



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

UFRJ

MARIANA MARTINS DE MELLO PAULA

TUMOR NEUROENDÓCRINO ESOFAGIANO: Um relato de caso raro.

Rio de Janeiro

2024

Mariana Martins de Mello Paula

TUMOR NEUROENDÓCRINO ESOFAGIANO: Um relato de caso raro.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Antônio Pereira Peixoto.

Rio de Janeiro

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariana Martins de Mello Paula

TUMOR NEUROENDÓCRINO ESOFAGIANO: Um raro relato de caso.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Gastroenterologia.

Aprovada em:

Eduardo Antônio Pereira Peixoto
Serviço de Gastroenterologia - UFRJ/HUCFF

Carolina Passos Telles Taveira Martins
Serviço de Gastroenterologia – UFRJ/HUCFF

Isabel Fonseca Santos
Serviço de Gastroenterologia - UFRJ/HUCFF

Márcia Ferreira Pinto
Serviço de Gastroenterologia - UFRJ/HUCFF

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo apoio e aos meus preceptores e pacientes pelos ensinamentos durante minha jornada acadêmica.

RESUMO

O tumor neuroendócrino esofágico (TNE-e) possui prevalência de 4,9% entre os tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal (TNE-TGI), sendo considerado um tumor raro. O TNE-e apresenta um comportamento agressivo e uma rápida disseminação, tornando o seu diagnóstico precoce fundamental para o manejo adequado da doença. A suspeita clínica de TNE-e pode ser desafiadora devido à ausência de um quadro clínico específico. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar uma variedade de sintomas, sendo a disfagia o principal, seguido por dor torácica, perda de peso, odinofagia e sangramentos digestivos. O principal exame utilizado para o seu diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, a qual permite a visualização da lesão tumoral e a coleta de material para análise histopatológica. Endoscopicamente, o TNE-e caracteriza-se por ser, em geral, uma lesão polipóide única, mais frequentemente encontrada em esôfago distal. Uma vez realizado o diagnóstico, é imperativo o acompanhamento oncológico para início do tratamento específico para a doença.

Palavras-chave: Tumor Esofágiano; Tumor Neuroendócrino; Endoscopia Digestiva Alta

ABSTRACT

Esophageal neuroendocrine tumor (NET-e) is considered the rarest gastrointestinal tract neuroendocrine tumor (NET-TGI), with a prevalence of 4.9% amongst the NET-TGI, varying according to the geographic region. NET-e has an aggressive behavior and fast dissemination, so, early diagnosis is very important. Diagnosis can be a challenge because there are no specific symptoms. Patients may either be asymptomatic or they may present a range of symptoms, like dysphagia, chest pain, weight loss, odynophagia and digestive bleeding. Upper gastrointestinal endoscopy is a diagnostic tool that allows visualization of the tumor and obtainance of material for histopathological analysis. NET-e is characterized by a single polypoid lesion in the distal esophagus. Once diagnosed, it is important to follow up with an oncologist to initiate specific treatment.

Keywords: Esophageal Tumor; Neuroendocrine Tumor; Upper Digestive Endoscopy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Tomografia de tórax com contraste com presença de massa tumoral esofágiana (seta amarela) e linfonodo paraesofágiano aumentado de 1,2 x 1,0 cm (seta azul).	13
Figura 2	Endoscopia digestiva alta pós quimioterapia	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Laboratória de admissão do paciente	12
----------	-------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma de células escamosas
EDA	Endoscopia digestiva alta
OMS	Organização Mundial da Saúde
TNE	Tumor neuroendócrino
TNE-e	Tumores neuroendócrinos de esôfago
TNE-TGI	Tumores neuroendócrino do trato gastrointestinal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. RELATO DE CASO.....	12
3. DISCUSSÃO.....	15
4. CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

INTRODUÇÃO

O tumor esofágico é a oitava neoplasia mais comum no mundo, apresentando uma alta taxa de mortalidade e, geralmente, um prognóstico desfavorável⁸. Os tipos histológicos mais prevalentes incluem o carcinoma de células escamosas (CEC) e o adenocarcinoma^{2,7}.

O CEC é o tipo histológico mais comum globalmente, com uma incidência significativamente aumentada em pacientes com histórico de etilismo e tabagismo, acometendo predominantemente o esôfago médio e superior. Em contrapartida, o adenocarcinoma é o tipo mais frequente no ocidente, sendo a doença do refluxo gastroesofágico o principal fator de risco associado. Assim, este tipo de tumor geralmente afeta o esôfago distal e a junção esofagogástrica^{7,10}.

Além desses, existem outros tipos histológicos de neoplasias esofágicas que apresentam baixa incidência na população geral, incluindo melanoma, linfoma e tumor neuroendócrino (TNE)⁷.

Os tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal (TNE-TGI) são considerados neoplasias raras, geralmente de curso indolente e benigno⁶. O TNE-e é o mais raro entre esses, com uma prevalência que varia de 0,4% a 4,5% na população em geral, e uma incidência que é influenciada por fatores geográficos, podendo representar 2,8% das neoplasias esofágicas no ocidente e 5,9% entre pacientes chineses³.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, preto, 74 anos, casado, natural de Alagoas e residente de Nova Iguaçu - RJ, tabagista (60 maços-ano) e etilista. Não relatava comorbidades e negava uso contínuo de medicamento.

Encaminhado para consulta ambulatorial em hospital quaternário para investigação de quadro de perda ponderal de 10 kg em 3 meses. Além disso, apresentava disfagia de condução para alimentos sólidos, dor torácica em aperto durante as refeições e regurgitação de conteúdo espumoso diariamente. Os sintomas iniciaram-se 3 meses antes da admissão, com piora importante no último mês.

Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, hipocorado, desidratado, normotenso, com desorientação temporo-espacial e com sarcopenia importante, pesando 50kg. Ausculta cardiopulmonar evidenciava apenas roncos esparsos como alteração. O abdome era escavado, com ruídos hidroáreos presentes, sem dor à palpação e sem massas palpáveis.

Analizando o quadro clínico, foi optado pela internação hospitalar para melhor elucidação diagnóstica. Exames laboratoriais da admissão evidenciaram hipernatremia, função renal preservada, anemia normocítica e normocrômica com cinética de ferro normal e ausência de leucocitose.

Tabela 1: Exames iniciais do paciente.

Hb 10,4	Hct 39	VCM 89	HCM 30
Leuco 9000	Plaq 234mil	Na 150	K 3,5
Ureia 34	Creat 0,6	Fe 60	IST 14%
Ferritina 98	T4L 1,0	TSH 0,8	Alb 3,1
BT 0,9			

Realizada hidratação venosa por dois dias para melhorar o quadro de desidratação. Em seguida, foi solicitada EDA para avaliação da

disfagia. Notava-se lesão tumoral vegetante e estenosante em esôfago médio, de aspecto necrotizante que impedia a passagem do aparelho de endoscopia com calibre de 9,8 mm. Feitas biópsias da lesão e passagem de sonda nasoenteral, com auxílio de radioscoopia, para nutrição.

A investigação seguiu com realização de tomografia computadorizada para estadiamento neoplásico, que mostrou lesão infiltrativa e estenosante em esôfago médio e distal com 11 cm de comprimento além de linfonodo paraesofágiano de tamanho limítrofe, sem evidência de metástases à distância.

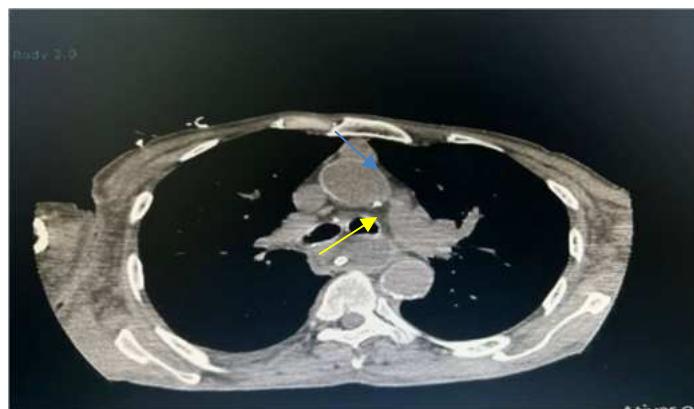


Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax com contraste com presença de massa tumoral esofágica (seta amarela) e linfonodo paraesofágico aumentado de 1,2 x 1,0 cm (seta azul).

Fonte: imagem cedida pelo serviço de Radiologia HUCFF/RJ.

O resultado histopatológico das biópsias por endoscopia revelou carcinoma neuroendócrino de alto grau, tipo pequenas células com componentes de grandes células. A imuno-histoquímica mostrou cromogranina e sinaptofisina positivos, Ki-67 maior que 90% das células e CD 50 positivo, perfil compatível com neoplasia primária do esôfago.

Optado por confecção de gastrostomia por radiologia intervencionista para obtenção de via alimentar definitiva. Realizou, então, a primeira sessão de quimioterapia sistêmica ainda na internação hospitalar, com associação de cisplatina e irinotecano. Devido à boa tolerância, recebeu alta para seguir tratamento ambulatorial com o serviço de oncologia.

Após 8 meses de tratamento, foi realizada nova endoscopia digestiva alta para seguimento, a qual não evidenciou lesão tumoral em esôfago. Observada presença de retração cicatricial em esôfago médio e distal, com fácil progressão do aparelho, o que permitiu retorno de nutrição por via oral. Atualmente o paciente segue em atendimento com o serviço de oncologia, sem uso de quimioterapia, com programação de novos exames para acompanhamento.



Figura 2 – Endoscopia Digestiva Alta pós tratamento com Quimioterapia.

Fonte: imagem cedida pelo serviço de Gastroenterologia HUCFF/RJ

DISCUSSÃO

O TNE-e é um tipo raro de câncer, sendo responsável por 0,5-2% de todas as neoplasias do esôfago⁸. Acomete mais homens do que mulheres, em geral numa faixa etária de 60 a 70 anos. Sua incidência é pouco conhecida, mas acredita-se que varia com a geografia, acometendo até 5,9% dos chineses com neoplasia de esôfago e até 2,8% deste grupo no ocidente^{1,6}.

Embora represente fração pequena dos tumores esofágicos, sua importância clínica não pode ser subestimada, por ser um dos tumores do sistema gastrointestinal com pior prognóstico, com sobrevida de aproximadamente 6 a 8 meses. Logo, seu diagnóstico precoce é fundamental¹.

Subdivide-se em três tipos histológicos: células grandes, células pequenas ou mista. Desses, o carcinoma de células grandes é o de pior prognóstico, quando comparado aos outros subtipos⁴.

O TNE-e tem como fatores de risco principais o tabagismo e o etilismo. Baseado em alguns estudos, apresenta alguma relação com doença do refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett. Além disso, há relatos de seu diagnóstico em pacientes portadores de Von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa^{5,6}.

A sintomatologia é inespecífica, desencadeada pela obstrução do esôfago. A disfagia de condução é o sintoma principal, seguido por anorexia, perda de peso e dor torácica. Uma minoria de pacientes é assintomática^{7,8}. Os sintomas podem estar associados também às metástases tumorais, geralmente nos linfonodos, fígado, pulmões e ossos^{1,4}.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é a ferramenta mais importante para o diagnóstico, por permitir avaliar a lesão e coletar material para análise histopatológica^{2,3}. Geralmente, apresenta-se como lesão polipoide única com superfície lisa e pálida, localizada no esôfago, variando entre 0,5 – 4 cm¹.

As avaliações histopatológica e imuno-histoquímica assemelham-se com os demais tumores neuroendócrinos⁵. São essenciais para a confirmação do diagnóstico e determinação do grau de diferenciação tumoral, do grau de mitose e do índice de replicação Ki-65, fatores que influenciam no tratamento e no prognóstico⁴.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é recomendada a avaliação da cromogranina A e sinaptofisina, marcadores tumorais mais intimamente relacionados a essa patologia, porque identificam células tumorais neuroendócrinas. No entanto, quando estes últimos não são identificados, também podemos considerar a expressão de CD56 como um marcador positivo^{4,5}.

Devido à raridade desse tipo de tumor, à rapidez da disseminação à distância dessa doença e à baixa sobrevida, não há consenso de esquema para o tratamento específico. No entanto, o estadiamento radiológico pode influenciar no tratamento⁷.

A imagem radiológica desempenha papel importante no manejo, delineando a anatomia e a extensão da doença. Usa-se a tomografia computadorizada contrastada de tórax e abdome para revelar características da lesão, que geralmente se apresenta como uma massa exofítica com realce pelo meio de contraste, com presença de septos internos. Pode-se avaliar ainda linfonodomegalias e invasão mediastinal ou de órgãos adjacentes. A ultrassonografia endoscópica tem papel na avaliação da invasão de parede do órgão e de linfonodos, porém é um método pouco disponível^{1,2}.

O tumor neuroendócrino esofágiano, após estadiado, pode ser dividido em dois grupos: doença limitada, quando confinada ao esôfago com ou sem acomentimento linfonodal, e doença extensa, quando há invasão de órgãos adjacentes ou metástases à distância².

As opções de tratamento são variadas, incluindo abordagens endoscópicas, cirúrgicas ou terapia sistêmica. A escolha da terapia mais adequada deve levar em consideração o perfil clínico do paciente, o

subtipo histológico do tumor e seu estadiamento.

Em pacientes com doença limitada, pode-se avaliar a indicação de esofagectomia, embora esta seja uma cirurgia com alta morbimortalidade, e que, em alguns subtipos, não pode ser considerada terapia curativa de forma isolada. Dessa forma, ciclos de quimioterapia com cisplatina em associação com irinotecano são considerados a primeira linha de tratamento, com melhores respostas em longo prazo, podendo ser associados à radioterapia^{2,9}.

A doença limitada, quando se apresenta como lesão bem diferenciada, menor que 1 cm, sem metástase linfonodal ou à distância, pode, ainda, ser submetida à ressecção endoscópica⁹.

Com relação aos subtipos histológicos, quando diante de tumor de pequenas células, a quimioterapia é o tratamento principal, devido à disseminação rápida e alto risco de recorrência^{9,10}, o que contraindica a cirurgia como terapia isolada. No sarcoma de grandes células, a quimioterapia com ou sem radioterapia é recomendada como tratamento inicial⁹.

Segundo *Lee C. G. et al.*, pacientes com doença disseminada devem ser submetidos à quimioterapia preferencialmente com irinotecano e cisplatina, com sobrevida de cerca de 40% em dois anos.

CONCLUSÃO

Os tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal são incomuns na prática clínica. Entre eles, o mais raro é o de acometimento esofágico, com curso agressivo e de rápida disseminação, conferindo a esse tumor um mau prognóstico.

Os tumores esofágicos neuroendócrinos têm diagnóstico desafiador, por não se apresentarem com sintomatologia específica. Contudo, devem ser lembrados pelas equipes de saúde, já que o diagnóstico correto e precoce pode possibilitar um tratamento adequado, diminuindo a morbimortalidade destes pacientes.

Poucos estudos sobre os tumores neuroendócrinos esofágicos foram realizados, sendo a grande maioria deles relatos de casos. Por isso, nota-se a ausência de algoritmos de estadiamento, tratamento e seguimento da doença. Logo, é de suma importância a realização de mais estudos para a melhoria da assistência e do prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEE C. et al. The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. **BMC Cancer.** v. 14, n. 569, augus. 2014.
2. TUSTUMI F et al. Primary neuroendocrine neoplasm of the esophagus – Report of 14 cases from a single institute and review of the literature. **Arq. Gastroenterol.** v.1, n. 54, mar 2017
3. SCHIZAS D. et al. Neuroendocrine Tumors of the Esophagus: State of the Art in Diagnostic and Therapeutic Management. **J Gastrointest Cancer.** v. 4, n. 48, p. 299-304, dec. 2017.
4. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. **Ann Diagn Pathol.** N. 29, p. 11-16, apr 2017.
5. EGASHIRA A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: Clinicopathological and immunohistochemical features of 14 cases. **Plos One.** v. 3, n. 12, mar 2017.
6. GIANNETTA E. et al. A rare rarity: Neuroendocrine tumor of the esophagus. **Crit Rev Oncol Hematol.** n. 137, p. 92-107, may 2019.
7. SALTZMAN J. R., GIBSON, M. K., GOLDBERG, R. M.. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of esophageal cancer. **UpToDate.** Mar, 2023.
8. GOMES F. et al. Squamous cell esophageal cancer in patient with Barret's esophagus: case report. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v 51, n 1, pag 38-41.
9. MOLLAZADEGAN K, WELIN S, CRONA J. Systemic Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma. **Curr**

Treat Options Oncol. v 8, n 22, pag 68, jun 2020.

10. QUEIROGA RC, PERNANUCO AP. Esophageal Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Revisão de Literatura Câncer de esôfago.** July 2005.