



CAPÍTULO 7

Neoplasias neuroendócrinas

*Aline Chaves Andrade
Fernanda Cesar Oliveira
Claudia Ottaiano Rodrigues Frota*

1. Introdução

Neoplasias neuroendócrinas (NNEs) são um grupo de tumores raros e heterogêneos que possuem diferenciação neuroendócrina. Podem se originar em qualquer órgão com manifestações e prognósticos diversos. As NNEs descritas neste capítulo são as gastroenteropancreáticas (NNEs GEP)^{1,2}.

As taxas de incidência de NNEs GEP estão aumentando constantemente na América do Norte, na Ásia e na Europa, embora esse aumento pareça ser maior na América do Norte. No Brasil, não é diferente, porém, as estatísticas brasileiras não separam os tumores por subtipo histológico e, sim, pelo órgão de origem, não havendo estimativas epidemiológicas para NNEs em nosso país. Por esse motivo, existe a necessidade de melhorar constantemente o conhecimento dessa doença^{1,2}.

Como classificar as NNEs:

- Grau
- Localização
- Origem embrionária (*foregut, midgut e hindgut*)
- Estadiamento (TNM de acordo com AJCC)
- Funcionalidade (tumores funcionantes *versus* não funcionantes)

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2019, é semelhante à antiga. Porém, uma nova categoria foi gerada: a de tumores neuroendócrinos (TNEs) bem diferenciados grau 3 (antes chamados de tumores carcinoides). Os pouco diferenciados são chamados hoje de carcinomas neuroendócrinos (CNEs). A distinção entre TNEs e CNEs com grandes células (CNEGC) e pequenas células (CNEPC) consiste em diferentes características morfológicas^{1,3}.

TNEs bem diferenciados de grau 3 (G3) possuem em um único tumor componentes de baixo e de alto graus. Tumores mistos, nos quais cada componente (neuroendócrino e não neuroendócrino) representa mais de 30% das células tumorais, são denominados MiNENs (*mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*). Antes, todos os TNEs G3 faziam parte de um mesmo grupo. Porém, como os TNEs G3 costumam ter Ki-67 abaixo de 55%, eles têm comportamento mais parecido com TNEs de grau 2 (G2). Já os CNEs costumam ter Ki-67 acima de 70%, com comportamento e alterações genéticas distintas⁴.

Tabela 1. Classificação das NNEs gastroenteropancreáticas de acordo com a OMS, 2019

Categorias	Diferenciação	Grau	Índice (por 10 CGA)	Ki-67, %
TNE G1	Bem diferenciado	Baixo	< 2	< 3
TNE G2	Bem diferenciado	Intermediário	2-20	3-20
TNE G3	Bem diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEPC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEGC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
MiNEM	Bem ou pobremente diferenciado	Variável	Variável	Variável

CGA = campos de grande aumento; TNE = tumor neuroendócrino; CNEPC = carcinoma neuroendócrino de pequenas células; CNEGC: carcinoma neuroendócrino de grandes células; MiNEM = *mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm*

Os TNEs GEP (TNE-GEPs) são subgrupados em TNE-GI (gastrointestinal) e TNE-P (pancreático) e possuem comportamento diferente de acordo com o sítio de origem. Os primários de cólon possuem prognóstico pior, enquanto os

primários de pâncreas respondem melhor à terapia citotóxica⁵. Pouco usada, ainda há a classificação embriológica, que inclui: os tumores de *foregut* (origem nos pulmões, esôfago, estômago, pâncreas, vesícula biliar e duodeno); tumores de *midgut* (encontrados no intestino delgado, apêndice e cólon direito) e tumores de *hindgut* (origem no cólon, exceto proximal, e reto)⁵. Para NNEs, usa-se pouco a classificação de American Joint Committee on Cancer (AJCC), que estadia tumores de acordo com o sítio de origem e possui valor prognóstico.

