



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 16 • Março 2011

A Gastrenterologia e os Tumores Neuroendócrinos Digestivos

Isabel Claro

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia

Coordenadora da Consulta Multidisciplinar de Tumores Neuroendócrinos
do Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil, EPE

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) digestivos ou gastro-entero-pancreáticos, são entidades raras¹. Contudo, a sua incidência tem vindo a aumentar de forma significativa nas últimas décadas^{1,2}. Adicionalmente, o desenvolvimento de novas tecnologias como a enteroscopia por cápsula e por duplo balão, bem como a maior acessibilidade aos meios complementares de diagnóstico, endoscópicos e imagiológicos, poderá contribuir para um maior número de diagnósticos².

Por outro lado, embora tradicionalmente considerados indolentes, têm vindo a ser reconhecidos comportamentos distintos para estes tumores, aos quais se associam naturalmente diferentes prognósticos. Este reconhecimento constituiu a fundamentação da classificação da OMS de 2000, hoje largamente utilizada³.

Por serem entidades raras, e pela sua heterogeneidade clínica e biológica, os TNE tornam-se com frequência de manejo complexo, requerendo uma abordagem multidisciplinar⁴. A Gastrenterologia desempenha um papel central na orientação destes tumores, uma vez que intervém directamente nas vertentes diagnóstico, estadiamento, terapêutica e seguimento.

DIAGNÓSTICO

Os TNE gastro-entero-pancreáticos representam cerca de 2% de todos os tumores digestivos e 2/3 de

todos os TNE^{1,2}. Se considerarmos apenas os TNE digestivos bem diferenciados, que são a larga maioria, os dados actuais mostram que os mais frequentes são os do jejuno distal e ileon (23-28%), seguidos dos do recto (15%), dos do estômago e cólon, surgindo estes em percentagem idêntica (8%) e dos do duodeno (2,8%)^{1,2,5-8}.

Desta forma, mais de metade ficam acessíveis aos métodos de diagnóstico endoscópico e mais de 1/3 podem ser identificados através da endoscopia digestiva alta e da colonoscopia, aumentando este valor se for efectuada também ileoscopia, já que a maioria dos TNE do ileon se situam distalmente.

Neste âmbito, o diagnóstico surge muitas vezes de forma acidental, na avaliação de quadros dispépticos inespecíficos ou no contexto de rastreio do carcinoma do cólon ou recto. Ocasionalmente a investigação de quadros de anemia megaloblástica ou ferropénica, hemorragia digestiva ou dor abdominal, permitem a detecção destes tumores. Por outro lado, na investigação de síndrome carcinóide ou de metastização hepática cuja biopsia revela TNE, são efectuados exames endoscópicos para pesquisa do TNE primitivo.

No caso dos TNE gástricos bem diferenciados, a endoscopia digestiva alta é fundamental para a sua classificação. Estes distribuem-se por 3 grupos. Os dois primeiros, que surgem em contexto de hipergastrinémia, distinguem-se pela presença (tipo 1) ou ausência (tipo 2) de gastrite crónica atrofica do fundo e corpo gástrico. O último grupo (tipo 3) é considerado esporádico, caracterizando-se pela ausência quer de



hipergastrinemia quer de atrofia gástrica. Na endoscopia digestiva alta é por isso necessário, para além da caracterização do número e dimensões dos TNE, que nos tipos 1 e 2 são frequentemente múltiplos, a realização de biopsias do fundo e do antro, para se distinguirem as entidades. Salienta-se que os TNE de tipo 1 constituem 70 a 80% de todos os TNE gástricos, representando os de tipo 2 cerca de 6%. Estes últimos surgem em associação com o síndrome de Zollinger-Ellison, mais frequentemente no contexto de MEN-1, por isso na endoscopia digestiva alta podem encontrar-se adicionalmente sinais de hipersecreção ácida, nomeadamente esofagite de refluxo e úlcera péptica. A correcta classificação dos TNE gástricos é essencial para a sua abordagem terapêutica⁷.

Quanto aos tumores duodenais, habitualmente lesões únicas e com dimensão média de 12-15 mm, uma vez que mais de 90% se localizam nas primeiras e segundas porções do duodeno, o seu diagnóstico é facilmente efectuado na endoscopia digestiva alta⁸.

Relativamente aos TNE do jejuno distal e ileon, o desenvolvimento da enteroscopia na última década, veio também aumentar o número de diagnósticos num órgão tradicionalmente de difícil acesso. A enteroscopia por duplo balão permite ainda, relativamente à enteroscopia por cápsula, a obtenção de biopsias para diagnóstico histológico. Importa lembrar que os TNE nesta localização são quase sempre de pequenas dimensões, sendo frequentemente multicêntricos⁵.

Dentro dos TNE do cólon, cerca de metade localiza-se no cego. Tem geralmente mais de 2 cm e muitas vezes, no momento do diagnóstico, existe já doença à distância. A sintomatologia, quando surge, é frequentemente indistinguível da do adenocarcinoma, com alteração do trânsito intestinal, anemia ou dor abdominal e o diagnóstico de TNE é efectuado apenas durante a avaliação histológica das biopsias colhidas durante a colonoscopia⁶.

Os TNE do recto apresentam-se habitualmente como elevações de pequenas dimensões, com coloração amarelada e aspecto submucoso, sendo lesões

únicas. As características endoscópicas permitem suspeitar da sua natureza com alguma segurança, devendo desde logo ser efectuada uma estimativa da sua dimensão. São na maioria dos casos assintomáticos, sendo diagnosticados com frequência em sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia de rastreio do carcinoma do cólon e recto⁶.

Os TNE pancreáticos representam cerca de 2-10% de todos os tumores deste órgão. Uma parte caracteriza-se pela produção e libertação de substâncias clinicamente activas, mas entre 60 e 80% são não funcionantes, isto é, não se associam a síndromas clínicas⁹. No primeiro caso salientam-se os insulomas e gastrinomas pela sua frequência e, nestes, por serem habitualmente pequenos, a ecoendoscopia é preponderante na sua localização pré-operatória^{10,11}. O diagnóstico dos TNE não funcionantes é frequentemente accidental, ou surge na sequência de sintomas que resultam do seu crescimento e/ou invasão de estruturas vizinhas⁹. Estes apresentam-se geralmente como lesões únicas e grandes, localizando-se predominantemente na cabeça do pâncreas⁹. O seu diagnóstico histológico é hoje obtido preferencialmente através de punção dirigida por ecoendoscopia. Esta é efectuada por um gastroenterologista treinado, que previamente caracteriza e estadia a lesão ao definir as suas relações com as estruturas vasculares e órgãos vizinhos e avalia o envolvimento ganglionar regional. A obtenção de material adequado para o diagnóstico conclusivo é otimizada pela presença de um anátomo-patologista no momento da punção, sendo esta a prática no Serviço de Gastroenterologia do IPOLFG, EPE.

ESTADIAMENTO

De entre todos os métodos imagiológicos utilizados no estadiamento dos TNE, a ecoendoscopia adquire especial relevância para os tumores pancreáticos, uma vez que, como referido anteriormente, avalia a extensão loco-regional da doença, fornecendo informação quanto à ressecabilidade da mesma⁹⁻¹¹.



A ecoendoscopia salienta-se também por definir a possibilidade de realização de terapêutica endoscópica. Esta abordagem aplica-se aos casos de TNE de pequenas dimensões, com doença localizada, para os quais se preconiza uma terapêutica de intenção curativa e é possível em alguns TNE gástricos, duodenais e rectais⁶⁻⁸. A invasão em profundidade, nomeadamente o atingimento da camada muscular e o envolvimento ganglionar, quando presente, são os factores limitantes da terapêutica endoscópica determinados por esta técnica.

TERAPÊUTICA

Nos TNE gástricos de tipo 1 e 2, quando são atingidas dimensões próximas ou acima de 1 cm, e até seis lesões, recomenda-se a realização de mucosectomia endoscópica⁷. Esta implica a certificação prévia, por ecoendoscopia, de que não há invasão para além da camada submucosa nem presença de adenopatias suspeitas. Se estas condições não se verificarem ou se a mucosectomia não for completa, deve ser programada ressecção cirúrgica local, que apenas nos TNE gástricos de tipo 1 deve ser acompanhada de antrectomia, com o objectivo de eliminar a origem da hipergastrinémia. Em presença de recorrência ou se for documentada invasão ganglionar, deve ser considerada cirurgia mais alargada, obedecendo a princípios oncológicos. Os TNE gástricos de tipo 3 necessitam sempre de uma abordagem cirúrgica, idêntica à do adenocarcinoma em idêntica localização^{7,12}.

