

CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS

Pouco diferenciados
extrapulmonares

RUI WESCHENFELDER

Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre



Introdução

A classificação 2010 da Organização Mundial da Saúde (OMS) define como carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados:ⁱ

- a) carcinomas neuroendócrinos grau 3* de pequenas células;
- b) carcinomas neuroendócrinos grau 3 de grandes células.

Em 2017 a OMS atualizou a classificação para TNE pancreáticos, subdividindo o grau 3 em dois subgrupos distintos, tendo em vista a heterogeneidade prognóstica e molecular dos carcinomas (CNE) e dos tumores neuroendócrinos.² Desta forma, tumores pancreáticos grau 3 são divididos em:

- a) tumor neuroendócrino bem diferenciado grau 3: > 20 mitoses por campo ou ki-67 > 20%.
- b) carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (células pequenas ou grandes) grau 3: > 20 mitoses por campo ou ki-67 > 20%.

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

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

ⁱ % de 2.000 células tumorais nas áreas de maior intensidade.

ⁱⁱ 10 CGA: campos de grande aumento = 2 mm². Mínimo de 40 campos (com aumento de 40x) avaliados nas áreas com maior densidade de células com índice mitótico alto.

Abordagem terapêutica

Doença metastática

Recomendação terapêutica: quimioterapia combinada de platina com etoposida ou irinotecano. (NE2 GRB) Cisplatina e carboplatina são equivalentes. Drogas com atividade em segunda linha incluem: temozolomida, topotecano, paclitaxel, docetaxel, gencitabina, vinorelbina e dacarbazina. (NE4 GRB)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: devido a semelhança histológica, o tratamento é muitas vezes, extrapolado daquele utilizado em carcinoma de pequenas células de pulmão, com esquemas baseados em platinas. O tratamento de primeira linha com cisplatina e etoposida é baseado em 2 estudos que demonstraram taxas de resposta de 67% e 42% e medianas de sobrevida de 19 e 15 meses.^{6,7} A duração de resposta é de 4 ciclos. Substituições de cisplatina por carboplatina e de etoposida por irinotecano são alternativas eficientes.^{8,9} Os regimes de segunda linha tendem a ser muito pouco efetivos, com taxas de resposta que raramente atingem 20%.^{10,11} Drogas com atividade neste cenário incluem topotecano, paclitaxel, docetaxel, gencitabina, vinorelbina e dacarbazina.

Recentemente, a maior série já publicada de carcinomas neuroendócrinos gastrointestinais avançados avaliou 305 casos de países nórdicos.⁵ Nesta série, pacientes com tumores com ki-67 < 55% tiveram 15% de resposta à quimioterapia baseada em platina, versus 42% se ki-67 > 55% ($p < 0,001$), por avaliação 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 ki-67 > 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.⁵

Estudo de segunda linha após progressão à platina mostrou 33% de resposta com temozolomida isolada ou em combinação, sendo que pacientes com ki-67 < 60% obtiveram melhores respostas.¹²

Apesar de não estar claro qual o ponto de corte para definir o subgrupo de pacientes com carcinomas neuroendócrinos de melhor prognóstico, é válido considerar uma abordagem distinta para pacientes com ki-67 < 50-60%.

Doença locorregional

Recomendação terapêutica: quimioterapia baseada em platina concomitante à radioterapia. Considerar ressecção se procedimento de baixa morbidade. Em caso de cirurgia primária, considerar quimioterapia adjuvante com ou sem radioterapia. (NE4 GRC)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: em virtude do alto índice proliferativo e dos dados sobre tratamento do carcinoma de pequenas células de pulmão, terapias combinadas envolvendo quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia parecem ser a melhor alternativa para sobrevida de longo prazo.¹³

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

Orientações para 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 60-90 dias é desejável. (NE4 GRB)

Cromogranina A sérica é expressa de maneira heterogênea, podendo ser útil em primários gastrointestinais e pancreáticos, nos quais a positividade chega a 45%. 5,12. (NE4 GRC)

REFERÊNCIAS

1. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.
2. Kluppel G. Apresentação oral. European Society of Neuroendocrine Tumors, Barcelona, 2017.
3. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-94.
4. 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* 26(18):3063-3072, 2008.
5. Sorbye H, Welin S, Langer SW 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* 24(1):152-60, 2013.
6. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68(2):227-232, 1991.
7. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 81(8):1351-1355, 1999.

8. Kulke MH, Wu B, Ryan DP et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci* 51(6):1033-1038, 2006.
9. Ramella Munhoz R, de Mendonça Rego JF, de Celis Ferrari AR et al. Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Rare Tumors* 2013; 5:e39.
10. Brenner B, Shah MA, Gonen M, et al. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 90(9):1720-1726, 2004.
11. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma: a retrospective single-center study. *Cancer* 110(5):1068-1076, 2007.
12. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly-differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 11:4617-4622, 2011.
13. Smith J, Reidy-Lagunes D. The management of extrapulmonary poorly differentiated (high-grade) neuroendocrine carcinomas. *Semin Oncol* 40(1):100-8. 2013.
14. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 17:2427-2443, 2010