

# ADENOCARCINOMA E CARCINÓIDE GÁSTRICOS

P. CUNHA, J.F. CUNHA, M.O. BURNAY, A. GALHORDAS, R. FERNANDES, F. CALINAS  
Serviço de Gastrenterologia. Serviço de Cirurgia. Hospital Santo António dos Capuchos.  
Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Marta. Lisboa

## RESUMO

Os autores apresentam um caso clínico de adenocarcinoma e carcinóide gástricos síncronos. Discutem o diagnóstico de carcinóide gástrico e a sua associação a adenocarcinoma.

## SUMMARY

### Gastric Carcinoid and Adenocarcinoma

The authors present a case report of synchronous gastric carcinoid and adenocarcinoma. The diagnosis of gastric carcinoid and its association with gastric carcinoma is discussed.

## INTRODUÇÃO

Os carcinóides gástricos foram, até recentemente, considerados como lesões extremamente raras representando menos de 2% dos carcinóides gastrintestinais e menos de 1% de todos os tumores gástricos<sup>1</sup>. Nos últimos anos vários estudos mostraram que eles podem constituir até 10-30% dos tumores carcinóides<sup>2</sup>.

São tumores de crescimento lento, potencialmente malignos, assintomáticos ou manifestando-se por sintomas inespecíficos e raramente provocando a síndrome carcinóide, o que determina que o seu diagnóstico seja considerado, frequentemente, como acidental<sup>2-4</sup>.

A endoscopia digestiva alta com biópsia é o exame mais útil no diagnóstico destes tumores<sup>2</sup>. Macroscopicamente apresentam-se como lesões polipóides no fundo ou corpo gástricos, únicas ou múltiplas, frequentemente de cor amarela<sup>2,5</sup>. A presença de depressão eritematosa

ou ulceração central é considerada característica endoscópica destes tumores<sup>5</sup> tendo a biópsia a este nível maior acuidade diagnóstica.

À semelhança de outros carcinóides, os de localização gástrica podem associar-se a neoplasias endócrinas ou não endócrinas<sup>6,7</sup> sendo no entanto extremamente rara a ocorrência de tumores síncronos no mesmo órgão como o estômago<sup>6,7</sup>.

## CASO CLÍNICO

AMRF, sexo masculino, 49 anos, raça eurocaucasiana, internado no Serviço de Gastrenterologia do HSAC através do Serviço de Urgência, onde recorre por hematemese acompanhadas de tonturas, sudação, astenia. Negava sintomatologia dispéptica, melenas, icterícia, aumento de volume abdominal, edema dos membros inferiores, semiologia sugestiva de discrasia hemorrágica, febre, anorexia, emagrecimento. Referia ingestão

frequente de anti-inflamatórios não esteroides por cefaleias, a última 24 horas antes do internamento.

Nos antecedentes pessoais referia fístula peri-anal, resolvida cirurgicamente um mês antes do internamento; hábitos tabágicos de 40 cigarros/dia e hábitos etanólicos de cerca 100 g/dia nos últimos 20 anos.

Antecedentes familiares irrelevantes.

Ao exame objectivo apresentava-se lúcido, orientado no espaço e no tempo e com bom estado geral e de nutrição. Pele e mucosas coradas e hidratadas e escleróticas anictéricas. Não tinha estigmas de doença hepática crónica nem adenopatias nas regiões ganglionares acessíveis à palpação. TA = 130/80 mm Hg, pulso = 80 ppm, rra, Tax = 36.5°C. As observações torácica e abdominal eram normais. Na região sacro-coccígea observava-se cicatriz recente, com cerca de 1cm e o toque rectal era doloroso. O exame neurológico era normal.

Dos exames analíticos destacamos:

GV=3.370.000/mm<sup>3</sup>, Hb=12.5g/dl, Htc=36.2%, GB=12.000/mm<sup>3</sup> (87/1/0/12/0), plaquetas=227.000/mm<sup>3</sup>, taxa de protrombina=85%, glicemia=7.5mmol/L (4.2-6.4), ureia=18mmol/L (3.5-18), creatinina=80mmol/L (44-133), "provas hepáticas"-normais, electroforese das proteínas-normal.

As radiografias torácica e simples do abdómen eram normais; ECG apresentava traçado dentro da normalidade.

