

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO TRATO GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Jarcedy M. Alves¹

Hamilton Petry de Souza, TCBC-RS²

Marcelo C. Toneto³

Denis Reinehr⁴

Carlos Luiz Reichel⁵

Gémerson Gabiatti⁶

RESUMO: Os tumores neuroendócrinos (TNE) já foram considerados raridades. Atualmente, através de novas técnicas para seu reconhecimento, tem-se identificado um número crescente destas neoplasias, sendo possível estratificá-las em subgrupos, expandindo o espectro dos neoplasmas neuroendócrinos e sua importância na prática cirúrgica atual. A imunocitoquímica, a dosagem de peptídeos e os modernos métodos de imagem proporcionam informações imprescindíveis para um diagnóstico acurado e o tratamento adequado. Este artigo tem por objetivo revisar aspectos referentes aos tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal relativos à história, fisiopatologia, classificação atualizada, diagnóstico e tratamento.

Unitermos: Tumores neuroendócrinos; Trato gastrointestinal; Imunocitoquímica; Cintilografia.

INTRODUÇÃO

As neoplasias neuroendócrinas já foram consideradas raridades. Entretanto, com a aquisição de novos conhecimentos e técnicas para diferenciação celular, tornou-se claro que o espectro destas lesões é mais amplo do que se pressupunha. Grande parte destes avanços é devido ao reconhecimento de marcadores celulares específicos e/ou proteínas detectados pela imunocitoquímica. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura atual acerca dos neoplasmas neuroendócrinos do trato gastrointestinal, com ênfase nos critérios diagnósticos, na classificação atualizada, salientando alguns aspectos da apresentação clínica e do manejo terapêutico.

Atualmente, a definição do sistema neuroendócrino inclui todas as células neuronais e endócrinas que compartilham um fenótipo comum caracterizado pela expressão simultânea de certos marcadores proteicos (marcadores neuroendócrinos) e peptídeos regulatórios específicos (hormônios, neurotransmissores). Usando estes critérios, através da imunocitoquímica, reconheceu-se que as células neuroendócrinas estão envolvidas em uma variedade de tumores, incluindo aqueles que histologicamente não apresentam características de diferenciação neuroendócrina ou que se originam de tecidos que não pertencem a órgãos endócrinos clássicos.

O termo carcinóide, por exemplo, foi recentemente substituído por neuroendócrino com o objetivo de melhor classi-

1. Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Abdominal da FAMED-PUCRS.
2. Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Abdominal da FAMED-PUCRS. Coordenador do Departamento de Cirurgia da FAMED-PUCRS. Chefe do Serviço de Cirurgia Abdominal do HSL-PUCRS. FACS (Fellow American College of Surgeons).
3. Membro do Serviço de Cirurgia Abdominal do HSL-PUCRS.
4. Cirurgião Geral. Pós-Graduando em Endoscopia Digestiva pela Fundação de Gastroenterologia (FUGAST).
5. Professor Titular do Departamento de Patologia e Radiações da FAMED-PUCRS. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica e Citologia do HSL-PUCRS.
6. Cirurgião Geral. Residente em Cirurgia do Trauma do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre.

Recebido em 5/4/99

Aceito para publicação em 19/8/99

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Departamento de Cirurgia do Hospital São Lucas e Faculdade de Medicina da PUCRS.

ficar a totalidade dos blastomas com características neuroendócrinas.⁵ Esta designação inclui todo o espectro de tumores neuroendócrinos (TNE), com o carcinóide clássico em uma extremidade e o carcinoma indiferenciado na outra.

