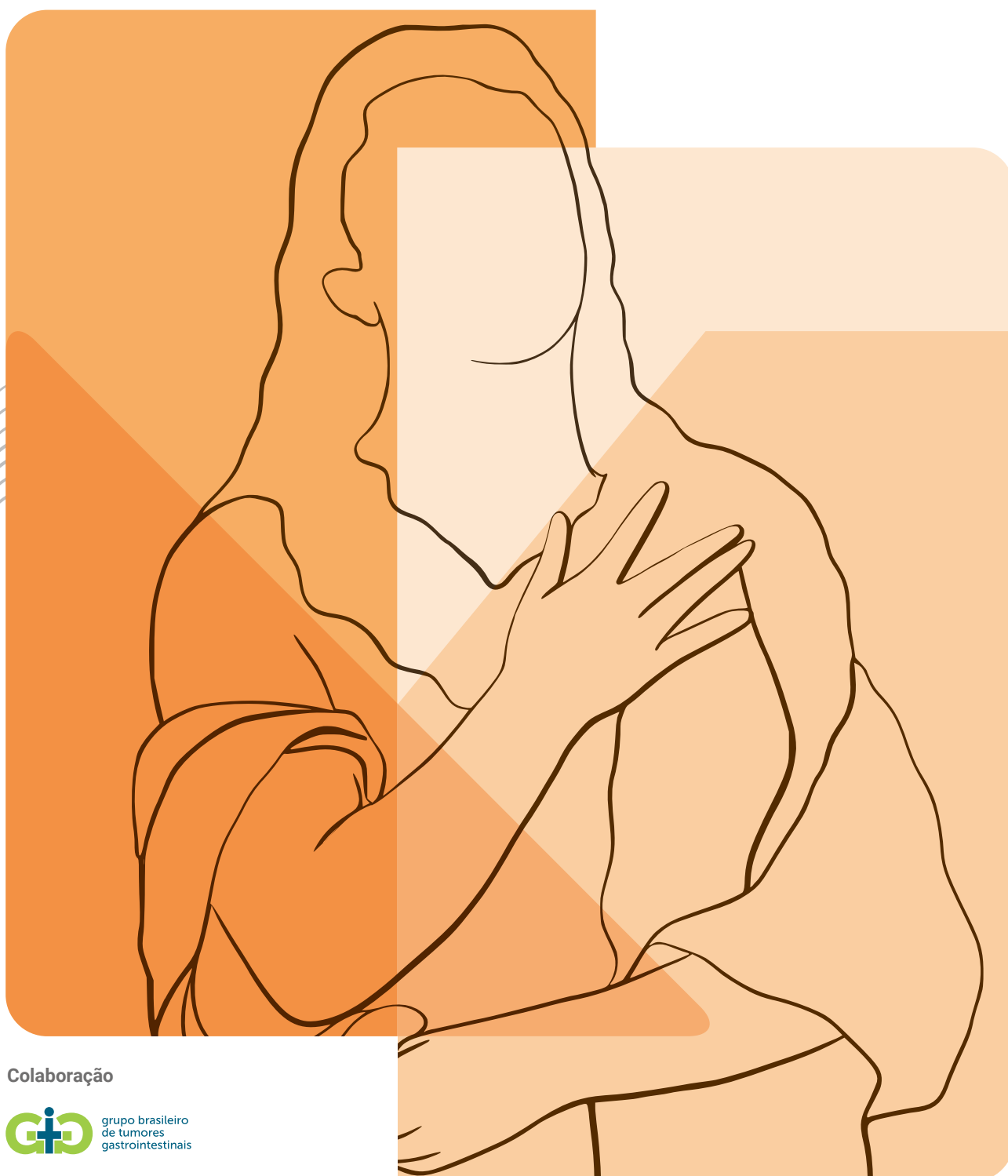


Diretrizes de tratamentos oncológicos

Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: gastrointestinal



Colaboração



grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de "tumores neuroendócrinos bem diferenciados: gastrointestinal". 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 Baixo SBOC

Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Dr. Diogo Bugano Diniz Gomes

