

TUMOR CARCINOIDE INTESTINAL: SÉRIE DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

INTESTINAL CARCINOID TUMOR: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

Ana Lídia Dutra dos Santos¹
Isaac José Felipe Corr²
Cláudia Theis³
Amanda Gambi Robles⁴
Rodrigo Ambar Pinto⁵
Laércio Robles⁶

1 Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

2 Prof. Dr. Docente da Disciplina de Cirurgia Geral da Faculdade Santa Marcelina.

3 Médica Coloproctologista. Ex residente do Serviço de Coloproctologia do Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil

4 Médica residente do Departamento de Cirurgia Geral do Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil

5 Prof. Livre docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

6 Prof. Ms. de Cirurgia do Curso Médico da Faculdade Santa Marcelina – Itaquera

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022

Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina P124/2022

Endereço para correspondência:
isaacneto@hotmail.com

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) gastrointestinais correspondem de 52 a 58% de todos os TNE. Suas principais localizações no trato digestório são, respectivamente o reto, apêndice, intestino delgado, estômago, pâncreas e cólon. O diagnóstico dos tumores carcinoides colorretais costuma ocorrer entre 50-70 anos de idade e cerca de 50% dos casos são achados incidentais. Objetiva-se relatar três casos de tumor carcinoide gastrintestinal em estágios e formas de diagnóstico diferentes e correlacionar com dados da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: tumor carcinoide, trato gastrintestinal, conduta

ABSTRACT

Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NET) account for 52 to 58% of all NETs. Its main locations in the digestive tract are, respectively, the rectum, appendix, small intestine, stomach, pancreas and colon. The diagnosis of colorectal carcinoid tumors usually occurs between 50-70 years of age and around 50% of cases are incidental findings. The objective is to report three cases of gastrointestinal carcinoid tumor in different stages and forms of diagnosis and correlate with data from the literature.

KEYWORDS: carcinoid tumor, gastrointestinal tract, management

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) ou tumores carcinoides são neoplasias raras, constituindo-se de células secretórias de peptídeos e hormônios como a serotonina, histamina, glucagon e peptídeo de glicetina, dependendo do órgão de origem^{1,2}.

Segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer), a prevalência de câncer de reto e cólon em 2022 foi de 45.620 pacientes, 9,2% em homens e 9,7% em mulheres, sendo a segunda maior dentre todas as neoplasias e terceiro maior índice de mortalidade em ambos os sexos no ano de 2020³. Especificamente, os TNE correspondem a aproximadamente 1% de todos os novos cânceres diagnosticados nos Estados Unidos¹, não sendo estimado com clareza esse dado no Brasil.

Os tumores neuroendócrinos (TNE) gastrointestinais correspondem de 52 a 58% de todos os TNE. Suas principais localizações no trato digestório são, respectivamente o reto, apêndice, intestino delgado, estômago, pâncreas e cólon^{1,4}.

Apesar da incidência de 1 a cada 100 mil habitantes, o TNE de intestino delgado corresponde a 20% de todas as neoplasias desta região⁵. Já no intestino grosso, fora da região ileocecal e do reto, são extremamente raros⁴ e quando ocorrem, é mais frequente no cólon direito⁴.

Especificamente, os TNE de reto possuem incidência de 0,86 por 100.000 habitantes e correspondem de 1-2% de todos os tumores nessa localização; em contrapartida, no apêndice cecal, os TNE representam de 80 a 88% das neoplasias desta região e estima-se que a cada 100 apendicectomias, um apêndice terá TNE⁶.

A incidência dos TNE é semelhante entre os sexos, com leve predominância para o sexo masculino. Dados da literatura relatam maior ocorrência de TNE de delgado em brancos, enquanto em negros a maior incidência é de reto¹.

Apesar de incomum, é possível a ocorrência de neoplasias colorretais sincrônicas e estas ocorrem em cerca de 5% dos casos, geralmente de mesma origem histológica⁷. Por outro lado, a ocorrência sincrônica de tumor carcinóide e de adenocarcinoma é incomum, pois possuem origens histológicas distintas, sendo mais frequente no apêndice cecal^{8,9}.

