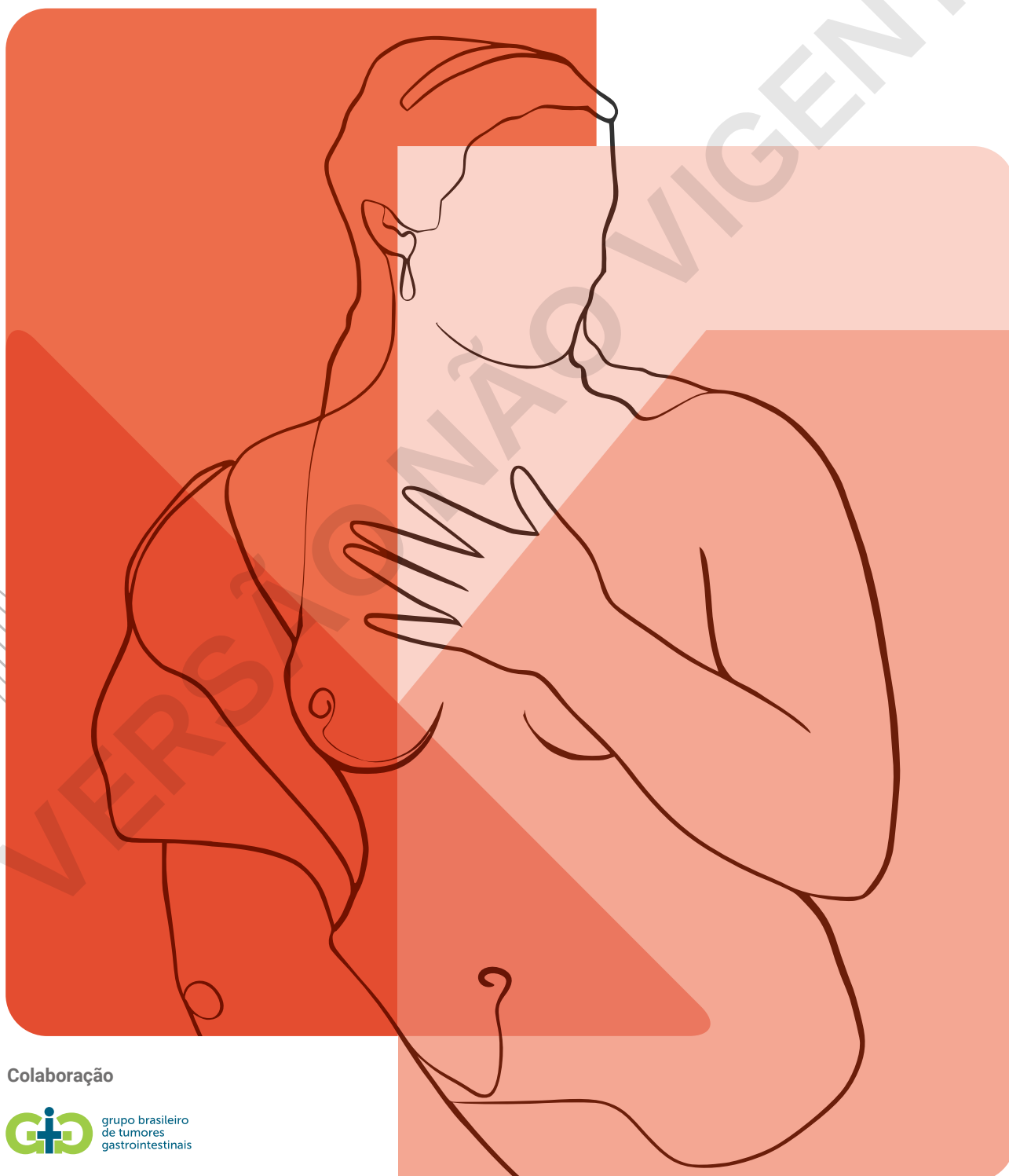


Diretrizes de tratamentos oncológicos

## Carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares



Colaboração



grupo brasileiro  
de tumores  
gastrointestinais

## Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

### AUTORES

#### Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais Alto SBOC

Dra. Maria Ignez Freitas Melro Braghioli

Dra. Aline Luiza Costa e Silva

Dr. Fabio Roberto Kater

Dr. Gabriel Prolla

Dra. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Dra. Luiza Dib Batista Bugiato Faria

Dr. Duilio Reis da Rocha Filho

#### Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

*Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares" DATA DE PUBLICAÇÃO 17/05/2025 PRESIDENTE Dra. Angélica Nogueira PRESIDENTE ELEITA Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE DE HONRA Dra. Anelisa Coutinho DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duilio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Vênus ao espelho" de Ticiano Vecellio, 1555) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284*

## Lista de abreviaturas

---

|        |                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| CGA    | Campos de grande aumento                                                          |
| CNE    | Carcinomas neuroendócrinos                                                        |
| Enets  | <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>                                      |
| FR     | Força de recomendação                                                             |
| MSI-H  | <i>Microsatellite instability-high</i><br>(alta instabilidade de microssatélites) |
| NE     | Nível de evidência                                                                |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                                                      |
| PET/CT | <i>Positron emission tomography/computed tomography</i>                           |
| QT     | Quimioterapia                                                                     |
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>                               |
| RM     | Ressonância magnética                                                             |
| RT     | Radioterapia                                                                      |
| SG     | Sobrevida global                                                                  |
| SLP    | Sobrevida livre de progressão                                                     |
| TC     | Tomografia computadorizada                                                        |
| TNE    | Tumor neuroendócrino                                                              |

# Introdução

A classificação 2010 da OMS definia como carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados:<sup>1</sup>

- 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 neuroendócrinas gastroenteropancreáticas:<sup>2</sup>

- 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.

