



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**Uma revisão sistemática sobre estratégias terapêuticas em
Tumores Neuroendócrinos de grau 3
gastroenteropancreáticos**

Mauro Daniel Spina Donadio

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente

Donadio, Mauro Daniel Spina.

Uma revisão sistemática sobre estratégias terapêuticas em Tumores Neuroendócrinos de grau 3 gastroenteropancreáticos. / Mauro Daniel Spina Donadio. São Paulo, 2024.

22f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann.

1. grau 3, 2. gastroenteropancreático, 3. tumor neuroendócrino

CDU 616

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2779

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Mauro Daniel Spina Donadio

Título: Uma revisão sistemática sobre estratégias terapêuticas em Tumores Neuroendócrinos de grau 3 gastroenteropancreáticos

Aprovado em: 22/11/2024

Banca Examinadora

Orientadora: Dra. Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Gabriel Prolla

Instituição: PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Membro da banca: Dra. Nora Forones

Instituição: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo

Membro da banca: Dr. Heber Salvador De Castro Ribeiro

Instituição: Fundação Antônio Prudente

DEDICATÓRIA

A Caroliny, Catarina e Cecília, claro, meus amores: perdão pela irreparável ausência.

AGRADECIMENTOS

Aos doutores Felipe Gaia e Daniel Bulzico, pela valiosa contribuição na qualificação.

Ao doutor Ângelo Brito pela colaboração.

RESUMO

Donadio, MDS. **Uma revisão sistemática sobre estratégias terapêuticas em Tumores Neuroendócrinos de grau 3 gastroenteropancreáticos.** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: A atual classificação das neoplasias neuroendócrinas gastroenteropancreáticas (GEP) atendeu a demanda observada por diferentes prognósticos entre os tumores neuroendócrinos (TNE) de grau 3 (G3), descrito recentemente e caracterizado por tumores bem diferenciados, e carcinomas neuroendócrinos, descritos como tumores pouco diferenciados, levando à necessidade de recomendações de tratamento para os TNE G3.

Objetivo: O objetivo do trabalho foi descrever os tratamentos utilizados para TNE G3 GEP e seus desfechos, além das características epidemiológicas, anatomopatológicas e dos exames funcionais. **Métodos:** Pesquisamos sistematicamente bases de dados de literatura médica para estudos sobre TNE G3 GEP. Foram excluídos estudos que não discriminaram os dados do TNE G3. Os dados foram tabulados e descritos, e foi realizada uma análise de qualidade dos artigos. **Resultados:** Foram encontrados 23 estudos publicados e seis resumos; 89,7% dos estudos foram retrospectivos e o número mediano de pacientes por estudo foi de 15. Menos de 80% realizou revisão anatomopatológica. Entre 761 pacientes com TNE G3, a maioria era do sexo masculino e com mais de 60 anos, e exames de imagem funcional os testes foram positivos em mais de 80% dos casos. Para doença localizada não há evidências para apoiar a terapia neoadjuvante ou adjuvante. Para doença avançada, capecitabina e temozolomida parecem ser a opção mais eficaz. Nenhum estudo preencheu todos os critérios de qualidade analisados. **Conclusão:** Há uma predominância do sexo masculino e sexta década de vida nos pacientes com TNE G3 GEP. Existe carência de dados anátomos-patológicos e moleculares, o que torna urgente a necessidade de sistematizar revisão anatomopatológica. A elevada positividade para PET-Ga68 e PET-FDG sugere que ambos deveriam ser realizados rotineiramente. Doença localizada deve ser tratada com ressecção R0 somente. O tratamento sistêmico quimioterápico com agentes alquilantes parece fornecer resultados mais robustos e terapia com radioisótopos pode fornecer bons resultados para paciente com Ki-67 mais baixo. São necessários estudos de melhor qualidade para guiar as tomadas de decisões terapêuticas.

palavras-chave: grau 3, gastroenteropancreático, tumor neuroendócrino

ABSTRACT

Donadio, MDS. **A systematic review of therapeutic strategies in gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors.** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: The current classification of gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine neoplasms met the demand observed for different prognoses between grade 3 (G3) neuroendocrine tumors (NET), recently described and characterized by well-differentiated tumors, and neuroendocrine carcinomas, described as poorly differentiated tumors. differentiated. leading to the need for treatment recommendations for G3 NETs. **Objective:** The objective of the study was to describe the treatments used for G3 GEP NET and its outcomes, in addition to the epidemiological, anatomopathological characteristics and functional exams. **Methods:** We systematically searched medical literature databases for studies on G3 GEP NET. Studies that did not discriminate G3 NET data were excluded. The data were tabulated and described, and a quality analysis of the articles was carried out. **Results:** 23 published studies and six abstracts were found; 89.7% of the studies were retrospective and the median number of patients per study was 15. Less than 80% underwent anatomopathological review. Among 761 patients with G3 NET, the majority were male and over 60 years old, and functional imaging tests were positive in more than 80% of cases. For localized disease there is no evidence to support neoadjuvant or adjuvant therapy. For advanced disease, capecitabine and temozolomide appear to be the most effective option. No study met all the quality criteria analyzed. **Conclusion:** There is a predominance of males and sixth decade of life in patients with G3 GEP NET. There is a lack of anatomopathological and molecular data, which makes the need to systematize anatomopathological review urgent. The high positivity for PET-Ga68 and PET-FDG suggests that both should be performed routinely. Localized disease should be treated with R0 resection only. Systemic chemotherapy treatment with alkylating agents appears to provide more robust results and radioisotope therapy can provide good results for patients with lower Ki-67. Better quality studies are needed to guide therapeutic decision-making.

keywords: grade 3, gastroenteropancreatic, neuroendocrine tumor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Algoritmo de busca e elegibilidade dos estudos.....	6
--	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características dos 29 estudos selecionados.....	8
Tabela 2 Resultados dos testes funcionais (PET-Ga68 e PET-FDG)	9
Tabela 3 Características imuno-histoquímicas e moleculares.....	9
Tabela 4 Resultados de ressecção para doença localizada.....	11
Tabela 5 Resultados dos regimes baseados em platina e CAPTEM para doença avançada.....	11
Tabela 6 Resultados de outras terapias para doença avançada.....	12

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

NNE	Neoplasias neuroendócrinas
GEP	Gastroenteropancreático
TNE	Tumores neuroendócrinos
CNE	Carcinomas neuroendócrinos
G	Grau
SG	Sobrevida global
OMS	Organização Mundial da Saúde
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
NANETS	Sociedade de Tumor Neuroendócrino Norte-americano
ENETS	Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos
ECOG	Grupo Cooperativo de Oncologia
PET	Tomografia com emissão de pósitrons
Ga	Gálio-68
FDG	18F-flúor-desoxi-2-glicose
SLD	Sobrevida livre de doença
TR	Taxa de resposta
TCD	Taxa de controle da doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
STROBE	Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia
N	Número
CAPTEM	Capecitabina e temozolomida
FOLFOX	Ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina
SSA	Análogo da somatostatina
PRRT	Terapia com radionuclídeos receptores de peptídeos
MGMT	O-6-metilguanina-DNA metiltransferase
RECIST	Critério de avaliação de resposta em tumores sólidos
IC	Intervalo de confiança
VP	Etoposídeo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO.....	2
2.1	Objetivo primário.....	2
2.2	Objetivos secundários.....	2
3	METODOLOGIA.....	3
3.1	CrITÉrios de pesquisa e seleção	3
3.2	Extração de dados.....	4
3.3	Avaliação de qualidade.....	5
3.4	Análise e síntese.....	5
4	RESULTADOS.....	6
4.1	Resultados da estratégia de busca.....	6
4.2	Características dos estudos elegíveis.....	7
4.3	Características clínicas e patológicas dos pacientes.....	7
4.4	Definições e avaliação de resultados.....	9
4.5	Tratamentos e resultados.....	10
4.5.1	Doença localizada.....	10
4.5.2	Doença avançada/metastática.....	11
5	DISCUSSÃO.....	13
6	CONCLUSÃO.....	17
7	REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias neuroendócrinas (NNE) são neoplasias heterogêneas e as de origem gastroenteropancreática (GEP) podem ser subdivididas em tumores neuroendócrinos (TNE) e carcinomas neuroendócrinos (CNE). Os TNE têm uma morfologia bem diferenciada e são subclassificados como grau 1 (Ki-67<3%), grau 2 (Ki-67: 3–20%), ou grau 3 (G3; Ki-67>20%). Os CNEs têm uma morfologia pouco diferenciada e são compostos por células pequenas ou grandes.^{1,2} Enquanto o valor médio do índice Ki-67 para TNE G3 é de aproximadamente 35%, geralmente é 70% ou superior para CNE.³ TNE e CNE ocorrendo no mesmo órgão são molecularmente diferentes, fato que reforça esta subclassificação.⁴ TNE G3 pancreáticos são molecularmente semelhantes aos TNE G2, com 44% e 25–36% abrigando mutações somáticas patogênicas de *MEN1* e *DAXX/ATRX*, respectivamente.⁵ Em contraste, os CNEs pancreáticos frequentemente apresentam mutações em *TP53*, *RBI* e *SMAD4*, assemelhando-se ao seu homólogo adenocarcinoma.^{6,7}

