

Índice

RESUMO	2
ABSTRACT	3
1 - INTRODUÇÃO	4
2 - OBJECTIVOS	6
3 - TUMOR CARCINÓIDE PULMONAR.....	7
3.1- HISTÓRIA DO TUMOR CARCINÓIDE	7
3.2 - EPIDEMIOLOGIA	8
3.3 - FACTORES DE RISCO	10
3.3.1- CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS	10
3.3.2 – TABAGISMO	11
3.4 - CLASSIFICAÇÃO	12
3.5 - FISILOGIA DO SISTEMA NEUROENDRÓCINO PULMONAR.....	16
3.6 - FISIOPATOLOGIA DO TUMOR CARCINÓIDE	18
3.7 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA	19
3.7.1 - SÍNDROME CARCINÓIDE E DOENÇA CARDÍACA ASSOCIADA	21
3.7.2 - SÍNDROME DE CUSHING (TUMOR CARCINÓIDE SECRETOR DE ACTH)	23
3.7.3 - TUMOR CARCINÓIDE SECRETOR DE HORMONA LIBERTADORA DE HORMONA DO CRESCIMENTO (GHRH).....	24
3.8 - DIAGNÓSTICO	26
3.8.1 - ANÁLISES URINÁRIAS.....	26
3.8.2 - ANÁLISES SANGUÍNEAS.....	27
3.8.3 - IMAGIOLOGIA E MEDICINA NUCLEAR.....	29
3.8.4 - MODALIDADES INVASIVAS.....	32
3.9 - ESTADIAMENTO	36
3.9.1 - ESTADIAMENTO ANATÓMICO.....	36
3.9.2 - ESTADIAMENTO FISIOLÓGICO	46
3.10 - TRATAMENTO	48
3.11 - PROGNÓSTICO.....	57
4 -CONCLUSÕES.....	59
5 - REFERÊNCIAS.....	61

RESUMO

O tumor carcinóide broncopulmonar corresponde a 1% - 2% de todas as neoplasias pulmonares, originado a partir das células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar. Existem 2 subtipos: o tumor carcinóide típico e o atípico. A sua taxa de incidência tem vindo a aumentar ao longo dos últimos 30 anos, devendo-se este aumento à melhoria do diagnóstico histopatológico e à maior utilização de procedimentos endoscópicos. A apresentação clínica inclui tosse, hemoptises e pneumonias de repetição, dependendo da localização, tamanho e padrão de crescimento. Menos de 5% dos tumores carcinóides apresentam sintomatologia hormonal, tal como síndrome carcinóide, síndrome de Cushing e acromegália. O diagnóstico constitui um verdadeiro desafio, pois muitas vezes encontra-se inaparente no momento da apresentação, sendo necessário uma abordagem multidisciplinar. Igualmente importante é o tratamento destes pacientes, pois a cirurgia é uma forma de cura. O prognóstico geralmente é favorável; no entanto, está relacionado com a localização do tumor primário e extensão da doença na apresentação inicial ou no momento do diagnóstico.

Esta revisão fornece uma visão ampla dos tumores carcinóides broncopulmonares e foca-se na evolução da doença, nas características gerais, no actual diagnóstico e opções terapêuticas.

ABSTRACT

Bronchopulmonary carcinoid tumors correspond to 1-2% of all lung cancers and represent a spectrum of tumors arising from neuroendocrine cells of the lung bronchial epithelium. There are two subtypes: the typical and atypical carcinoid tumor. Its incidence rate has been increasing over the last 30 years. This increase is due to the improvement on histopathological diagnosis and increased use of endoscopic procedures. The clinical presentation includes cough, hemoptysis and recurrent pneumonia, depending on location, size and growth pattern. Less than 5% of the carcinoid tumors exhibit hormonal symptoms such as carcinoid syndrome, Cushing's syndrome and acromegaly. The diagnosis is a real challenge because it is often silent at the time of presentation, requiring a multidisciplinary approach. Equally important is the treatment of these patients because these tumors may have a surgical cure. The prognosis is generally favorable. However, it is related to the primary tumor site and extent of disease at the time of diagnosis.

This review provides a broad overview of the bronchopulmonary carcinoids and focuses on the evolution, clinical features, current diagnostic procedures and therapeutic options of the disease.

1 - INTRODUÇÃO

O tumor carcinóide pulmonar corresponde a um tumor neuroendócrino. Os tumores neuroendócrinos apresentam, em comum, a capacidade de captação, metabolização e produção de hormonas e peptídeos biologicamente activos, tais como serotonina (5-HT), adrenocorticotropina (ACTH), hormona do crescimento (GHRH), dopamina, histamina, substância P, prostaglandinas e caliceína, entre outros.

Estes tumores representam uma classe de tumores originados a partir das células neuroendócrinas do epitélio bronco-pulmonar, embora pouco se saiba acerca dessas mesmas células que lhes dão origem.

O diagnóstico precoce requer uma abordagem clínica sistematizada, baseada numa história clínica cuidada, na avaliação de todos os sinais e sintomas do doente e ainda numa correcta gestão de todas as técnicas e meios de diagnóstico disponíveis.

Este tumor revela-se frequentemente um desafio diagnóstico, pois muitas vezes é silencioso no momento da apresentação, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar para se chegar ao diagnóstico, não raras vezes concretizado apenas após detecção das manifestações hormonais a ele associadas. Após o diagnóstico, o seguimento e abordagem terapêutica são de extrema importância, com o intuito de proporcionar melhor prognóstico e qualidade de vida ao doente.

Este trabalho tem por objectivo uma revisão teórica de tumor carcinóide pulmonar. Os métodos utilizados na revisão teórica deste tema consistiram numa pesquisa em motores de busca da Internet, como Pubmed, Medline e Google e em revistas científicas da especialidade de Pneumologia e tratados de medicina. Foram incluídos nesta pesquisa artigos em inglês e português com datas de publicação entre 1989 e 2012.

As **palavras-chave** utilizadas foram: tumor carcinóide, síndrome carcinóide, pulmão, estadiamento, terapêutica em várias combinações.

2 - OBJECTIVOS

Este trabalho tem como objectivo uma revisão teórica do tumor carcinóide do pulmão, baseada numa investigação bibliográfica de artigos recentes, indexados ou com interesse inequívoco para a dissertação. O autor visa assim abordar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos do tema escolhido, procurando compilar e sintetizar os dados obtidos da Literatura internacional.

3 - TUMOR CARCINÓIDE PULMONAR

3.1- HISTÓRIA DO TUMOR CARCINÓIDE

Há mais de 100 anos atrás, foi descrita pela primeira vez uma massa intra-brônquica por Laennec (1781-1826), representando, talvez, a primeira descrição de tumor carcinóide, publicado postumamente em 1881 [1]. Foi só em 1882 que Mueller apresentou a primeira descrição detalhada de um tumor carcinóide, chamado na altura de adenoma brônquico [1].

O termo “Karzinoid” foi introduzido em 1907 pelo patologista alemão Siegfried Obendorfer (1876-1944), para descrever tumores do íleon com comportamento benigno, apesar de microscopicamente ser semelhante a um tumor maligno [2]. No entanto, Otto Lubarsh (1860-1933) já tinha descrito um caso semelhante numa autópsia de 2 pacientes em 1888 [1,2].

Mais tarde, constatou-se que o tumor carcinóide era um tumor neuroendócrino e proveniente das células Kulchitsky que, por sua vez, se encontravam dentro da mucosa brônquica [2,3].

Com efeito, já em 1948 Rapport e os seus colegas tinham isolado no soro uma substância vasoactiva, denominada serotonina (5-hidroxitriptamina) [2]. Em 1953, Lembeck identificou esta mesma substância num tumor carcinóide a nível do íleon, constatando que era a principal responsável pela síndrome carcinóide [2].

3.2 - EPIDEMIOLOGIA

Os tumores carcinóides do pulmão são raros, representando 1%-2% das neoplasias pulmonares primárias [4, 5, 6] e, aproximadamente, 25%-30% dos tumores carcinóides. [7, 8, 9]. A idade média de diagnóstico é de 60 anos.

A incidência nos Estados Unidos aumentou rapidamente nos últimos 30 anos para todos os géneros e raças, aproximadamente 6% ao ano, correspondendo a 1,57 em 100,000 habitantes em 2003 (**Figura 1**). Este aumento deve-se muito provavelmente à melhoria do diagnóstico histopatológico e à maior utilização de procedimentos endoscópicos [1,7, 10].

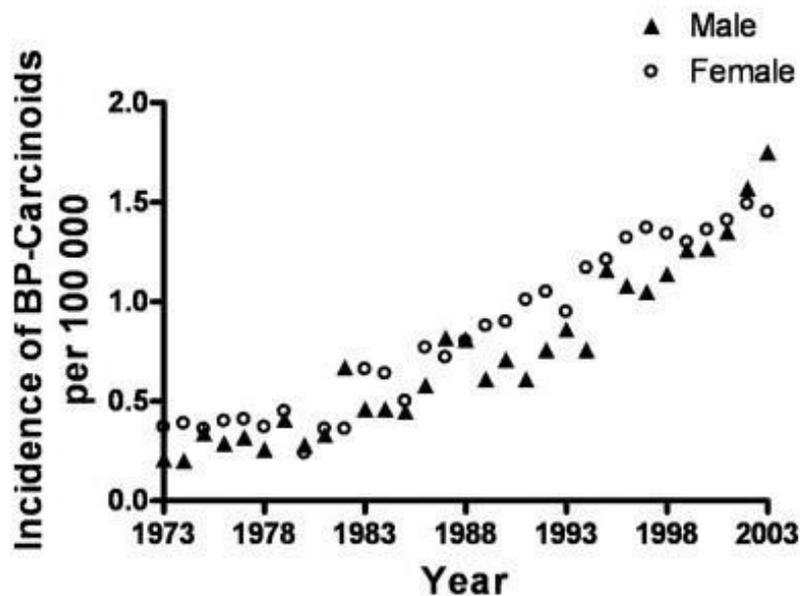


FIGURA 1: Incidência ajustada à idade de tumores carcinóides broncopulmonares [13].

Alguns estudos apontam para uma maior prevalência no sexo feminino [11, 12]; no entanto, *Quaedvlieg et al.* descreveram este aumento de prevalência apenas em doentes do sexo feminino com mais de 50 anos de idade, sugerindo a existência de uma influência hormonal [8].

Por fim, o tumor carcinóide bronco-pulmonar é mais prevalente na raça caucasiana que na raça negra, sendo ainda mais prevalente na população asiática do que na população não-asiática [7].

3.3 - FACTORES DE RISCO

3.3.1- CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A susceptibilidade genética associada ao tumor carcinóide pulmonar tem vindo a ser estudada.

