

GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ
ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ
HOSPITAL DE MESSEJANA DR CARLOS ALBERTO STUDART GOMES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA TORÁCICA

HUGO DE AMORIM OLIVEIRA

NEOPLASIA NEUROENDÓCRINA DE PULMÃO: SÉRIE DE CASOS

FORTALEZA - CE

2022

HUGO DE AMORIM OLIVEIRA

NEOPLASIA NEUROENDÓCRINA DE PULMÃO: SÉRIE DE CASOS

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Escola de Saúde Pública do Ceará, como requisito parcial obrigatório para a conclusão da Residência em Cirurgia Torácica.

Orientador: Prof. Me. Leonardo Cesar de Oliveira

FORTALEZA – CE

2022

HUGO DE AMORIM OLIVEIRA

NEOPLASIA NEUROENDÓCRINA DE PULMÃO: SÉRIE DE CASOS

Residência Médica em Cirurgia Torácica

Escola de Saúde Pública do Ceará

Aprovado em: ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

Profº Me. Leonardo César Silva Oliveira

Profº Me. Francisco Martins Neto

Profº Me. Alexandre Marcelo Rodrigues Lima

FORTALEZA – CE

2022

AGRADECIMENTOS

Neste momento tão importante da minha vida gostaria de agradecer à Deus, em primeiro lugar; aos meus pais, Rita e Uilson, por servirem de inspiração através de suas histórias. Não poderia deixar de agradecer às minhas irmãs, Cleide e Clédina Amorim, por toda base de criação e por me apoiarem desde o início da trajetória.

À minha esposa Ana Paula e minha filha Maria Rita devo todo estímulo durante os anos de residência em cirurgia geral e posteriormente em cirurgia torácica. Não foi fácil. Muito tempo abdicado em busca de um objetivo. Mas graças a vocês duas consegui forças para superar mais este obstáculo.

Agradeço aos honrados professores, que pacientemente se dedicaram nesta árdua tarefa de repassar o conhecimento teórico e prático de cirurgia torácica, em especial meu orientador Dr. Leonardo Oliveira, médico e ser humano que me ensinou muito mais que a técnica e sim uma nova forma de ver o mundo como especialista.

Agradeço toda equipe do hospital de Messejana, o auxiliar de transporte Sr Tupi, a instrumentadora da cirurgia torácica Analucia Fernandes, através da qual homenageio toda equipe de enfermagem do Hospital de Messejana.

Para todos vocês meu muito obrigado. Levo cada um no meu coração. Um forte abraço e um até logo.

*“A persistência é o caminho do êxito.”
(Charles Chaplin)*

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos de pulmão, constituem um grupo peculiar de neoplasias, cujo espectro varia desde os tipos mais indolentes, bem diferenciados e de melhor sobrevida como no caso de carcinoides típicos até os tumores tidos como sendo de alto grau, pouco diferenciados, com baixa sobrevida como são os carcinomas de pequenas células. Foi estudada uma amostra de 39 pacientes através das características clínicas e manejo terapêutico daqueles operados por tumor neuroendócrino pulmonar através de análise retrospectiva entre os anos de 2015 e 2021, no serviço de cirurgia torácica do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Todos os pacientes foram avaliados com tomografias e estadiados para permitir cirurgia de ressecção pulmonar. O sexo feminino foi o preponderante com 26 pacientes. A idade média foi de $48,85 \pm 15,22$ anos entre homens e de $53,7 \pm 13,7$ entre as mulheres. Os sintomas mais comuns foram tosse (17), dor torácica (6) e hemoptise (3). A cirurgia realizada foi uma lobectomia em 27 casos, uma pneumonectomia em 7, uma bilobectomia (todas do lobo inferior e médio) em 4 e broncoplastia em 1 caso. O tamanho médio do tumor no maior eixo foi de $4,25 \pm 2,69$ cm (mínimo de 1,2 e máximo de 12cm). Mesmo se tratando de amostra pequena, pôde-se comparar nossa série com outras similares da literatura, nas quais o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes, assim como as opções cirúrgicas foram similares. Na análise de sobrevida o único óbito não pôde ser relacionado a recidiva de doença, tendo o mesmo apresentando diagnóstico de carcinóide típico, tipo histológico sempre relacionado a menor agressividade. O seguimento de forma prospectiva é necessário para melhor entendimento do perfil deste tipo de neoplasia.

Palavras-chaves: tumor carcinóide. Carcinoma neuroendócrino. Câncer de pulmão.

ABSTRACT

Lung neuroendocrine tumors constitute a peculiar group of neoplasms, whose spectrum varies from the most indolent, well-differentiated types with better survival, as in the case of typical carcinoids, to tumors considered to be high-grade, poorly differentiated, with low survival. as are small cell carcinomas. A sample of 39 patients was studied through the clinical characteristics and therapeutic management of those operated for a neuroendocrine lung tumor through a retrospective analysis between the years 2015 and 2021, in the thoracic surgery service of the Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. All patients were evaluated with CT scans and staged to allow lung resection surgery. The female sex was predominant with 26 patients. The mean age was 48.85 ± 15.22 years among men and 53.7 ± 13.7 years among women. The most common symptoms were cough (17), chest pain (6) and hemoptysis (3). The surgery performed was a lobectomy in 27 cases, a pneumonectomy in 7, a bilobectomy (all of the lower and middle lobe) in 4 and bronchoplasty in 1 case. The mean size of the tumor on the longest axis was 4.25 ± 2.69 cm (minimum of 1.2 and maximum of 12 cm). Even with a small sample, our series could be compared with other similar ones in the literature, in which the clinical and epidemiological profile of the patients, as well as the surgical options were similar. Survival analysis was described using the Kaplan Meyer curve; the only death could not be related to disease recurrence, having the same diagnosis of typical carcinoid, histological type always related to less aggressiveness. Prospective follow-up is necessary for a better understanding of the profile of this type of neoplasm.

