

# Carcinóide Brônquico

Maria dos Santos Marsico (\*), Giovanni Antonio Marsico (\*\*),  
Domenico Capone (\*\*\*), Jorge Montessi (\*\*\*\*)

## RESUMO

A literatura sobre o tumor carcinóide brônquico foi revisada, assim como as controvérsias existentes sobre determinados aspectos desses tumores, particularmente quanto ao seu tratamento e as suas características clínicas e patológicas.

## ABSTRACT

The literature on bronchial carcinoid tumor has been reviewed and controversy found to exist about certain aspects of these tumors, particularly their treatment and clinicopathologic characteristics.

**Palavras-chaves:** tumor carcinóide brônquico

**Key-words:** bronchial carcinoid tumors

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 229-237

## Generalidades

Em 1831, Laennec descreveu massa brônquica compatível com tumor carcinóide. Kramer, em 1930, utilizou o termo adenoma brônquico para diferenciar um grupo de tumores de comportamento distinto do carcinoma brônquico, definindo-o como uma entidade clínica e patológica, cujas características principais eram: localização endobrônquica, crescimento lento, baixo potencial de malignidade e longa sobrevida. Este comportamento justificou a permanência do tumor carcinóide brônquico no grupo dos adenomas durante longo período (1,2).

Em 1963, Wilkins et al. (3) ressaltaram as diferenças histológicas encontradas em 82 "adenomas". O estudo mostrou que, na realidade, tratava-se de 69 carcinóides, 7 cilindromas e 6 mucoepidemóides. Em 1967, a Organização Mundial de Saúde separou os carcinóides brônquicos dos adenomas e os classificou como malignos (4).

Em 1972, Arrigoni et al. (5) descreveram as características histológicas que permitiram a individualização dos carcinóides brônquicos típicos e atípicos, além do diagnóstico diferencial do carcinóide atípico com o do carcinoma indiferenciado de pequenas células. O conceito de

\* Pneumologista do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ.

\*\* Cirurgião de Tórax do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ, Cirurgião de Tórax do Hospital do Andaraí, RJ - Ministério da Saúde.

\*\*\* Chefe do Setor de Radiologia do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ, Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia - UERJ.

\*\*\*\* Cirurgião de Tórax do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ, Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia do Tórax - Universidade Federal de Juiz de Fora.

Endereço para correspondência: Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ - Instituto de Tisiologia e Pneumologia - UFRJ

Rua Carlos Seidl, 813 - Caju - 20931-000 - Rio de Janeiro-RJ

Artigo recebido para publicação no dia 15/06/1998 e aceito no dia 22/06/1998, após revisão.



carcinóide atípico foi introduzido, em 1944, por Engelbreth-Holm (6), que verificou o comportamento agressivo de alguns tumores carcinóides com características histológicas diferentes daquelas até então descritas.

Em 1991, Travis et al. (7), embasados na microscopia eletrônica, em técnicas de imunohistoquímica e de fluxocitometria, sugerem a inclusão de um tipo intermediário, situado entre o carcinóide atípico e o carcinoma indiferenciado de pequenas células. Entretanto, apesar das técnicas avançadas utilizadas, afirmavam que a classificação e o prognóstico devem ser realizados a partir da microscopia ótica.

A Organização Mundial de Saúde utiliza, desde 1981, a tipagem histológica à microscopia ótica para a classificação dos tumores pulmonares, incluindo os tumores carcinóides entre os tumores malignos de linhagem epitelial (8).

O tumor carcinóide brônquico incide em 1 a 2% das neoplasias pulmonares, preferencialmente, nos pacientes entre 40 e 50 anos. Em algumas séries nota-se ligeira predominância do sexo feminino. Embora raro, é descrito na infância como o tumor brônquico mais freqüente (2, 9, 10).

Os carcinóides brônquicos são compostos de células claras, argirófilas, lembrando as células de Kulchitsky, descritas inicialmente no intestino. Mais tarde, estas células foram identificadas também na mucosa brônquica, onde se localizam nas glândulas submucosas e no epitélio dos brônquios e bronquíolos. Estes achados levantaram a hipótese quanto à origem dos tumores carcinóides a partir das células de Kulchitsky (7, 11).

As células de Kulchitsky fazem parte de um sistema composto por células dispersas pelo organismo, capazes de realizar a captação e a descarboxilação de precursores de aminas, descrito por Pearse, denominado APUD ("Amine Precursor Uptake Descarboxilase"). Inicialmente, atribuiu-se uma origem embrionária comum, a partir da crista neural, para todos os componentes do sistema APUD. Atualmente, sabe-se que os três folhetos embrionários podem originar células que compõem esse sistema, sendo elas preferencialmente denominadas de células neuroendócrinas. Acredita-se que as células precursoras dos carcinóides brônquicos têm origem endodérmica, com via preferencial de diferenciação neuroendócrina. Estas células são capazes de produzir e liberar uma variedade de peptídeos e aminas com atividades biológicas. Não foram encontradas relações com o tabagismo, desconhecendo-se, até o

momento, o fator desencadeante desses tumores (11,12). Alguns autores (7,11) crêem que o carcinóide típico e o carcinoma brônquico, indiferenciado de pequenas células, são os extremos de um amplo espectro de variação de malignidade, onde o carcinóide atípico ocupa uma posição intermediária.