Pacientes com TNE G3 metastático têm maior sobrevida global (SG) do que aqueles com CNE avançado (32–40 versus 11–12 meses), com prognóstico semelhante aos de TNE G2.^{5,8} Portanto, o tratamento administrado aos pacientes com TNE G3 geralmente é extrapolado a partir de tratamentos usados para TNE G2. Como a classificação de TNE G3 só foi publicada em 2017² e 2019⁹, este subgrupo não foi examinado em muitos estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos. A incidência de TNE G3, assim, é provavelmente subestimada, embora retrospectivamente estudos relataram frequências entre 9% e 16%, com tumores primários localizados principalmente no pâncreas, estômago ou cólon.³

Em um estudo realizado pelo nosso grupo, 23% dos casos diagnosticados inicialmente como CNE foram reclassificados como TNE G3 após revisão patológica baseada na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017.¹⁰ Consequentemente, os tratamentos para pacientes com TNE G3 ainda não foram bem estabelecidos, e esta população foi excluída da maioria dos estudos clínicos.

Para descrever o conhecimento atual sobre o TNE G3, realizamos uma revisão sistemática sobre epidemiologia, diagnóstico, aspectos moleculares e tratamentos para pacientes com TNE G3 GEP.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever os tratamentos utilizados para TNE G3 gastroenteropancreáticos e seus resultados em termos de taxa de resposta (TR), taxa de controle de doença (TCD), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever características epidemiológicas, anatomopatológicas, imuno-histoquímicas, moleculares e características dos exames funcionais.

3 METODOLOGIA

Realizamos uma revisão sistemática de estudos publicados em revistas científicas ou apresentados na forma de resumos que relataram pacientes com diagnóstico de TNE G3 originários do sítio GEP compreendendo o período de 2017, quando a classificação patológica da OMS subtipo pancreático foi publicado ⁴, até o final de setembro de 2022.

3.1 Critérios de pesquisa e seleção

A busca pelas publicações completas foi realizada usando os bancos de dados Cochrane, PubMed e EMBASE. Não foram impostas restrições de idioma. Complementamos a busca com resumos e apresentações em reuniões da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), Sociedade de Tumor Neuroendócrino Norte-americano (NANETS) e Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (ENETS).

Primeiro, foram buscadas revisões sistemáticas no banco de dados Cochrane. Para o PubMed, a busca foi realizada usando os seguintes descritores MeSH: ‘neuroendocrine tumors’ OR ‘neuroendocrine neoplasms’ AND ‘grade 3’ OR ‘high grade’, limitando a pesquisa de janeiro de 2017 a setembro de 2022. No banco EMBASE, foram usados os termos ‘gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor’ OR ‘gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms’ AND ‘grade 3’ OR ‘high grade’, durante o mesmo período mencionado acima. Para ASCO, ESMO, ENETS e NANETS, foram usadas as palavras ‘neuroendocrine tumors’ OR ‘neuroendocrine neoplasms’ AND ‘grade 3’ OR ‘high grade’ localizadas no corpo do resumo e/ou título dos estudos.

Os estudos foram considerados elegíveis se atendessem aos seguintes critérios de inclusão: estudo retrospectivo ou prospectivo ou séries de casos (contendo pelo menos cinco casos); estudos em humanos; estudos clínicos que descrevessem características clínicas, epidemiológicas e moleculares ou tratamentos administrados e seus respectivos desfechos em pacientes com TNE G3 de origem GEP (incluindo NNE de origem desconhecida com metástases predominantemente abdominais). Estudos sobre NNE da mama, pulmão, próstata, tireóide, rim, cabeça e pescoço, trato urinário, útero, mediastino, órbita ou cervical, e Merkel foram excluídos. Estudos que não discriminaram dados de TNE G3 ou estudos não originais, como revisões, editoriais, estudos pré-clínicos ou pediátricos, e ensaios em andamento,

também foram excluídos. Para relatos de casos, foram excluídos aqueles com menos de cinco pacientes, exceto se fossem cientificamente relevantes para os propósitos de tratamento ou diagnóstico.

Publicações duplicadas foram removidas; publicações relevantes listadas nas referências dos artigos e não apontadas pela pesquisa primária foram incluídas. Se um resumo resultou em uma publicação completa, esta última foi selecionada.

Para perspectivas futuras sobre tratamentos, foram pesquisados no ClinicalTrials.gov os estudos atualmente em recrutamento ou prestes a iniciar o recrutamento de pacientes com TNE G3 e NNE que descreveram G3 ou alto grau como critério de inclusão.

3.2 Extração de dados

Em cada estudo elegível, as informações sobre as seguintes variáveis foram coletadas por dois investigadores independentes: nome do estudo; nome da revista/conferência e ano de publicação; tipo de publicação (resumo ou artigo); desenho de estudo; objetivo do estudo de acordo com a descrição do resumo ou título de cada estudo (epidemiológico, quando apenas características foram descritas; diagnóstico, quando o estudo avaliou aspectos patológicos e/ou moleculares apenas; prognóstico, quando houve associações entre características tumorais e/ou clínicas e desfechos de sobrevida; ou tratamento, quando os resultados das terapias foram descritos); tamanho da amostra; composição amostral de TNE G3; gênero; idade; síndrome genética conhecida; status performance de acordo com Grupo Cooperativo de Oncologia (ECOG); testes funcionais [tomografia com emissão de pósitrons de gálio-68 (PET Ga-68) DOTATATE, DOTATOC ou DOTANOC, ou Octreoscan e 18F-flúor-desoxi-2-glicose (PET-FDG)]; localização primária; classificação da OMS usada (2017 ou 2019); revisão patológica; índice Ki-67; avaliação imuno-histoquímica ou molecular de marcadores, incluindo p53/Rb, *DAXX/ATRX* e *MEN1*; estágio; tratamentos (cirurgia, curativo ou paliativo tratamentos sistêmicos); e tempo de acompanhamento.

As variáveis de interesse para estudos que relataram tratamento foram sobrevida livre de doença (SLD), taxa de resposta (TR), taxa de controle da doença (TCD), sobrevida livre de progressão (SLP), tempo até falha do tratamento e SG (taxas medianas e anuais). Foram coletados os relacionados apenas a pacientes com TNE G3; caso contrário, eles eram considerados como não relatados. Para alguns estudos que forneceram curvas de sobrevida

apenas, o software de digitalização DigitizeIt 2.5.9 (disponível em <https://www.digitizeit.xyz>) foi usado para extrair valores não relatados.

