



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO DANIEL AMARAL FIGUEIREDO

***TUMORES CARCINÓIDES DO PULMÃO - ABORDAGEM
TERAPÊUTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

MARÇO/2018

Tumores Carcinóides do Pulmão – Abordagem Terapêutica

João Daniel Amaral Figueiredo ¹

Dra. Daniela Sofia Madama Santos Silva ²

Prof. Doutor Carlos Manuel Silva Robalo Cordeiro ³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

jdafigueiredo@gmail.com

**² Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal – Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Portugal**

madama.daniela@gmail.com

**³Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal – Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Portugal**

carloscrobalo@gmail.com

ÍNDICE GERAL

RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	8
OBJETIVOS	9
MÉTODOS	10
EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA	11
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	13
CLASSIFICAÇÃO	15
ESTADIAMENTO	17
DIAGNÓSTICO	19
Avaliação Bioquímica.....	19
Estudo Imagiológico	20
Análise Histopatológica.....	22
Outros Exames.....	23
TRATAMENTO.....	25
Terapêutica na Doença Localizada.....	25
Terapêutica na Doença Avançada/Metastizada	27
Cirurgia	28
Análogos da Somatostatina (AS).....	28
Quimioterapia	31
Everolimus	33
Radioterapia através de recetores peptídicos (PRRT).....	35
Agentes antiangiogénicos	37
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	41
BIBLIOGRAFIA	43
ANEXOS	52

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos do pulmão representam aproximadamente 25% dos tumores pulmonares primários, podendo ser classificados em baixo (carcinóides típicos), intermédio (carcinóides atípicos) e alto grau (carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma de pequenas células do pulmão).

Apesar dos tumores carcinóides típicos e atípicos apenas contemplarem 1-5% das neoplasias pulmonares, a sua incidência tem vindo a aumentar significativamente nas últimas décadas, captando a atenção da comunidade médica e científica. A clínica destes tumores é muitas vezes indolente ou inespecífica, tornando o diagnóstico desafiante e obrigando a uma abordagem multidisciplinar. A opção cirúrgica é reconhecida como o tratamento de escolha na doença loco-regional, sendo a única que possibilita a cura; contudo, na doença avançada não se encontra estabelecido nenhum tratamento padronizado, existindo atualmente várias opções terapêuticas em investigação. Esta revisão pretende sistematizar o conhecimento atual sobre os tumores carcinóides, principalmente no que diz respeito à abordagem terapêutica na doença sistémica.

Palavras-chave: Tumor neuroendócrino; neoplasia pulmonar; tumor carcinoide; terapêutica.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumours of the lung represent approximately 25% of all primary lung tumours and can be classified as low (typical carcinoids), intermediate (atypical carcinoids), or high grade (large cell neuroendocrine carcinoma or small cell lung carcinoma).

Although typical and atypical carcinoid tumours account for only 1-5% of lung neoplasms, their incidence has increased significantly in recent decades, drawing attention to medical and scientific community. The clinical features of these tumours are often indolent or non-specific, making the diagnosis challenging and requiring a multidisciplinary approach. The surgical option is recognized as the treatment of choice in loco-regional disease being the only curative possibility; however, in advanced disease, no standardized treatment has been established and there are currently several therapeutic options under investigation. This review intends to summarize current knowledge about carcinoid tumours, especially regarding the therapeutic approach of systemic disease.

Keywords: Neuroendocrine tumor; lung neoplasm; carcinoid tumor; therapeutics.

LISTA DE ABREVIATURAS

5FU	5-fluorouracil
5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indol-acético
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
ADM	Doxorubicina
AS	Análogos da Somatostatina
CA	Carcinóide Atípico
CgA	Cromogranina A
CID-O	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
CNEGC	Carcinoma Neuroendócrino de Grandes Células
CPPC	Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células
CT	Carcinóide Típico
CTX	Ciclofosfamida
DIPNECH	<i>Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</i> / Hiperplasia de Células Neuroendócrina Difusa e Idiopática
DTIC	Dacarbazina
EGF	<i>Epidermic Growth Factor</i> / Fator de Crescimento Epidérmico
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i> / Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG-PET	Fluorodeoxiglicose-Tomografia por Emissão de Positrões
HAD	Hormona Antidiurética
HC	Hormona de Crescimento
HLHC	Hormona Libertadora de Hormona de Crescimento
HPT	Hormona Paratiróide

IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i> / Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
Lu-177	Lutécio-177
MEN-1	<i>Multiple Endocrine Neoplasia Type 1</i> / Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1
MGMT	metilguanina-DNA-metiltransferase
NANETS	<i>North American Neuroendocrine Tumor Society</i> / Sociedade Norte-Americana de Tumores Neuroendócrinos
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PRRT	Radioterapia através de recetores peptídicos
RM	Ressonância Magnética
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SRS	Subtipos de Recetores de Somatostatina
STZ	Streptozotocina
TC	Tomografia Computorizada
TCP	Tumores Carcinóides do Pulmão
TMZ	Temozolomida
TNE	Tumores Neuroendócrinos
TNM	Tumor-Nódulo-Metástases
TPD	Tempo até à Progressão da Doença
Y-90	Yttrium-90 / Ítrio-90

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos fazem parte de uma família de neoplasias com origem em células do sistema neuroendócrino, apresentando-se mais comumente no trato gastrointestinal e respiratório, mas tendo a capacidade de se manifestar em praticamente todo o corpo.

Os tumores neuroendócrinos do pulmão, originam-se através das células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar e incluem uma ampla variedade de neoplasias sendo classificados em duas categorias: tumores bem diferenciados e tumores mal diferenciados. Os tumores bem diferenciados, tradicionalmente denominados de tumores carcinóides, são o objeto de estudo deste trabalho e incluem os tumores carcinóides típicos e atípicos.

A incidência dos tumores carcinóides do pulmão tem vindo a aumentar nos últimos anos devido a uma melhor compreensão e caracterização da doença. Contudo, o seu diagnóstico é geralmente desafiante, uma vez que a sintomatologia é frequentemente inexistente ou inespecífica à data do diagnóstico, exigindo uma abordagem multidisciplinar capaz de detetar precocemente este tipo de tumores e evitar a evolução da doença para um estadio avançado. O tratamento preconizado neste tipo de tumores é a cirurgia na doença localizada, no entanto, não existe um consenso quanto à abordagem terapêutica a seguir quando estamos na presença de doença irressecável ou metastizada.

Assim, este trabalho tem por objetivo uma revisão teórica do tumor carcinóide do pulmão, incidindo em particular nas estratégias terapêuticas usadas no estadio avançado, procurando estabelecer uma linha orientadora que permita otimizar o tratamento nestes casos.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo uma revisão teórica do tumor carcinóide do pulmão, baseada numa investigação bibliográfica de artigos recentes, indexados e com interesse inequívoco para a dissertação. O autor visa assim abordar os aspetos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos do tema escolhido dando especial relevo à abordagem terapêutica na doença avançada de forma a estabelecer uma linha orientadora que apoie a decisão clínica sobre a melhor opção terapêutica a usar.

MÉTODOS

Foi efetuada uma extensa investigação bibliográfica na literatura científica sobre tumores carcinóides. Foram usadas várias bases de dados, incluindo Pubmed, EMBASE e Cochrane Library usando palavras-chave relevantes. A pesquisa foi realizada usando as seguintes palavras-chave: “neuroendocrine tumor”, “lung neoplasm”, “carcinoid tumor” e “therapeutics”. Subsequentemente a pesquisa foi restrita a publicações em Inglês e Português com datas de publicação entre 2008 e 2018, não sendo incluídos estudos em animais. Durante a seleção dos artigos foram favorecidos artigos originais, estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e *guidelines*. Usando os critérios de busca descritos, foram analisados 118 artigos dos quais foram excluídos 44 artigos por irrelevância para o estudo ou acesso impossibilitado. O número final de artigos selecionados foi de 74.

EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

Os Tumores Carcinóides do Pulmão (TCP) são tumores raros com uma taxa de incidência ajustada à idade de 0.2 a 2/100 000 casos por ano quer em países europeus quer nos Estados Unidos da América.(1,2) A sua prevalência tem vindo a aumentar nos últimos 30 anos, dada a maior consciencialização desta patologia, assim como a melhoria do diagnóstico histopatológico.(3,4)

Atualmente, os TCP representam 1 a 2% dos tumores invasivos do pulmão e correspondem a 25-30% dos Tumores Neuroendócrinos (TNE) bem diferenciados em todo o corpo. Destes, os Carcinóides Típicos (CT) apresentam maior prevalência que os Carcinóides Atípicos (CA) num rácio de 8-10:1.(1,2) Os TCP manifestam-se geralmente na quarta a sexta década de vida, com uma idade média de diagnóstico mais baixa para os CT (45 anos) do que para os CA (55 anos) e são ligeiramente mais prevalentes no sexo feminino e na raça caucasiana, afetando sobretudo a população asiática e hispânica.(1,2) Contudo, podem ocorrer na infância e adolescência, correspondendo até à neoplasia primária do pulmão mais comum nestas faixas etárias.(1)

A etiologia dos TCP é pouco conhecida. Estes tumores surgem geralmente de forma esporádica,(5) podendo apresentar num estadio inicial uma proliferação nodular das células neuroendócrinas do epitélio broncopulmonar com dimensões inferiores a 5 milímetros e que se estendem para além da membrana basal, designada de *tumorlet*.(4,6,7) Mais raramente, os TCP desenvolvem-se em doentes com hiperplasia de células neuroendócrinas difusa e idiopática denominada de DIPNECH, sendo considerada uma lesão pré-neoplásica caracterizada pela associação de uma hiperplasia pré-invasiva de células neuroendócrinas pulmonares e corpos neuroendócrinos no epitélio bronquiolar e múltiplos *tumorlets*.(4,6-8)

Apesar da maior parte dos TCP se apresentarem de forma esporádica, 1.4-9.5% (dependendo do estudo) dos doentes com Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN-1)

desenvolvem TCP.(3,5) De facto, a perda da heterozigozidade do gene MEN-1 no cromossoma 11q13 está relacionada com o aparecimento de TCP e um estudo revelou a existência de associação entre deleções do cromossoma 11q e TCP, sendo estas identificadas em 66% dos CA e 47% dos CT.(8)

Por outro lado, o tabaco, apesar de ser um fator etiológico muito significativo em diversos tipos de neoplasias pulmonares, não parece ter relação significativa com os TCP, embora os CA estejam mais frequentemente relacionados com o tabaco do que os CT.(4,5,8)

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Tradicionalmente, o comportamento clínico dos tumores carcinóides do pulmão era considerado benigno, contudo, nos últimos 20 anos, uma melhor compreensão deste tipo de tumores reconheceu a sua evolução maligna.