O diagnóstico dos tumores carcinoides colorretais costuma ocorrer entre 50-70 anos de idade¹. Cerca de 50% dos casos são achados incidentais, seja através de exames endoscópicos ou de imagem ou mesmo em cirurgias realizadas para outras condições clínicas¹⁰ e cerca da metade são assintomáticos¹⁰. As lesões são de características polipoide, séssil, endurecida, na camada submucosa e as metástases ocorrem principalmente para fígado e linfonodos regionais¹¹.

A Síndrome Carcinóide é um termo usualmente empregado em tumores neuroendócrinos. É caracterizada por rubor facial (sintoma mais comum), lesões em valvas cardíacas, palpitações, dispneia, dor abdominal, diarreias e broncoespasmos pela ação da serotonina na corrente sanguínea, produzida por tumores funcionantes, muitas vezes, quando já existe comprometimento metastático hepático^{1,4,9,11}.

Apesar de específica, a síndrome carcinóide incide em cerca de 20 a 30% dos pacientes e é possível observar a elevação urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um metabólito da serotonina e também da cromogranina A^{12,13}. No que se refere ao reto, essa síndrome é rara porque

a imensa maioria dos tumores carcinoides de reto é não funcionante^{4,12}.

A clínica, estadiamento e tratamento dependerão, fundamentalmente, da localização das neoplasias, e, portanto, esses aspectos serão apresentados separadamente entre intestino delgado, apêndice cecal, cólon e reto. Para o estadiamento e classificação geral dos TNE, temos a diferenciação histológica em: neoplasia endócrina bem diferenciada de comportamento benigno, neoplasia endócrina bem diferenciada de comportamento incerto, carcinoma endócrino bem diferenciado e carcinoma endócrino pouco diferenciado

a) Intestino delgado: Geralmente são tumores pequenos e devido desenvolvimento lento da doença, os sintomas muitas vezes são inespecíficos como desconforto abdominal, cólicas e diarreia episódica, ou obstrutivos causados pela doença avançada, podendo ocorrer devido a fibrose mesentérica ou isquemia^{1,4}. Apesar de raros, podem ocorrer sintomas da síndrome carcinóide, principalmente, quando há comprometimento metastático. Geralmente, as lesões primárias são mais comuns no íleo terminal e os tamanhos são pequenos, variam de 1 a 2 cm ao diagnóstico estando diretamente relacionado com o comprometimento linfonodal⁴. Aproximadamente um terço de todos os pacientes apresentam metástases hepáticas no momento do diagnóstico⁵. O estadiamento baseia-se no protocolo de carcinomas intestinais TNM (vide ANEXO 1). O tratamento é cirúrgico, com ampla ressecção do tumor e excisão do território de drenagem linfática⁵.

b) Apêndice cecal: Os TNE dessa região são diagnosticados em sua imensa maioria quando há a apendicectomia por quadros sugestivos de apendicite, ou quando por investigação de imagens, acaba-se por identificar esse tumor não havendo, portanto, um quadro clínico clássico. O tratamento inicialmente se dá com apendicectomia e lesões menores que 1 a 2 cm possuem altas taxas de cura⁴. Porém, algumas características indicam maior extensão cirúrgica como o tamanho do tumor > 2 cm, invasão linfática, envolvimento de linfonodos, disseminação para o mesoapêndice, margens de ressecção tumorais positivas e pleomorfismo celular com alto índice mitótico^{1,14}. O tamanho do tumor ainda é considerado o fator prognóstico mais importante, com suposto aumento do risco de metástase para tumores maiores que 2,0 cm¹⁴. O tratamento aceito para tais tumores é a hemicolectomia direita, apesar de haver controvérsias se há benefícios para o paciente em relação à apendicectomia^{1,14}.

c) Cólon: geralmente os pacientes são assintomáticos, não apresentando quadro clínico clássico. Apenas quando os tumores crescem, os pacientes podem apresentar sangramento, obstrução intestinal e tenesmo¹⁵. Sendo assim, o diagnóstico é incidental em exames de imagens ou colonoscopias por outras condições clínicas⁴. O estadiamento baseia-se no Protocolo de Carcinomas Colônicos, além do uso de descritores TNM (ANEXO 2). Em relação ao tratamento, quando o tamanho tumoral é menor que 10 mm, não existe acometimento linfonodal, as margens são livres e a histologia não seja de carcinoma pouco diferenciado ou grau 3, a ressecção local está indicada¹⁵. Existem controvérsias para o tratamento para tumores entre 10 a 20mm, dependendo de suas características de invasão. Para tumores maiores que 20 mm com invasão da camada muscular própria ou suspeita de acometimento de cadeia linfonodal, a cirurgia convencional está indicada (colectomia, ressecção anterior do reto ou amputação abdominoperineal)^{1,15}.

d) Reto: Metade dos pacientes não possuem sintomas. Dos que apresentam, os mais comuns são hematoquezia, tenesmo, prurido anal e raramente apresentam síndrome carcinoide². Em muitas situações, em colonoscopias, interpreta-se a lesão como pólipó e, somente após a excisão endoscópica é feito seu diagnóstico, o que justifica o aumento de sua incidência, levando-se em conta exames de colonoscopia para rastreamento de neoplasia intestinal¹⁰. Inicialmente o tratamento cirúrgico para tumores entre 10 a 20 mm, bem diferenciado, sem comprometimento linfonodal, é o mesmo de cólon, com ressecção da lesão, podendo ser por endoscópica ou transanal¹⁵. Já para tumores maiores que 20 mm com invasão da camada muscular e angiolinfática ou que apresentem sintomas e que, por conseguinte, possuem pior prognóstico, o procedimento cirúrgico de ressecção radical e linfadenectomia usando os mesmos princípios oncológico para adenocarcinoma é melhor indicado^{1,15}.

No que se refere à metástase hepática, é possível fazer ressecção local, além da redução dos sintomas para pacientes com tumores funcionantes. É possível também, a cirurgia de debulking (ampla retirada de tecido tumoral do órgão) para pacientes não controlados e com a síndrome carcinoide^{16,17}. Os pacientes com TNEs bem diferenciados limitados ao fígado ou doença predominantemente hepática não-ressecáveis podem beneficiar-se das terapias loco regionais, como a embolização hepática, combinada ou não com a quimioterapia (5-fluorouracil, mitomicina, cisplatina e doxorrubicina) e radioablação percutânea (com radioisótopos, criablação ou radiofrequência)^{17,18}.

Para o tratamento sistêmico, a primeira linha são os análogos de somatostatina como o Octreotide¹⁷. Para a doença metastática, a cisplatina (ou carboplatina) associada com irinotecano ou etoposídeo são tratamentos de primeira linha¹⁸.

A sobrevida em pacientes com TNE colorretal em 5 anos é de 81% a 92% nos pacientes sem doença metastática, de 44% a 47% naqueles com comprometimento linfonodal e de 7% a 18% nos doentes com metástase à distância⁹. Sabe-se que a metástase para o fígado é local mais comum, e, os TNEs de reto e apêndice apresentam menor risco de doença à distância¹⁵.

OBJETIVO

Relatar três casos de tumor carcinoide gastrintestinal em estágios e formas de diagnóstico diferentes e correlacionar com dados da literatura.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico observacional, retrospectivo, tipo relato de caso de três pacientes com tumor carcinoide, sendo dois deles de apêndice e dois de reto.

Foram compilados dados do prontuário eletrônico e, a partir de sua verificação, coletou-se dados da história, exame físico, exames laboratoriais, imagem e evolução clínica dos pacientes. Além disso, este estudo foi submetido à Comissão de Orientação à Pesquisa (COPE) da Faculdade Santa Marcelina, e ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição proponente sendo aplicado

o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos médicos responsáveis no momento do retorno ambulatorial dos pacientes.

RELATOS DE CASO

CASO 1:

Paciente do sexo feminino, 48 anos, previamente hígida, encaminhada de serviço primário para ambulatório especializado após resultado de colonoscopia. Há 5 meses apresentava quadro de plenitude pós-prandial e desconforto abdominal associado a alimentação. Exame físico geral, abdominal e proctológico sem alterações

Resultado da colonoscopia evidenciou presença pólipo séssil de 4 mm em reto, com anátomo patológico compatível de tumor carcinoide bem diferenciado, infiltração na submucosa e margens comprometidas. Imuno-histoquímica demonstrou CD56 e Cromogranina positivos, Ki-67 positivo 1%, baixo índice de proliferação. Após a primeira colonoscopia, a dosagem do marcador de ácido 5- hidróxindolacético (5-HIAA) urinário foi de 2,2 mg/ 24h, dentro do valor de referência (2-9 mg/24h).

Após 1 ano, realizado nova colonoscopia sendo observado lesão plana elevada, medindo 7mm ressecada com alça diatérmica. Anatomopatológico evidenciou tumor neuroendócrino bem diferenciado invadindo submucosa e angiolinfática com KI-67 positivo <3%, margens cirúrgicas livres e invasão perineural não detectadas. Observou-se também, aumento do marcador 5-HIAA de 2,2 para 5,0 mg/24h, mas dentro da faixa de normalidade.

Um ano após, ecoendoscopia endoanal não demonstrou novas alterações e os marcadores de 5-HIAA diminuíram de 5,0 para 3,3 e 2,0 respectivamente.

CASO 2:

Paciente feminina, 67 anos, tabagista, sem história de câncer familiar, diagnosticada com massa em anexo direito pela oncoginecologia, foi submetida a laparotomia exploradora e, no intraoperatório, visualizada lesão em apêndice. Realizada apendicectomia com resultado de anátomo patológico de tumor carcinoide de apêndice e anexectomia de ovário direito com diagnóstico corpus albicans (negativo para neoplasia de ovário).

O anatomopatológico evidenciou tumor neuroendócrino de 0,9 cm, índice mitótico 3/10 com margens cirúrgicas comprometidas. A imunohistoquímica revelou positividade para os marcadores de citoceratina, cromogranina, sinaptofisina e KI67 com alto índice de proliferação.

Devido as margens estarem comprometidas e o alto índice de proliferação, optou-se por hemicolecomia à direita com anatomopatológico livre de comprometimento neoplásico. Apresentou pós-operatório sem complicações e, no seguimento oncológico manteve níveis normais de ácido-hidroxiindolacético e exames de imagem sem evidência de recidiva tumoral.

CASO 3:

Paciente do sexo feminino, 56 anos, com história familiar de câncer colorretal (avó paterna falecida ao 85 anos e irmã aos 57 anos) e mãe (câncer de colo de útero falecida aos 48 anos). História prévia de hepatopatia por esquistossomose, laqueadura e esplenectomia de longa data como antecedentes cirúrgicos. Relato de dor abdominal à esquerda tipo cólica há 1 ano, que melhorava com uso de analgésicos e sem fatores de piora. Alegava também, necessidade de esforço evacuatório.

No exame físico sem alterações, por exceção da anoscopia com evidência de pequena hemorroida grau 1 lateral direita. Colonoscopia com resultado de polipose adenomatosa familiar (a partir de 15 cm da borda anal até ceco inúmeros pólipos (>100) sésseis entre 2-10 mm) e em sigmoide lesão ulcerada com depressão central. Submetida a colectomia total com ileorretoanastomose com evolução pós operatória favorável.

O anatomopatológico demonstrou adenomas tubulares, adenocarcinoma em sigmoide e tumor neuroendócrino em apêndice cecal de 8mm. A imunohistoquímica revelou Ki 67 <1%. Após a ressecção e adjuvância, notou-se redução das taxas de 5- HIAA (de 4,0 em 03/12/20, para 0,7 em 20/10/21). Realizou retossigmoidoscopia flexível em outubro de 2021 sem pólipos, tumorações ou ulcerações visíveis e anastomose ampla e pérvia.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta uma série de três casos de pacientes com tumor neuroendócrino de origem intestinal. Tais tumores são neoplasias malignas raras que variam as suas características e sintomas de acordo com os locais de acometimento no trato gastrointestinal, tendo particularidades dependendo do órgão acometido.

Pela revisão de literatura, podemos elencar, epidemiologicamente, sua rara incidência na população, tornando importante o registro dos relatos, sobretudo no Brasil, o qual não possui dados documentados de incidência dos TNE.

Os três casos são de pacientes do Hospital e ambulatório Santa Marcelina, na zona leste de São Paulo. Segundo a literatura, não existe predomínio entre os sexos, porém os casos são em mulheres e a média de idade das mesmas condiz com a literatura (média geral de 58 anos)¹.

Os TNE possuem marcadores como o metabólito de 5HIAA, Cromogranina A, e a Sinaptofisina descritos na literatura de boa especificidade e como bom marcador de prognóstico, e este estudo corrobora com esses dados em todos os casos apresentados, sobretudo do metabólito de 5HIAA^{1,13}.

Podemos também perceber a necessidade e importância do tratamento cirúrgico, proporcionando desfecho favorável e sem recidiva, corroborando com o que diz a literatura atual^{1,5,14,15}.

Os tumores carcinóides de reto são neoplasias habitualmente diagnosticadas após polipectomias de pequenas lesões em exames de colonoscopias, comumente sendo incidentais. Por outro lado, quando a localização é o apêndice cecal mais frequentemente são neoplasias

diagnosticadas após a realização de apendicetomia devido clínica de apendicite aguda.

Ambos os fatos foram demonstrados nesse estudo, assim como a sobrevida favorável.

CONCLUSÃO

Os tumores carcinóides do trato gastrointestinal podem ter apresentações clínicas diversas e seu reconhecimento e adequado tratamento são fundamentais no adequado manejo dessas neoplasias.

REFERÊNCIAS

1. Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Cham Springer International Publishing; 2022
2. Mangueira PA, Fernandes GO, Primo CC, França MAV, Maia HP, Costa JHG. Tumor carcinóide de reto. Rev Bras Coloproctol. 2006;26(2):162–7.
3. Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
4. Fernandes LC, Pucca L, Matos D. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. Rev Assoc Med Bras. 2002;48(1):87–92.
5. Weber F, Dralle H. Chirurgische Aspekte bei kleinen neuroendokrinen Dünndarmtumoren. Der Chir. 2018;89(6):428–33.
6. Corrêa Neto IJF, Lopes EA, Marques RD, Souza RFL, Rolim AS, Watté HH, Robles L. Tumor carcinoide de apêndice cecal: incidência em um ano no Hospital Santa Marcelina. J Coloproctol. 2014;34(4):245–9
7. Andrade SM da S, Pereira FL. Câncer colorretal sincrônico: relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Coloproctol. 2007;27(1):69–79.
8. Bhattacharjee P, Halder S. Combined adenocarcinoma-carcinoid tumor of transverse colon. J Cancer Res Ther. 2013;9(4):746–7.
9. Neuroendocrine Tumors - Risk Factors [Internet]. Cancer.net. 2012. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumors/risk-factors>
10. Assis LAN, Amorim ÍFC, Silva EAW, Pelegrinelli LR, Zago AFR, Ferreira AKB. Tumor carcinoide de reto: incidentaloma que exige perspicácia para diagnóstico. J Coloproctol. 2019;39:18
11. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. J Cancer. 2016;139(12):2679–86.
12. Síndrome carcinoide - Sintomas, diagnóstico e tratamento | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/296>
13. Sistema digestivo Tumores neuroendócrinos (TNE) do trato gastroenteropancreático – 5a edição 2019 | Sociedade Brasileira de Patologia [Internet]. [cited 2022 Feb 17]. Available from: <http://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/sistema-digestivo-tumores-neuroendocrinos-tne-trato-gastroenteropancreatico>.
14. Fornaro R, Frascio M, Sticchi C, De Salvo L, Stabili C, Mandolino F, et al. Appendectomy or right hemicolectomy in the treatment of appendiceal carcinoid tumors? Tumori J. 2007;93(6):587–90.
15. Cesar D, Zanatto RM, Silva MVMV da, Golçalves R, Mello ELR de, Jesus JP de. Tumores neuroendócrinos do cólon e reto: experiência do Instituto Nacional do Câncer no Brasil. ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo). 2013;26(1):36–9.
16. Manguso N, Johnson J, Harit A, Nissen N, Mirocha J, Hendifar A, et al. Prognostic factors associated with outcomes in small bowel neuroendocrine tumors. Am Surg. 2017;83(10):1174–8.

17. Yozgat A, Kekilli M, Altay M. Time to give up traditional methods for the management of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *World J Clin Cases*. 2021;9(29):8627–46.
18. Rocha Filho DR, Rego JF, Riechelmann RP. Year in Review 2018 by the Brazilian Gastrointestinal Tumors Group: Neuroendocrine Tumors. *Brazilian J Oncol*. 2019;3–6.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores. Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.