3.3 Avaliação de qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi feita aplicando o formulário do Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).¹¹ O formulário STROBE é composto por 22 itens considerados essenciais para um bom relatório de estudo. Os itens avaliam o título e resumo do artigo (Item 1), Introdução (Itens 2 e 3), Métodos (Itens 4–12), Resultados (Itens 13–17), Discussão (Itens 18–21) e outras informações (Item 22, sobre financiamento). Para cada estudo selecionado foi atribuído um ponto para cada item, e uma pontuação final foi produzida por somando todos os pontos. Os estudos foram classificados de 0 a 22 pontos, com pontuações mais altas refletindo maior qualidade metodológica. A avaliação STROBE se aplica a publicações completas, mas não a resumos. Portanto, esta avaliação de qualidade foi aplicada exclusivamente para os estudos publicados.

Dois investigadores (MDSD e ABCB) realizaram a busca dos estudos de forma independente, coletaram os dados, e aplicaram o formulário STROBE. Um terceiro investigador (RPR) foi consultado quando ocorria divergência; e um consenso foi alcançado para todos os dados.

3.4 Análise e síntese

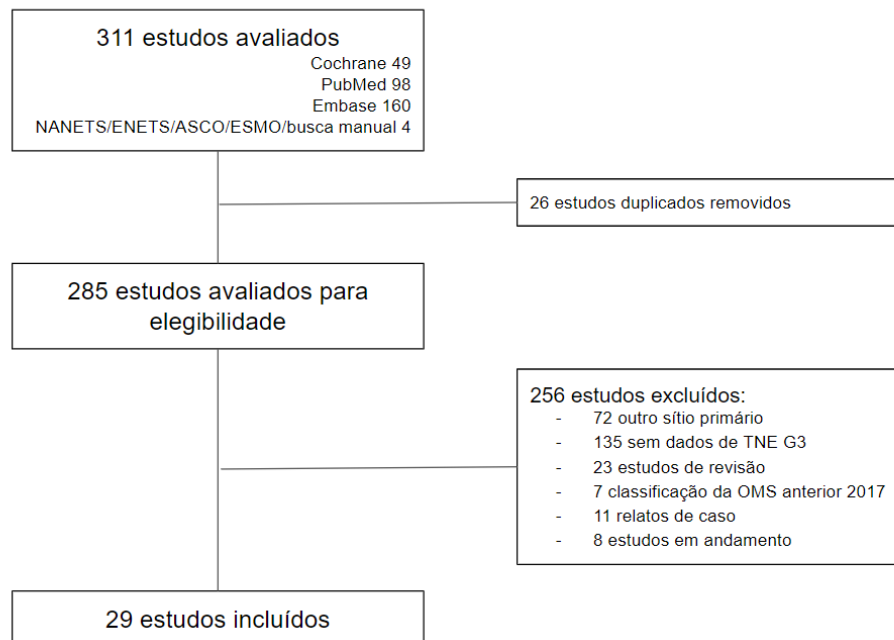
As informações coletadas foram inseridas em um formulário de coleta estruturado. Por fim, para síntese quantitativa, os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão do software 24.0. (IBM)

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da estratégia de busca

A busca resultou em 311 estudos, dos quais 26 registros duplicados foram removidos. Dos 285 restantes, 256 foram excluídos. (Figura 1) Ao todo, 29 estudos atenderam aos critérios de inclusão pré-definidos, totalizando 2.955 pacientes com TNE, dos quais 25,8% (761 pacientes) tinham TNE G3 GEP ou de origem desconhecida.^{4,12-39}

Figura 1 Algoritmo de busca e elegibilidade dos estudos.



Fonte: Donadio (2023)

4.2 Características dos estudos elegíveis

O número mediano de pacientes por estudo foi de 15 (intervalo: 5–74). A mediana do período de acompanhamento variou de 16 a 66,7 meses. No total, foram publicados 23 artigos ^{10,13-19,22-34,36,38}, e seis (20,7%) eram resumos ^{12,20,21,35,37,39}. Ao todo, 26 (89,7%) eram estudos retrospectivos ^{10,12-18,20-32,34-38} e 13 eram unicêntricos ^{10,12-14,17,18,20,24,25,28,33,35,37}. Doze estudos avaliaram tratamentos ^{14,15,19-21,23,28-30,33,35-37,39}. Apenas seis estudos (20,7%) foram compostos exclusivamente por pacientes com TNE G3 ^{20,21,29,35,37,38}. A avaliação da qualidade utilizando STROBE foi realizada para os 23 estudos publicados ^{10,13-19,22-34,36,38}, com uma pontuação mediana de 17 (variação: 11–20). (Tabela 1)

4.3 Características clínicas e patológicas dos pacientes

O gênero foi descrito em 18 estudos ^{10,12,13,16,17,21,22,24-26,29,31,32,35-39}, totalizando 538 pacientes, sendo o sexo masculino correspondente a 59,9% dos casos (N=322). A idade mediana dos pacientes variou de 47 a 66,2 anos. O status ECOG foi descrito em seis estudos, com 95,6% relatando uma pontuação ECOG de 0 ou 1. Ao todo, 13 estudos relataram o uso de PET-Ga68 ou Octreoscan ^{10,13,15,20,21,23,25,26,28,29,35,37,38}, totalizando 476 pacientes testados, dos quais 402 (84,5%, variação: 44,4–100%) tiveram captação positiva. Quanto ao PET-FDG, 137 dos 171 pacientes testados (80,1%, variação: 59–100%) tiveram captação positiva, descritos em 7 estudos ^{10,15,21,25,28,29,38}, como mostra a Tabela 2.

A revisão anatomopatológica foi realizada em 23 estudos (79,3%). ^{10,12-14,16,18,20-27,29,31-36,38,39} Conforme mostra a Tabela 3, o índice Ki-67 foi descrito em 15 estudos ^{10,13,16,17,20,21,24-26,29,31,36-39}, e os valores medianos variaram de 23% a 61%; a expressão imuno-histoquímica (IHQ) de p53 e/ou o status da mutação *TP53* foram avaliados em seis estudos ^{10,16,18,20,22,32}, com mutação ou hiperexpressão presente em 0% a 21%; *DAXX/ATRX* e status de mutação *MEN1* foram descritos em três estudos ^{10,16,32}, e foram encontrados em 0–25% e 0–21% dos pacientes, respectivamente, principalmente em TNE pancreático.

Tabela 1 Características dos 29 estudos selecionados.