O tumor carcinóide pulmonar pode ocorrer como um componente da neoplasia endócrina múltipla familiar (MEN 1), apesar da maioria ser não familiar. A perda de heterozigotia envolvendo um grande número de cromossomas, 1p, 1q23, 3p, 4q, 5q21, 6q, 9p, 10p, 10q, 11q13 (gene MEN 1), 13q13 (gene do retinoblastoma), 16q, 17p13 (gene p53) e 22q, e outras alterações genéticas que conduzem a um ganho de cromossomas ou regiões cromossómicas envolvendo os cromossomas 3q, 5p, 7, 8q, 9q, 15q, 16q, 17q, 19q, 20q e 22q têm sido observadas nos tumores neuroendócrinos pulmonares [13].

A MEN 1, uma doença autossómica dominante associada com o *locus* do gene 11q13, inclui neoplasias da glândula pituitária, das glândulas paratiroideias e do pâncreas. Estudos recentes apontam para uma prevalência do tumor carcinóide pulmonar nos doentes com MEN1 entre os 5-30%, revelando esta discrepância de valores uma necessidade de mais estudos nesta área [13,14].

Nos doentes com MEN1, a triagem para carcinóides bronco-pulmonares com a tomografia computadorizada do tórax é recomendada a cada 3 anos, com início aos 20 anos de idade [13,14].

A presença de mutações MEN1 é evidente em 47% dos tumores carcinóides típicos e 70% nos tumores carcinóides atípicos. A elevada frequência destas mutações em tumores neuroendócrinos indica que o rastreio genético de MEN1 pode ser considerado em indivíduos com tumores carcinóides típicos e atípicos. Contudo, a recomendação actual para o rastreio

genético de MEN1 é a ocorrência de dois ou mais tumores relacionados com esta síndrome [13].

O gene p53 no cromossoma 17p13 é importante na manutenção da estabilidade do genoma, estando frequentemente envolvido em vários tumores malignos. A expressão anormal ou perda de heterozigotia e as mutações pontuais do *locus* p53 têm sido detectados em 4% dos tumores carcinóides típicos e em 29% dos tumores carcinóides atípicos [13].

3.3.2 – TABAGISMO

Os tumores carcinóides atípicos estão mais frequentemente relacionados com o tabaco do que os tumores carcinóides típicos. Portanto, é pouco provável a existência de uma relação entre a histologia dos tumores carcinóides típicos e este agente etiológico [1,7,11,15].

3.4 - CLASSIFICAÇÃO

O tumor carcinóide pulmonar corresponde a um tumor neuroendócrino pulmonar que, por sua vez, se insere no grupo das neoplasias bronco-pulmonares.

Na classificação dos tumores neuroendócrinos pulmonares, diferentes terminologias foram utilizadas no passado, o que reflecte uma evidente e rápida mudança na biologia destes tumores [16].

A mais recente modificação dos critérios histológicos destes mesmos tumores foi proposta por Travis e seus colegas e é, actualmente, a adoptada pela Organização Mundial de Saúde (2004). Esta classificação baseia-se num sistema de classificação histológica, que consiste em 4 subtipos de tumor: tumor carcinóide típico, de baixo grau; tumor carcinóide atípico, de grau intermédio; e 2 subtipos de tumor de elevado grau de malignidade, o carcinoma neuroendócrino de grandes células e o carcinoma do pulmão de pequenas células (**Tabela I**) [17]. Assim, o tumor carcinóide típico e o atípico correspondem ao que comumente chamamos de tumor carcinóide, enquanto que o carcinoma neuroendócrino de células grandes corresponde a um subgrupo do carcinoma de células grandes e o carcinoma do pulmão de células pequenas constitui uma categoria independente. Esta divisão é importante, porque vários estudos moleculares sugerem que o grupo dos tumores carcinóides é distinto dos outros 2 tipos de tumor classificados como os de elevado grau de malignidade [13].

TIPOS DE TUMOR	CRITÉRIOS
Tumor carcinóide típico	Morfologia carcinóide e <2 mitoses/ 2mm^2 (10 HPFS), sem necrose e $> 0,5$ cm
Tumor carcinóide atípico	Morfologia carcinóide com 2-10

	mitoses/2mm ² (10HPFS) ou necrose (frequentemente pontual)
Carcinoma neuroendócrino de células grandes	Morfologia neuroendócrina (estrutura organóide com trabéculas ou estruturas roseta-like ou em paliçada-like)
	Elevada taxa de mitoses >10/2 mm ² (10HPFS), média 70/2 mm ²
	Necrose (frequentemente de extensas regiões)
	Características citológicas: células grandes, pequena relação entre os nucléolos celulares e o citoplasma, alguns tumores revelam cromatina nuclear fina e ausência de nucléolos, no entanto pertencem ao NSCLC devido ao tamanho da célula e ao citoplasma abundante
	Marcadores imuno-histoquímicos positivos para um ou mais marcadores neuroendócrinos e/ou grânulos neuroendócrinos sob microscopia de emissão de electrões
Carcinomas neuroendócrinos de células pequenas	Pequenas células (normalmente mais pequenas que 3 linfócitos);

	Citoplasma escasso;
	Núcleos: cromatina fina e granular, sem ou com nucléolos <i>dull</i> ;
	Elevada taxa de mitoses: >11 mitoses/ 2 mm ² (10HPFs), média 80/2 mm ² (10HPFs);
	Muitas vezes necrose, frequentemente com zonas extensas

HPF: campos de ampliação máxima; NSCLC: carcinoma pulmonar de não pequenas células

TABELA I: Classificação histológica dos subtipos de tumores neuroendócrinos pulmonares [50].

Estes diferentes tumores apresentam histórias naturais e respostas terapêuticas distintas, pelo que o diagnóstico histológico efectuado por um patologista experiente constitui o primeiro passo para uma abordagem terapêutica assertiva.

Como vimos, a OMS divide os tumores carcinóides pulmonares em: tumores carcinóides típicos (70%-90%) e tumores carcinóides atípicos (10%-30%) (**Tabela II**).

TUMORES CARCINÓIDES PULMONARES
• 1-2% de todos os tumores pulmonares
• 25% de todos os tumores carcinóides
• 80-90% são tumores carcinóides típicos
• 10-20% são tumores carcinóides atípicos
• 70-80% são proximais; 20-30% são periféricos
• 61% são localizadas à direita, principalmente no lobo médio

TABELA II: Tumores carcinóides pulmonares [50].

O **tumor carcinóide típico** apresenta-se geralmente como uma massa endobrônquica de localização central e com um crescimento indolente, surgindo, mais frequentemente, na 5ª década de vida. São raramente associados a Síndrome carcinóide (<5%), apesar de terem sido associados à secreção da hormona adrenocorticotrófica ectópica, condicionante da Síndrome carcinóide [5,18]. A metastização ocorre em apenas 12% dos casos e pensa-se que a sobrevivência global é superior a 90% [2,18].

O **tumor carcinóide atípico** apresenta-se habitualmente como uma massa periférica e é mais frequente em doentes idosos, mais precisamente na 6ª década de vida (**Figura 2**) [2]. A síndrome carcinóide parece ser mais frequente neste subtipo de tumor (5%-10%), devido à grande propensão deste mesmo para metastizar [21]. A sua apresentação clínica é mais agressiva, com uma elevada taxa de incidência de metástases nodulares linfáticas mediastínicas (>50%) e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de apenas 40%-75% [2,18].

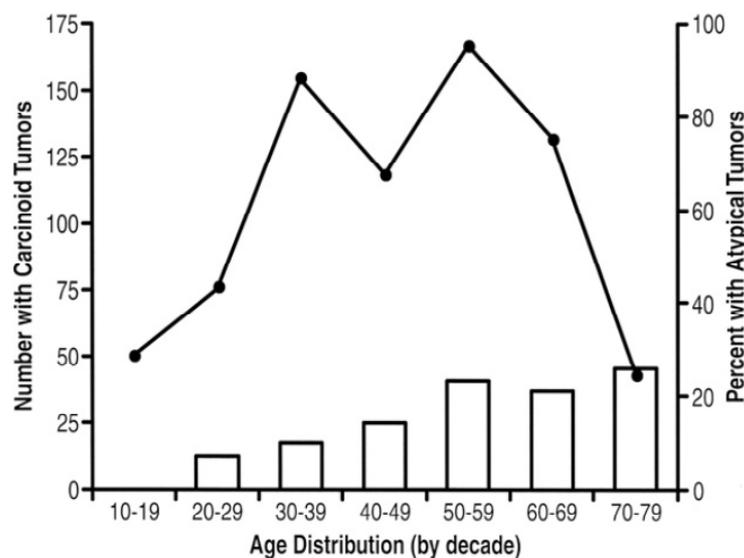


FIGURA 2: Representação gráfica da distribuição por faixa etária dos doentes com tumores carcinóides brônquicos (gráfico linear) e da percentagem de tumores carcinóides que são atípicos (gráfico de barras). Os dados são baseados em estudos que usaram o sistema de classificação de 1972 [21].

3.5 - FISIOLOGIA DO SISTEMA NEUROENDÓCRINO PULMONAR

O tumor carcinóide representa uma classe de tumores originados a partir das células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar.

Durante o desenvolvimento embrionário do pulmão, as células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar são o primeiro tipo de células a se formarem e diferenciarem dentro do epitélio primitivo. Apesar da origem embrionária ser muito debatida, é geralmente aceite que estas células têm origem endodérmica. As células neuroendócrinas do epitélio pulmonar localizam-se dentro do epitélio que reveste a laringe, traqueia e brônquios até à junção bronco-alveolar. Por seu lado, os corpos neuroepiteliais, que correspondem a agregados deste tipo de células, surgem exclusivamente dentro das vias aéreas intrapulmonares [13].

Pensa-se que durante e após a fase pós-natal as células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar e os corpos neuroepiteliais representem as células estaminais do pulmão, que têm um papel central na regeneração epitelial das vias aéreas, bem como na carcinogénese do pulmão. No entanto, existe evidência de que diferentes tipos de outras células pulmonares são capazes de regenerar o epitélio pulmonar após agressão. Estas células, denominadas células estaminais do pulmão putativas, correspondem às células secretoras basais e mucosas, às células de Clara dos bronquíolos e aos pneumócitos tipo II [13].

No adulto saudável, as células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar são distribuídas de forma esparsa, com aproximadamente uma célula por cada 2500 células epiteliais [27]. Os grânulos secretores destas mesmas células são tipicamente altos e com forma piramidal, estendendo-se da lâmina basal epitelial com projecções microvilositárias apicais para dentro do lúmen da via aérea. Estas microvilosidades possuem a função secretora da célula e, na presença de estimulação, respondem com desgranulação e exocitose de amins

e neuropeptídeos, que exercem um efeito local parácrino nas células da vizinhança e activam os neurónios intrínsecos e extrínsecos [13].

As células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar e os corpos neuroepiteliais exibem um fenótipo similar em termos de armazenamento de adenosina trifosfato, serotonina (5-HT) e um grande número de outras aminas e neuropeptídeos nos núcleos densos das vesículas [13].

