

ARTIGO DE REVISÃO

Tumores neuroendócrinos do pulmão

RENATO SOTTO-MAYOR*

INTRODUÇÃO

A importância da diferenciação neuroendócrina dos tumores broncopulmonares tem sido objecto de grande debate, estando por esclarecer muitas questões (28,47,49,57).

O rápido avanço que tem sido possível alcançar com o estudo da biologia celular e molecular destes tumores, vai permitir clarificar os seus diferentes subtipos e terá um importante impacto na compreensão da carcinogénese brônquica, assim como no diagnóstico, prognóstico e terapêutica do cancro do pulmão (2,20,23,31,48,49).

Uma grande variedade de linhas celulares destas neoplasias apresenta uma marcada expressão de L-dopa-descarboxilase, neuroenolase específica (NSE), bombesina/péptido libertador de gastrina, cromogranina A, CPK-BB, Leu 7, sinaptofisina, moléculas de adesão das células neuronais, e de outros marcadores neuroendócrinos, alguns dos quais têm uma expressão sérica significativa (11,13,20,24,26,28,30,48,49,52,53).

Dentre estes, o marcador mais estudado tem sido a NSE, cuja elevação sérica é encontrada na maior parte dos carcinomas pulmonares de pequenas células (3,5,8,45,55,56). Contudo, essa característica não se restringe a este tipo de tumores,

podendo demonstrar-se em cerca de 25% dos carcinomas não de pequenas células e em outros tumores de origem neuroendócrina, como nos neuroblastomas (28,53). O seu doseamento sérico poderá contribuir para o diagnóstico, estadiamento, monitorização terapêutica e prognóstico destes tumores (28,37,43,51,53,54,55).

O fenotipo neuroendócrino associa-se ainda à produção de hormonas e de síndromes paraneoplásicas que frequentemente acompanham os carcinomas pulmonares de pequenas células (11).

A expressão neuroendócrina dos tumores pulmonares, que encontramos em quase todos os carcinomas de pequenas células e carcinóides, e numa certa percentagem de carcinomas não de pequenas células (30), vem de encontro à hipótese de que os seus diferentes tipos histológicos poderão ter origem numa única célula endodérmica progenitora pluripotente (1,2,13,24,28,30,56).

A sua relação com a sobrevida dos doentes e com a sensibilidade das células neoplásicas à quimioterapia citostática ainda é tema de debate, havendo autores que não lhe atribuem significado prognóstico, enquanto outros defendem que o fenotipo neuroendócrino se acompanha de uma maior sensibilidade à terapêutica oncostática e de uma maior sobrevida dos doentes (6,20,24,28,30,37,42).

* Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia, Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria (Director: Prof. M. Freitas e Costa).

Recebido para publicação em 94.11.28

Aceite para publicação em 95.01.17

CLASSIFICAÇÃO

Deste modo, sabe-se que da classificação da O.M.S. (65) dos tumores epiteliais malignos do

pulmão, que se baseia unicamente em características morfológicas — Quadro I —, uma certa percentagem é capaz de produzir péptidos neuroendócrinos, sendo os tumores **carcinoides** aqui considerados a forma mais benigna, enquanto os **carcinomas pulmonares de pequenas células** (CPPC) a mais maligna (47,49) — Quadro II.

Um subgrupo de tumores carcinoides foi descrito, já em 1972 (1), com características histológicas e clínicas de malignidade e que se acompanha, com certa frequência, de metástases, ao qual se chamou **carcinóide atípico** (19,47,49).

Estes tumores neuroendócrinos do pulmão fun-

cionam como uma ponte entre os tumores carcinoides típicos e os CPPC (9,47,49).

No seu conjunto, os carcinoides típicos e atípicos constituem menos de 5% de todos os tumores broncopulmonares (14,29,40,52).

PALADUGU (40,49), atribuindo-lhes origem nas células de Kulschitsky, ou células pulmonares endócrinas (47), reclassificou-os (Quadro III), segundo um espectro de sucessiva malignidade, em **carcinomas de células de Kulschitsky (KCC)** de tipo I, II e III, correspondendo estes últimos aos CPPC nas suas diferentes formas (21).