Os TNEs funcionais são definidos com base na presença de sintomas clínicos devido à quantidade de hormônio secretado pelo tumor. A síndrome carcinoide clássica é caracterizada por *flushing* cutâneo, diarreia e broncoespasmo. Aproximadamente 30% dos TNEs de intestino delgado com metástases hepáticas são funcionantes. Os TNEs pancreáticos funcionantes (secretores de hormônios) são classificados de acordo com o hormônio predominante que secretam e a síndrome clínica resultante, como, por exemplo: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma e somatostatina. A imuno-histoquímica não é critério definidor para a classificação do tumor. Por exemplo: se um tumor tem marcação para gastrina, mas não produz sintomas da síndrome de Zollinger-Ellison, não deve ser considerado um gastrinoma^{3,4}.

2. TNEs bem diferenciados

Tratamento cirúrgico da doença localizada

A ressecção cirúrgica com intenção curativa é o tratamento de escolha para os TNEs G1 e G2 localizados. Antes da abordagem cirúrgica, deve-se definir se o TNE é funcionante ou não funcionante. Caso existam sintomas relacionados a TNE funcionante, os mesmos devem ser manejados antes da cirurgia.

Diante do risco aumentado de acometimento linfonodal nos TNE-P maiores que 2cm, a duodenopancreatectomia ou pancreatectomia distal com linfadenectomia é recomendada. No caso de TNEs-P bem diferenciados não funcionantes e menores que 2cm, particularmente os G1, pode-se realizar acompanhamento em detrimento da abordagem cirúrgica imediata⁶.

Esses pacientes devem ser atenciosamente acompanhados com imagens a cada seis meses⁷. Em todos os TNEs-P funcionantes, a abordagem cirúrgica é indicada independentemente do tamanho ou do grau de diferenciação. A enucleação é uma alternativa em casos selecionados, em especial nos casos de TNEs-P funcionantes menores que 2cm, como os insulinomas.

Nos TNEs de origem em *midgut*, que incluem jejuno, íleo, apêndice, ceco e cólon ascendente, a ressecção do tumor primário deve ser associada à dissecação

linfonodal mesentérica sistemática (ao menos de oito linfonodos é desejável)⁸. Considerando o aspecto multifocal desses tumores, todo o intestino delgado deve ser avaliado por palpação no intraoperatório.

Os TNEs apendiculares geralmente são diagnosticados acidentalmente após apendicectomia. As indicações para hemicolectomia direita são baseadas principalmente em parâmetros, como tamanho do tumor, localização, invasão mesoapendicular e infiltração linfovascular⁸⁻¹¹. Tumores menores que 1cm são tratados com apendicectomia, desde que as margens sejam negativas. Tumores maiores que 2cm devem ser encaminhados para hemicolectomia direita.

Há divergência no tratamento dos tumores entre 1cm e 2cm. As diretrizes disponíveis são baseadas em evidências escassas, inferidas por estudos pequenos, retrospectivos e de instituição única, resultando por vezes em recomendações discordantes⁸⁻¹¹. Apesar de a maioria dos casos ter menos de 2cm de tamanho, uma proporção relativamente alta de casos é diagnosticada, mesmo quando incidental, como estágio pT3, devido à frequente ocorrência de invasão além da parede muscular¹².

Segundo estudo multicêntrico italiano, tamanho do tumor maior que 15mm, de grau 2 e com presença de infiltração linfovascular são fatores independentes associados às metástases nodais nos TNEs apendiculares. A presença de uma ou mais dessas características deve ser considerada uma indicação de radicalização oncológica. Embora esses resultados representem o maior estudo atualmente disponível, a validação prospectiva ainda é necessária¹³. Estudo retrospectivo recente, com seguimento de 13 anos, avaliou TNEs de apêndice entre 1cm e 2cm e concluiu que, apesar do achado de acometimento linfonodal em 20% dos pacientes submetidos à hemicolectomia direita, a sobrevida global foi semelhante entre os grupos submetidos à apendicectomia e à hemicolectomia direita¹⁴.