Keywords: carcinoid tumor. Neuroendocrine carcinoma. Lung cancer.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição entre os sexos.....	23
Tabela 2 - Sintomas ao diagnóstico.....	24

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Curvas de sobrevida por tipo histológico.....	24
Gráfico 2: Número de cadeias da linfadenectomia.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto do Câncer
OMS	Organização Mundial de Saúde
DIPNECH	Hiperplasia Idiopática de Células Neuroendócrinas Pulmonares Difusas
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
TC	Tomografia Computadorizada
DOTA-PET	Tomografia por emissão de pósitrons com análogos da somatostatina marcados com Gálio-68
CD56	Cluster differentiation 56
INSM1	Insulinoma-associated 1
TTF1	Fator de transcrição da tireóide-1
IALSC	International Association for the Study of Lung Cancer
FDG	Fluorodeoxiglicose
TNM	Tumor Nodes Metastases
SPSS	Statistical packjage for social Science

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Abreviaturas e Siglas

Sumário

1. Introdução.....	11
2. Revisão de literatura.....	13
2.1. Tumores neuroendócrinos.....	14
2.2. Carcinomas neuroendócrinos.....	17
2.2.1. Carcinoma Neuroendócrino de Grandes Células.....	17
2.2.2. Carcinoma de Pequenas Células.....	18
3. Objetivos.....	20
3.1. Geral.....	20
3.2. Específicos.....	20
4. Metodologia.....	21
5. Resultados.....	22
6. Discussão.....	26
7. Conclusão.....	29
8. Referências bibliográficas.....	30
11. Anexos.....	32

1. Introdução

O câncer de pulmão está entre aqueles com maior incidência e mortalidade em todo o mundo. A incidência tendo mostrado queda em ambos os sexos permanecendo maior entre os homens do que em mulheres. Para o ano de 2012 estimou-se uma incidência de 1,8 milhão de novos casos, sendo 1,24 milhão do sexo masculino e 583 mil do sexo feminino (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2021).

No Brasil, dados do Instituto do Câncer (INCA) para o triênio 2020 – 2022 apontam uma estimativa de incidência, para cada ano, de 17.760 casos de câncer de pulmão entre homens e 12.440 novos casos entre mulheres. No nordeste, excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens, ocupa o segundo lugar em prevalência (11,01/100mil), enquanto que entre as mulheres ele ocupa o quarto lugar (8,86/100 mil) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

O subgrupo de tumores neuroendócrinos de pulmão chama a atenção pelo amplo espectro de apresentação, variando desde o indolente carcinoide típico, pouco relacionado ao tabagismo até o agressivo carcinoma de pequenas células, cujo diagnóstico é praticamente inexistente dentre os não tabagistas (RINDI et al., 2018).

Diferente dos tumores neuroendócrinos do pâncreas e do intestino delgado, que são comumente metastáticos na apresentação, os carcinoides pulmonares geralmente se apresentam em estágio inicial, sendo raramente metastáticos na primeira avaliação (entre 5 e 10 % dos casos) (MODLIN; LYE; KIDD, 2003).

Por se tratar de histologia pouco frequente, poucas séries na literatura retratam sua distribuição pelos mais diversos centros. Desta forma este trabalho visa descrever a experiência do serviço de referência em Cirurgia Torácica no Estado do Ceará através das características clínicas e manejo terapêutico em uma amostra dos pacientes operados por tumor neuroendócrino de pulmão, buscando a epidemiologia da doença, fatores associados, escolhas terapêuticas e tipos

histológicos, assim como identificar fragilidades do sistema de saúde na assistência a estes pacientes.

2. Revisão de literatura

Os tumores neuroendócrinos de pulmão são neoplasias que se originam a partir das células de *Kulchitzky*, corpúsculos neuroepiteliais ou de células pluripotenciais presentes na mucosa brônquica, sendo capazes de produzir e secretar tanto hormônios peptídeos quanto neuroaminas. Apesar de apresentarem características histopatológicas semelhantes, o espectro clínico de seus subtipos varia, do indolente carcinoide típico ao agressivo carcinoma de pequenas células (CAMARGO; FILHO, 2019).

Tanto a incidência quanto a mortalidade relacionadas aos tumores neuroendócrinos tem crescido dos últimos anos, em parte devido a um melhor reconhecimento dos achados histológicos através do uso de marcadores neuroendócrinos específicos, levando ao diagnóstico de tumores pouco diferenciados antes não diagnosticados (GUSTAFSSON et al., 2008).

No curso natural do seu desenvolvimento, alguns tipos de tumores neuroendócrinos apresentam lesões pré-invasivas conhecidas como hiperplasia idiopática de células neuroendócrinas pulmonares difusas (DIPNECH), as quais se associam mais fortemente (60-75%) com carcinoides periféricos, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) lesão precursora tanto destes, quanto de *tumorlets* (lesões < 0,5 cm) (NASSAR et al., 2011).

As neoplasias neuroendócrinas de pulmão compreendem dois grandes grupos: tumores neuroendócrinos de pulmão, onde temos o carcinoide típico, de baixo grau, o carcinoide atípico, de grau intermediário e o grupo dos carcinomas neuroendócrinos, onde temos o carcinoma de grandes células e o pequenas células com 15% de incidência, ambos com de alto grau histológico (RINDI et al., 2018).

Os tumores carcinoides pulmonares (típicos e atípicos) são neoplasias raras, representando < 2% de todos os tipos de neoplasias malignas do pulmão, com uma proporção que varia de 8-10:1 entre carcinoides típicos e atípicos e apresentando maior prevalência entre pacientes do sexo feminino, de cor branca e de faixa-etária entre 50 e 60 anos (CAPLIN et al., 2015).

Apesar dos tumores neuroendócrinos comporem um único grupo de neoplasias pulmonares, suas características epidemiológicas, clínicas, morfológicas

e moleculares serão revisadas, a seguir, a partir de seus subgrupos, pois estes apresentam peculiaridades próprias que estão intimamente relacionadas ao curso clínico e desfecho na história natural da doença.