HISTÓRIA

Paul Langerhans, em 1869, foi o primeiro a descobrir células neuroendócrinas normais (as ilhotas pancreáticas). Heidenhain, em 1870, e Kultschitzky, em 1897, descreveram as existentes na mucosa intestinal, denominando-as células cromafins e granulares, respectivamente. Em 1907, Oberndorfer introduziu o termo carcinóide para descrever uma classe morfológicamente distinta de neoplasias intestinais que se comportavam de maneira menos agressiva que os adenocarcinomas. Este tipo de lesão foi observada inicialmente por Lubarsch que, em 1888, descreveu múltiplos pequenos tumores na necropsia de dois pacientes. A primeira descrição da síndrome carcinóide data do último século, quando, em 1890, Ranson descreveu um paciente com um carcinoma ileal e múltiplas metástases hepáticas, e que apresentava diarreia e dispnéia após a alimentação. Gosset e Masson, em 1914, usando técnicas de fixação em prata, demonstraram que os carcinóides poderiam originar-se das células enterocromafins (células de Kultschitzky) das glândulas de Lieberkühn. A caracterização dos mesmos como tumores com células argentafínicas foi posteriormente estabelecida por Masson, em 1928. Em 1953, Lembeck demonstrou a presença de 5-hidroxitriptamina em um tumor carcinóide do apêndice cecal. Em 1954, Waldstrom relatou uma série de pacientes com pequenos carcinóides intestinais e metástases hepáticas, definindo a entidade clínica síndrome carcinóide: tumor gastrointestinal, endócrino, argentafin positivo, causando típicos sintomas de diarreia, "flush", asma, cianose e insuficiência cardíaca direita (lesão valvar). Ele relacionou este quadro sintomático à 5-hidroxitriptamina e à histamina produzidas por tais neoplasias. Em 1968, Pearse observou que as células neuroendócrinas eram capazes de realizar a captação e descarboxilação de precursores das aminas biogênicas, criando o conceito das células APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO

Klöppel⁸ propôs uma nova classificação para os TNE e três princípios para aplicá-la. O primeiro princípio refere-se ao sítio de origem tumoral. Para os TNE gastrointestinais, esta regra implica considerarem-se separadamente blastomas do esôfago, estômago, duodeno, jejuno-fleo, apêndice cecal e cólon-reto. O segundo princípio é subdividir as neoplasias com comportamento benigno, com comportamento incerto (podem comportar-se como tumores benignos ou malignos de baixo grau), malignos de baixo grau e malignos de alto grau. Os principais critérios para esta categorização biológica são: diferenciação histológica, angioinvasão, comprometi-

mento direto de órgãos vizinhos, presença de metástases e o tamanho tumoral. O terceiro princípio é incorporar a função hormonal e as várias associações clínicas a esta classificação, uma vez que estas características parecem estar relacionadas às atividades dos tumores. Este autor também relata que um número crescente de adenocarcinomas de diferentes locais mostrando células neuroendócrinas interpostas têm sido descritos. Estas observações têm gerado grande confusão acerca da nomenclatura. Estes tumores mistos deveriam ser tratados diferentemente dos neuroendócrinos, uma vez que o seu comportamento biológico parece ser ditado pelo componente exócrino.⁶

Tumores Esofágicos

Os TNE esofageanos são extremamente raros.^{22,23} Uma vez que todos até então relatados apresentaram características de carcinomas indiferenciados de alto grau, indistinguíveis do carcinoma de pequenas células do pulmão, não se tentou estratificá-los mais detalhadamente. Inicialmente imaginou-se que o carcinoma esofágico desta linhagem fosse originado a partir das células de Kultschitzky da mucosa esofágica, uma vez que histologicamente tinham características APUD. No momento acredita-se que a histogênese do câncer de pequenas células tenha origem endodérmica, derivando de matrizes pluripotenciais da base epitelial, de maneira semelhante à lesão brônquica, o que explica a coexistência de elementos glandulares, escamosos e de pequenas células na mesma lesão.^{16,17} Macroscopicamente, estes tumores usualmente se apresentam como grandes massas vegetantes e ulceradas da metade inferior do esôfago. A disseminação é rápida e o prognóstico, pobre.⁸

Tumores Gástricos

Estudos iniciais mostravam uma incidência de 3% para os TNE gástricos em séries cirúrgicas. Entretanto, de acordo com análises atuais, este índice encontra-se entre 11% e 41%.^{2,8,13} Provavelmente esta alteração não se deve a um aumento real em frequência e sim ao diagnóstico preciso através de técnicas endoscópicas, imunocitoquímicas e ao maior grau de conhecimento atual sobre estes tumores.¹³

Os TNE gástricos podem ser estratificados de acordo com sua associação com certas formas de gastrite e outras doenças em: tumores associados com hipergastrinemia e gastrite atrófica crônica (GAC), com ou sem anemia perniciosa, neoplasias associadas com a síndrome de Zöllinger-Ellison (SZE), em combinação com a Síndrome das Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 1 (MEN-1) e aqueles que ocorrem esporadicamente. Esta distinção tem relevância, uma vez que tumores associados com GAC e MEN-1/ SZE têm um prognóstico muito melhor.^{6,8,13}

