



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Tumores carcinóides: O Papel da Broncoscopia

Bárbara Raquel Lopes Vieira Granja

Maio'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Tumores carcinóides: O Papel da Broncoscopia

Bárbara Raquel Lopes Vieira Granja

Orientado por:

Dr^a Paula Monteiro

Maio'2019

Resumo

Os tumores carcinóides broncopulmonares representam um tumor maligno e raro do pulmão. Esta neoplasia deriva de células neuroendócrinas, o que lhe confere a capacidade de secretar hormonas e substâncias bioativas, no entanto, as síndromes paraneoplásicas representam apenas uma pequena fatia das manifestações clínicas. Segundo as características histológicas apresentadas os tumores carcinóides podem ser divididos em dois tipos: Carcinóides Típicos e Carcinóides Atípicos. Esta classificação assume importância pois apresenta implicações prognósticas e terapêuticas. Em comparação com outras neoplasias do pulmão, os tumores carcinóides apresentam melhor prognóstico e carácter mais indolente. A cirurgia permanece ao longo das últimas décadas o *gold standard* do tratamento destes tumores, no entanto, grande parte destes apresentam uma localização central e um crescimento polipóide, o que possibilita o acesso à broncoscopia. O papel pré-cirúrgico da endoscopia está bem definido em doentes com complicações obstrutivas, com o objetivo de melhorar o *performance status* aquando da intervenção cirúrgica, para além disso, permite um melhor estudo da base tumoral e assim condiciona um planeamento cirúrgico mais claro. No entanto, ao longo os últimos anos tem surgido uma tentativa por parte de muitos autores de seleccionar os doentes que poderão beneficiar da broncoscopia como terapêutica curativa.

Série de casos: Foram apresentados quatro doentes com diagnóstico de Tumor Carcinóide Pulmonar submetidos a broncoscopia e laserterapia pré-cirúrgica. Três dos quatro doentes apresentados eram previamente saudáveis, destes as manifestações apresentadas que motivaram a investigação etiológica foram a existência de episódio súbito de hemoptises em dois dos doentes e a existência de tosse recorrente associada a pneumonia obstrutiva num dos casos. Um dos pacientes tinha história de tumor carcinóide diagnosticado previamente, a broncoscopia revelou a existência de metastização do mesmo na traqueia, carina e brônquio intermédio. Discute-se a importância da citorredução pré-cirúrgica e da terapêutica ablativa por broncoscopia como tratamento definitivo em casos seleccionados.

Palavras-Chave: Tumores carcinóides broncopulmonares; Tumor carcinóide típico; Tumor carcinóide atípico; Cirurgia; Broncoscopia;

Abstract

Bronchopulmonary carcinoid tumors represent a rare malignant tumor of the lung. This neoplasm derives from neuroendocrine cells, which gives it the ability to secrete hormones and bioactive substances; however, paraneoplastic syndromes represent only a small fraction of the clinical manifestations. According to the histological characteristics presented the carcinoid tumors can be divided into two types: Carcinoids Typical and Atypical Carcinoids. This classification is important because it has prognostic and therapeutic implications. Compared with other lung neoplasms, carcinoid tumors have a better prognosis and more indolent character. Surgery has remained the gold standard for the treatment of these tumors over the past few decades, however most of these have a central location and polypoid growth which allows access to bronchoscopy. The preoperative role of endoscopy is well defined in patients with obstructive complications, with the objective of improving the performance status during the surgical intervention, in addition, allows a better study of the tumor base and thus conditions a clearer surgical planning. However, over the last few years there has been an attempt by many authors to select patients who may benefit from bronchoscopy as curative therapy.

Case series: Four patients diagnosed with Pulmonary Carcinoid Tumors and submitted to bronchoscopy and pre-surgical laser therapy were presented. Three of the four patients presented were previously healthy. Of these the manifestations that led to the etiological investigation were the existence of a sudden episode of hemoptysis in two of the patients and the presence of recurrent cough associated with obstructive pneumonia in one of the cases. One of the patients had a history of a previously diagnosed carcinoid tumor and bronchoscopy revealed metastasis of the same in the trachea, carina and intermediate bronchus. It is discussed the importance of preoperative cytoreduction and ablative bronchoscopy therapy as definitive treatment in selected cases.

Key Words: Bronchopulmonary carcinoid tumors; Typical carcinoid tumor; Atypical carcinoid tumor; Surgery; Bronchoscopy;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Lista de Acrónimos:

AC- Tumor Carcinóide Atípico;

TC- Tumor Carcinóide Típico;

NE- Neuroendócrinas;

MEN1- Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla 1;

SIHAD- Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética;

ACTH- Hormona Adenocorticotrófica;

GNRH- Hormona libertadora de gonadotrofinas;

ADH- Hormona antidiurética;

PTH- Paratormona;

CgA- Cromogranina A;

5-HIAA- Ácido 5-hidroxi-indolacético;

IGF-1- Fator de crescimento semelhante à insulina 1;

Pro-BNP- Pró-hormona do péptido natriurético cerebral;

TAC- Tomografia axial computadorizada;

RMN- Ressonância Magnética;

PET- Tomografia por emissão de positrões;

FDG- Fluorodesoxiglicose;

FD- Fotodinâmica;

EB- Endobrônquico;

PRRT- *Peptide receptor radiotherapy*;

BF- Broncoscopia flexível

PDGFR- Receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas

EGFR- Receptor do fator de crescimento epidérmico

Índice

1. Introdução	5
1.1) Epidemiologia:	5
1.2) Fatores de risco e genética	6
1.3) Classificação:	6
1.4) Fisiologia:	7
1.5) Manifestações clínicas:	8
1.6) Diagnóstico diferencial:	9
1.7) Diagnóstico:	9
1.7.1) Papel da broncoscopia no diagnóstico:	12
1.8) Estadiamento:	13
1.9) Tratamento:	13
1.9.1) Terapêutica local broncoscópica:	15
1.9.2) Terapêutica médica	20
1.9.3) Terapêutica com análogos da somatostatina	20
1.9.4) Outras terapêuticas potenciais	21
1.9.5) Terapêutica de doença avançada/ metastática	21
1.10) Follow up:	21
1.11) Prognóstico:	22
2. Série de casos:	23
3. Discussão:	26
4. Bibliografia:	27

1. Introdução

Os tumores carcinóides broncopulmonares originam-se a partir das células neuroendócrinas e representam 1 a 2% de todos os tumores pulmonares¹⁻⁴. Apesar de apresentarem um comportamento indolente, estes tumores são malignos, visto que, apresentam capacidade de invasão e metastização⁵.

A cirurgia é o “gold standard” do tratamento dos tumores carcinóides broncopulmonares, devido ao seu potencial metastático^{1,6-10}. Contudo, o seu grau de malignidade é baixo o que possibilita que muitos autores considerem a possibilidade de terapêuticas menos invasivas¹⁰. O sucesso da terapêutica em 2 momentos: com a ressecção broncoscópica seguida da cirurgia levantou a hipótese de que os tumores carcinóides broncopulmonares poderiam ser tratados exclusivamente por técnicas broncoscópicas¹¹. Assim sendo, alguns autores têm proposto a ressecção por broncoscopia como uma alternativa à cirurgia em doentes selecionados^{1,8,9,11}. Uma técnica que foi originalmente desenvolvida com objetivo paliativo poderá ter afinal um papel curativo¹¹. No entanto, apesar dos diversos estudos efetuados nesta área, o mais preconizado atualmente é que a terapêutica broncoscópica endoluminal seja reservada a doentes com elevado risco cirúrgico ou como uma ponte para a cirurgia¹². Apesar de a terapêutica endoluminal não condicionar cura em todos os doentes, esta poderá apresentar outras vantagens tais como: desobstrução brônquica e assim possível resolução de pneumonia obstrutiva e posterior redução da extensão da intervenção cirúrgica¹³.