Do ponto de vista terapêutico, este autor (40)

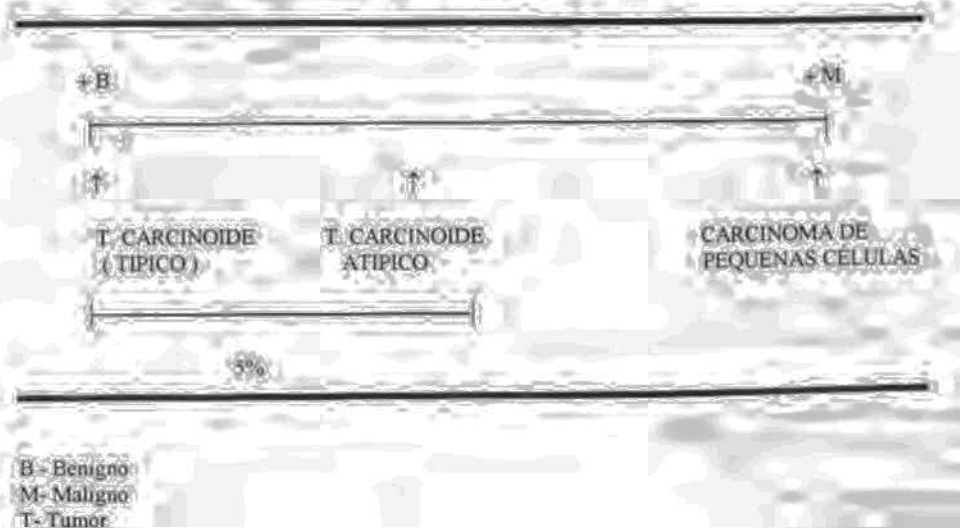
QUADRO I

Tumores malignos do pulmão (epiteliais)
Classificação da O.M.S.

- CARCINOMA EPIDERMOIDE
- CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS
- ADENOCARCINOMA
- CARCINOMA DE GRANDES CÉLULAS
- CARCINOMA ADENOESCAMOSO
- TUMOR CARCINOIDE
- CARCINOMA DAS GLÂNDULAS BRÔNQUICAS
- OUTROS

QUADRO II

Tumores neuroendócrinos do pulmão
Espectro de malignidade



QUADRO III

Classificação dos tumores neuroendócrinos do pulmão

O.M.S. [52]	O.M.S./I.A.S.L.C. [23]	PALADUGU [63]	GOULD [7]	MOSCA [36]	TRAVIS [37]
Carcinóide (típico)	Carcinóide (típico)	KCC-I	Carcinóide (típico)	CNE de tipo carcinóide	Carcinóide típico
Carcinóide atípico	Carcinóide atípico	KCC-II	CNE bem diferenciado	CNE de tipo bem diferenciado	Carcinóide atípico
Carc. de pequenas células - de tipo oat cell	Carc. pneumato cel. puro	KCC-III de tipo peq. células	CNE de peq. células	CNE de tipo peq. células	Carc. de peq. células
- de tipo interme- diário		KCC-III de tipo intermediário	CNE de tipo intermediário	CNE de tipo células interm. (pouco diferenciado)	
	Carc. misto peq. cel. grandes células				CNE de gr. células
- de tipo combina- do	Carc. de peq. células de tipo combinado	KCC-III de tipo combinado	CNE de tipo combinado	CNE de tipo combinado	

CNE = Carcinoma neuroendócrino
KCC = Carcinoma de células de Kulchitsky

defende a cirurgia nos tumores KCC-I e KCC-II, que deve ser conservadora, ressecando o tumor e o mínimo de tecido pulmonar, com margens de segurança adequadas, pois nas formas evolutivas, o doente morre não por recorrência local mas por metástases à distância (Quadro IV). Atendendo aos problemas de diagnóstico destes tumores e à tendência para estarem incompletamente capsulados, não recomenda a sua ressecção por via endoscópica (40).

Preconiza a quimioterapia adjuvante à cirurgia

nos KCC-II, na presença de metástases à distância, atingindo-se nestes casos sobrevidas médias entre 2 e 15 anos (40).

Com técnicas imunohistoquímicas foi possível identificar marcadores neuroendócrinos em tumores indiferenciados de grandes células, carcinomas epidermóides e adenocarcinomas (20,24,30), pelo que GOULD alargou o conceito de tumores neuroendócrinos do pulmão reclassificando-os segundo o Quadro III (33,47,49).

Uma questão importante a pôr é se estes tu-

QUADRO IV

Terapêutica dos carcinomas pulmonares de células de Kulchitsky

• KCC-I	}	CIRURGIA CONSERVADORA
• KCC-II (M.)		
• KCC-II (M.)	}	CIRURGIA + QT ADJUVANTE
• KCC-III		
		QUIMIOTERAPIA

mores têm um comportamento agressivo tal como os CPPC e se respondem à quimioterapia citostática (20). Ou será que esse tipo de diferenciação não tem relevo clínico, traduzindo unicamente a heterogeneidade intra e intertumoral que caracteriza o cancro do pulmão (47,50).