Alguns TNE do duodeno, com dimensões inferiores a 1 cm, podem ser ressecados endoscopicamente após avaliação por ecoendoscopia. No entanto, os que estão localizados na região peri-ampular necessitam habitualmente de ressecção cirúrgica. Alguns autores defendem que tumores com dimensões entre 1 e 2 cm podem ainda ser objecto de mucosectomia, enquanto outros recomendam cirurgia, sendo claro que acima de 2 cm a cirurgia é a única opção⁸.

Por vezes o diagnóstico de TNE do recto é efec-

tuado apenas após realização de polipectomia ou mucosectomia endoscópica. Nestes casos, que quase sempre não ultrapassam os 10 mm, é fundamental verificar se a lesão foi totalmente removida. Nos casos em que a ressecção não tenha sido completa, ou em que haja envolvimento da camada muscular, uma ressecção trans-anal pode ser apropriada, na ausência de adenopatias peri-rectais suspeitas. Pelo contrário, se houver envolvimento adenopático e para os TNE com dimensão superior a 2 cm, pelo elevado potencial metastático, a ressecção anterior com excisão total do mesorecto será adequada desde que não haja evidência de doença à distância. Mais controversa é a abordagem das lesões com dimensões entre 1 e 2 cm, consideradas com potencial metastático intermédio. Nestes casos, elementos adicionais como o índice de proliferação e número de mitoses por 10 campos de grande ampliação, bem como a avaliação por ecoendoscopia podem contribuir para a decisão entre excisão local e cirurgia radical⁶.

SEGUIMENTO

Para além do seguimento clínico, laboratorial e imagiológico adaptado aos TNE de acordo com a sua localização e características, alguns destes tumores requerem a realização de endoscopia regulares.

Esta situação verifica-se para os TNE gástricos de tipo 1 e 2, sendo sugeridas endoscopias com intervalos de dois e um ano respectivamente, e realização de terapêutica endoscópica sempre que apropriado, isto é quando os TNE se aproximam de 1 cm e de acordo com o descrito anteriormente⁷. Também para os TNE duodenais ressecados endoscopicamente é necessário avaliar eventual recidiva com endoscopias nos 3 primeiros anos, sendo a primeira efectuada 6 meses após a terapêutica⁸. Nos TNE do recto com dimensões entre 1 e 2 cm quando apresentem características desfavoráveis e para todos os que tem mais de 2 cm, bem como para os TNE do cólon operados, é adequado efectuar colonoscopia, não estando definida a sua periodicidade⁶.



BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Kidd M, Latich I, *et al.* Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterol* 2005;128:1717-1751.
2. Modlin IM, Zikusoka M, Kidd M, *et al.* The history and epidemiology of neuroendocrine tumors. In: Caplin M and Kvols L eds. *Handbook of Neuroendocrine tumours: their current and future management*. 1st edition. Bristol: BioScientifica; 2006. p.9-36.
3. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. 2000 Histological typing of endocrine tumours. 2nd edition. WHO International Histological Classification of Tumors. Berlin: Springer.
4. Öberg K. Carcinoid tumors – current considerations. In Modlin IM and Öberg K eds. *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment*. 1st edition. Felsenstein CCCP; 2007. p. 40-53.
5. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E *et al.* Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors - well differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8-19.
6. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, *et al.* Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well differentiated colon and rectum tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:31-39.
7. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot Guillaume *et al.* Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-164.
8. Jensen RT, Rindi G, Arnold R *et al.* Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006;84:165-172.
9. Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ *et al.* Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211.
10. de Werder WW, Niederle B, Scoazec JY *et al.* Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma:insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-188.
11. Jensen RT, Niederle B, Mitry E *et al.* Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173-182.
12. Wiedenmann B. Treatment algorithms in neuroendocrine tumors/carcinomas of the gastroenteropancreatic system. In: Caplin M and Kvols L eds. *Handbook of Neuroendocrine tumours: their current and future management*. 1st edition. Bristol: BioScientifica; 2006. P.193-200.

Correspondência

ISABEL CLARO
Serviço de Gastrenterologia
Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil, EPE
Rua Prof. Lima Basto
1099-023 Lisboa Codex
iclaro@netcabo.pt



Isabel Claro