



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

### NOTA TÉCNICA

#### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. José Carlos de Matos

**PROCESSO Nº.:** 50029733620208130313

**SECRETARIA:** Juizado Especial da Fazenda Pública

**COMARCA:** Ipatinga

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** M. B. A.

**IDADE:** 73 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Lanreotida autogel

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 C17.1

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Tumor neuroendócrino de jejuno

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 41.857 e  
42.461

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2020.0001781

#### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

1) o medicamento postulado tem indicação de bula do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? 2) há pedido de inclusão do medicamento nos protocolos clínicos do SUS? se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? 3) todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? em caso negativo, qual é tratamento ainda não tentado? há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? 4) há evidência científica de que o uso do medicamento postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? 5) o uso do



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

medicamento postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? 6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? há risco de morte? 7) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

### III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme documentos médicos datados de 19/12/2019, trata-se de **MBA, 73 anos, em tratamento oncológico** no Hospital Márcio Cunha, com diagnóstico **de neoplasia maligna de jejuno, tumor neuroendócrino bem diferenciado g1; Ki67 de 1%, com estágio clínico atual T3N1M1, agrupamento IV diagnosticado em 24/02/2019**. Foi submetida a **tratamento cirúrgico com ressecção intestinal com linfadenectomia de urgência** devido a torção intestinal com grande massa ileal aderida. **Exames de segmento evidenciando, ressonância de abdome superior de 31/10/2019 com múltiplos nódulos hepáticos (ao menos 20) compatíveis com implantes secundários hipervasculares como de neoplasia neuroendócrina nos segmentos VII, V IVb; cromografia A de 14/11/2019 2.548, ácido 5 hidroxí indolacético de 14/11/2019 superior a 40. Encaminhada para avaliação de embolização de lesão hepática**. Devido a progressão hepática há **indicação de tratamento sistêmico com análogos de somatostatina lareotida autogel 120 mg, via subcutânea, mensalmente, por tempo indeterminado**, já que estes tumores não respondem à quimioterapia anti-blástica convencional. **O tratamento apenas tentará controlar os sintomas e aumentar a sobrevida.**

**Os tumores neuroendócrinos (TNE)**, antigamente chamados de carcinóides **são neoplasias com origem nas células neuroendócrinas**, ou células enterocromafins, que possuem a capacidade de produzir hormônios neurotransmissores, neuromoduladores e neuropeptídios. **Afeta**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**todas as idades e sua incidência varia de estudo para estudo** conforme a metodologia empregada, sendo descritos 3.000 novos casos/ano ou 1 caso novo por 1 milhão de habitantes e 1% em autópsias. **Esta variação retrata a dificuldade para seu diagnóstico, uma vez que seus sintomas podem ser vagos, inespecíficos, de lenta evolução, comuns a outras doenças, levando a confusão com outras condições** tais como: síndrome do cólon irritável, doença de Crohn, gastrite, úlcera péptica, asma, menopausa ou sintomas de hiperglicemia ou de hipertensão arterial. **Podem ser benignos ou malignos e ocorrerem em vários sítios do organismo com predominância no trato digestivo (55%) e respiratório (30%). No trato digestivo a maioria dos TNE ocorrem no intestino delgado (45%, mais comum no íleo), seguido do reto (20%), apêndice (16%), colo (11%) e estômago (7%). A maioria ocorrem sem relação com doenças genéticas**, mas existem casos ligados as síndromes endócrinas familiares como a Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1), neurofibromatose e doença de Von Hippel Lindau.