2.1. Tumores neuroendócrinos

A incidência de tumores carcinoides de pulmão nos Estados Unidos da América e na Europa varia de 0,2 – 2 / 100.000 / ano. De maneira geral são mais frequentes em mulheres, sendo que os carcinoides típicos ocorrem predominantemente na quinta ou sexta década de vida e os carcinoides atípicos têm maior incidência na sexta e sétima década de vida (BAUDIN et al., 2021).

Carcinoides típicos apresentam curso mais indolente, menor taxa de recorrência e menor mortalidade relacionada a doença quando comparado aos tumores carcinoides atípicos. A taxa de sobrevida global 5 anos após ressecção cirúrgica pode variar de 71,1% a 97,2% para carcinoides atípicos e típicos respectivamente (SONG et al., 2018).

O carcinoide típico é considerado de baixo grau, apresentando contagem mitótica < 2 mitoses/ 2 mm² e ausência de necrose, enquanto carcinoides atípicos são considerados como sendo de grau intermediário, apresentando índice mitótico 2 – 10 mitoses/ 2 mm² e/ou necrose associada, que geralmente se apresenta como focal e difusa. Ao contrário dos tipos pequenas células e grandes células, a ocorrência de tipos histológicos mistos como associação de adenocarcinomas e carcinoma de células escamosas é raro nos tumores carcinoides (CAPLIN et al., 2015).

No momento do diagnóstico, os pacientes podem ser assintomáticos, sendo a lesão um achado incidental de exame de imagem solicitado por outro motivo, fato que ocorre em maior frequência dos tumores periféricos. O grupo de pacientes com lesões centrais e/ou endobrônquicas pode se apresentar com quadro de pneumonias obstrutivas recorrentes ou sintomas respiratórios como tosse, dispneia, hemoptise dentre outros (BAUDIN et al., 2021).

Quantos aos achados radiológicos, sabe-se que os tumores carcinoides atípicos se apresentam mais periféricamente, podendo manter associação com a

árvore traqueobrônquica ou não (componente endobrônquico é encontrado em 50% dos casos). Na tomografia o que observamos com maior prevalência são lesões intraparenquimatosas e bem circunscritas; sintomas sistêmicos resultantes de hiperprodução hormonal, constituindo síndromes carcinoides, a exemplo da síndrome de Cushing são raros na prática clínica (5 – 7%) (BAUDIN et al., 2021). Em relação à doença metastática, 20 – 30 % dos pacientes no momento do diagnóstico se apresentam com metástase, sendo os locais mais comuns o fígado, ossos e cérebro (GUSTAFSSON et al., 2008).

Por outro lado, os carcinoides típicos, de forma geral, são encontrados mais centralmente no parênquima pulmonar, geralmente se apresentam como lesões endobrônquicas, lobuladas, bem vascularizadas, o que pode gerar alguma dificuldade a biópsia por broncoscopia. O paciente pode apresentar quadro clínico típico como tosse, hemoptise, pneumonias recorrentes, sibilância, algumas vezes levando ao errôneo diagnóstico de asma brônquica na idade adulta. Na tomografia pode-se observar a formação de nódulos ou massas de contornos regulares, com importante realce pelo meio de contraste, justificado pela origem vascular desses tumores. A presença de calcificação não é comum (GUSTAFSSON et al., 2008).

A broncoscopia é uma importante ferramenta diagnóstica para realização de biópsia, dada a grande prevalência de lesões endobrônquicas. A presença de lesão polipoide, em “dedo de luva” (com base de implantação distal), com superfície hipervascularizada é o achado habitual. A biópsia pode ser dificultada devido à presença de sangramento durante o procedimento. Em pacientes selecionados, ressecção endoscópica pode ser uma opção (BORCZUK, 2020).

No PET CT os paciente com carcinoides típicos, a lesão apresenta menor avidéz pelo FDG quando comparado aos carcinoides atípicos. Para melhor detecção do tumor, estadiamento e seguimento pós-operatório o DOTA-PET, que se utiliza da ligação do octeotride com os receptores de somatostatina presentes na superfície do tumor, deverá ser então utilizado. Os carcinoides típicos raramente apresentam metástases (<5%) (JIANG; HOU; CHENG, 2019).

Em relação aos marcadores na imunohistoquímica, de maneira geral os tumores carcinoides são positivos para citoqueratinas de baixo peso molecular e não apresentam reatividade para as citoqueratinas de alto peso. É comum a presença de

reatividade para cromogranina A, sinaptofisina, CD56 e INSM1. TTF1 que está presente nos adenocarcinomas, tende a ser positivo nos tumores periféricos e negativo naqueles centrais (HUNG, 2019).

O índice de proliferação Ki-67 é tipicamente > 5% nos tumores carcinoides atípicos, apesar disto, ele não é utilizado como método de diferenciação entre os tipos de tumores carcinoides, se prestando apenas para diferenciação entre carcinomas neuroendócrinos e tumores carcinoides em amostras teciduais com pequenos fragmentos, já que, nestes casos, a contagem mitótica celular pode ser de difícil determinação. Caracteristicamente os carcinomas neuroendócrinos apresentam o índice Ki-67 mais que 30% (HUNG, 2019).

Apesar de o diagnóstico de tumor carcinóide poder ser feito a partir de biópsias com pequenas amostras, a diferenciação entre os tipos de carcinóide, de regra, não deve ser feita neste contexto, sendo necessárias ressecções pulmonares para se obter quantidade tecidual suficiente. Isto se torna importante, especialmente quando não se tem disponível a dosagem do Ki-67 (SONG et al., 2018).

Em relação ao estadiamento, utiliza-se a edição atual do TNM. Até 80 % dos tumores carcinoides pertencem ao estágio I ou II no momento do diagnóstico (BAUDIN et al., 2021). No que tange a sobrevida, tem-se uma taxa de sobrevida em 5 anos dos carcinoides típicos variando entre 82 – 100 % e de 50 – 68 % no caso dos carcinoides atípicos (CAMARGO; FILHO, 2019).