Assim, GOULD descreve um conjunto de carcinomas neuroendócrinos do pulmão que abarca uma série de tumores de tipos diferentes, mas que se relacionam entre si (15,16,30,33,47,60,62).

Mantem o conceito de **carcinoide típico** mas reclassifica os carcinoides atípicos em **carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (CNEBD)**, dando ênfase ao seu carácter maligno (47,49).

Cria uma nova categoria a que deu o nome de **carcinoma neuroendócrino de células intermédias (CNECI)** incluindo neste grupo muitos dos carcinomas de grandes células, adenocarcinomas e carcinomas epidermoides (30,47,49).

Estes últimos comportam-se com uma agressividade semelhante à dos CPPC e superior à dos tumores do respectivo grupo histológico, mas sem aquela diferenciação (17,47,49).

Defende que a diferenciação neuroendócrina nos carcinomas pulmonares não de pequenas células (CPNPC) é indicativa de maior agressividade e sugere a inclusão da quimioterapia citostática na abordagem terapêutica destes doentes (47,49).

Finalmente, considera os CPPC como **carcinomas neuroendócrinos de pequenas células** (49).

É uma classificação que tem sido alvo de críticas havendo quem defenda que não se justifica esta subdivisão dado que nos CPPC há uma boa resposta inicial à quimioterapia citostática, mas com um mau prognóstico a curto prazo, contrariamente ao que acontece com a maioria dos tumores carcinoides que são quimioresistentes mas que em geral apresentam um bom prognóstico (30,47).

Por outro lado, é difícil de fazer, particularmente nos CPNPC necessitando, para além do exame em microscopia óptica (M.O.), a utilização de microscopia electrónica (M.E.) e de um painel de marcadores imunocitoquímicos que são caros, consomem tempo e só estão disponíveis em centros muito especializados (30,34,35,47,48,49).

Os seus defensores recomendam, na suspeita de se tratar de um tumor neuroendócrino, que os doentes sejam referenciados a um centro onde a sua caracterização possa ser realizada, e sejam

incluídos em protocolos terapêuticos e de *follow-up* rigorosos de modo a se estabelecer o seu comportamento e prognóstico (18,38,47,49).

Dada a heterogeneidade tumoral, podem ser necessárias grandes amostras de tecido tumoral que nem sempre é possível colher por simples biópsia brônquica, a técnica habitualmente usada para o diagnóstico quando o doente é inoperável. Do mesmo modo, a sua diferenciação por citologia é muito difícil (19,30,49).

Uma classificação semelhante à de GOULD foi proposta por MOSCA (36) que considerou como carcinomas todos os tumores neuroendócrinos do pulmão. Os carcinoides típicos nomeou como **carcinomas neuroendócrinos de tipo carcinoide** enquanto aos carcinoides atípicos ou periféricos, chamou de **carcinomas neuroendócrinos de tipo bem diferenciado**, classificando os tumores pouco diferenciados no **tipo de pequenas células ou intermédias**.

Pelo que temos visto, a classificação dos tumores neuroendócrinos é um tema complexo e, por vezes, confuso. TRAVIS (57,58), baseando-se numa revisão recente dos tumores neuroendócrinos, do *National Cancer Institute*, divide-os em (Quadro III): **carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinomas neuroendócrinos de grandes células e carcinomas de pequenas células**. Seguindo os critérios de ARRIGONI (1) na distinção histológica entre carcinoides típicos e atípicos, constata-se que estes apresentam uma evolução clínica mais agressiva em relação aos carcinoides típicos, que mostram, respectivamente, 100% e 87% de intervalo livre de doença aos 5 e 10 anos, contrariamente aos atípicos, em que esses valores são de 69% e 52%, nos mesmos períodos de tempo (32). A maior parte dos doentes incluídos no grupo dos carcinomas neuroendócrinos de grandes células desenvolve doença metastática disseminada com um curso rapidamente fatal, à volta dos 18 meses, tendo uma evolução bem mais favorável aqueles que são operados em estadios I e II (57).