Dra. Gabriela Freitas Chaves

Dra. Marina Acevedo Zarzar de Melo

Dr. Rui Weschenfelder

Dr. Vitor Fiorin de Vasconcelos

Dr. Fernando Meton de Alencar Camara Vieira

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: gastrointestinal" 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. Dullio 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 "Madalena Penitente" de Ticiano Vecellio, 1565) 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

5-HIAA	5-hidroxi-indol-acético
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
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TNE	Tumor neuroendócrino
USG	Ultrassonografia

Estadiamento¹

Tumor primário

Estômago e intestino delgado (jejuno/íleo)

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 1-2 cm
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 > 2 cm 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

Estádio	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

Estádio	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

Exames para estadiamento²

TNE gástrico tipo I

Sem necessidade estadiamento se lesões < 2 cm.

Outros TNE GI

- TC tórax e abdome total **NE ALTO/FR FORTE** ;
- PET/CT Gálio-68 **NE ALTO/FR FORTE** .

TNE intestino delgado ou de primário desconhecido

- Dosagem de 5-HIAA em urina 24h (mesmo sem sintomas - 15% podem ser assintomáticos);
- Se 5-HIAA acima do valor superior da normalidade: ecocardiograma para avaliar cardiopatia carcinoide.

Tratamento

Doença localizada

Ressecção cirúrgica do tumor primário **NE MODERADO/FR FORTE**.

Extensão da ressecção (de acordo com o sítio primário).

Estômago²

- Ressecção endoscópica: lesões < 2 cm com hipergastrinemia (tipos I e II e tipo III se < 1 cm).
- Ressecção cirúrgica ampla (local + antrectomia ou gastrectomia a depender das condições histológicas e invasão): lesões > 2 cm ou com margens comprometidas.
- Gastrectomia + linfadenectomia: tipo III > 1 cm (gastrina normal).³

Duodeno⁴

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

Intestino delgado⁵

- Enterectomia + linfadenectomia regional.

Apêndice⁶

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

Cólon⁷

- Colectomia + linfadenectomia.

Reto⁷

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

Não há indicação para tratamento adjuvante **NE MODERADO/FR FORTE**.

Doença metastática ressecável

Ressecção cirúrgica do tumor primário + metastasectomia (para tumores G1 e de comportamento indolente) **NE BAIXO/FR FORTE**.

Não há indicação para tratamento adjuvante após a ressecção completa das lesões **NE MUITO BAIXO/FR FRACA**.

A ressecção completa de metástases hepáticas deve ser reservada para tumores ressecáveis, com boa reserva hepática e após estadiamento com PET/CT Gálio-68 e RM de fígado com Primovist.⁶

Doença metastática irressecável com doença predominantemente hepática (tratamento locorregional)

Pacientes com tumores funcionantes devem receber tratamento com análogos de somatostatina e estarem com síndrome carcinoide controlada ANTES de qualquer procedimento de intervenção. Esta abordagem tem como objetivos tratar sintomas e prevenir crise carcinoide nos pacientes cujo TNE secreta serotonina **NE MODERADO/FR FORTE**.²

Citorredução cirúrgica: pacientes com tumores funcionantes e controle inadequado com terapia sistêmica ou terapias ablativas **NE BAIXO/FR FORTE**.

Terapia ablativa com embolização: considerar nos casos de metástases hepáticas sintomáticas **NE MODERADO/FR FORTE** ou assintomáticas em progressão **NE MODERADO/FR FORTE**.

Ablação por radiofrequência: pode ser considerada para paliação dos sintomas em tumores metastáticos para fígado inoperáveis e em progressão **NE MODERADO/FR FRACA** ou em complementação à cirurgia no manejo das lesões de difícil ressecabilidade **NE MODERADO/FR FRACA**.

Radioembolização com ítrio-90 (Y-90): pode ser utilizada - como exceção, por não estar aprovada na Anvisa para TNE - 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 BAIXO/FR FRACA**.

Transplante hepático: em casos selecionados (critérios descritos abaixo) **NE BAIXO/FR FRACA**.