A maioria dos TNE gástricos associados à GAC é pequena (menores que 1 cm), bem diferenciada e confinada à mucosa e submucosa da região corpo-fúndica e transição corpo-antral.^{2,8,13} Metástases linfonodais estão presentes em cerca

de 8,6% dos casos, ocorrendo principalmente em tumores maiores que 2 cm, enquanto as distantes são raras (2%).⁴

Os tumores associados com MEN-1/SZE são raros. Nesta condição, a hipergastrinemia associada causa hipertrofia glandular e promove hiperplasia das células enterocromafins.^{8,13} Estes neoplasmas são geralmente pequenos (média de 0,5 cm), mas podem metastatizar para linfonodos regionais. Portanto, em pacientes hipergastrinêmicos, acredita-se que os blastomas neuroendócrinos do estômago desenvolvem-se através da seqüência hiperplasia-displasia-neoplasia.^{4,6,10}

Os TNE bem diferenciados esporádicos (ausência de hipergastrinemia e mucosa não-atrôfica) da mucosa gástrica, que demonstram angioinvasão ou comprometimento profundo da parede gástrica e são maiores que 2 cm, desenvolvem metástases em 60% dos casos, sendo que, para o fígado, atingem cerca de 50% destas. A sobrevida média é de dois a quatro anos. Poucos destes tumores produzem a síndrome carcinóide clássica do tipo histamínica (ruborização, edema cutâneo, lacrimação, broncoconstricção).⁵ Estes tumores representam cerca de 20% dos TNE gástricos e se apresentam comumente como lesões solitárias.⁸

Os dados indicam que para TNE gástricos bem diferenciados, o tamanho é talvez o fator prognóstico mais importante.² Tumores menores que 1 cm têm um curso benigno. O comportamento das neoplasias entre 1 e 2 cm, solitárias ou múltiplas, associadas ou não com GAC/MEN-1/SZE e hipergastrinemia, permanece difícil de se prever, embora a maioria dos casos investigados tenha demonstrado uma doença localizada. Os neoplasmas maiores que 2 cm devem ser considerados malignos, pois freqüentemente metastatizam. Os TNE pouco diferenciados, independentemente do seu tamanho, indicam um prognóstico ruim com sobrevida pequena.^{2,13}

Tumores Duodenais

Os TNE duodenais têm incidência relativa de 1-2%. São descritos cinco tipos principais: TNE produtores de gastrina, TNE produtores de somatostatina, paragangliomas gangliocíticos, TNE produtores de serotonina ou calcitonina e carcinomas pouco diferenciados. Em contraste com os TNE gástricos para os quais o tamanho tumoral e a associação com outras doenças são os fatores prognósticos mais importantes, nas lesões duodenais o comportamento, em adição às dimensões, está fortemente associado com suas características funcionais.⁸

Tumores produtores de gastrina (gastrinomas) são os mais freqüentes (60%). Aproximadamente um terço destes tumores está associado com SZE e pode fazer parte das MEN-1. Por outro lado, dos pacientes com SZE, 40% têm o gastrinoma localizado no duodeno. Nos paciente com MEN-1 e SZE, este índice é ainda maior (90%), sendo as lesões geralmente multicêntricas. Os gastrinomas localizam-se preferencialmente na primeira e segunda porções do duodeno. Macroscopicamente são pequenos (menores que 1 cm), nodulares e submucosos, sendo facilmente despercebidos. Embora pequenos, muitos

destes, quando funcionais, já metastatizaram para linfonodos regionais no momento do diagnóstico e estas metástases podem ser maiores que o tumor original. A disseminação hepática é rara e tardia. A maioria dos gastrinomas duodenais, esporádicos ou em associação com SZE/MEN-1, é classificada como neoplasia maligna de baixo grau.

Os tumores produtores de somatostatina representam 15%-20% dos TNE duodenais. Em geral são volumosos, ocorrendo quase exclusivamente na ampola de Vater, podendo ser causa de icterícia obstrutiva, hemorragia digestiva e até mesmo pancreatite aguda. A maioria apresenta metástases regionais e invasão da muscular no momento do diagnóstico. Embora se corem intensamente para somatostatina, eles não são funcionantes (não estão associados à síndrome clínica). Um terço destes pacientes tem neurofibromatose tipo 1 (Doença de Von Recklinghausen). Devido ao seu padrão localmente invasor e seu tamanho, a maioria destes tumores é classificada como bem diferenciada, com baixo potencial maligno.