Nos pacientes com TNE em reto menores que 1cm e ressecados com margens livres acidentalmente em colonoscopia, nenhum tratamento adicional é recomendado^{11,15,16}. Nos casos de margem indeterminada em TNE G1, sugere-se apenas endoscopia de controle dentro de seis a 12 meses¹¹. Caso a ecoendoscopia revele tumores T1 ou menores que 1cm, a ressecção transanal ou endoscópica deve ser realizada^{11,15,16}. Nos tumores entre 1cm e 2cm confinados à mucosa e à submucosa, o tratamento deve ser individualizado, baseado na presença de fatores de risco, como invasão linfovascular e índice mitótico^{11,16,17}. Em todos os outros casos, é sugerida abordagem cirúrgica visando à ressecção do tumor primário com margens livres.

Tratamento adjuvante

Atualmente, não há evidência na literatura de benefício de tratamento sistêmico nos pacientes com TNE após abordagem cirúrgica com ressecção completa, tanto em casos de doença localizada como metastática.

Tratamento cirúrgico do tumor primário na doença metastática

Nos pacientes com doença metastática sintomática, a abordagem cirúrgica do tumor primário pode ser considerada. Principalmente nos pacientes com TNEs originários do *midgut* que apresentem risco de obstrução, essa estratégia deve ser avaliada, apesar de ainda não ser consensual o melhor momento para tal (preventiva antes dos sintomas ou terapêutica mediante sinais de complicações e sintomas locais)¹⁸.

Abordagem de lesões hepáticas no cenário metastático

Não há estudos que orientam o sequenciamento das diferentes abordagens das lesões metastáticas. Além de metástases linfonodais locorregionais, metástases hepáticas são comuns na história natural dos TNEs e são a causa predominante de mortalidade nesses pacientes. Portanto, abordagens sistêmicas e regionais, como ressecção hepática, radiofrequência ou ablação por micro-ondas, e embolização arterial hepática ou quimioembolização são frequentemente usadas para controlar a doença. Ultrassom intraoperatório deve ser realizado para estadiamento das lesões hepáticas¹⁰.

Doença ressecável

• Critérios oncológicos de ressecabilidade

Devemos avaliar a presença e a extensão da doença intra e extra-hepática. Pacientes portadores de doença extra-hepática limitada passível de ressecção cirúrgica ou com expectativas razoáveis de controle em longo prazo com demais terapias podem ser considerados para ressecção hepática.

Pacientes com progressão significativa de doença metastática (crescimento em mais de três metástases hepáticas existentes e/ou desenvolvimento de múltiplas novas lesões) durante o tratamento pré-operatório devem, idealmente, ter a ressecção cirúrgica adiada até alcançar o controle da doença com outros tratamentos¹⁹⁻²². A presença de carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado também costuma ser uma contraindicação à ressecção¹⁹⁻²².

• Critérios técnicos de ressecabilidade

O objetivo é alcançar margens negativas. Devemos manter pelo menos dois segmentos hepáticos contíguos e seus pedículos vasculares, e drenagem biliar e venosa. A manutenção do volume hepático remanescente adequado é de pelo menos 20% a 40%, na ausência de áreas potencialmente isquêmicas, e, principalmente, com função do fígado preservada²³.

Combinar terapias adicionais ao procedimento cirúrgico, como a associação de tratamento sistêmico ou local, embolização da veia porta e ablação por

radiofrequência, promove melhores resultados. Essa combinação leva à excisão hepática em lesões anteriormente ineleáveis, ou seja, aumenta a taxa de ressecabilidade, tanto por ablação por radiofrequência como por tratamentos sistêmicos neoadjuvantes. A técnica de embolização da veia porta promove hipertrofia do fígado contralateral, podendo, com isso, prevenir insuficiência hepática²⁴⁻²⁷.

Nos pacientes com TNE-P e doença metastática hepática exclusiva, a ressecção cirúrgica das metástases associada à ressecção do tumor primário trouxe sobrevida global (SG) em cinco anos acima de 40%, conforme reportado em metanálise²⁸.

• Transplante hepático

O transplante hepático pode ter potencial curativo nos TNEs bem diferenciados G1 e G2, especialmente nos pacientes com Ki-67 inferior a 10%, com doença estável nos últimos seis meses e ausência de metástases extra-hepáticas. A ressecção do tumor primário deve ocorrer antes do transplante^{8,29}.