Neste capítulo, abordaremos especificamente os carcinomas neuroendócrinos G3.

Em relação ao estadiamento, assim como utilizado para os carcinomas de pequenas células de pulmão, o PET/CT com FDG deve ser recomendado (se disponível), e não o PET/CT com Gálio-68.

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

## Tratamento

### Doença locorregional

QT baseada em platina concomitante à RT NE MODERADO/FR FORTE.

Considerar cirurgia com intenção curativa se procedimento de baixa morbidade e possibilidade de ressecção R0 NE MODERADO/FR FORTE.

Em caso de cirurgia primária, considerar QT adjuvante com ou sem RT NE BAIXO/FR FORTE.



#### Considerações e bases científicas para recomendações

Em virtude do alto índice proliferativo e extrapolando 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.<sup>3</sup>

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 platina com irinotecano

NE MODERADO/FR FORTE ;

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

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

Folfirinox NE BAIXO/FR FORTE ;<sup>4</sup>

Folfox (RP = 29%) NE BAIXO/FR FORTE ;<sup>5</sup>

Folfiri (RP = 31%) NE BAIXO/FR FORTE .<sup>6</sup>

### 2ª linha

QT citotóxica:

Folfiri (paciente que não receberam irinotecano previamente) NE BAIXO/FR FORTE ;

Temozolomida NE BAIXO/FR FORTE ;

Topotecano NE BAIXO/FR FORTE ;

Paclitaxel NE BAIXO/FR FORTE ;

Docetaxel NE BAIXO/FR FORTE ;

Gencitabina NE BAIXO/FR FORTE ;

Vinorelbina NE BAIXO/FR FORTE ;

Dacarbazina NE BAIXO/FR FORTE .

Imunoterapia:

Pembrolizumabe monoterapia para tumores MSI-H NE ALTO/FR FORTE .<sup>7-9</sup>



#### Considerações e bases científicas para recomendações

Devido à semelhança histológica, muitas vezes o tratamento é 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.<sup>5,6</sup> Substituições de cisplatina por carboplatina e de etoposídeo por irinotecano são alternativas eficientes.<sup>10,11</sup>

Os regimes de 2ª linha tendem a ser muito pouco efetivos, com taxas de resposta que raramente atingem 20%.<sup>12,13</sup> Drogas com atividade neste cenário incluem topotecano, paclitaxel, docetaxel, gencitabina, vinorelbina e dacarbazina.

No estudo de fase II randomizado Prodigie 41-Bevanec, pacientes com CNE gastroenteropancreáticos foram randomizados para tratamento de 2ª linha com Folfiril ou Folfiri e bevacizumabe após progressão a platina e etoposídeo. A sobrevida foi semelhante entre os grupos, porém de certa forma esse estudo confirma a eficácia do Folfiri, uma vez que 60% dos pacientes estavam vivos em 6 meses.<sup>14</sup>

Classicamente, uma das maiores séries já publicadas de carcinomas neuroendócrinos gastrointestinais avançados avaliou 305 casos de países nórdicos.<sup>15</sup> 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.<sup>15</sup>

No Enets de 2024 foram apresentados os dados do estudo Nordic NEC 2 que incluiu 698 pacientes com diagnóstico de NEC (N=511) e NET G3 (N=128). Nesse estudo, olhando especificamente para a população de NEC, 426 iniciaram tratamento de primeira linha, 83% receberam QT baseada em platina (carbo/cisplatina + etoposídeo). A SG foi de 7,4 meses com SLP na primeira linha de 6,1 meses. Não houve diferença na SG entre os grupos NEC com Ki67 maior ou menor que 55%.<sup>16</sup>

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.<sup>17</sup>

Em relação à imunoterapia, os dados da literatura mostram a sua eficácia nos tumores MSI-H. 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.<sup>18</sup> Necessita-se de um estudo de fase III para confirmar estes resultados. A aprovação agnóstica de pembrolizumabe em tumores MSI-H/dMMR está bem estabelecida. Existem também dados de estudos de fase II com outras combinações de imunoterapia com resultados variáveis.<sup>19</sup>

## 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 BAIXO/FR FORTE](#) ;

Cromogranina A sérica é expressa de maneira heterogênea e atualmente o seu uso não é indicado [NE BAIXO/FR FORTE](#) .<sup>20,21</sup>

## 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. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S, Rindi G. Digestive System Tumours. In: WHO Classification of Tumours. 5th edition. Vol 1. IARC, Lyon, 2019.
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. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11–9.
9. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1–10.
10. 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.
11. 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.

- 12.** 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.
- 13.** 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/>.
- 14.** Walter T, Lievre A, Coriat R, Malka D, Elhajbi F, Di Fiore F, et al. Bevacizumab plus FOLFIRI after failure of platinum-etoposide first-line chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine carcinoma (PRODIGE 41-BEVANEC): a randomised, multicentre, non-comparative, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):297–306.
- 15.** 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.
- 16.** Enets 2024. Characteristics and treatment outcome in a prospective cohort of 698 patients with high-grade digestive neuroendocrine neoplasms (NET G3 and NEC). 2024;epud ahead of print
- 17.** 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.
- 18.** 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.
- 19.** Al-Toubah T, Halfdanarson T, Gile J, Morse B, Sommerer K, Strosberg J. Efficacy of ipilimumab and nivolumab in patients with high-grade neuroendocrine neoplasms. *ESMO Open.* 2021 Dec 29;7(1):100364.
- 20.** 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.
- 21.** 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.

# É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

**Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!**

Acesse o site  
e associe-se:

