

2022

Tumores neuroendócrinos pulmonares

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais SBOC

Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome

Dr^a. Anelisa Kruschewsky Coutinho

Dr^a. Mariana Bruno Siqueira

Dr^a. Renata D'Alpino Peixoto

Dr. Victor Hugo Fonseca de Jesus

Publicação

03/04/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CGA	Campos de grande aumento
CNGC	Carcinoma neuroendócrino de grandes células
CPPC	Carcinoma pulmonar de pequenas células
FR	Força de recomendação
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET/CT-Ga68	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i> com ⁶⁸ Gálio associado a análogo de somatostatina
QT	Quimioterapia
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSTR	<i>Somatostatin receptor</i> (receptor de somatostatina)
TNE	Tumor neuroendócrino
TR	Taxa de resposta

Estadiamento

AJCC (8ª edição)¹

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Tumor <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo (adenocarcinoma solitário, ≤ 3 cm com predominância de padrão lepidico e ≤ 5 mm de invasão em qualquer foco)
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina, porém sem invasão da mesma e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo parcialmente ou todo o pulmão
T2a	Tumor > 3 cm e ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 4 cm e ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 e ≤ 7 cm ou presença de nódulos separados dentro do mesmo lobo ou presença de invasão direta da parede torácica (incluindo pleura parietal e sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal
T4	Tumor > 7 cm ou presença de nódulos separados em lobos ipsilaterais diferentes ou invasão de diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laringeo recorrente, esôfago, corpo vertebral e carina

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases para LFN regionais
N1	Metástases para LFN peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e LFN intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta da lesão primária
N2	Metástases em mediastino ipsilateral e/ou LFN subcarinais
N3	Metástases para LFN mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou LFN supraclavicular

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b	Metástase à distância única extratorácica
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas, em 1+ órgãos.

Agrupamento TNM

Estágio	T	N	M
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
	T1a(mi) – T2b	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
	T1a(mi) – T2b	N2	M0
IIIB	T3/T4	N2	M0
	T1a(mi) – T2b	N3	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a/M1b
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Classificação OMS²

Tipo histológico	Necrose	Contagem mitótica
CT	Ausente	< 2/10CGA
CA	Presente (focal)	2-1/10CGA
CPPC	Presente (extenso)	> 50/10CGA
CNGC	Presente (extenso)	> 9/10CGA

Tratamento

Doença ressecável e localizada

Nas situações de doença localizada, o tratamento cirúrgico de escolha é lobectomia ou segmentectomia (NE III/FR B).

Ressecções sublobares são uma alternativa para carcinóides típicos periféricos < 2 cm, desde que a ressecção seja R0 (NE III/FR B).

Ressecção anatômica completa e dissecação linfonodal sistemática são recomendados como procedimento de escolha para pacientes com tumores periféricos (NE III/FR B).

Cirurgias poupadoras de parênquima pulmonar devem ter preferência sobre a pneumonectomia (NE III/FR B).

Ressecção endobrônquica deve ser reservada para pacientes considerados de muito alto risco para cirurgia ou como procedimento transitório antes de uma cirurgia completa (NE V/FR D).

Não é recomendado nenhum tipo de tratamento adjuvante devido à inexistência de benefício comprovado (NE IV/FR C).

Doença metastática hepática ressecável

Em pacientes com tumores pouco agressivos, mesmo com doença extra-hepática limitada, a cirurgia de citorredução hepática paliativa deve ser considerada (NE IV/FR C).

Doença metastática 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 (NE V/FR C).

Para pacientes com maior volume de doença, sintomáticos ou em progressão, recomendamos algum tipo de tratamento²:

- Recomenda-se a utilização de análogos da somatostatina para controle de doença (octreotida ou lanreotida) nos casos com expressão de SSTR2 através de octreoscan ou PET/CT-Ga⁶⁸. O estudo recente SPINET mostrou aumento de SLP com o uso de lanreotida em tumores carcinoides típicos metastáticos com expressão de SSTR2 (NE II/FR B)³;

- Quando há progressão a análogo de somatostatina ou nos casos sem expressão de SSTR2, recomendamos everolimo, baseado no estudo RADIANT-4, que demonstrou aumento de SLP em TNE pulmonar metastático (NE I/FR A)⁴;

- A associação de análogo da somatostatina com o antiangiogênico axitinibe* se mostrou promissora com aumento de SLP e TR em TNE extrapancreático metastático G1 e 2, incluindo TNE pulmonares, sendo uma nova opção de tratamento neste cenário (NE II/FR B)⁵;

- Nos casos de progressão aos demais agentes, QT citotóxica - com regimes a base de estreptozocina (NE IV/FR B), oxaliplatina, etoposídeo ou temozolamida - pode ser utilizada, especialmente em tumores carcinoides atípicos (NE IV/FR C).

- Pode-se utilizar Lutécio-177 para TNE pulmonares de baixo grau, irressecáveis em progressão e após falha a outras terapias locais e/ou sistêmicas (NE III/FR B). Nestes casos, é mandatória a comprovação da expressão tumoral de SSTR2 através do octreoscan ou PET/CT-Ga⁶⁸ (NE I/FR A).

*Esta medicação não possui aprovação em bula pela ANVISA até o presente momento.



Considerações e bases científicas para recomendações

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 pulmonares⁴. Houve benefício de SLP mediana a favor do braço que recebeu everolimo (11 *versus* 3,9 meses; HR 0,48)⁴.

Embora o papel de QT citotóxica ainda não esteja bem definido nos tumores carcinoides típicos e atípicos, há alguns dados retrospectivos com uso de CDDP e etoposídeo (maior atividade em carcinóide atípico)⁶, e temozolamida isolada⁷.

Tumores funcionantes

Nos raros casos com síndrome carcinóide ou síndrome de Cushing, recomendamos tratamento com análogo da somatostatina (octreotida ou lanreotida) (NE III/FR B), os quais podem levar a melhora dos sintomas em 40-60% dos casos².

Outra válida opção nos TNE pulmonares funcionantes é a combinação de um análogo da somatostatina com terapia alvo com everolimo ou axitinibe^{5,8}.



Considerações e bases científicas para recomendações

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 octreotida⁸. Houve benefício de SLP a favor do grupo que recebeu everolimo.

Referências

- 1.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** Singh S, Bergsland EK, Card CM, Hope TA, Kunz PL, Laidley DT, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. *J Thorac Oncol* 2020;15(10):1577-98).
- 3.** Horsch D, Baudin E, Singh S, Caplin ME, Ferone D, Wolin EM, et al. Lanreotide autogel/depot(LAN) in patients with advanced bronchopulmonary (BP) neuroendocrine tumors (NETs): Results from the phase III SPINET study. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl-5): S906-S920.
- 4.** 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.* 5 de março de 2016;387(10022):968–77.
- 5.** Garcia-Carbonero R, Benavent M, Jiménez Fonseca P , Castellano D , Alonso-Gordoa T , Teulé A, et al. The AXINET trial (GETNE1107): Axitinib plus octreotide LAR improves PFS by blinded central radiological assessment vs placebo plus octreotide LAR in G1-2 extrapancreatic NETs. *Annals of Oncology.* 2021;32(suppl-5):S907-S908.
- 6.** Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Öberg K, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol.* outubro de 2001;12(10):1383–91.
- 7.** Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology.* 2013;98(2):151–5.
- 8.** Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch 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.* 10 de dezembro de 2011;378(9808):2005–12.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021