A análise da p53 nos tumores neuroendócrinos tem revelado que, enquanto os carcinoides típicos são negativos no que se lhe refere, já os atípicos mostram alguma positividade, ao passo que os carcinomas neuroendócrinos de grandes células e os carcinomas de pequenas células revelam uma positividade difusa e bastante intensa, o que sugere uma grande afinidade entre estes dois subgrupos de tumores e uma maior proximidade entre os

carcinoides típicos e atípicos, do que estes últimos com aqueles dois (57).

TUMORES CARCINOIDES TÍPICOS

Os tumores carcinoides típicos do pulmão representam menos de 1% de todos os tumores brônquicos e não costumam relacionar-se com o tabagismo ou outros factores de risco para o cancro do pulmão (13,30,47,49).

Com uma maior incidência no sexo feminino (62%), no grupo etário dos 31-40 anos, costumam situar-se num brânquio principal (85%) e, com menos frequência, à periferia (15%). Só raramente se acompanham de síndrome carcinoide (11), podendo estar associados a tumores endócrinos com outras localizações, fazendo parte de uma síndrome pluriglandular (64).

Fácilmente diagnosticados por M.O., têm um excelente prognóstico (47,49).

A sua terapêutica de eleição é a cirurgia, não afectando o prognóstico a presença de gânglios regionais comprometidos desde que o cirurgião faça uma ressecção mais alargada e os extirpe completamente. Em 95% dos casos, os doentes estão vivos aos cinco anos (39,44,49).

Mesmo sem características histológicas de malignidade, em 5% ocorrem metástases, de modo que o comportamento de cada tumor não é previsível, sendo recomendado um longo *follow-up* dos doentes (1,6).

Também, na presença de metástases (hepáticas, ósseas ou outras) o prognóstico pode ser bom, com sobrevidas de vários anos, pelo que alguns autores preconizam, mesmo nestes casos, a sua ressecção cirúrgica (14,49).

São factores que sugerem a possibilidade de recorrência, tumores invasivos em profundidade, que apresentem diâmetro maior de 3 cm e/ou a presença de metástases ganglionares regionais (30,47,49).

CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS BEM DIFERENCIADOS

Os carcinoides atípicos, também conhecidos por carcinoides pleiomórficos ou malignos (13,14,19,47,49), incluídos modernamente nos chamados carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados, cos-

tumam ser maiores e ter mais vezes localização periférica (49,60,63), sendo o seu comportamento mais agressivo que o dos carcinoides típicos, com metástases regionais ou à distância, como no fígado, ossos ou cérebro, em 30-70% dos doentes (\pm 45%) e uma mortalidade de 30% aos 5 anos (\pm 65% vivos aos 5 anos). Comportam-se deste modo, em termos de agressividade, entre os carcinoides típicos e os carcinomas de pequenas células (16,19,49,60).

Costumam pertencer a grupos etários mais velhos, em geral, uma década acima (3), e encontram-se mais vezes fumadores nestes doentes do que nos carcinoides típicos, mas menos que nos carcinomas neuroendócrinos de células intermédias e de pequenas células (60). Existe um discreto predomínio do sexo masculino (1,2:1).

Em caso de tumor carcinoide periférico num doente com mais de 50 anos, WARREN defende que deve ser considerado como carcinoma neuroendócrino bem diferenciado, com um grau de certeza de 80% (63).

Tal como acontece em relação aos carcinoides típicos, a NSE sérica costuma apresentar-se normal ou só discretamente elevada (60).

Em dois estudos realizados a tumores inicialmente classificados como CPPC ou indiferenciados de grandes células, operados em estadio I, em 25% e 80% foram reclassificados como carcinoides atípicos ou carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (16,63).

Os estudos que apontam para o êxito de ressecabilidade do CPPC com localização periférica devem ser avaliados com base nestas constatações pelo que se recomendam critérios muito rigorosos na classificação de qualquer CPPC que se apresente com aquela localização (60,62).

Isso leva GOULD (16) a considerar que os carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados incluem os clássicos *carcinoides atípicos*, tal como anteriormente referimos, assim como alguns dos chamados carcinomas pulmonares de pequenas células em estadio I, periféricos.

Nestes casos, em estadio I e II, a cirurgia sem terapêuticas adjuvantes costuma ser curativa, apresentando a doença localmente avançada um grande intervalo livre de doença. De facto, os casos operados em estadio I, II e III atingem, segundo aqueles autores, sobrevidas aos 3 anos (ou mais) da ordem dos 80% (16).