## Patologia

Cerca de 20% dos carcinóides típicos são encontrados nos brônquios principais; 60% nos lobares e segmentares e 20% na periferia do pulmão. Mais de 50% dos carcinóides atípicos são periféricos. O achado do carcinóide na traquéia é raro e, em geral, situa-se no seu terço inferior (2,5,10,13).

Os carcinóides de localização central, independente do tipo, crescem na camada submucosa para o interior da luz brônquica, possuem estrutura sésil ou pediculada, com superfície lisa, eventualmente irregular. A ulceração na mucosa que o recobre é rara. A extensão do tumor para as estruturas peribrônquicas, em forma de iceberg, pode ocorrer. As formas nodulares ou de massa predominam nos tumores periféricos, são bem circunscritos e, eventualmente, infiltram para os tecidos adjacentes (2,10).

O diagnóstico histopatológico do carcinóide brônquico, através da microscopia ótica, habitualmente, não é difícil. Geralmente, os carcinóides típicos são os tumores neuroendócrinos mais fáceis de serem diagnosticados (7).

O estudo histológico, após coloração pela hematoxilina-eosina, mostra um arranjo ordenado das células separadas por septos de estroma vascularizado e de espessura variada. As células isoladas são poliédricas e pequenas, com citoplasma ligeiramente granular e acidófilo. O citoplasma pode variar de claro a oxifílico, como na variedade oncocítica. Células tumorais fusiformes são encontradas na minoria dos carcinóides brônquicos típicos; este padrão, isoladamente, não indica atipia. As células fusiformes aparecem especialmente nos carcinóides periféricos. Os padrões de crescimento do tumor carcinóide típico são: organóide, sólido, trabecular, fusiforme, pseudoglandular, paliçada, oxifílico, papilar e roseta (5,7,8,14).

O diagnóstico diferencial entre carcinóide típico e atípico foi bem estabelecido por Arrigoni et al. (5). À microscopia ótica, as principais características histológicas dos carcinóides atípicos são: aumento da atividade mitótica, presença de um reconhecido padrão organóide, pleomorfismo e irregularidade do núcleo ou nucléolo proeminente, relação núcleo-citoplasma anormal, com áreas de aumento



da celularidade, desorganização da arquitetura e áreas de necrose tumoral.

Na maioria das células endócrinas a coloração pela prata revela grânulos neurosecretores; entretanto, no carcinóide brônquico, a argirofilia varia e áreas de células não argirófilas podem ser observadas (15).

A manutenção do padrão organóide permite distinguir o carcinóide atípico do carcinoma indiferenciado de pequenas células. O pleomorfismo e o grande número de mitoses, a necrose difusa e a invasão vascular são, comparativamente, mais freqüentes nos carcinomas pulmonares de pequenas células. Warren et al. (16), reavaliaram o diagnóstico de 46 carcinomas neuroendócrinos de pequenas células e reclassificaram 12 como carcinóides atípicos, por eles denominados de carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (14,17).

A citologia do escarro e do broncoaspirado, na maioria dos casos, são negativos ou erroneamente tipados. Geralmente, a mucosa brônquica que recobre o carcinóide brônquico se mantém intacta, o que impede o derramamento de células neoplásicas na luz dos brônquios (2,3).

A principal característica das células do tumor carcinóide brônquico, à microscopia eletrônica, é o grânulo neurosecretor. Em 1965, Bensch et al. (18), examinando células de tumores carcinóides brônquicos, observadas à microscopia eletrônica, encontraram grânulos que variavam de 1100 a 2000 Å<sup>2</sup> (média de 1700 Å<sup>2</sup>), semelhantes aos das células argentafins intestinais. O citoplasma mostrava-se claro, com retículo endoplasmático escasso. Os grânulos apresentavam variações nas células de um mesmo tumor e nas dos tumores de diferentes pacientes. Em 1968, esses mesmos autores, baseados em observações multicêntricas, que incluíam 18 carcinóides brônquicos e 22 carcinomas de pequenas células, chegaram à conclusão de que a principal característica das células dos tumores carcinóides brônquicos é a presença de grânulos neurosecretores, que variam em tamanho e número, localizados, principalmente, juntos à membrana basal. Os grânulos foram encontrados também nos carcinomas pulmonares de pequenas células. Baseados na semelhança entre os achados da microscopia eletrônica, microscopia ótica e distúrbios hormonais, levantaram a hipótese de uma origem comum nas células de Kultchitsky da árvore brônquica. Os grânulos neuroendócrinos estão presentes tanto nos carcinóides típicos quanto nos

atípicos, nestes, porém, em menor número (7,18,19).

Os grânulos neurosecretores encontrados nos carcinomas de pequenas células, geralmente, são menores e menos numerosos, aumentando progressivamente em número e tamanho nos carcinóides brônquicos típicos e atípicos. Estes aspectos analisados isoladamente não são suficientes para estabelecer o diagnóstico diferencial entre eles (7).

Os métodos imuno-histoquímicos mostraram-se úteis para determinar a natureza neuroendócrina do carcinóide brônquico, anteriormente constatada à luz da microscopia ótica, através dos métodos tradicionais de coloração. A maioria das células destes tumores mostram uma forte coloração aos múltiplos marcadores neuroendócrinos já identificados, pois, os tumores carcinóides produzem uma grande variedade de aminas e peptídeos. Até o momento, não existe um marcador específico que permita o diagnóstico dos carcinóides brônquicos, motivo pelo qual recomenda-se o uso de um painel de marcadores (11,20,21).

### Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas dos carcinóides brônquicos são conseqüentes da ação local do tumor ou dos efeitos sistêmicos decorrentes da liberação de hormônios e aminas vasoativas por eles secretadas (2,5,10,22).

Cerca de 20% dos carcinóides brônquicos estão localizados na periferia do pulmão; a maioria sob a forma nodular que, dificilmente, provocará compressão. Geralmente, são assintomáticos. Os carcinóides centrais são responsáveis por 80% dos casos. Provocam obstrução parcial ou total, causam freqüentemente tosse, infecções pulmonares de repetição e hemoptise. O sangramento é causado pela ulceração da mucosa que recobre o tumor, altamente vascularizado, ou por inflamação crônica. Com menor freqüência são encontrados: perda ponderal, febre, diarreia, dor torácica, sibilos e dispnéia. Os carcinóides localizados na traquéia quase sempre cursam com hemoptise, dispnéia e sibilos. Habitualmente, o diagnóstico é estabelecido após um longo período de evolução (2,3,5,10,11,14,15,23,24,25).

As manifestações clínicas decorrentes da obstrução brônquica podem iniciar-se de forma insidiosa e o diagnóstico de carcinóide brônquico ser retardado. Nestes casos, os sinais e sintomas são atribuídos a bronquiectasia, bronquite crônica, pneumonia de evolução arrastada, pneumonia de repetição, abscesso pulmonar, asma brônquica, tuberculose pulmonar



e outras. O sibilos, quando presente, geralmente é unilateral, sendo encontrado em menos de 3% dos pacientes com carcinóide brônquico. O quadro clínico é semelhante nos adultos e nas crianças. A evolução pode ser longa, encontramos relatos cujos sintomas persistiam há 32 anos (1,26,27).

### Síndromes endócrinas

A síndrome carcinóide, a síndrome de Cushing e a acromegalia, são as principais manifestações endócrinas provocadas pelo carcinóide brônquico, são raras e correspondem, aproximadamente, a 2% dos casos. As manifestações costumam regredir após a retirada do tumor. São esporádicos os casos de associação com adenomatose pluriglandular e hiperpigmentação por secreção de hormônio estimulante de melanócitos (10,22,28,29).

### Síndrome carcinóide

Ocorre em 2% a 7% dos casos de tumores carcinóides brônquicos. A serotonina é sintetizada pelo tumor carcinóide a partir do triptofano, cuja captação pela célula tumoral está aumentada. Quando a síndrome se manifesta encontramos altas concentrações de serotonina no tumor carcinóide, no sangue periférico, e do seu metabólito, o ácido 5-hidroxi-indolacético, na urina. Sabe-se que os tumores carcinóides são capazes de produzir várias aminas e peptídeos. A relação entre a síndrome e as substâncias produzidas pelo tumor continua sendo objeto de discussão (2,10,12,22,30).

A síndrome carcinóide dificilmente surge sem a existência de metástases hepáticas. Elas aumentariam a concentração das substâncias ativas lançadas no sangue e comprometeriam o funcionamento normal do fígado, dificultando a inativação de substâncias liberadas pelo tumor (12,30).

As crises são caracterizadas por rubor facial cutâneo, edema da face e da metade superior do tronco, lacrimejamento, sialorréia, sudorese, taquicardia, hipotensão arterial, diarreia, náuseas, vômitos, broncoespasmo e, ocasionalmente, hipertensão arterial. Progressivamente, as crises tornam-se mais frequentes e mais prolongadas. Os pacientes com metástases disseminadas podem desenvolver desnutrição ou pelagra, causadas pela espoliação do triptofano (22,30).

As crises podem ser desencadeadas durante as refeições, ingestão de álcool, estimulação da laringe, manipulação cirúrgica do tumor, anestesia com halotano, raqueanestesia, bloqueio peridural,

administração de substâncias beta-adrenérgicas, aspirina, pentagastrina, cálcio, morfina e nos primeiros dias de pós-operatório (12).

Nos casos de evolução protraída existe a possibilidade de surgirem lesões cardíacas. Semelhante às síndromes originadas por tumores carcinóides de outras localizações, o carcinóide brônquico, quando acompanhado de metástase hepática, é capaz de determinar incompetência tricúspide e estenose pulmonar. Quando o tumor brônquico evolui sem metástase hepática, as estruturas comprometidas serão as valvas aórtica e mitral. Supõe-se que a serotonina lançada diretamente nas veias pulmonares e não inativada no pulmão pela monoaminoxidase seria responsável pelas lesões cardíacas, que são irreversíveis (31).

A característica marcante da síndrome carcinóide é a dosagem do ácido 5-hidroxi-indolacético na urina. Os valores elevados desta substância podem ocorrer após ingestão de alimentos que contenham serotonina, como a banana, nozes etc., e medicamentos como os xaropes que contêm guaiacolato e acetaminofen. As fenotiazidas podem interferir no teste colorimétrico para a detecção da serotonina (22,31).

O tratamento da síndrome carcinóide consiste na retirada do tumor. A persistência dos sintomas após a ablação total do carcinóide brônquico é justificada pela presença de metástases não identificadas no pré-operatório (12,25,30).

O tratamento farmacológico nem sempre é eficaz; freqüentemente requer a associação de múltiplas drogas. Os antagonistas  $H_1$  e  $H_2$  podem ser úteis nos casos em que há liberação de histamina. A diarreia, inicialmente, deve ser tratada com medicação sintomática, como a loperamida ou a associação de difenoxilato com atropina. Antagonistas da serotonina também podem ser utilizados. O uso da somatostatina parece ser útil para o controle da "crise" carcinóide, decorrente da liberação maciça do mediador. As fenotiazidas e os glicocorticóides seriam úteis especialmente nos casos de carcinóide brônquico (31).

O octreotide é um análogo da somatostatina, sendo um potente inibidor da secreção de hormônios pelo carcinóide. Controla a diarreia, a ruborização e o broncoespasmo em mais de 75% dos casos; ele é eficaz para o controle de episódios de hipotensão ou angina, e também nas crises de exacerbação causadas durante a indução anestésica. A hipotensão também pode ser tratada com expansores de volume, evitando-se o uso de catecolaminas que estimulam a



liberação de substâncias vasoativas pelo tumor. O uso de niacina previne o desenvolvimento de pelagra (31,32).

### Síndrome de Cushing

Apenas 2% dos tumores carcinóides brônquicos são capazes de provocar síndrome de Cushing pela produção excessiva de ACTH. Ela foi descrita por Brown (24), em 1928 e, a partir de 1960, a sua associação com o tumor carcinóide brônquico foi estabelecida. Até 1990, foram encontrados relatos de 72 casos de síndrome de Cushing. Eram pacientes jovens e a síndrome de longa duração, havendo dificuldade em identificar o foco ectópico do ACTH, justificando assim a alta frequência de hipofisectomia e adrenalectomia, sem que ocorresse regressão da manifestação sindrômica (28,33,34).

O lento crescimento do tumor carcinóide brônquico propicia o surgimento dos aspectos típicos da síndrome de Cushing: distribuição anormal de tecido adiposo, estrias purpúreas, astenia muscular, osteoporose, amenorréia, fadiga e distúrbios mentais. Contudo, o diagnóstico etiológico da síndrome de Cushing pode ser retardado porque, radiologicamente, os carcinóides brônquicos não apresentam lesões específicas e/ou patognomônicas. Além disso, o tumor nem sempre é visualizado à radiologia convencional, neste caso, o teste de supressão pela dexametasona e o teste de estímulo pela metirapona pode sugerir doença hipofisária, ao invés de produção ectópica de ACTH (28,34). Segundo Odell (27), 40 a 50% dos carcinóides brônquicos com síndrome de secreção ectópica de ACTH, mimetizam a doença de Cushing nos testes de estímulo e de supressão, pela secreção ectópica de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), principal regulador da liberação de ACTH.

Pass et al. (34), observaram 13 casos associados a Síndrome de Cushing, 12 deles com diagnóstico de carcinóide brônquico típico e 1 atípico. O tumor era periférico em todos os casos, com tamanho médio de 1,1 cm, variando de 0,3 a 2,5cm. Metástases para linfonodos regionais estavam presentes em 54% dos casos. O nível de ACTH regrediu 24 a 36h após a cirurgia e o padrão cushingóide, em 6 a 8 meses. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os métodos mais eficazes na detecção de pequenos tumores (35).

### Acromegalia

A associação entre tumor carcinóide brônquico e acromegalia é rara. Ela resulta da síntese do

hormônio de crescimento ou do fator de liberação do hormônio de crescimento. Este último, a princípio exerce sua ação na hipófise, provocando um excesso de secreção do hormônio de crescimento (29,30).

Em trabalho de revisão, Scheithauer et al. (29), até 1984, encontram apenas 13 casos de acromegalia, nos quais em 9, o carcinóide brônquico típico foi o responsável; em outros 2, o tumor estava localizado no pâncreas; em 1, no duodeno e em outro, no reto.

A remoção cirúrgica do tumor carcinóide determina a cura da acromegalia (29).

### Aspectos Radiológicos

Na maioria das vezes, a radiografia convencional do tórax, realizada em pacientes com carcinóide brônquico, mostra alguma alteração (2,10,36,37,38).

A reunião de quatro grandes séries, totalizando 475 casos, mostrou que 32 (6,7%) das radiografias de tórax foram considerados normais. Eram tumores pequenos, localizados em brônquio principal e identificados através da broncoscopia (2,27,36,38).