**A histopatologia tumoral é fundamental para o diagnóstico, tem valor prognóstico, é importante no planejamento da conduta terapêutica, porém não tem valor no diagnóstico de malignidade que depende da presença de metástase ou invasão. A imunohistoquímica também é importante e deve ser realizada na busca de citoqueratina de baixo peso, sinaptofisina e cromogranina A para confirmar a natureza neuroendócrina desses tumores, que compartilham marcadores de células endócrinas gerais. O prognóstico depende do tamanho do tumor; da presença de invasão vascular, linfática e das camadas da parede dos órgãos; do grau de atipia celular; da proporção núcleo-citoplasma; da presença e extensão de necrose tumoral e do índice mitótico. Marcadores de proliferação celular como Ki-67 e a expressão**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

de p53 são associados com maior agressividade do tumor. Assim os TNE são classificados pela Organização Mundial de Saúde em 3 categorias: grau 1 (G1) bem diferenciados (Ki67  $\leq$  2% e  $<$  2 mitoses/10 campos de grande aumento (HPF), grau 2 bem diferenciados (Ki67 3%–20% e 2–20 mitoses/10 HPF) e grau 3 (G3) pouco diferenciados (Ki67  $>$  20% e  $>$  20 mitoses/10 HPF). Os G1 e G2 são caracterizados como padrões altamente diferenciados com grupos aninhados ou formações pseudoglandulares. O G3 corresponde aos carcinomas neuroendócrinos e pode conter padrão de células pequenas ou grandes. Na maioria dos casos os tumores são bem diferenciados, com baixos índices de proliferação e de crescimento lento. As metástases mais comuns são as hepáticas e mais raramente a óssea, pulmonar e linfática.

Devido sua característica neuroendócrino, algumas vezes, pode ocorrer a produção de quantidade excessiva de determinado hormônio como serotonina, histamina, somatostatina e cromogrina. Nesta situação ocorre a chamada síndrome carcinóide cujos sintomas predominantes são: rubor cutâneo, diarreia secretória, câibras, sibilos, telangiectasia venosa, alterações cutâneas, dispneia, tonteiras, fadiga e lesões cardíacas. Dentre os TNE associados à síndrome, cerca de 10% ocorrem no intestino delgado, menos de 1% no apêndice e virtualmente não há associação com tumor de reto. TNE gástricos e brônquicos são associados com síndromes atípicas. Em pacientes com TNE intestinais, a síndrome só ocorre quando há metástase hepática, uma vez que o fígado inativa os produtos bioativos dos tumores. Nesse caso, de doença avançada, a dor e obstrução podem advir de fibrose do mesentério, isquemia intestinal, linfadenopatia ou ascite. Outros sintomas são anemia e deficiências nutricionais por mal absorção ou sangramento intestinal. Assim



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**os sintomas variam muito e em função de suas características geralmente só são diagnosticados quando a doença envolve outros órgãos (dor e obstrução) ou na presença de metástases hepáticas, com prejuízo ao funcionamento do órgão. No diagnóstico, o estágio de apresentação da doença depende da localização primária do tumor, do grau de diferenciação, raça e sexo. No caso de TNE do íleo ou jejuno, o diagnóstico se faz normalmente por análise histológica de lesões a esclarecer em procedimentos pré ou pós-cirúrgicos.**

**A propedêutica do TNE varia de acordo com a sensibilidade para cada caso, sendo os exames de imagem preferenciais para o diagnóstico pois auxiliam na localização e estadiamento dos tumores. Os exames com indicação de uso são a tomografia computadorizada (CT), ultrassonografia endoscópica e endorretal (USER) e ressonância nuclear magnética (RNM). O PET/CT 68Ga-análogo de somatostatina ou octreoscan podem ser usados para determinar a expressão do receptor de somatostatina, exame necessário para a indicação de terapia com radiofarmacos. Algumas dosagens séricas de proteínas, aminas biogênicas e hormônios característicos como a proteína de expressão p55, ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) e a cromogranina-A (Cg-A), podem ser utilizados como marcadores moleculares para o diagnóstico, monitorização clínica e prognóstico dos pacientes.**