Doença predominantemente hepática irresssecável

• Cirurgia

A cirurgia de citorredução é indicada para TNEs funcionais. O ideal é ressecar mais de 90% da área tumoral, embora um método preciso de avaliação desses 90% de *debulking* não exista. O objetivo é reduzir sintomas não controlados com terapias prévias, como terapia sistêmica e/ou locorregional. As séries mostram baixas taxas de recorrência da doença hepática em cinco anos em caso de doença indolente^{19-22,30}. Já a citorredução da doença metastática extra-hepática não é recomendada.

Para pacientes com síndrome carcinoide, o octreotídeo de ação rápida deve estar prontamente disponível durante qualquer procedimento cirúrgico para profilaxia de crise carcinoide, o que demanda envolvimento multidisciplinar, com participação dos anestesiológicos⁷.

• Ablação

As terapias ablativas podem ser usadas isoladamente (como tratamento primário para metástases hepáticas) ou como adjuvantes da ressecção cirúrgica para atingir cirurgia R0. A técnica de ablação mais comumente usada é a ablação por radiofrequência (RFA), mas outras modalidades, incluindo crioablação e ablação por micro-ondas, podem ser utilizadas.

As ablações podem ser realizadas por via percutânea, laparoscópica ou durante laparotomia, com menor morbidade que a ressecção hepática ou a embolização da artéria hepática. No entanto, como a zona de ablação é limitada, as técnicas ablativas podem ser aplicadas apenas em lesões menores (idealmente $\leq 3\text{cm}$)²⁰⁻²². Os melhores resultados podem ser alcançados em pacientes com até cinco nódulos²⁰⁻²².

A ablação por radiofrequência está associada a resposta sintomática e/ou radiológica em 70% a 80% dos pacientes com TNE, com taxa de sobrevida em cinco anos de 50%³¹.

• Embolização e quimioembolização

Tais técnicas se baseiam no princípio de que os tumores no fígado obtêm a maior parte de seu suprimento sanguíneo por meio da artéria hepática, enquanto os hepatócitos saudáveis obtêm a maior parte de seu suprimento sanguíneo pela veia porta. Em contraste com o hepatocarcinoma, a presença de doença extra-hepática não é uma contraindicação para embolização transarterial nos TNEs, especialmente para pacientes sintomáticos³².

As técnicas que envolvem embolização são: embolização transarterial (TAE), quimioembolização transarterial (TACE), DEB-TACE com esferas farmacológicas e radioembolização (TARE). Na falta de estudos controlados que comparem essas técnicas, considera-se qualquer das abordagens transarteriais como uma alternativa para controle de sintomas de pacientes com TNEs e doença hepática predominante que não são candidatos à ressecção cirúrgica.

Embora não existam estudos controlados comparando TAE *versus* TACE, prefere-se a TACE para TNEs pancreáticos, dada a sua maior sensibilidade à quimioterapia em comparação com tumores do intestino médio. Os quimioterápicos mais usados são doxorrubicina e cisplatina. Já para tumores de intestino médio (*midgut*), dá-se preferência para a TAE.

Os eventos adversos mais comuns pós-TAE e pós-TACE são: náuseas, vômitos, aumento das enzimas hepáticas, dor abdominal, febre e mielossupressão, se combinados com quimioterapia sistêmica. A febre pode persistir por até 30 dias, dependendo da extensão da necrose tumoral, também caracterizada como uma resposta inflamatória. Vale ressaltar que é permitido repetir tais procedimentos em caso de recidiva e quando inexistem contraindicações, tais como comprometimento hepático moderado, reconstrução prévia das vias biliares ou obstrução da veia porta^{33,34}.

A TARE é uma terapia transcaterter que usa ⁹⁰Yttrium (ítrio-90) como o radioisótopo emissor de radiação. O ítrio-90 libera radiação beta no tecido e oferece doses de 100Gy a 300Gy, o que não seria possível por meio de radioterapia externa, devido à toxicidade hepática²⁷.

Efeitos colaterais pós-TARE podem ocorrer em até 50% dos pacientes, sendo leves em sua maioria¹⁷. Efeitos colaterais graves, como hepatite, pancreatite, colecistite e pneumonite são raros (2% a 8% dos casos). A doença hepática induzida por radiação é ainda mais rara (< 1%)³³.