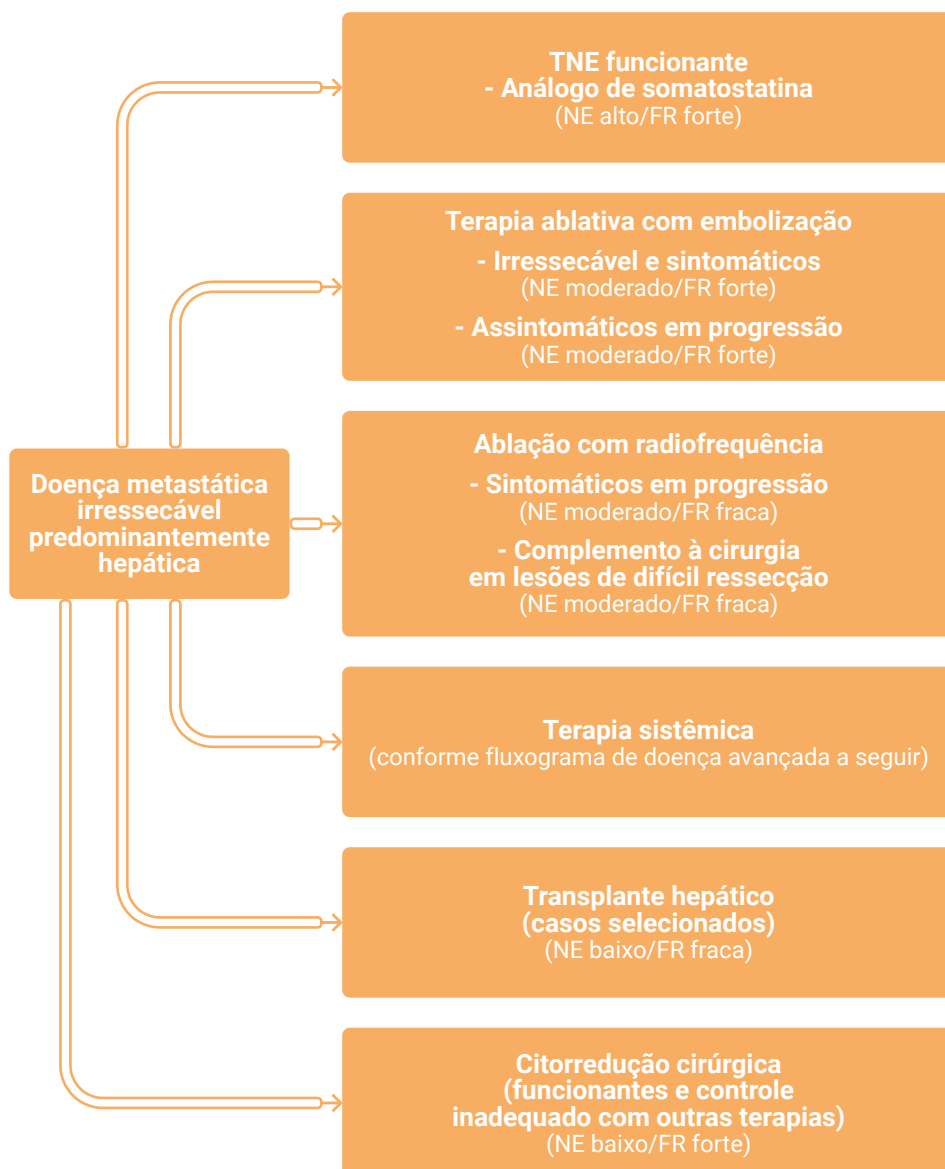
Considerações e bases científicas para recomendações

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 casos⁹, com alguns dados sugerindo que há ganho de SG.¹⁰

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.¹¹ Lembrando que pacientes com cardiopatia carcinoide tem contraindicação a terapias direcionadas ao fígado. A ablação por radiofrequência pode ser utilizada em pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis 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).¹² Apesar do pouco acesso da população, e por não ter aprovação da Anvisa para TNE, 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.^{12,13} Este tratamento deve ser reservado como tratamento de resgate para doença hepática progressiva nos casos que não apresentaram sucesso a terapia prévias locorregionais ou sistêmicas.¹⁴

O transplante hepático pode 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.^{12,14} Nestes casos selecionados e em mãos experientes, a literatura mostra uma taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 70%¹⁵, podendo chegar até 90% em algumas séries.¹⁶ Contudo, não está claro o papel curativo do transplante, visto que dados sobre sobrevida livre de recorrência são limitados.