Na Endoscopia Digestiva Alta observou-se uma lesão vegetante e ulcerada, com cerca de 35 mm de diâmetro, com sinais de hemorragia recente, na parte alta da pequena curvatura. Distribuídas pelo corpo gástrico, diversas lesões de configuração polipóide, sésseis e pediculadas, com 5 a 20 mm de diâmetro, revestidas por mucosa de aspecto normal, apresentando algumas umbilicação central. O diagnóstico histológico da lesão de maiores dimensões, a única biopsada, foi adenocarcinoma.

Na Ecografia Abdominal foi visualizado, no lobo direito do fígado (segmento VII), um nódulo hipocogénico, com 2 cm de diâmetro. Este não foi confirmado por TAC abdominal subsequente que, no entanto, identificou, no lobo esquerdo, nódulo hipodenso com 1.2 cm de diâmetro, hipercaptando o contraste. Não foram observadas adenopatias mesentéricas, do hilo esplénico ou lombo-aórticas.

O doente foi submetido a gastrectomia total com linfoadenectomia alargada; não se identificaram nódulos hepáticos ou adenopatias nas cadeias da coronária estomática e esplénica.

O exame da peça operatória caracterizou o adenocarcinoma como bem diferenciado, tipo intestinal, e classifi-

cou-o como T2No. As formações polipóides foram interpretadas como pólipos hiperplásicos e carcinóides. A mucosa do fornix e corpo mostrou alterações de gastrite crónica atrófica com hiperplasia foveolar, áreas de metaplasia intestinal tipo completo, áreas de hiperplasia de células neuroendócrinas e microcarcinóides. (figuras 1, 2, 3 e 4). A pesquisa de *H. pylori* foi negativa.

O estudo dos microcarcinóides e carcinóides mostrou que as células tumorais eram argirófilas e não argentafins



Fig.1 - Peça de gastrectomia total onde se observam o adenocarcinoma (a) e carcinóides (c).

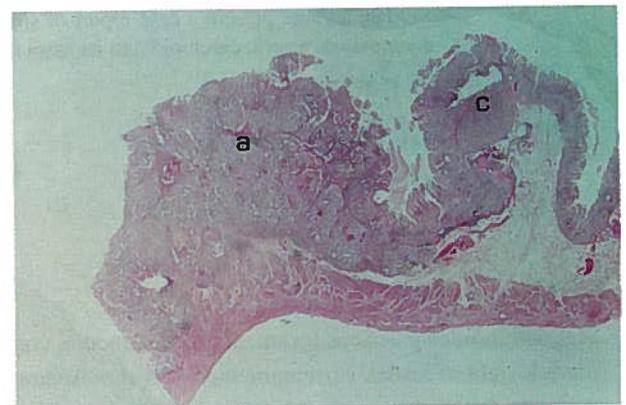


Fig.2 - Fotografia de corte histológico do adenocarcinoma (a) e do carcinóide mais próximo (c) (HE, x1).

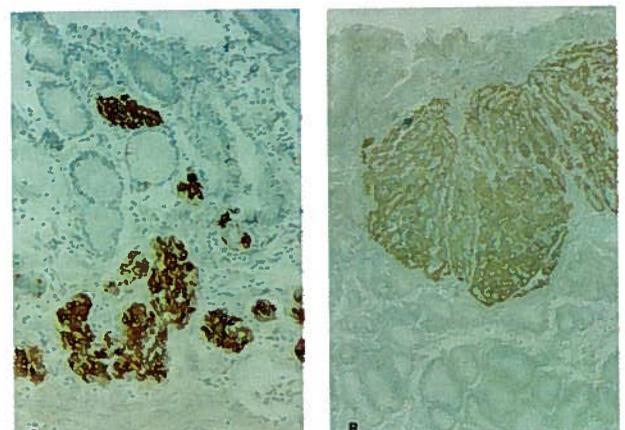


Fig.3 - A. Hiperplasia de células neuro-endócrinas (ABC-CrGA, x100). B. Microcarcinóide (ABC-CrGA, x50)

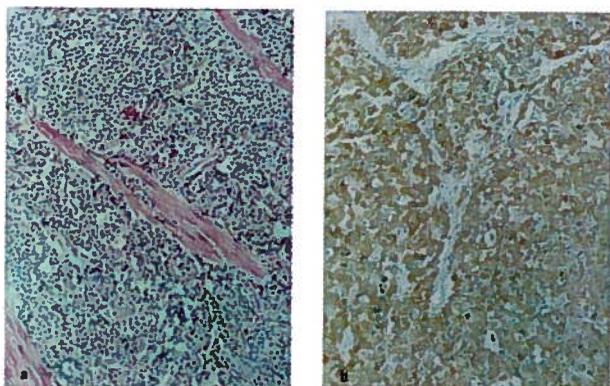


Fig.4 - Carcinóide. a) HE, x100. b) ABC-CrG A x100.