A TARE é indicada também para pacientes com recorrência de doença intra-hepática nos quais as opções cirúrgicas são limitadas devido à hepatectomia prévia. Os casos devem ser selecionados (TNEs G1 e G2) e com boa reserva

hepática^{33,35}, mas alguns estudos mostram até 50% de redução dos sintomas com essa técnica³⁶⁻⁴⁰.

Tratamento sistêmico dos TNE-GEPs

• Análogos de somatostatina

Nos pacientes com TNE bem diferenciado metastático ou avançado, a terapia sistêmica pode melhorar sintomas e ter ganho na sobrevida. No entanto, nem todos os pacientes necessitarão de imediato tratamento sistêmico ao diagnóstico. A observação vigilante é uma estratégia possível em pacientes com baixo volume de doença, G1, assintomáticos e que mantenham doença estável em exames seriados a cada três meses⁴¹.

O benefício do uso de análogos de somatostatinas (SSA) em TNE bem diferenciados com Ki-67 < 10% foi demonstrado em dois estudos de fase III. Nesses estudos, pacientes metastáticos inoperáveis portadores de TNEs funcionantes ou não funcionantes derivaram benefício do uso dessas medicações. No estudo PROMID, o uso de octreotida LAR foi comparado à observação em pacientes de TNE de *midgut* bem diferenciado, sem tratamento prévio, não ressecável, havendo redução no risco de progressão de 66%. O grupo que recebeu a medicação teve uma sobrevida livre de progressão (SLP) de 14,3 meses, comparada a apenas 6 meses no grupo sem a octreotida⁴². A atualização desse estudo não mostrou ganho em SG. Entre as justificativas aventadas para a ausência de ganho de SG, está o importante volume de pacientes que realizaram *crossover*⁴³.

Octreotida e lanreotida parecem ter eficácia similar. O estudo CLARINET avaliou o benefício de lanreotida em TNE-GEPs, demonstrando ganho em SLP (33 meses no grupo que recebeu a lanreotida)⁴⁴. A confirmação da presença de receptores de somatostatina-2 no tumor por estudo PET-CT-gálio-68 antes do início do tratamento com os SSA deve ser considerada, apesar de não ser mandatória⁷.

Os efeitos colaterais mais comuns dos SSA são náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, esteatorreia e hiperglicemia⁴²⁻⁴⁴. Colelitíase é uma importante complicação dessa classe medicamentosa, podendo ser considerada colecistectomia profilática em casos de cirurgia abdominal programada ou após ocorrência de colecistite.

• Terapia-alvo nos TNEs pancreáticos

Duas classes de terapia-alvo demonstraram benefício no tratamento dos TNE-P avançados ou metastáticos: os inibidores de tirosina quinase (TKIs) e os inibidores de mTOR. Os primeiros atuam bloqueando múltiplos receptores, como VEGFR, PDGFR e KIT, entre outros, com efeito antiangiogênico. São exemplos: sunitinibe, sorafenibe, surufatinibe, pazopanibe, cabozantinibe e lenvatinibe. Os inibidores do mTOR apresentam atividade antiproliferativa e antiangiogênica, sendo representados principalmente pelo everolimus.

Nos pacientes com TNE-P avançados, o everolimus foi avaliado no estudo RADIANT-3 e mostrou significativo ganho em SLP (11 meses *versus* 4,6 meses)⁴⁵. A SG foi maior no grupo utilizando o everolimus (44 meses *versus* 37,7 meses), quando comparado ao grupo de observação, mas não houve significância estatística, provavelmente em decorrência de *crossover*⁴⁶. O everolimus deve ser utilizado com precaução em pacientes com doença pulmonar prévia, dado o risco de doença intersticial pulmonar, e em pacientes com diabetes mal controlado, dado o risco de hiperglicemias.