Autor, ano	Tipo de Apresentação	Desenho	Objetivo	Número de pacientes	Idade mediana	Sexo masculino N (%)	Sítio primário	STROBE
Shang, 2017 ¹²	Resumo	Retrospectivo Unicêntrico	Diagnóstico Prognóstico	73	59,3	50 (68,5)	GEP	-
Raj, 2017 ¹³	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Prognóstico	16	47	7 (43,8)	Pancreático	11
Mizuno, 2018 ¹⁴	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Tratamento	10	-	-	Pancreático	14
Carlsen, 2019 ¹⁵	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Tratamento	58	-	-	GEP + desconhecido	18
Kim, 2020 ¹⁶	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico	8	57	4 (50)	Pancreático	16
Taboada, 2022 ¹⁰	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Diagnóstico	14	55	8 (57,1)	GEP + desconhecido	20
Woth, 2020 ¹⁷	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Prognóstico	13	56	8 (61,5)	Pancreático	18
Nielsen, 2020 ¹⁸	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Prognóstico	14	-	-	GEP + desconhecido	20
Vijayvergia, 2020 ¹⁹	Artigo	Prospectivo Multicêntrico	Tratamento	9	-	-	GEP + desconhecido	20
McGarrah, 2020 ²⁰	Resumo	Retrospectivo Unicêntrico	Tratamento	18	-	-	GEP	-
de Mestier, 2020 ²¹	Resumo	Retrospectivo Multicêntrico	Prognóstico Tratamento	74	56	47 (63,5)	GEP + desconhecido	-
Busico, 2020 ²²	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico	15	-	8 (53,3)	GEP	19
Merola, 2020 ²³	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Tratamento	16	-	-	GEP + desconhecido	16
Zhang, 2021 ²⁴	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Prognóstico	12	-	11 (91,7)	Gástrico	14
Hayes, 2021 ²⁵	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Prognóstico	74	54	45 (60,8)	GEP + desconhecido	18
Elvebakken, 2021 ²⁶	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico	24	61	12 (50)	GEP + desconhecido	15
Liverani, 2021 ²⁷	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico Prognóstico	5	-	-	GEP	11
Parghane, 2021 ²⁸	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Tratamento	5	-	-	GEP + desconhecido	18
Liu, 2021 ²⁹	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Tratamento	30	59,5	21 (70)	GEP + desconhecido	17
Chan, 2021 ³⁰	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Tratamento	64	-	-	GEP + desconhecido	19
Hashmi, 2021 ³¹	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico	14	53,3	10 (71,4)	GEP	12
Venizelos, 2021 ³²	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico	29	-	15 (51,7)	GEP + desconhecido	15
Jeong, 2021 ³³	Artigo	Retrospectivo Unicêntrico	Tratamento	23	-	-	GEP + desconhecido	20
Stephanie, 2022 ³⁴	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Epidemiológico	5	-	-	GEP + desconhecido	11
Boutin, 2022 ³⁵	Resumo	Retrospectivo Unicêntrico	Epidemiológico Tratamento	41	60	16 (39)	GEP + desconhecido	-
Li, 2022 ³⁶	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Tratamento	11	59	5 (45,5)	GEP	15
Opalinska, 2022 ³⁷	Resumo	Retrospectivo Unicêntrico	Tratamento	9	62,6	5 (55,6)	GEP + desconhecido	-
Laffi, 2022 ³⁸	Artigo	Retrospectivo Multicêntrico	Diagnóstico Prognóstico	55	56	33 (60)	GEP + desconhecido	20
Morken, 2022 ³⁹	Resumo	Prospectivo Multicêntrico	Tratamento	26	66,2	14 (53,8)	GEP + desconhecido	-

Tabela 2 Resultados dos testes funcionais (PET-Ga68 e PET-FDG).

Autor, ano	PET-Ga68 realizado N	PET-Ga68 positivo N(%)	PET-FDG realizado N	PET-FDG positivo N(%)
Raj, 2017 ¹³	15	13 (86,7)	-	-
Carlsen, 2019 ¹⁵	146	131 (89,7)	39	34 (87,2)
McGarrah, 2020 ²⁰	18	16 (89)	-	-
de Mestier, 2020 ²¹	54	47 (88,5)	30	25 (83,3)
Merola, 2020 ²³	28	15 (53,6)	-	-
Hayes, 2021 ²⁵	59	47 (79,7)	29	16 (59)
Elvebakken, 2021 ²⁶	17	13 (77)	-	-
Parghane, 2021 ²⁸	13	13 (100)	13	13 (100)
Liu, 2021 ²⁹	27	26 (96,3)	5	3 (60)
Taboada, 2022 ¹⁰	7	5 (71)	9	6 (66,7)
Boutin, 2022 ³⁵	30	24 (80)	-	-
Opalinska, 2022 ³⁷	9	4 (44,4)	-	-
Laffi, 2022 ³⁸	53	48 (90,6)	46	40 (72,7)

Tabela 3 Características imuno-histoquímicas e moleculares.

Autor, ano	Sítio primário	Ki-67 mediano % (variação)	P53 ou TP53 testado N (%)	P53 ou TP53 mutado N (%)	DAXX/ATRX Testado N (%)	DAXX/ATRX mutado N (%)	MEN1 testado N (%)	MEN1 mutado N (%)
Raj, 2017 ¹³	Pancreático	47 (25-80)	-	-	-	-	-	-
Kim, 2020 ¹⁶	Pancreático	23 (14,2-34,4)	8 (100)	0 (0)	8 (100)	2 (25)	8 (100)	0 (0)
Woth, 2020 ¹⁷	Pancreático	37,5 (25-42,5)	-	-	-	-	-	-
Nielsen, 2020 ¹⁸	GEP + desconhecido	-	163 (100)	3 (1,9)	-	-	-	-
McGarrah, 2020 ²⁰	GEP	25 (20-55)	8 (44,4)	0 (0)	-	-	-	-
de Mestier, 2020 ²¹	GEP + desconhecido	30 (21-80)	-	-	-	-	-	-
Busico, 2020 ²²	GEP	-	25 (100)	-	-	-	-	-
Zhang, 2021 ²⁴	Gástrico	30 (25-65)	-	-	-	-	-	-
Hayes, 2021 ²⁵	GEP + desconhecido	30 (21-70)	-	-	-	-	-	-
Elvebakken, 2021 ²⁶	GEP + desconhecido	30 (21-70)	-	-	-	-	-	-
Liu, 2021 ²⁹	GEP + desconhecido	30,6 (21-84)	-	-	-	-	-	-
Hashmi, 2021 ³¹	GEP	60,7 (39-82)	-	-	-	-	-	-
Venizelos, 2021 ³²	GEP + desconhecido	-	29 (100)	4 (14)	29 (100)	5 (17)	29 (100)	6 (21)
Taboada, 2022 ¹⁰	GEP + desconhecido	45 (25-80)	11 (78,6)	3 (27,3)	11 (78,6)	0 (0)	11 (78,6)	2 (18,1)
Li, 2022 ³⁶	GEP	40 (24-43,8)	-	-	-	-	-	-
Opalinska, 2022 ³⁷	GEP + desconhecido	37 (25-70)	-	-	-	-	-	-
Laffi, 2022 ³⁸	GEP + desconhecido	30 (21-70)	-	-	-	-	-	-
Morken, 2022 ³⁹	GEP + desconhecido	29 (21-80)	-	-	-	-	-	-

4.4 Definições e avaliação de resultados

Avaliamos as definições de resultados para cada variável de interesse do tempo até o evento em cada estudo. SG e SLP foi definida como morte por qualquer causa e morte ou progressão da doença, respectivamente, a partir de cirurgia, diagnóstico, presença de metástase e início de terapia paliativa em quatro^{16,17,23,24}, seis^{18,22,25,32,36,38}, um²⁶ e nove estudos^{10,13-15,21,28-30,33}, respectivamente. Nove estudos não descreveram as definições utilizadas

^{12,19,20,27,31,34,36,37,39}. A avaliação por RECIST 1.1 foi relatada em 13 de 15 estudos com descrições de métodos de avaliação (86,7%) ^{13-15,19,21,22,25,26,28,29,32,33,38}. Ao todo, 14 estudos não descreveram a metodologia de avaliação de resposta da doença ^{12,16-18,23,24,27,31-37,39}.

4.5 Tratamentos e resultados

Ao todo, 14 estudos (48,3%) incluíram apenas pacientes com doença metastática ^{10,15,19-21,25-30,33,35,39}, seis estudos relataram apenas pacientes com doença localizada (20,7%) ^{16,17,23,24,31,34}, e nove continham ambos (31%) ^{12-14,18,22,32,36-38}.