A função exacta do sistema de células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar continua pouco clara, bem como a relação entre estas células e os corpos neuroepiteliais. Pensa-se que a serotonina e outros peptídeos com propriedades de factores de crescimento-*like* têm um importante papel no desenvolvimento normal do pulmão [13].

3.6 - FISIOPATOLOGIA DO TUMOR CARCINÓIDE

As primeiras condições pré-neoplásicas do tumor carcinóide correspondem à hiperplasia das células neuroendócrinas pulmonares e dos *tumorlets* [2,13].

A hiperplasia das células neuroendócrinas pulmonares resulta da proliferação das células neuroendócrinas do epitélio pulmonar e dos corpos neuroepiteliais ou apenas da proliferação linear das células neuroendócrinas do epitélio pulmonar [13]. Os *tumorlets* formam-se quando ocorre uma proliferação nodular das células neuroendócrinas do epitélio pulmonar para além da membrana basal, quer de forma localizada ou difusa, com menos de 5cm de diâmetro. Quando ultrapassam os 5 cm de diâmetro já são denominados de **tumor carcinóide** [13,19].

Contudo, a relevância clínica destes dois tipos de lesão pré-neoplásica é controversa. Inicialmente, estas lesões foram identificadas em associação com doenças pulmonares crónicas, como é o caso da bronquiolite obliterante, bronquiectasia e na fibrose pulmonar idiopática, pensando-se que este tipo de lesões correspondia a lesões hiperplásicas benignas sem grande relevância clínica. Não obstante, estudos recentes referem uma associação entre os *tumorlets* e os tumores carcinóides típicos, o que sugere a existência de um potencial maligno nestas lesões [2,13].

3.7 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Aproximadamente 60% dos doentes com tumor carcinóide pulmonar são sintomáticos na altura do diagnóstico. Destes, apenas uma pequena percentagem não apresenta sintomatologia relacionada com o tumor primário, apresentando sintomas sistémicos inespecíficos ou relacionados com a presença de metástases.

O quadro clínico apresenta estreita relação com a localização do tumor e com as diferentes etapas da evolução da doença, nomeadamente o crescimento local do tumor primário, a invasão loco-regional e a metastização sistémica, bem como com o desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas.

A sintomatologia associada à lesão primária é implicitamente de índole respiratória e depende da localização topográfica do tumor. Tumores de localização central, tal como a maioria dos tumores carcinóides típicos, associam-se a queixas clínicas de tosse, hemoptises, pieira, estridor e dispneia; por vezes, a única manifestação deste tipo de tumores está relacionada com o desenvolvimento de pneumonia obstrutiva (a qual constitui um factor de alerta quando recorrente e na mesma localização) ou até mesmo ulceração do tumor. Tumores de localização periférica, tal como a maioria dos tumores carcinóides atípicos, apresentam tendencialmente um crescimento silencioso, embora se possam associar a um quadro clínico de tosse, dispneia ou toracalgia (esta última pelo envolvimento pleural ou da parede torácica) [13].

Os sintomas estão frequentemente presentes muitos anos antes do diagnóstico e geralmente reflectem a localização das lesões, em oposição às manifestações clínicas decorrentes da secreção de produtos bioactivos [20].

A **tosse** é o sintoma inicial mais comum nesta neoplasia, verificado em 32% dos doentes. O aparecimento de novo deste sintoma, a sua modificação e/ou intensificação deve levantar a suspeita clínica [1, 13,21].

As **hemoptises** são outro sintoma de apresentação comum, encontrando-se presente em 26% dos casos; raramente são maciças e correspondem com maior frequência a expectoração hemoptóica. Na maioria das situações clínicas de hemoptises, existe uma alteração na radiografia do tórax, que pode corresponder a uma eventual neoplasia [1, 13,21].

A **pneumonia** é também uma apresentação comum, presente em cerca de 24% dos doentes e o desenvolvimento de pneumonias de repetição constitui um factor de alerta [1, 13,21].

Em menor escala, pode desenvolver-se **dispneia**. As causas de dispneia podem estar relacionadas com a neoplasia em si (alteração funcional ventilatória) ou com determinadas complicações como é o caso de derrame pleural ou de pneumonia. Em situações nas quais o tumor promove a oclusão de um brônquio principal, pode existir dispneia associada a sibilância fixa unilateral.

Igualmente em menor escala, pode surgir **dor originada por envolvimento da parede torácica**. Essa dor tende a ser descrita como um peso, de carácter persistente, mal localizada, não exacerbada pela respiração ou tosse; a localização retro-esternal pode ser devida ao envolvimento ganglionar hilar ou mediastínico. Quando a dor se apresenta com localização precisa e de grande intensidade, está geralmente associada à invasão directa da pleura ou metastização óssea (ao nível das costelas). Em alguns casos, verifica-se envolvimento pleural, associado clinicamente a dor torácica pleurítica, ou ao desenvolvimento de **derrame pleural**. Este último surge no contexto de extensão pleural directa ou secundariamente ao envolvimento ganglionar mediastínico e obstrução de drenagem linfática.

As **síndromes paraneoplásicas** correspondem a um grupo de alterações clínicas associadas à doença maligna que não se encontram directamente relacionados com os efeitos físicos do tumor primário ou metastático. O mecanismo exacto pelo qual ocorrem não está completamente compreendido.

A extensão ou gravidade da síndrome paraneoplásica não tem correlação directa com a extensão do tumor, sendo que muitas vezes constituem a manifestação inaugural da doença; podem ainda constituir uma manifestação tardia ou, por outro lado, ser um sinal de recorrência. Fisiopatologicamente, associam-se à produção de substâncias biologicamente activas pelo próprio tumor ou em resposta a este (hormonas polipeptídicas, anticorpos ou complexos imunes, prostaglandinas ou citocinas); no entanto, em muitos casos a fisiopatologia não é conhecida.

As síndromes paraneoplásicas podem ainda mimetizar doença metastática e, caso não sejam devidamente diagnosticadas, levar a uma abordagem terapêutica paliativa inadequada, em vez de uma abordagem curativa. Podem ser agrupadas de acordo com o órgão ou sistema afectado, sendo as alterações endócrinas as mais frequentes neste tipo de tumor.

3.7.1 - SÍNDROME CARCINÓIDE E DOENÇA CARDÍACA ASSOCIADA

A síndrome carcinóide é um conjunto de sintomas causados pela secreção endógena de altas concentrações de serotonina e de outras substâncias vasoactivas. Surge em apenas 0,7-5% dos casos e torna-se manifesta quando a produção activa hormonal excede a capacidade de degradação hepática e ganha acesso à circulação sistémica [13].

Esta síndrome tem como achados clínicos a pele ruborizada (12%), principalmente na cabeça e parte superior do tórax; diarreia excessiva (10%) que quando intensa pode levar a perturbações electrolíticas e até mesmo desidratação; dores abdominais, náuseas e vómitos;

cefaleias; doença cardíaca direita; broncoconstrição; palpitações; sintomas asmáticos e ainda alterações do sono [2,13,21].

Esta síndrome é rara em doentes com tumor carcinóide broncopulmonar, a menos que haja a presença de metástases hepáticas (cerca de 90% dos casos) [11,21].

Aproximadamente 40% dos doentes com síndrome carcinóide desenvolvem doença cardíaca, pois quando a degradação hepática é excedida, as altas concentrações de serotonina e de outras substâncias vasoactivas libertadas pelo tumor entram na veia cava inferior e, subsequentemente, nas cavidades direitas, iniciando o processo patológico que conduz à formação de placas de fibrose no lado a jusante da tricúspide e válvulas pulmonares [13,21,22]. A presença de doença das cavidades esquerdas do coração não é comum (apenas 10%). No entanto, pode ocorrer quando a drenagem venosa do tumor carcinóide broncopulmonar liberta serotonina directamente para o lado esquerdo, sendo comumente associado a angina e vasospasmo das coronárias [2,13,23].

Cerca de 95% dos pacientes com doença valvular cardíaca direita, caracterizada por insuficiência da válvula tricúspide e por estenose das válvulas pulmonares, desenvolvem subsequentemente hipertensão pulmonar [2].

Estes doentes têm quase sempre uma elevação dos níveis urinários do metabolito da serotonina, o 5-hidroxi-indole-ácido acético (5-HIAA) [21].

A medição desses marcadores específicos da Síndrome Carcinóide, como é o caso da 5-hidroxi-indole-ácido acético (5-HIAA), apesar de ter uma baixa sensibilidade nos tumores carcinóides broncopulmonares, quando positivo ajuda na avaliação da capacidade de resposta à terapêutica médica [24].

Esta síndrome parece ser mais frequente nos tumores carcinóides atípicos (5%-10%), devido à grande propensão deste mesmo para metastizar [21].

Nos tumores carcinóides típicos, apesar da síndrome carcinóide ser rara (<5%), a utilização da fibroscopia ou a manipulação do tumor durante os procedimentos cirúrgicos pode precipitar a chamada “crise carcinóide” que corresponde a uma situação com risco de vida, caracterizada por uma repentina vasodilatação sistémica que conduz, por sua vez, a um colapso cardiovascular. Uma vez que a gravidade dos sintomas pré-operatórios não consegue prever o grau dos efeitos hemodinâmicos intra-operatórios, todos os doentes com uma grande resseção de tumor carcinóide bronco-pulmonar necessitam de ser seguidos por uma equipa multidisciplinar, descrito em detalhe por Fisher e seus colegas [24].

3.7.2 - SÍNDROME DE CUSHING (TUMOR CARCINÓIDE SECRETOR DE ACTH)

A Síndrome de Cushing corresponde à produção e secreção ectópica de ACTH que vai, por sua vez, actuar a nível da glândula supra-renal, havendo libertação de cortisol .

Apesar do tumor carcinóide broncopulmonar ser a causa mais frequente de secreção ectópica de ACTH, a Síndrome de Cushing é encontrada apenas em 1-6% dos tumores carcinóides e <1% dos indivíduos com Síndrome de Cushing possui tumor carcinóide broncopulmonar [25,13,21].

Os tumores carcinóides secretores de ACTH são mais frequentemente encontrados nos tumores carcinóides típicos que nos atípicos, ou seja, aproximadamente 80% dos doentes têm doença localizada [24,25].

A presença de um tempo significativo entre a apresentação clínica dos sintomas da Síndrome de Cushing e o diagnóstico definitivo é frequente nos tumores carcinóides broncopulmonares secretores de ACTH. Estes tumores são frequentemente pequenas lesões periféricas que a radiografia simples do tórax não consegue detectar em cerca de 40% dos doentes. A tomografia computadorizada toraco-abdominal (TC) deve ser sempre considerada em

doentes com Síndrome de Cushing. Evidência recente revela resultados promissores da cintigrafia com receptores de somatostatina na localização de tumores carcinóides pulmonares secretores de ACTH. E porque um único estudo de imagem com resultado positivo pode corresponder a um resultado falso-positivo, é recomendado que a TC, a ressonância magnética (RMN) e a cintigrafia com receptores de somatostatina devam ser usadas todas em conjunto nos tumores carcinóides secretores de ACTH [24].

