

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juíza de Direito Dra. Maria Isabela Freire Cardos

**PROCESSO Nº.:** 5001855482023813043

**CÂMARA/VARA:** 1ª UJ - 2º JD

**COMARCA:** Montes Claros

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

**REQUERENTE:** O. C. S.

**IDADE:** 64 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento: LANREOTIDA, 120 mg, a ser aplicado de forma subcutânea, a cada 28 dias

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: C 20

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** diagnóstico de NEOPLASIA MALIGNA DE RETO (CID 10 C20) NEUROENDOCRINA

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 45.023

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003405

### **II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Requisição de informações acerca i) do medicamento pretendido, ii) da patologia apresentada, iii) bem como sobre o tratamento prescrito e iv) competência para a sua realização.

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme documentos médicos datados de 18/11/2022, trata-se de OCS, 65 anos, em tratamento oncológico, com neoplasia maligna carcinoma neuroendócrino de reto, bem diferenciado, metastático ao diagnóstico. Foi submetido a radioterapia hemostática do tumor primário em 20/05/22, devido a sangramento tumoral, seguida de quimioterapia paliativa pelo SUS até setembro/22. Tomografia de avaliação da resposta ao tratamento evidenciando progressão da doença (crescimento das metástases hepáticas e pulmonares). Indicado tratamento urgente, com lanreotida 120 mg, análogo da somatostatina, via subcutânea, de 28/28 dias, por 96 semanas, ou até progressão da

doença ou toxicidade limitante, para estabilização tumoral e prolongamento da sobrevida livre se progressão. Não há possibilidade de realização do tratamento pelo SUS, porque o valor disponibilizado mensalmente para tratamento da doença em questão é 571,50.

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 neuropeptídeos. **Afeta 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 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 cromogrofina. 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 **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 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 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 (AS) 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 octreotídeo e o lanreotídeo (LAR). 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 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 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 quimioembolização ou embolização hepáticas** com doxorubicina, mitomicina e cisplatina. **Pacientes com síndrome carcinóide sem nenhuma resposta ao octreotida ou interferon isolados, podem ser tratados com a combinação destes.** Em **tGE não pancreáticos, metastáticos, inoperáveis, na ausência de resposta a terapia sistêmica com AS 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 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 (LAR), é um AS, aprovado pela ANVISA para o tratamento dos tGEP irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos em adultos. Estudos, com melhor qualidade metodológica, compararam-se os AS, LAR e octreotida com placebo em participantes não tratados anteriormente, com TNE irressecáveis localmente

**avancados ou metastáticos graus 1 ou 2**, com as lesões primárias principalmente no intestino médio e pâncreas e com metástases majoritariamente hepáticas. **Não há estudos de comparação direta entre esses dois medicamentos. Pode-se observar um efeito de ambos os AS na sobrevida livre de progressão**, de forma que a chance de progressão tumoral ou morte foi **68% menor**, a qualquer tempo, no grupo octreotida LAR em relação ao grupo que recebeu placebo (HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,55; P=0,000015) e **53% menor no grupo LAR em comparação com placebo** (HR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,73). Em indivíduos com progressão da doença em uso de AS há evidência de qualidade mais limitada de que a associação de octreotida e everolimo traga maior benefício na sobrevida livre de progressão que o uso de octreotida isolado. Não foram relatados casos de regressão tumoral e poucos com resposta parcial sendo o principal efeito dos medicamentos o de estabilização dos tumores avaliado por critérios radiológicos, sem efeito na sobrevida global dos participantes. Os estudos científicos de fase III demonstram que a octreotide LAR aumenta a sobrevida livre de progressão, porém sem aumento de sobrevida global, com perfil de toxicidade tolerável. O próprio estudo citado pela médica assistente do caso, Clarinet, demonstra resultados de mediana da PFS para os pacientes tratados com LAR de 96 semanas, enquanto a mediana da PFS do grupo placebo foi de 72 semanas, sendo o impacto do uso desta droga de 22 semanas, ou seja não mais que 5,5 meses. Assim o tratamento com AS, seja a octreotida-LAR ou a LAR, é considerado a estratégia inicial de eleição em casos TNE bem diferenciado de intestino delgado com metástases em fígado e síndrome carcinoide, por retardar a progressão da doença e controlar adequadamente os sintomas hormonais. Contudo, é um tratamento de alto custo, não aprovado pelo SUS e sem impacto documentado em sobrevida global, não sendo recomendado seu reembolso pelas agencias internacionais como NICE CADTH. O LAR