4.5.1 Doença localizada

No total, 15 estudos descreveram realização de cirurgia do tumor primário ^{13,16,17,21-24,26,29,31,32,35,36,38,39}, e tratamento neoadjuvante ou adjuvante foram citados por seis estudos, mas faltavam informações sobre os tipos de regimes de quimioterapia utilizados ou seu impacto na sobrevida dos doentes ^{16-18,22,23,36}. A mediana de SLD variou de 9 a 33,9 meses. (Tabela 4)

Apenas dois estudos descreveram populações de base submetidas a tratamento cirúrgico curativo para doença localizada. Um estudo avaliou 13 pacientes com tumores pancreáticos e mencionou que 3 e 9 pacientes receberam terapia neoadjuvante ou adjuvante, respectivamente, mas não detalharam os esquemas quimioterápicos utilizados ¹⁷. As técnicas cirúrgicas variaram de cirurgia aberta a enucleação cirúrgica minimamente invasiva ¹⁷. Após um seguimento mediano de 45 meses, a SG mediana foi de 57,3 meses e a taxa de SG em 5 anos foi de 30%. Não houve diferença significativa na SG entre 13 pacientes com TNE G3 e 15 pacientes com CNE ¹⁷. Um outro estudo foi uma série retrospectiva de pacientes chineses com NNE gástrica de alto grau (N=12 de TNE G3) submetidos à ressecção cirúrgica do tumor primário. As taxas de SG em 5 anos foram de 81,6% para estágio I, 57,5% para estágio II, 45% para estágio III e 9,1% para aqueles com doença metastática ²⁴. Os autores relataram que quase metade (80 de 151) dos pacientes receberam quimioterapia adjuvante (37 receberam regimes à base de platina, incluindo etoposídeo e cisplatina ou oxaliplatina combinado com uma fluoropirimidina), mas nem o tipo de regime nem a proporção de pacientes com TNE gástrico G3 que receberam tratamento adjuvante foram descritos ²⁴. A SG mediana de pacientes com tumores G3 foi de 45,1 meses e a taxa de SG em 5 anos foi de 25,8%; e não

houve diferenças estatisticamente significativas em SG ou SLP entre TNE G3 ou CNE na análise multivariada. Na população em geral, a quimioterapia adjuvante não teve impacto na SG ou SLD ²⁴.

Tabela 4 Resultados de ressecção para doença localizada.

Autor, ano	Sítio primário (N)	Neo/adjuvância	Ki-67 mediano % (variação)	Recidiva	SLD mediana (meses)	SG mediana (meses)	SG 5 anos (%)	Seguimento mediano (meses)
Woth, 2020 ¹⁷	Pancreático (13)	Sim	37,5 (25-42,5)	-	-	57,3	30	45
Zhang, 2021 ²⁴	Gástrico (12)	Sim	30 (25-65)	-	-	45,1	25,8	34,3

4.5.2 Doença avançada/metastática

Ao todo, 17 estudos descreveram tratamentos paliativos utilizados em primeira, segunda ou linhas posteriores ^{12-15,19-21,25,26,28-30,33,35,37-39}. Os regimes utilizados foram doublets ou triplets de platina, capecitabina e temozolomida (CAPTEM), ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina (FOLFOX) e análogo da somatostatina (SSA), entre outros.

Regimes à base de platina ^{12,13,21,25,26,29,35} e CAPTEM ^{21,29,30,33,35,38} foram os regimes mais utilizados. Após um acompanhamento mediano que variou de 16 a 66,7 meses, as TR, TCD, mediana de SLP, SG mediana e as taxas de SG em 5 anos para regimes à base de platina foram de até 42%, 82,4%, 7,2 meses, 39,6 meses e 36,1%, respectivamente. Para CAPTEM, após um acompanhamento mediano variando de 16,8 a 66,7 meses, os resultados de TR, TCD, SLP mediana, SG mediana e a taxa de SG em 5 anos foram de até, respectivamente, 37,9%, 87%, 20,6 meses, 41,2 meses (não alcançado após seguimento de 19,2 meses em um estudo) e 68%. (Tabela 5)

Tabela 5 Resultados dos regimes baseados em platina e CAPTEM para doença avançada.

Autor, ano	Regime (N)	Sítio Primário	Linha (N)	Ki-67 mediano (variação)	TR %	TCD %	SLP mediana (meses)	SG mediana (meses)	SG 5 anos (%)	Seguimento mediano (meses)
Shang, 2017 ¹²	Platina (-)	GEP	-	-	26,1	-	-	36	-	-
Raj, 2017 ¹³	Platina-VP (10)	Pancreático	1 (5); ≥2 (5)	47 (25-80)	10	60	-	-	-	-
de Mestier, 2020 ²¹	Platina-VP (17)	GEP + desconhecido	1 (-); ≥2 (-)	30 (21-80)	11,8	82,4	7,2	27,4	31,2	24,2
Hayes, 2021 ²⁵	Platina (74)	GEP + desconhecido	1 (55); ≥2 (19)	30 (21-70)	42	81	7	24	24,5	16
Elvebakken, 2021 ²⁶	Platina-VP (16)	GEP + desconhecido	-	30 (21-70)	24	72	5,3	33	36,1	-
Liu, 2021 ²⁹	Platina-VP (8)	GEP + desconhecido	1 (4); ≥2 (4)	30,6 (21-84)	25	50	2,9	39,6	-	18,9
Boutin, 2022 ³⁵	Platina-VP (13)	GEP + desconhecido	1 (10); ≥2 (3)	-	-	-	2,4	-	-	66,7
de Mestier, 2020 ²¹	CAPTEM (20)	GEP + desconhecido	1 (-); ≥2 (-)	30 (21-80)	37,9	79,3	7,8	30,3	22,1	24,2

Liu, 2021 ²⁹	CAPTEM (20)	GEP + desconhecido	1 (10); ≥2 (10)	30,6 (21-84)	35	65	9,4	41,2	-	18,9
Chan, 2021 ³⁰	CAPTEM (120)	GEP + desconhecido	-	-	37	-	5,7	31,7	19,7	16,8
Jeong, 2021 ³³	CAPTEM (23)	GEP + desconhecido	-	-	34,8	87	9,3	-	-	19,2
Boutin, 2022 ³⁵	CAPTEM (17)	GEP + desconhecido	1 (7); ≥2 (10)	-	-	-	20,6	-	-	66,7
Laffi, 2022 ³⁸	CAPTEM (30)	GEP + desconhecido	-	30 (21-70)	33	83	7,9	20,4	68	-

Os resultados de FOLFOX ²⁹, temozolomida isolada ³⁰ ou em combinação com everolimus ³⁹ e pembrolizumabe ¹⁹ foram descritos em apenas um estudo cada. Os resultados de SSA ^{20,21,35}, terapia com radionuclídeos receptores de peptídeos (PRRT) ^{15,21,29} e sunitinibe ^{13,14} foram descritos em quatro, três e dois estudos, respectivamente. (Tabela 6)

Tabela 6 Resultados de outras terapias para doença avançada.