Dentre os fatores prognósticos já bem definidos temos: idade, sexo, estadiamento (TNM), existência de neoplasias anteriores, status performance do paciente, assim como estadiamento linfonodal mediastinal. Apenas 5 – 20% dos pacientes com carcinóide típico desenvolvem metástase, enquanto o acometimento no carcinóide atípico pode chegar a 60%, levando à síndrome carcinóide quando presente no fígado (SONG et al., 2018).

O estadiamento linfonodal mediastinal se configura como um fator prognóstico independente, estando associado a pior sobrevida nos carcinoides atípicos e no caso dos carcinoides típicos menores do que 2 cm, o que estimula a realização de linfadenectomia mediastinal de forma sistemática, no momento da ressecção

cirúrgica, principalmente no caso de carcinoides atípicos (PAPAPORFYRIOU et al., 2021).

O índice Ki-67 parece ter relação com prognóstico destes doentes, mas outros estudos são necessários para que se possa validar valores objetivos desta relação (BAUDIN et al., 2021).

O tratamento de escolha para os tumores carcinoides é a ressecção pulmonar anatômica, como segmentectomia, lobectomia ou pneumonectomia. Ressecções não anatômicas estão mais relacionadas à recidiva de doença e devem ser reservadas aos casos onde o paciente não apresente performance clínica para ressecção anatômica. Técnicas com preservação de parênquima pulmonar, como broncoplastia isoladas e ressecções pulmonares tipo sleeve são alternativas, desde que se garanta a ressecção R0 com congelação de margens no intra-operatória. (PAPAPORFYRIOU et al., 2021).

2.2. Carcinomas neuroendócrinos

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os carcinomas neuroendócrinos constituem os subtipos carcinoma de pequenas células e de grandes células, cada um com características clínicas singulares.

2.2.1. Carcinoma Neuroendócrino de Grandes Células

O carcinoma de grandes células é considerado de alto grau, com índice mitótico > 10 mitoses/2 mm² com expressão de ao menos 1 marcador na imunohistoquímica e com apresentação à histologia de forma isolada ou em combinação com outros tipos histológicos como adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular. O índice Ki-67 geralmente é $> 30\%$ (MODLIN; LYE; KIDD, 2003).

Trata-se de um tipo de neoplasia mais comumente encontrada entre homens e em pacientes na 6ª década de vida, com íntima relação com tabagismo (principal fator etiológico desta neoplasia). Representa 3% das neoplasias de pulmão ressecadas (BAUDIN et al., 2021).

Cerca de 75% dos carcinomas de grandes células são lesões periféricas, escavadas de bordas irregulares, com acometimento linfonodal mediastinal na maioria dos casos, embora a apresentação central com envolvimento das vias aéreas também possa ocorrer (MODLIN; LYE; KIDD, 2003).

O diagnóstico com pequenas amostras teciduais é algo limitado, sendo facilitado nas amostras mais volumosas de tecidos, com em espécimes de ressecção cirúrgica. Assim como para os outros tipos de neoplasias neuroendócrinas deverá ser utilizado o sistema TNM para estadiamento. (SWARTS; RAMAEKERS; SPEEL, 2012).

O prognóstico dos pacientes é ruim quando comparado com outros subtipos histológicos de não pequenas células. Mesmo nos casos dos pacientes com tumores ressecados em estágios iniciais a recorrência local ou a distância pode variar de 40 - 70% (SWARTS; RAMAEKERS; SPEEL, 2012).

Mesmo paciente em estágios iniciais, a quimioterapia adjuvante é recomendada. Quando avaliados os casos de doença metastática a sobrevida global é em torno de 10 meses, semelhante aos tumores pequenas células (BAUDIN et al., 2021).

2.2.2. Carcinoma de Pequenas Células

O carcinoma de pequenas células representa em torno de 15 % de todos os cânceres de pulmão, estando intimamente relacionado ao tabagismo, embora possa ocorrer em não tabagistas (VAN MEERBEECK; FENNEL; DE RUYSSCHER, 2011). Histologicamente são neoplasias que não apresentam relação com lesão precursora típica como ocorre com os tumores carcinoides (hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas). Sua origem epitelial maligna é composta por células pequenas com citoplasma escasso, cromatina nuclear com granulações finas com alta contagem mitótica e presença de necrose (TRAVIS, 2014).

O carcinoma de pequenas células pode se apresentar de forma isolada ou em combinação com outros carcinomas não pequenas células como adenocarcinomas, carcinoma de grandes células ou carcinoma espinocelular. Em 5 % dos casos a lesão é periférica, passível de ressecção cirúrgica, sendo predominantemente

central e envolvendo grandes vasos, via aérea alta e linfonodos mediastinais no restante dos casos (TRAVIS, 2014).

A maioria dos pacientes se apresenta já com metástase, seja intratorácica (com presença de derrame pleural ou pericárdico ou para o pulmão contralateral) ou extratorácica, com os locais mais acometidos sendo fígado, adrenais, ossos ou sistema nervoso central (até 15% dos pacientes assintomáticos apresentam metástase para SNC) (BORCZUK, 2020). Por este motivo raramente fala-se em cirurgia para pacientes com este tipo histológico.

As síndromes paraneoplásicas são mais comumente encontradas no carcinoma de pequenas células, como a síndrome de Cushing, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e síndrome miastênica Lambert-eaton (BAUDIN et al., 2021).

O tratamento de escolha é focado em quimioterapia a base de platina e etoposídeo, além de radioterapia e irradiação profilática craniana em casos selecionados. Apesar de apresentar boa resposta, grande parte dos pacientes progride com recidiva de doença no curso do seu acompanhamento (VAN MEERBEECK; FENNELL; DE RUYSSCHER, 2011).