Entre 30-50% dos TCP são assintomáticos, sendo muitos detetados como achados incidentais ou mesmo no *post-mortem*.(2,3,9,10) A sintomatologia, quando presente, é muitas vezes inespecífica o que dificulta o diagnóstico definitivo.(4,11) Por outro lado, não é incomum manifestarem-se de forma insidiosa durante anos e mimetizarem a sintomatologia de outras patologias respiratórias como a asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica sendo o diagnóstico de TCP suspeitado apenas quando o tratamento inicial para estas patologias não é eficaz.(11)

Os sintomas estão intimamente relacionados com a localização do tumor e com o estadio da doença. A maioria dos TCP estão localizados centralmente num brônquio principal (10%) ou num brônquio lobar (75%) e são tipicamente CT podendo apresentar sintomas obstrutivos do foro respiratório relacionados com a massa tumoral como tosse, hemoptises, dispneia, dor torácica, estridor e pneumonias.(4,5,9) Os restantes TCP localizam-se periféricamente (15%) e são geralmente assintomáticos, estando mais associados aos CA.(4,9)

Os TCP podem ainda ser funcionantes e secretar hormonas e peptídeos apresentando uma sintomatologia específica (10-15% dos doentes), porém estudos demonstram que uma secreção subclínica pode ser detetada em até 25% dos casos.(3)

A síndrome hormonal mais comum associada ao TCP é a Síndrome de Cushing.(3,9) O TCP é uma das causas mais comuns de secreção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), contudo apenas 1-6% dos doentes com Síndrome de Cushing apresentam um TCP.(1,3) Os CT estão mais frequentemente associados à produção ectópica de ACTH do que os CA.(12) Esta síndrome pode manifestar-se por osteoporose, hipertensão, diabetes *mellitus*,

hipercolesterolémia, imunossupressão, hirsutismo, entre outros.(3) Na literatura, não existe consenso sobre o comportamento dos tumores produtores de ACTH, porém existem cada vez mais estudos a reportar uma maior agressividade deste tipo de tumores quando comparados com tumores não funcionantes.(12-14)

Outra síndrome hormonal que pode estar presente no TCP é a Síndrome Carcinóide. Ocorre devido à produção de serotonina e histamina surgindo em 2-3% dos TCP e está mais frequentemente presente quando associada a metástases hepáticas.(3,15) Esta síndrome manifesta-se por *flushing* e edema da face, diarreia e dor abdominal, broncoconstrição, dispneia, hemoptises, alteração da tensão arterial e valvulopatia direita.(3,15) Ao contrário do que acontece na Síndrome de Cushing, a Síndrome Carcinóide está mais frequentemente associado a CA.(9)

Além da ACTH e da serotonina e histamina, foram já reportadas a produção ectópica de outras substâncias hormonais em TCP, nomeadamente hormona de crescimento (HC), hormona libertadora de hormona de crescimento (HLHC) hormona antidiurética (HAD) e hormona paratiróide (HPT), contudo são bastante raras.(3,9)

CLASSIFICAÇÃO

Historicamente tem havido grande debate devido à nomenclatura confusa e inconsistente dos TNEs. A natureza heterogênea complica a sua classificação, existindo mais de 20 códigos histológicos na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).(16)

A classificação histológica de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) é a habitualmente utilizada. A recente atualização da classificação para tumores do pulmão de 2015 forneceu critérios de diagnóstico para os TNEs, tendo como base características histopatológicas como tamanho celular, características morfológicas, índice mitótico, padrões de crescimento e presença de necrose.(1,4,17) Nesta nova atualização, de forma a facilitar o diagnóstico diferencial, o Carcinoma Neuroendócrino de Grandes Células (CNEGC) e o Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC) são considerados variantes histológicas dos TNEs pulmonares juntamente com os TCP, o que não acontecia na atualização anterior (2004), em que o CNEGC e o CPPC se encontravam agrupados separadamente dos TCP. Todavia, é utilizado um esquema de categorização em diferentes graus que permite distinguir os vários subtipos, sendo o CT considerado grau 1 ou baixo grau, o CA apontado como grau 2 ou grau intermédio e os CNEGC e CPPC classificados como grau 3 ou alto grau.(1,4,17)

As duas características chave que ajudam na determinação dos diferentes subtipos de TNE do pulmão são a presença ou ausência de necrose e o número de mitoses por 2mm^2 em área viável do tumor.(10,17,18) Na tabela 1 estão representadas algumas características distintivas dos vários subtipos de TNE do pulmão.

Assim, os CT são definidos como tumores carcinoides, com pelo menos 5mm de diâmetro e menos de 2 mitoses por 2mm^2 em área viável do tumor e ausência de necrose enquanto CA têm 2-10 mitoses por 2mm^2 em área viável do tumor podendo existir necrose focal.(3,4,10)

Tabela 1. Características dos diferentes subtipos de Tumores Neuroendócrinos do pulmão.

	CT	CA	CNEGC	CPPC
Morfologia	Aspeto carcinóide característico (<0,5 cm)	Pequenas áreas com perda do aspeto carcinóide característico; pleomorfismo e núcleos irregulares com nucléolos proeminentes	Padrão organóide, trabecular, paliçada	Cromatina finamente granular, citoplasma escasso, nucléolos ausentes ou pouco nítidos
Mitose (por 2mm ²)	< 2 mitoses	2-10 mitoses	> 10 mitoses	> 10 mitoses
Índice Ki-67	<5%	<20%	>40%	>40%
Necrose	Ausente	Ausente ou focal/puntiforme	Extensa	Extensa
Grau	1 ou baixo	2 ou intermédio	3 ou elevado	3 ou elevado

CA, Carcinóide Atípico; CNEGC, Carcinoma Neuroendócrino de Grandes Células; CPPC, Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células; CT, Carcinóide Típico.

Outra característica em foco na atualização mais recente é o uso do índice mitótico através do Ki-67 de forma a distinguir CNEGC/PPC (>40%) de TCP (<20%), particularmente em amostras recolhidas ou acondicionadas incorretamente que podem levar a interpretações erróneas entre TCP e PPC.(4,17) Num estudo realizado por Rindi *et al.*,(19) foi até proposta a integração do valor de Ki-67 como critério para o esquema de categorização em diferentes graus, usando valores de *cut-off* <4% para grau 1, 4%-24% para grau 2 e >25% para grau 3. Porém, uma vez que existe com alguma frequência sobreposição de valores de Ki-67 entre os vários subtipos de TNE pulmonares, principalmente entre CT e CA, este critério ainda não é totalmente aceite pela OMS como diferenciador dos diferentes subtipos.(4,17,20) Contudo, ao contrário do que acontece com a diferenciação e atipia celulares que demonstram uma pobre correlação com o prognóstico, o índice Ki-67 parece ter um valor prognóstico relevante pelo que a sua inclusão poderá vir a ser aceite num futuro próximo.(4,21,22)

ESTADIAMENTO

Tanto a classificação histológica anteriormente descrita como o estadiamento têm um elevado impacto no prognóstico e na abordagem terapêutica.(3,4) O estadiamento foca-se na localização do tumor primário e possíveis locais metastáticos bem como na avaliação do próprio doente, sendo importante avaliar a ressecabilidade do tumor e a tolerância do doente ao procedimento cirúrgico ou a outro tipo de tratamento anti-tumoral.

Atualmente, não existe nenhum sistema de estadiamento específico para os TCP, porém é recomendado o uso do sistema de estadiamento Tumor-Nódulo-Metástases (TNM) para Neoplasias Não-Neuroendócrinas do Pulmão do Comité Conjunto Americano para o Cancro/Associação Internacional para o Estudo do Sistema de Estadiamento do Cancro do Pulmão (ver Anexos, Tabela 4).(4,8,11,16) Este sistema de estadiamento permite classificar a neoplasia num estadio, dividido de I a IV, que indica uma escala de gravidade crescente, com prognóstico e possibilidade de abordagem terapêutica curativa decrescentes. Ainda assim, embora este sistema tenha demonstrado valor prognóstico na sobrevivência, a sua utilidade tem sido posta em causa devido aos *cut-offs* predefinidos de 3, 5 e 7 centímetros, uma vez que os CT e CA são habitualmente de tamanho inferior a 3 centímetros no seu maior diâmetro.(4,10,11)

Tal como em outras neoplasias, quando diagnosticada em fases precoces, a doença está associada a melhor prognóstico. Os CT são mais comumente identificados no estadio I e II (80-90%), enquanto os CA encontram-se no estadio I em aproximadamente 50% dos casos à data do diagnóstico.(8)

Tanto CT como CA têm a capacidade de invadir nódulos linfáticos regionais ou gerar metástases à distância, porém os CA apresentam um carácter mais agressivo(1,8,10). Num estudo multi-institucional, os CA apresentaram taxas mais elevadas de envolvimento

ganglionar à data do diagnóstico (36%), metástases à distância (26%) e recorrência local (7%) que os CT (9%, 4% e 2% respectivamente).(4,10)

Assim, como seria de esperar, os CT estão associados a melhor prognóstico com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 87-100% e aos 10 anos de 87-93% enquanto os CA têm uma taxa de sobrevivência aos 5 e 10 anos de 40-59% e 31-59%, respectivamente.(8) Já a doença metastática, tem uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 14-25%.(8)

Uma vez que a recidiva e as metástases à distância podem desenvolver-se após a ressecção do tumor primário está recomendado um seguimento mínimo de 10-20 anos.(1,10)

A determinação do estadio neoplásico requer a utilização de vários exames complementares de diagnóstico não invasivos e invasivos que serão explorados no capítulo seguinte.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TCP é complexo devido à variabilidade da história natural da doença. A clínica inespecífica ou inexistente dificulta o reconhecimento desta patologia, sendo o seu diagnóstico realizado, muitas vezes, após vários anos.(11)

De facto, não existe atualmente nenhum teste laboratorial ou imagiológico, por si só, que seja sensível ou específico o suficiente para avaliar TNEs.(11) Assim, é necessária uma abordagem multimodal que permita realizar um diagnóstico definitivo, bem como avaliar a extensão local e à distância da doença.(1,10)

A Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (ENETS) e a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) fornecem linhas orientadoras específicas no caso de diagnóstico suspeito de TCP, estando recomendada a realização de avaliação bioquímica, estudo imagiológico e análise histopatológica (ver Figura 1).(1,20)

Avaliação Bioquímica

A avaliação bioquímica deve apenas incluir hemograma, eletrólitos e função hepática e renal de forma a avaliar o estado e a função do doente.(1,3) A CgA é uma glicoproteína expressa por células neuroendócrinas, constituindo o biomarcador serológico mais importante nos TCP. Estudos revelaram que a análise sérica de CgA para diagnóstico de tumores neuroendócrinos tem uma especificidade de 84-95% e uma sensibilidade de 75-85%.(6) Portanto, a medição dos níveis de cromogranina A (CgA) plasmática também deve ser incluída.(3) Apesar desta medição ser uma ferramenta útil de diagnóstico, é sobretudo aplicada no seguimento da doença metastática.(5)

No caso de existir clínica sugestiva de uma síndrome hormonal, devem ser doseados outros marcadores específicos. A avaliação dos níveis de ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-

HIAA), um metabolito inativo da serotonina, é importante no diagnóstico da Síndrome Carcinóide.(1,6,15) A medição do 5-HIAA é realizada na urina das 24 horas e exibe uma elevada especificidade (100%) para o diagnóstico de uma Síndrome Carcinóide, contudo apresenta uma sensibilidade baixa (73%), explicada pelo facto de nem todos os tumores carcinóides serem secretores de serotonina.(6)

A medição dos níveis séricos de cortisol, cortisol livre na urina das 24 horas e ACTH estão também recomendados quando há clínica sugestiva de Síndrome de Cushing.(1,3) Em casos com sinais sugestivos de acromegália, devem ser pesquisados os níveis séricos de HC e somatomedina C.(1,3)

Se existir história familiar ou pessoal sugestiva de MEN-1, devem ser avaliados os níveis de cálcio ionizado, hormona paratiróide e prolactina, podendo estar indicada ainda a realização de análise genética para pesquisa de mutações associadas a MEN1.(1)

Estudo Imagiológico

A avaliação imagiológica é realizada para determinar o tamanho e a localização do tumor primário e ainda para estabelecer o estadió TNM (envolvimento ganglionar e metástases à distância).(4,11) Para tal são usadas técnicas imagiológicas anatómicas como a Tomografia Computorizada (TC) com contraste ou a Ressonância Magnética (RM) ou técnicas imagiológicas funcionais da Medicina Nuclear, como Cintigrafia ou Tomografia por Emissão de Positrões (PET).

A técnica imagiológica *gold standard* é a TC com contraste.(3,4,23) Caso o uso de contraste esteja contraindicado, pode ser usada em alternativa a TC de alta resolução.(1) A TC é essencial para o diagnóstico de TCP permitindo visualizar o tamanho e as características do tumor, a extensão extrabrônquica do tumor, os nódulos hilares e os vasos adjacentes.(5,9)

Os CT e os CA têm características imagiológicas não específicas que podem ser semelhantes a adenocarcinomas ou carcinomas epidermóides do pulmão.(1) A imagem imagiológica típica corresponde a uma massa esférica ou ovóide homogénea, com margens bem delimitadas, podendo medir entre 2 a 5 cm e, que capta contraste após a administração do mesmo devido à sua hipervascularização.(3,5,11) A maioria ocorre no pulmão direito (60%) podendo ter uma localização central (tipicamente os CT) ou periférica (tipicamente os CA).(1, 11) Estes tumores podem ser completa ou parcialmente endoluminais e podem estar associados a impactação mucóide, atelectasias, pneumonia obstrutiva e raramente a bronquiectasias e abscessos pulmonares.(11) Calcificações também podem estar presentes.(8) A TC também é útil para a deteção de linfadenopatias e metástases hepáticas, ósseas e da glândula suprarrenal.(1,11)

A RM também é um método que poderá ser usado na avaliação inicial.(16) Contudo, dado ser um método dispendioso e pouco acessível geralmente só é usado quando existe suspeita de doença metastática.(1,4) Este método permite detetar e caracterizar doença metastática no abdómen, mediastino e estruturas ósseas, chegando a ter sensibilidades próximas dos 100% para detetar metástases na medula óssea.(11) As lesões metastáticas apresentam geralmente uma hiperintensidade em T2.(11)

Por outro lado, a imagiologia funcional usando análogos da somatostatina radiomarcados demonstrou ser um método sensível para localizar TCP e detetar metástases, uma vez que a maioria dos doentes com CT ou CA expressam recetores para a somatostatina (aproximadamente 80-90%).(4,11) Estes métodos permitem não só localizar os TCP como estimar a densidade de recetores da somatostatina, fornecendo informação essencial para a abordagem terapêutica nomeadamente no que se refere ao uso de antagonistas da somatostatina e radioterapia através de recetores peptídicos.(6,11) Existem vários métodos, sendo os mais usados a Cintigrafia para Recetores da Somatostatina/Octreoscan e a PET/TC

⁶⁸Ga-DOTATATE.(4,24,25) O Octreoscan apresenta elevada especificidade e sensibilidade (83-87% e 90-93%, respetivamente), contudo, podem existir falsos positivos devido à sobreposição com outros carcinomas do pulmão de não pequenas células, devendo o exame ser interpretado com cautela.(3,8) A PET/TC ⁶⁸Ga-DOTATATE resulta da combinação da técnica imagiológica PET/TC com o uso de um radiofármaco marcado com Gálio-68. Esta técnica demonstrou ser superior ao Octreoscan devido à elevada resolução espacial e rapidez derivadas da PET/TC mas também devido à maior afinidade do ⁶⁸Ga-DOTATATE para os recetores da somatostatina do tipo 2 (mais comuns em TCP) e às suas propriedades farmacocinéticas mais favoráveis.(4,11,24,25)

Por último, a Fluorodeoxiglucose-PET/CT (FDG-PET/CT) tem um papel controverso nos TCP, dado serem tumores de crescimento lento.(3,8) Porém, este método demonstrou ser capaz de detetar CA com um índice de proliferação elevado (índice de Ki-67 de 10-20%), tendo também um valor de pior prognóstico quando positivo.(3-5,11,26)

Análise Histopatológica

O diagnóstico definitivo só é possível com a análise histopatológica.(4,11) De facto, a classificação histológica dos TCP é um dos fatores prognósticos mais importantes sendo essencial assegurar a obtenção de uma amostra fiável e suficiente para garantir um diagnóstico histopatológico altamente fidedigno.(3)

A broncoscopia é o método preferido para a obtenção de biópsias em tumores centralmente localizados revelando uma massa característica hipervascularizada de cor cinzenta a amarelada, não friável, com margens bem delimitadas e geralmente coberta de epitélio brônquico.(1,3,9) A broncoscopia flexível é geralmente preferível, contudo dada a natureza hipervascular dos TCP é necessário ter em consideração o risco hemorrágico.(5) Assim, em doentes de alto risco hemorrágico a broncoscopia rígida pode ser preferível para

obtenção da biópsia e para realização de procedimentos de ablação. (1,5) A embolização seletiva da artéria brônquica 24-48h antes da intervenção endobrônquica é também uma opção segura em procedimentos de ablação.(27) Por outro lado, em TCP localizados periféricamente, a biópsia deve ser obtida através de endoscopia transbrônquica ou, mais frequentemente, por biópsia transtorácica guiada por TC.(1,5)

Não existe ainda evidência científica sobre o valor de novas técnicas de broncoscopia (eco-endoscopia, broncoscopia fluorescente e microbroncoscopia), de forma a aumentar a sensibilidade para detetar tumores primários, recorrências, envolvimento dos gânglios linfáticos ou para determinar as margens endobrônquicas previamente à ressecção cirúrgica.(1)

Relativamente ao estudo da amostra, a OMS recomenda a deteção de marcadores imunohistoquímicos para confirmação do diagnóstico de TNE do pulmão com CgA, sinaptofisina e CD56.(4,5) Estes marcadores não permitem distinguir os vários subtipos de TNE, sendo esta diferenciação efetuada através das características histológicas já descritas na tabela 1.

Outros Exames

Além da avaliação bioquímica, estudo imagiológico e análise histopatológica dirigida à patologia oncológica é necessário efetuar outros exames para avaliar o estado do paciente e a presença de possíveis complicações. As provas de função respiratória são um desses exames e devem ser sempre efetuados para avaliar a existência de compromisso das vias aéreas, nomeadamente a presença de estenoses brônquicas ou mesmo a presença de uma doença obstrutiva crónica concomitante, bem como para calcular o risco cirúrgico, caso esta seja a opção terapêutica.(1) Outro exame essencial é a ecocardiografia, que deve ser realizada na altura do diagnóstico, antes de qualquer procedimento cirúrgico e durante o seguimento, para

avaliar a presença e a evolução da doença cardíaca carcinoide, mesmo na ausência de metástases hepáticas, sendo essencial a apreciação das válvulas esquerdas e direitas.(1)