O carcinóide brônquico frequentemente é responsável por imagens de atelectasia lobar ou segmentar, por imagens sugestivas de pneumonia, de massa ou de nódulo. São habituais as imagens de massa ou nódulo, localizadas junto ao hilo pulmonar ou próximo dele, com atelectasia distal. Nos casos de evolução prolongada, podem ser observadas bronquiectasias distais ou abscessos. É raro o alçapamento aéreo localizado, causado por mecanismo valvular, geralmente, o crescimento tumoral obstrui totalmente a luz do brônquio. Cerca de 20% dos carcinóides brônquicos são periféricos, identificados sob a forma de nódulo ou de massa. Comprometem preferencialmente o pulmão direito e raramente são múltiplos. Os carcinóides brônquicos periféricos representam 1% a 5% dos nódulos solitários do pulmão (2,10,14,27,36).

A ossificação metaplásica no interior do tumor carcinóide, gerando imagem de calcificação tumoral, é rara. O diagnóstico diferencial deve ser feito com hamartoma e granulomas. As formas difusas são raríssimas. Embora pouco freqüente, o derrame pleural pode surgir como consequência de atelectasia ou empiema. Foram relatados casos esporádicos de tumor carcinóide, com citologia positiva no líquido pleural. Metástases ósseas, líticas ou osteoblásticas, eventualmente ocorrem, e os locais mais afetados são as vértebras, costelas e crânio (10,12,17).



A broncografia é útil no mapeamento do tumor e no planejamento cirúrgico. A imagem gerada pela obstrução brônquica corresponde a de um defeito de enchimento provocado por um tumor de superfície lisa. As bronquiectasias, distais ao tumor, potencialmente são reversíveis em sua fase inicial, uma vez cessada a obstrução brônquica (2).

A tomografia linear pode detectar a lesão não identificada ao exame radiográfico comum, pondo em evidência o componente endobrônquico do tumor (12,34).

A tomografia computadorizada é capaz de substituir a broncografia no estudo da maioria dos casos. Através dela é possível a localização de tumores pequenos, definir com maior segurança o limite endobrônquico e parenquimatoso do tumor. As linfadenomegalias hilares ou mediastinais detectadas merecem interpretação criteriosa, pois, em sua maioria, são reacionais a processos inflamatórios (34).

### Broncoscopia

Cerca de 80% dos casos de carcinóide brônquico são encontrados nos brônquios principais, lobares e segmentares, sendo, portanto, visíveis à broncoscopia rígida e à flexível. O exame define a extensão e a localização precisa do tumor, determina a natureza, o tipo e a extensão da cirurgia. A broncoscopia, os carcinóides possuem forma arredondada, superfície lisa brilhante, de coloração rósea ou vermelho purpúrea. Mantêm-se quase sempre ligados ao brônquio por uma base larga ou, eventualmente, por um pedículo que permite seu deslocamento, à respiração ou à instrumentação. Habitualmente, o tumor projeta-se além da sua base, no sentido proximal ou distal; com frequência são visualizados vasos sanguíneos em sua superfície, a mucosa que o recobre geralmente se mantém íntegra, a ulceração é rara, sendo comum no carcinoma brônquico. A obstrução brônquica, por compressão extrínseca, bem como a fixação ou rigidez da parede brônquica, sem a visualização do carcinóide, dificilmente ocorrem. Os aspectos endoscópicos característicos do carcinóide brônquico são altamente sugestivos e diferenciam-no muito bem de um carcinoma que, com frequência, encontra-se ulcerado e produz fixação e (ou) infiltração do brônquio (1,2,25,26,36,38).

Com o intuito de evitar hemorragias importantes, alguns autores, excepcionalmente, executam a biópsia do carcinóide brônquico. Realizam o diagnóstico baseado apenas nos aspectos endoscópicos. Em crianças a biópsia é formalmente contra-indicada (10,24,25,32).

As biópsias com o broncoscópio possibilitam o diagnóstico de carcinóide em 85% a 100% dos casos. Alguns autores atribuem a ocorrência de grandes sangramentos ao uso das pinças de biópsia utilizadas à broncoscopia rígida, que permite a retirada de grandes fragmentos. Afirmam que a certeza diagnóstica pode ser obtida com as pequenas e múltiplas biópsias, obtidas através das pinças do broncofibroscópio flexível, sem hemorragia importante. Nos tumores localizados na traquéia, o risco de asfixia, em caso de sangramento, é muito grande (1,2,10,38,39,40).

A tipagem histológica de um tumor localizado centralmente na árvore brônquica é importante. Enquanto o carcinóide típico permite ressecções menores com preservação de tecido pulmonar, o carcinoma brônquico exige ressecção ampla. A "palpação" cuidadosa do tumor carcinóide com o broncoscópio é manobra importante: verifica a mobilidade, localiza com precisão a sua base e avalia a sua implantação no brônquio. Os dados orientam o cirurgião no procedimento cirúrgico (1,40).

O desenvolvimento agudo da síndrome carcinóide durante manipulação endoscópica é muito raro, mas a possibilidade deve ser aventada quando o paciente apresenta subitamente, rubor facial, taquicardia, dispnéia, broncoespasmo ou outros sintomas e sinais pertinentes a síndrome (12).