3. Objetivos

3.1. Geral

Analisar o perfil epidemiológico e clínico, dos pacientes com diagnóstico de neoplasia neuroendócrina de pulmão no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes submetidos a tratamento cirúrgico entre os anos de 2015 e 2021.

3.2. Específicos

Analisar a sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, por neoplasia neuroendócrina de pulmão dos pacientes no Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes.

Caracterizar os tipos de ressecções cirúrgicas as quais os pacientes foram submetidos.

Caracterizar o estadiamento no momento do diagnóstico assim como a qualidade da linfadenectomia mediastinal realizada.

Identificar pontos a serem aperfeiçoados no estadiamento pré-operatório dos pacientes.

4. Metodologia

Foi realizada uma análise retrospectiva de 39 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica como tratamento e tendo como diagnóstico histopatológico de neoplasia neuroendócrina de pulmão, entre os anos de 2015 e 2021.

Após aprovação do comitê de ética do Hospital de Messejana (Nº do parecer 4.543.063) foram revisados os dados de prontuários, banco de dados do setor de broncoscopia, tomografia, patologia, e dos sistemas de prontuários eletrônicos do hospital, compilou-se as informações referentes as variáveis: idade, sexo, localização do tumor, tipo histológico, tamanho do tumor, queixa principal no momento do diagnóstico, estadiamento patológico, tipo de ressecção cirúrgica e estimativa de sobrevida global.

Foram realizadas teleconsultas como forma inicial de fazer o seguimento dos pacientes, de maneira a evitar exposição dos mesmos ao ambiente hospitalar. Todos os dados foram tabulados no SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0, 2015), para as variáveis contínuas foram organizadas e descritas pela média e desvio padrão, já as variáveis categóricas foram utilizadas frequências relativas e absolutas. Trabalhos com mesmo perfil descritivo com séries de casos de tumores neuroendócrinos foram pesquisados no PubMed e seus dados comparados com a nossa série.

5. Resultados

Após análise dos dados, não foi identificado nenhum caso de DIPNEC nos exames histopatológicos. Não houve paciente com diagnóstico de carcinoma de pequenas células submetido à ressecção cirúrgica. A coleta de dados resultou em

um total de 39 pacientes consecutivos, os quais tiveram diagnóstico de neoplasia neuroendócrina de pulmão e foram submetidos a tratamento cirúrgico no período de Janeiro de 2015 à Novembro 2021. Todos os pacientes foram avaliados do ponto de vista clínico com espirometria e exames pré-operatórios laboratoriais de rotina, assim como estadiados com tomografias de tórax, crânio e abdome, visto que o hospital não dispõe de PET/CT DOTA 68 Ga ou Ressonância Nuclear Magnética.

O sexo feminino foi o preponderante com 26 pacientes (66,7%) enquanto o sexo masculino contou com 13 pacientes (33,3%). A idade média entre os homens foi de $48,85 \pm 17,90$ anos e a idade média entre as mulheres foi de $53,7 \pm 13,7$. Conforme mostrado na tabela 1, que mostra a distribuição dos tipos histológicos entre os sexos, o carcinóide típico foi mais comum entre as mulheres enquanto que entre os homens o carcinóide atípico apresentou maior proporção.

Tabela 1 - Distribuição dos tipos histológicos por sexo

Sexo	Subtipos Histológicos		
	Típico (n=24)	Atípico (n=11)	Grandes Células (n=4)
Masculino	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)
Feminino	21 (80,8%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)

Fonte: autoria própria

Em relação ao tipo histológico, carcinóide típico foi o diagnóstico em 24 pacientes (61,5%), carcinóide atípico em 11 (28,2%) e carcinoma neuroendócrino de grandes células em 4 pacientes (10,3%). Quanto à localização, das 39 lesões, 10 eram corticais/periféricas, 18 eram centrais (peribrônquicas) e 11 era centrais com expressão endobrônquica. Considerando somente os tumores carcinóides houve uma proporção de 2,18:1 entre carcinóide típico e atípico.

Em relação ao tipo de ressecção cirúrgica realizada 4 pacientes foram submetidos a bilobectomia (10,3%), 27 pacientes realizaram lobectomia (69,2%), 7 pacientes realizaram pneumonectomia (17,9%) e 1 paciente realizou broncoplastia isolada.

A tabela 2 descreve a queixa principal no momento do diagnóstico com os respectivos valores absolutos e relativos. Em relação ao tabagismo, dentre aqueles com diagnóstico de carcinóide típico 66,7% nunca fumaram, carcinóide atípico 60 %

negaram história previa de tabagismo, ao passo que 80 % dos pacientes com diagnóstico de grandes células referiam tabagismo atual ou progressivo.