(Grimelius positivas; Fontana-Masson negativas), exibiam positividade para a cromogranina A (CrG A) e Enolase neuroendócrina específica (NSE) e não produziam qualquer hormona (glucagon, serotonina, PP, subs P, gastrina, insulina, VIP, HCG, Somatostatina, NKA).

Seguido na consulta de "Follow-up" de Cancro do Estômago (Serviço 5 - Cirurgia), encontra-se, três anos após a intervenção, assintomático, com peso estacionário e os exames imagiológicos - Eco e TAC abdominais - não revelam modificação das características das lesões hepáticas anteriormente descritas.

## DISCUSSÃO

Oberndorfer, em 1907, introduz o termo *carcinóide* para descrever uma classe morfológicamente distinta de tumores intestinais que se comportam menos agressivamente que os, muito mais comuns, adenocarcinomas<sup>8</sup>.

Até recentemente, os carcinóides gástricos eram considerados lesões raras. Na maior série publicada de tumores carcinóides, constituíam 2% dos carcinóides gastrintestinais e 0.3% dos tumores gástricos<sup>1</sup>. Estudos epidemiológicos recentes demonstram que eles podem constituir até 10 a 30 % dos carcinóides gastrintestinais<sup>2</sup>. Esta discrepância, mais do que um aumento da incidência, traduzirá a maior atenção dada a estes tumores na actualidade (com o reconhecimento de uma associação entre hipergastrinemia e carcinóide), o uso corrente de endoscopia digestiva alta e a melhoria nas técnicas de imunohistoquímica<sup>2</sup>. Os carcinóides gástricos localizam-se mais frequentemente no fundo e corpo, apresentando-se geralmente como lesões polipóides, solitárias ou múltiplas, de diâmetro variável mas habitualmente inferior a 2-3 cm<sup>2,5</sup>.

Têm sido propostos três padrões de carcinóide gástrico<sup>4</sup> diferindo entre si nas características clínicas e patológicas, bem como no prognóstico: tipo I-carcinóide gástrico associado a gastrite crónica atrofica tipo A (A-CAG); tipo II-carcinóide gástrico associado ao síndrome

Zollinger-Ellison-MEN I; tipo III- carcinóide gástrico esporádico (QUADRO 1).

Os carcinóides gástricos manifestam-se preferencialmente na quinta década de vida, no sexo masculino<sup>3</sup>, assintomáticos ou associados a sintomas inespecíficos<sup>4</sup>; manifestações de síndrome carcinóide estão presentes em apenas 0.5-11% dos casos<sup>2</sup> atingindo os 28% na presença de metastização hepática<sup>3</sup>.

O diagnóstico destes tumores, como no caso apresentado, é frequentemente acidental durante a realização de endoscopia digestiva alta, estudo radiológico do estômago, exame da peça de gastrectomia ou autópsia; no diagnóstico pré-operatório destes tumores, a endoscopia digestiva alta com biopsia é o exame mais útil<sup>2</sup>, com uma sensibilidade variável<sup>4,6</sup> e que parece ser maior quando a biopsia é efectuada sobre úlcera ou depressão eritematosa central, presentes em alguns destes tumores e considerada característica endoscópica dos carcinóides<sup>5</sup>.

Na microscopia óptica, com Hematoxilina e Eosina, os carcinóides são facilmente identificados pelas características das células tumorais (pequenas, cubóides, dimensões e forma homogénea, entre outras) e padrões de crescimento (trabecular, glandular, indiferenciado, misto)<sup>8,9</sup>. Nas colorações com sais de prata, exibem geralmente uma reacção argirófila e não argentafim (Masson negativo, Grimelius positivo)<sup>9</sup>. A imunohistoquímica, utilizando marcadores neuroendócrinos (CrG A, NSE) e antisoros contra hormonas específicas (serotonina, gastrina, insulina entre outras), estabelece a natureza neuroendócrina do tumor; a produção hormonal no carcinóide de localização gástrica é rara, com a imunohistoquímica geralmente negativa para serotonina e péptidos gastrintestinais<sup>8</sup>.

Estas características são semelhantes às do caso clínico em discussão.