Estudos do *National Institute of Health* (NHI) e *Massachusetts General Hospital* (MGH) sugerem que os tumores carcinóides pulmonares secretores de ACTH são mais agressivos, comparando com os tumores carcinóides hormonais quiescentes, apresentando, como tal, uma elevada taxa de metástases ganglionares (46 e 43% no NHI e MGH, respectivamente) e uma elevada taxa de recorrência local, após a realização de cirurgia (43% no MGH) [24].

Um estudo mais recente da *Mayo Clinic* revelou resultados diferentes dos tumores carcinóides secretores de ACTH, em relação ao envolvimento ganglionar (5%) e à taxa de recorrência (18%). Estes autores concluíram que os tumores carcinóides pulmonares secretores de ACTH não são tão agressivos como relatado anteriormente e que a ressecção anatómica com linfadenectomia mediastínica completa consegue alcançar um excelente prognóstico [24].

3.7.3 - TUMOR CARCINÓIDE SECRETOR DE HORMONA LIBERTADORA DE HORMONA DO CRESCIMENTO (GHRH)

Os tumores carcinóides broncopulmonares são também a causa mais comum de secreção de GHRH extra-pituitário (cerca de 70% dos casos), apesar da acromegália ser

raramente encontrada neste tipo de tumores. Para o efeito, existem menos de 50 casos descritos na Literatura [24,26].

As características da acromegália deixam de existir após uma completa resseção cirúrgica do tumor, enquanto que nos doentes irressecáveis ou até mesmo com metástases a opção para controlo sintomático é a administração de análogos da somatostatina, apesar dos resultados contraditórios [24,26].

3.8 - DIAGNÓSTICO

O tumor carcinóide broncopulmonar, à semelhança de outros tumores sólidos, são muitas vezes reconhecidos tardiamente na sua evolução natural. A sobrevida aos 10 anos desde o aparecimento dos sinais e sintomas é de cerca de 80% para os tumores carcinóides típicos e de 35% para os atípicos [21,27].

Os achados radiológicos e a apresentação clínica geralmente permitem uma diferenciação presuntiva entre os dois tipos de tumor carcinóide pulmonar: o típico e o atípico.

Uma vasta variedade de técnicas está disponível como forma de permitir um diagnóstico definitivo de tumor carcinóide e determinar a presença de disseminação loco-regional ou à distância. Na avaliação diagnóstica do tumor primário a escolha do método mais indicado é ditada pela sintomatologia clínica e achados imagiológicos iniciais, dependendo igualmente da dimensão e localização do tumor primário, da presença de metástases e da condição clínica do doente.

Assim, todos os doentes com o diagnóstico suspeito ou confirmado de neoplasia pulmonar devem ser submetidos à colheita de uma história clínica completa, nomeadamente antecedentes pessoais relevantes, um exame físico minucioso com avaliação da existência de sintomatologia inespecífica (nomeadamente perda de peso quantificada), bem como um conjunto de exames complementares laboratoriais e imagiológicos que permitam rastrear doença metastática (nível de recomendação B) [28].

Os testes laboratoriais podem efectivamente auxiliar; porém, não existe nenhum teste disponível que consiga por si só detectar a presença de tumor carcinóide com segurança.

3.8.1 - ANÁLISES URINÁRIAS

O diagnóstico bioquímico dos tumores carcinóides tem sido baseado na medição de metabolitos de serotonina numa colheita de urina das 24 horas quando há suspeita da existência de síndrome carcinóide. A elevação deste metabolito de serotonina

farmacologicamente inactivo, o ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), numa amostra de 24h revelou ser altamente específico (100%) para o diagnóstico de tumor carcinóide, embora com uma baixa sensibilidade (73%) [2,29,30]. A baixa sensibilidade deve-se ao facto do nível urinário de 5-HIAA ser negativo em doentes com tumor carcinóide não secretores de serotonina. Do mesmo modo, o nível urinário de 5-HIAA pode não se encontrar elevado nos tumores carcinóides atípicos e pode ainda corresponder a um falso positivo na doença celíaca, bem como na doença de Wipple [2].

De salientar que os níveis urinários de 5-HIAA devem ser realizados numa amostra de urina das 24h devido às flutuações da serotonina no decorrer do dia. Além disso, existem alguns medicamentos e alimentos (isto é, abacates, bananas, nozes, entre outros) que podem alterar os resultados do nível urinário de 5-HIAA e devem, por isso, ser evitados durante a colheita [2].

Tal como os níveis urinários de 5-HIAA, os níveis urinários e plaquetários de serotonina são altamente específicos para o tumor carcinóide. Estes componentes podem ser úteis em pacientes com tumores que produzam níveis relativamente baixos de serotonina. Por conseguinte, dados recentes sugerem que a combinação de níveis urinários de 5-HIAA com níveis de serotonina na urina ou plaquetas demonstram resultados precisos na identificação do tumor carcinóide em pelo menos 84% dos doentes [2,29].

3.8.2 - ANÁLISES SANGUÍNEAS

Vários marcadores séricos são utilizados, como é o caso da Cromogranina A (CgA) que corresponde ao maior membro da família das graninas de glicoproteínas secretoras que são, por sua vez, expressas nas células neuroendócrinas e co-secretadas com hormonas bioactivas. São talvez o marcador mais específico do soro para o tumor carcinóide [2].

Numa série recente de 238 doentes com tumor carcinóide, os níveis de CgA encontrados eram muito mais altos nos doentes com tumor neuroendócrino, quando comparados com doentes saudáveis de controlo [2]. Da mesma forma, quando se faz a comparação de doentes sem neoplasia e doentes com tumor neuroendócrino, a especificidade das análises ao soro de CgA para diagnóstico foi de cerca de 68-95%, enquanto a sensibilidade foi entre 75-85,7% (**Figura 3**) [1,2].

Ao contrário do teste da análise urinária de 5-HIAA, a avaliação sérica de CgA não é influenciada pela secreção de serotonina pelo tumor e, portanto, pode ser um teste melhor para os tumores carcinóides atípicos e para os tumores carcinóides não secretores [2]. A medição da CgA pode ser ainda recomendada para a vigilância contínua dos doentes com tumor carcinóide. Os falsos positivos podem ser devidos a: insuficiência hepática e renal, doença inflamatória intestinal, gastrite atrófica ou ainda pelo uso crónico do inibidor da bomba de prótons [2].

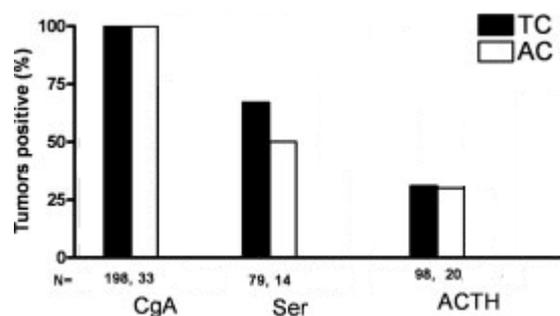


FIGURA 3: Frequência de marcadores imunohistoquímicos identificados em tumores neuroendócrinos. Carcinóides típicos (TC); Carcinóides atípicos (AC); Cromogranina A (CgA); Serotonina (Ser); Hormona adrenocorticotrófica (ACTH). N representa o número de casos em que o marcador foi estudado. Os dados representam uma compilação dos resultados de 11 estudos [adaptado de 13].

3.8.3 - IMAGIOLOGIA E MEDICINA NUCLEAR

Além dos testes bioquímicos, deve ser realizada uma abordagem multimodal utilizando uma combinação de estudos de imagem, de modo a facilitar a localização do tumor [2].

a) Radiografia do Tórax

A **radiografia do tórax** tem um papel chave no reconhecimento da neoplasia pulmonar, apesar de apenas 75-80% dos doentes apresentarem alterações suspeitas. Em doentes assintomáticos, uma anomalia deste exame imagiológico é a primeira pista na investigação de uma eventual doença neoplásica; já em doentes com sintomatologia directamente correlacionada com a localização do tumor primário, a radiografia do tórax pode apoiar a suspeita diagnóstica. Por outro lado, em doentes com sintomatologia sistémica e inespecífica, uma alteração na radiografia de tórax pode direccionar a investigação para uma localização pulmonar primária [1,24].

A maior parte dos tumores carcinóides são detectados acidentalmente nas radiografias simples do tórax, apesar da radiografia simples do tórax não ser um exame imagiológico específico [13].

b) Tomografia Computorizada

Quando uma lesão suspeita é detectada na radiografia simples do tórax, a tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdómen superior deverá ser realizada de forma a determinar uma localização inicial do tumor, o tamanho, as características, a extensão do tumor primário, o envolvimento dos gânglios mediastínicos e ainda a presença de metástases à distância. Os tumores carcinóides típicos encontrados numa TAC são bem diferenciados, correspondendo a

uma massa esférica ou ovóide que pode estreitar, deformar ou até mesmo obstruir as vias aéreas. Eles tendem a ser vascularizados (mostrando para o efeito um elevado contraste), e localizados proximamente ao brônquio principal, frequentemente perto da bifurcação, enquanto os tumores carcinóides atípicos localizam-se, normalmente, na periferia do pulmão [1,13].

c) Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

Embora a TC toraco-abdominal seja, de modo geral, o exame imagiológico mais utilizado, a PET apresenta maior sensibilidade.

Este exame detecta a acumulação de moléculas biológicas radiomarcadas, tal como o F-fluorodesoxiglucose (FDG), que identifica o aumento da captação de glucose pelas diversas células neoplásicas [13].

A utilização de Ga-DOTA-TOC PET (receptor alvo da somatostatina) corresponde, actualmente, ao procedimento de imagem que apresenta maior rigor diagnóstico para identificar os tumores neuroendócrinos, permitindo a detecção de tumores <1 cm. Manifesta uma sensibilidade de cerca de 97%, uma especificidade de 92% e uma precisão de cerca de 96% [1,13,32].

De acordo com um estudo publicado pela Ambrosini *et al.*, a Ga-DOTA-TOC PET/CT influenciou o estadió ou condicionou uma mudança terapêutica em mais de 50% dos doentes com tumores neuroendócrinos, provando ser superior à imagiologia convencional [1,33].

Neste contexto, deve notar-se que este método diagnóstico consegue distinguir entre um tumor carcinóide endobrônquico dos tumores miofibroblásticos inflamatórios combinando a F-FDG e Ga-DOTA-TOC PET/CT [1].

Além disso, estão disponíveis marcadores mais específicos para os tumores carcinóides broncopulmonares, incluindo o precursor radiomarcado de síntese de 5-HT, 5-

11C- hidroxitriptofano. Em 42 doentes com tumores neuroendócrinos (7 com tumores carcinóides broncopulmonares), uma comparação entre este radiofármaco e a cintigrafia com receptores de somatostatina com TC demonstrou que o 11C-5-hidroxitriptofano identifica lesões tumorais em 95% e em 58% visualiza mais lesões do que a cintigrafia com receptores de somatostatina e TC [13].

d) Cintigrafia com Receptores de Serotonina

Previamente ao método referido anteriormente, a cintigrafia com receptores de serotonina foi utilizada como método de imagem, método este que não é muito específico para os tumores carcinóides broncopulmonares [1].

