



NÚMERO: 027/2013
DATA: 31/12/2013

ASSUNTO: Diagnóstico e tratamento de Tumores Neuroendócrinos do Pulmão
PALAVRAS-CHAVE: Tumor; Pulmão
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e da Ordem dos Médicos, emite a Norma seguinte:

1. O diagnóstico dos tumores neuroendócrinos do pulmão (TNEP) é realizado segundo a Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2004, a qual inclui a combinação de aspetos morfológicos, presença de necrose e índice mitótico (I,A). (Anexo II, Tabela 1)
2. O estadiamento dos tumores neuroendócrinos do pulmão é realizado segundo a classificação TNM, 7ª versão da AJCC/UICC, que demonstrou ter significado prognóstico para os diferentes estádios (I, B). (Anexo II, Tabela 2)
3. A validação diagnóstica e da classificação do estádio, assim como o estabelecimento do plano terapêutico serão realizados em reunião multidisciplinar (ou consulta de grupo multidisciplinar):
 - a) O caso clínico deverá ser discutido em reunião multidisciplinar no prazo de 8 dias após o estabelecimento do diagnóstico
 - b) A terapêutica médica, quando indicada, deverá ser iniciada no prazo de 15 dias após a decisão.
 - c) A terapêutica cirúrgica deverá ser realizada no prazo de 30 dias após a decisão.
4. O tratamento do tumor neuroendócrino do pulmão:
 - a) no tumor localizado, é cirúrgico (lobectomia ou ressecção *sleeve*) e é sempre efetuada dissecação ganglionar(I, A);
 - b) há indicação para radioterapia adjuvante na presença de gânglios positivos, margens de ressecção cirúrgica positivas e no tumor de dimensão igual ou superior a 3cm (II, C);
 - c) no tumor localmente avançado, há indicação para terapêutica sistémica em associação com terapêutica cirúrgica e/ou radioterapia(III, A);
 - d) a doença metastática é tratada com terapêutica sistémica. Nos tumores pouco proliferativo (Ki67 < 10%) iniciar-se-á com análogos da somatostatina, nos restantes (Ki67 igual ou superior a 10%) dever-se-á utilizar QT. (I,C)

5. Na avaliação da resposta terapêutica dos tumores neuroendócrinos do pulmão, no caso de doença metastática ou recidivada, os casos são seguidos durante o tratamento com terapêutica sistémica ou agentes biológicos, com controle imagiológico a cada 3-6 meses (preferencialmente com tomografia axial computadorizada) e marcadores biológicos a cada 4-6 meses, de modo a avaliar os benefícios da atitude terapêutica(I,C).
6. Na avaliação de seguimento dos tumores neuroendócrinos do pulmão:
 - a) após tratamento cirúrgico, os casos de tumor carcinóide típico (CT) e de tumor carcinóide atípico (CA), são seguidos durante, pelo menos, 15 anos após o diagnóstico, para detetar recidivas potencialmente tratáveis(II,C);
 - b) no caso dos tumores histológicos carcinoide típico e carcinóide atípico, os marcadores bioquímicos cromogranina A e NSE) são determinados, a cada 3-6 meses, se aumentados no início do diagnóstico(I,A);
7. no caso do tumor carcinoide típico, a tomografia axial computadorizada (TAC) é realizada a cada 2-3 anos, e no caso do tumor carcinóide atípico, anualmente(I,A).O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se no Anexo I.
8. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
9. O conteúdo da presente Norma, após discussão pública e análise de comentários recebidos, poderá vir a ser alterado quando da avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

CRITÉRIOS DE SUPORTE À APLICAÇÃO DA NORMA

- A. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS 2004) dos TNEP reconhece quatro entidades patológicas distintas:
 - a) o carcinóide típico (CT);
 - b) o carcinóide atípico (CA);
 - c) o carcinoma neuroendócrino de grandes células (TNEGC)(ver Norma xx/2013);
 - d) o carcinoma do pulmão de pequenas-células (CPPC) (ver Norma xx/2013).
- B. No diagnóstico e estadiamento deverão ser realizados exames:
 - a) patológicos: histopatologia, imunohistoquímica (cromogranina A, sinaptofisina, CD56, Ki67, NSE, PGP9.5);
 - b) bioquímicos:
 - a. Hemograma e bioquímica geral
 - b. níveis plasmáticos de cromogranina A e NSE.
 - c. Em casos com sintomas funcionais (I,A):
 - i. Síndrome Carcinóide: níveis urinários de 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético);
 - ii. Síndrome de Cushing: níveis plasmáticos de ACTH e cortisol urinário;

- iii. Acromegalia: níveis de GHRH plasmática, IGF-1
- c) imagiológicos:
- A TAC torácica é o exame de eleição para o diagnóstico (TAC multicortes tri-fásicos)(I,B)
 - Octreoscan (cintigrafia com ^{111}In DTPA) (I,B)
 - PET com ^{68}Ga DOTATATE (I,B)
 - PET com FDG em TNEP mais agressivos(CPPC e TNEGC) (I,B);
- d) a broncofibroscopia deve ser o exame de eleição para diagnóstico dos TNEP centrais; a EBUS ou EUS podem ajudar no diagnóstico e estadiamento destes tumores (I,A);
- e) aconselhamento genético: quando há suspeita de síndrome MEN-1 (5% dos tumores carcinóides).
- C. No tratamento cirúrgico:
- a cirurgia é o tratamento indicado, sendo a lobectomia e a ressecção em *sleeve* as técnicas cirúrgicas habituais (I,A). O estadiamento cirúrgico ganglionar deve ser sempre efectuado dada a elevada percentagem de metastização ganglionar, que vai de 25% nos CT até mais de 50% nos CA.
 - Os CT's ressecados não requerem terapêutica adjuvante, independentemente do seu estadiamento ganglionar.
 - Os CA's com envolvimento ganglionar têm um risco de recidiva aumentado, pelo que a quimioterapia/radioterapia adjuvante deverá ser considerada.
 - a excisão laser poderá ser considerada em casos de CT intraluminais inoperáveis ou como terapêutica desobstutiva pré-operatória (I,A).
- D. Na radioterapia:
- radioterapia radical em doença irressecável: a radioterapia radical para TNEP aplica-se em situações sem ressecabilidade cirúrgica ou em doentes com contra-indicação operatória.
 - radioterapia paliativa: a radioterapia paliativa deve ser considerada sempre que a radicalidade cirúrgica ou de radioterapia não pode ser atingida, bem como nas situações de metastização extrapulmonar (ex: óssea, parenquimatosa ou cerebral sintomática).
- E. Na terapêutica sistémica:
- o tratamento da doença sistémica no casos de tumor CA é através de quimioterapia citotóxica. Os fármacos mais indicados que apresentam taxas de resposta de 20-30% são:
 - 5- fluoruracilo,
 - estreptozocina,
 - doxorubicina,
 - sais de platina,
 - etoposido,
 - dacarbazina
 - temozolamida;

- b) os análogos da somatostatina (octreotido e lanreotido) e o Interferão alfa poderão ser utilizado nos tumores funcionantes e no tratamento sintomático do síndrome carcinóide. O tratamento com estes agentes resultou em remissões parciais 5-10% e estabilização de doença em 30-50%, com melhoria sintomática em 40-60% dos casos (I,B); mesmo em tumores não funcionantes bem diferenciados podem ser utilizados (I,B);
 - c) tratamento com *Peptide receptor radiotherapy* (PRRT) pode ser uma opção nos tumores que apresentam elevada presença de receptores de somatostatina(II,C)
 - d) o tratamento com novos agentes como os inibidores da tirosina cínase (ex. Sunitinib) ou inibidores mTOR como o everolimus têm sido usados com estabilização da doença (taxas de resposta objectivas de 5-10%)¹(II,B);a doença metastática sintomática confinada ao fígado poderá ser tratada com cirurgia, embolização, ablação por radiofrequência ou radio-embolização das metástases hepáticas.
- F. Em Anexo IV encontram-se descritos os níveis de evidência e graus de recomendação utilizados na presente Norma.

AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. Percentagem de casos de tumores neuroendócrinos do pulmão que iniciaram tratamento até 15 dias após decisão terapêutica.
 - (i). Numerador: número casos de tumores neuroendócrinos do pulmão que iniciaram o primeiro tratamento até 15 dias após decisão terapêutica, no período em análise (ano).
 - (ii). Denominador: número total de casos com diagnóstico de tumores neuroendócrinos do pulmão, no período em análise.
 - ii. Percentagem de casos clínicos com reunião multidisciplinar de decisão terapêutica após conhecimento do diagnóstico histológico, no prazo de 8 dias.

¹ Os inibidores da tirosina cínase e os inibidores do mTOR ainda não se encontram aprovados para utilização nos TNE do pulmão.

- (i). Numerador: número de casos clínicos que tiveram reunião multidisciplinar de decisão terapêutica até 8 dias após conhecimento do diagnóstico histológico.
- (ii). Denominador: número total de casos de tumores neuroendócrinos do pulmão no período em análise.

FUNDAMENTAÇÃO

- A. Os tumores neuroendócrinos do pulmão representam cerca de 30% de todos os tumores neuroendócrinos e vão desde o carcinóide típico de baixa malignidade e de crescimento lento, até ao carcinoma de pequenas células, altamente agressivo
- B. Os tumores carcinóide típico e carcinóide atípico foram sucessivamente classificados como carcinomas neuroendócrino de grau intermediário de malignidade (entre o carcinóide e o carcinoma de pequenas célula) ou como carcinoma neuroendócrino bem diferenciado. Ambos os tumores partilham comportamentos genético e clínico, e está estabelecido que evoluem a partir de uma lesão pré-neoplásica bem caracterizada—hiperplasia de células neuroendócrinas.
- C. Nos carcinomas neuroendócrinos de não pequenas células e de pequenas-células, bem como nas suas formas mistas, a definição de um padrão neuroendócrino determina a classificação histológica. É necessário recurso à imunohistoquímica para a caracterização neuroendócrina do tumor e para o diagnóstico diferencial com linfomas e outros tumores com padrões histológicos pouco diferenciados. Este grupo de tumores apresenta alterações genéticas e prognóstico sobreponíveis. São considerados tumores neuroendócrinos de alto grau.
- D. A definição da estratégia terapêutica para os tumores neuroendócrinos do pulmão é complexa e deve incluir todas as especialidades envolvidas no seu tratamento, numa equipa multidisciplinar que inclua, pelo menos, Cirurgiões, Radioncologistas, Oncologistas, Pneumologistas, Imagiologistas e Anatomopatologistas, de forma a obter os melhores resultados.
- E. A terapêutica dos tumores neuroendócrinos do pulmão deve ser orientada em centros especializados no tratamento destes tumores.

APOIO CIENTÍFICO

- A. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de Marta Soares, Ricardo da Luz, Fernando Barata, Paulo Costa, Adriana Magalhães, Ana Barroso, Ana Cleto, Duro da Costa, Fernando Martelo, Henrique Queiroga, José Carlos Machado, Lucília Salgado, Margarida Reis Lima Marques, Melo Gouveia, Nuno Bonito, Paula Campos, Sância Ramos, Teresa Almodôvar.
- B. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- C. Após a discussão pública e a análise dos contributos recebidos, a presente Norma será submetida à avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e à validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181,

de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012.

- D. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde tem o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

APOIO EXECUTIVO

Na elaboração da presente Norma o apoio executivo foi assegurado pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
ACTH	<i>adrenocorticotropic hormone</i>
AJCC/UICC	<i>American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer</i>
CA	tumor carcinoide atípico
Cíntigafia com 111 In DTPA	cintilografia dos receptores da somatostatina com 111In-pentatreótido
CNEGC	carcinoma neuroendócrino de não pequenas células
CPPC	carcinoma pulmonar de pequenas células
CT	tumor carcinoide típico
EBUS	ecoendoscopia brônquica radial
EUS	ecoendoscopia radial
GHRH	<i>growth hormone releasing hormone</i>
IGF-1	<i>IGF1 insulin-like growth factor 1</i>
MEN-1	neoplasia endócrina múltipla tipo I
NSE	<i>neuron-specific enolase</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET 68Ga DOTA TATE	tomografia de emissão de positrões com 68Ga DOTA TATE
PET FDG	tomografia de emissão de positrões com fludesoxiglicose
PRRT	<i>peptide receptor radionuclide therapy</i>
TAC	tomografia axial computadorizada
TNEP	tumores neuroendócrinos do pulmão

BIBLIOGRAFIA

Daddi N, Ferolla P, Urbani M et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardio thorac Surg* 2004; 26(4): 813–817.

Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, et al. Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 913–7.

Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 508–518.

Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1383–91.

Granberg D, Sundin A, Janson ET et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumors. *Clin Endocrinol* 2003; 59(6): 793–799.

Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104: 1590–602.

K. Oberg, P. Helman, P. Ferolla, M. Papotti. Neuroendocrine Bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (supplement 7): vii120.

Kulk MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–3410.

Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog 177 Lu-DOTA 0, Tyr3 octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.

Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 1537–43.

Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–232.

National Cancer Comprehensive Center – Clinical Practice Guidelines in Oncology – Small cell lung cancer. Version v2. 2012. Available from: <http://www.nccn.org>.

O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006; 66: 1500–8.

Phan AT, Oberg K, Choi J et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010; 39(6): 784–798.

Pollak MN, Polychronakos C, Guyda H. Somatostatin analogue SMS 201–995 reduces serum IGF-I levels in patients with neoplasms potentially dependent on IGF-I. *Anticancer Res* 1989; 9: 889–91.

Righi L, Volante M, Rapa I et al. Neuro-endocrine tumors of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007; 451(Suppl. 1): S51–S59.

Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, Karpathakis A, et al. Surgical management and palliative treatment in bronchial neuroendocrine tumours: a clinical study of 45 patients. Lung Cancer 2009;65:68–73.

Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J ClinOncol2005;23:4897–904.

Thomas Jr CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. Chest 2001;119:1143–50.

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours; vol 10.

Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol2008;3 (11):1213–1223.

Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063–72.

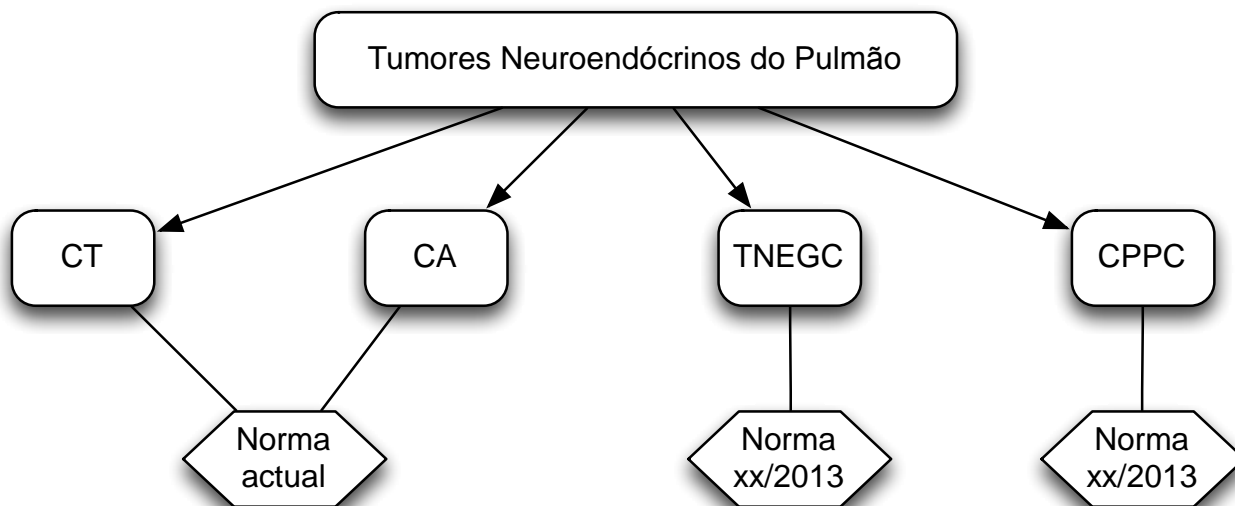
Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J ClinOncol2008;26:4311–8.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

Tabela 1. Classificação dos TNEP brônquicos

Características	CT	CA	CNEGC
% dos tumores do pulmão	1-2	0.1-0.2	2-3
Grau de diferenciação	Baixo	Intermédio	Alto
Características anatomopatológicas	<2 mitoses/2 mm ²	2-10 mitoses/2 mm ²	>10 mitoses/2 mm ²
Necrose	ausente	Focal	Extensa
% de gânglios ao diagnóstico	5-15%	40-50%	60-80%
Metastases à distância	3%	20%	40%

Tabela 2. Definições TNM

Tumor primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser localizado, ou o tumor é comprovado pela presença de células neoplásicas na expectoração ou em lavados brônquicos, porém não é visualizado por imagiologia ou broncoscopia, ou qualquer outro método.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor com menos de 3cm no seu maior diâmetro, circundado por pleura ou tecido pulmonar em toda a sua extensão e sem evidência de invasão mais proximal do que a um brônquio lobar (ou seja, não o brônquio principal) na broncoscopia. (Nota: O tumor superficial, independentemente da sua dimensão, com a sua componente invasiva limitada à parede brônquica e com possível invasão proximal do brônquio principal, também é caracterizado T1)
T1a	Tumor com maior diâmetro ≤ 2 cm
T1b	Tumor com > 2 cm e ≤ 3 cm no seu diâmetro maior
T2	Tumor com diâmetro maior > 3 cm, mas \leq que 7 cm ou envolvendo brônquio principal mas está, pelo menos, 2cm distal em relação à carina ou invade a pleura visceral ou provoca atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão.
T2a	Tumor com maior diâmetro > 3 cm mas ≤ 5 cm
T2b	Tumor com maior diâmetro > 5 cm mas ≤ 7 cm
T3	Tumor com mais de 7 cm ou com invasão directa da parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), o diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal ou tumor no brônquio principal distantes < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou tumor com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão ou tumor

T4	associado a nódulo pulmonar independente no mesmo lobo. Tumor de qualquer dimensão, com invasão do mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpo vertebral ou carina ou tumor cursando com nódulos tumorais separados no mesmo pulmão.
----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nódulos linfáticos regionais (N)

NX	Metástases em nódulos linfáticos não demonstráveis
N0	Ausência de metástases em nódulos linfáticos
N1	Metástases em nódulos linfáticos da região peribrônquica e/ou nódulos linfáticos ipsilaterais e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão directa do tumor primário
N2	Metástases em nódulo(s) linfático(s) mediastínicos homolaterais e/ou subcarinal
N3	Metástases em nódulos linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, no escaleno e supraclaviculares ipsi ou contralaterais.

Metástases à distância (M)

MX	Metástases à distância não demonstráveis
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Nódulos tumorais separados no pulmão contralateral ou derrame pleural (ou pericárdico) cito ou histologicamente provado
M1b	Metástases à distância extra torácica.

Estadiamento anatómico

Carcinoma oculto	TX, N0, M0
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio IA	T1a/b, N0, M0
Estadio IB	T2a, N0, M0
Estadio IIA	T2b, N0, M0
Estadio IIB	T1a/b, N1, M0
	T2a, N1, M0
	T2b, N1, M0
Estadio IIIA	T3, N0, M0
	T1a/b, N2 M0
	T2a/b, N2, M0
	T3, N1/2, M0
Estadio IIIB	T4, N0/1, M0
	T4, N2, M0
Estadio IV	Qualquer T, N3, M0
	Qualquer T, qualquer N, M1a/b