A ressecção endoscópica do carcinóide brônquico não é considerada curativa. Ela é útil na desobstrução da árvore brônquica, no preparo pré-operatório ou nos pacientes sem possibilidade cirúrgica. A recorrência local, após ressecção endoscópica, atinge até 70% dos casos. Além disso, o estadiamento é incompleto, não permite acesso aos linfonodos hilares e mediastinais e nem avaliar as margens de ressecção (10,19,38,41).

Com o "Nd-YAG laser" é possível atingir apenas a região comprometida, realizar hemostasia mais facilmente, podendo ser aplicado através do broncoscópio rígido ou flexível. O tumor carcinóide polipóide é considerado ideal para excisão endoscópica com pequeno índice de recorrência, a base de implantação estreita facilita a sua ressecção. O laser, quando aplicado previamente à cirurgia para desobstruir a luz brônquica, permite o tratamento adequado das infecções pulmonares distais, possibilitando assim, ressecções econômicas (32).

### Tratamento

A ressecção cirúrgica é a única terapia adequada para o tratamento do tumor carcinóide brônquico. A mortalidade operatória varia de 0% a 3,6%. O



prognóstico costuma ser bom, mesmo com disseminação linfática regional, se o tumor e os tecidos comprometidos forem retirados. O procedimento mais empregado é a lobectomia, indicada principalmente pela presença de infecção crônica, distal ao tumor carcinóide, do que pela extensão tumoral. Os carcinóides atípicos exigem cirurgias mais extensas e cerca de 60% requereram pneumonectomia (1,2,7,24,25,41).

Cerca de 75% dos carcinóides brônquicos localizam-se nos brônquios lobares ou próximos a sua origem, o que permite a realização de ressecção em manga, de broncotomia (nos tumores polipóides) e broncoplastias. As técnicas são empregadas principalmente nos casos com função pulmonar comprometida. Em virtude do baixo potencial de malignidade e a pequena invasão local do carcinóide brônquico, atualmente, a pneumonectomia é pouco utilizada. A recidiva local e o aparecimento de metástases à distância são raras (1,2,24,25,39,41,42).

Ressecções em cunha são consideradas mais adequadas para os casos de carcinóide brônquico típico periférico e segmentectomias, para os localizados em brônquio segmentar. A variante atípica contra-indica a ressecção em cunha. Neste caso o procedimento mínimo aceitável é a lobectomia, por permitir uma dissecação linfática adequada. Os carcinóides periféricos raramente são diagnosticados antes da toracotomia. O exame histopatológico pré-operatório, por congelação, diferencia em 60% dos casos o carcinóide brônquico do carcinoma (10,24,41,43).

Linfonodos metastáticos, restritos ao tórax, são encontrados em 2,3% a 11% dos carcinóides brônquicos típicos, e em 46% a 70%, dos atípicos. A detecção de metástase para linfonodo regional não impede a ressecção, pois, mesmo sob esta condição, a sobrevida em geral é longa. O estadiamento dos linfonodos regionais deve ser feito durante a toracotomia, com exploração ampla do mediastino e retirada de todos os linfonodos para exame microscópico. A conduta torna a mediastinoscopia dispensável. O achado de linfonodomegalia não significa comprometimento dos mesmos (2,5,19,38,39,41,43).

### Metástase e Prognóstico

O comportamento do tumor carcinóide brônquico é comprovadamente maligno. Embora com caráter invasivo local baixo, são capazes de propagar-se por via linfática e hemática para linfonodos regionais e,

com menor frequência, atingir outros órgãos (2,5,7,19).

Os locais preferenciais das metástases são os linfonodos intratorácicos, fígado, ossos, supra-renais e cérebro. Com menor incidência, podem ocorrer metástases para o pulmão oposto, pleura, medula óssea, rins, parede torácica, tecido celular subcutâneo, parótida e coração. As metástases ósseas podem ser osteoblásticas ou osteolíticas; os locais mais afetados são as vértebras, os arcos costais e o crânio (2,7,19).

As metástases à distância do carcinóide brônquico típico são raramente detectadas à época do diagnóstico, ocorrem em 5,4% dos casos. A disseminação para os linfonodos regionais se faz em 4% a 11% dos casos. As metástases à distância podem surgir anos após o diagnóstico inicial, mesmo naqueles pacientes cujo tratamento cirúrgico foi considerado curativo. Até nos casos com doença disseminada, o prognóstico quanto à sobrevida no momento do diagnóstico; para os linfonodos regionais, em 46% a 70% dos pacientes. No carcinóide atípico, além das metástases serem mais frequentes, surgem em um intervalo de tempo menor que nos carcinóides típicos (20,36).

O acompanhamento, após a ressecção cirúrgica do tumor carcinóide, deve ser por um longo período pois as metástases podem ocorrer tardiamente. O seguimento implica na dosagem urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético que, na maioria dos casos, está aumentado em presença de metástases. Todavia, cabe assinalar que o próprio tumor brônquico é capaz de causar a elevação, e que valores de ácido 5-hidroxi-indolacético normais podem ocorrer mesmo em presença de metástases disseminadas (12,22,24).

Os métodos mais eficazes para detectar metástases no fígado são a tomografia computadorizada, a ultra-sonografia e a angiografia seletiva. A cintigrafia com I-131 meta-iodo-benzilguanidina, substância captada pelas células neuroendócrinas e que se acumula nos carcinóides, parece sensível para detectar metástases e tumores carcinóides primitivos, mas ainda necessita de melhor avaliação (12,23).

O tratamento ideal para a metástase isolada do carcinóide brônquico é a ressecção cirúrgica. No caso de metástases hepáticas múltiplas a cirurgia paliativa, com ressecção até de um lobo hepático, tem sido realizada com resultado satisfatório, sobretudo nos pacientes que apresentam síndrome carcinóide. A ligadura ou embolização da artéria hepática constitui forma alternativa de tratamento. Se as metástases são múltiplas o paciente deve ser avaliado individualmente (10,22,27,45,46).



O tumor carcinóide brônquico, assim como suas metástases, aparentemente não responde ao tratamento radioterápico. Entretanto, alguns poucos relatos mostram resultados satisfatórios (32).

De um modo geral, a resposta à quimioterapia é ineficaz. O uso do interferon em casos de metástases disseminadas vem sendo observado, porém, sem conclusões definitivas (26,32).

Casos isolados de carcinóide brônquico típico, com metástases à distância que evoluíram sem tratamento, tiveram sobrevida de 2 a 8 anos (27,40). Na série de Attar et al. (47), a média de sobrevida dos doentes com metástase à distância, de carcinóide típico, foi de 4 anos, e de 2,5 anos para os atípicos.

O carcinóide típico costuma ter excelente evolução e prognóstico: 90% a 100% dos doentes sobrevivem 5 anos após o tratamento cirúrgico e, após 10 anos, 87% a 90% deles estarão vivos. Seu tempo de dobra varia de 45 a 120 meses. Nos pacientes com carcinóide atípico, 55% a 70% sobrevivem aos 5 anos de pós-operatório e, em 52% a 60% dos casos, aos 10 anos. Para os carcinóides atípicos o tempo de dobra é de 6 a 20 meses, seis vezes menor que os típicos. São descritos casos isolados de carcinóide típico, sem tratamento e com sobrevida longa (2,24,27,37,42,47).

O prognóstico do carcinóide atípico localiza-se numa posição intermediária entre o carcinóide típico e o carcinoma brônquico de pequenas células. Os casos de carcinóide atípico com metástase disseminada vivem, em média, de 27 a 33 meses. O achado de linfonodos regionais metastáticos, nos pacientes com carcinóide típico, diminui o tempo de sobrevida. Em 5 anos estarão vivos 70% a 74% dos casos, após a ressecção cirúrgica. Os de pior prognóstico são aqueles em que encontramos as seguintes características: carcinóide atípico, tumor maior que 3cm e metástase para linfonodo regional (7,10,26,32,38).

### Referências Bibliográficas

- 1-Okike N, Bernatz PE, Payne WS, Woolner LB, Leonard PF. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1978; 76: 281-291.
- 2-Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid Tumors of the Lung. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:270-277.
- 3-Wilkins EW, Darling RC, Souter L, Sniffen CA. Continuing Clinical Survey of Adenomas of the Trachea and Bronchus in a General Hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46:279-291.
- 4-Kreyberg L. Histological typing of lung tumours: In *International Histological Classification of Tumors*, Geneva: World Health Organization 1967; 1:1-28.
- 5-Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-421.
- 6-Engelbreth-Holm J. Benign Bronchial Adenomas. *Acta Chir Scand* 1944; 90: 383.
- 7-Travis WO, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine Tumors of the Lung with Proposed criteria for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:529-553.
- 8-World Health Organization. Histological Typing of Lung Tumours. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:123-136.
- 9-Hartman GE & Shochat SJ. Primary Pulmonary Neoplasms of Childhood: A Review. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 108-119.
- 10-McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial Carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:8-17.
- 11-Gould VE, Linnoila RI, Menoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasmas. *Lab Invest* 1983; 49:519-537.
- 12-Marsico RMS. Carcinóide Brônquico Aspectos Clínicos e Radiológicos. Tese Rio de Janeiro: UFRJ; 1993.
- 13-Funa K, Erikson B, Wilander E, Oberg K. In situ hybridization study of chromogranin A and B mRNA in Carcinoid tumors. *Histochemistry* 1991; 95: 555-559.
- 14-Bonikos DS, Bensch KG, Jamplis RW. Peripheral Pulmonary Carcinoid Tumors. *Cancer* 1976; 37:1977-1998.
- 15-Blondal T, Grimelius L, Nou E, Wilander E, Aberg T. Argrophil Carcinoid Tumors of the Lung. *Chest* 1980; 78:840-844.
- 16-Warren WH, Memoli VA, Jordan AG, Gould VE. Reevaluation of Pulmonary Neoplasms Resected as Small Cell Carcinomas. *Cancer* 1990; 65:1003-1010.
- 17-Vanmale L, Nuppen M, Frecourt N, Impens N, Welch B, Schamdevijl W. Atypical ossification in bronchial carcinoid. *Eur Resp J* 1990; 3:927-929.
- 18-Bensch KG, Gordon GB, Miller LR. Electron Microscopic and Biochemical Studies on the Carcinoid Tumor. *Cancer* 1965; 18:592-602.
- 19-Paladugu RR, Bemfield JR, Ross RK, Teplitz RL. The Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. *Cancer* 1985; 55:1303-1311.
- 20-Bonato M, Cerati M, Pagani A, et al. Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumours. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 420:201-211.
- 21-Suresh UR, Wilkes S, Hasleton PS. Prealbumin in the diagnosis of bronchopulmonary carcinoid tumours. *J Clin Pathol* 1991; 44: 573-575.



- 22-Ricci C, Patrassi N, Massa R, Mineo C, Benedetti-Valentini F. Carcinoid Syndrome in Bronchial Adenoma. *Am J Surg* 1973; 126: 671-677.
- 23-Adolph JMC, Kimmig HN, George P, Winkel K. Carcinoid Tumors: CT and I-131 meta-iodobenzylguanidine Scintigraphy. *Radiology* 1987; 164:199-203.
- 24-Rea F, Binda R, Spreafico G, et al. Bronchial Carcinoids: A Review of 60 Patients. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:412-414.
- 25-Todd TR, Cooper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial Carcinoid Tumors. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1980; 79:532-536.
- 26-Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH. Atypical Carcinoid of the Lung: A Distinct Clinopathologic Entity. *Chest* 1988; 93:370-375.
- 27-Hurt R & Bates M. Carcinoid Tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984; 39:617-627.
- 28-Odell WD. Bronchial and Thymic Carcinoids and the Ectopic ACTH Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:5-11.
- 29-Scheithauer BW, Block B, Brazeau P. Ectopic Secretion of a Growth Hormone-Releasing Factor. *Am J Med* 1984; 76:605-616.
- 30-Merlier M, Cerrina J, Rojas-Miranda H. Carcinoid pulmonary tumors with endocrine manifestation. In: Martini N & Vogt-Mykoff I (ed.): *Thoracic Surgery: Frontiers and uncommon neoplasms*. C.V. Mosby; 1989; 258-262.
- 31-Melmon KL, Sjodersma A, Mason DT. Distinctive Clinical and Therapeutic Aspects of the Syndrome Associated with Bronchial Carcinoid Tumors. *Am J Med* 1965; 39:568-581.
- 32-Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe VG. Bronchial Carcinoid Tumors: A Retrospective Analysis of 126 Patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:50-55.
- 33-Cohen RB, Toll GD, Castleman B. Bronchial Adenomas in Cushing's Syndrome. *Cancer* 1960; 13: 812-817.
- 34-Pass HJ, Doppman JL, Nieman L, et al. Management of the Ectopic ACTH Syndrome Due to Thoracic Carcinoid. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:52-57.
- 35-Doppman JL, Pass HJ, Nieman L, et al. Detection of "ACTH-Producing" Bronchial Carcinoid Tumors: MR Imaging vs CT. *AJ R* 1991; 56:339-43.
- 36-Bertelsen S, Aasted A, Lund C, et al. Bronchial Carcinoid Tumors. *Scand J Thor Cardio Surg* 1985; 19:105-111.
- 37-Choplin RH, Kawamoto EH, Dyer RB, Geisinger KR, Mills SE, Pope TL. Atypical Carcinoid of the Lung: Radiographic Features. *AJ R* 1986; 146:665-668.
- 38-Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E. Typical and atypical bronchial carcinoids. *Resp Med* 1989; 83:305-308.
- 39-Toledo J, Roca R, Anton JA, Martin NJL, Varela C, Yuste P. Conservative and bronchoplastic resection for bronchial carcinoid tumours. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1989; 3:288-291.
- 40-Warren WH, Faber P, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1989; 200:321-332.
- 41-Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumours: Report on 227 cases. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1990; 4:527-533.
- 42-Ginsberg RJ, Shennib H, Paulson DL. Bronchial Adenoma. In: Shields RW, ed. *General Thoracic Surgery*. Bed: Philadelphia: Lea & Febiger; 1989; 875-889.
- 43-Wilkins EW, Grillo HC, Montfibre AC, Scannell JC. Changing Times in Surgical Management of Bronchopulmonary Carcinoid Tumor. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 339-344.
- 44-Doppman JL, Loughlin T, Miller DJ, et al. Identification of in ACTH-producing, Intrathoracic Tumors by Measuring ACTH levels in Aspirated Specimens. *Radiology* 1987; 163:501-503.
- 45-Gordon DL, Shea JF, Badrinath K, Fine M, Gujrati MA. Hyperdense Intracranial Metastatic Carcinoid Tumor. *Am J Med* 1990; 88:314-316.
- 46-Martin JK, Mportel CC, Adson MA, Shutt AJ. Surgical Treatment of Functioning Metastatic Carcinoid Tumors. *Arch Surg* 1983; 118:537-542.
- 47-Attar S, Miller JE, Hankins J, et al. Bronchial Adenoma: A Review of 51 Patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:126-132.

Referências Bibliográficas