Tabela 2 – Queixa principal ao diagnóstico

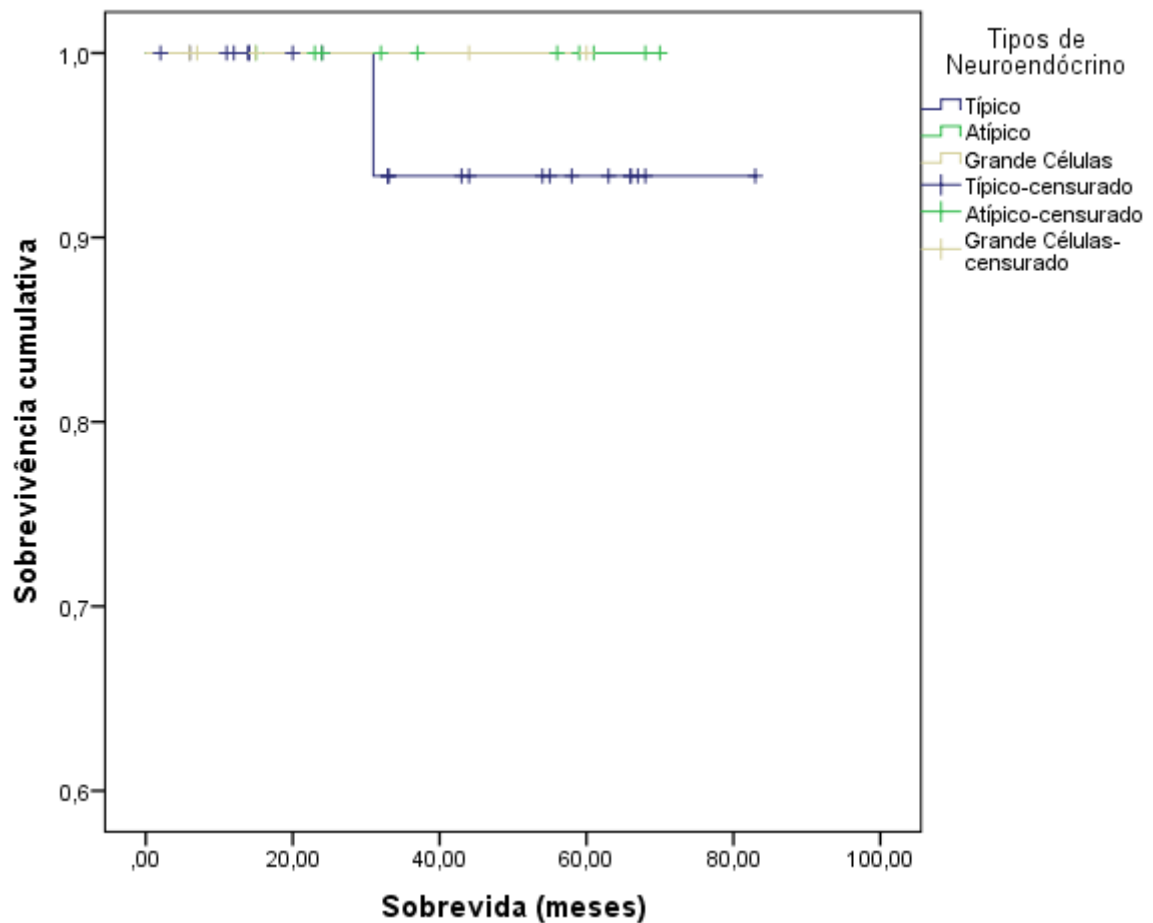
Sintomas	N = 39 (100%)
Assintomático	11 (28,2%)
Dor torácica	6 (15,4%)
Dispneia	2 (5,1%)
Tosse	17 (43,6%)
Hemoptise	3 (7,7%)

Fonte: autor próprio

Quanto ao tamanho das lesões, a média do maior diâmetro foi de $3,53 \pm 2,39$ cm, enquanto o menor diâmetro teve média de $2,20 \pm 1,72$ cm. Foram realizadas 06 broncoplastias, sendo que em 05 pacientes houve associação à ressecção pulmonar e em 01 paciente foi realizada broncoplastia isolada. No seguimento, 01 paciente foi a óbito (familiar não sabe informar o motivo), 02 pacientes apresentaram recidiva da doença, sendo que em um deles a recidiva foi hepática e o outro no lobo pulmonar remanescente, ambos atualmente em tratamento com quimioterapia. Ao menos 10 pacientes haviam perdido seguimento ambulatorial durante a pandemia do novo coronavírus e foram chamados novamente para reavaliação, três pacientes mudaram de cidade e seguem em acompanhamento no endereço atual; quatro pacientes mudaram de contato telefônico e não houve contato com os mesmos, sendo a sobrevida neste caso estimada pelo último registro de exame de imagem no Hospital de Messejana.

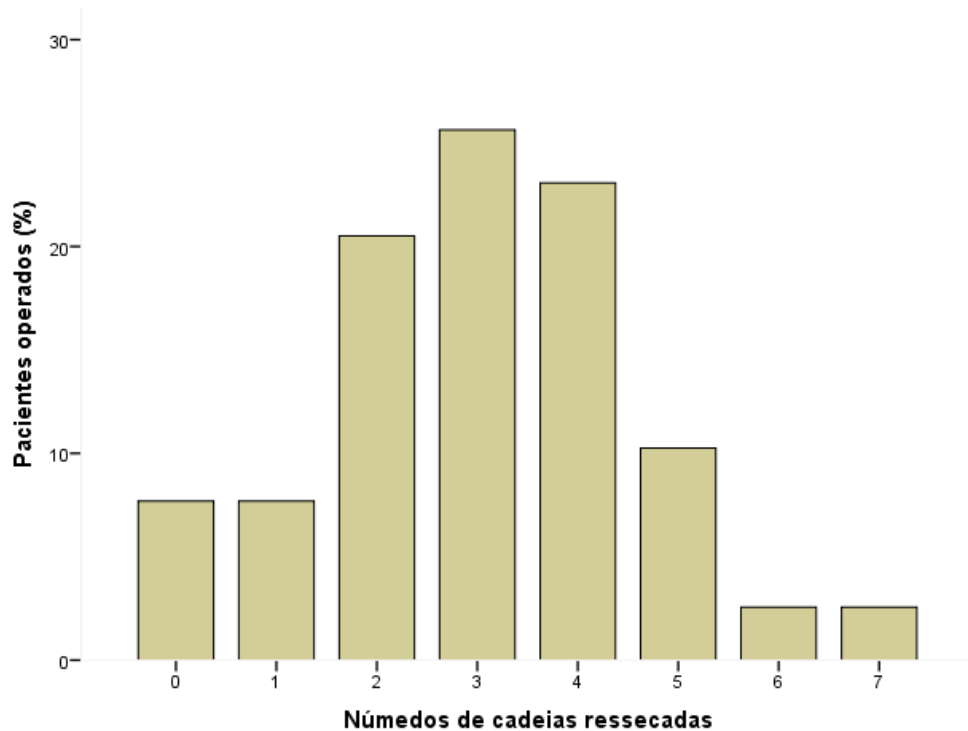
O gráfico 1, a seguir, representa a curva de sobrevida de acordo com os tipos histológicos, tendo o carcinoide típico uma sobrevida global de 95,8% e o carcinoide atípico e grandes células sobrevida global de 100%.