Terceiro em freqüência está o paraganglioma gangliocítico, ocorrendo quase que exclusivamente na região periampular. Embora sejam freqüentemente maiores que 2 cm e podendo invadir a muscular própria, usualmente se comportam de maneira benigna, sendo extremamente raras as metástases. A maioria destes tumores é classificada como benigna.²

Os TNE duodenais produtores de serotonina, calcitonina ou polipeptídeo pancreático (PP) são extremamente raros. A síndrome carcinóide ocorre excepcionalmente. A maioria destas neoplasias é classificada como benigna.

Igualmente raros são os neoplasmas neuroendócrinos pouco diferenciados. Histologicamente eles representam carcinomas indiferenciados com células pequenas ou de tamanho intermediário. A natureza neuroendócrina destas lesões, altamente malignas, é revelada somente pela sua positividade para marcadores neuroendócrinos. Usualmente originam-se na região ampolar, apresentando-se com quadro clínico de icterícia obstrutiva.

Tumores Pancreáticos

Os TNE pancreáticos são neoplasias incomuns, de crescimento lento e com potencial maligno. São descritos cinco tipos de síndromes associados aos TNE do pâncreas: Hipoglicêmica ou do insulinooma, Zollinger-Ellison ou do gastrinoma, Verner-Morrison ou WDHA (Watery Diarrhoea Hypokalaemia e Achlorhydria), glucagonoma e somatostatinooma. Estes tumores têm elevada incidência nos pacientes com MEN-1. Aproximadamente um terço dos TNE pancreáticos não produz qualquer sintoma relacionado à produção de hormônios e é denominado não-funcionante. O critério de malignidade é definido em função da disseminação local ou metastática comprovada cirúrgica ou radiologicamente.

Os pacientes com insulinooma geralmente apresentam-se com os sintomas clássicos da superprodução de insulina pelas células betapancreáticas (Tríade de Whipple): manifestações secundárias a hipoglicemia no jejum (incluindo mani-

festações neuropsiquiátricas), níveis de glicose inferiores a 50 mg/dl e reversão dos sintomas com a administração de glicose. A ressecção cirúrgica é usualmente curativa em grande parte dos pacientes. A maioria das lesões (85% a 90%) é benigna. Os tumores múltiplos normalmente estão associados com MEN-1. Somente 10% dos casos são malignos, e a maioria destes tem mais de 2,5 cm de diâmetro.^{18,19}

Os gastrinomas são diagnosticados em pacientes com doença péptica crônica associada a altos níveis séricos de gastrina no jejum (> 100 pg./ml) e resposta positiva ao teste estimulatório com secretina. O sintoma mais comum é a dor abdominal relacionada com a doença ulcerosa péptica, observada em 70% a 85% dos pacientes. A úlcera geralmente localiza-se no bulbo duodenal, mas pode ocorrer em locais incomuns, como na região pós-bulbar ou jejuno. Cerca de 60% dos gastrinomas são malignos e 50% dos pacientes apresentam metástases no momento do diagnóstico.

Pacientes com vipomas sofrem de diarreia secretora profusa ("cólera pancreática"), hipocalcemia e têm elevados níveis séricos de PIV (peptídeo intestinal vasoativo) > 250 pg/ml. Setenta e cinco por cento destas lesões são encontradas no corpo e cauda pancreáticos, variando de 2 a 6 cm de diâmetro e predominantemente solitárias. Cinquenta por cento dos vipomas apresentam comportamento maligno com metástases hepáticas e linfonodais.

Os elevados níveis de glucagon (>500 pg/ml), derivado das células alfa pancreáticas, associados ao glucagonoma, se manifestam na sua forma clássica através da tríade dermatite necrolítica migratória, diabetes e perda de peso. A maioria das neoplasias encontra-se no corpo e cauda do pâncreas, com diagnóstico geralmente tardio e com lesões de grandes proporções (maior de 5 cm), geralmente únicas. Sessenta e oitenta por cento dos tumores são malignos e 50% destes são metastáticos quando diagnosticados.