A doença metastática costuma manter-se relativamente pouco sintomática por longo período,

sendo a resposta à quimioterapia citostática variável e pouco expressiva, ainda estando por definir a sua utilidade (19,60). Por outro lado, um CPPC que ao fim de 3 ciclos não responda à quimioterapia citostática, o seu diagnóstico deve ser posto em causa, devendo repetir os estudos biópticos (63). Este facto poderá ser uma base racional para o doente ser submetido a cirurgia, sabendo-se que mesmo na presença de gânglios mediastínicos ipsilaterais, o prognóstico dos carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados é bom (63).

CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS DE CÉLULAS INTERMÉDIAS

Os carcinomas neuroendócrinos de células intermédias, que são muitas vezes classificados (TRAVIS) como carcinomas indiferenciados de grandes células ou outro CPNPC (Quadro IV), apresentam uma história natural muito semelhante aos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, devendo ser tratados de modo semelhante (17,47,60), o que levou GOULD, muito recentemente, a incluí-los, com estes últimos, num grupo de neoplasias mais abrangente, a que designou de **carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados** (16). O seu prognóstico costuma ser mau, estando vivos aos 3 anos só um pequeno número de doentes (16).

Tal como nos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, que são tumores com uma metastização muito precoce, o papel da cirurgia deve ser encarado como adjuvante a uma quimioterapia citostática sistémica, o mais agressiva possível (60).

Estes tumores respondem aos esquemas de poliquimioterapia citostática considerados úteis para o CPPC (carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, de GOULD), como a associação *cisplatinum* + VP16 (etoposido), ciclofosfamida + adriamicina + vincristina (CAV) ou ciclofosfamida + *carboplatinum* + VP16.

WARREN recomenda a terapêutica adjuvante a cirurgia com estes esquemas independentemente do estadio da doença, pois a causa de morte da maior parte destes doentes é a disseminação à distância (60).

Assim como acontece com os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, também aqui, os valores séricos da NSE costumam estar eleva-

dos, encontrando-se mais altos na doença metastática (60).

CARCINOMAS PULMONARES DE PEQUENAS CÉLULAS

No largo espectro de neoplasias malignas do pulmão com características neuroendócrinas, os **carcinomas de pequenas células** metastizam muito precocemente, raramente são cirúrgicos e, apesar de se revelarem sensíveis à quimioterapia citostática, acompanham-se, em geral, de mau prognóstico, pelo que as longas sobrevidas são excepcionais.

Segundo a classificação da O.M.S. (65), descrevem-se 3 subtipos destes tumores: 1) carcinoma de pequenas células ou *oat cells*; 2) carcinoma intermediário ou de células poligonais; 3) carcinoma de pequenas células combinado com carcinoma epidermoide ou adenocarcinoma (1% de todos os tumores deste grupo).

Acompanham-se com frequência de síndromes paraneoplásicas, sendo a neoplasia maligna endócrina mais frequente no Homem (11), característica que é bem documentada pelo seu estudo ultraestrutural por microscopia electrónica (13,33,47,49).

Existe alguma controvérsia em relação ao valor prognóstico dos subtipos *oat cell* e intermediário, havendo autores que defendem maiores sobrevidas e melhor resposta à quimioterapia nos primeiros, enquanto outros referem o oposto, pelo que se tem questionado a utilidade prática dessa classificação, o que levou mesmo alguns a abandoná-la (4,11,13,22,33,47,49).

A forma mista de carcinoma de pequenas células/grandes células foi a primeira a ser proposta como uma entidade separada, revelando uma má resposta à quimioterapia e uma curta sobrevida (21,22,33).

Recentemente, a *International Association for the Study of Lung Cancer* (I.A.S.L.C.) recomendou uma subdivisão dos carcinomas pulmonares de pequenas células em três subgrupos: 1) carcinoma de pequenas células **puro**, que corresponde ao *oat cell* clássico e ao intermediário (abrange 90% de todos os tumores deste grupo); 2) carcinoma **misto de pequenas células/grandes células** (4-8% dos tumores deste grupo) e 3) carcinoma de pequenas células **combinado** com carcinoma epidermoide ou adenocarcinoma (grupo comum ao da classificação da O.M.S.).

¹... ou carcinomas neuroendócrinos não de pequenas células (47).