Um estudo multicêntrico de fase III demonstrou ganho em SLP (11,4 meses *versus* 5,5 meses) com o uso de sunitinibe comparado ao placebo. A taxa de resposta (TR) objetiva foi de 9% no grupo de sunitinibe⁴⁷. Posteriormente, foram publicados os dados de mediana de SG (38,6 meses *versus* 29,1 meses), que não obtiveram diferença estatística, provavelmente também em decorrência do *crossover* entre os grupos. O surufatinibe também foi avaliado em estudo de fase III, mostrando ganho em SLP (10,9 meses *versus* 3,7 meses)⁴⁸. Outros TKIs demonstram benefício em estudos de fase II, como, por exemplo, o lenvatinibe, que atingiu TR de 44%⁴⁹.

Assim, ambas as classes medicamentosas são opções no tratamento dos TNE-P bem diferenciados em primeira linha ou em progressão de doença após SSA, devendo a escolha ser baseada em perfil de toxicidade. O sunitinibe tem como principais efeitos colaterais: neutropenia (12%), hipertensão arterial (10%) e síndrome mão-pé (6%); enquanto o everolimus comumente apresenta estomatite (7%), anemia (6%) e hiperglicemia (5%)^{46,47}. Em pacientes com insulinooma metastático, o everolimus deve ser utilizado preferencialmente⁴¹.

• Terapia-alvo nos TNEs não pancreáticos

Nos pacientes com TNEs não pancreáticos, o uso dos inibidores de mTOR foi estabelecido no estudo RADIANT-4. Nesse estudo, pacientes com TNEs gastrointestinais ou pulmonares não funcionantes foram randomizados para receber everolimus ou placebo. Os pacientes que receberam everolimus tiveram maior SLP (11 meses *versus* 4 meses). A segurança e a eficácia do everolimus em pacientes com síndrome carcinoide está pouco estabelecido, devendo seu uso ser associado aos SSA⁵⁰.

O uso de TKIs nos pacientes com TNEs não pancreáticos pode ser considerado. O surufatinibe foi avaliado em estudo de fase III, mostrando ganho em SLP (9,2 meses *versus* 3,8 meses), com 10% de TR⁵¹. Outros estudos de fase III, analisando o benefício de TKIs nesse cenário, estão em andamento. Essa medicação não está disponível no Brasil.

• Radioisótopos

O uso de terapia com peptídeos radiomarcados com 177-lutécio-dotatate está indicado nos pacientes com TNEs com expressão positiva do receptor de somatostatina no PET-CT-gálio-68 ou na cintilografia com análogo de somatostatina.

Uma série retrospectiva com mais de 500 pacientes incluindo TNEs pancreáticos e não pancreáticos evidenciou TR de 18%, com mediana de SLP de 33 meses⁵².

Recentemente publicado, um estudo comparou 177-lutécio-dotatate com sunitinibe em 84 pacientes com TNE-P avançado. A SLP de 12 meses foi duas vezes maior no grupo tratado com 177-lutécio-dotatate, além de ter apresentado perfil de toxicidade favorável. Apesar de não haver consenso sobre a sequência de tratamento, esse estudo favorece o uso mais precoce de 177-lutécio-dotatate quando comparado ao TKI nos pacientes com TNE-P⁵³.

O tratamento com 177-lutécio-dotatate é bem tolerado, com toxicidade aguda relacionada principalmente a sintomas gastrointestinais. Mielodisplasias, leucemias, insuficiência renal e hepática são toxicidades raras. São consideradas contraindicações a essa terapia: gestação, insuficiência renal grave ou moderada e baixa reserva de medula óssea⁵⁴.

• Quimioterapia paliativa

Os TNE-P G1 e G2 são razoavelmente responsivos à quimioterapia, apesar de seu uso não ter sido avaliado em estudos de fase III. Em especial nos pacientes que necessitam de resposta clínica, a quimioterapia é uma opção terapêutica eficaz, com TR de 40% nos protocolos baseados em capecitabina e temozolamida (CAPTEM)⁵⁵. Outras opções, como capecitabina e oxaliplatina (XELOX/CAPOX), FOLFOX, dacarbazina ou estreptozocina e suas associações com 5-fluorouracil, também são consideradas válidas⁵⁶⁻⁵⁸.