Aproximadamente 80% dos tumores carcinóides broncopulmonares expressam receptores de somatostatina, com um predomínio dos receptores SST2 [13].

Os análogos de somatostatina marcados radioativamente (In-octeótrido e In-lanreótido) são utilizados na Cintigrafia com receptores de serotonina com o intuito de localizar os tumores neuroendócrinos broncopulmonares. Alguns estudos sugerem que a sensibilidade desta técnica é extremamente elevada, cerca de 93% para o in-octeótrido e de 87% para o In-lanreótido; contudo, outros referem que este método não é muito específico para os tumores carcinóides broncopulmonares, mencionando apenas 80% de sensibilidade para os tumores carcinóides broncopulmonares e 60% de sensibilidade para metástases hepáticas [1,13].

Um estudo publicado recentemente mostrou que o Ga-DOTA-TOC PET/CT é superior ao In-pentetreótido na detecção de tumores neuroendócrinos de origem desconhecida, com uma taxa de localização do tumor primário de 59% vs 39%, respectivamente. Os autores concluíram que este método pode desempenhar um papel importante no tratamento de doentes com tumores neuroendócrinos de origem desconhecida [1].

Num estudo recente de 15 doentes com tumores neuroendócrinos com cintigrafia com receptores de somatostatina anormal, um novo exame com ^{111}In -pentetreótido SPECT/TC revelou lesões anteriormente não identificadas em sete doentes e a alteração da localização do tumor em 4 doentes [13].

e) Técnicas Combinadas

A combinação de cintigrafia com receptores de somatostatina ou a PET com TC ou RMN são especialmente eficientes na detecção de tumores neuroendócrinos, apresentando uma sensibilidade entre 96-100% [13].

3.8.4 - MODALIDADES INVASIVAS

Quando uma lesão suspeita é identificada por técnicas não invasivas, de acordo com as recomendações para o diagnóstico de cancro do pulmão publicadas em Janeiro de 2003, o diagnóstico cito-histológico é necessário, como forma de haver confirmação antes de se partir para a cirurgia [13].

O **exame citológico da expectoração** é considerado o menos invasivo no diagnóstico de cancro do pulmão. A acuidade diagnóstica deste método é dependente da colheita rigorosa (pelo menos 3 amostras), das técnicas de preservação, bem como da localização e dimensão da lesão tumoral primária (central *versus* periférica). Este exame é particularmente útil nos casos de tumores de localização central e naqueles que se apresentam com hemoptises (nível de recomendação B). A colheita de expectoração para avaliação citológica deve ser sempre a abordagem inicial em doentes com lesões pulmonares centrais com ou sem evidência radiológica de doença metastática nos quais um procedimento moderadamente invasivo como a broncofibroscopia ou a biópsia aspirativa transtorácica por agulha fina têm um elevado

risco. Em doentes com lesão pulmonar periférica suspeita, a citologia da expectoração pode confirmar o diagnóstico, ainda que mais testes tenham que ser realizados, caso o resultado seja negativo para neoplasia pulmonar (nível de recomendação B) [31].

A **broncofibroscopia flexível** (BF) é um procedimento com elevada sensibilidade e especificidade perante a suspeita de neoplasia pulmonar, sendo a decisão da sua realização dependente da localização da lesão (central *versus* periférica). A sensibilidade global deste exame ronda os 88%, aumentando na deteção de lesões centrais de tipo endobrônquico [13,31].

A aparência visual (uma massa tumoral firme crescendo no interior e possivelmente a obstruir o lúmen do brônquio) poderá ser altamente indicativa de um tumor carcinóide e, quando acessível por BF (35% -70% dos tumores carcinóides bronco-pulmonares), corresponde à ferramenta mais importante no diagnóstico de tumores carcinóides broncopulmonares [13]. Apesar disto, a BF manifesta dificuldade em distinguir os tumores carcinóides típicos dos atípicos numa pequena biópsia [13].

A **biópsia directa das lesões** é a técnica mais frequentemente empregue, com uma sensibilidade de 74%; outros procedimentos como o lavado ou o escovado broncoalveolares têm sensibilidades inferiores, de 48% e 59%, respectivamente, utilizando-se na maioria das situações uma conjugação das várias técnicas. A adição da biópsia aspirativa transbrônquica é muito útil em lesões peribrônquicas ou submucosas, aumentando consideravelmente a sensibilidade e especificidade da broncofibroscopia flexível [31].

As lesões periféricas são definidas como aquelas que não são visíveis nos brônquios lobares ou lobulares e, no que diz respeito a estas, a broncofibroscopia tem sensibilidade e especificidade menores. O aumento da acuidade diagnóstica verifica-se se este método se associar a outros, tais como a fluoroscopia ou a biópsia transbrônquica. Também o número de biópsias efectuadas pode influenciar a sensibilidade do método (45% *versus* 70% de

sensibilidade para uma ou seis biópsias, respectivamente). O tamanho da lesão é igualmente determinante directo da acuidade desta técnica: para lesões com diâmetro > 2cm, determina-se uma sensibilidade de 62% mas de apenas 33% se consideradas lesões com < 2cm; nestas últimas, um resultado inespecífico com estas técnicas requer a utilização de outros métodos para afirmar ou excluir definitivamente uma neoplasia pulmonar (grau de recomendação A) [31].

A **biópsia aspirativa transtorácica** é o método mais utilizado na abordagem diagnóstica de lesões periféricas, enquanto que a mediastinoscopia, a cirurgia torácica assistida por vídeo e a toracotomia são outras alternativas [31].

A biópsia aspirativa transtorácica de agulha fina possui o risco de estas biópsias não serem diagnósticas, pois depende de inúmeros factores, tais como o diâmetro do tumor ou o diâmetro da agulha. Além disso, existem relatos que mencionam a implantação de metástases causadas por esta mesma técnica. Assim, apesar de ser um procedimento de diagnóstico bem estabelecido, as limitações supra-citadas e as complicações ameaçam o sucesso de qualquer terapêutica curativa o que não deve ser, de maneira alguma, ignorado [1].

Nos casos de lesões pulmonares periféricas, solitárias e pequenas (com diâmetro <3cm) suspeitas de neoplasia, em doentes que aparentam doença limitada (ou seja, com achados negativos na TC torácica ou na PET mediastínica) e que constituem eventuais candidatos a intervenção cirúrgica, o dilema diagnóstico centra-se geralmente na necessidade de obter uma biópsia para confirmar o diagnóstico antes da ressecção cirúrgica. Quando a lesão é altamente suspeita, uma **biópsia excisional** realizada por toracoscopia (seguida de lobectomia se confirmado o diagnóstico de neoplasia pulmonar ressecável) tem uma sensibilidade superior à biópsia aspirativa transtorácica, para além de que é um método diagnóstico definitivo para este tipo de lesões [31].

Em doentes com suspeita de neoplasia pulmonar e que apresentam derrame pleural, é necessário realizar uma **toracocentese** para diferenciar entre derrame pleural maligno (por envolvimento maligno da pleura) ou derrame para-maligno (que surge em contexto de bloqueio linfático, atelectasia e/ou hipoproteinémia); esta distinção é extremamente importante uma vez que a presença de células malignas no líquido pleural altera o estadio, a abordagem terapêutica e o prognóstico. As metástases pleurais são mais comuns na pleura visceral e tendem a ter localização focal na pleura parietal, pelo que o exame citológico do derrame pleural é um teste diagnóstico mais sensível comparativamente à biópsia pleural percutânea [31].

Uma vez que 5% a 20% dos carcinóides típicos e 30% a 70% dos carcinóides atípicos metastizam, a avaliação ganglionar deve ser realizada em todos os tumores carcinóides broncopulmonares para correcto estadiamento [13].

3.9 - ESTADIAMENTO

3.9.1 - ESTADIAMENTO ANATÓMICO

O estadiamento e diagnóstico histológico do tumor carcinóide do pulmão são dois factores essenciais para planear a abordagem terapêutica, tendo igualmente um valor prognóstico significativo [34]. Compreende duas fases: em primeiro lugar, a determinação do local do tumor (ou seja, o estadiamento anatómico) e, em segundo, a avaliação da capacidade do doente ser submetido aos diferentes tipos de tratamentos anti-tumorais mais indicados (estadiamento fisiológico). Directamente implicados nestes dois tipos distintos de estadiamento encontram-se dois conceitos importantes na abordagem das neoplasias pulmonares, nomeadamente nas pertencentes ao grupo dos tumores carcinóides: o conceito de ressecabilidade (possibilidade de remoção cirúrgica convencional, intimamente dependente do estadiamento anatómico) e o conceito de operabilidade (tolerância ao procedimento cirúrgico por parte do doente, o qual depende, por sua vez, da função cardio-pulmonar) [34].

O estadiamento anatómico do tumor carcinóide segue o modelo adoptado para a maioria das neoplasias sólidas, de acordo com o sistema de estadiamento internacional TNM, em que T corresponde ao tumor primário, N ao envolvimento ganglionar loco-regional e M à presença ou ausência de metastização à distância. Da avaliação destes três determinantes surge um estadio, dividido de I a IV, que indica uma escala de gravidade crescente, com prognóstico e possibilidade de abordagem terapêutica curativa decrescentes [34]. O Comité da Associação Internacional para o Estudo do Cancro do Pulmão (IASCL) reconheceu que o tamanho do tumor primário tem uma importância crucial, recomendando a subclassificação dos tumores T1 em T1a (< 2 cm) e T1b (> 2 cm); adicionalmente, os tumores T2 devem ser subdivididos em T2a (> 3 cm e <5 cm), T2b (> 5 cm e <7 cm) e T2c (> 7cm) (**Tabela III e IV**).

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor cujo diagnóstico é determinado pela presença de células malignas na expectoração ou lavado bronco - alveolar, mas que não é visualizado em exames de imagem ou broncofibroscopia
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com maior diâmetro <3 cm, rodeado por parênquima pulmonar ou pleura visceral, sem evidência na broncofibroscopia de invasão mais proximal do que o brônquio lobular
T2	Tumor com uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • 3 cm de maior diâmetro; • envolvimento do brônquio principal, a uma distância da carina > 2 cm; • com invasão da pleura visceral; • associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do pulmão.
T3	Tumor com qualquer dimensão que invade directamente um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Parede torácica, diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal; • Tumor localizado ao brônquio principal a uma distância < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão.
T4	Tumor com qualquer dimensão que invade uma das seguintes estruturas:

	carina, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpos vertebrais; Tumor com derrame pleural maligno; Tumor com nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar.
--	---

Gânglios linfáticos regionais (N)	
Nx	Gânglios linfáticos regionais metastáticos não podem ser determinados
N0	Ausência de metástases ganglionares regionais
N1	Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais
N2	Metástases ganglionares mediastínicas ipsilaterais e /ou subcarinais
N3	Metástases ganglionares mediastínicas e/ou hilares contra-laterais, ipsilaterais ou contra-laterais a nível das cadeias ganglionares supra-claviculares ou do escaleno

Metástases a distância (M)	
Mx	Presença de metastização à distância não pode ser determinada
M0	Ausência de metastização à distância
M1	Presença de metastização à distância

TABELA III: Estadiamento do tumor carcinóide segundo o sistema TNM [51].

