

TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Gastrointestinais bem
diferenciados

JULIANA FLORINDA DE M. RÊGO

Hospital Universitário Onofre Lopes/ UFRN

RUI WESCHENFELDER

Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre



Tratamento

Doença localizada

- Ressecção cirúrgica do tumor primário. (NE3 GRA)
- A extensão da ressecção depende do estadiamento e do sítio primário:
 - a) Estômago: ressecção endoscópica de lesões < 2 cm com hipergastrinemia (tipos I e II). Ressecção cirúrgica mais ampla (ressecção local + antrectomia ou gastrectomia a depender das características histológicas e invasão) nos casos > 2 cm ou com margens comprometidas. Nos tumores tipo III (gastrina normal), está indicada gastrectomia com linfadenectomia.⁶
 - b) Duodeno: duodenopancreatectomia é o tratamento de escolha. Ressecção endoscópica é conduta de exceção em lesões < 2 cm.⁶
 - c) Intestino delgado: enterectomia com linfadenectomia regional.⁷
 - d) Apêndice: apendicectomia para lesões < 2 cm e hemicolectomia direita para lesões > 2 cm ou com > 1cm e características desfavoráveis (margens positivas ou inconclusivas, invasão de mesoapêndice > 3 mm, grau 2 e/ou invasão angiolinfática).⁸
 - e) Cólon: colectomia com linfadenectomia.⁹
 - f) Reto: ressecção local para lesões < 1 cm e ressecção cirúrgica convencional para lesões > 2 cm. Nas lesões > 1 cm e < 2 cm, avaliar o comprometimento de camada muscular e linfonodal para indicar ressecção cirúrgica convencional.⁹
- Não há indicação para tratamento adjuvante. (NE5 GRD)

Doença metastática ressecável

- Ressecção cirúrgica do tumor primário e das metástases. (NE4 GRB)
- Não há indicação de tratamento adjuvante após a ressecção completa das lesões (NE5 GRD)

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendações: a ressecção completa de metástases hepáticas tem intuito curativo e deve ser reservada para tumores ressecáveis, com boa reserva hepática.¹⁰

Doença metastática irressecável: tratamento locorregional quando doença predominantemente hepática

- Citorredução cirúrgica nos pacientes com tumores funcionantes e controle inadequado com terapia sistêmica ou terapias ablativas. (NE4 GRB)
- Terapia ablativa com embolização pode ser indicada nos casos de metástases hepáticas sintomáticas (NE2 GRB) ou assintomáticas em progressão. (NE3 GRC)
- Ablação por radiofrequência pode ser considerada para palição dos sintomas em tumores metastáticos para fígado inoperáveis e em progressão (NE3 GRC) ou em complementação a cirurgia no manejo das lesões de difícil ressecabilidade. (NE4 GRC)
- 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. (NE3 GRC)
- Transplante hepático em casos selecionados (critérios descritos a seguir). (NE4 GRC)

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendações: Particularmente nos pacientes com tumores funcionantes que mantêm sintomas apesar da terapia sistêmica, a citorredução cirúrgica (resseção de mais de 90% das lesões) pode trazer benefício no controle dos sintomas em até mais de 80% dos casos¹¹, com alguns dados sugerindo que há ganho de sobrevida global.¹²

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 casos.¹³ 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)¹⁴. Apesar do pouco acesso da população, uma outra opção a ser considerada quando disponível é a radioembolização com esferas de itrio 90 (Y-90), a qual demonstrou taxa de resposta de até 63% com sobrevida mediana de até 70 meses.^{14,15} Este tratamento deve ser reservado como tratamento de resgate para doença hepática progressiva nos casos que não apresentaram sucesso a terapia prévias locais ou sistêmicas.¹⁶

O transplante hepático deve ser indicado em casos rigorosamente selecionados, incluindo pacientes jovens (< 55 anos) com tumores bem diferenciados (Ki-67 preferencialmente < 10%), tumor primário ressecado, ausência de doença extra-hepática e doença estável por pelo menos 6 meses.^{14,16} Nestes casos selecionados e em mãos experientes, a literatura mostra uma taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 70%¹⁷, podendo chegar até 90% em algumas séries.¹⁸