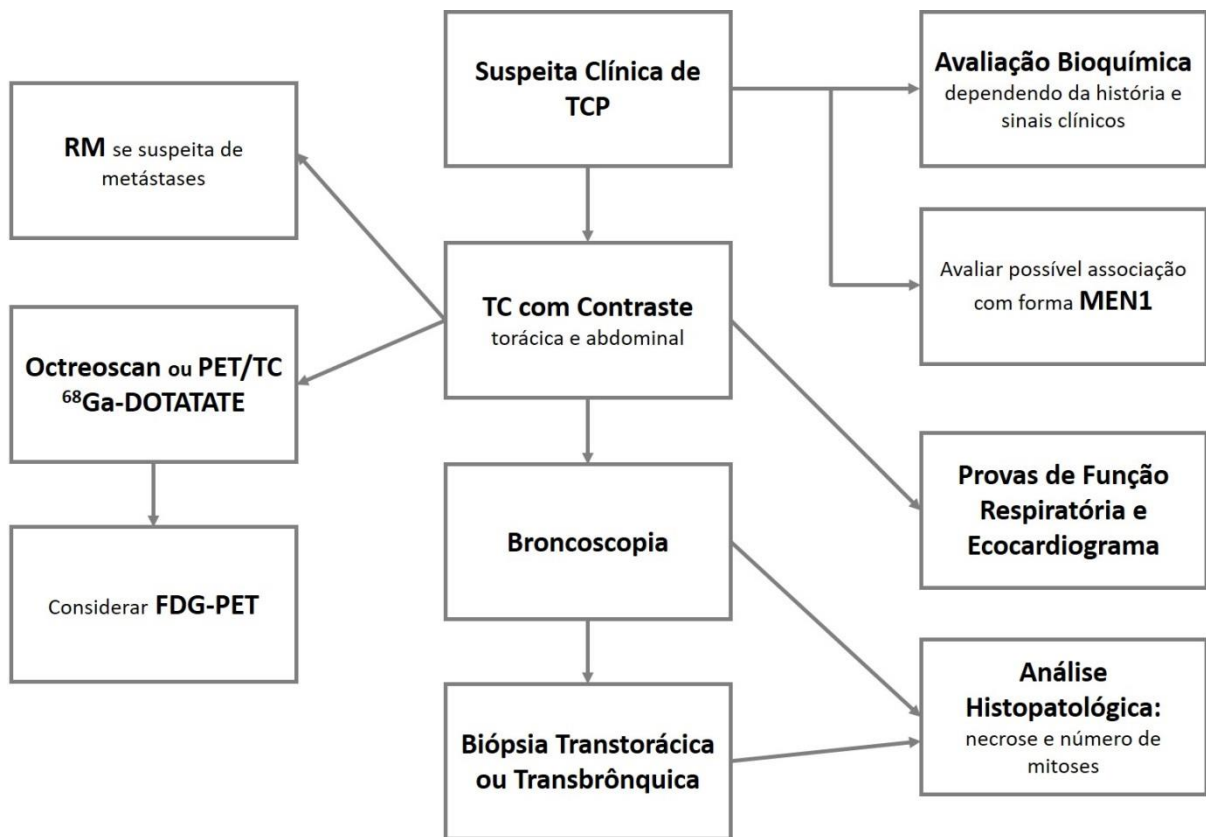


Figura 1. Recomendações para o diagnóstico de tumores carcinóides típicos e atípicos do pulmão de acordo com as linhas orientadoras da Sociedade Europeia dos Tumores Neuroendócrinos. FDG-PET, Fluorodeoxiglicose-Tomografia por emissão de positrões; MEN1, Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo I; PET/TC, Tomografia por emissão de positrões/ Tomografia Computorizada; RM, Ressonância Magnética; TC, Tomografia Computorizada; TCP, tumores carcinóides do pulmão. Adaptado de Caplin *et al.* 2015.(1)

TRATAMENTO

O tratamento dos TCP exige uma abordagem multidisciplinar, sendo de extrema importância a identificação do tipo de tumor carcinóide, a dimensão e a localização exatas do tumor primário, a presença de metástases regionais ou à distância e as condições médicas do doente de forma a definir qual o tratamento mais indicado em cada situação. Serão aqui descritas as várias opções terapêuticas para os TCP, sendo divididas em dois grupos principais: terapêutica na doença localizada e terapêutica na doença avançada/metastizada.

Terapêutica na Doença Localizada

Na doença localizada a opção terapêutica consensualmente aceita é a ressecção cirúrgica, sendo o único tratamento curativo.(1,3,4,11,28) Existem vários procedimentos cirúrgicos admitindo-se como o objetivo em todos os casos a remoção completa do tecido patológico mantendo a máxima a integridade possível de tecido funcionante.(3,11,29) Assim, podem ser realizadas ressecções poupadoras de parênquima pulmonar, como ressecções “em cunha” (*wedge*), “em manguito” (*sleeve*) e segmentectomia, todavia, por vezes, é necessário realizar ressecções mais extensas, como a lobectomia ou mesmo a pneumonectomia.

Tumores de localização central são candidatos a ressecções poupadoras de parênquima pulmonar, devido à baixa recorrência (alta probabilidade de ser um CT) e à elevada morbidade das cirurgias extensas.(3,11,30) Em casos selecionados, a própria excisão endobrônquica pode estar indicada.(31-35) No entanto, é necessário certificar que a ressecção é completa (R0), sendo que, tradicionalmente uma margem negativa de 5 milímetros é considerada ótima, dado que a invasão da submucosa é pouco frequente em carcinóides. É também crucial investigar o tipo histológico do TCP, uma vez que os atípicos obrigam sempre a ressecções mais alargadas.(11)

Em doentes com tumores de localização periférica (maior probabilidade de ser um CA), a resseção anatómica completa (lobectomia, pneumonectomia) é preferida,(1,30) uma vez que resseções poupadoras de parênquima pulmonar em CA estão associadas a maior risco de recidiva local.(23)

Por outro lado, doentes medicamente inoperáveis com tumores ressecáveis são candidatos a ablação endobrônquica ou periférica com intuito curativo ou paliativo.(31,35,36) Em casos de função pulmonar limitada, as resseções sublobares podem ser oferecidas, contudo, estes procedimentos levam a uma potencial deterioração do tempo livre de doença e aumentam a taxa de recidiva local.(2)

Acerca da disseção sistemática de nódulos linfáticos, está recomendada em todos os TCP, uma vez que a resseção completa dos gânglios mediastínicos está relacionada com melhor prognóstico e metástases mediastínicas podem estar presentes em 25% dos casos de CT e >50% nos casos de CA.(1,5) A presença de nódulos positivos em doentes com reserva pulmonar adequada deve até determinar a realização de uma lobectomia, independentemente da histologia do tumor.(3)

A resseção cirúrgica exhibe excelentes resultados apresentando taxas de sobrevivência de 90% aos 5 anos e 80% aos 10 anos em CT após cirurgia, apresentando taxas de recidiva muito baixas, 3-5%.(4,23) Os resultados em CA não são tão positivos. Ainda assim as taxas de sobrevivência atingem os 70% aos 5 anos e 50% aos 10 anos com taxas de recidiva que chegam aos 25%.(4,29,37) Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Correia *et al*, num estudo retrospectivo realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra que incluíram todos os doentes diagnosticados com TCP durante o período de 1999 a 2010 (59 doentes).(38) Neste estudo, a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 80,2% em CT e 66,7% em CA.(38)

Por último, o tratamento adjuvante em TCP ressecados é controverso, uma vez que são geralmente resistentes a quimio e radioterapia.(2,4,39) Um estudo retrospectivo que compreendia 629 doentes com CT com envolvimento ganglionar reportou um impacto deletério na sobrevivência aos 5 anos em cerca de 6% dos doentes que realizaram quimioterapia adjuvante.(40) Recentemente, outro estudo retrospectivo que incluía 581 doentes com CA com e sem envolvimento ganglionar demonstrou que a quimioterapia adjuvante não conferiu qualquer vantagem significativa na sobrevivência dos doentes com e sem doença ganglionar.(41)

As linhas orientadoras da ENETS recomendam radio ou quimioterapia adjuvante apenas em TCP parcialmente ressecados ou com margens ou nódulos positivos, sendo que a quimioterapia adjuvante deve ser limitada a CA com envolvimento linfático devido ao maior risco de recidiva.(2) No entanto, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) é da opinião que a terapia adjuvante em TCP não tem um papel efetivo e a Sociedade Norte-Americana de Tumores Neuroendócrinos (NANETS) defende que não existe evidência científica suficiente para a implementação de quimio ou radioterapia adjuvante no tratamento de TCPs.(4)

Terapêutica na Doença Avançada/Metastizada

A informação científica sobre o tratamento sistémico em TCP avançados é reduzida, uma vez que a maioria dos estudos apresenta amostras reduzidas ou amostras que incluem diferentes subtipos de TNE com comportamentos heterogéneos e taxas de resposta diferentes, fazendo com que as conclusões sejam muitas vezes extrapoladas de resultados em tumores carcinóides extra-pulmonares.(2,4)

Além da escassez de estudos e ensaios clínicos, que ajudariam numa abordagem terapêutica mais segura e eficaz, existem outros aspetos a considerar na doença sistémica,

como localização, disseminação, sintomatologia e presença de síndromes hormonais, presença de recetores da somatostatina e preferências e circunstâncias do doente, que tornam ainda mais complexa a decisão terapêutica nestes casos.(2)

No entanto, o objetivo da terapêutica sistémica em TCP avançados passa sempre por controlar os sintomas e o crescimento tumoral, de forma a aumentar a qualidade de vida e a prolongar a sobrevida, portanto é de extrema importância uma abordagem multidisciplinar, sendo muitas vezes necessária a combinação de vários tipos de terapêutica.(2) Na tabela 2, é possível observar alguns dos resultados dos vários estudos já realizados no tratamento sistémico de TCPs.

Cirurgia

A cirurgia não está indicada em doentes com metástases extra-abdominais, nódulos linfáticos irrissecáveis ou carcinomatose peritoneal, no entanto, no caso de existirem apenas metástases hepáticas, a opção cirúrgica pode ser considerada com intuito curativo, para controlo sintomático ou como cirurgia citorrredutora nos casos em que mais de 90% do tumor é ressecável, especialmente em CT ou CA com baixos índices mitóticos.(1,3,4) De facto, estudos revelaram que a resseção completa de metástases hepáticas aumenta a taxa de sobrevida total aos 5 anos até 70%.(1) Tratamentos alternativos para metástases hepáticas incluem a embolização das artérias hepáticas com ou sem quimioterapia, ablação por radiofrequência, infusão de microesferas radioativas ou mesmo transplantação hepática.(1)

Análogos da Somatostatina (AS)

O tratamento com análogos da somatostatina (AS) é uma das abordagens sistémicas mais frequentemente usada em doentes com TCP avançados e metastáticos, particularmente

em tumores funcionais com sintomas clínicos.(2,42) Além da ajuda no controlo dos sintomas clínicos foram também reportadas propriedades anti-proliferativas, nomeadamente a paragem do ciclo celular e a inibição de fatores de crescimento como a HC, IGF-1, entre outros.(16,43,44) Os principais AS usados são o octreotide LAR (*long acting repeatable*) e o lanreotide com doses recomendadas de 20-30 mg por via intramuscular mensalmente e 120 mg por via subcutânea mensalmente, respetivamente.(16) Estes fármacos apresentam um perfil de segurança excelente apesar de exibirem alguns efeitos adversos como náuseas, diarreia, esteatorreia, flatulência, hiperglicémia e colelitíase.

Os estudos iniciais deste tipo de terapêutica foram realizados em populações mistas de TNE primários como comprovam os estudos PROMID e CLARINET. O estudo PROMID foi um ensaio clínico de fase III, no qual 85 doentes com TNEs gastrointestinais bem diferenciados metastizados foram aleatoriamente divididos em 2 grupos (30 mg de octreotide LAR mensalmente por via intramuscular *versus* placebo).(45) Neste estudo, foi possível demonstrar um aumento do tempo até à progressão tumoral (14,3 meses com octreotide LAR *versus* 6 meses placebo), contudo, não foi demonstrada diferença na sobrevida global.(45) Já o estudo CLARINET, dividiu aleatoriamente um grupo de 205 doentes com TNEs não funcionantes, avançados com subtipos de recetores de somatostatina (SRS) positivos, em 2 grupos (120 mg lanreotide por via subcutânea a cada 28 dias *versus* placebo), revelando um aumento da sobrevida livre de progressão aos 24 meses de 65,1% com lanreotide *versus* 33% com placebo.(4,11,46)

Recentemente tem surgido maior número de estudos que procuram confirmar a eficácia e a segurança dos AS, especificamente em TCPs. Um estudo retrospectivo incluiu cerca de 30 doentes com TCPs metastáticos, no qual 20 realizaram octreotide LAR e 10 lanreotide como tratamento de primeira linha.(47) Cerca de 20 doentes desses doentes realizaram ¹⁸F¹⁸FDG-PET/TC dos quais 14 obtiveram resultados positivos e 6 negativos. A

mediana de duração de tratamento foi de 10 meses, sendo que a sobrevida aos 5 anos foi de 53% e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,1 meses, mostrando-se superior nos doentes com ¹⁸FDG-PET/TC negativa (15,2 meses) relativamente aos doentes com ¹⁸FDG-PET/TC positiva (7 meses).(47)

Outro estudo retrospectivo realizado com 61 doentes com TCPs demonstrou um benefício na sobrevida livre de progressão com o uso de AS. A amostra em estudo incluía 41 doentes com CA, sendo que 77% dos doentes atingiu estabilidade da doença com uma sobrevida livre de progressão de 17,4 meses e uma sobrevida global de 58,4 meses.(48)

Também recentemente foram conhecidos os primeiros resultados do estudo LUNA, o primeiro estudo prospetivo, randomizado e multicêntrico em TCPs metastizados, que procura avaliar e comparar a monoterapia com pasireotide, um AS, com a monoterapia com everolimus, um inibidor mTOR e a combinação das duas terapias durante 12 meses de tratamento.(49) Nesta primeira fase do estudo, foi avaliada ao nono mês a proporção de doentes que demonstraram resposta completa, parcial ou doença estável e os principais efeitos adversos das diferentes terapias. No primeiro grupo (monoterapia com pasireotide) a resposta foi de 39%, no segundo grupo (monoterapia com everolimus) foi de 33,3% e no terceiro grupo (terapia combinada) foi de 58,5%.(49) Relativamente aos efeitos adversos, os perfis de segurança foram consistentes com os anteriormente descritos para esses agentes. Estes resultados ainda não permitem retirar conclusões importantes, sendo necessário prosseguir com o ensaio clínico para esclarecer o papel terapêutico dos AS, do everolimus e da sua combinação.

Atualmente, além do estudo LUNA, encontra-se em curso um ensaio clínico de fase III, prospetivo, randomizado e multicêntrico, que pretende avaliar a eficácia e segurança do tratamento com lanreotide em TCP metastizados e/ou irrissecáveis (NCT02683941).

Embora existam ainda poucos dados que avaliem a eficácia do uso de AS em TCPs, os resultados até agora existentes foram suficientes para que a ENETS, NANETS e NCCN considerem o seu uso para controlo tumoral em doentes com resseções parciais e/ou doença sintomática, particularmente quando os tumores são SRS positivos.(11,23)

Quimioterapia

Os TCP geralmente têm uma atividade proliferativa baixa, pelo que são geralmente quimio-resistentes.(3) Contudo, o tratamento citotóxico é a primeira linha de tratamento em formas agressivas com taxas de crescimento elevadas e baixa expressão de SRS, apesar da indisponibilidade de estudos prospetivos e da ausência de um regime de quimioterapia específico para estes tumores até ao momento.(1,3)

Tratamentos baseados em agentes únicos demonstraram taxas de resposta global inferior a 20%, sendo que a monoterapia está apenas reservada para doentes com um *status* de performance baixo.(3) Análises retrospectivas e alguns ensaios de fase II sugeriram um aumento da eficácia com regimes de quimioterapia combinados.(50)

Várias drogas citotóxicas e combinações foram estudadas em TCP, no entanto, esta investigação teve um impacto mínimo e apenas em CA, não tendo sido possível determinar uma terapia padronizada. No geral, drogas citotóxicas clássicas como a 5-fluorouracil (5FU), doxorubicina (ADM), dacarbazina (DTIC), streptozotocina (STZ), ciclofosfamida (CTX), cisplatina e temozolomida (TMZ) apresentam uma taxa de resposta inferior a 30% com uma sobrevida global média de 42-120 meses e com um grau de toxicidade 3-4 em mais de 10% dos doentes.(2)

Estudos realizados com regimes baseados na STZ demonstraram resultados desanimadores em doentes com TCP progressivos.(2) Um estudo retrospectivo, demonstrou que doentes a realizar protocolos STZ pela primeira vez obtiveram uma taxa de resposta de

12% com regimes combinados de STZ/5FU e STZ/CTX e uma sobrevida global de 15.1 meses em TCP.(2) Outro estudo, do qual fizeram parte cerca de 249 TNE metastizados, obteve uma taxa de resposta com regimes combinados de STZ/5FU e 5FU/ADM semelhantes (16% vs 15,9%) porém, o regime de STZ/5FU demonstrou uma sobrevida livre de progressão superior (5,3 meses vs 4,5 meses) e uma sobrevida global mais elevada (24,3 meses vs 15,7 meses).(2) No mesmo estudo, o regime com DTIC obteve uma taxa de resposta de 8,2% com uma sobrevida global de 11,9 meses em doentes com tumores carcinóides não responsivos ao tratamento com STZ/5FU ou 5FU/ADM. Com a contribuição destes estudos, demonstrou-se que a taxa de controlo da doença com combinações STZ é inferior em TCP relativamente a outros TNEs (16-33% vs 39-69%) e que está habitualmente associado a maior número de complicações hematológicas e toxicidade renal.(2)

Já regimes com derivados de platina foram objeto de estudo no ensaio NORDIC onde foi reportada uma taxa de resposta superior com cisplatina ou carboplatina/etoposide em carcinomas com elevado índice proliferativo.(51) De facto, estudos retrospectivos com cisplatina/etoposide obtiveram uma taxa de resposta de 23% e uma sobrevida livre de progressão de 7 meses em 13 doentes com CA metastático.(52) Outro estudo retrospectivo em tumores carcinóides metastáticos, usando regimes de oxaliplatina em combinação com 5FU ou gemcitabina, obteve uma sobrevida livre de progressão de 15 meses e uma sobrevida global de 34 meses, não existindo diferenças significativas entre as duas combinações.(53)

Outra quimioterapia testada em TCPs foi a TMZ, um agente alcalinizante que partilha os mesmos metabolitos ativos que a DTIC, mas apresenta um perfil de toxicidade mais favorável, sendo capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica e tendo a vantagem ser de administração oral. O regime de quimioterapia com TMZ obteve uma taxa de resposta objetiva de 14-31%, uma sobrevida livre de progressão de 5,3-10 meses e uma sobrevida global de 23,2 meses em pequenas séries de TCP avançados.(52,54) Estudos recentes

sugeriram que a metilguanina-DNA-metiltransferase (MGMT) é um preditor de resposta do tratamento com TMZ.(3) A MGMT é uma enzima que promove a reparação de DNA causada por agentes alcalinizantes como o TMZ, sendo que níveis elevados desta enzima intracelular reduzem a sua eficácia. Por outro lado, a metilação deste gene reduz os níveis intracelulares e potencia o seu efeito, no entanto, a metilação é mais comum em TNEs pancreáticos em comparação com TCP.(3)

Em conclusão, a ausência de estudos prospetivos randomizados desenhados especificamente para TCPs não permite esclarecer o papel que a quimioterapia possa ter neste tipo de tumores. Ainda assim, a ENETS recomenda quimioterapia sistémica quando os CA apresentam um Ki-67 >15%, em doença rapidamente progressiva e/ou quando as outras terapias não resultam ou quando são SRS-negativo.(55) Por outro lado, a NCCN recomenda quimioterapia citotóxica em doentes com TNE com metástases progressivas quando não existem outras alternativas, sugerindo mesmo a cisplatina/etoposide como regime preferencial em CA avançados.(4)

Everolimus

Os TCPs geralmente demonstram sobre-expressão do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e seus recetores. A via da RAS-RAF-MAP cinase encontra-se, assim, hiperativada, aumentando a atividade da PI3-cinase e da via mTOR, o que leva à estimulação do crescimento e proliferação celular bem como da angiogénese, condições essenciais para a carcinogénese.(56-58)

O Everolimus, um inibidor da via mTOR, aparece assim como um fármaco promissor para bloquear esta via de sinalização,(56,57) pelo que foram já realizados vários estudos para avaliar a eficácia deste agente em TNEs.(58,59)

O estudo RADIANT-2 avaliou a combinação terapêutica com everolimus e octreotide LAR vs octreotide LAR isolado em 429 TNEs avançados sendo que o grupo a realizar a combinação apresentou uma sobrevida livre de progressão superior (16,4 meses vs 11,39 meses).(60)

Já o estudo RAMSETE, investigou 73 doentes com TNEs não-funcionais e não-pancreáticos (22 doentes TCP) que realizaram monoterapia com everolimus, obtendo uma sobrevida livre de progressão de 6,1 meses, tendo conseguido um controlo do crescimento tumoral em 60% dos casos com TCP.(3)

Recentemente, o estudo RADIANT-4, em 302 TNEs progressivos não funcionantes, avaliou a eficácia da terapêutica com everolimus (10 mg/dia) associado aos melhores cuidados de suporte em comparação com um placebo associado aos melhores cuidados de suporte.(61) Na análise do subgrupo com TNE pulmonares (90 doentes) foi reportado um aumento da sobrevida livre de progressão no grupo a realizar everolimus (9,2 meses vs 3,6 meses), sendo os efeitos secundários referidos ligeiros a moderados (estomatite, diarreia, fadiga, infeções, rash e edema periférico).(62)

Além destes estudos encontra-se também já com resultados preliminares o estudo LUNA, um estudo prospetivo em TCPs metastizados que procura avaliar e comparar a monoterapia com pasireotide, um AS, com a monoterapia com everolimus, e a combinação das duas terapias durante 12 meses de tratamento, já descrito anteriormente.(49) Os resultados positivos obtidos com o everolimus fizeram com que a ENETS recomendasse o seu uso como primeira linha em TCP progressivos e metastáticos. De igual forma, a FDA também autorizou o uso do everolimus em TNEs de origem digestiva ou pulmonar não funcionantes, bem diferenciados e progressivos, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos.

Radioterapia através de recetores peptídicos (PRRT)

A radioterapia através de recetores peptídicos com análogos da somatostatina radiomarcados é um tratamento promissor no tratamento de TNEs que expressam níveis elevados de recetores da somatostatina.(63,64) A radioterapia através de recetores peptídicos usa radionucleotídeos emissores de energia beta como o Ítrio-90 (Y-90) ou o Lutécio-177 (Lu-177), acoplados a análogos de somatostatina de forma a provocar uma radioterapia seletiva em células com recetores da somatostatina.(63,64) Vários AS radiomarcados já foram investigados como o 90Y-DOTATOC e o 177Lu-DOTATATE.

TCP bem diferenciados geralmente expressam níveis elevados de recetores da somatostatina, pelo que são excelentes candidatos para este tipo de terapêutica, porém, TNEs mais agressivos tendem a expressar níveis mais baixos e, como tal, são geralmente menos responsivos a este tipo de tratamento.(3)

A PRRT com 90Y-DOTATOC ou 177Lu-DOTATATE é geralmente bem tolerada, sendo a fadiga o efeito adverso mais comum embora possam surgir outros com menor frequência como náuseas, vômitos, alopecia e dor. Também foram já reportados alguns efeitos mais deletérios, nomeadamente toxicidade hematológica (síndrome mielodisplásica), hepática e renal, e exacerbação da síndrome hormonal em tumores funcionantes, embora raramente. Em relação à toxicidade renal, está descrito que pode ocorrer alguma perda da função, apesar de serem sempre instituídas medidas de proteção renal, porém o dano renal severo é raro.

Ambos os AS radiomarcados apresentam resultados interessantes, sendo que o Lu-177 parece apresentar maior eficácia em pequenos tumores, enquanto o Y-90 em tumores de maiores dimensões, devido à diferença de alcance do decaimento beta.(11) No entanto, tal como nas outras opções terapêuticas, a maioria dos estudos foi limitada a centros únicos e os ensaios randomizados prospetivos são escassos pelo que as conclusões retiradas são limitadas.

Ainda assim, tratamentos com ^{90}Y -PRRT obtiveram uma sobrevida livre de progressão de 16,3 meses e uma sobrevida global de 26,9 meses num ensaio de fase II formado por 90 doentes com tumores carcinóides resistentes à terapêutica com AS.(2, 65) Já num estudo retrospectivo de grandes proporções, que incluiu 1109 TNEs, dos quais 84 TCP, foram obtidas taxas de resposta morfológica de 28,6% e resposta clínica de 38,1% em relação à série de doentes com TCP. (66)

Por outro lado, tratamentos com ^{177}Lu -PRRT obtiveram uma taxa de resposta objetiva de 30% em carcinóides digestivos e 23% nos restantes tumores, com um tempo até à progressão da doença de 40 meses e uma sobrevida global de 46 meses numa série de mais de 500 tumores carcinóides.(67) Noutro estudo retrospectivo com cerca de 200 TNEs metastizados, o tratamento com ^{177}Lu -PRRT obteve uma sobrevida livre de progressão média de 27 meses e uma sobrevida global de 43 meses.(68)

Recentemente um estudo prospetivo com 34 doentes com TCP metastizados (15 CT e 19CA) tratados com ^{177}Lu -PRRT obteve uma sobrevida livre de progressão média de 18,5 meses e uma sobrevida global média de 48,6 meses.(26)

Por último, um estudo retrospectivo com 114 doentes com TCP avançado comparou a eficácia e a segurança de 3 protocolos PRRT diferentes (^{177}Lu -DOTATATE vs ^{90}Y -DOTATOC vs ^{90}Y DOTATOC+ ^{177}Lu DOTATATE).(64) O grupo 1, constituído por 48 doentes, realizou monoterapia com ^{177}Lu -DOTATATE apresentando uma sobrevida global superior a 110 meses, com 61,4% de sobrevida global aos 5 anos e uma sobrevida livre de progressão de 31 meses. Já o grupo 2, formado por 45 doentes, efetuou monoterapia com ^{90}Y DOTATOC, obtendo uma sobrevida global de 46,1 meses, com 31,6% de sobrevida global a 5 anos e uma sobrevida livre de progressão de 23,1 meses. Por último, o grupo 3, composto por 21 doentes, cumpriu um protocolo de combinação ^{90}Y DOTATOC+ ^{177}Lu DOTATATE, demonstrando uma sobrevida global de 61 meses com

61,4% sobrevida global a 5 anos e uma sobrevida livre de progressão de 31,1 meses. Apesar dos grupos 1 e 3 terem apresentado resultados em termos de eficácia bastante semelhantes, a monoterapia com ¹⁷⁷LuDOTATATE demonstrou um perfil de segurança superior, sendo apontada como a melhor opção tendo em conta o risco-benefício.(64)

Está atualmente a decorrer um ensaio clínico de fase III, NETTER-1, que pretende comparar o tratamento com ¹⁷⁷LuDOTATATE vs altas doses de octreotide (60 mg/mês) em doentes inoperáveis com SRS-positivos de TNEs gastrointestinais metastáticos sendo que resultados preliminares demonstram que a terapêutica com ¹⁷⁷LuDOTATATE prolonga significativamente a sobrevida livre de doença em comparação com a terapêutica com o octreotide.(69)

A PRRT continua a ser considerada experimental na Europa e nos EUA devido à falta de evidência clínica proveniente de estudos prospetivos randomizados, contudo, a ENETS recentemente recomendou o uso de PRRT como uma opção no tratamento de metástases de CT e CA que demonstrem uma expressão elevada de SRS.

Agentes antiangiogénicos

Os TNEs são altamente vascularizados e sobre-expressam fatores relacionados com a angiogénese, como VEGF, VEGFR, PDGF, PDGFR, IGF1 e IGFR. Assim, a inibição da angiogénese por drogas orais e intravenosas foi considerada no tratamento de TNEs.

O Sunitinib,(70) um inibidor da tirosina cinase do VEGFR1-3 e PDGFR-A e -B, foi já testado em TNEs pancreáticos avançados e progressivos num ensaio de fase III.(71,72) Neste ensaio, 171 doentes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (37,5 mg de sunitinib via oral diariamente vs placebo), contudo, o ensaio foi interrompido precocemente devido à grande diferença de sobrevida livre de progressão que se verificava no grupo do sunitinib (11,4 meses vs 5,5 meses) bem como aos eventos adversos graves em muito maior número no

grupo placebo.(71,72) Apesar dos resultados terem sido bastante promissores em TNE pancreáticos, ainda não existem dados concretos sobre o efeito do sunitinib em TCP.

Outro agente antiangiogénico, o bevacizumab, também já foi testado em TNEs avançados. O estudo SWOG 0518 de fase III incluiu 427 doentes que foram divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo que o primeiro grupo realizava bevacizumab associado com octreotide e o segundo grupo interferão-alfa associado com octreotide.(73) O tempo livre de progressão foi de 16,6 meses no grupo do bevacizumab e 15,4 meses no grupo de interferão-alfa. A diferença entre os dois grupos não foi significativa, pelo que se concluiu que as duas combinações têm um efeito anti-tumoral semelhante em doentes com TNEs avançados.(73)

Embora haja resultados bastante promissores de alguns agentes antiangiogénicos no tratamento de TNEs, a sua investigação em TCPs é quase inexistente pelo que são necessários mais estudos para perceber o verdadeiro potencial desta terapêutica no tratamento de TCPs metastizados.

Tabela 2. Informação recolhida de estudos selecionados sobre o tratamento sistémico em Tumores Carcinóides do Pulmão.

TERAPÊUTICA	TIPO DE TUMORES	Nº DE DOENTES	TRATAMENTO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA	TNEs gastrointestinais metastizados	85	Octreotide LAR vs Placebo	↑ do TPD (14,3 vs 6 meses)	ER - (45)
	TNEs não funcionantes, avançados e SRS positivos	205	Lanreotide vs Placebo	↑ do SLP aos 24 meses de 65,1% vs 33%	ER - (46)
	TCP metastizados	30	Octreotide LAR vs Lanreotide	SLP de 11,1 meses	ER - (47)
	CA metastizados	41	Octreotide LAR / Lanreotide	SLP de 17,4 meses e SG de 58,4 meses	ER - (48)
QUIMIOTERAPIA	TCP	124	Pasireotide vs Everolimus vs Pasireotide + Everolimus	Pasireotide - Taxa de Resposta de 39% vs Everolimus - Taxa de Resposta de 33,3% vs Pasireotide + Everolimus - Taxa de Resposta de 58,5%	EP - (49)
	TNE incluindo TCP	135 (17 TCP)	STZ/5FU e STZ/CTX	Taxa de resposta de 12%; SG 15,1 meses em TCP	ER - (2)
	TNE metastizados	249	STZ/5FU vs 5FU/ADM vs DTIC	STZ/5FU - SLP de 5,3 meses e SG de 24,3 meses 5FU/ADM - SLP de 4,5 meses e SG de 15,7 meses DTIC - SG de 11,9 meses (em doentes não responsivos ao regime com STZ/5FU ou 5FU/ADM)	ER - (2)
	CA metastizados	13	Cisplatina/Etoposide	Taxa de resposta de 23% e SLP de 7 meses	ER - (52)
	TCP metastizados	45	Oxaliplatina/5FU e Oxaliplatina/Gemtecibina	SLP de 15 meses e SG de 34 meses	ER - (53)
	CA metastizados	14	TMZ	Taxa de resposta de 14% e SLP de 10 meses	ER - (52)
	TCP	31	TMZ	SLP de 5,3 meses e SG de 23,2 meses	ER - (54)

Tabela 2. Informação recolhida de estudos selecionados sobre o tratamento sistémico em Tumores Carcinóides do Pulmão. *Eqp4pvc± q+

TERAPÊUTICA	TIPO DE TUMORES	Nº DE DOENTES	TRATAMENTO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
EVEROLIMUS	TNEs avançados	429	Everolimus + Octreotíde LAR vs Octreotíde LAR	SLP 16,4 meses vs 11,39 meses	ER - (60)
	TNE não funcionais e não pancreáticos	73 (22 TCP)	Everolimus	SLP 6,1 meses	ER - (3)
	TNE pulmonares progressivos não funcionantes	90	Everolimus + MCS vs Placebo + MCS	SLP 9,2 meses vs 3,6 meses	ER - (61)
	TNE metastizados	90	90Y-Edotreotide	SLP 16,3 meses; SG 26,9 meses	ER - (65)
	TCP	84	90Y-DOTATOC	Taxa de Resposta Morfológica 28,6% e Taxa de Resposta Clínica 38,1 %	ER - (66)
PRRT	TNE metastizados	200	177Lu-DOTATATE	SLP de 27 meses e SG de 43 meses	ER - (68)
	TCP	34	177Lu-DOTATATE	SLP de 18,5 meses e SG de 48,6 meses	EP - (26)
	TCP avançados	114	177Lu-DOTATATE vs 90Y-DOTATOC vs 90YDOTATOC+177LuDOTATATE	177Lu-DOTATATE - SLP de 31 meses e SG >110 meses e vs	ER - (64)
			90Y-DOTATOC	90Y-DOTATOC - SLP de 23,1 meses e SG de 46,1 meses vs	
			90YDOTATOC+177LuDOTATATE	90YDOTATOC+177LuDOTATATE - SLP 31,1 meses e SG 61 meses	
AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS	TNE pancreáticos avançados	171	Sumitinib + MCS vs Placebo + MCS	SLP 11,4 meses vs 5,5 meses	ER - (71)
	TNE avançados	427	Octreotíde + Bevacizumab vs Octreotíde + Interferão Alfa	SLP 16,6 meses vs 15,4 meses	EP - (73)

5FU/ADM, 5-fluorouracil/Doxorubicina; 90Y, 90 Írio; 177Lu, 177 Lutécio; CA, Carcinóide Atípico; EP, Estudo Prospetivo; ER, Estudo Retrospectivo; DTIC, Dacarbazina; MCS, Melhores Cuidados de Suporte; SG, sobrevida global; SLP, Sobrevida livre de Progressão; SRS, Subtipos de Receptores de Somatostatina; STZ/5FU, Streptozotocina/ 5-fluorouracil; STZ/CTX, Streptozotocina/ Ciclofosfamida; TCP, Tumores Carcinóides do Pulmão; TMZ, Temozolomida; TNE, Tumores Neuroendócrinos; TPD, Tempo até à Progressão da Doença

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os TCP têm despertado o interesse da comunidade médica e científica nos últimos anos, porém, continuam a ser motivo de debate e controvérsia principalmente quando se aborda o tratamento sistêmico. Apesar da maior consciência sobre este assunto, da variabilidade das opções terapêuticas e do crescente número de ensaios clínicos relevantes para o estudo dos TCP (ver Anexos, Tabela 5), a evidência científica é ainda limitada.

A análise da tabela 2, que apresenta os principais estudos realizados nos últimos anos sobre o tratamento sistêmico em TCP, demonstra que a escassez de estudos prospectivos randomizados, bem como o uso de amostras de pequeno tamanho ou a inclusão de vários subtipos de TNEs com comportamentos diferentes e a extrapolação de conclusões a partir de estudos de tumores carcinóides extra-pulmonares são algumas das razões que explicam a falta de consenso no algoritmo terapêutico a seguir na doença avançada em TCP. Ainda assim, podemos destacar da tabela 2 que a PRRT com ^{177}Lu -DOTATATE obteve os resultados mais impressionantes com uma sobrevida livre de progressão de 18,5-31 meses e uma sobrevida global de 48,4->110 meses em TCP avançados. Já os AS exibiram uma sobrevida livre de progressão de 11,1-17,4 meses e uma sobrevida global de 58,4 meses em TCPs metastizados, enquanto o Everolimus mostrou uma sobrevida livre de progressão de 6,1-9,2 meses em TNE não funcionantes aumentando para 16,4 meses com terapia combinada com AS. De igual forma, os agentes antiangiogênicos em combinação com AS também exibiram uma sobrevida livre de progressão de cerca de 16 meses (15,4-16,6 meses). Por último, os regimes de quimioterapia apresentaram a sobrevida livre de progressão mais baixa (4,5-15 meses dependendo do regime de quimioterapia) entre todas as opções terapêuticas.

Assim, podemos concluir que os AS e a PRRT são as opções terapêuticas que apresentaram mais consistentemente resultados positivos, com aumentos significativos na sobrevida livre de progressão e sobrevida global em TCP. Todavia, não podemos esquecer

que as características específicas do tumor carcinóide têm um enorme impacto no sucesso ou falência da terapêutica, nomeadamente a expressão de SRS e a agressividade do tumor, pelo que os valores apresentados devem ser interpretados com cautela.

Assim sendo, e tendo como base a revisão da literatura aqui descrita foi elaborada uma tabela onde são delineadas algumas linhas orientadoras sobre que opção terapêutica usar consoante as características ostentadas pelo tumor (Tabela 3).

Tabela 3. Linhas orientadoras sobre que opção terapêutica usar no tratamento da doença avançada consoante o tipo de Tumor Carcinóide Pulmonar e suas características.

Opção Terapêutica	Tipo de Tumores	Características do Tumor		Segurança
		Expressão de SRS	Crescimento do tumor	
AS	CT e CA	Positiva	Lenta	+++
Quimioterapia	CA	Negativa	Progressiva/Agressiva	+
Everolimus	CT e CA	Negativa/Positiva	Progressiva	++
PRRT	CT e CA	Positiva	Progressiva	++
Agentes antiangiogénicos (?)	CT e CA	Negativa/Positiva	Progressiva	++

O perfil de segurança de cada opção terapêutica também é demonstrado (+++, bem tolerado; ++ moderadamente tolerado, + pouco tolerado). Os agentes antiangiogénicos (?) ainda se encontram numa fase muito experimental da investigação em TCP sendo que os dados apresentados nesta opção terapêutica são especulativos. AS, Análogos da Somatostatina; CA, Carcinóide Atípico; CT, Carcinóide Típico; PRRT, Radioterapia através de recetores peptídicos; SRS, Subtipos de Recetores de Somatostatina.

Importa ainda salientar que uma avaliação rigorosa e multidisciplinar, capaz de envolver vários profissionais de saúde de várias especialidades, é imperativa no processo diagnóstico e terapêutico desta doença. Por outro lado, dada a elevada heterogeneidade entre as várias subpopulações de TNE e tendo em linha de conta que a maioria dos estudos analisados inclui a referência a outros TNEs, realça-se ainda a necessidade da realização de estudos prospetivos que incluam apenas TCPs, permitindo a clarificação do verdadeiro papel das diversas alternativas terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604-20.
2. Marquez-Medina D, Popat S. Systemic therapy for pulmonary carcinoids. *Lung Cancer.* 2015;90(2):139-47.
3. Pusceddu S, Lo Russo G, Macerelli M, Proto C, Vitali M, Signorelli D, et al. Diagnosis and management of typical and atypical lung carcinoids. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:167-76.
4. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):425-36.
5. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The Diagnosis and Treatment of Bronchopulmonary Carcinoid. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(27-28):479-85.
6. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Oncologist.* 2008;13(12):1255-69.
7. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers.* 2012;4(3):777-98.
8. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer.* 2009;115(19):4434-41.
9. Dettmerbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):998-1005.
10. Wolin EM. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Chest.* 2017;151(5):1141-6.

11. Ramirez RA, Chauhan A, Gimenez J, Thomas KEH, Kokodis I, Voros BA. Management of pulmonary neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017.
12. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: A multicenter study. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(4):453-61.
13. Boddaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bertagna X, Riquet M. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1823-9.
14. Lococo F, Margaritora S, Cardillo G, Filosso P, Novellis P, Rapicetta C, et al. Bronchopulmonary Carcinoids causing Cushing Syndrome: Results from a Multicentric Study Suggesting a More Aggressive Behavior. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):172-81.
15. Wernig F, Jayasena CN, Dhillo WS. Carcinoid syndrome and neuroendocrine tumours. *Medicine (United Kingdom)*. 2017;45(9):543-6.
16. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1855-63.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
18. Hashmi H, Vanberkel V, Bade BC, Kloecker G. Clinical presentation, diagnosis, and management of typical and atypical bronchopulmonary carcinoid. *Journal of Community and Supportive Oncology*. 2017;15(6):e308-e.
19. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(1):1-16.

20. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120-3.
21. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol.* 2013;8(10):1282-8.
22. Ramirez RA, Beyer DT, Diebold AE, Voros BA, Chester MM, Wang Y-Z, et al. Prognostic Factors in Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids. *The Ochsner Journal.* 2017;17(4):335-40.
23. Wolin EM. Challenges in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung (Typical and Atypical Carcinoid): Current Status and Future Considerations. *Oncologist.* 2015;20(10):1123-31.
24. Bomanji JB, Papathanasiou ND. (1)(1)(1)In-DTPA(0)-octreotide (Octreoscan), (1)(3)(1)I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39 Suppl 1:S113-25.
25. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):190-207.
26. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and ¹⁸F-FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2016;43(6):1040-6.
27. Salamonsen M, Tazi-Mezalek R, Lopez-Lisbona R, Cubero N, Baixeras N, Dominguez J, et al. Combined Bronchial Artery Embolization and Endobronchial Resection for Bronchial Carcinoid: A Safety and Feasibility Pilot Study. *Respiration.* 2016;91(1):63-8.