**Seu prognóstico está ligado ao diagnóstico precoce, porém mais de 90% dos pacientes são diagnosticados e tratados por anos indevidamente como outra doença, determinando o diagnóstico correto tardio numa fase avançada da doença. Assim, raramente os TNE são curados, mas podem ter seus sintomas manejados de forma adequada por vários anos. A sobrevida global está intimamente ligada à histopatologia, tamanho e extensão tumoral; presença de metástases**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**hepáticas e ao comprometimento locorregional, fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e planejamento do tratamento.** Tumores mais diferenciados, em estádios menores e sem metástases hepáticas tem melhor prognóstico e maior sobrevida global. Porém, como a maioria é diagnosticada tardiamente com **doença avançada acometendo outros órgãos, a mediana da sobrevida global nos casos moderadamente ou bem diferenciados e com metástases distantes é de 33 meses.**

O tratamento deve ser individualizado a depender do tipo e localização e extensão do tumor, dos sintomas associados, bem como do seu estado geral. A conduta expectante pode ser recomendada para tumores bem diferenciados, de preferência aqueles com **G1, não progressivos, não funcionantes, de baixo volume de doença e oligossintomáticos.** Estes tumores costumam ser indolentes e podem permanecer estáveis durante meses ou anos sem tratamento, não existindo evidências de que o tratamento com drogas tenha impacto na sobrevida global ou na qualidade de vida destes pacientes. **Até o momento o único tratamento curativo para os TNE ressecáveis e na ausência de metástases é a cirurgia.** A retirada de todo o tumor é relacionada a **excelentes taxas de sobrevida a longo prazo.** A extensão da ressecção depende do local de origem e do tamanho do tumor primário. **A meta do tratamento é a remoção cirúrgica do tumor com finalidade curativa ou como medida de alívio dos sintomas, controle do crescimento do tumor e manutenção/melhoria da qualidade de vida.** No caso de **doença metastática, a principal indicação para ressecção é para os casos sintomáticos com boa capacidade funcional.** De forma mais específica, recomenda-se a ressecção dos tumores **G1 e G2 sintomáticos, com ou sem o envolvimento de linfonodos mesentéricos associada a cirurgia paliativa com a ablação com quimioterápicos e radiofrequência das**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**metástase hepáticas. A cirurgia paliativa tem sido associada com a melhora significativa dos sintomas da síndrome carcinóide, e parece favorecer um relativo aumento da sobrevida. Em casos avançados a citorredução pode ser utilizada visando a melhoria da qualidade de vida. Abordagens cirúrgicas muito agressivas de grandes massas metastáticas, incluindo transplante de fígado, são realizadas, mas seu impacto real na evolução dos pacientes ainda não foi estabelecido.**

**Atualmente, não há tratamento curativo para pacientes com massas tumorais extensas, metastáticas. No entanto, a qualidade de vida para pacientes com tumores funcionantes tem melhorado significativamente com a introdução de tratamentos biológicos, particularmente os análogos de somatostatina e os interferons. A somatostatina e seus análogos podem exercer ações antiproliferativas, pois inibem a liberação de peptídeos pelas células tumorais, gerando redução da ação de fatores de crescimento e aumento no número de apoptoses. É considerado a primeira linha de tratamento dos TNE, sendo preferencial nos casos sem tratamento prévio de chamados TNE gastroenteropancreáticos (tGEP) bem diferenciados, inoperáveis, avançados, progressivos, com Ki67<10%, conforme as diretrizes canadenses e nacionais. As melhores respostas são observadas com análogos da somatostatina que possuem meia vida mais longa como octreotide e o lanreotídeo. Estas drogas apresentam segurança e eficácia semelhantes no tratamento de tGEP bem diferenciados e são também usadas no controle dos sintomas da síndrome carcinóide. O principal efeito desses medicamentos é a estabilização dos tumores em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, melhoria expressiva da qualidade de vida, não sendo observando regressão da doença ou efeito na sobrevida global. A imunoterapia**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