Fluxograma para tratamento da doença metastática irresssecável com doença predominantemente hepática



Doença metastática irresssecável (tratamento sistêmico)

Observação com vigilância ativa **NE MODERADO/FR FRACA**.

Análogo da somatostatina (Octreotide LAR ou Lanreotide) para tumores funcionantes **NE ALTO/FR FORTE** ou não-funcionantes **NE ALTO/FR FORTE**.

Everolimo isolado em tumores não funcionantes **NE ALTO/FR FORTE**.

Everolimo em combinação com análogo da somatostatina para tumores funcionantes após progressão a outras terapias **NE MODERADO/FR FORTE**.

Radioisótopo Lutécio-177 após progressão com análogo da somatostatina (em combinação com análogo de somatostatina em tumores funcionantes) **NE ALTO/FR FORTE**.

Interferon **NE ALTO/FR FRACA**.

QT nos casos politratados ou sem outras opções de tratamento. Preferência para os esquemas de capecitabina combinada a oxaliplatina ou temozolamida **NE BAIXO/FR FRACA**.



Considerações e bases científicas para recomendações

Em pacientes assintomáticos bioquimicamente inertes (5-HIAA em urina 24 horas normal), tumores indolentes, de G1, é aceita a conduta expectante com seguimento clínico em intervalos curtos (3 a 6 meses) para monitorar o crescimento tumoral.^{14,17} 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 e mantido indefinidamente. O uso dos análogos da somatostatina (octreotide LAR 30 mg ou lanreotide 120 mg a cada 28 dias) como terapia antitumoral tem por base dois estudos de fase III controlados para placebo: Promid¹⁸ e Clarinet.¹⁹ 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=0,00072; Clarinet: SLP mediana não atingida *versus* 18 meses; HR 0,45; p<0,001), sem impacto na SG.²⁰

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*.²¹

O uso do everolimo 10 mg ao dia combinado com octreotide LAR 30 mg a cada 28 dias em TNEs G1 e G2 funcionantes foi avaliado pelo estudo Radiant-2²², 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-4²³ avaliou o uso do everolimo 10 mg 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.

O uso do everolimo está associado a toxicidade significativa em nosso meio, com evidência de infecções graves em até 20% dos casos com uso prolongado. Recomendamos que uma redução de dose para 5 mg/dia - que parece ser similar em eficácia - seja instituída já nos casos de eventos adversos de G2.²⁴