Em relação à associação adenocarcinoma-carcinóide gástricos sabe-se que doentes com tumor carcinóide do tubo digestivo têm maior risco de desenvolver uma segunda neoplasia do tubo digestivo<sup>6,7</sup>. Doentes com anemia perniciosa têm não só maior risco de desenvolver carcinóide gástrico como risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma gástrico.

A coexistência de dois tumores no mesmo órgão, como o estômago no caso apresentado pelos autores, é rara<sup>7,8</sup>. É referido na literatura, em relação a esta associação, que o desenvolvimento de carcinóides poderá estar relacionado com a presença de hipergastrinemia, detectada em 50-100% dos doentes com A-CAG, sendo a gastrina trófica para as células enterocromafins da mucosa oxínica<sup>5,9</sup>. Nestes doentes com CAG, a acloridria, favorecendo a colonização bacteriana, conduz ao aumento da

concentração de nitrosaminas carcinogénicas no suco gástrico elevando o risco de carcinoma<sup>8,9</sup>; por outro lado, a gastrina, como hormona de crescimento, poderá contribuir para o desenvolvimento e crescimento do adenocarcinoma<sup>8,9</sup>.

No caso clínico apresentado pelos autores o diagnóstico de carcinóide, só estabelecido após a gastrectomia, tornou extemporânea a realização de exames complementares para excluir anemia perniciosa ou hipergastrinémia; a presença de gastrite crónica atrofica no fundo e corpo (A-CAG) e o espectro contínuo de proliferação de células endócrinas - áreas de hiperplasia de células endócrinas, microcarcinóides e carcinóides gástricos - sugere tratar-se de um tumor do tipo I, portanto associado a hipergastrinémia.

Numa revisão da literatura a associação carcinóide-adenocarcinoma gástrico surge descrita como tumor composto (misto) ou tumor de colisão (primário duplo). No primeiro grupo, os dois componentes estão intimamente misturados, com transições histológicas frequentes; no segundo grupo, os dois componentes estão justapostos mas independentes, isto é, sem áreas de transição histológica ou mistura<sup>7</sup>.

No caso apresentado, a associação carcinóide-adenocarcinoma não preenchia nenhum destes critérios. Na ausência de intervenção cirúrgica, é discutível se o carcinóide mais próximo do adenocarcinoma evoluiria para tumor de colisão (figura 2).

A terapêutica proposta neste doente, com o diagnóstico pré-operatório de adenocarcinoma da porção alta da pequena curvatura (1/3 superior do estômago) e pólipos múltiplos do corpo gástrico, foi a gastrectomia total radical.

As lesões hepáticas identificadas por Ecografia e TAC

abdominais eram num caso, -lobo esquerdo-, muito sugestiva de hemangioma, noutro caso, -lobo direito, inacessível à biópsia percutânea ou cirúrgica. A dúvida quanto à natureza metastática desta lesão, desvanece-se, quer pela ausência de adenopatias satélites, quer e sobretudo, pela manutenção das características imagiológicas nos diversos exames de controle subsequentes (ecografia e TAC abdominais), levando-nos a considerá-las como angiomas e consequentemente injustificada qualquer terapêutica adjuvante.

Em relação à associação adenocarcinoma-carcinóide gástricos, o prognóstico não se encontra ainda definido, mas pela maior gravidade do adenocarcinoma, admite-se ser esta a lesão com maior impacto sobre o prognóstico<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. GODWIN JD: Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975;36:560-569.
2. 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(3):338-352.
3. MIZUMA K et al: Carcinoid of the stomach. A case report and review of cases reported in Japan. *Ana Cur Ginecol*, 1983;72: 23-27.
4. RINDI G, LUINETTI O, CORNAGGIA M et al: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinico-pathologic study. *Gastroenterology*, 1993;104:994-1006.
5. NAKAMURA S, LIDA M, YAO T et al: Endoscopic features of gastric carcinoids. *Gastrointest Endosc* 1991;37:535-538.
6. MORISHITA Y, TANAKA T, KATO K et al: Gastric collision tumor (carcinoid and adenocarcinoma) with gastritis cystica profunda. *Arch Path LabMed* 1991;115:1006-1010.
7. YAMASHINA Y, FLINNER RA: Concurrent occurrence of adenocarcinoma and carcinoid tumor in the stomach: a composite tumor or collision tumors?. *Am J Clin. Pathol* 1985;83: 233 - 236
8. CREUTZFELT W: The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. *Digestion* 1988;39:61-79.
9. WILLANDER E, EL-SALHY M, PITKANEN P: Histopathology of gastric carcinoids: a survey of 42 cases. *Histopathology* 1984;8:183-193.