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 AS: LAR 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 LAR no tratamento de TNE foi unânime em não criar um novo procedimento específico para tratamento desta doença, entendo que o principal efeito dos AS 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. Considerado tratamento de alto custo, não custo efetivo para uso no SUS.**

**Conclusão: Paciente de 65 anos, em tratamento oncológico, com neoplasia maligna carcinoma neuroendócrino de reto, bem diferenciado, metastático ao diagnóstico. Foi submetido a radioterapia hemostática do tumor primário em 20/05/22, devido a sangramento tumoral, seguida de quimioterapia paliativa pelo SUS até setembro/22. Tomografia de avaliação da resposta ao tratamento evidenciando progressão da doença (crescimento das metástases hepáticas e pulmonares). Indicado tratamento urgente, com lanreotida 120 mg,**

análogo da somatostatina, **via subcutânea**, de 28/28 dias, por **96 semanas**, ou até **progressão da doença** ou **toxicidade limitante**, para **estabilização tumoral** e **prolongamento da sobrevida livre se progressão**. Não há possibilidade de realização do tratamento pelo SUS, porque o valor disponibilizado mensalmente para tratamento da doença em questão é 571,50.

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 AS, como o LAR, 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 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 e não sendo seu uso reembolsável pelas agência internacionais como NICE CADTH.

Vale ressaltar que o próprio estudo citado pela médica assistente do caso, Clarinet, demonstra resultados de mediana da PFS para os pacientes tratados com LAR de 96 semanas, enquanto a mediana da PFS do grupo placebo foi de 72 semanas, sendo o impacto do uso desta droga de 22 semanas, ou seja não mais que 5,5 meses.

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 AS, LAR 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. Para o caso em tela com doença avançada e histórico de sangramento pela lesão, metástase em pulmão e fígado, não responsiva a quimioterapia, o SUS oferece tratamentos não citados com o interferon e quimioembolização/embolização das metástase. O tratamento com interferon tem baixo custo, apresentando controle dos sintomas carcinoides considerado equivalente ao da octreotida-LAR, ainda que seu impacto no retardo da progressão de doença não tenha sido definido de forma clara e o tratamento por

quimioembolização/embolização das metástases hepáticas é capaz de reduzir o volume de doença hepática e controlar os sintomas hormonais, proporcionando sobrevida com uma melhor qualidade de .

#### 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 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) Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2020;31(7):P844-60. Disponível em: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2936394-8>
- 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) Rustgi SD, Oh A, Yang JY, Kang D, Wolin E, Kong CY, Hur C, Kim MK. Initiation of Somatostatin analogues for neuroendocrine tumor patients: a cost-effectiveness analysis **BMC Cancer**. 2021;21:597. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146685/pdf/12885\\_2021\\_Article\\_8306.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146685/pdf/12885_2021_Article_8306.pdf).

7) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Goes T, Arnold R. 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. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.22.8510>.

8) Strosberg JR, Yao JC, Bajetta E, Aout M, Bakker B, Hainsworth JD, Ruzniewski PB, Van Cutsem E, Öberg K, Pavel ME. Efficacy of octreotide long-acting repeatable in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis. **Endocr Relat Cancer.** 2015;22(6):933-40. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609826/pdf/ERC150314.pdf>

9) 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>

10) 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%20neuroendocrine%20tumours&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastrointestinal-neuroendocrine-carcinoid-tumors-systemic-therapy-options-to-control-tumor-growth?search=lanreotide%20treatment%20neuroendocrine%20tumours&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)

#### **V - DATA:**

15/03/2023 NATJUS - TJMG