com interferon (leucocitário ou recombinante), indicado em pacientes com tumores de baixo índice proliferativo e doença metastática ainda limitada, reduz a síntese hormonal, aumenta a fibrose nas massas tumorais e apresenta atividade antiproliferativa importante. Entretanto, seus efeitos parecem ser transitórios, com os sintomas e as alterações bioquímicas retornando aos níveis pré-tratamento na maioria dos pacientes dentro de algumas semanas após a suspensão da terapia. Na doença não ressecável (por extensão da doença ou localização), progressiva, metástases predominantemente hepáticas ou limitadas ao fígado inoperáveis e sintomáticas (de difícil controle) e ainda com tumores bem ou moderadamente diferenciados e boa capacidade funcional recomenda-se tratamento locorregional por embolização ou quimioembolização hepáticas (doxorubicina, mitomicina e cisplatina). Pacientes com síndrome carcinóide sem nenhuma resposta ao octreotide ou interferon isolados, podem ser tratados com a combinação destes. Em tGE não pancreáticos, metastáticos, inoperáveis, na ausência de resposta a terapia sistêmica com análogos de somatostatina e progressão tumoral preconiza-se o uso de terapia alvo com everolimo. Ainda nos tumores bem diferenciados inoperáveis a quimioterapia com temozolomida e capecitabina, capecitabina e oxaliplatina, FOLFOX, dacarbazina ou estreptozotocina isolada ou associada com 5-fluoracil é de eficácia limitada com taxas de resposta de 30 a 40%. É reservada para o tratamento da doença disseminada em pacientes com piora dos sintomas ou com o aparecimento de fatores relacionados a um prognóstico mais grave (disfunção hepática, cardiopatia ou síndrome carcinóide não controlada). Apesar de não haver muitos estudos determinando de forma precisa, admite-se que índices de proliferação celular acima de 10%, associados à doença





## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

disseminada, podem ser considerados como indicação para quimioterapia. Na síndrome carcinóide severa, não responsiva às medicações sistêmicas, a embolização ou ligadura da artéria hepática, isoladamente ou em combinação com a administração de interferon ou quimioterapia, podem ser eficientes em reduzir o volume tumoral.

A lanreotida autogel, é um análogo da somatostatina, aprovado pela ANVISA no tratamento dos tGEP irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos em adultos. Apresenta como efeitos adversos mais comuns distúrbios do sistema gastrointestinal, como diarreia, dor abdominal leve ou moderada e transitória, colelitíase, reações no local da injeção (dor, nódulos e endurecimento), bradicardia sinusal, vertigem, cefaleia, letargia, alopecia ou hipotricose.

Ainda não existe diretrizes elaboradas pelo Ministério da Saúde para tratamento do TNE. Há, entretanto, procedimento disponível na Tabela de Procedimentos do SUS por meio do qual é possível fazer o tratamento utilizando a quimioterapia paliativa para apudoma na doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada, em cardiopatia associada a síndrome carcinóide ou em tumor neuroendócrino (03.04.02.011-7 - QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO). Os análogos de somatostatina, lanreotida e octreotida, ambos de liberação prolongada já estão incorporados os SUS para o tratamento de acromegalia e gigantismo hipofisário conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da acromegalia. A CONITEC em reunião para a avaliação quanto a incorporação de lanreotida no tratamento de TNE foi unanime em não criar um novo procedimento específico para tratamento desta doença com lanreotida, entendendo que já existe procedimento no



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**SUS para tratamento desses tumores. Ainda destaca que o principal efeito desses medicamentos é a estabilização dos tumores em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, não se observando regressão da doença ou efeito na sobrevida global**