Cancro oculto	
Tx, N0, M0	Presença de células malignas na expectoração ou outros fluídos pulmonares, mas a localização do tumor não pode ser determinada
Estadio 0	
Tis, N0, M0	O tumor é apenas encontrado nas camadas superiores das células que revestem as passagens aéreas. Não invade mais profundamente outros tecidos do pulmão. Ausência de metástases ganglionares regionais ou à distância
Estadio IA	
T1, N0, M0	O tumor não é maior que 3 cm de diâmetro, sem invasão da pleura visceral e não atinge os principais ramos dos brônquios. Ausência de metástases ganglionares regionais ou à distância
Estadio IB	
T2a, N0, M0	Tumor com uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • entre > 3 e <5 cm de maior diâmetro;

	<ul style="list-style-type: none"> • envolvimento do brônquio principal, a uma distância da carina > 2 cm; • com invasão da pleura visceral; • associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do pulmão. <p>Ausência de metástases ganglionares regionais ou à distância.</p>
Estadio IIA	
T1, N1, M0	<p>Tumor <3 cm de diâmetro, sem invasão da pleura visceral ou brônquio principal.</p> <p>Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais sem metástases à distância.</p>
T2a, N1, M0	<p>Tumor com uma das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • entre >3 e <5 cm de maior diâmetro; • envolvimento do brônquio principal, a uma distância

	<p>da carina > 2 cm;</p> <ul style="list-style-type: none"> • com invasão da pleura visceral; • associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do pulmão. <p>Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais sem metástases à distância.</p>
<p>T2b, N0, M0</p>	<p>Tumor com uma das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • entre > 5 e <7 cm de maior diâmetro; • envolvimento do brônquio principal, a uma distância da carina > 2 cm; • com invasão da pleura visceral; • associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do

	<p>pulmão.</p> <p>Ausência de metástases ganglionares regionais ou à distância.</p>
Estadio IIB	
T2b, N1, M0	<p>Tumor com uma das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • entre > 5 e <7 cm de maior diâmetro; • envolvimento do brônquio principal, a uma distância da carina > 2 cm; • com invasão da pleura visceral; • associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do pulmão. <p>Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais sem metástases à distância.</p>
T3, N0, M0	<p>Tumor com qualquer dimensão que invade directamente um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parede torácica, diafragma, pleura

	<p>mediastínica ou pericárdio parietal;</p> <ul style="list-style-type: none"> tumor localizado ao brônquio principal a uma distância < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão. <p>Ausência de metástases ganglionares regionais ou à distância.</p>
Estadio IIIA	
T1 a T3, N2, M0	<p>Tumor com qualquer dimensão com uma das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> localizado ao brônquio principal sem invadir a carina; com invasão da pleura visceral; invade directamente um dos seguintes: Parede torácica, diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal; <p>Metástases ganglionares mediastínicas ipsilaterais e /ou subcarinais.</p> <p>Ausência de metastização à distância.</p>
T3, N1, M0	Tumor com qualquer dimensão que

	<p>invade directamente um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parede torácica, diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal; • tumor localizado ao brônquio principal a uma distância < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão. <p>Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais.</p> <p>Sem metástases à distância.</p>
<p>T4, N0 ou N1, M0</p>	<p>Tumor com qualquer dimensão que invade uma das seguintes estruturas: carina, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpos vertebrais;</p> <p>Tumor com derrame pleural maligno;</p> <p>Tumor com nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar.</p> <p>Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão</p>

	<p>directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais.</p> <p>Sem metástases à distância.</p>
Estadio IIIB	
Qualquer T, N3, M0	<p>Tumor com qualquer dimensão;</p> <p>Metástases ganglionares mediastínicas e/ou hilares contra-laterais, ipsilaterais ou contra-laterais a nível das cadeias ganglionares supra-claviculares ou do escaleno.</p> <p>Sem metástases à distância.</p>
T4, N2, M0	<p>Tumor com qualquer dimensão que invade uma das seguintes estruturas: carina, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpos vertebrais.</p> <p>Tumor com derrame pleural maligno.</p> <p>Tumor com nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar.</p> <p>Metástases ganglionares mediastínicas ipsilaterais e /ou subcarinais. Ausência de metastização à distância.</p>
Estadio IV	

Qualquer T, qualquer N, M1a	Tumor com qualquer dimensão, pode ter ou não metástases linfáticas regionais. Com uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • tumor invade o lado contralateral do pulmão; • tumor com derrame pleural maligno; • tumor com derrame pericárdico maligno.
Qualquer T, qualquer N, M1b	Tumor com qualquer dimensão, pode ter ou não metástases linfáticas regionais. Metastização à distância.

TABELA IV: Estadiamento do tumor carcinóide segundo o sistema TNM [52].

A determinação do estadio neoplásico específico requer a utilização de exames complementares de diagnóstico não invasivos (TC ou PET), minimamente invasivos (como por exemplo, biópsia aspirativa transbrônquica, eventualmente eco-guiada) e, por vezes, exames de carácter invasivo (mediastinoscopia, mediastinotomia, e ressecção ganglionar através de toracotomia) [34].

3.9.2 - ESTADIAMENTO FISIOLÓGICO

Com o intuito de melhorar a tolerância aos tratamentos apropriados, um estudo adequado dos antecedentes pessoais e alterações clínicas relacionadas com a história natural

da doença neoplásica deve ser criteriosamente aplicado no sentido da optimização do *performance status* do doente [34].

Devem ser pesquisados problemas clínicos potencialmente corrigíveis (como por exemplo anemia, desequilíbrios hidro-electrolíticos ou arritmias) e o doente deve ainda ser encorajado para a necessidade de cessação tabágica [34].

Contra-indicações à realização de cirurgia torácica devem ser determinadas, tais como enfarte agudo do miocárdio nos últimos 3 meses, arritmias *major* não controladas, e algumas alterações específicas das provas de função pulmonar, nomeadamente FEV1 <1L, DLCO < 40% ou retenção de CO2 (CO2 > 45 mmHg em repouso). Em doentes com provas de função pulmonar *borderline* e neoplasias ressecáveis, devem fazer parte do estadiamento fisiológico testes de avaliação cardiopulmonar adicionais, aplicados durante a realização de exercício físico: um consumo máximo de O2 estimado (VmaxO2) <15 mL/Kg é um predictor de pior prognóstico, com aumento do risco de complicações pós-operatórias [34].

3.10 - TRATAMENTO

O tratamento efectivo do tumor carcinóide requer uma abordagem multidisciplinar, na qual são usadas diversas modalidades, incluindo a ressecção cirúrgica do tumor primário e consequente diminuição de volume, quimio-embolização e terapêutica médica [2].

Embora as decisões terapêuticas específicas sejam complexas e relacionadas com o tipo de tumor carcinóide, com a dimensão e localização do tumor primário, com a presença de metástases regionais ou à distância ou ainda com as condições médicas do doente, o tratamento inicial de eleição é a ressecção cirúrgica e a única que oferece cura. Portanto, como forma de facilitar, estes tumores são divididos em 2 grupos: os ressecáveis (aqueles que podem ser tratados com cirurgia) e os irressecáveis (aqueles que não podem ser completamente removidos).

Segundo a classificação TNM, os tumores ressecáveis são os que se encontram nos estadios I, II e IIIA [2,13,24,29].

Para os **tumores carcinóides típicos**, com localização central, o tratamento de eleição é a ressecção conservadora, podendo recorrer-se à ressecção em manga, cunha ou ainda à ressecção segmentar [13,35].

Em relação aos **tumores carcinóides atípicos** existe controvérsia quanto ao procedimento ideal, bem como no caso de metástases linfáticas quando reconhecidas no pré-operatório [13]. A ressecção conservadora tem sido questionada neste tipo de tumor carcinóide, bem como a linfadectomia, comparados com uma cirurgia mais extensamente agressiva, como são exemplo a lobectomia, a bilobectomia e a pneumectomia [13].

a) TUMOR CARCINÓIDE DE LOCALIZAÇÃO CENTRAL N0

A maioria dos tumores carcinóides de localização central e N0 são tumores carcinóides típicos. Aproximadamente 95% dos doentes com tumor carcinóide de localização central N0 com idade inferior a 30 anos apresentam tumor carcinóide típico, diminuindo para cerca de 85% se idade superior a 50 anos.

Este tipo de tumor não justifica a realização de mais estudos de imagem ou estadiamento mediastínico invasivo. A utilização do procedimento cirúrgico como abordagem terapêutica sem recorrer à biópsia diagnóstica encontra-se justificada, devido à elevada probabilidade de ser um tumor carcinóide típico e haver uma elevada incerteza de interpretação histológica em amostras mais pequenas obtidas por outros métodos diagnósticos.

Para este estadiamento, foi demonstrado que a ressecção conservadora, nomeadamente a ressecção em manga, apresentava os mesmos resultados que a ressecção extensa (lobectomia/pneumectomia) em doentes com tumor carcinóide típico [21,37]. Uma análise multivariada com base em 203 doentes com tumor carcinóide típico revelou a mesma taxa de sobrevivência aos 5, 10 e 15 anos quando comparada a ressecção limitada com a ressecção extensa (lobectomia/ pneumectomia). Para além disso, todos os relatos de ressecção limitada afirmam que a recorrência é rara [21].

Contudo, ainda não foram definidas as margens de ressecção adequadas. Alguns autores referem que com uma margem de 5mm ou mais não há recorrência; porém, a maior parte recomenda apenas uma margem cirúrgica limpa em secção congelada [21].

Não está provado que a linfadenectomia mediastínica seja benéfica; contudo, é recomendada uma amostragem sistemática dos gânglios mediastínicos com o intuito de definir a fase patológica. Num estudo, a linfadenectomia mediastínica foi associada a uma menor recorrência local comparada com uma coorte sem linfadenectomia mediastínica

[21,38], pelo que alguns autores afirmem que a linfadenectomia mediastínica nos tumores carcinóides típicos e atípicos N0 é recomendada, representando um benefício terapêutico [21].

b) TUMOR CARCINÓIDE DE LOCALIZAÇÃO CENTRAL N1 OU N2

Cerca de 50% dos doentes com tumor carcinóide central e com envolvimento ganglionar apresentam tumor carcinóide atípico [21].