A abordagem dos tumores carcinóides carece de evidência suficiente¹⁴.

Os tumores carcinóides raramente ocorrem em concomitância com outros tipos de adenocarcinomas, no entanto, há um risco de tumores síncronos da mama e da próstata⁶.

1.1) Epidemiologia:

Os tumores carcinóides broncopulmonares surgem em idades mais precoces do que os outros tipos de tumores pulmonares¹⁵. Com igual incidência entre sexos^{1,2,5,7,15}. Os TCs (Tumores Carcinóides Típicos) apresentam um pico na 4ª década de vida e os ACs (Tumores Carcinóides Atípicos) ocorrem com mais frequência na 5ª década de vida^{2,12,16}.

A sua incidência tem aumentado ao longo dos últimos 30 anos^{6,7,12}. Uma possível explicação para este fenómeno tem por base o aumento do conhecimento e uso de novos marcadores neuroendócrinos possibilitando uma maior identificação de tumores

carcinóides pouco diferenciados⁶. O aumento de diagnóstico dos ACs em relação aos TCs poderá explicar a diminuição da sobrevida observada nos últimos 30 anos¹².

Os tumores carcinóides são mais frequentes na raça caucasiana, sendo mais prevalentes em Asiáticos e não-Hispânicos^{6,12}. Para além disso, constitui o tumor pulmonar primário mais comum na infância e adolescência¹².

Os TCs prevalecem nos doentes jovens (cerca de 90%), no entanto, em doentes com mais de 50 anos 20 a 25% são ACs⁵.

1.2) Fatores de risco e genética

Não existe correlação entre tumores carcinóides e o tabaco, dado que, a maioria dos casos ocorre em não fumadores ou fumadores leves^{1,12,16,17}. Para além disso, outras exposições ambientais que têm um papel importante como fator de risco noutros tipos de tumores do pulmão, não parecem ter influência nos tumores carcinóides¹.

Menos de 10% dos tumores carcinóides broncopulmonares têm causa genética¹⁶. Em 5% dos casos podem ocorrer associados à Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (MEN1), no entanto, a maioria ocorre de forma esporádica e não familiar^{6,12}. Por este motivo, doentes com síndrome de MEN1 têm recomendação para realizar rastreio através de TC torácica de 3 em 3 anos desde os 20 anos⁶. Os tumores carcinóides esporádicos têm frequentemente inativação do gene responsável pela síndrome de MEN1¹⁷. A perda de heterozigotia envolvendo vários cromossomas (1p, 1q23, 3p, 4q, 6q, 17q13 (gene p53) etc.), bem como, alterações genéticas levando a ganho de cromossomas ou regiões cromossómicas foram observadas nesta neoplasia⁶.

1.3) Classificação:

A OMS classifica em 2015 os tumores neuroendócrinos do pulmão em: tumores carcinóides típicos (TCs), tumores carcinóides atípicos (ACs), carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma do pulmão de pequenas células¹⁸. Os TCs e ACs são categorizados em tumores carcinóides, sendo considerados de grau baixo e intermédio, respetivamente^{6,17,18}. Os ACs metastizam com mais frequência que os TCs e têm menor taxa de sobrevida aos 10 anos³.

Os carcinomas neuroendócrinos de grandes células e carcinoma do pulmão de pequenas células progridem rapidamente e de forma agressiva, possuindo um mau prognóstico⁶.

Os TCs representam 80-90% de todos os tumores carcinóides broncopulmonares⁶. Estes são maiores que 0,5 cm, têm <2 mitoses/2mm² e não apresentam necrose^{1,6,18}. Por sua vez, os ACs são definidos como tumores carcinóides com 2 a 10 mitoses/2mm², com ou sem necrose focal^{1,6,18}. A contagem de mitoses assume importância na distinção entre os TCs e ACs e apresenta limitações, pois a diferença de 1 mitose condiciona diferentes diagnósticos (por exemplo a diferença de 10 para 11 mitoses constitui a diferença entre diagnosticar um AC e um carcinoma de grandes células neuroendócrino)^{12,18}.

1.4) Fisiologia:

A Hiperplasia de células neuroendócrinas (NE) é definida como um cluster ≥ 3 células NE ou mais que 3% de células NE e pode ser encontrada em condições pulmonares que impliquem hipóxia (como doença pulmonar obstrutiva crônica, elevados períodos em altitudes elevadas)¹⁷. Contudo, esta não acarreta risco acrescido de desenvolver tumores NE broncopulmonares¹⁷.

A Hiperplasia difusa idiopática das células pulmonares NE é uma condição pré-neoplásica muito rara que está associada ao risco de desenvolvimento de tumores carcinóides, que podem ser múltiplos^{6,12,16}. Esta condição primária engloba a proliferação generalizada de células pulmonares NE e dos seus agregados⁶.

O *tumorlet* forma-se quando ocorre uma proliferação focal de células pulmonares NE que ultrapassa a membrana basal e com diâmetro <5mm^{12,14}. Podem ser encontrados em tecidos de pacientes com doença pulmonar crônica¹⁷. Por sua vez, se o diâmetro for >5 mm estamos perante um tumor carcinóide^{6,17}. A ressecção cirúrgica deste tipo de lesões, quando de maiores dimensões pode ser apropriada¹⁶.

Cerca de 3/4 dos tumores carcinóides pulmonares têm localização central na via aérea¹⁶. A maioria dos TCs têm uma localização central, com origem nas vias aéreas de médio a grande calibre^{6,19}. Por outro lado, os ACs tendem a apresentar maior dimensão e localização periférica⁶. Conclui-se que 85% dos tumores com localização central e 50 a 80% dos tumores periféricos correspondem a TCs⁵.

A tendência deste tipo de tumor para crescer nas vias aéreas centrais e de forma polipóide torna-os acessíveis à broncoscopia¹¹. Macroscopicamente apresentam-se como lesões vegetantes altamente vascularizadas¹. Os tumores carcinóides geralmente são constituídos por uma lesão em que a parte dominante se localiza no lúmen, a restante

porção da lesão estende-se na parede da via aérea e do pulmão adjacente (fenómeno de *iceberg*)^{16,19}. Contudo, existem doentes em que a lesão pode ser exclusivamente endobrônquica¹⁹.

1.5) Manifestações clínicas:

Cerca de 1/3 dos doentes são assintomáticos^{2,5}. Os tumores com localização central são geralmente sintomáticos e dão sintomas de obstrução brônquica, contudo, os tumores com localização periférica podem não ter qualquer tipo de manifestação^{2,12}.

Assim sendo, os tumores periféricos são descobertos frequentemente de forma acidental (através de testes imagiológicos, etc.)¹².

A tosse, a pneumonia recorrente e as hemoptises representam a maioria dos sintomas, especialmente no caso dos tumores centrais^{2,5,6}. A tosse ocorre em 35% dos tumores, as hemoptises em 25% e 40% apresentam sintomas de obstrução brônquica¹⁶. Outras manifestações possíveis incluem: febre, dor torácica, atelectasia, sibilos, dispneia e manifestações que mimetizam a asma^{1,7}.

Segundo estudos bibliográficos alguns doentes foram tratados para a asma nos quatro anos prévios ao diagnóstico de tumor carcinóide broncopulmonar⁸.

Em suma, as manifestações clínicas dependem da localização do tumor e, para além disso, por existirem sintomas que frequentemente mimetizam doenças respiratórias que são bastante comuns, o diagnóstico pode ser atrasado¹.

Para além das manifestações comuns a outros tumores pulmonares, os tumores carcinóides podem apresentar-se clinicamente através de síndromes paraneoplásicas (Síndrome de Cushing, acromegália, SIHAD) ou síndrome carcinóide devido à produção de substâncias bioativas^{6,17}. Os tumores carcinóides broncopulmonares representam uma das causas mais frequentes de secreção ectópica de ACTH⁷.

A síndrome carcinóide ocorre em 2-5% dos tumores carcinóides pulmonares, sendo mais comum quando existem metástases hepáticas¹². As suas manifestações são decorrentes da produção de substâncias hormonalmente ativas (maioritariamente serotonina e histamina) por metástases hepáticas, em quantidades que excedem a capacidade de degradação pelo fígado, no entanto, a metastização hepática é pouco frequente (2% nos TCs e 5% nos ACs)^{6,7}.

A formação de placas nas válvulas pulmonares e tricúspides pode ocorrer pela libertação de serotonina e outros pépticos que entram na circulação via veia cava inferior, sendo a doença do coração esquerdo menos comum⁶.

A síndrome de Cushing ocorre em 1-6% dos casos e 80% dos doentes apresentam doença localizada⁵.

Os sintomas podem dever-se também a secreção de outras hormonas como: hormona do crescimento, GNRH, ADH, PTH⁷.

1.6) Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial dos tumores carcinóides pulmonares inclui diversas entidades, nomeadamente, asma, aspiração de corpo estanho, outros tumores pulmonares ou metástases¹⁶. No caso da sua apresentação como nódulos pulmonares solitários é importante excluir patologias como granuloma, hamartoma, malformações arteriovenosas, abscessos, embolia séptica, infeções fúngicas, etc¹⁶. Os tumores carcinóides raramente ocorrem em concomitância com outros tipos de adenocarcinomas, no entanto, há um risco de tumores síncronos da mama e da próstata⁶.

1.7) Diagnóstico:

O diagnóstico dos tumores carcinóides broncopulmonares é desafiante devido à raridade destes tumores e ao seu baixo índice de suspeição². Sendo assim, é frequentemente adiado, visto que, os sintomas quando presentes não são específicos, aproximadamente 25% dos doentes são diagnosticados de forma incidental^{1,2}. O diagnóstico apropriado implica: avaliação bioquímica, imagiológica e histopatológica⁷.

a) Avaliação bioquímica:

A avaliação dos níveis de cromogranina A (CgA) presentes no plasma fornece informações acerca da carga tumoral, recorrência, bem como, resposta ao tratamento¹⁴. No diagnóstico dos tumores carcinóides broncopulmonares a avaliação bioquímica inicial deve basear-se na medição dos níveis de CgA, função renal e hepática, cálcio e glicose^{7,12}. A elevação de CgA no sangue tem uma sensibilidade de 75% para os tumores carcinóides broncopulmonares⁶. No entanto, podem ocorrer falsos positivos quando a função renal está comprometida, na existência de atrofia gástrica e durante a terapêutica com inibidores da bomba de protões⁶.

Outros marcadores podem ser detetados em tumores hormonalmente ativos, no entanto, avaliações adicionais devem ser pedidas unicamente quando existem sintomas que sugiram síndromes de secreção hormonal⁷. A determinação de 5-HIAA na urina de 24 horas é útil em doentes com síndrome carcinóide^{7,12,14}. Na síndrome de Cushing recorre-se à avaliação do cortisol sérico, cortisol urinário em 24h e níveis de ACTH, e em doentes com acromegalia avaliam-se os níveis plasmáticos de GnRH e IGF-I^{7,12}. A medição da pró-hormona do péptido natriurético cerebral (pro-BNP) e a realização de um ecocardiograma é recomendada para avaliar sinais de doença cardíaca carcinóide^{12,14}. Antes dos procedimentos cirúrgicos é recomendada realização de avaliação ecocardiográfica¹². A secreção ectópica de insulina é muito rara e pode condicionar episódios de hipoglicémia recorrente¹².

Como referido anteriormente, os tumores carcinóides pulmonares podem estar associados a Síndrome MEN1, sendo esta investigada através da história familiar, avaliação clínica e avaliação laboratorial que inclui o estudo do cálcio ionizado, PTH e prolactina¹².

b) Avaliação imagiológica:

O exame de eleição para deteção de tumores carcinóides broncopulmonares é a tomografia axial computadorizada (TAC) com contraste^{5,7,12,14}. No entanto, esta não substitui a avaliação histopatológica¹².

A TAC de tórax e abdómen superior assume importância para determinar o tamanho, características e extensão do tumor primário, assim como, a existência de envolvimento ganglionar mediastínico e possíveis metástases à distância⁶. É recomendada TAC de tórax e abdómen para estadiamento pré-operatório¹².

O TC tende a apresentar-se numa zona central como uma massa bem definida, vascularizada, esférica ou ovóide que deforma ou obstrui a via aérea, enquanto que, os ACs têm normalmente uma localização periférica⁶. Os achados na TAC são geralmente não específicos de tumor carcinóide, devido à elevada vascularização ocorre tipicamente realce após administração de contraste endovenoso¹².

Até cerca de 20% dos TCs apresentam linfadenopatias hilares ou mediastínicas, sendo a maioria de causa inflamatória¹⁶.

Em doentes que têm contraindicação para o contraste, a TAC de alta resolução pode ser uma opção válida¹².

Os tumores carcinóides em mais de 40% dos casos podem ser detetados com Radiografia de tórax de forma incidental^{6,7,12}.

A Ressonância Magnética (RMN) geralmente não é mais informativa do que a TAC, no entanto, o estudo dinâmico pós-contraste pode ser útil para diferenciar tumores com localização periférica que tenham pouco realce pelo contraste em relação aos vasos pulmonares, assim como, para avaliar o envolvimento vascular de uma lesão central¹⁰.

A metastização dos tumores carcinóides pulmonares ocorre maioritariamente para os gânglios linfáticos intratorácicos e à distância para o fígado e esqueleto¹². Pode igualmente ocorrer metastização para o SNC, pele, mama⁶. A TAC multifásica ou RMN de aquisição dinâmica devem ser usadas para detetar metástases hepáticas¹².

Em caso de sintomas ou suspeita de metástases ósseas a RMN constitui a técnica de eleição, não está preconizado o uso de TAC ou RMN cerebral de rotina, no entanto, deve ser considerado no caso de suspeita clínica¹².

80% dos tumores carcinóides broncopulmonares expressam receptores da somatostatina (tipo 2 e tipo 5)⁷. A Cintigrafia dos Receptores de Somatostatina (OctreoScan) baseia-se no uso de análogos da somatostatina radioativos para localizar os tumores carcinóides, apresentando elevada sensibilidade e especificidade^{6,7}.

O uso de PET 68Ga-DOTATOC e PET/TAC 68Ga-DOTATATE baseia-se igualmente no princípio de que muitos dos tumores neuroendócrinos pulmonares expressam receptores de somatostatina, a primeira apresenta uma sensibilidade e especificidade de 97% e 92% respetivamente^{6,7}. Esta técnica é mais sensível e preferível ao OctreoScan¹². A grande vantagem dos exames de imagem baseados na deteção dos receptores de somatostatina é possibilitar o estudo de todo o corpo e consequentemente, a deteção de metástases em órgãos à distância (especialmente nos ACs)^{12,16}.

O uso de FDG-PET/TAC neste tipo de tumores não tem um papel bem definido, visto que, a maioria dos TCs não são detetados, contudo, os ACs têm mais captação de FDG por terem um índice proliferativo mais elevado⁷. O estudo de imagem através de FDG-PET/TC e o OctreoScan podem ser úteis para detetar doença oculta e adicionalmente para tomar decisões terapêuticas sobre a administração de análogos da somatostatina²⁰.

c) Avaliação histopatológica:

O diagnóstico histopatológico é essencial nestes tumores em termos de informação prognóstica⁷. Deve ser realizada uma biópsia aspirativa através da broncoscopia pois as técnicas esfoliativas e abrasivas são insuficientes para providenciar uma avaliação histológica de qualidade⁷. Contudo, o diagnóstico definitivo pode, por vezes, ser apenas possível após ressecção cirúrgica⁸.

Para as lesões periféricas o material histológico pode ser obtido através da biópsia transtorácica guiada por TAC (o mais frequente) ou por biópsia transbrônquica por endoscopia^{6,12,14}.

Por vezes, existe dificuldade numa biópsia pequena e na citologia em fazer diagnóstico diferencial entre TC e AC^{5,6,12}. Assim sendo, a sua distinção requer ressecção cirúrgica¹².

A aparência histológica, o índice mitótico e o marcador de proliferação celular ki-67 são muito úteis para o diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de tumores neuroendócrinos broncopulmonares, nomeadamente com o carcinoma de pequenas células do pulmão^{14,17,18}.

Um índice de proliferação baixo evidenciado pela avaliação do ki-67 pode ser útil para excluir tumores neuroendócrinos de alto grau¹². Para além disso, o ki-67 assume especial importância quando as biópsias obtidas são pequenas e com artefactos que dificultam a contagem mitótica¹⁸. Apesar de não ter capacidade de diferenciar ACs de TCs com fiabilidade, este marcador de proliferação tem um papel importante no prognóstico¹².

O estudo imuno-histoquímico de marcadores como CgA, citoqueratinas, sinaptofisina, CD56 e Fator de transcrição da tiróide-1 podem ser úteis para confirmar diferenciação neuroendócrina, especialmente quando o material biopsado é reduzido¹².

O subtipo histológico e o status ganglionar representam os fatores de prognóstico mais importantes⁷. Os ACs desenvolvem com mais frequência metástases ganglionares (50%), assim como, metástases à distância (20%)¹⁶. No que concerne aos TCs, estes apresentam metastização em menos de 15% dos casos, sendo a maioria para os gânglios linfáticos regionais^{7,12}.

1.7.1) Papel da broncoscopia no diagnóstico:

Como 75% dos tumores apresenta localização central a broncoscopia consegue ter acesso à maioria¹⁶. Assim sendo, está indicada para todos os tumores com localização central,

sendo a broncoscopia flexível a preferida^{12,14}. Os TCs e ACs apresentam macroscopicamente uma superfície lisa castanho-avermelhada, por serem muito vascularizados, pode ocorrer em alguns casos hemorragia considerável quando biopsados⁶. Em doentes com elevado risco de hemorragia, a broncoscopia rígida é preferida para biopsiar e até para procedimentos ablativos^{12,16}. Num estudo, que englobou 3754 doentes com lesões centrais e endobrônquicas a sensibilidade de deteção da broncoscopia flexível (BF) foi de 88%⁶.

Há pouca evidência da utilidade do uso de técnicas como ecoendoscopia, broncoscopia de autofluorescência para aumentar a sensibilidade de deteção de tumores carcinóides, da sua recorrência, assim como, para estadiamento de gânglios linfáticos mediastínicos ou determinar margens cirúrgicas¹².

1.8) Estadiamento:

A classificação TNM usada para os tumores carcinóides broncopulmonares é a mesma que se usa para os outros tumores do pulmão não pequenas células, cerca de 90% dos TCs e 60% dos ACs são pN0 à apresentação⁵.

A maioria dos TCs são diagnosticados no estadio I, por sua vez, os ACs encontram-se maioritariamente em estadio II ou III¹⁶.

Os gânglios linfáticos devem ser sempre investigados para um correto estadiamento dos tumores carcinóides, visto que, 5% a 20% dos TCs e 30-70% dos ACs metastizam⁶.

1.9) Tratamento:

A cirurgia é o tratamento de escolha para o tumores loco-regionais, no entanto, no que concerne aos tumores carcinóides avançados ainda não existe um tratamento *standard* e devem ser abordados de forma multidisciplinar⁷. A cirurgia tem um prognóstico excelente, com taxas de recorrência locais muitas baixas, apresentando uma taxa de sobrevida de 95% aos 5 anos^{1,8}.

A avaliação pré-operatória deve incluir sempre testes de avaliação da função respiratória e ecocardiografia¹².

O objetivo da cirurgia baseia-se numa resseção completa com máxima preservação de tecido normal, no entanto, resseções mais extensas podem ser necessárias para o tratamento de ACs ou quando existe destruição do parênquima pulmonar distal

associada^{6,7}. No caso dos TCs a técnica cirúrgica de escolha corresponde à lobectomia, no entanto, como são geralmente indolentes, as resseções sublobares podem conduzir aos mesmos resultados⁷.

No caso de doença localizada em doentes com tumores periféricos realiza-se lobectomia ou segmentectomia com o objetivo de fazer uma resseção anatômica completa, a resseção ganglionar deve incluir pelo menos 6 gânglios, 3 dos quais devem ser mediastínicos, incluindo subcarinais¹².

Por sua vez, no caso de doença localizada nas vias aéreas centrais, a cirurgia poupadora de parênquima é preconizada, visto que, a maioria dos tumores são TCs e assim, apresentam baixo potencial de malignidade e recorrência¹². Quando possível realiza-se resseção brônquica em “*sleeve*” ou lobectomia em “*sleeve*”; no caso da existência de pneumonia ou parênquima pulmonar destruído, a resseção endobrônquica pré-cirúrgica para desobstruir a via aérea é recomendada¹².

Nos tumores de localização central pode ser necessária broncoplastia¹⁶.

A pneumectomia deve ser evitada⁷.

A disseção ganglionar mediastínica é realizada adicionalmente à terapêutica cirúrgica tanto em ACs como TCs, independentemente da existência de margens negativas, apresentado um impacto positivo na sobrevida^{3,7,14}. Se os gânglios forem negativos não é necessário realizar lobectomia, no entanto, no caso de positividade ganglionar realiza-se lobectomia em doentes com boa reserva funcional⁷.

Existe bastante controvérsia quanto ao tratamento ótimo para os ACs, no entanto, a eficácia da resseção conservadora isolada como terapêutica adequada é questionada e a disseção ganglionar em associação com resseção mais agressiva (lobectomia, pneumectomia) tende a ser preconizado^{6,7,16,21}. No caso de resseções sublobares pode haver da probabilidade de recorrência pos-operatória¹².

O estadió N2 não constitui uma contraindicação absoluta para cirurgia, porque muitos doentes apresentam uma progressão indolente¹².

Em doentes em que a intervenção cirúrgica não é apropriada, é proposta a intervenção por broncoscopia (com laser, ansa diatérmica)^{12,22}.

1.9.1) Terapêutica local broncoscópica:

- **Papel como terapêutica curativa:**

A terapêutica broncoscópica em comparação com a cirurgia, representa uma técnica minimamente invasiva e poupadora de parênquima^{13,23}.

Este tipo de tratamento tem sido ao longo do tempo sugerido por vários autores como uma opção de cura para doentes com tumores carcinóides endobrônquicos⁸. Nem todos os doentes com tumores carcinóides das vias aéreas centrais são candidatos para terapêutica com broncoscopia, devido à possibilidade de existir um componente extraluminal¹³. No entanto, segundo estudos recentes os tumores carcinóides broncopulmonares sem componente extraluminal podem ser tratados por broncoscopia com excelentes resultados a longo prazo¹².

Assim sendo, para o tratamento inicial com broncoscopia o passo determinante passa por diferenciar crescimento intraluminal versus extraluminal, assumindo maior importância do que a distinção histológica entre TCs e ACs^{8,12}.

Este tipo de terapêutica tem limitações quando há extensão tumoral para os brônquios segmentares ou para os lobos superiores, visto que, uma ressecção bem sucedida requer que a margem distal do tumor seja visível à broncoscopia^{4,7}. Doentes com margens tumorais incertas serão candidatos menos adequados⁸.

Há poucas evidências do efeito deste tipo de terapêutica em ACs e as suas recorrências, no entanto, a ressecção broncoscópica é apontada por muitos autores como uma alternativa eficiente no tratamento de doentes selecionados com TCs e componente estritamente intraluminal^{3,23}.

Visto tratar-se de um procedimento que não é isento de complicações e que poderá condicionar atraso de uma terapêutica curativa, a avaliação dos doentes em que o tratamento é apropriado não deve ser protelada¹³.

As considerações sobre esta terapêutica local devem ter como base o estado do doente, o tipo de tumor carcinóide e um estudo imagiológico assertivo para excluir envolvimento ganglionar¹². A TAC de alta resolução, a ecografia endobrônquica radial e a broncoscopia com autofluorescência podem ser usadas para avaliação da extensão do tumor, assim

como, para determinar a eficácia do tratamento endobrônquico¹⁰. A PET poderá ser útil no caso de dúvidas quando à invasão ganglionar¹⁹.

Em suma, uma boa acessibilidade broncoscópica, a histologia de tumores carcinóides típicos e ausência de sinais de extensão extraluminal ou metástases podem favorecer melhores resultados desta terapêutica⁸.

Vários estudos ao longo dos anos, demonstram que a terapêutica por broncoscopia é aceitável em TCs de tamanho limitado, pedunculados ou sésseis e com doença intraluminal ou mural²³. Em 1998, um grupo de autores recorreu a terapêutica broncoscópica em doentes com TCs intraluminais, acessíveis à endoscopia, sem sinais de infiltração da parede brônquica ou aumento ganglionar²³. Foram tratados 19 doentes e verificou-se erradicação tumoral completa em 14 pacientes²³.

A hemorragia e o risco de recorrência representam possíveis complicações, neste contexto, um estudo recente, demonstrou que o uso de embolização arterial brônquica previamente à ressecção tumoral por broncoscopia pode diminuir a hemorragia e assim simplificar o procedimento⁴.

Há falta de estudos que comparem as diferentes técnicas broncoscópicas²³. Para diminuir o risco de recorrência local a crioterapia é segura e está indicada como adjuvante à terapêutica endobrônquica dos TCs, para além disso, não está geralmente associada a estenose brônquica a longo prazo¹². Num estudo realizado no ano de 2015, a crioterapia endobrônquica foi usada num grupo de doentes como terapêutica única e também aplicada posteriormente a uma terapêutica inicial (com laser díodo ou coagulação com árgon plasma), não se verificaram recorrências durante o follow-up¹⁰.

O uso de broncoscopia com laser em tumores endoluminais tem a vantagem de ser rápido, imediato, poder ser repetido posteriormente e usado de forma combinada com outras terapêuticas extraluminais em casos de infiltração tumoral intramural extensa¹². Num estudo efetuado em 2012 que incluiu 73 doentes, 48 dos quais foram tratados com cirurgia e 25 com broncoscopia com laser⁸. Dos 25 doentes submetidos a terapêutica broncoscópica 16 foram tratados com sucesso, no entanto, 9 doentes foram operados posteriormente⁸. Os critérios para ablação com laser foram: tratar-se de um TC, crescimento polipóide do tumor e não existirem evidências de metástases à distância⁸. A taxa de sobrevida foi de 94,5% no grupo cirúrgico e 94,4% no grupo da ablação

endoscópica⁸. Foi registada apenas uma complicação major devido a ventilação inadvertida com O₂ a 100% que causou um fogo não fatal no broncoscópio durante o tratamento com laser Nd:YAG⁸.

A terapêutica fotodinâmica (FD) apresenta também a vantagem de providenciar um tratamento minimamente invasivo que pode ser útil para doentes cujas terapêuticas *standard* não são recomendadas^{22,24}. No ano de 2012 foi reportado um caso de uma doente de 63 anos diagnosticada com um TC sem indicação cirúrgica que foi posteriormente tratada com dois ciclos de terapêutica FD, aos 10 anos de follow up não existem sinais de recorrência broncoscópica ou radiológica²².

Uma das grandes limitações da terapêutica FD deve-se ao facto de o mesmo tempo de exposição e tipo de fotossensibilizador serem usados em todos os doentes, o que poderá ser responsável pela falta de resposta em alguns doentes²⁴. Um grupo de trabalho, propõe num estudo recente (2017) que a terapêutica FD combine procedimentos diagnósticos e terapêuticos, permitindo o seu uso de modo individualizado²⁴.

Um estudo publicado em 2018, teve como objetivo investigar os fatores preditivos clínicos e radiológicos para o sucesso do tratamento endobrônquico (EB) nos tumores carcinóides broncopulmonares¹³. Os critérios de exclusão para realização de terapêutica EB incluíram: crescimento extraluminal significativo, envolvimento ganglionar ou evidência de doença multifocal/disseminada na TAC¹³. Em doentes com doença residual mínima a terapêutica EB foi repetida¹³. A terapêutica foi bem-sucedida em 49% dos doentes, no entanto, o contrário verificou-se em 51% dos casos devido à existência de doença residual ou doença extraluminal¹³. Dos doentes em que a terapêutica EB foi bem-sucedida, 85% ainda estão vivos e sem sinais de recorrência, por outro lado, dos doentes em que esta terapêutica não foi bem-sucedida e que foram submetidos a cirurgia, 84% estão vivos e sem sinais de recorrência¹³. A maioria dos doentes que foram submetidos a tratamento EB não apresentaram complicações *major* (86%), no entanto, algumas das complicações descritas foram: hemorragia, broncospasmo, dente partido no caso de broncoscopia rígida, paralisia da corda vocal e estenose da árvore brônquica¹³. Os resultados obtidos apontam que os tumores intraluminais com diâmetro <20mm têm vantagem de realizar terapêutica endobrônquica, independentemente do tipo histológico (com uma taxa de sucesso de 72%)¹³. O mesmo não se sucede para os doentes com tumores ≥ 20mm e/ou sinais de envolvimento ganglionar, e estes devem ser referenciados

para cirurgia¹³. Os tumores carcinóides com possível componente extraluminal apresentaram uma baixa taxa de sucesso com a terapêutica EB, no entanto, em tumores com <20mm e componente extraluminal esta terapêutica teve uma taxa de sucesso de 28% e pode ser considerada¹³. Assim sendo, concluíram que os principais fatores preditivos para a realização desta terapêutica são: a existência de doença intraluminal pura e o diâmetro tumoral avaliados na TAC¹³. Por sua vez, as características do doente, os achados à broncoscopia e o grau histológico não tiveram papel preditivo¹³.

No caso de doentes em que a intervenção cirúrgica não é apropriada, pode-se recorrer a intervenção por broncoscopia^{3,22}. Assim, pode ser usada como carácter paliativo em tumores inoperáveis^{12,16}.

O papel da broncoscopia no tratamento dos tumores pulmonares tem revelado um interesse crescente ao longo dos anos, não só no tratamento dos tumores carcinóides. Um estudo realizado no ano de 2002, baseou-se no tratamento por broncoscopia de 32 doentes com tumores pulmonares radiograficamente ocultos e não candidatos a cirurgia²⁵. Os critérios de seleção foram tumores com ≤ 1 cm, com localização intraluminal nas vias aéreas centrais, sem invasão brônquica ou crescimento extraluminal e com margem distal visível à broncoscopia²⁵. Destes 32 doentes, 16 estão vivos e sem recorrência tumoral e os restantes estão mortos, no entanto, destes apenas uma morte pode ser definitivamente atribuída à falência da terapêutica²⁵.

Em doentes com tumores pulmonares ocultos radiograficamente a terapêutica broncoscópica com intuito curativo pode constituir uma alternativa à cirurgia^{23,25}.

- **Papel pré-cirúrgico:**

A broncoscopia inicial é justificável para tumores carcinóides brônquicos em relação a uma ressecção cirúrgica imediata⁹. A terapêutica cirúrgica pode ser realizada seguidamente à terapêutica broncoscópica inicial, sendo que, a última permite em muitas situações fazer ressecções menos extensas¹².

Quando o tumor se localiza nos brônquicos de grande calibre, a ressecção broncoscópica pré-cirúrgica possibilita uma boa avaliação da base tumoral e conseqüentemente um planeamento cirúrgico mais preciso, possibilitando maior preservação do parênquima^{1,23}. Uma possível explicação, para o papel desta terapêutica previamente à cirurgia em tumores com componente intraluminal, pode dever-se ao facto de a obstrução brônquica

condicionar inflamação ou atelectasia, o que dificulta o estudo da extensão do tumor¹³. Assim sendo, a remoção da doença intraluminal melhora a avaliação da extensão da lesão por TAC¹³.

Em adição, a remoção da massa tumoral por broncoscopia pode melhorar a função pulmonar em doentes com pneumonia obstrutiva e diminuir o risco de infecções pós-obstrutivas, e assim, permitir um melhor estado clínico do doente aquando da cirurgia^{1,23}. A ressecção broncoscópica também permite uma recolha de uma maior quantidade de tecido resultando num diagnóstico histológico mais preciso entre ACs e TCs¹.

Num estudo efetuado em 2015, a terapêutica broncoscópica inicial não teve efeito negativo na ressecção cirúrgica posterior⁷.

Noutro estudo recente (2016), 9 doentes com TCs endobrônquicos foram submetidos a broncoscopia rígida assistida por laser ND-YAG para o tratamento local de estenoses endobrônquicas com objetivo de fazer ressecção da massa intraluminal e estudar base de implantação tumoral, subseqüentemente os doentes foram submetidos a cirurgia para remoção tumoral com disseção completa de gânglios mediastínicos¹. Os resultados apresentados revelaram numa melhoria das condições clínico-funcionais pré-cirúrgicas e numa ressecção parenquimatosa menos extensa¹. A ressecção broncoscópica inicial resultou na resolução de pneumonia distal em todos os 5 doentes que a tinham à apresentação. Não foram experienciadas complicações durante os procedimentos ou recorrência local¹.

As complicações mais frequentes da intervenção por broncoscopia são a hipóxia, a hemorragia e o pneumotórax⁸. A hipóxia pode ser causada pelas baixas concentrações de oxigénio usadas para evitar queimaduras durante uma ablação com laser e ocorre mais frequentemente em doentes com insuficiência respiratória grave⁸.

No tratamento de TCs intraluminais a excisão broncoscópica pode ser considerada em alternativa à ressecção cirúrgica, no entanto, atualmente estas técnicas estão geralmente reservadas para doentes inoperáveis ou são usadas peri-operatoriamente com objetivo de desobstrução, isto é, como uma ponte para a cirurgia^{6-8,12}. Assim sendo, o nosso conhecimento acerca da histologia, comportamento e modalidades terapêuticas dos tumores carcinóides brônquicos parece não ser suficiente para justificar o uso de ressecção cirúrgica radical versus terapêutica endobrônquica em doentes selecionados²¹.

1.9.2) Terapêutica médica

Não existe atualmente consenso acerca da terapêutica adjuvante nos tumores carcinóides pulmonares, somente em doentes com ACs com positividade ganglionar, particularmente em tumores de elevado índice proliferativo deve ser considerada terapêutica adjuvante¹².

A quimioterapia, bem como, a radioterapia têm um papel limitado no tratamento dos tumores carcinóides broncopulmonares¹.

Estes tumores são radio-resistentes, sendo assim, a radioterapia está reservada para terapêutica adjuvante ou situações inoperáveis, podendo ter um papel importante no alívio sintomático^{6,16}. A radioterapia com recurso a radionucleótidos ligados a um análogo da somatostatina permite direcionar a terapêutica para tumores com sobreexpressão de receptores de somatostatina⁶.

Os tumores carcinóides broncopulmonares têm uma fraca resposta à quimioterapia, para além disso, existem elevados efeitos adversos⁶. No entanto, esta deve ser ponderada em doentes com tumores irresssecáveis, doença avançada e progressiva¹².

No caso de tumores agressivos com elevado índice proliferativo e com baixa expressão de receptores de somatostatina a quimioterapia é a terapêutica de primeira linha, no momento, não existe qualquer regime recomendado, no entanto, estudos apontam para um aumento da eficácia da terapêutica combinada⁷. A combinação de etoposido e cisplatina apresenta uma eficácia limitada e é usada maioritariamente em tumores altamente proliferativos, a temozolomida apresenta os melhores benefícios clínicos e tem um perfil de segurança aceitável¹².

Em suma, em situações de doença residual macroscópica e sem possibilidade de reoperar a radioterapia e a quimioradioterapia podem ter um papel paliativo¹⁴.

1.9.3) Terapêutica com análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina podem ser considerados como terapêutica de primeira linha em tumores carcinóides com doença irresscável, em especial se TCs e ACs de baixo grau e positivos para receptores de somatoestatina, para além disso, constituem a primeira linha terapêutica para a síndrome carcinóide^{7,12,14}. Esta modalidade terapêutica constitui de igual forma a primeira linha no caso da acromegália e pode também ter um papel no tratamento da secreção ectópica de GNHR¹².

A Síndrome de Cushing pode ser tratada com cetoconazol, metirapona, etomidato, entre outros¹².

1.9.4) Outras terapêuticas potenciais

Estudos revelaram que metástases à distância de TCs seriam positivas para c-kit, PDGFR alfa e beta, EGFR sugerindo que a terapêutica com inibidores de tirosina-cinase poderá ser útil⁶. A terapêutica com interferão não apresenta resposta tumoral significativa, e dado os efeitos adversos a sua indicação é limitada⁶.

O recurso a PRRT (*peptide receptor radiotherapy*) com análogos da somatostatina radiomarcados pode ser uma opção para tumores com elevada expressão dos receptores de somatostatina, sendo esta mais frequente em tumores bem diferenciados^{7,12}.

No entanto, o papel da terapêutica target permanece incerto⁷.

1.9.5) Terapêutica de doença avançada/ metastática

A cirurgia não é preconizada em doentes com metástases extra-abdominais, gânglios linfáticos não ressecáveis ou carcinomatose peritoneal⁷.

A ressecção de metástases hepáticas deve ser considerada quando >90% da carga tumoral pode ser removida em doentes selecionados com objetivo curativo ou para alívio sintomático devido a manifestações resultantes da secreção hormonal^{7,12}. As ressecções completas das metástases hepáticas aumentaram a taxa de sobrevida aos 5 anos¹². O transplante hepático pode ser considerado no caso de metástases difusas¹⁶.

1.10) Follow up:

A sobrevida para recorrência da doença é considerada durante pelo menos 20 anos, devido à natureza indolente dos tumores carcinóides⁵.

Nos TCs é recomendado realização de TAC torácica e avaliação dos níveis de CgA aos 3 e aos 6 meses e posteriormente a cada 12 meses nos primeiros dois anos após a terapêutica inicial; Após este período de follow up realiza-se avaliação dos níveis de CgA e Rx de tórax anualmente e TAC de tórax a cada 3 anos; Realiza-se broncoscopia a cada 5-10 anos^{7,12}.

Relativamente aos ACs é recomendado realização de TAC torácica e avaliação dos níveis de CgA aos 3 meses após a cirurgia e posteriormente a cada 6 meses durante 5 anos; Após este período de tempo realiza-se TAC anual; Está preconizada a realização de

broncoscopia a cada 1-3 anos^{7,12}. A avaliação imagiológica baseada nos receptores de somatostatina deve ser realizada aos 12 meses e perante suspeita de recorrência nos TCs e ACs¹².

No entanto, parece não existir consenso sobre o follow-up dos tumores carcinóides¹⁰. A medição dos níveis plasmáticos de CgA durante o período de follow up pode dar informações importantes para detecção de recorrência¹⁴. Perante alguma manifestação clínica que indicie progressão local está indicado a realização de broncoscopia^{7,14}.

O follow up deve ser individualizado tendo em conta as características do doente, do tumor e a terapêutica realizada¹⁴

1.11) Prognóstico:

Em relação aos outros tipos de tumores do pulmão, os tumores carcinóides broncopulmonares apresentam melhor prognóstico^{2,15}. A sobrevida dos doentes com este tipo de tumor é geralmente longa em comparação com a maioria dos tumores pulmonares, mas dependente do estadio²⁰. A taxa de recorrência após cirurgia é de 20% para os ACs e 5% para os TCs⁷.

É possível ocorrer recorrência após 15-20 anos^{5,7}. A maioria das recorrências ocorrem até aos 10 anos no caso dos TCs e até aos 5 anos nos ACs⁵. Por sua vez, a maioria ocorre à distância⁵.

Como seria de esperar, o envolvimento ganglionar influencia a sobrevida⁵.

Os TCs não metastizam com muita frequência o que condiciona um bom prognóstico após a resseção cirúrgica, apresentando taxas de sobrevida aos 5 anos que variam entre 87-100%^{1,9,15}. Por sua vez, os ACs têm maior incidência de metástases e a taxa de sobrevida aos 5 anos de 25-69%^{1,15}.

Como referido anteriormente, a taxa de sobrevida aos 5 anos para tumores os carcinóides broncopulmonares (TCs e ACs) diminuiu nas últimas 3 décadas⁶.

A existência de massa tumoral >3cm, com envolvimento ganglionar ou presença de metástases revelaram-se como fatores de pior prognóstico num estudo recente¹⁵. Um outro estudo, demonstrou que o prognóstico é influenciado pelo envolvimento ganglionar, estado de diferenciação, fenótipo do tumor e em adição, o índice de ki-67²⁰.

2. Série de casos:

Passo a apresentar uma série de quatro doentes.

Destes quatro pacientes, três eram previamente saudáveis (doente 1, 2 e 3) e não apresentavam antecedentes pessoais de relevo. Nesse sentido, foram referenciados ao Hospital de Santa Maria para investigação diagnóstica através de broncoscopia no decurso de episódio súbito de hemoptises em dois dos doentes e tosse recorrente num dos casos.

Doente 1: Sexo feminino, 35 anos, não fumadora, realizou broncoscopia rígida em 2018 no decurso de episódios de tosse recorrente cujo tempo de evolução não se conseguiu precisar, assim como, no sentido de esclarecimento e avaliação de tumor endobrônquico diagnosticado previamente por TAC. Para além disso, a doente apresentava uma pneumonia obstrutiva. O exame revelou a existência de uma massa endobrônquica pediculada na parede interna do brônquio intermédio. Por hemorragia da massa no decurso da sua remoção por broncoscopia com laser, houve necessidade de realização coagulação com laser do local, assim como, aplicação de soro gelado e ácido tranexâmico. Sem outras alterações na restante árvore brônquica.



Figuras A, B e C: Imagens de broncoscopia da Doente 1:

A) Massa endobrônquica pediculada na parede interna do brônquio intermédio.

B e C) Imagem do local da lesão pós-laserterapia.

Doente 2: Sexo masculino, 30 anos, não fumador, previamente saudável, realizou videobroncoscopia em 2012 no decurso de episódio súbito de hemoptises. O exame revelou a existência de massa endobrônquica no brônquio principal esquerdo, sem outras alterações de relevo.



Figura D: Imagem de broncoscopia referente ao Doente 2: Evidencia-se a existência de massa intraluminal brônquica no brônquio principal esquerdo.

Doente 3: Sexo masculino, 31 anos, não fumador, previamente saudável, realizou broncoscopia rígida em 2014 no sentido de esclarecimento de episódio súbito de hemoptises. Ao exame efetuado destaca-se a existência de massa no brônquio principal direito em frente à emergência do brônquio lobar superior direito. Sem alterações na árvore brônquica esquerda ou complicações imediatas à realização do exame.

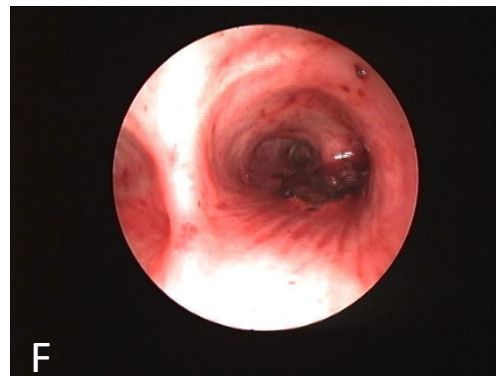
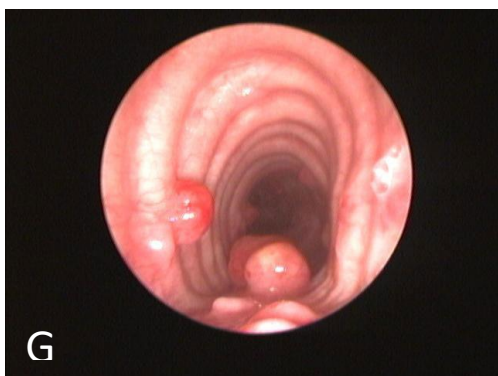


Figura E e F: Imagens de broncoscopia do Doente 3: E: Observa-se uma massa lobulada e avermelhada com cerca de 15x15 mm no brônquio principal direito em frente à emergência do brônquio lobar superior direito. F: Imagem do local de lesão após laserterapia.

Tal como referido anteriormente, os doentes 1, 2 e 3 foram referenciados ao Hospital de Santa Maria para realização de broncoscopia, sendo posteriormente tratados nos seus Centros Hospitalares. O diagnóstico feito posteriormente à investigação foi de Tumor Carcinóide Pulmonar. Sabe-se que a doente 1 foi submetida a lobectomia do lobo médio, o doente 2, por decisão da equipa multidisciplinar responsável, realizou pneumectomia esquerda. Por sua vez, o doente 3 foi submetido a lobectomia superior direita.

Ainda no Hospital de Santa Maria, todos os doentes realizaram terapêutica pré-cirúrgica com laser.

Doente 4: Sexo masculino, 79 anos, não fumador, previamente diagnosticado com tumor carcinóide, submetido a lobectomia neste contexto. Realizou broncoscopia rígida em 2015 no sentido de esclarecimento de estridor. Ao exame efetuado evidencia-se a existência de massas nodulares a nível da parede posterior e lateral da traqueia, bem como, a nível da carina e brônquio intermédio. As massas nodulares apresentadas correspondem a metastização do tumor carcinóide anteriormente diagnosticado. Neste sentido, e por inoperabilidade das lesões metastáticas apresentadas foi realizada laserterapia dos tumores malignos como estratégia terapêutica.



Figuras G, H e I: Imagens de broncoscopia do doente 4. G: Massas nodulares na parede posterior e lateral da traqueia que correspondem a metastização de tumor carcinóide. H: Massas nodulares na porção esquerda da carina e brônquio intermédio. I: Traqueia pós-laserterapia.

3. Discussão:

Perante a mini-série de casos relatados destaca-se que nenhum dos doentes diagnosticados com tumor carcinóide do pulmão era fumador, isto está de acordo as informações retiradas da bibliografia que apoiam a falta de evidência de correlação entre o tabaco e este tipo de tumores.

As manifestações apresentadas (tosse e pneumonia obstrutiva num dos doentes e hemoptises em dois deles) são a favor do carácter obstrutivo das lesões encontradas nas broncoscopias realizadas. Para além disso, os sintomas apresentados são a favor de uma localização central a nível da árvore traqueobrônquica, o que foi posteriormente confirmado pelos exames complementares realizados. Assim sendo, demonstra-se a importância da broncoscopia no diagnóstico destes doentes.

Tal como referido anteriormente todos os doentes foram submetidos a terapêutica bronscópica com laser previamente à cirurgia, com excepção do doente 4 cuja cirurgia não foi realizada.

Destaca-se o papel crucial do tratamento endobrônquico no caso do doente 4, cuja cirurgia estaria contraindicada por apresentar metastização traqueal de um tumor carcinóide previamente diagnosticado. Este caso clínico evidencia a importância do tratamento broncoscópico quando a intervenção cirúrgica não é adequada ou está contraindicada.

No que concerne à doente 1, a remoção da massa através da broncoscopia teve um papel fundamental devido à existência de uma pneumonia obstrutiva, visto que, a terapêutica endoluminal representa uma estratégia relevante para a resolução da infeção decorrente da obstrução brônquica e na sua prevenção. Por sua vez, a resolução da infeção parenquimatosa foi fundamental para permitir uma melhor performance *status* da doente aquando da intervenção cirúrgica e na prevenção de posteriores complicações.

A citorredução pré-cirúrgica através da broncoscopia tem um papel bem definido em muitos centros por possibilitar uma melhor avaliação da base tumoral e consequentemente um planeamento cirúrgico mais assertivo. Para além disso, permite diminuir a obstrução brônquica que poderá condicionar infeções ou atelectasia, como referido previamente. Por tudo isto, esta citorredução poderá ser essencial para melhorar a capacidade funcional dos doentes aquando do tratamento cirúrgico.

Não existiram complicações imediatas durante a realização da broncoscopia, excepto, no caso da doente 1, em que existiu hemorragia após remoção da massa tumoral, o que é consistente com o facto do Tumor Carcinóide constituir uma lesão muito vascularizada.

Em suma, destaca-se a relevância da broncoscopia em situações paliativas ou quando existe contra-indicação para cirurgia. A série de casos apresentados pretende também fomentar a importância da citorredução pré-cirúrgica.

4. Bibliografia:

1. Guarino C, Mazzarella G, De Rosa N, et al. Pre-surgical bronchoscopic treatment for typical endobronchial carcinoids. *Int J Surg.* 2016;33:S30-S35. doi:10.1016/j.ijssu.2016.05.054
2. Tsilimigras DI, Moris D, Ntanasis-stathopoulos I, Patrini D, Panagiotopoulos N. Endobronchial Carcinoid Tumor Totally Occluding the Left Main Bronchus Without Producing Symptoms of Bronchial Obstruction. *In Vivo (Brooklyn).* 2017;31:1023-1025. doi:10.21873/invivo.11164
3. Katsenos S, Rojas-Solano J, Schuhmann M, Becker HD. Bronchoscopic long-term palliation of a recurrent atypical carcinoid tumor. *Respiration.* 2011;81(4):345-350. doi:10.1159/000322670
4. Salamonsen M, Tazi-Mezalek R, López-Lisbona R, et al. Combined Bronchial Artery Embolization and Endobronchial Resection for Bronchial Carcinoid: A Safety and Feasibility Pilot Study. *Respiration.* 2016;91(1):63-68. doi:10.1159/000442487
5. Detterbeck FC. Management of Carcinoid Tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):998-1005. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.097
6. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner M V., Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113(1):5-21. doi:10.1002/cncr.23542
7. Pusceddu S, Lo Russo G, Macerelli M, et al. Diagnosis and management of typical and atypical lung carcinoids. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100(2016):167-176. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.02.009

8. Neyman K, Sundset A, Naalsund A, et al. Endoscopic Treatment of Bronchial Carcinoids in Comparison to Surgical Resection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19(1):29-34. doi:10.1097/LBR.0b013e3182446b52
9. Brokx HAP, Paul MA, Postmus PE, Sutedja TG. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids. *Thorac Surg*. 2015;70(5):468-472. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206753
10. Dalar L, Ozdemir C, Abul Y, et al. Endobronchial Treatment of Carcinoid Tumors of the Lung. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):166-171. doi:10.1055/s-0035-1549274
11. Machuzak M. Can Bronchial Carcinoids Be Managed Primarily With a Bronchoscope? *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19(2):88-90.
12. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, 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):1604-1620. doi:10.1093/annonc/mdv041
13. Mazairac AHA, Lely J, Bonjer HJ, Daniels MA. Endobronchial Treatment for Bronchial Carcinoid : Patient Selection and Predictors of Outcome. *Respiration*. 2018;95:220-227. doi:10.1159/000484984
14. Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, et al. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55:3-14. doi:10.3109/0284186X.2015.1067715
15. Correia S, Pinto C, Bernardo J. Carcinóide Pulmonar : Análise de Experiência Institucional e Fatores Prognóstico. *Acta Med Port*. 2014;27(6):749-754.
16. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The Diagnosis and Treatment of Bronchopulmonary Carcinoid. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(27-28):479-485. doi:10.3238/arztebl.2015.0479
17. Den Bakker MA, Thunnissen FBJM. Neuroendocrine tumours-challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):862-869. doi:10.1136/jclinpath-2012-201310
18. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of

- neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;29:11-16.
doi:10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005
19. Luckraz H, Amer K, Thomas L, Gibbs A, Butchart EG. Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1):113-115. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.01.061
 20. Ramirez RA, Beyer DT, Diebold AE, et al. Prognostic Factors in Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids. *Ochsner J*. 2017;17:335-340.
 21. Brox HAP, Sutedja TG. Cutting Edge without cutting corners: Bronchoscopic treatment for bronchial carcinoids. *Respiration*. 2011;81:285-286.
doi:10.1159/000323612
 22. Moghissi K, Dixon K, Gibbins S. Photodynamic therapy for bronchial carcinoid tumours : complete response over a 10-year follow-up. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2013;43:1254-1256. doi:10.1093/ejcts/ezs660
 23. Van Boxem TJ, Venmans BJ, Van Mourik JC, Postmus PE ST. Bronchoscopic treatment of intraluminal typical carcinoid: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(3):402-406. doi:10.1067/mtc.2002.119694
 24. Akopov AL, Rusanov AA, Papayan GV, Kazakov NV, Gerasin AV, Urtenova MA. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;19:73-77.
doi:10.1016/j.pdpdt.2017.05.001
 25. Vonk-noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection : a follow-up study. *Lung Cancer*. 2003;39:49-53.