Autor, ano	Regime (N)	Sítio Primário	Linha (N)	Ki-67 mediano (variação)	TR %	TCD %	SLP mediana (meses)	SG mediana (meses)	SG 5 anos (%)	Seguimento mediano (meses)
Carlsen, 2019 ¹⁵	PRRT (58)	GEP + desconhecido	1 (-); ≥2 (-)	-	42	93	19	44	39,7	23
de Mestier, 2020 ²¹	PRRT (7)	GEP + desconhecido	1 (-); ≥2 (-)	30 (21-80)	13,6	90,9	12	-	-	24,2
Liu, 2021 ²⁹	PRRT (10)	GEP + desconhecido	1 (1); ≥2 (9)	30,6 (21-84)	20	70	9,1	-	-	18,9
McGarrah, 2020 ²⁰	SSA (18)	GEP		25 (20-55)	-	50	4,4	-	-	-
de Mestier, 2020 ²¹	SSA (20)	GEP + desconhecido	1 (19); ≥2 (1)	30 (21-80)	0	75	6,2	-	-	24,2
Boutin, 2022 ³⁵	SSA (14)	GEP + desconhecido	1 (14)	-	-	-	7,9	-	-	66,7
Vijayvergia, 2020 ¹⁹	Pembrolizumabe (29)	GEP + desconhecido	1 (0); ≥2 (29)	-	3,4	14	2,0	4,7	-	-
Liu, 2021 ²⁹	FOLFOX (7)	GEP + desconhecido	1 (2); ≥2 (5)	30,6 (21-84)	28,6	57,1	13	-	-	18,9
Chan, 2021 ³⁰	Temozolamida (10)	GEP + desconhecido	--	-	20	-	5,7	31,7	19,7	16,8
Morken, 2022 ³⁹	Temozolamida + everolimus (26)	GEP + desconhecido	1 (26)	29 (21-80)	27	-	12,6	31,4	22	-
Raj, 2017 ¹³	Sunitinibe (6)	Pancreático	1 (1); ≥2 (5)	47 (25-80)	0	17	-	-	-	-
Mizuno, 2018 ¹⁴	Sunitinibe (10)	Pancreático	-	-	60	90	18,4	-	-	19

5 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, descrevemos os dados sobre as características clínicas e moleculares e resultados do tratamento de 761 pacientes com TNE GEP G3. Há predominância do sexo masculino (quase 60%) na sexta década de vida. Os tumores apresentam índice Ki-67 de aproximadamente 30% e PET-Ga68 e PET-FDG com captação positiva em mais de 80% dos casos. Para doença localizada a ressecção completa fornece SLD entre 9 e 33,9 meses e taxas de sobrevida em 5 anos entre 25% e 30%. Não há evidência que suporte terapia sistêmica perioperatória. Os tratamentos paliativos variaram; no entanto, a maioria dos pacientes foi tratada com quimioterapia citotóxica com regimes à base de platina ou CAPTEM. Os resultados destas terapias também variaram, com TR variando de 10% a 25% com combinações de platina e 30% para 35% com CAPTEM, mas com mediana mais longa para SLP sendo alcançada com CAPTEM. Muito poucos estudos relataram os resultados da terapia alvo.

Para avaliação de estadiamento, o uso de imagem combinada do receptor de somatostatina e PET-FDG demonstrou ser complementar para detecção de lesões em pacientes com TNE G3 GEP, e PET-FDG positivo indica pior prognóstico^{40,41}. Pacientes com PET-Ga68 homogêneo estão supostamente associados com SLP e SG medianas mais longas do que aqueles com testes não homogêneos/negativos; e captação negativa/não homogênea de PET-FDG estão associados a SG mais longa do que aqueles com captação amplamente positiva de PET-FDG.³⁸ Em nossa revisão, observamos que mais de 80% dos pacientes tinham PET-FDG e captação positiva de PET-Ga68, sugerindo que pacientes com TNE G3 devem ser submetidos a ambos os testes funcionais para estadiamento adequado, informações prognósticas e para auxiliar nas decisões de tratamento.

Ainda referente a dificuldade de encontrar trabalhos com precisão diagnóstica, uma descrição patológica completa e atualizada não foi realizada na maioria dos estudos. Os dados do índice Ki-67 não estavam disponíveis para metade dos pacientes. A mediana do valor do Ki-67 variou entre 23% e 60,7%, com média de 35%, de acordo com os dados históricos. A frequência de alterações de p53 ou *TP53*, *DAXX/ATRX* (descrito em TNE pancreático apenas), e *MEN1* estavam na faixa de 20%^{3,7,42}. Observamos uma baixa frequência de mutações no *TP53* quando comparado ao CNE. Apenas três estudos realizaram avaliação molecular dos pacientes, e mutações *MEN1* estavam altamente presentes.

Em relação ao tratamento, os dados de resultados de tratamento para doença localizada foram restritos para sítio primário gástrico e pancreático. As taxas de SG em 5 anos foram de

25% a 30% e não significativamente distintas entre CNE e TNE G3. Ainda assim, o número de pacientes em ambos os estudos foi muito pequeno para permitir conclusões consistentes. Além disso, ambos os estudos não forneceram detalhes sobre terapias adjuvantes ou neoadjuvantes e seus respectivos efeitos nos resultados de sobrevida. Apesar da falta de evidências, o uso de terapias perioperatórias em TNE G3 GEP localizado é comum na prática clínica. Aachamos que para pacientes altamente selecionados com tumores agressivos e índice Ki-67 superior a 50%, especialmente aqueles com captação tumoral negativa no PET-Ga68 e positiva no PET-FDG, ou com oligometástases ressecadas, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante poderia ser excepcionalmente recomendada após deliberação em discussão em grupo multidisciplinar. Independentemente das terapias perioperatórias, com resultados medianos de SG relatados entre 45,1 e 57,3 meses, consideramos que ressecção cirúrgica R0 deve ser prioritariamente obtida em TNE G3 GEP.

No tratamento das doenças avançadas, por suas vez, esquemas usando agentes alquilantes (CAPTEM) apresentaram resultados mais consistentes do que os esquemas baseados em platina em termos de TR, TCD, SLP e SG, especialmente para aqueles com Ki-67 até 30%. Um estudo retrospectivo avaliando pacientes com TNE G3 avançado mostrou que a quimioterapia baseada em alquilantes alcançou TR mais alta (37,9%) em comparação com outros tratamentos [odds ratio: 4,22, intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,5–12,2; $p=0,008$], enquanto uma menor SLP foi observada com SSA e quimioterapia com etoposídeo e platina (EP) ⁴³. Outra análise retrospectiva usando bancos de dados alemães, que incluíam predominantemente TNE G3 GEP tratados com terapia paliativa de primeira linha, encontraram TR de 35,1% para EP, 56,4% para FOLFOX, 27,3% para CAPTEM e 45,0% para estreptozotocina/5-fluorouracil. A SLP mediana, respectivamente, foi de 6,9, 6,9, 12 e 4,8 meses. Todos os pacientes não-EP combinados mostraram um aumento significativo de SLP mediana em comparação com EP na análise univariada (9,0 meses; $p = 0,049$) ⁴⁴. Embora dados anteriores tenham mostrado que baixa expressão IHQ de O-6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) prediz eficácia da temozolomida ⁴⁵, um estudo coreano avaliou 25 pacientes com reação em cadeia da polimerase específica (PCR) para metilação e encontraram 96% de pacientes metilados, mas nem a proteína MGMT nem a expressão nem o status de metilação do promotor MGMT foram significativamente associados com resposta tumoral ou resultados de sobrevida no TNE G3 GEP ³³.

Independentemente dos tratamentos existentes, TNE G3 tem melhor prognóstico que CNE. Considerando a NNE pancreática, um estudo retrospectivo unicêntrico encontrou SG mediana de 52,2 meses (IC 95%: 19,3–86,9 meses) em pacientes com TNE G3 em

comparação com SG mediana de pacientes com CNE de 10,1 meses (IC 95%: 6,9 a 12,4 meses; $p=0,0009$). A SG foi inferior para o grupo CNE ($p = 0,02$, hazard ratio: 3, IC 95%: 1,2–7,5 meses), mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão, como as terapias recebidas e o ECOG ¹³. Essa diferença também foi observada em um estudo de fase II recentemente apresentado de combinação de everolimus e temozolomida na primeira linha que mostrou que, para TNE G3 e CNE, respectivamente, a TR foi de 27% versus 33,3%, SLP mediana foi de 12,6 versus 3,4 meses ($p=0,133$) e SG mediana 31,4 versus 7,8 meses ($p=0,003$) ³⁹.