São utilizados habitualmente estudos de imagem como forma de detectar metástases à distância ocultas, dada a elevada probabilidade deste tipo de tumores se encontrarem associados à sua existência. Do mesmo modo, deve ser realizado o estadiamento mediastínico invasivo, recorrendo-se à mediastinoscopia, tanto no envolvimento N1 como N2, embora haja 20 a 40% de falsos positivos e 15 a 25% de falsos negativos para os tumores típicos. Para definir melhor o subtipo histológico, devem ser realizadas biópsias extensas ou linfadenectomia mediastínica vídeo-assistida. A sequência destas intervenções é variável consoante o envolvimento seja N1 ou N2, sendo a mediastinoscopia prioritária nos doentes com envolvimento N1. Os doentes jovens, isto é, menores que 30 anos com envolvimento N1 constituem a excepção a esta abordagem, devendo-se adoptar a mesma abordagem que para os doentes N0 [21].

Após a realização dos estudos de imagem e estadiamento mediastínico invasivo, os doentes com tumor carcinóide de localização central com envolvimento N1 ou N2 deverão ser submetidos a ressecção cirúrgica e linfadenectomia mediastínica como terapia de base, independentemente do subtipo histológico [12,21].

Contudo, o melhor tratamento para os doentes com tumor carcinóide atípico com envolvimento N2, para além do supra-mencionado, corresponde à realização de quimioterapia neo-adjuvante prévia à ressecção cirúrgica. Nos tumores com envolvimento N1 ou N2, se não receberem nenhum tratamento pré-operatório, deverão receber terapêutica adjuvante, apesar

de ainda não haver consenso quanto a esta decisão [21], pelo que a radioterapia ou a quimioterapia adjuvantes não têm sido amplamente utilizadas [21].

c) TUMOR CARCINÓIDE DE LOCALIZAÇÃO PERIFÉRICA N0

Aproximadamente 30% de todos os tumores carcinóides periféricos e 25% dos tumores carcinóides periféricos N0 são atípicos.

Como as análises das amostras recolhidas da biópsia com agulha ou da biópsia em cunha intra-operatória estavam associadas a uma significativa taxa de erro, especialmente na distinção entre tumores típicos e atípicos, preconizou-se que as intervenções invasivas para estadiamento não seriam necessárias. Basearam-se para tal numa incidência de menos de 5% de metástases à distância assintomáticas, menos de 10% de envolvimento mediastínico e ainda na especulação de que a realização de ressecção cirúrgica primária apresentava resultados razoáveis, mesmo se se encontrasse um foco de tumor carcinóide atípico num gânglio mediastínico de tamanho normal [21].

Aproximadamente 75% dos tumores carcinóides de localização periférica N0 são típicos. Contudo, como a biópsia por agulha e a secção congelada intra-operatória são imprecisas na determinação do subtipo, a abordagem tem que ter em conta a hipótese de ser um tumor carcinóide atípico e também haver envolvimento ganglionar. Portanto, sugeriu-se que estes doentes com tumor carcinóide de localização periférica N0, com adequada reserva pulmonar funcional, fossem submetidos a lobectomia. Em doentes muito jovens, que têm uma grande hipótese de possuir tumor carcinóide típico, uma ressecção em manga é o tratamento ideal, desde que seja confirmado pelo relatório patológico final [21,37,39]. No entanto, uma revisão retrospectiva não controlada, envolvendo os 2 subtipos de tumor, revelou uma taxa de sobrevivência similar aos 15 anos e ainda melhor aos 20 anos, após lobectomia do que após ressecção limitada [21].

d) TUMORES CARCINÓIDES DE LOCALIZAÇÃO PERIFÉRICA N1 OU N2

A maioria dos doentes com tumor carcinóide periférico com envolvimento ganglionar apresenta tumor carcinóide atípico.

Foi proposto que estes doentes com N2 devessem realizar estadiamento para despiste de metástases à distância já que existe uma probabilidade de 25 a 30% de metástases assintomáticas. Quanto ao estadiamento mediastínico invasivo, as mediastinoscopias iniciais são sugeridas em doentes assintomáticos com tumor de localização periférica e N1. Nos tumores com localização periférica e envolvimento N2, a mediastinoscopia só deve ser realizada se houver imagens à distância sugestivas de metástases à distância [21].

O mesmo tratamento deve ser preconizado em relação aos tumores carcinóides centrais e periféricos N1. Nos tumores carcinóides atípicos, a ressecção cirúrgica com linfadenectomia mediastínica deve ser seguida de quimioterapia adjuvante, especialmente se houver envolvimento N2. Nos tumores carcinóides típicos, a ressecção cirúrgica com linfadenectomia mediastínica fornece excelentes resultados [21].

Nos tumores carcinóides periféricos com envolvimento N2 a estratégia terapêutica também é a mesma dos centrais. Assim, a quimioterapia e radioterapia pré-operatória devem ser consideradas, seguidos de ressecção cirúrgica [21].

SITUAÇÕES ESPECIAIS

a) RESSECÇÃO ENDOBRÔNQUICA DOS TUMORES CARCINÓIDES TÍPICOS

A remoção endobrônquica dos tumores carcinóides revelou uma elevada recorrência (cerca de 87% de 30 doentes em *follow-up*) em estudos anteriores [21]. Contudo, um estudo retrospectivo de 6 doentes não relatou recorrência em 5 doentes (*follow-up* entre 2 e 21 anos) e não referiu haver resíduo tumoral na ressecção cirúrgica, após remoção inicial [21,40]. Por

outro lado, em estudos prospectivos, a ressecção completa por esta técnica foi obtida em cerca de 50% dos doentes devidamente selecionados, com uma recorrência de 5% (*follow-up* médio de 8 anos), sendo todos sujeitos a ressecção posteriormente [21,41, 42].

A recorrência talvez seja mais elevada nos tumores carcinóides atípicos, isto é, naqueles que são classificados inicialmente como típicos erroneamente [21,42]. Em comparação, não se regista recorrência após toracotomia, broncotomia e ressecção endobrônquica dos tumores polipóides [21,43].

Finalmente, a selecção dos doentes para remoção endobrônquica é importante, porque apenas 5% a 10% são estruturas endobrônquicas polipóides sem extensão para a parede cartilaginosa [21,41,42]. Para o efeito, são essenciais técnicas endobrônquicas avançadas e um cuidadoso planeamento, sendo necessário um *follow-up* apertado [21].

b) METÁSTASES E TUMORES CARCINÓIDES IRRESSECÁVEIS

Segundo a classificação TNM, os tumores irressecáveis correspondem aos estadios IIIB e IV.

Nos tumores carcinóides, tanto típicos como atípicos, a quimioterapia não tem sido muito bem sucedida, com uma resposta de 20 a 38% e de 50% se a doença estiver estável [21,44,45].

O benefício da radioterapia ainda não está comprovado, embora alguns estudos já tenham combinado a radioterapia com a quimioterapia ou a ressecção cirúrgica num total de 50 doentes [21,44,45]. Melhorias foram observadas em 14 a 25% dos doentes que receberam quimioterapia e radioterapia torácica e em 11% (1 de 9) dos doentes que receberam radioterapia na zona das metástases [21,44,45].

c) BIOTERAPIA

Interferões como o IFN- α , IFN- γ e o IFN do leucócito humano têm sido utilizados no tratamento farmacológico dos tumores neuroendócrinos. Para além das taxas de resposta bioquímica e tumoral serem modestas, têm efeitos adversos substanciais e as suas indicações são limitadas [13,46].

Apesar da elevada expressão dos receptores SSRT nos tumores neuroendócrinos broncopulmonares, o papel dos análogos da somatostatina nos tumores carcinóides broncopulmonares é limitado, a menos que estejamos na presença de síndrome carcinóide ou de Cushing. Os análogos da somatostatina têm sido mencionados por demonstrarem alguns efeitos encorajadores na sobrevivência a longo prazo, sendo eficazes no controlo de sintomas nos tumores carcinóides atípicos com metastização hepática [13,46].

d) GESTÃO DAS METÁSTASES HEPÁTICAS

As metástases hepáticas ocorrem comumente neste grupo de neoplasias e a sua presença associa-se a um prognóstico mais reservado. Nos doentes em que se suspeita de doença metastática deve realizar-se uma TC abdominal, já que os testes laboratoriais de função hepática não são um indicador muito fiável de envolvimento tumoral, pois estas alterações só surgem na presença de metástases hepáticas múltiplas e de grandes dimensões. A fosfatase alcalina do soro é frequentemente normal, apesar do grande envolvimento tumoral por parte do tumor carcinóide. Mais frequentemente, este tipo de metástases associa-se a sintomas de astenia e perda de peso. A RMN é útil nos casos em que a TC abdominal não é totalmente esclarecedora [5,28].

Apesar de estar estimada uma incidência de metástases hepáticas em doentes com tumor carcinóide de cerca de 2%, a diminuição do seu volume deve ser considerada na

presença de síndrome carcinóide. Após a ressecção das metástases hepáticas foi referida uma melhoria na taxa de sobrevida média dos doentes a 5 anos [13,47].

Na presença de um reduzido número de metástases, deve recorrer-se à ressecção cirúrgica de metástases; contudo, se forem mais ou se o doente não apresentar condições para ser sujeito a cirurgia deve recorrer-se a outras técnicas. No entanto, existem relatos na Literatura de diversas abordagens cirúrgicas que contemplam, para além da ressecção de metástases, hepatectomia parcial que pode ser mais ou menos alargada e transplante hepático.

A **embolização** da artéria hepática, com ou sem quimioterapia intra-arterial, encontra-se associada à diminuição da carga tumoral, resposta bioquímica e ainda a um melhor controlo das metástases hepáticas, sendo utilizada como um tratamento paliativo em doentes com metástases hepáticas até cerca de 5 cm de diâmetro que não são candidatos a ressecção cirúrgica [5]. Esta técnica tem como objectivo a diminuição do fluxo sanguíneo para as células malignas, bloqueando o fluxo da artéria hepática. A maioria das células hepáticas benignas não serão afectadas, pois recebem aporte sanguíneo através da veia porta.

O risco de crise carcinóide com colapso da circulação profunda, broncoconstrição com consequente falência respiratória, diarreia, rubor, acidose e falência renal são raros, mas correspondem às complicações da embolização da artéria hepática. Além disso, a embolização leva a uma libertação sistémica e massiva de serotonina e de outros peptídeos vasoactivos decorrentes de necrose tumoral. O tratamento da crise carcinóide é baseado na pré-medicação com análogos da somatostatina e tratamento sintomático [13,48].

Outra abordagem de tratamento das metástases hepáticas consiste na **ablação por radio-frequência ou crioablação** ou ainda a combinação com a cirurgia de diminuição de volume, utilizada em tumores <2 cm de diâmetro. Esta abordagem pode ser realizada por via laparoscópica ou percutânea. Apesar desta técnica parecer menos mórbida que uma ressecção ou embolização da artéria hepática, a eficácia a longo termo, particularmente em doentes que

possuem doença hepática significativa, ainda não está estabelecida. A maior parte dos estudos publicados a este respeito são pequenos, com um máximo de 40 doentes [5,49].