A deficiência da enzima MGMT (vista por imuno-histoquímica em metade dos TNE-P e ausentes nos TNEs não pancreáticos) parece ser preditora de resposta à quimioterapia. No entanto, sua solicitação não é recomendada de rotina^{7,8,55}.

Nos pacientes portadores de TNEs não pancreáticos, o papel da quimioterapia é mais limitado, podendo ser utilizada em linhas de tratamentos mais tardias quando os outros tratamentos disponíveis já foram usados, apesar de restrita evidência para o seu uso.

3. Carcinomas neuroendócrinos

Em geral, a maioria dos carcinomas neuroendócrinos (CNEs) gastroenteropancreáticos (GEP) são pouco diferenciados, de alto grau e têm uma história natural agressiva que é frequentemente caracterizada por metástases precoces e disseminadas. Os pacientes que apresentam doença locorregional podem ser curados por terapia agressiva. No entanto, muitos recaem, com prognóstico caracteristicamente reservado.

Os CNEs GEP são raros e têm um potencial maligno muito alto e com um prognóstico ruim. Mais comumente, os CNEs surgem no esôfago e no intestino

grosso. No entanto, eles podem ocorrer em praticamente qualquer porção do trato gastrointestinal⁵⁹. Os CNEs demonstram uma proliferação sólida “semelhante a uma folha” de células tumorais, com núcleos irregulares, altas características mitóticas e menos grânulos secretores citoplasmáticos.

Até 40% dos CNEs contêm elementos de histologia não neuroendócrina. Por definição, o componente neuroendócrino tem que exceder 30% para que o tumor seja chamado de CNE. Caso contrário, é classificado como carcinoma adenoneuroendócrino misto⁶⁰. Tumores neuroendócrinos G3 constituem uma entidade molecular e biologicamente distinta dos CNEs, sendo bem diferenciados e com um prognóstico que se assemelha mais a um TNE G2 do que a um CNE^{61,62}.

Infelizmente, mais de 50% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico, o que confere um prognóstico reservado⁶³. A sobrevida global mediana estimada é de 5 meses sem intervenções terapêuticas, mas pode ser estendida para 8 a 20 meses caso modalidades de tratamento sejam introduzidas^{64,65}.

Doença ressecável

A doença ressecável deve receber tratamento com cirurgia seguida de terapia adjuvante com quimioterapia, com ganho de SG baseado em estudos retrospectivos. A quimioterapia adjuvante com cisplatina ou carboplatina associada a etoposídeo ou irinotecano por quatro a seis ciclos pode ser considerada em pacientes com bom *performance status* após ressecção cirúrgica. A doença localmente avançada ou irressecável, porém não metastática, é usualmente submetida a tratamento definitivo com quimioterapia baseada em platina combinada com radioterapia^{66,67}.

Doença metastática

O tratamento recomendado são regimes de quimioterapia baseados em platina. Tanto cisplatina quanto carboplatina podem ser usadas, uma vez que os estudos não mostram diferenças relevantes entre as drogas. Tais medicações podem ser associadas ao irinotecano ou ao etoposídeo como primeira linha de tratamento paliativo. A combinação de platina e irinotecano pode levar a uma taxa de resposta de 50%. Quanto à resposta ao tratamento, os estudos são controversos quando associam Ki-67 alta à resposta à platina^{62,64,67}.

O mFOLFIRINOX é uma outra opção para tratamento de primeira linha. O 5-FU, o irinotecano e a oxaliplatina são drogas eficazes no tratamento do CNE GEP metastático. O regime triplo tem potencial, com taxa de resposta alta, e a perda de performance do paciente em segunda linha justifica o tratamento agressivo de primeira linha⁶⁸.