Os somatostatínomas representam os TNE mais raros do pâncreas, com menos de cinquenta casos na literatura. O excesso de somatostatina derivada das células deltapancreáticas tem efeitos inibitórios difusos sobre os hormônios do trato gastrointestinal com diminuição de motilidade, do fluxo biliar e dos produtos endócrinos e exócrinos do pâncreas. Setenta por cento das lesões encontram-se na glândula pancreática, sendo 75% destas cefálicas, solitárias e malignas, com metástases hepáticas em até 85% dos pacientes no diagnóstico.

Os TNE não-funcionantes do pâncreas produzem sintomas relacionados às massas tumorais (compressão, infiltração). A ausência de sintomas relacionados a hormônios específicos e a demonstração histológica de um tumor de ilhotas pancreáticas com fixação positiva para enolase ou cromogranina confirmam o diagnóstico.¹⁹

Eriksson^{18,19} relatou uma série de 84 pacientes diagnosticados e tratados por seu grupo. Destes, 22 (26%) estavam associados a MEN-1. Os gastrinomas representaram, da totalidade, 30% (25 pacientes), sendo os insulinomas por 23

pacientes (27%). Os TNE não-funcionantes ocuparam a terceira posição com vinte pacientes (24%). Os locais mais comuns dos tumores primários foram: cauda – 49% (41/84), e cabeça – 38% (32/84). Quanto às lesões malignas, 14 insulinomas (61%), 15 gastrinomas (60%) e 14 TNE não-funcionantes (70%) apresentavam comportamento maligno. Os demais tumores relatados (14 vipomas, um somatostatíno e um glucagonoma) apresentavam critérios de malignidade. O fígado foi o alvo metastático em 51 destas 59 lesões malignas (86%), enquanto os linfonodos abdominais estavam comprometidos em 37 destes pacientes (63%). Em 11 (19%) casos houve extenso crescimento local com envolvimento de órgãos adjacentes.

Tumores Jejuno-Ileais

Os TNE jejuno-ileais representam 20%-30% de todas as neoplasias neuroendócrinas do intestino. São compostos por células enterocromafins produtoras de substância P e serotonina, sendo esta porção do intestino a maior reserva corporal de serotonina.¹ Ocorrem preferencialmente no íleo terminal. Macroscopicamente são nodulares, de cor amarelo-cinza, submucosos com protrusão para o lúmen. São descritos nas necropsias como pequenos nódulos (até 1 cm) e sem metástases. Em séries cirúrgicas, que incluem os casos sintomáticos, os tumores são maiores que 1 cm e invadem o mesentério, angulando e distorcendo a parede intestinal. Esta deformidade é causada pela reação desmoplásica induzida pelo tumor.³ Neoplasias maiores que 2 cm são, na sua maioria, malignas, apresentando-se com metástases regionais no momento do diagnóstico. Em até 40% dos casos há múltiplos tumores. Aproximadamente 20% das lesões malignas estão associadas com síndrome carcinóide, implicando a presença de metástases hepáticas. Os blastomas maiores que 2 cm, que se estendem além da submucosa, angioinvasivos e que apresentam a síndrome carcinóide, são classificados como neoplasias malignas de baixo grau.⁸

Tumores Apendiculares

Aproximadamente 40%-50% dos TNE intestinais encontram-se no apêndice cecal. A maioria, como no jejuno-íleo, é composta por células produtoras de serotonina e substância P. Há predominância da localização (70%) na ponta do apêndice cecal e raramente são maiores que 2 cm. Estes tumores parecem derivar de complexos neuroendócrinos subepiteliais. Manifestam-se com clínica de apendicite aguda ou são achados ocasionais em apendicectomias incidentais. Apresentam, em geral, um bom prognóstico. A frequência relatada de metástases varia de zero a 75% dos casos. Os tumores metastáticos usualmente são maiores que 2 cm e invadem o mesoapêndice, sendo este critério também preditivo de metástases em lesões menores que 2 cm. A síndrome carcinóide é raramente observada em TNE apendiculares. Quando manifesta, usualmente indica a presença de disseminação tumoral, predominantemente hepática e retroperitoneal.⁸

Tumores Colorretais

Existem três tipos de TNE colorretais: de células L produtoras de glicentina, de células enterocromafins produtoras de serotonina e substância P e carcinomas pouco diferenciados. Os de células L geralmente ocorrem no reto e representam aproximadamente 10% de todos os TNE do intestino. Macroscopicamente formam pequenos nódulos (menores que 1 cm), solitários, submucosos e móveis. O tamanho é o fator prognóstico mais importante para estas neoplasias, e a presença de invasão da muscular própria também tem sido considerada como índice da agressividade tumoral.

Os TNE compostos por células enterocromafins produtoras de serotonina e substância P são raros no reto, mas representam o tipo mais freqüente no cólon, principalmente no ceco. São usualmente maiores que os tumores retais. Os blastomas maiores que 2 cm têm grande chance de metastatização regional.

Carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados se apresentam como tumores volumosos e de crescimento rápido. Sua distribuição lembra a do adenocarcinoma habitual. Suas células são de tamanho pequeno a intermediário, distribuídas em grupos sólidos com extensa necrose e se coram intensamente para marcadores neuroendócrinos citosólicos e antígenos epiteliais. Não há qualquer síndrome clínica relacionada descrita. O prognóstico é ruim e a maioria dos pacientes evolui para o óbito devido às metástases difusas em poucos meses (média cinco meses).⁸

IMUNOCITOQUÍMICA

Desde as observações de Masson, em 1914,⁵ a característica afinidade pela prata dos TNE clássicos tem sido usada para sua identificação. As técnicas de imunocitoquímica refinaram o diagnóstico histológico e a classificação dos TNE.¹² A detecção de marcadores para células neuroendócrinas e seus tumores (enolase neuroespecífica, cromograninas e sinaptofisina) permite a diferenciação dos neoplasmas endócrinos dos não-endócrinos.^{1,5,10,12} Os oncogenes c-myc, bcl-2, c-erb B2 e c-jun estão freqüentemente expressos nos TNE, o que pode representar sua participação nos eventos patogênicos como geração, transformação maligna e progressão destas neoplasias.¹⁴

Waldun,²¹ em estudo de 41 pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico, identificou, através de estudos imunocitoquímicos, cinco pacientes (12%) com neoplasias neuroendócrinas. Atualmente, em função do pequeno tempo de seguimento, ignora-se se os carcinomas com diferenciação neuroendócrina têm prognóstico diferente dos carcinomas "puros".

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Com a introdução de técnicas de radioimunoensaio para vários peptídeos hormonais na década de 60, os esforços para

o diagnóstico dos TNE aumentaram. Durante as décadas seguintes, radioimunoensaios mais específicos foram desenvolvidos para vários hormônios. Atualmente, o marcador bioquímico mais importante para a avaliação dos TNE é a análise da cromogranina A. Entre 80% e 100% dos pacientes com TNE apresentam níveis elevados de cromogranina A.¹²

O ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) urinário, um produto do metabolismo da serotonina, é ainda um importante marcador para TNE do intestino médio. As taquicininas, como o neuropeptídeo K e substância P também estão elevadas nos TNE do intestino médio.¹² O 5-HIAA é utilizado para monitorar o tratamento dos pacientes com TNE do intestino médio, uma vez que existe uma forte correlação entre os níveis elevados deste e os sintomas da síndrome carcinóide.⁷ Acredita-se que os níveis plasmáticos de cromogranina A refletem o tamanho tumoral. A combinação destes marcadores (cromogranina A e 5-HIAA) pode ser uma opção para diagnosticar e monitorar os TNE. Altos níveis destes marcadores (especialmente a cromogranina A maior que 5000 µg/L) estão associados a menor sobrevida.⁷

Em alguns pacientes, o diagnóstico bioquímico pode não ser tão claro e, para estas situações, foram desenvolvidos testes estimulatórios. O teste da estimulação da gastrina pela secretina em pacientes com suspeita de SZE é positiva em 80% dos casos. Também útil é a utilização de pentagastrina para provocar um "flush" em pacientes com TNE do intestino médio que apresentam baixa freqüência de "flushes" espontâneos, associado à dosagem do neuropeptídeo K.^{12,20}

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética e a ecografia abdominal são os métodos diagnósticos freqüentemente utilizados para a localização dos TNE gastrointestinais.^{9,11} As neoplasias localizadas no trato digestivo superior podem ser visualizadas pela endoscopia digestiva alta, enquanto os tumores colorretais e alguns do íleo distal podem ser encontrados pela colonoscopia. Aproximadamente um terço dos pacientes com TNE do intestino médio apresenta obstrução intestinal, e um exame radiológico contrastado gastrointestinal pode ser útil.¹²

A arteriografia visceral seletiva e o cateterismo percutâneo transepático da veia porta tem se mostrado como exame de boa acurácia na identificação dos blastomas duodeno-pancreáticos. A cintilografia para receptores de somatostatina tem se mostrado importante na localização dos TNE, uma vez que 80% destes tumores apresentam receptores para somatostatina.^{9,11} O limite de detecção está em torno de 0,5 cm, mas, além de fornecer a localização, este método também informa sobre o status dos receptores para somatostatina, informação proveitosa para a terapêutica destas neoplasias. É um processo de investigação do corpo inteiro e, portanto, fornece um melhor estadiamento tumoral do que as técnicas convencionais.^{12,15}

A ecografia transoperatória pode auxiliar na identificação de lesões que passaram sem diagnóstico topográfico pré-operatório. A eco-endoscopia surgiu recentemente e o seu potencial neste tipo de situação ainda não foi completamente definido. Entretanto, ela pode demonstrar pequenos tumores (2-3 mm) localizados no esôfago, estômago e duodeno e auxiliar no seu estadiamento.

TRATAMENTO

Considerações acerca do tratamento dos TNE gastrointestinais sempre incluem a possibilidade de cirurgia. A remoção da doença local e/ou regional com linfadenectomia pode curar alguns pacientes, mas, mesmo quando a cirurgia radical não pode ser realizada, os procedimentos de citorredução e "bypass" devem ser considerados e podem ser realizados em qualquer momento durante o curso do tratamento.^{8,9} Atualmente os cirurgiões têm uma atitude mais ativa e, em geral, ressecções mais amplas têm sido realizadas, ao contrário do que era feito há dez anos.

Atualmente discute-se sobre os tumores produtores de gastrina, particularmente em associação com MEN-1, com múltiplas lesões primárias. A razão para uma conduta mais conservadora é o fato dos sintomas clínicos poderem ser controlados facilmente com bloqueadores da bomba de prótons e bloqueadores H₂. Entretanto, os gastrinomas sempre têm um potencial maligno e a ressecção é sempre indicada quando possível. Um pré-requisito para a cirurgia é sempre uma localização adequada, que hoje inclui, também, ecografia transoperatória.

A radioterapia não tem sido bem sucedida no tratamento dos TNE metastáticos, exceto para o manejo sintomático de metástases ósseas, cutâneas e cerebrais. Alguns tumores têm sido tratados com iodo radioativo ligado a MIBG (meta-iodo-benzil-guanidina) com razoável sucesso, particularmente em neoplasias com altas taxas de captação.¹⁵ Mais recentemente tem-se tentado o tratamento com elevadas doses de In 111-Octreotide, mas os resultados ainda estão sendo analisados e aguardam publicação.¹²

O tratamento farmacológico dos TNE gastrointestinais inclui quimioterapia (QT), análogos da somatostatina (AS) e alfa-interferons. Muitos pacientes apresentam doença metastática avançada no momento do diagnóstico, quando a cirurgia não mais pode ser curativa, sendo este tipo de abordagem então indicada. Os TNE anaplásicos podem se beneficiar do tratamento combinado de cisplatina e etoposide. Nenhuma resposta objetiva foi observada em pacientes com TNE clássicos (carci-

nóides), mas respostas de até 67% dos tumores anaplásicos são descritas.¹² Esta combinação parece promissora para TNE mais agressivos, porém precisa de avaliação mais aprofundada. Os paraefeitos são consideráveis.⁹

A observação de que a somatostatina inibe a secreção de vários peptídeos hormonais tem estimulado interesse no seu uso como agente antiproliferativo. Esta droga natural tem meia-vida de dois minutos e não tem aplicação clínica. Foram desenvolvidos, então, análogos com meia-vida de duas a três horas, com administração subcutânea. Os análogos clinicamente disponíveis incluem octreotide, lanreotide e RC-160 e todos se ligam ao receptores tipo dois e cinco da somatostatina, mas o efeito antiproliferativo parece ser devido à estimulação do subtipo dois. O octreotide (Sandostatin®) tem sido o mais freqüentemente utilizado, mostrando respostas bioquímicas variando de 30% a 70% e diminuição objetiva da massa tumoral em menos de 10%. Ele produziu melhora subjetiva em mais de 70% dos pacientes em doses de 150-300 µg/dia, sendo bem tolerado, com poucos paraefeitos como: disfunção vesicular, colelitíase e alguns casos isolados de hipocalcemia. Debas²⁰ recomenda a colecistectomia profilática durante a exploração cirúrgica inicial em pacientes cuja perspectiva terapêutica inclua o uso do octreotide por longos períodos. O tratamento com altas doses pode gerar respostas tumorais mais desejáveis no futuro.¹² O octreotide também é a principal droga no tratamento da crise carcinóide (hipotensão, taquicardia, "flushing"), sendo contra-indicados os agentes α e β adrenérgicos, uma vez que estes podem induzir uma maior secreção de aminas vasodilatadoras pelo tumor.²⁰ Os efeitos inibitórios sobre os hormônios gastrointestinais determinam a utilidade destes análogos no manejo conservador das síndromes clínicas relacionadas aos TNE hiperfuncionantes com excelentes respostas.

O alfa-interferon foi introduzido na terapia dos TNE em 1982 devido às suas propriedades de estimular a função das células natural killer, controlar a secreção hormonal, os sintomas clínicos e o crescimento tumoral. As doses aplicadas têm variado de três a nove milhões de unidades, subcutânea, três a sete vezes por semana. As respostas bioquímicas estão em torno de 51% e a redução da massa tumoral ocorreu em 12%. A duração média da resposta foi de vinte meses. Os paraefeitos incluem fadiga crônica, sintomas gripais nos primeiros três a cinco dias, anemia leve e aumento das enzimas hepáticas em 15% a 20% dos pacientes, sendo estes sintomas dose-dependentes.¹² Recentemente, muitos centros têm iniciado testes com combinações de alfa-interferon e análogos da somatostatina.¹²

ABSTRACT

Nneuroendocrine tumors were previously considered varieties. However, with the new techniques for its recognition, they have been in a identified growing number of cases, making it possible to stratify them in subgroups. The imunocitochemistry

peptide dosage and modern imaging techniques provide essential informations from accurate diagnosis and appropriate treatment. The objective of this review is to discuss the aspects of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract.

Key Words: Neuroendocrine tumors; Gastrointestinal tract; Imunocitochemistry; Cintilography.

REFERÊNCIAS

1. Ahlman H, Nilsson O, Wängberg B, Dahlström A – Neuroendocrine insights from the laboratory to the clinic. *Am J Surg* 1996;172: 61-7.
2. Akerström G – Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *World Surg* 1996;20:173-82
3. Bax NDS, Woods HF, Batchelor A, Jennings M – Clinical manifestations of carcinoid disease. *World J Surg* 1996;20:142-6.
4. Bordi C – Endocrine tumors of the stomach. *Path Res Pract* 1995; 191: 373-80.
5. Creutzfeldt W – Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996;20:126-31.
6. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al – Gastric carcinoid tumors: The biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:338-52.
7. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al – Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8:685-90.
8. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E – Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine tumors and related lesions. *World J Surg* 1996;20:132-141.
9. Memon MA – Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1101-17.
10. Modlin IM, Gilligan CJ, Lawton GP, et al – Gastric carcinoids: The Yale Experience. *Arch Surg* 1995;130: 250-6.
11. Modlin IM, Tang LH – Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112:583-90.
12. Öberg K – Neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Ann Oncol* 1996; 7:453-63.
13. Rindi G – Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behaviour. *World J Surg* 1996;20:168-72.
14. Wang DG – Oncogene expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1997;80:668-75.
15. Critchley M – Octreotide scanning for carcinoid tumours. *Postgrad Med J* 1997;73:399-402.
16. Craig SR – Primary small-cell cancer of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:284-8.
17. Macedo JLS – Small cell carcinoma of the esophagus. *Rev Col Bras Cir* 1997;24:270-2.
18. Eriksson B – Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Int Med* 1990;228:103-13.
19. Eriksson B – Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990; 65:1.883-90.
20. Debas HT – Neuroendocrine gut neoplasms. Important lessons from uncommon tumors. *Arch Surg* 1994;129:965-72.
21. Waldum HL – Neuroendocrine differentiation in human gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:435-44.
22. Souza HP – Carcinoma de pequenas células do esôfago. *Rev Col Bras Cir* 1998;25:290-92.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr Hamilton Petry de Souza
Rua Antonio Parreiras, 145 Apto 401
90450-050 – Porto Alegre – RS
Email: hpetry@conex.com.br