

Tumores Neuroendócrinos Gástricos: Revisão de tema e relatos de caso

Felipe Paludo Salles, Rodrigo Paludo de Oliveira, Karoline Prado Darroda, Larissa Andrade Correa da Silva, Leticia Janice Bertelli

Introdução

Os tumores neuroendócrinos gástricos são lesões compostas por hiperplasia das células enterocromafin-like. Os padrões histológicos são variados e confirmam-se pela imunohistoquímica, tendo positividade para marcadores como cromogranina A.

Os tumores neuroendócrinos (TNE) gástricos são divididos clinicamente em três tipos:

- Tipo 1: mais comum (80%), ocorre num contexto de gastrite atrófica associada a hipergastrinemia, geralmente múltiplos. Apresentam-se como pequenos nódulos no corpo e limitados à submucosa e mucosa. Geralmente benignos, podendo regredir. As metástases linfonodais são raras, podendo ocorrer em lesões maiores de 2 cm.
- Tipo 2: são raros (5%), geralmente menores que 1,5 cm, multifocais no corpo e associado a síndrome neuroendócrina múltipla (MEN tipo 1) e síndrome de Zollinger Ellison. Há metástase em 30% dos casos, preferencialmente quando lesões maiores de 2 cm e com invasão da muscular própria.
- Tipo 3: segundo mais comum (15%), é esporádico, solitário e sem associação com gastrite atrófica e sem hipergastrinemia. Ocorrem em qualquer local do estômago e, como os demais, as metástases estão relacionadas com o tamanho, presença de invasão angiolinfática e invasão da muscular própria.

	TIPO 1	TIPO 2	TIPO 3
Porcentagem	70-85	5-10	15-25
Tamanho	<1 cm, múltiplos	<1-2 cm, múltiplos	2 a 5 cm, único
Localização	Fundo	Fundo	Antro ou fundo
Idade	63	50	55
Sexo	Feminino > masculino	Feminino = masculino	Masculino > feminino
Patologias associadas	Gastrite crônica atrófica, anemia perniciososa	Zollinger Ellison, MEN-1	Esporádico
Gastrina sérica	Elevada	Elevada	Normal
Ph do suco gástrico	Elevado	Baixo	Normal
Metástases (%)	2-5	10-30%	>50
Prognóstico	Bom	Na maioria das vezes, bom	Pobre

A nova classificação histológica dos TNE gástricos, da Organização Mundial de Saúde, é feita através da contagem mitótica em campos de grande aumento (10 HPF) e pelo índice de Ki67, sendo assim divididos em:

- Grau I (bem diferenciado, cerca de 90%): Ki67 ≤ 2% e < 2 mitoses/10 campos de maior aumento;
- Grau II (bem diferenciado): Ki67 de 3 a 20% e 2 a 20 mitoses/10 cma;
- Grau III (pouco diferenciado): Ki67 > 20% e mitose > 20/10 cma.³

Quanto a conduta, deve-se considerar a classificação clínica, o grau histológico, o grau de invasão, o número de lesões, o tamanho do tumor e a presença de invasão angiolinfática ou de metástases.

Nos tumores do tipo 1 e 2, nos casos em que há menos de 5 pólipos e o maior deles for inferior a 1 cm é recomendado ressecção endoscópica, se não houver invasão da camada muscular própria (quando diagnosticado por ecoendoscopia antes da ressecção). O acompanhamento é feito com endoscopia digestiva alta anualmente. Quando houver mais de seis lesões ou margens comprometidas da ressecção endoscópica, a ressecção cirúrgica local está indicada (gastrectomia subtotal).

Fatores de risco para doença metastática:

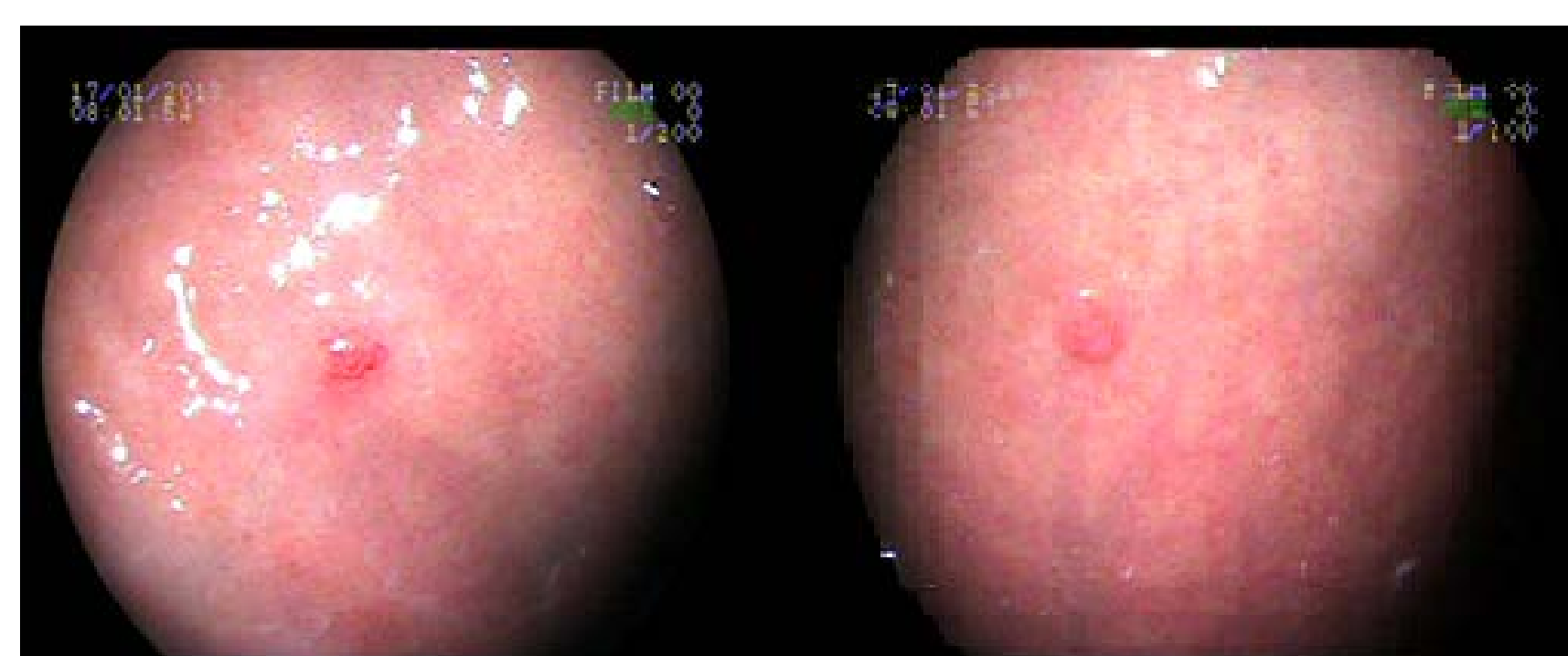
- Invasão da muscular própria
- Invasão angiolinfática
- Classificação histológica grau III (pouco diferenciado)

Tumores neuroendócrinos que apresentam qualquer fator de risco para metástase ou classificados clinicamente como tipo 3, está indicada a gastrectomia com linfadenectomia.¹

Nos casos de metástases, há opções como técnicas de radiologia intervencionista, radioterapia para disseminação óssea sintomática e quimioterapia em doença metastática irrecorrível.¹

Casos Clínicos

Caso 1: feminina, 32 anos, com hipotireoidismo e depressão, refere pirose e epigastralgia diariamente, sem sinais de alarme. Na EDA, evidenciaram-se pólipos em corpo gástrico e gastrite antral erosiva plana moderada, foram feitas polipectomias. À biópsia e imunohistoquímica, constatou-se tumor neuroendócrino (cromogranina positivo), Grau I (Ki67 < 2%), apresentando também atrofia, metaplasia intestinal e padrão morfológico sugerindo gastrite autoimune. Exame laboratorial demonstrou hipergastrinemia, anti-célula parietal positivo e deficiência de vitamina B12. A conduta feita foi reposição de vitamina B12 e orientações quanto ao quadro e seguimento endoscópico.



CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA: Tipo 1

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA: Grau I

Caso 2: masculino, 33 anos, com queixa de dispepsia intermitente há 10 meses, tem hipotireoidismo. É irmão da paciente do caso 1. EDA evidenciou pangastrite enantematosa leve e pólipos gástricos. À biópsia e imunohistoquímica, constatou-se tumor neuroendócrino (cromogranina positivo), Grau II (Ki67 7%), invadindo submucosa e com margem profunda comprometida. Apresentando também atrofia, metaplasia intestinal e padrão morfológico sugerindo gastrite autoimune. Devido as margens de ressecção comprometidas e grau histológico um pouco mais agressivo foi indicado o tratamento cirúrgico do qual o paciente se recusou em fazer e perdeu o acompanhamento.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA: Tipo 1

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA: Grau II



Caso 3: feminina, 37 anos, com queixa de epigastralgia, Endoscopia evidenciando pólipos em corpo gástrico sendo um com cerca de 10mm, sendo este ressecado por mucosectomia. Diagnóstico histológico e imunohistoquímico compatível com tumor neuroendócrino, invasor da submucosa e margens cirúrgicas comprometidas, associado a gastrite atrófica. Laboratório com hipergastrinemia e investigação de metástase a distância negativa. Paciente submetida a gastrectomia parcial devido margens cirúrgicas comprometidas.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA: Tipo 1

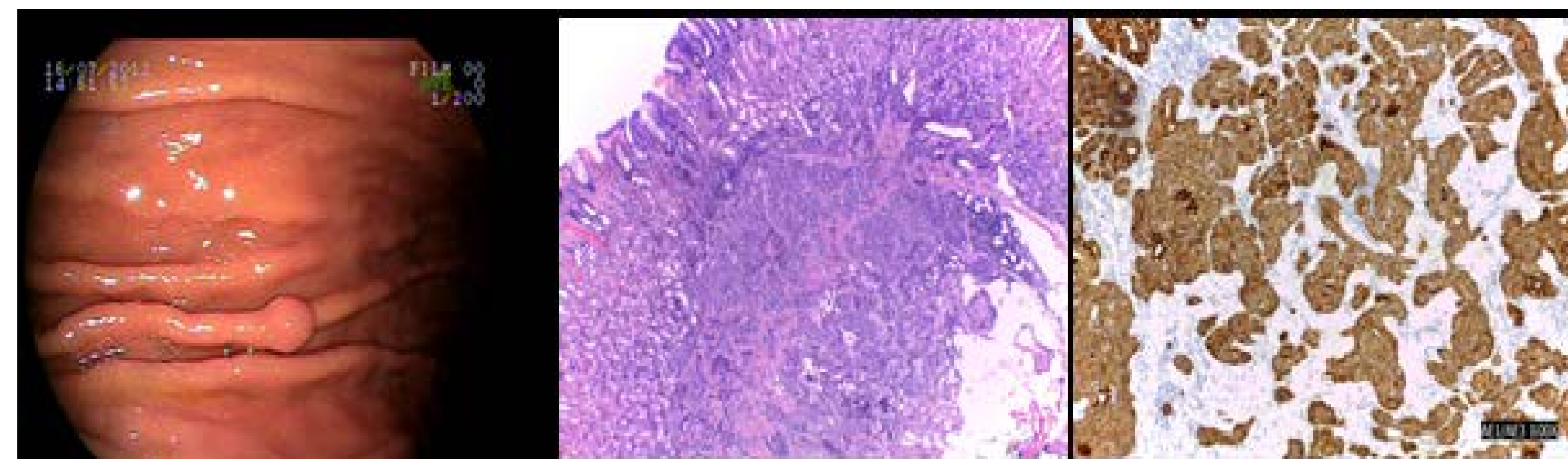
CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA: Grau I



Caso 4: feminina, 60 anos, HAS prévia, tendo como queixa principal pirose. EDA apresentando 2 pólipos gástricos na grande curvatura sendo o maior com cerca de 8mm. À biópsia e imunohistoquímica, constatou-se pólipo hiperplásico e o outro como tumor neuroendócrino (cromogranina positivo), Grau I (Ki67 < 2%), sem invasão angiolinfática, com margem profunda comprometida, sem atrofia associada. Solicitado tomografia de abdome e gastrina sérica. Paciente não retornou e o seguimento do caso foi perdido.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA: não foi possível determinar

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA: Grau I



Discussão

- Os pacientes dos casos 1 e 2 possuem hipotireoidismo e atrofia gástrica, sendo por um com gastrite autoimune confirmada, mostrando a relação que pode existir entre as doenças autoimunes
- Os pacientes dos casos 1 e 2 são irmãos sugerindo a associados do tumor neuroendócrino com fatores genéticos ou com doenças autoimunes que levam a atrofia da mucosa gástrica
- Os pacientes dos caso 2 e 3 apresentaram margem cirúrgica comprometida após a ressecção endoscópica tendo sido indicada complementação cirúrgica das lesões.
- O paciente do caso 4 apresentava lesão única não associada a gastrite atrófica o que poderia sugerir a classificação clínica como tipo 3. Fala contra este hipótese o pequeno tamanho da lesão.

Conclusão

- Apesar de ser uma neoplasia rara, tem-se demonstrado um aumento progressivo da incidência dos tumores neuroendócrinos gástricos e representam atualmente cerca de 10% de todos os TNE gastrointestinais
- Constituem um espectro de neoplasias com características clínico-patológicas, mecanismo patogênico e prognóstico diferentes do adenocarcinoma
- O conhecimento deste complexo tema com suas classificações e apresentações é de fundamental importância para a condução adequada de tumores desta linhagem

Bibliografia

Dal Pizzol AC, Linhares E, Gonçalves R, Ramos C. Tumores Neuroendócrinos do Estômago: Série de Casos. Revista Brasileira de Cancerologia 2010; 56(4):453-461, Outubro 2010.

Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours 2010. p. 53-57.

College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Stomach. Based on AJCC/UICC TNM, 7th Edition.

Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Frascati Consensus Conference; European neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/ carcinomas. Neuroendocrinology 2006;84:158-64.