Referências

1. Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23(4):43.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
3. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S et al. Digestive system tumours. In: WHO Classification of Tumours – volume 1. 5ª ed. Lyon (França): IARC; 2019.
4. Cockburn A, Rege TA. Gastrointestinal neuroendocrine lesions. In: Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. 4ª ed. Alphen aan den Rijn (Países Baixos): Wolters Kluwer; 2017.
5. Popa O, Taban SM, Pantea S et al. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1179.
6. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017;104(1):34-41.
7. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecanermedicalsience*. 2017;11:716.
8. Pavel M, Öberg K, Falconi M et al; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-60.
9. Pape UF, Niederle B, Costa F et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.
10. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-66.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Neuroendocrine and adrenal tumors – version 1.2024. 20 jun 2024. [Internet] Acesso em: 15 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf>.
12. Volante M, Grillo F, Massa F et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica*. 2021;113(1):19-27.
13. Brighi N, La Rosa S, Rossi G et al. Morphological factors related to nodal metastases in neuroendocrine tumors of the appendix: a multicentric retrospective study. *Ann Surg*. 2020;271(3):527-33.
14. Nesti C, Bräutigam K, Benavent M et al. Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. *Lancet Oncol*. 2023;24(2):187-94.
15. Caplin M, Sundin A, Nilsson O et al; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88-97.
16. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139-43.
17. Chen T, Yao LQ, Xu MD et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):575-81.
18. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):183-9.
19. Hodul P, Malafa M, Choi J et al. The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Control*. 2006;13(1):61-71.
20. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO et al. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13893-8.
21. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery*. 2006;140(6):891-7.
22. Fairweather M, Swanson R, Wang J et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases: long-term outcomes and prognostic factors from a large prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2319-25.
23. Adams RB, Aloia TA, Loyer E et al; Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):91-103.
24. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3677-83.
25. Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(6):570-80.

26. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240(4):644-57.
27. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2007;142(6):526-31.
28. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):17-22.
29. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg.* 2013;257(5):807-15.
30. Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ et al. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery.* 2014;156(6):1369-76.
31. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol.* 2012;2012:973946.
32. Arrese D, McNally ME, Chokshi R et al. Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1114-20.
33. Kennedy A, Bester L, Salem R et al; NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37.
34. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172-86.
35. Devic Z, Rosenberg J, Braat AJ et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2014;55(9):1404-10.
36. Kennedy A, Bester L, Salem R et al; NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37.
37. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3129-36.
38. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases – a systematic review. *Surg Oncol.* 2012;21(4):299-308.
39. King J, Quinn R, Glenn DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2008;113(5):921-9.
40. Cao CQ, Yan TD, Bester L et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(4):537-43.
41. Zhang JY, Kunz PL. Making sense of a complex disease: a practical approach to managing neuroendocrine tumors. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(4):258-64.
42. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al; PROMID Study Group. 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(28):4656-63.
43. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C et al; PROMID Study Group. 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.
44. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
45. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23.
46. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3906-13.
47. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13.
48. Xu J, Shen L, Bai C et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1489-99.
49. Capdevila J, Fazio N, Lopez C 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;39(20):2304-12.
50. Yao JC, Fazio N, Singh S et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. 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(10022):968-77.
51. Xu J, Shen L, Zhou Z et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1500-12.

52. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of 177-lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
53. Baudin E, Walter TA, Beron A et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177-lutetium-octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: results of the OCLURANDOM trial. *Ann Oncol*. 2022;33(suppl.7):S410-S416.
54. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30.
55. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ et al. Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1359-69.
56. 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(3):e35.
57. Faure M, Niccoli P, Autret A et al. Systemic chemotherapy with FOLFOX in metastatic grade 1/2 neuroendocrine cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(1):44-8.
58. Müller C, Kreissl MC, Klose S et al. Long-term treatment with streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: Case series. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(4):e28610.
59. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS et al. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2730-9.
60. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D et al. Nothing But NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
61. Tang LH, Basturk O, Sue JJ et al. A practical approach to the classification of WHO grade 3 (g3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-202.
62. Walter T, Tougeron D, Baudin E et al. Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: the FFCD-GTE national cohort. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl.15):4095.
63. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(2):163-9.
64. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120(18):2814-23.
65. Shafqat H, Ali S, Salhab M et al. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(3):294-303.
66. Bezerra JE, Riechelmann RP, Hoff PM. Poorly differentiated neuroendocrine tumors. *Neuroendocrine Tumour*. 2011. pp.157-76.
67. Ramella Munhoz R, Mendonça Rego JF, Celis Ferrari AR et al. Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e39.
68. Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E et al. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46(2):166-9.