

Quimioterapia adjuvante no pós-operatório de carcinoma neuroendócrino pulmonar de células grandes como fator de bom prognóstico

Adjuvant chemotherapy in postoperative large-cell neuroendocrine lung carcinoma as a factor in good prognosis

DOI:10.34119 /bjhrv4n4-265

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 20/08/2021

Nichollas de Lorenzi Carvalho

Acadêmico de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: nlorenzicarvalho@gmail.com

André Chaves Calabria

Acadêmico de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: andre.calabria@hotmail.com

Carolina Maria Favarim Neujorks

Acadêmica de Medicina - Universidade Nove de Julho - Bauru
R. Nicolau Assis, 15 - Jardim Panorama, Bauru - SP, 17011-102
E-mail: carolinafavarim@gmail.com

Caroline de Andrade Bagnhuk

Acadêmica de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: acaroline@outlook.com

Claudia Marchezan Spaniol

Acadêmica de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: claudiamarchezan@uniplaclages.edu.br

Gabrielle Ferreira

Acadêmica de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: gabrielleferreira1015@gmail.com

Julia Tolovi Ribeiro

Acadêmica de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: julia.tolovi1@gmail.com

Lucas Auada da Silva

Acadêmico de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: auadalucas@gmail.com

Sandro Martins de Sousa Filho

Acadêmico de Medicina - Universidade Nove de Julho - São Bernardo do Campo
Av. Dom Jaime de Barros Câmara, 90 – Planalto
São Bernardo do Campo - SP, 09895-400
E-mail: sandrosmf@gmail.com

Talita de Oliveira Felipe

Acadêmica de Medicina - UNIPLAC
Universidade do Planalto Catarinense
Av. Mal. Castelo Branco, 170 - Universitário, Lages - SC, 88509-900
E-mail: talitafelippe@uniplaclages.edu.br

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise comparativa entre diferentes estudos clínicos a cerca da utilidade do tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar por carcinoma neuroendócrino de células grandes (CNCG) e o tratamento cirúrgico isolado, a fim de avaliar o melhor prognóstico. Através da análise de três artigos, datados de 2016 a 2019, foi possível encontrar que diferentes estudos-controle e revisões bibliográficas retrospectivas apresentaram resultados semelhantes quanto ao aumento da sobrevida de pacientes com diagnóstico firmado de CNCG e que realizaram quimioterapia adjuvante, com benefício superior no prognóstico em comparação àqueles que se submeteram apenas a uma ressecção pulmonar isolada, levando-se em conta aspectos como o tamanho do tumor e o estadiamento da doença. Estudos mais recentes, datados de 2021, exploram uma abordagem cirúrgica sem quimioterapia demonstrando bons resultados nos pacientes estudos. Ainda assim, as diretrizes e outros estudos científicos atuais recomendam que sejam realizados procedimentos cirúrgicos com quimioterapia adjuvante, uma vez que a escassez de estudos em relação ao tratamento definitivo pela cirurgia são fatores limitantes desse procedimento.

Palavras-chave: Quimioterapia Adjuvante, Carcinoma Neuroendócrino, Cirurgia Torácica.

ABSTRACT

The present study aimed to perform a comparative analysis between different clinical studies regarding the usefulness of adjuvant chemotherapy treatment in patients undergoing lung resection surgery for large cell neuroendocrine carcinoma (CNCG) and surgical treatment alone, in order to assess the best prognosis. Through the analysis of

three articles, dated from 2016 to 2019, it was possible to find that different control studies and retrospective literature reviews showed similar results regarding the increased survival of patients with a firm diagnosis of CNCG and who underwent adjuvant chemotherapy, with superior benefit in prognosis compared to those who underwent lung resection alone, taking into account aspects such as tumor size and disease staging. More recent studies, dating back to 2021, explore a surgical approach without chemotherapy demonstrating good outcomes in study patients. Still, guidelines and other current scientific studies recommend that surgical procedures with adjuvant chemotherapy be performed, as the paucity of studies regarding definitive treatment by surgery are limiting factors of this procedure.

Key-words: Adjuvant Chemotherapy, Neuroendocrine Carcinoma, Thoracic Surgery.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma neuroendócrino pulmonar de células grandes (CNCG) é um subtipo de tumor raro e agressivo, responsável por 3% das neoplasias primárias do pulmão (FASANO, 2015).

Os tumores neuroendócrinos pulmonares são categorizados em três grupos distintos: carcinoides atípicos, carcinoides típicos e carcinoma pulmonar de células pequenas (ARRIGONI, 1972). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2015), o CNCG entra em uma nova categoria de neoplasias pulmonares: Carcinomas neuroendócrinos de alto grau (CNAG) (TRAVIS, 2015). No entanto, embora a classificação CNAG seja a mais aceita atualmente, sabe-se que o comportamento biológico da doença é muito semelhante aos carcinomas de pequenas células do pulmão (IYODA, 2007).

As diretrizes oncológicas de 2018 caracterizam o termo “carcinoma neuroendócrino” como um subtipo histológico composto difusamente por atipia nuclear acentuada, alto grau de diferenciação (estágio G3) conforme o índice proliferativo (Ki-67); atividade mitótica em grande escala, e coloração focal de cromogranina A, sinalizando a sua diferenciação neuroendócrina dos demais carcinomas pulmonares.

A intervenção cirúrgica nesses pacientes foi um dos primeiros métodos terapêuticos instituídos para o tratamento dessa patologia. Suas indicações para alcançar o resultado curativo se limitam ao estágio I da doença, embora nos estágios II/III a cirurgia também possa ser realizada, com chances de curas muito menores (FOURNEL, 2013).

As características patológicas supracitadas do tumor o estratificam como de mau prognóstico, levando ao consenso de que a intervenção cirúrgica aos pacientes, por si só,

não é suficiente para o tratamento definitivo. As estratégias de cirurgia atrelada à terapia combinada com quimioterápicos podem alcançar bons resultados, interferindo diretamente na boa evolução clínica do paciente.

Desse modo, o presente estudo objetiva realizar análise comparativa entre diferentes estudos clínicos a cerca da utilidade do tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar por carcinoma neuroendócrino de células grandes e o tratamento cirúrgico isolado, a fim de avaliar o melhor prognóstico.

2 METODOLOGIA

Estudo retrospectivo e descritivo, no qual foram selecionados artigos através das bases de dados Pubmed (n=11), Science Direct (n=5) e Medline (n=9) totalizando 25 artigos contemplados, utilizando os descritores “Carcinoma neuroendócrino de células grandes” e “quimioterapia pós-ressecção pulmonar” majoritariamente no idioma inglês. Desse total, selecionaram-se três artigos, entre os anos 2016 e 2019, que abordaram, com precisão, dados de meta análise e estatísticos entre diferentes pacientes com diagnóstico confirmado de CNCG que se submeteram ao tratamento cirúrgico e quimioterápico. Os demais artigos foram excluídos do estudo por não corresponderem aos fatores mencionados.

A justificativa da escolha desses estudos baseia-se saber em qual das condutas obteve melhor prognóstico, buscando-se resultados promissores na quimioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico nesses pacientes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os três artigos selecionados para a revisão integrativa foram resumidos na tabela 1 de acordo com o nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e os resultados da pesquisa.

Tabela 1 - ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e os resultados

ID	Ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
1	2016	Estudo de casos	Realizar análise univariada e multivariada para identificar fatores que influenciam na sobrevida da doença.	Foram realizadas análises de 98 pacientes submetidos a pneumonectomia, bilobectomia e lobectomia por CNCG, com a terapia adjuvante administrada em 30% dos pacientes (n=28)
2	2017	Revisão sistemática	Investigar as características clínico-patológicas para avaliar se a quimioterapia adjuvante afetou a sobrevida dos pacientes	Análise retrospectiva de 126 pacientes em diferentes literaturas com neoplasia pulmonar, variando do estágio IA ao IV. Foram realizadas 111 lobectomias, 12 pneumonectomias e 2 ressecções lobares. Todos foram submetidos à terapia adjuvante.
3	2019	Revisão sistemática	Melhorar as evidências para orientar a terapia adjuvante em pacientes com diagnóstico firmado de CNCG.	2.642 pacientes incluídos no estudo foram submetidos a lobectomia, dos quais 18% (n=481) receberam quimioterapia adjuvante.

O estudo-controle realizado por Maria Cattoni et al. com 28 pacientes que receberam terapia adjuvante demonstrou uma baixa recidiva da doença em um intervalo de 5 anos comparado aos pacientes que realizaram apenas a ressecção cirúrgica. As taxas de sobrevida geral e específica do CNCG variaram entre 51,6% e 42,7%, respectivamente. O tamanho do tumor foi incluído como fator de mau prognóstico e diâmetros > 3 cm apresentaram recorrência sistêmica global em 75,4% dos pacientes (CATTONI, 2016). Nos pacientes submetidos apenas à ressecção pulmonar isolada a recorrência foi significativa, predominando a sua forma sistêmica em 32% dos pacientes e, em menor grau, a forma local (2%).

Kun Woo Kim e colaboradores abordam que o sucesso no tratamento quimioterápico pós-cirúrgico tem respostas positivas quanto maior o estágio da doença, não se relacionando, necessariamente, com o tamanho do tumor. Pacientes em estágio IA/IB do CNCG não tiveram diferenças significativas com a adição do tratamento adjuvante em comparação aos estágios II e III, nos quais a quimioterapia adjuvante mostrou-se eficaz e com taxas de sobrevidas maiores em um intervalo de 5 anos (KIM, 2017). Estes achados vão de acordo, parcialmente, com o estudo desenvolvido por Vignesh Raman et al, que defende o benefício do tratamento quimioterápico adjuvante a partir do estágio IB da doença. Seus achados baseiam-se em uma análise de 2.642 pacientes, dos quais 18% com estágio IB e superior receberam quimioterapia adjuvante após ressecção pulmonar lobar e obtiveram benefício superior na sobrevida em comparação àqueles que se submeteram apenas a uma ressecção pulmonar isolada (RAMAN, 2019).

Em relação ao tratamento quimioterápico pós-cirúrgico em carcinomas neuroendócrinos de não-pequenas células, na qual o CNCG se categoriza, a Portaria nº28/SAS/MS de 25 de Agosto de 2010 aborda:

“A quimioterapia adjuvante confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados. Alguns doentes com doença localmente avançada logram benefício com quimioterapia prévia à cirurgia, tratamento associado ou não à radioterapia. Em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura.” (BRASIL, 2010).

O mesmo documento aborda, quanto à intervenção cirúrgica, que o sucesso curativo mantém relação com o estadiamento da doença, sendo melhor quanto mais baixo o estágio. Nos ensaios clínicos nos primeiros estágios, ressecções menores apresentam melhor prognóstico, o que remete diretamente ao tamanho do tumor. Não obstante, segmentectomias extensas sucedem com resultados oncológicos mais inferiores.

Novos estudos, datados do primeiro semestre de 2021, analisaram, através de avaliações prospectivas randomizadas de fase II e III, que a quimioterapia adjuvante está bem estabelecida em estágios primários quando associada à cirurgia por lobectomia com remoção íntegra do linfonodo, uma vez que os resultados mostraram-se promissores quanto à ressecção completa do tumor (ZREIB, 2021). A taxa de sobrevida em 5 anos em pacientes no estágio I da doença mediante lobectomia e quimioterapia esteve na média de 58%. Foram omitidos nos estudos os embasamentos dos resultados em relação ao

tamanho do tumor. Quanto aos tipos de quimioterápicos utilizados, preconizou o uso de sais de platina e etoposídeo, seguindo as recomendações apregoadas pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

Contrapondo as informações descritas acima, Kunwei Peng et al, em um recente estudo, publicado em Março de 2021, aborda que a eficácia terapêutica para o tratamento do CNCG paira sobre os diferentes tipos de cirurgias e a extensão dos linfonodos ressecados. Sua análise baseia-se na inclusão de 425 pacientes, datados de 2004 a 2016, dos quais 253 (n=59,3%) receberam lobectomia e, desses, 236 pacientes tiveram 4 ou mais linfonodos removidos. A sobrevida prolongada a esses pacientes deveu-se a ressecção de tumores de 2 a 3 cm associada a linfadenectomia extensa ($P = 0,082$), independente da quimioterapia adjuvante. Esta, não demonstrou resultados significativos na sobrevida em comparação à lobectomia com linfadenectomia extensa associada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Da análise do tema, depreende-se que a quimioterapia pós-ressecção pulmonar em pacientes com intuito curativo tem melhor eficácia em pacientes que apresentam CNCG acima do estágio IB/II. Tumores com diâmetro acima de 3 cm possuem taxa de recorrência maior, na qual a quimioterapia pode ser indicada a esses pacientes no pós-cirúrgico, de modo a melhorar sua sobrevida global e promover bom prognóstico.

Estudos mais recentes discorrem sobre uma possível abordagem cirúrgica com bons resultados sem necessitar de quimioterapia associada. Ainda assim, as diretrizes e outros estudos científicos atuais recomendam que sejam realizados procedimentos cirúrgicos com quimioterapia adjuvante, levando-se em consideração o estadiamento da doença e o tamanho do tumor, para que sejam alcançados resultados mais promissores e, dessa forma, limitando a realização cirúrgica isoladamente.

Espera-se que outros estudos observacionais em larga escala possam trazer mais atualizações a respeito do tema e contribuir de forma significativa para a comunidade médica e acadêmica.

REFERÊNCIAS

ARRIGONI, M.; BERNATZ, P. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* p.413-21. Set. 1972

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº957, de 26 de Setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Diário Oficial da União. Brasília, set.2014. Seção 1, p.04. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/29/Portaria-SAS-DDT-Pulmao-23-09-2014.pdf>. Acesso em: 08 Jul.2021.

Cattoni M et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Prognostic Factors of Survival and Recurrence After R0 Surgical Resection: Topic: Surgery. *Journal of Thoracic Oncology.* p.284. Nov 2016.

FASANO, M. et al. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol.* p. 1133-41, Ago. 2015.

FOURNEL, L. et al. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* p.111-114. Abr. 2012.

IYODA, A. et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg.* p. 702-7. Ago. 2007

Kun Woo Kin et al. Outcomes of Curative-Intent Surgery and Adjuvant Treatment for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *World J Surg.* p.1820-1827; Jul 2017.

Peng K, et al. Optimal Surgery Type and Adjuvant Therapy for T1N0M0 Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Front. Oncol.* 11:591823. doi: 10.3389/fonc.2021.591823. Mar 2021.

SANTOS, M. et al. *Diretrizes Oncológicas.* 2. ed. São Paulo: Doctorpress. 2019.

TRAVIS, W. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* p. 1243-60. Set. 2015

Vignesh Raman et al. Adjuvant Therapy for Patients With Early Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer: A National Analysis. *Ann Thorac Surg.* p.377-383. Ago 2019.

ZREIBI, C. et al. Surgery for small-cell lung câncer. *Rev Mal Respir.* p.247-53. Jun 2021.