É uma classificação com suporte clínico e experimental, correspondendo bem às três culturas diferentes que GAZDAR obteve com tecidos de carcinomas pulmonares de pequenas células (7,12,13,49,56). A primeira, a que chamou **clássica**, correlacionou com o carcinoma de tipo *oat cell*. A segunda, que é menos frequente, assemelha-se com a do carcinoma pequenas células/grandes células ou do grandes células e chamou de **variante**. Esta forma mista (ou variante), pode estar associada à amplificação do oncogénio *c-myc*, caracterizando-se por um rápido crescimento, mau prognóstico e má resposta à terapêutica (11,13,22,23,24,41,49,56). As suas linhas celulares podem desenvolver-se a partir dos carcinomas de pequenas células clássicos, especialmente se estes foram tratados com quimioterapia citostática (49). A terceira, que corresponde ao grupo com menor frequência, e apelidou de **multipotente**, diferencia-se espontaneamente em células escamosas, de adenocarcinoma ou de pequenas células.

Considera-se que as raras lesões deste tipo histológico, com localização periférica, não correspondem, em geral, à forma clássica do carcinoma de pequenas células (66).

Em geral, quando submetidos a quimioterapia citostática, com os melhores esquemas disponíveis, a sobrevida média destes doentes é de 10-16 meses na doença limitada e de 6-11 meses na doença extensa (57). É universalmente aceite que, mesmo em estadio I, os doentes devem ser tratados como se apresentassem doença disseminada, tendo a cirurgia e/ou a radioterapia, quando indicadas, um papel adjuvante a uma quimioterapia citostática o mais agressiva possível (25,27,46,59,60,63).

CONCLUSÕES

Do que foi referido, podemos fazer algumas considerações:

— a classificação histológica de GOULD parece ser útil para predizer com certo grau de fiabilidade o comportamento clínico destes tumores;

— na presença de um tumor neuroendócrino do pulmão este deve ser exaustivamente estudado por M.O., M.E. e imunohistoquímica, com recurso a uma bateria de marcadores neuroendócrinos, pelo que o doente deverá ser referenciado a um Centro com recursos apropriados;

— o diagnóstico é difícil, especialmente se é feito a partir de pequenas amostras de tecidos biopsados, por vezes destruídos pelo material de biópsia ou mal preservados, ou a partir de amostras citológicas;

— determinadas características clínicas e radiológicas podem contribuir para a suspeição do subtipo em causa;

— existe um espectro de carcinomas neuroendócrinos que vai desde os carcinoides típicos (os mais benignos) até aos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células (os mais malignos);

— o doseamento pré-operatório da NSE sérica pode contribuir para a distinção entre as formas menos agressivas e as mais agressivas; contudo, novos marcadores (tecidulares e séricos) são necessários, para o controle clínico e terapêutico destes doentes;

— a quimioterapia citostática adjuvante à cirurgia justifica-se nos carcinomas neuroendócrinos de células intermédias e nos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células;

— a caracterização fenotípica rigorosa dos carcinomas pulmonares neuroendócrinos não é um mero exercício académico pois permite uma abordagem muito mais racional destas neoplasias;

— o estudo destas neoplasias poderá trazer-nos informações úteis no que se refere aos mecanismos da carcinogénese.

BIBLIOGRAFIA

1. ARRIGONI MG, WOOLNER LB, BERNATZ PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-421.
2. AZEVEDO-BERNARDA R. Avanços técnicos na caracterização do cancro do pulmão. *Via Pneumológica* 1992; V (2):139-143.
3. BATES SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Annals Intern Med* 1991; 115:623-638.
4. BEPLER G, NEUMANN K, HOLLE R, HAVEMANN K, KALBFLEISCH H. Clinical relevance of histologic subtyping in small cell lung cancer. *Cancer* 1989; 64:74-79.
5. BURG HUBER OC et al. Serum neuron-specific enolase