3.11 - PROGNÓSTICO

O prognóstico dos doentes com tumor carcinóide encontra-se intimamente relacionado com o subtipo histológico, bem como com o comprometimento do sistema linfático. Contudo, quando o diagnóstico é feito de uma forma precoce e com uma adequada e agressiva terapêutica cirúrgica, o prognóstico a longo prazo é muito bom (**Figura 4**).

No entanto, salguarde-se que o tumor carcinóide atípico apresenta um comportamento mais agressivo que o típico, além de que se tiver envolvimento dos gânglios linfáticos regionais apresenta maior taxa de recidiva quando tratado apenas com ressecção cirúrgica.

Com efeito, a base do tratamento dos tumores carcinóides é a ressecção cirúrgica. Nos tumores carcinóides típicos, a sobrevivência a longo prazo é excelente, com uma sobrevida de 87%-90% aos 5 e 10 anos. Caso haja envolvimento ganglionar, isto é, envolvimento N1 ou N2, a sobrevivência aos 5 e 10 anos passa para 75%. A probabilidade de recidiva é de apenas 3 a 5%, ocorrendo muitos anos após a ressecção radical do tumor primário, e apenas 15% da mortalidade é relacionada com o tumor carcinóide [12,21].

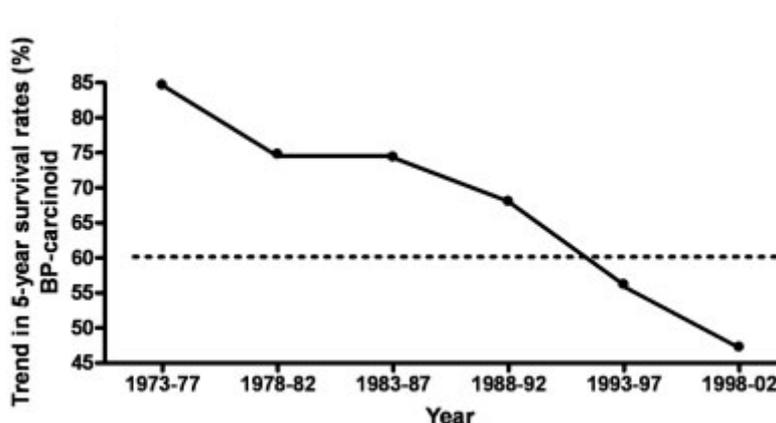


FIGURA 4: A tendência de sobrevida a 5 anos para os tumores carcinóides broncopulmonares. A média das taxas de sobrevidas a 5 anos ao longo de todo o período

representado indica uma sobrevida de 60,6% para os tumores carcinóides broncopulmonares [13].

Nos tumores carcinóides atípicos a sobrevivência é claramente pior, entre 48%-78% aos 5 anos e cerca de 50% aos 10 anos. Caso haja envolvimento ganglionar, isto é, envolvimento N1 ou N2, a sobrevivência aos 5 e 10 anos passa para 60% e 50%, respectivamente. A probabilidade de recidiva é de 25% e a maioria das mortes são devidas a esta [12,21].

4 -CONCLUSÕES

O tumor carcinóide pulmonar, apesar de representar apenas 1%-2% das neoplasias pulmonares primárias, revela-se um notável desafio diagnóstico, pois muitas vezes encontra-se inaparente/assintomático no momento da apresentação, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar. Nos Estados Unidos, a incidência foi de 1,57 em 100,000 habitantes em 2003.

A susceptibilidade genética associada a este tipo de cancro é um dos factores de risco que corresponde a um campo promissor na área de investigação científica, nomeadamente no diagnóstico precoce desta neoplasia nos doentes assintomáticos.

Os achados radiológicos e a apresentação clínica geralmente permitem uma diferenciação presuntiva entre os dois tipos de tumor carcinóide pulmonar: o típico e o atípico.

Existe uma vasta variedade de técnicas diagnósticas como forma de permitir um diagnóstico definitivo do tumor carcinóide e determinar a presença de disseminação loco-regional ou à distância.

O diagnóstico errado deste tipo de tumor, muitas vezes confundido com o adenocarcinoma, com conseqüente tratamento cirúrgico inadequado, pode causar sérias conseqüências para o paciente, como complicações quer intra quer pós-operatórias, com grave limitação da função pulmonar.

A utilização de marcadores imunohistoquímicos tem um importante papel na distinção entre os tumores carcinóides e os outros carcinomas broncopulmonares.

No caso de doença metastática, os tumores carcinóides típicos apresentam um curso clínico semelhante aos atípicos.

A maioria dos estudos revela ainda que o prognóstico global é favorável com uma sobrevida média aos 5 anos de 87 a 90% nos tumores carcinóides típicos e de 48 a 78% nos tumores carcinóides atípicos.

Pese embora a sua baixa incidência, o tumor carcinóide revela duas características que tornam essencial a continuação da investigação nesta área. Por um lado, a sua essência neuroendócrina aproxima-o do carcinoma de células pequenas, particularmente na sua versão atípica, o que poderá corresponder a uma face mais benigna daquele tumor ou a uma vertente mais ligeira do seu espectro, o que seria interessante em termos terapêuticos. Por outro lado, é na sua maioria um tumor curável, atendendo a que seja precocemente diagnosticado. Estes dois aspectos fazem com que seja essencial manter o estímulo na investigação deste tipo de tumor para uma melhor e mais rápida caracterização e para uma terapêutica ainda mais eficaz, com consequências prognósticas decisivas.

5 - REFERÊNCIAS

1. Demirci I, Herold S, Kopp A, Flaßhove M, Klosterhalfen B, Janßen H. (2012) Overdiagnosis of a typical carcinoid tumor as an adenocarcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 10:19.
2. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H (2008) Carcinoid tumors. *Oncologist* 13 (12):1255-69.
3. Pathirage LP, Medagedara D, Waduge R. (2010) Bronchial carcinoid: common manifestation of a rare disorder. *Clin Respir J.* 4(1):59-60.
4. Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG (1992) Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg.* 54(1):50-4; discussion 54-5.
5. Kulke MH. (2007) Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 21(3):433-55; vii-viii.
6. The US National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973–2004, [http:// seer.cancer.gov/2007](http://seer.cancer.gov/2007).
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 15;97(4):934-59.
8. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. (2001) Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* 12(9):1295-300.
9. Hemminki K, Li X (2001) Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 92(8):2204-10.
10. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY (2004) Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 240(1):117-22.

11. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR (2001) Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 119 (6):1647-51.
12. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, Muguruza I; Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung for the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR) (2007) Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 31 (2):192-7.
13. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM (2008) Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 113 (1):5-21.
14. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR (2005) Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 103 (3):509-15.
15. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Hornall D, Sheppard MN (1994) Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. *Histopathology*. 24(4):363-9.
16. Warren WH, Gould VE (2002) Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary tract: a reappraisal of their classification after 20 years. *Surg Clin North Am*. Jun;82 (3):525-40, vi.
17. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD (2005) The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 40 (2):90-7.
18. Chughtai TS, Morin JE, Sheiner NM, Wilson JA, Mulder DS (1997) Bronchial carcinoid--twenty years' experience defines a selective surgical approach. *Surgery*. 122(4):801-8.

19. Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, Swensen SJ, Myers JL (2007) Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest* 131 (6):1635-43.
20. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH (2002) Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 37(2):127-35.
21. Detterbeck FC (2010) Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 89(3):998-1005.
22. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligård E, Fossmark R, Bakke I, Syversen U, Waldum H (2005) Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 111 (12):1517-22.
23. Greminger P, Hess OM, Müller AE, von Segesser L, Schneider J, Sütsch G, Siegenthaler W, Heitz PU (1991) Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumor causing unilateral left-sided carcinoid heart disease. *Klin Wochenschr* 69 (3):128-33.
24. Morandi U, Casali C, Rossi G (2006) Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18 (3):191-8.
25. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA (1992) The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 117 (3):209-14.
26. Athanassiadi K, Exarchos D, Tsagarakis S, Bellenis I (2004) Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a carcinoid bronchial tumor: a rare entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128 (4):631-2.
27. Travis WD, Rush W (1998) analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 22 (8):934-44.

28. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM (2003) Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 123 (1 Suppl):97S-104S.
29. Sippel RS, Chen H (2003) Carcinoid tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 15 (3):463-78.
30. Feldman JM, O'Dorisio TM (1986) Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 81 (6B):41-8.
31. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC; American College of Chest Physicians (2003) Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 123 (1 Suppl):129S-136S.
32. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ (2007) ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48 (4):508-18.
33. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, Montini GC, Tomassetti P, Paganelli G, Fanti S (2010) ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 51 (5):669-73. Epub 2010 Apr 15.
34. Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., (2008), "Harrison's Principles of Internal Medicine", 17th Edition, *McGraw-Hill Professional*, chapter 54, pp. 321-336; chapter 60, pp. 360 – 375; chapter 85, pp. 551 – 563.
35. Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, Oliaro A, Maggi G (2002) Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123 (2):303-9.

36. Martini N, Zaman MB, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ (1994) Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (1):1-6; discussion 6-7.
37. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, Conforti S (2003) Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg* 76 (6):1838-42.
38. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, Schiavon M, Sartori F (2007) Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 31 (2):186-91.
39. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, Kent M, Yim AP (2000) Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 18 (2):156-61.
40. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, Kwa B, vd Werf TS, Postmus PE (1995) Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 107 (2):556-8.
41. Luckraz H, Amer K, Thomas L, Gibbs A, Butchart EG (2006) Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jul;132(1):113-5.
42. Brokx HA, Risse EK, Paul MA, Grünberg K, Golding RP, Kunst PW, Eerenberg JP, van Mourik JC, Postmus PE, Mooi WJ, Sutedja TG (2007) Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133 (4):973-8.
43. Kurul IC, Topçu S, Taştepe I, Yazici U, Altinok T, Cetin G (2002) Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 21(5):883-7.

44. Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA, Johnson BE (2004) Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 44 (2):213-20.
45. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjärd P, Fjällskog ML, Oberg K, Skogseid B (2001) Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 12 (10):1383-91.
46. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, Papalia E, Donati G, Rena O (2002) Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 (5):913-7.
47. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG (2003) Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 197 (1):29-37.
48. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN, Ajani JA, Yao JC (2005) Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 104 (8):1590-602.
49. Hellman P, Ladgevardi S, Skogseid B, Akerström G, Elvin A (2002) Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 26 (8):1052-6.
50. Sayeg Y., R. Bonnet, Neuroendocrine Tumors of the Lung. Zentralklinik Bad Berka GmbH Klinik für Pneumologie Robert-Koch-Alle 9 99437 Bad Berka
51. Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 111 (6):1710-7.

52. American Cancer Society (2012) Lung Carcinoid Tumor - How are lung carcinoid tumors staged? [Online]

<http://www.cancer.org/cancer/lungcarcinoidtumor/detailedguide/lung-carcinoid-tumor-staging>. Acedido em: 22 de Outubro de 2012.