Gráfico 1 – Curvas de Kaplan-Meyer para sobrevida global de acordo com o tipo histológico.



Fonte: autoria própria

Quanto à linfadenectomia mediastinal na maioria dos pacientes, a média de cadeias ressecadas se mostrou aquém da quantidade mínima recomenda para as ressecções pulmonares por neoplasia. Somente 02 pacientes foram submetidos a linfadenectomia mediastinal de forma padronizada (03 cadeias hilares, 03 mediastinais, incluindo a cadeia 07). O gráfico 2 mostra a distribuição em valores relativos da quantidade de estações ressecadas durante as linfadenectomias, conforme mapa linfonodal (MOUNTAIN; DRESLER, 1997).

Gráfico 2: Número de cadeias linfonodais

Fonte: autoria própria;

No que se refere ao estadiamento 26 pacientes tinham estágio I (66,7%), 9 pacientes eram estágio II (23,1%) e 4 pacientes (10,3%) tiveram sua classificação como estágio III. A única paciente que foi a óbito era do sexo feminino, tinha 72 anos, foi submetida a uma lobectomia média por carcinoma típico e teve estadiamento patológico final IA2, causa do óbito desconhecida.

6. Discussão

García-Yuste e Matilla (2014) em estudo espanhol, multicêntrico, que envolveu 927 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica por tumores carcinoides, entre os anos de 1980 e 2009, demonstrou uma prevalência de carcinoides típicos sobre atípicos, com 796 pacientes pertencendo ao primeiro grupo e 127 ao segundo. O mesmo estudo mostrou maior recorrência entre os pacientes com carcinóide atípico quando comparado com carcinóide típico. Não foram avaliados os casos de neuroendócrino de grandes células submetidos a ressecção cirúrgica.

Arrigoni e Woolner (1974), em série de casos operados na *Mayo Clinic*. Em um total de 201 pacientes com diagnóstico de carcinóide brônquico foram submetidos a ressecção cirúrgica. Neste estudo mostrou-se prevalência maior entre pacientes com diagnóstico de carcinóide típico, sem demonstrar diferença estatística entre em ambos os sexos. A incidência de metástase foi maior no grupo de carcinóide atípico, o que vai ao encontro de outras séries publicadas na literatura.

Assim como nas casuísticas destes autores, demonstramos predominância do subtipo carcinóide típico sobre os demais. Da mesma forma que em outras grandes séries da literatura, o carcinóide típico esteve mais presente no sexo feminino e o carcinóide atípico no masculino. Os 02 casos que apresentaram metástase da doença no segmento pós operatório eram carcinoides atípicos. O único óbito era um carcinóide típico com provável associação com recorrência de doença (dados colhidos com familiares por teleconsulta).

Arrigoni e Woolner (1974) descreveram como sendo os principais sintomas no momento do diagnóstico, tosse, febre recorrente e hemoptise, sendo 59 pacientes assintomáticos. Enquanto isto, caracterizamos como principais sinais e sintomas tosse, dor torácica e hemoptise, porém com maior predominância de pacientes sem sintomas.

García-Yuste e Matilla (2014) em um grande estudo multicêntrico demonstraram que entre os procedimentos cirúrgicos realizados, a lobectomia foi a preponderante, seguido da segmentectomia e da broncoplastia isolada, para ambos os tipos. Através de análise univariada, os autores concluem que tanto o subtipo histológico quanto o estadiamento linfonodal são importantes fatores prognósticos. O

mesmo estudo mostrou maior frequência de recorrência entre os pacientes com carcinóide atípico quando comparado com carcinóide típico. Neste mesmo estudo a idade média para os carcinoides típicos foi de 46 anos e entre os carcinoides atípicos 57 anos. Não foram avaliados os casos de neuroendócrino de grandes células submetidos a ressecção cirúrgica.

Observamos o mesmo padrão de distribuição entre os principais procedimentos realizados, sendo a lobectomia a cirurgia de escolha na maioria dos casos, seguido de pneumonectomia, bilobectomia e broncoplastia. Apesar de conhecida, a importância da linfadenectomia mediastinal no prognóstico do paciente, como já citado acima, foi observado que somente uma pequena parcela dos pacientes (n =4) foram submetidos a linfadenectomia de acordo com o preconizado pela IALSC. Já em relação à recorrência, esta ocorreu em dois pacientes com diagnóstico de carcinóide atípico, de modo que um deles com estágio IIIB e outro IA3, sendo um recidivado no pulmão e outro no fígado. O único caso de óbito também está associado a recorrência de doença porém as informações colhidas não foram comprovadas por dados de prontuário.

Jianjun Gu et al (2018), que teve como objetivo identificar fatores prognósticos para paciente com tumores neuroendócrinos de grandes células, avaliou um total de 2594 pacientes, incluindo aqueles com doença localizada e, por isto, candidatos a ressecção cirúrgica além de pacientes com doença avançada. Nessa série, houve predominância do diagnóstico entre indivíduos de cor branca, idade acima de 60 anos, ratificou-se a relação com tabagismo e não houve diferença significativa entre os sexos. Apenas quatro pacientes tiveram diagnóstico de tumor neuroendócrino de grandes células, sendo 03 homens e 01 mulher, todos eram tabagistas e apresentaram idade média de 56 anos.