- is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990;65:1386-1390.
6. CARLES J et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10:209-219.
 7. CARNEY DN, GAZDAR AF, NAU M, MINNA JD. Biological heterogeneity of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1985; 12 (3):289-303.
 8. CARNEY DN, MARANGOS PJ, IHDE DC et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1:583-585.
 9. DeCARO LF, PALADUGU R, BEBFIELD JR, LOVISATTI L, PAK H, TEPLITZ RL. Typical and atypical carcinoids within the pulmonary APUD tumor spectrum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:528-536.
 10. FELD R, ARRIAGADA R, BALL DL, MATTSO K, SØRENSEN JB. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1991; 7:3-5.
 11. GAZDAR AF. Pathology's impact on lung cancer management. *Contemporary Oncology*, Summer 1994; 30-35.
 12. GAZDAR AF, CARNEY DN. Recent advances in the biology of SCLC, Part II. In *Proceedings of the IASLC*. Copenhagen, 1984, p. 4.
 13. GAZDAR AF, McDOWELL EM. Pathobiology of lung cancers. In Rosen ST, Mulshine JL, Cuttitta F, Abrams PG. *Biology of lung cancer. Diagnosis and treatment*. Marcel Dekker, Inc, New York, 1988, pp. 1-42.
 14. GOMEZ G, ESTRADA G, LEON C, RODRIGUEZ C, ALAMEDA F. Tumor carcinoides bronquial. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:217-224.
 15. GOULD VE. The dispersed neuroendocrine system and its components in the bronchial tree. *Acta Med Port* 1984; 5:39-41.
 16. GOULD VE, WARREN WH. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. *Lung Cancer* 1994 (Suppl 2): 199-200.
 17. GRAZIANO SL, MAZID R, NEWMAN N et al. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1398-1406.
 18. GREENBERG RS, BAUMGARTEN DA, CLARK WS, ISACSON P, McKEEN K. Prognostic factors for gastro-intestinal and bronchopulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1987; 60:2476-2483.
 19. GROTE TH, MACON WR, DAVIS B, GRECO FA, JOHNSON H. Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988; 93 (2):370-375.
 20. HIRSCH FR. The clinical implication of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11 (Suppl 2): 201-202.
 21. HIRSCH FR, MATTHEWS, AISNER S, COMPO, BASSO O, ELEMA JD, GAZDAR AF, MacKAY B, NASIELL M, SHIMOSATO Y, STEELE RH. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62:973-977.
 22. HIRSCH FR, ØSTERLIND K, HANSEN HH. The prognostic significance of histopathologic subtyping of small carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. A study of 375 consecutive patients. *Cancer* 1983; 52:2144-2150.
 23. HIRSCH FR, RYGAARD K. The role of the pathologist in the management of lung cancer in the 90's. *Lung Cancer* 1993; 9:111-118.
 24. HIRSCH FR, SKOV BG. Neuroendocrine characteristics in bronchogenic adenocarcinoma and its clinical relevance. *Lung Cancer* 1993; 9:89-96.
 25. KARRER K, SHIELDS TW, DENK H, HRABER B, VOGT-MOYKOPF I, SALZER GM. The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:168-176.
 26. KAYSER K, GABIUS H-J, KOHLER A, RUNTSCH T. Binding of neuroendocrine markers and biotinylated sex hormones and the survival in human lung cancer. *Lung Cancer* 1990; 6:171-183.
 27. KREISMAN H, WOLKOVE N, QUOIX E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1992; 101:225-231.
 28. LEDERMAN JA. Biological approaches to the therapy of lung cancer. *Educational Book. ESMO Lisbon 1994*, pp 67-71.
 29. LIMA R. Bronchial adenoma. Clinicopathologic study and results of treatment. *Chest* 1980; 77:81-84.
 30. LINNOILA I. Pathology of non-small cell lung cancer. New diagnostic approaches. *Hemat Oncol Clinics North America* 1990; 4(6): 1027-1051.
 31. LYUBSKY S, JACOBSON MJ. Lung cancer: making the diagnosis. *Chest* 1991; 100(2): 511-520.
 32. McCAUGHAN BC, MARTINI N, BAINS MS. Bronchial carcinoids: Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:8-17.
 33. McCUE PA, FINKEL GC. Small-cell lung carcinoma: an evolving histopathological spectrum. *Semin Oncol* 1993; 20(2): 153-162.
 34. MOOI WJ, DINGEMANS KP, Van ZANDWIJK N. Prevalence of neuroendocrine granules in small cell lung carcinoma. Usefulness of electron microscopy in lung cancer classification. *J Pathol* 1986; 149 (1):41-47.
 35. MOOI WJ, Van ZANDWIJK N, DINGEMANS K et al. The "grey area" between small-cell and non-small cell carcinomas. Light and electron microscopy versus clinical data in 14 cases. *J Pathol* 1986; 149(1): 49-54.
 36. MOSCA L, CERESOLI A, ANZANELLO E et al. Neuroendocrine structures in normal and diseased hu-