Doença metastática irressecável – tratamento sistêmico

- Observação com vigilância ativa. (NE5 GRB)
- Uso de análogo da somatostatina (Octreotide LAR ou Lanreotide) para tumores funcionantes (NE1 GRA) ou não funcionantes. (NE1 GRB)
- Everolimo isolado em tumores não funcionantes. (NE1 GRA)
- Everolimo em combinação com análogo da somatostatina para tumores funcionantes. (NE2 GRA)
- Radioisótopo Lutécio – 177 após progressão com análogo da somatostatina. (NE1 GRA)
- Interferon. (NE1 GRC)
- Quimioterapia nos casos politratados ou sem outras opções de tratamento. Preferência para os esquemas de capecitabina combinada a oxaliplatina ou temozolamida. (NE3 GRD)

CONSIDERAÇÕES

Base científica 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.¹⁶

¹⁹ 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 30 mg ou Lanreotide 120 mg a cada 28 dias) como terapia anti-tumoral tem por base dois estudos de fase III controlados para placebo: PROMID²⁰ e CLARINET²¹. 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 sobrevida livre de progressão (SLP) em favor do grupo que recebeu o análogo da somatostatina (PROMID: 14,3 vs 6 meses, HR 0,34, $p = 0,000072$; CLARINET: SLP mediana não atingida vs 18 meses, HR 0,45, $p < 0,001$), sem impacto na sobrevida global.²²

O uso do everolimo 10 mg ao dia combinado com Octreotide LAR 30 mg a cada 28 dias em tumores neuroendócrinos G1 e G2 funcionantes foi avaliado pelo estudo RADIANT 2²³, o qual randomizou 429 pacientes (randomização 2:1) para receberem esta combinação vs Octreotide LAR isolado. O desfecho primário do estudo (sobrevida livre de progressão 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 vs 8,3 meses, HR 0,6, $p = 0,0014$), o que levou a aprovação deste tratamento no Brasil. O estudo RADIANT 4²⁴ avaliou o uso do everolimo 10 mg ao dia em tumores neuroendócrinos 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 sobrevida global ainda imaturos.

Estudo de fase III recente (NETTER-1)²⁵ randomizou 229 pacientes com tumores de midgut refratários a octreotide LAR 30 mg para receberem dose dobrada desta medicação (octreotide LAR 60 mg a cada 28 dias) ou 4 aplicações de Lutécio em combinação com o octreotide LAR 30 mg. 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% vs 3% - $p < 0,001$).

O uso de Interferon- α tem atividade na estabilização do tumor neuroendócrino e no controle da síndrome carcinoide.¹⁶ 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 quimioterapia, os tumores neuroendócrinos 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.^{16, 26, 27}

Seguimento

Não há estudos definindo uma estratégia de seguimento para pacientes com doença inicial completamente ressecada. Seguindo as recomendações internacionais⁹, consideramos reavaliar com anamnese, exame físico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética 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 ressonância magnética 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 endoscopia digestiva alta semestralmente por 3 anos e, após, anualmente. O octreoscan ou o PET 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 tomografia computadorizada ou ressonância magnética a cada 3 a 6 meses.

REFERÊNCIAS

1. Rindi G, Kloppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
2. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762.
3. Sobin LG, M K; Witterkind, Ch, et al. . Gastric, Small & Large Intestinal Carcinoid Tumours (Well-differentiated Neuroendocrine Tumours and Well-differentiated Neuroendocrine Carcinomas). UICC: TNM classification of malignant tumors. 7th edition, 2009.
4. Kloppel G, Rindi G, Perren A et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595-597.
5. Liloyd RV OR, Klopple G, et al. . WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/ IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Vol 10 2017
6. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124.
7. Niederle B, Pape UF, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 125-138.
8. Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016; 103: 144-152.
9. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139-143.

10. Chen H, Hardacre JM, Uzar A et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187: 88-92; discussion 92-83.
11. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am Surg* 2002; 68: 667-671; discussion 671-662.
12. Soreide O, Berstad T, Bakka A et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111: 48-54.
13. Kennedy A, Bester L, Salem R et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 29-37.
14. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 973946.
15. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271-279.
16. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedicalscience* 2017; 11: 716.
17. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 23-28.
18. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47: 460-466.
19. de julho de 2017. NCCNPGiONTVhwnoppgpnpAe.
20. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C 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* 2009; 27: 4656-4663.

21. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224-233.

22. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C 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: 26-32.

23. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E 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* 2011; 378: 2005-2012.

24. Yao JC, Fazio N, Singh S 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* 2016; 387: 968-977.

25. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-135.

26. Strosberg J, Goldman J, Costa F, Pavel M. The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 239-247.

27. Ferrarotto R, Testa L, Riechelmann RP et al. Combination of Capecitabine and Oxaliplatin is an Effective Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Rare Tumors* 2013; 5: e35.