**Conclusão:** Paciente de 73 anos com

**Os TNE constituem um grupo heterogêneo de tumores com origem no sistema neuroendócrino difuso do trato gastrointestinal e de células neuroendócrinas ou pluripotentes do pâncreas. A maioria ocorre no jejuno, íleo, cólon e reto e podem ser classificados em diferenciados G1 e G2 ou pouco diferenciados G3 e ainda nos estádios I a IV de acordo com comprometimento locorregional e presença de metástase. A histopatologia, o tamanho e a extensão do tumor, o comprometimento locorregional e presença de metástases hepáticas são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e planejamento terapêutico, além de influenciarem na sobrevida global. Os tumores mais diferenciados, em estádios menores e sem metástases hepáticas tem melhor prognóstico com maior sobrevida global. A mediana da sobrevida global em indivíduos com tumores bem ou moderadamente diferenciados e com metástases distantes é de 33 meses. Não há tratamento curativo para pacientes com massas tumorais extensas, metastáticas, porém a qualidade de vida nos casos de tumores funcionantes tem melhorado significativamente com a introdução de tratamentos biológicos, particularmente dos análogos de somatostatina.**

**Conforme as diretrizes brasileiras e canadenses o tratamento com análogos da somatostatina, como o lanreotídeo, é considerado a primeira linha de tratamento do TNE, preferencialmente nos tGEP bem diferenciados, inoperáveis, avançados, progressivos, com Ki67<10%. Esta droga apresenta segurança e eficácia no tratamento de TNE GEP**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**bem diferenciados e é também empregada no controle dos sintomas da síndrome carcinóide. O principal efeito desses medicamentos é a estabilização dos tumores em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, melhoria expressiva da qualidade de vida, não sendo observando regressão da doença ou efeito na sobrevida global.**

**Não há diretrizes do SUS para tratamento do TNE, existindo a opção do tratamento com quimioterapia paliativa para apudoma na doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada, em cardiopatia associada a síndrome carcinóide ou em TNE (03.04.02.011-7 - QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO). Os análogos de somatostatina, lanreotida e octreotida, já estão incorporados os SUS para o tratamento de acromegalia e gigantismo hipofisário. A CONITEC ao avaliar a incorporação de lanreotida no tratamento de TNE foi unanime em não criar um novo procedimento específico para tratamento desta doença com lanreotida, entendendo que já existe procedimento no SUS para tratamento desses tumores. Ainda destaca que o principal efeito desses medicamentos é a estabilização dos tumores em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, não se observando regressão da doença ou efeito na sobrevida global.**

### **V – REFERÊNCIAS:**

- 1) Araújo NAA, Pantaroto A, Oliveira CT. Tumores neuroendócrinos: revisão de literatura. **Perspectivas Médicas**. 2012;23(1):35-41. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=243225435007>.
- 2) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 354 Abril/2018 Acetato de lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

gastroenteropancreáticos. Brasília, 2018. 53p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Lanreotida\\_Tumores.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Lanreotida_Tumores.pdf).

3) Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais. Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal. II Simpósio Internacional do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais. Rio de Janeiro, Agosto de 2017. Disponível em: <https://ecancer.org/.../716-pt-guidelines-for-the-management-of-neuroendocrine-tumor>.

4) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

5) Gregersen T , Grønbæk H , Worsøe J , Schlageter V , Laurberg S and Krogh K. Effects of sandostatin LAR on gastrointestinal motility in patients with neuroendocrine tumors. **Scand J Gastroenterol**. 2011;46(7-8): 895-902. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623673>.

6) Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. Centre for Reviews and Dissemination. **Oncologist**. 2012;17(6):747-55.

7) Acetato de lanreotida Somatuline® autogel® Bula com informações técnicas aos profissionais de saúde. Disponível em: <http://www.spharmus.com.br/wp-content/uploads/2019/10/somatuline.pdf>

8) Chan JA, kulke M. **Metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth**. In: Golberg RM, Savarse DMF. UpToDate, 2020. Acessado em: 30/04/2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastrointestinal-neuroendocrine-carcinoid-tumors-systemic-therapy-options-to-control-tumor-growth?search=lanreotide%20treatment>



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

[%20neuroendocrine%20tumours&source=](#)

[search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](#)

**V - DATA:**

30/04/2020 NATJUS - TJMG