Machuca et al (2010) em série de casos da Santa Casa de Porto Alegre, descreveu o perfil clínico e opções cirúrgicas de 126 pacientes submetidos a cirurgia entre os anos de 1974 e 2007. Deste total 70 eram do sexo feminino e 56 do sexo masculino. O sintoma mais frequente no momento da apresentação era relacionado a infecção das vias aéreas inferiores. Dentre os procedimentos cirúrgicos executados a maioria (46 %) foram lobectomias, além de pneumonectomias, broncoplastias, segmentectomias anatômicas e não anatômicas. Mortalidade cirúrgica nesta casuística foi de 1,5% (02 casos) de pacientes que apresentaram

falência respiratória após bilobectomia. O tipo histológico mais comum foi o carcinóide típico (110 casos) com o estadiamento preponderante nos estágios iniciais da doença. Acometimento linfonodal foi mais comum nos pacientes com carcinóides atípicos.

Em nosso centro, independentemente do tipo histológico, a videotoracoscopia foi a via de acesso cirúrgica em 43,6% dos casos, subentendendo a grande expertise do nosso centro em cirurgia minimamente invasiva, inclusive quando se trata de procedimentos de alta complexidade, como broncoplastia.

No tocante a análise de sobrevida, o único paciente que foi a óbito no seguimento tinha diagnóstico de carcinóide típico, o que vai de encontro ao perfil menos agressivo deste tipo de neoplasia, sempre associado a menor mortalidade quando comparado a carcinóide atípicos e grandes células.

Por se tratar de neoplasia cujo diagnóstico raramente é dado em fases iniciais com proposta cirúrgica curativa, não houve casos de pacientes com diagnóstico de pequenas células em nossa série.

Apesar de representar um contingente pequeno de pacientes, o montante de indivíduos submetidos a ressecção cirúrgica com diagnóstico de carcinóide típico, atípico ou neuroendócrino de grandes células, representa a casuística de um dos maiores serviços de cirurgia torácica no norte-nordeste, tendo importância por ser o primeiro estudo com fins epidemiológico para este tipo de neoplasia.

Podemos considerar fatores limitantes no presente estudo a ausência de PET CT como rotina no serviço, variação na técnica da linfadenectomia, assim como ausência de EBUS para estadiamento mediastinal pré-operatório.

7. Conclusão

O perfil epidemiológico e clínico mostrou predominância dos pacientes com diagnóstico de carcinoide típico, maior prevalência em mulheres, com a média de idade na quinta década de vida. A maioria dos pacientes era não tabagista.

A lobectomia com ou sem broncoplastia foi a cirurgia mais prevalente no tratamento destes pacientes, sendo a toracotomia a via de acesso de escolha na maioria dos casos.

A sobrevida não pode ser analisada de forma fidedigna, pois nem todos os pacientes foram seguidos pelo mesmo período de tempo e o único óbito foi de um paciente com tipo histológico sempre associado a menor agressividade na literatura, não sendo possível associação com recidiva da doença.

Quanto ao estadiamento dos pacientes, a maioria apresentou estadios patológicos iniciais I ou II. A linfadenectomia padrão não foi realizada de forma uniforme na maioria dos pacientes, o que pode estar relacionado, desta forma ao subestadiamento patológico.

Como sugestão, a aquisição de novas tecnologias como Ressonância Nuclear, Ultrassom Endobrônquico (EBUS) e PET CT, poderá maximizar a qualidade do tratamento destes pacientes.

8. Referências bibliográficas

- BAUDIN, E. et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 4, p. 439–451, 2021.
- BORCZUK, A. C. Pulmonary Neuroendocrine Tumors. **Surgical Pathology Clinics**, v. 13, n. 1, p. 35–55, 2020.
- CAMARGO, J. J.; FILHO, D. R. P. **Cirurgia Torácica Contemporânea**. 1. ed. Rio de Janeiro-RJ: Thieme Revinter Publicações, 2019.
- CAPLIN, M. E. et al. Society Expert Consensus and Recommendations for Best Practice for Typical and Atypical Pulmonary Carcinoid. **Annals of Oncology**, p. 1–58, 2015.
- GUSTAFSSON, B. I. et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. **Cancer**, v. 113, n. 1, p. 5–21, 2008.
- HUNG, Y. P. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Updates and Diagnostic Pitfalls. **Surgical Pathology Clinics**, v. 12, n. 4, p. 1055–1071, 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer de pulmão**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>>2020.
- JIANG, Y.; HOU, G.; CHENG, W. The utility of 18 F-FDG and 68 Ga-DOTA-Peptide PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoid. **Medicine**, p. 1–7, 2019.
- MODLIN, I. M.; LYE, K. D.; KIDD, M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. **Cancer**, v. 97, n. 4, p. 934–959, 2003.
- MOUNTAIN, C. F.; DRESLER, C. M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. **Chest**, v. 111, n. 6, p. 1718–1723, 1997.
- NASSAR, A. A. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: A systematic overview. **American Journal of Respiratory and Critical Care**

Medicine, v. 184, n. 1, p. 8–16, 2011.

PAPAPORFYRIOU, A. et al. Bronchoscopic diagnosis and treatment of endobronchial carcinoid case report and review of the literature. **Eur Respir Rev**, p. 1–10, 2021.

RINDI, G. et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. **Modern Pathology**, v. 31, p. 1770–1786, 2018.

SONG, P. et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary atypical carcinoid tumors: Our institutional experience with 68 patients. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 7, p. 4204–4211, 2018.

SWARTS, D. R. A.; RAMAEKERS, F. C. S.; SPEEL, E. J. M. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: Evidence for separate biological entities. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1826, n. 2, p. 255–271, 2012.

THAKUR, S. et al. Pulmonary carcinoid tumours: A multi-centre analysis of survival and predictors of outcome following sublobar, lobar, and extended pulmonary resections. **Asian Cardiovascular and Thoracic Annals**, v. 29, n. 6, p. 532–540, 2021.

TRAVIS, W. D. Pathology and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: Lung Neuroendocrine. **Thoracic Surgery Clinics**, v. 24, n. 3, p. 257–266, 2014.

VAN MEERBEECK, J. P.; FENNELL, D. A.; DE RUYSSCHER, D. K. M. Small-cell lung cancer. **The Lancet**, v. 378, n. 9804, p. 1741–1755, 2011.