas[13].

Apesar de não estar claro qual o ponto de corte para definir o subgrupo de pacientes com carcinomas neuroendócrinos de melhor prognóstico, é válido considerar uma abordagem distinta para pacientes com Ki67 < 50-60%.

Em relação à imunoterapia, os dados da literatura mostram que não há dúvida sobre a sua eficácia nos tumores MSI-*high*. Já nos pacientes em geral, um estudo de fase II apresentado no *American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019* mostrou atividade da combinação de ipilimumabe com nivolumabe nos CNE de alto grau, com uma taxa de resposta de 42% e SG mediana de 11 meses[14]. Necessita-se de um estudo de fase III para confirmar estes resultados.

Seguimento

Não há evidência disponível na literatura que demonstre benefício em realizar exames específicos após o tratamento;

Entretanto, por tratarem-se de neoplasias de alto índice proliferativo, com recidivas precoces e sobrevida curta, o acompanhamento dos sítios mais comuns de metástases com exames de imagem (TC/RM) a cada 90 dias é desejável (NE IV/FR B);

Cromogranina A sérica é expressa de maneira heterogênea e atualmente o seu uso não é indicado (NE IV/FR C)[15,16].

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. Kluppel G. Apresentação oral. In Barcelona: European Society of Neuroenodocrine Tumors; 2017.

3. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76: 182-188.

4. Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E, Strickler JH. Treatment of High-Grade Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma with FOLFIRINOX. J Gastrointest Cancer. 2015 Jun;46(2):166–9.

5. Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2015 Jun;22(3):289–98.

6. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. Endocr Relat Cancer. 2012 Dec;19(6):751–7.

7. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 28 de julho de 2017;357(6349):409–13.

8. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer. 15 de julho de 1991;68(2):227–32.

9. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. Br J Cancer. dezembro de 1999;81(8):1351–5.

10. Kulke MH, Wu B, Ryan DP, Enzinger PC, Zhu AX, Clark JW, et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. Dig Dis Sci. junho de 2006;51(6):1033–8.

11. Ramella Munhoz R, de Mendonça Rego JF, de Celis Ferrari AR, Ignez Braghiroli M, Mendonça Bariani G, Marcelo Hoff P, et al. Combination of Irinotecan and a Platinum Agent for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. Rare Tumors [Internet]. 4 de setembro de 2013 [citado 6 de janeiro de 2020];5(3). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804814/

12. Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. Br J Cancer. 4 de maio de 2004;90(9):1720–6.

13. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, Uygun K, Usta U, Kocak Z, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma: a retrospective single-center study. Cancer. 1o de setembro de 2007;110(5):1068–76.

14. Patel SP, Othus M, Chae YK, Giles FJ, Hansel DE, Singh PP, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 2020 May 15;26(10):2290–6.

15. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. Ann Oncol. janeiro de 2013;24(1):152–60.

16. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. Cancer. 15 de outubro de 2011;117(20):4617–22.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC

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