Além da quimioterapia, o sunitinibe foi avaliado predominantemente em linha subsequente, em uma série de 10 pacientes que alcançou uma TR de 60% (baseado em RECIST) ¹⁴. Esses dados alinham com os de Panzuto et al., que sugeriram que everolimus, outra terapia alvo, fornece uma taxa persistente de controle da doença, 40% por 1 ano ou mais, em NNE pancreático G3 com morfologia bem e moderadamente diferenciada e Ki-67<55% ⁴⁶. Dado o pequeno número de pacientes e os resultados discrepantes em termos de TR, achamos que são necessários mais dados para avaliar melhor o papel do sunitinibe e everolimus para TNE G3 GEP.

Recentemente, o estudo de fase 3 CABINET foi apresentado na ESMO 2024 mostrando que, para TNE de G1 a G3 politratados, cabozantinibe propicia benefício em termos de SLP de 8,4 vs 3,9 meses (HR 0,38; IC 95%: 0,25 a 0,59; $p<0,0001$) e 13,8 vs 4,4 meses (HR 0,23; IC 95%: 0,12 a 0,42; $p<0,0001$) quando comparado a placebo, com TR de 5% e 19% para as coortes extra-pancreática e pancreática, respectivamente ⁴⁷. A terapia alvo, assim, se estabelece de forma robusta no sequenciamento do tratamento dos TNE G3.

A imunoterapia, infelizmente, oferece resultados desanimadores com TR de 3,4%, SLP de 2,0 meses e SG de 4,7 meses. Pembrolizumabe foi avaliado em uma pequena amostra de pacientes com NNE G3, tanto TNE G3 quanto CNE, previamente tratada com quimioterapia contendo platina; no entanto, a TR foi decepcionantemente baixa, de 5% ⁴⁸. Mais recentemente, o estudo aberto de fase II NICE-NEC avaliou pacientes com NNE G3 avançada de sítio GEP ou origem desconhecida tratados com seis ciclos de combinação de nivolumabe, carboplatina e etoposídeo seguida de manutenção com nivolumabe por até 24 meses. A maioria dos pacientes apresentava tumores pouco diferenciados com Ki-67>55%. A TR foi 54,1%, TCD foi de 83,8% e a SLP mediana foi 5,7 meses (IC 95%: 5,1–9). A SG em 12 meses foi de 58,3% versus 54,7% para pacientes com tumores bem e pouco diferenciados, respectivamente ⁴⁹. No entanto, os dados não foram apresentados separadamente para NNE

G3. A imunoterapia está sendo avaliada em combinação com outros tratamentos, como PRRT⁵⁰.

PRRT demonstrou atividade promissora no TNE G3, com TR, TCD, SLP e SG medianas de até 42%, 93%, 19 meses e 44 meses, respectivamente. Em um estudo de coorte em 12 centros abrangendo 149 pacientes NNE G3 GEP (60 bem diferenciados e 62 pouco diferenciados), PRRT forneceu 41% de resposta parcial, 1% de resposta completa e 38% de doença estável. Os resultados foram melhores entre aqueles com NNE G3 bem diferenciado do que para aqueles com CNE (mediana de SLP 19 versus 8 meses e mediana de SG 44 versus 19 meses; $p < 0,001$)¹⁵. Estes dados justificam os atuais ensaios em curso com PRRT para TNE G3 GEP, isoladamente ou em combinação.

Além disso, os dados do estudo de fase 3 NETTER-2, apresentados na ASCO GI 2024 e posteriormente publicados, colocaram PRRT como opção preferencial de 1ª linha paliativa para TNE GEP G2 e G3 com PET-Ga68 positivos⁵¹. O estudo randomizou 226 pacientes para Lutécio-177-Dotatate e octreotida versus octreotida e mostrou TR de 43% vs 9,3% e SLP mediana de 22,8 vs 8,5 meses (HR 0,27; IC 95% 0,18–0,42; $p < 0,0001$)⁵¹.

Finalmente, a nossa análise de qualidade mostrou que nenhum estudo cobriu todas as recomendações contidas no formulário STROBE. A mediana da pontuação foi 17 (77,3%), o que, juntamente com os outros fatores já mencionados nesta discussão, mostra que as evidências científicas no TNE G3 GEP carecem de qualidade significativa.

Nosso estudo tem limitações. Faltaram alguns dados clínicos, patológicos, de tratamento e de resultados nos estudos e a maioria dos estudos não era controlado. Diversos estudos relataram resultados de diferentes tumores conjuntamente. Faltaram definições padronizadas para resultados e métodos de avaliação em estudos, e usamos resultados publicados em vez de dados individuais do paciente. O uso do formulário STROBE para análise da qualidade também deve ser considerado uma limitação, pois foi originalmente concebido para estudos observacionais. No entanto, apesar de todas as limitações, nossa revisão sistemática oferece as melhores evidências disponíveis para ajudar os médicos no manejo de pacientes com TNE G3 GEP.

6 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática mostrou que há uma predominância do sexo masculino e sexta década de vida nos pacientes com TNE G3 GEP. Existe carência de dados anátomos-patológicos e moleculares, o que torna urgente a necessidade de sistematizar revisão anatomopatológica. A elevada positividade para PET-Ga68 e PET-FDG sugere que ambos deveriam ser realizados rotineiramente. Doença localizada deve ser tratada com ressecção R0 e não há evidências que suportem a indicação de neoadjuvância ou adjuvância. O tratamento sistêmico quimioterápico com agentes alquilantes parece fornecer resultados mais robustos e terapia com radioisótopos pode fornecer bons resultados para paciente com Ki-67 mais baixo. No entanto, são necessários estudos de melhor qualidade para guiar as tomadas de decisões terapêuticas.

7 REFERÊNCIAS

1. Herrera-Martínez A, Hofand J, Hofand L, Brabander T, Eskens F, Moreno M, et al. Targeted systemic treatment of neuroendocrine tumors: current options and future perspectives. *Drugs* 2019; 79: 21–42.
2. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, Rosa S, Brosens L, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022; 33: 115–154. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2
3. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A and Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: review and position statement. *Oncologist* 2016; 21: 1191–1199.
4. Pavel M and de Herder W. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 193–195.
5. Basturk O, Yang Z, Tang L, Hruban R, Adsay V, McCall C, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 683–690.
6. Yachida S, Vakiane E, White C, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 173–184.
7. Jiao Y, Shi C, Edil B, de Wilde R, Klimstra D, Maitra A, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199–1203.
8. Morizane C, Machida N, Honma Y, Okusaka T, Boku N, Kato K, et al. Effectiveness of etoposide and cisplatin vs irinotecan and cisplatin therapy for patients with advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: the TOPIC-NEC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022; 8:1447–1455.
9. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G and Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. vol. 10, 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017.
10. Taboada R, Claro L, Felismino T, de Jesus V, Barros M and Riechelmann R. Clinical, pathological and molecular profiles of G3 neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *J Neuroendocrinol* 2022; 34: e13099.