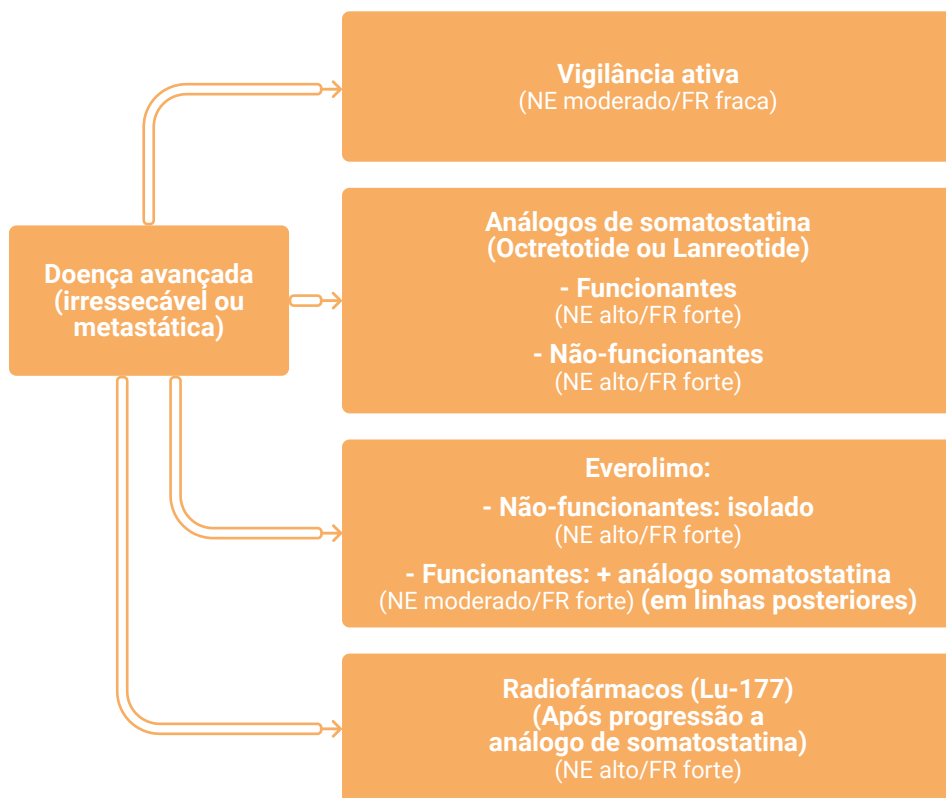
Apesar de ainda não aprovado no Brasil para TNEs, o lenvatinibe foi avaliado no estudo de fase II Talent, que incluiu 111 pacientes (56 dos quais tinham TNEs gastrointestinais) que haviam falhado a análogo de somatostatina ou droga alvo molecular. A taxa de resposta nos pacientes com TNEs gastrointestinais foi de 14,6%, com uma mediana de duração de resposta de 33,9 meses.²⁵ O cabozantinibe também demonstrou benefício nestes pacientes no estudo Cabinet, com SLP de 8,4 contra 3,9 meses (HR 0,38; IC 95% 0,25-0,59; p<0,001).²⁶ Assim como o lenvatinibe o cabozatinibe também não está aprovado pela Anvisa para esta indicação até o momento.

Estudo de fase III (Netter-1) 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.²⁷ 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 relevante.²⁸

O estudo de fase III Netter-2 randomizou 226 pacientes com TNE gastroenteropancreáticos bem diferenciados graus 2 e 3 para receberem 4 doses de Lutécio associadas a octreotide LAR 30 mg *versus* octreotide LAR 60 mg, em primeira linha. A mediana de SLP foi de 14,3 *versus* 8,5 meses, favorecendo a combinação (p<0,0001) e a taxa de resposta também foi maior para o tratamento com Lutécio (43 *versus* 9,3%; p<0,0001).²⁹

O uso de Interferon-α tem atividade na estabilização do TNE e no controle da síndrome carcinoide.¹⁴ 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.^{14,30,31}

Fluxograma para tratamento da doença avançada irresssecável ou metastática (1ª linha)



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. Riechelmann RP, Taboada RG, de Jesus VHF, Iglesia M, Trikalinos NA. Therapy Sequencing in Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023 May;43:e389278.
3. Lamberti G, Panzuto F, Pavel M, O'Toole D, Ambrosini V, Falconi M, et al. Gastric neuroendocrine neoplasms. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Apr 11;10(1):25.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruzsniowski 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.

- 12.** 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/>.
- 13.** 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.
- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** 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).
- 18.** 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.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** 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.

- 22.** 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.
- 23.** 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.
- 24.** Taboada RG, Brito AB, Silva AL, Weschenfelder RF, Riechelmann RP. The Efficacy of a Lower Dose of Everolimus in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2024 Nov 8;16(22):3773.
- 25.** 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.
- 26.** Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13;392(7):653–65.
- 27.** 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.
- 28.** 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.
- 29.** Singh S, Halperin DM, Myrehaug S et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE in newly diagnosed patients with advanced grade 2 and grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Primary analysis of the phase 3 randomized NETTER-2 study. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl3; LBA588) <https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3>
- 30.** 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.
- 31.** 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.

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:

