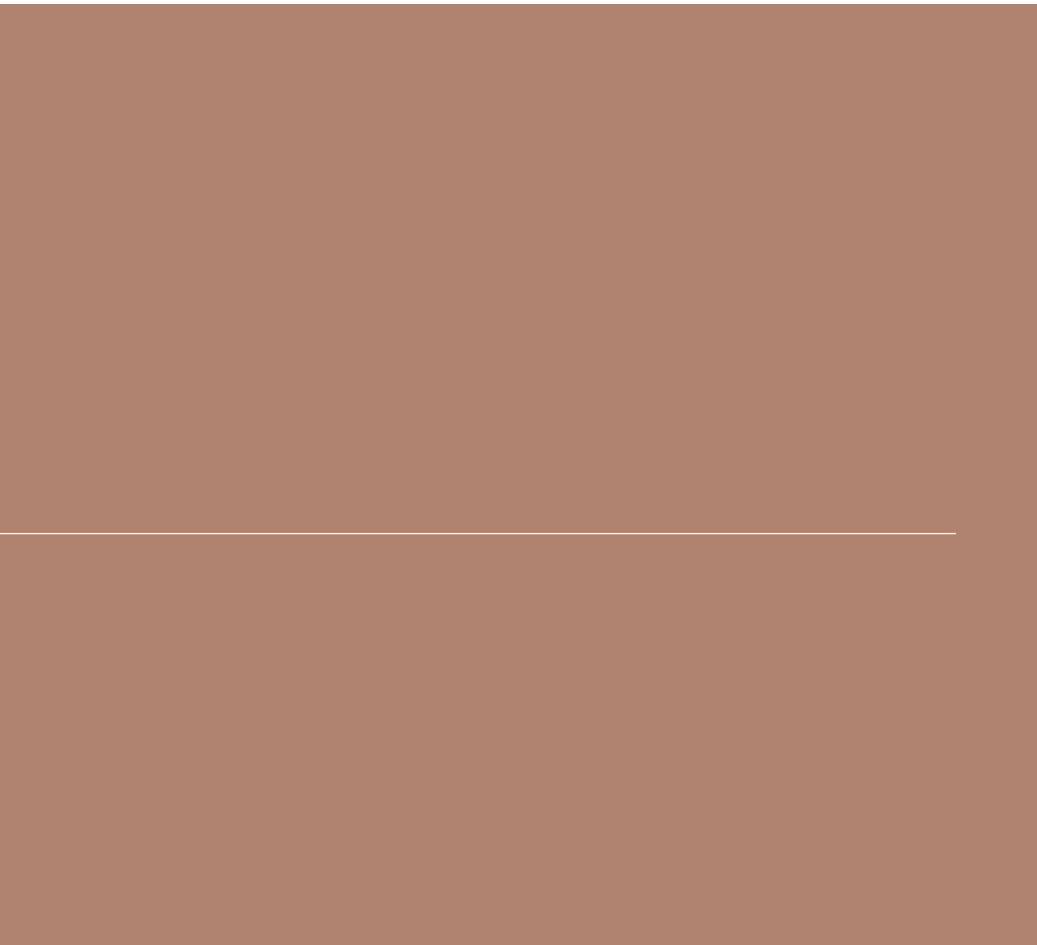


TUMORES NEUROENDÓCRINOS PULMONARES

RENATA D'ALPINO PEIXOTO
Hospital Alemão Oswaldo Cruz



Estadiamento

Grupamento por Estádios

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
	T4	N0-1	M0
Estadio IIIB	Qualquer T	N3	M0
	T4	N2	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Classificação

A OMS classifica os TNE brônquicos de acordo com os padrões de crescimento arquitetural das células tumorais, índice mitótico e presença de necrose.^{2,3}

Classificação do TNE pulmonar

Tipo histológico	Necrose	Contagem mitótica
CT	Ausente	< 2/10 CGA
CA	Presente (focal)	2-9/10 CGA
CPPC	Presente (extenso)	> 50/10 CGA
CNGC	Presente (extenso)	> 9/10 CGA

CGA = campos de grande aumento

Recomendações de tratamento para CT e CA

Doença ressecável e localizada

Cirurgia com amostragem linfonodal ou linfadenectomia, preservando-se o máximo possível de parênquima pulmonar. (NE3 GRA) Recomendamos segmentectomia ou ressecção em cunha para carcinoides típicos, periféricos e < 2 cm. Se histologia atípica, lesões > 2 cm ou centrais, lobectomia ou pneumonectomia.²

Não é recomendado nenhum tipo de tratamento adjuvante devido à inexistência de benefício comprovado. (NE4 GRC)

Doença metastática hepática passível de ressecção

Em geral, as recomendações para doença metastática hepática passível de ressecção nos TNE pulmonares seguem as mesmas regras para TNE de outros sítios (vide demais capítulos).

Doença irressecável com predomínio locorregional hepático

Em geral, as recomendações para doença metastática predominantemente hepática nos TNE pulmonares seguem as mesmas regras para TNE de outros sítios (vide demais capítulos).

Doença metastática ou irressecável

Tumores não-funcionantes

Uma sólida opção para pacientes com pequeno volume de doença, oligossintomáticos e tumores de crescimento lento é a observação clínica. (NE5 GRC) Para pacientes com maior volume de doença, sintomáticos ou em progressão, recomendamos algum tipo de tratamento:²

- A despeito da ausência de estudos randomizados comprovando eficácia de análogos de somatostatina para controle de doença nos TNE pulmonares, recomenda-se utilizar esta classe de drogas (octreotide ou lanreotide) nos casos com expressão de SSTR2 através de octreoscan ou PET-CT Ga⁶⁸. (NE4 GRB)
- Quando há progressão a análogo de somatostatina ou nos casos sem expressão de SSTR2, recomendamos everolimo.⁶ (NE1 GRA)
- Nos casos de progressão aos demais agentes, pode-se tentar utilizar quimioterapia citotóxica, tais como cisplatina e etoposídeo e temozolamida isolada. (NE4 GRB)
- Pode-se utilizar Lutécio¹⁷⁷ para TNE pulmonares de baixo grau, irressecáveis em progressão e após falha a outras terapias locoregionais e/ou sistêmicas. (NE3 GRB) Nestes casos, é mandatória a comprovação da expressão tumoral de SSTR2 através do octreoscan ou PET-CT Ga⁶⁸. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: a indicação de everolimo para pacientes com TNE pulmonar que apresentaram progressão de doença se baseia no estudo randomizado de fase III RADIANT-4, o qual comparou everolimo versus placebo em 302 pacientes com TNE metastático de sítio não pancreático e não funcionantes, incluindo 90 pacientes com TNE pulmonares.³ Houve benefício de SLP mediana a favor do braço que recebeu everolimo (11 versus 3,9 meses, HR 0,48).³ Embora o papel de quimioterapia citotóxica ainda não esteja bem definido nos CT e CA, há alguns dados retrospectivos com uso de cisplatina e etoposídeo (maior atividade em CA),⁴ e temozolamida isolada.⁵

Doença metastática ou irresseccável

Tumores funcionantes

Nos raros casos com síndrome carcinoide ou síndrome de Cushing, recomendamos algum análogo de somatostatina (octreotide ou lanreotide) (NE3 GRB), os quais podem levar a melhora dos sintomas em 40-60% dos casos.²

Outra válida opção nos TNE pulmonares funcionantes, é o everolimo em combinação com um análogo de somatostatina.⁶

CONSIDERAÇÕES

Base científica para recomendação: no estudo randomizado de fase III RADIANT-2, 429 pacientes com TNE funcionantes (incluindo 44 pacientes com TNE brônquicos) foram randomizados para receberem everolimo versus placebo, ambos combinados a octreotide.⁶ Houve benefício de sobrevida livre de progressão (SLP) a favor do grupo que recebeu everolimo.

REFERÊNCIAS

1. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.253
2. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:viii120-3
3. Yao JC, Fazio N, Singh S, 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 Mar 5;387(10022):968-77
4. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol.* 2001 Oct;12(10):1383-91
5. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology.* 2013;98(2):151-5
6. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, 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 Dec 10;378(9808):2005-12