11. von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P and Vandenbroucke J. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 867–872.
12. Shang L and Li LP. High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors compare to neuroendocrine carcinomas in 276 patients. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 1–338.
13. Raj N, Valentino E, Capanu M, Basturk O, Untch BR, Allen PJ, et al. Treatment response and outcomes of grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology: well differentiated versus poorly differentiated. *Pancreas* 2017; 46: 296–301.
14. Mizuno Y, Kudo A, Akashi T, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, et al. Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144:1155–1163.
15. Carlsen E, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfar H, Grana C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26:227–239.
16. Kim H, An S, Lee K, Ahn S, Park D, Kim JH, et al. Pancreatic high-grade neuroendocrine neoplasms in the Korean population: a multicenter study. *Cancer Res Treat* 2020; 52: 263–276.
17. Worth P, Leal J, Ding Q, Trickey A, Dua M, Chatzizacharias N, et al. Pancreatic grade 3 neuroendocrine tumors behave similarly to neuroendocrine carcinomas following resection: a multi-center, international appraisal of the WHO 2010 and WHO 2017 staging schema for pancreatic neuroendocrine lesions. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 1359–1367.
18. Nielsen K, Binderup T, Langer S, Kjaer A, Knigge P, Grøndahl V, et al. P53, somatostatin receptor 2a and chromogranin a immunostaining as prognostic markers in high grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *BMC Cancer* 2020; 20: 27.
19. Vijayvergia N, Dasari A, Deng M, Litwin S, Al-Toubah T, Alpaugh K, et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated metastatic high-grade neuroendocrine neoplasms: joint analysis of two prospective, non-randomised trials. *Br J Cancer* 2020; 122: 1309–1314.
20. McGarrah P, Liu A, Hobday T, Kendi A, Graham R, Sonbol M, et al. Efficacy of somatostatin analog (SSA) monotherapy for well-differentiated grade 3 (G3) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol* 2020; 38: 617–617.
21. de Mestier L, Lamarca A, Hernando-Cubero J, Gordoia T, Cros J, Chakrabarty B, et al. Prognosis and management of advanced digestive well-differentiated grade 3 neuroendocrine

tumors (G3 NETs): a NET-CONNECT study performed in four expert centers. In: 17th annual ENETS conference 2020, Barcelona, Spain, 2020.

22. Busico A, Maisonneuve P, Prinzi N, Pusceddu S, Centonze G, Garzone G, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine neoplasms: histology and molecular analysis, two sides of the same coin. *Neuroendocrinology* 2020; 110: 616–629.

23. Merola E, Rinke A, Partelli S, Gress T, Andreasi V, Kollár A, et al. Surgery with radical intent: is there an indication for G3 neuroendocrine neoplasms? *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1348–1355.

24. Zhang Q, Wang H, Xie Y, Huang S, Chen K, Ye B, et al. Tumor size and perineural invasion predict outcome of gastric high-grade neuroendocrine neoplasms. *Endocr Connect* 2021; 10: 947–954.

25. Hayes A, Furnace M, Shah R, Rundell C, Muller G, Dehbi HM, et al. High-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and improved prognostic stratification with the new world health organization 2019 classification a validation study from a single-institution retrospective analysis. *Pancreas* 2021; 50: 516–523.

26. Elvebakken H, Perren A, Scoazec J-Y, Tang L, Federspiel B, Klimstra D, et al. A consensus developed morphological re-evaluation of 196 high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its clinical correlations. *Neuroendocrinology* 2021; 111:883–894.

27. Liverani C, Bongiovanni A, Mercatali L, Pieri F, Spadazzi C, Miserocchi G, et al. Diagnostic and predictive role of DLL3 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol* 2021; 32: 309–317.

28. Parghane R, Ostwal V, Ramaswamy A, Bhandare M, Chaudhari V, Talole S, et al. Long-term outcome of “Sandwich” chemo-PRRT: a novel treatment strategy for metastatic neuroendocrine tumors with both FDG-and SSSTR-avid aggressive disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 913–923.

29. Liu A, Ueberroth B, McGarrah P, Buckner Petty SA, Kendi AT, Starr J, et al. Treatment outcomes of well-differentiated high-grade neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2021; 26: 383–388.

30. Chan D, Bergsland E, Chan J, Gadgil R, Halfdanarson T, Hornbacker K, et al. Temozolomide in grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicenter retrospective review. *Oncologist* 2021; 26:950–955.

31. Hashmi A, Ali J, Yaqeen S, Ahmed O, Asghar I, Irfan M, et al. Clinicopathological features of primary neuroendocrine tumors of gastrointestinal/pancreatobiliary tract with

emphasis on high-grade (grade 3) well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cureus* 2021; 13:e12640.

32. Venizelos A, Elvebakken H, Perren A, Nikolaienko O, Deng W, Lothe IMB, et al. The molecular characteristics of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2021; 29: 1–14.

33. Jeong H, Shin J, Jeong J, Kim K, Hong S, Kim Y, et al. Capecitabine plus temozolomide in patients with grade 3 unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms with Ki-67 index <55%: single-arm phase II study. *ESMO Open* 2021; 6: 100119.

34. Stephanie M, Rahadiani N, Maulahela H, Syaiful RA, Handjari DR and Krisnuhoni E. Clinicopathologic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: experience of a national referral hospital in indonesia. *Maced J Med Sci* 2022; 10: 101–107.

35. Boutin M, Mathews A, Badesha J, Paul A, Safro M, Gill S, et al. Well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors. Characteristics, treatments and outcomes. In: 19th annual ENETS conference 2022, Barcelona, Spain, 2022.

36. Li M-X, Lopez-Aguilar A, Poultides G, Rocha F, Weber S, Fields R, et al. Surgical outcomes of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors G3 versus neuroendocrine carcinoma. *J Surg Oncol* 2022; 126: 689–697.

37. Opalinska M, Staszczak A, Kurzynska A, Morawiec-Slawek K, Stefańska A and Hubalewska-Dydejczyk A. Clinical characteristics, treatment and outcomes of well-differentiated gastroenteropancreatic G3 NET. *Endocr Abstr* 2022; 81: EP764.

38. Laffi A, Spada F, Bagnardi V, Frassoni S, Pisa E, Rubino M, et al. Gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors: a single entity or a heterogeneous group? A retrospective analysis. *J Endocrinol Invest* 2022; 45: 317–325.

39. Morken S, Langer S, Sundlöv A, Detlefsen S, Vestermark L, Ladekarl M, et al. Phase II study of everolimus and temozolomide as 1-line treatment in metastatic high grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (ET-NEC study). In: 19th annual ENETS conference 2022, Barcelona, Spain, 2022.

40. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla J, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 212e244.

41. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B and Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978–985.

42. Vélâyoudom-Céphise F, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet C, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 649–657.
43. Sorbye H, Welin S, Langer S, Vestermark L, 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* 2013; 24:152–160.
44. Apostolidis L, Dal Buono A, Merola E, Jann H, Jäger D, Wiedenmann B, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes for systemic therapy in well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (NET G3). *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1936.
45. Cros J, Hentic O, Rebours V, Zappa M, Gille N, Theou-Anton N, et al. MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: 625–633.
46. Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, Antonuzzo L, Ibrahim T, Campana D, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3. *Pancreas* 2017; 46: 302–305.
47. Chan J, Geyer S, Zemla T, Knopp M, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2024. PMID: 39282913
48. Yao J, Strosberg J, Fazio N, Pavel M, Ruzsniwski P, Bergsland E, et al. Activity & safety of spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET) of pancreatic (Pan), gastrointestinal (GI), or thoracic (T) origin, & gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma (GEP NEC) who have progressed on prior treatment. *Ann Oncol* 2018; 29: 467–468.
49. Martinez M, Capdevila J, Alonso V, Jimenez-Fonseca P, Teule A, Grande E, et al. Final overall survival results from the NICE-NEC trial (GETNE-T1913): a phase II study of nivolumab and platinum-doublet chemotherapy (CT) in untreated advanced G3 neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic (GEP) or unknown (UK) origin. *Ann Oncol* 2022; 33: S225–S226.
50. Cubillo A. A phase II single arm trial evaluating the preliminary efficacy of the combination of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and nivolumab in grade 3 well-differentiated neuroendocrine tumours (NET) or poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NEC). 2022.
51. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz P, et al. ¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide

for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2024; 403(10446): 2807-2817.