- man lung. *Applied Pathology* 1986; 4:147-161.
37. MÜLLER LC, GASSER R, HUBER H, KLINGLER A, SALZER GM. Neuron-specific enolase (NSE) in small-cell lung cancer: longitudinal tumor marker evaluation. *Lung Cancer* 1992; 29-36.
 38. NORHEIM T et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206(2):115-125.
 39. PAL U, FRIGYES K, ATTILA C. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumours. Radical surgery-prognosis. *Int Surg* 1991; 76(2): 98-100.
 40. PALADUGU RR, BENFIELD JR, PAK HV, ROSS RK, TEPLITZ RL. Bronchopulmonary Kulschitzki cell carcinomas: a new classification scheme of typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985; 55:1303-1311.
 41. RACE PA et al. The clinical behavior of "mixed" small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. *Cancer* 1982; 50:2894-2902.
 42. RICHARDSON GE, JOHNSON BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20(2): 105-127.
 43. ROBALO CORDEIRO AJA. Marcadores bioquímicos do carcinoma brônquico. *Via Pneumológica* 1992; V(1):17-29.
 44. SALMINEN VS, HALTTUNEN PE, MATTILA SP, SAHLMAN A, MIETTINEN M. Bronchial carcinoid: A clinical follow-up study of 33 cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25(3): 189-194.
 45. SELL S. Cancer markers of the 90's. *Clinics in Laboratory Medicine*, 1990; 10(1):1-37.
 46. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, PATTERSON GA, EVANS WK, FELD R et al. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97:177-186.
 47. SHEPPARD MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. *Thorax* 1991; 46:843-850.
 48. SHEPPARD MN. Immunohistochemistry and in situ hybridisation in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9:119-134.
 49. SHEPPARD MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. In Thatcher N, Spiro S (eds). *New Perspectives in Lung Cancer*. BMJ Publishing Group, London, 1994, pp. 30-50.
 50. SOTTO-MAYOR R. Heterogeneidade tumoral. In Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Permanyer Portugal, Lisboa, 1993, pp. 37-44.
 51. SOTTO-MAYOR R, CARVALHAL J, VALENÇA J, TEIXEIRA E, MAÇANITA J, FREITAS E, COSTA M. A importância do antígeno carcino-embriônico (CEA) e da neuro-enolase específica (NSE) no diagnóstico e no estadiamento do cancro do pulmão. *Via Pneumológica* 1990; III (1): 25-34.
 52. SOTTO-MAYOR R, MAÇANITA J, FREITAS E, COSTA M. Tumores broncopulmonares benignos. Experiência da Clínica de Doenças Pulmonares da Faculdade de Medicina de Lisboa. *Arq SPPR* 1987; IV (1):29-35.
 53. STRAUSS GM, SKARIN AT. Use of tumor markers in lung cancer. *Hemat Oncol Clinics North America* 1994; 8(3): 507-532.
 54. SZTURMOWICZ M et al. Prognostic value of neuron-specific enolase in small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1993; 8:259-264.
 55. TEELING ME, CARNEY DN. Biochemical markers of lung cancer. In Rosen ST, Mulshine JL, Cuttitta F, Abrams PG. *Biology of Lung Cancer, Diagnosis and Treatment*. Marcel Dekker, Inc, New York, 1988, pp. 43-58.
 56. THOMAS F, ARRIAGADA R, Le CHEVALIER T, POUPON MF. Progres récents dans la biologie du carcinoma bronchique à petites cellules. *Rev Mal Resp* 1988; 5:451-461.
 57. TRAVIS WD. Classification of neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer* 1994; 11 (suppl 2): 197-198.
 58. TRAVIS WD et al. Neuroendocrine tumours of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:529-553.
 59. ULSPERGER E, SHIELDS T, KARRER K. The role of surgery in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1990; 6:73-83.
 60. WARREN WH, FABER LP, GOULD VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98 (3): 321-332.
 61. WARREN WH, GOULD VE. Long term follow-up of classical bronchial carcinoid tumours. Clinicopathologic observations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 24(2): 125-130.
 62. WARREN WH, GOULD VE, FABER LP, KITTLE CF, MEMOLI VA. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and interveig variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89(6): 819-825.
 63. WARREN WH, MEMOLI VA, JORDAN AG, GOULD VE. Reevaluation of pulmonary neoplasms resected as small cell carcinomas. Significance of distinguishing between well-differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas. *Cancer* 1990; 65:1003-1010.
 64. WILLIAMS ED, CELESTIN LR. The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis. *Thorax* 1962; 31:212-219.
 65. The World Health Organization Histological Typing of Lung Tumors, 2nd ed. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:123-136.
 66. YESNER R. Pathogenesis and pathology. *Clinics Chest Med* 1993; 14(1):17-30.