28. Raz DJ, Nelson RA, Grannis FW, Kim JY. Natural history of typical pulmonary carcinoid tumors: a comparison of nonsurgical and surgical treatment. *Chest*. 2015;147(4):1111-7.
29. Aydin E, Yazici U, Gulgosteren M, Agackiran Y, Kaya S, Gulhan E, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):549-54.
30. Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, Karpathakis A, Marelli L, Quigley AM, Dusmet M, et al. Surgical management and palliative treatment in bronchial neuroendocrine tumours: a clinical study of 45 patients. *Lung Cancer*. 2009;65(1):68-73.
31. Brokx HA, Paul MA, Postmus PE, Sutedja TG. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids. *Thorax*. 2015;70(5):468-72.
32. Cetinkaya E, Aras G, Sokucu SN, Ozgul A, Altin S. Treatment of endoluminal typical carcinoid tumor with bronchoscopic techniques. *Tuberk Toraks*. 2009;57(4):427-30.
33. Dalar L, Ozdemir C, Abul Y, Sokucu SN, Karasulu L, Urer HN, et al. Endobronchial Treatment of Carcinoid Tumors of the Lung. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):166-71.
34. Neyman K, Sundset A, Naalsund A, Espinoza A, Solberg S, Kongerud J, et al. Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19(1):29-34.
35. Patelli M, Paioli D, Trisolini R. Bronchoscopic curative therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;75(1):78-81.
36. Katsenos S, Rojas-Solano J, Schuhmann M, Becker HD. Bronchoscopic long-term palliation of a recurrent atypical carcinoid tumor. *Respiration*. 2011;81(4):345-50.
37. Filosso PL, Rena O, Guerrera F, Moreno Casado P, Sagan D, Raveglia F, et al. Clinical management of atypical carcinoid and large-cell neuroendocrine carcinoma: a multicentre study on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS)

Neuroendocrine Tumours of the Lung Working Groupdagger. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(1):55-64.

38. Correia Sda S, Pinto C, Bernardo J. [Pulmonary carcinoid: analysis of a single institutional experience and prognostic factors]. *Acta Med Port.* 2014;27(6):749-54.

39. Han B, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Clinical outcomes of atypical carcinoid tumors of the lung and thymus: 7-year experience of a rare malignancy at single institute. *Med Oncol.* 2013;30(1):479.

40. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, Onaitis MW, D'Amico TA, et al. Defining the role of adjuvant chemotherapy after lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):428-34.

41. Anderson KL, Jr., Mulvihill MS, Speicher PJ, Yerokun BA, Gulack BC, Nussbaum DP, et al. Adjuvant Chemotherapy Does Not Confer Superior Survival in Patients With Atypical Carcinoid Tumors. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(4):1221-30.

42. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Korbonits M. The role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2008;286(1-2):238-50.

43. Strosberg J. Evolving treatment strategies for management of carcinoid tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(3):374-88.

44. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: Efficacy and mechanisms. *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15(3):701-20.

45. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. 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.

46. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
47. Bongiovanni A, Recine F, Riva N, Foca F, Liverani C, Mercatali L, et al. Outcome Analysis of First-line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Prognostic Significance of (18)FDG-PET/CT. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(4):415-20.
48. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J, Caramella C, Berdelou A, Leboulleux S, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer*. 2017;75:259-67.
49. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, Mansoor W, Mazieres J, Do Cao C, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1652-64.
50. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, Ruffini E, Travis WD, Rossi G, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl 2):S163-71.
51. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152-60.
52. Chong CR, Wirth LJ, Nishino M, Chen AB, Sholl LM, Kulke MH, et al. Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*. 2014;86(2):241-6.

53. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, Scoazec JY, Souquet PJ, Dussol AS, et al. Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*. 2016;96:68-73.
54. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Oberg K, Eriksson B, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):151-5.
55. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
56. Dong M, Yao JC. mTOR inhibition, a potential novel approach for bronchial carcinoids. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):C15-8.
57. Flaum N, Valle JW, Mansoor W, McNamara MG. Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors of the respiratory and gastroenteropancreatic systems. *Future Oncol*. 2016;12(22):2561-78.
58. Fazio N, Frezza AM. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in advanced bronchial carcinoids. *European Oncology and Haematology*. 2015;11(2):100-4.
59. Chan DL, Segelov E, Singh S. Everolimus in the management of metastatic neuroendocrine tumours. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(1):132-41.
60. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005-12.
61. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal

tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77.

62. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, Tesselaar ME, Wolin E, Van Cutsem E, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci*. 2018;109(1):174-81.

63. Cives M, Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(2):9.

64. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, Baio SM, Gilardi L, Colandrea M, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):441-52.

65. Bushnell DL, Jr., O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1652-9.

66. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2416-23.

67. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30.

68. Garske-Roman U, Sandstrom M, Fross Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of (177)Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018.

69. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
70. Raymond E, Faivre S, Hammel P, Ruszniewski P. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors. *Target Oncol*. 2009;4(4):253-4.
71. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
72. Deeks ED, Raymond E. Sunitinib: in advanced, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *BioDrugs*. 2011;25(5):307-16.
73. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, Strosberg JR, Kulke MH, Chan JA, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1695-703.
74. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *CHEST*. 2017;151(1):193-203.

ANEXOS

Tabela 4. Classificação TNM para o Carcinoma do Pulmão (8ª edição AJCC). Adaptado de Detterbeck *et al*, 2017.(74)

Tumor Primário (T)	
Tx	Tumor comprovado por citologia positiva, porém não visível nos exames radiográficos ou endoscópicos e qualquer tumor que não possa ser identificado como num estadiamento de retratamento.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor com menos de 3 cm na sua maior dimensão, rodeado por pulmão ou pleura visceral e sem sinais broncológicos de invasão proximal a um brônquio lobar (sem invasão do brônquio proximal).
T1a	Tumor ≤ 1 cm de maior diâmetro.
T1b	Tumor > 1 cm mas ≤ 2 cm de maior diâmetro.
T1c	Tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm de maior diâmetro.
T2	Tumor $>$ de 3 cm mas ≤ 5 cm de maior diâmetro, ou de qualquer dimensão que invada a pleura visceral ou associado a atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem atingir o pulmão inteiro. Broncoscopicamente deve localizar-se num brônquio lobar ou num dos brônquios principais a mais de 2 cm da carina.
T2a	Tumor > 3 cm mas ≤ 4 cm de maior diâmetro.
T2b	Tumor > 4 cm mas ≤ 5 cm de maior diâmetro.
T3	Tumor > 5 cm mas ≤ 7 cm de maior diâmetro ou de qualquer dimensão com invasão direta da parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleura mediastínica ou pericárdio; Tumor associado a nódulo(s) pulmonar secundário no mesmo lobo.
T4	Tumor > 7 cm ou de qualquer dimensão com invasão direta do mediastino, coração, nervo laríngeo recorrente, carina, traqueia, esófago, corpos vertebrais e grandes vasos definidos como aorta, veia cava superior e inferior, tronco principal da artéria pulmonar; Qualquer tumor associado a nódulo(s) pulmonar homolateral.

N (gânglios linfáticos regionais)	
Nx	Sem possibilidade de avaliação dos gânglios linfáticos regionais.
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais.
N1	Metástases nos gânglios linfáticos hilares, os interlobares, os lobares, segmentares e subsegmentares homolaterais, incluindo o envolvimento ganglionar por invasão direta.
N2	Metástases nos gânglios linfáticos mediastínicos homolaterais e subcarinais.
N3	Metástases nos gânglios linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, escaleno homo ou contralateral ou supraclavicular.
M (metástases à distância)	
Mx	Sem possibilidade de avaliação das metástases à distância.
M0	Sem metástases à distância.
M1	Metástases à distância.
M1a	Nódulo(s) tumorais em lobo contralateral. Tumor associado a derrame ou nódulos pleurais ou pericárdicos malignos.
M1b	Metástase única extratorácica.
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas.

Carcinoma Oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1-2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3	N1	M0
	T1-2	N2	M0
	T4	N0-1	M0
Estadio IIIB	T1-2	N3	M0
	T3-4	N2	M0
Estadio IIIC	T3-4	N3	M0
Estadio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a-b
Estadio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Tabela 5. Ensaios Clínicos selecionados na *ClinicalTrials.gov*, atualmente em curso, relevantes para a investigação da Terapêutica Sistêmica em TCP.

IDENTIFICADOR NCT	NOME DO ESTUDO	PATOLOGIA	TERAPÊUTICA	FASE
NCT03289741	Estudo para avaliar a experiência do paciente no tratamento de TNEs com Octreotide LAR vs Lanreotide	TNEs	AS: Octreotide LAR; Lanreotide	4
NCT02683941	Eficácia e segurança do Lanreotide autogel/depot 120mg vs placebo em doentes com TNEs	TNEs	AS: Lanreotide	3
NCT01253161	Estudo do Pasireotide LAR em doentes com TNEs metastáticos	TNEs incluindo TCPs	AS: Pasireotide LAR	2
NCT02698410	Eficácia e segurança do Lanreotide em combinação com Temozolomida em doentes com TNEs torácicos.	TNEs	AS: Lanreotide Quimioterapia: Temozolomida	
NCT01563354	Ensaio LUNA	TNEs pulmonares e do timo	AS: Pasireotide LAR Inibidor mTOR: Everolimus	2
NCT03204032	Estudo de comparação do tratamento em TNEs avançados extra-pancreáticos com Tegafur com Temozolomida vs Tegafur combinado com Temozolomida e Talidomida	TNEs extra-pancreáticos	Quimioterapia: Tegafur Temozolomida Talidomida	2
NCT02267967	Estudo de fase Ib/II do Sulfatinib no tratamento de TNEs avançados	TNEs	Agente antiangiogénico: Sulfatinib	1
NCT02588170	Estudo de fase III do Sulfatinib no tratamento de TNEs avançados extrapancreáticos	TNEs	Agente antiangiogénico: Sulfatinib	3
NCT03375320	Tratamento com cabozantinib S-malato em TNEs previamente tratados com Everolimus	Vários tipos de TNEs incluindo TCPs	Agente antiangiogénico: Cabozantinib S-malato	3
NCT02743741	Tratamento com 177LuDOTATATE em doentes com TNEs 68Ga-DOTATATE positivos	TNEs	PRRT: 177LuDOTATATE	
NCT02489604	PRRT com 177Lu-DOTATATE em TNEs avançados	TNEs	PRRT: 177Lu-DOTATATE	2