

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tumores malignos do intestino delgado: análise de 20 anos num centro terciário

Joana Maria Oliveira Pereira Laranja de Mesquita

M

2023



Tumores malignos do intestino delgado: análise de 20 anos num centro terciário

Estudante:

Joana Maria Oliveira Pereira Laranja de Mesquita

up201703735@up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora:

Dra. Marta Salgado Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduada de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Docente com Mobilidade Externa da Unidade Curricular de Medicina I e Especialidades Médicas do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Coorientador:

Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professor Catedrático Convidado com Agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Segunda coorientadora:

Dra. Ana Teresa Coutinho Federico de Mendes Ferreira

Interna de Formação Específica de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Tumores malignos do intestino delgado: análise de 20 anos num centro terciário

Assinatura da Estudante

Joana Maria O.P.L. de Mesquita

Assinatura da Orientadora

Marta Salgado Rodrigues

Assinatura do Coorientador

Fernando Abel Costa Pires

Assinatura da Segunda Coorientadora

Ana Teresa Ferreira

Junho 2023

Agradecimentos

À Dra. Marta Salgado por ter aceitado de imediato o convite de me orientar nesta Dissertação e me ter proposto um tema tão desafiante. Um profundo agradecimento pela dedicação e disponibilidade sempre demonstradas.

Ao Professor Doutor Castro Poças pelo exemplo de capacidade de trabalho e procura constante pela excelência.

À Dra. Ana Teresa e à Doutora Laetitia Teixeira pelo tempo despendido, a ajuda fora de horas e a paciência incansável.

Aos meus pais e à minha irmã por terem sido o mais sólido suporte destes anos, por me ensinarem o valor da resiliência e me motivarem a cada dia.

Ao Flávio e aos meus amigos por me acompanharem em todo e qualquer desafio.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar Universitário do Porto pelos bonitos 6 anos que me proporcionaram.

Resumo

Introdução: Os tumores do intestino delgado são entidades raras que se desenvolvem insidiosamente e com uma clínica inespecífica, o que contribui para o atraso no diagnóstico. A localização e a diversidade histológica dificultam a sua investigação. A abordagem terapêutica difere consoante o tipo histológico, a localização e o estadiamento, mas a ressecção cirúrgica é a base do tratamento. Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento da incidência destas neoplasias e, concomitantemente, um crescente interesse pelo seu estudo.

Objetivos: Descrever as características demográficas, clínicas e histopatológicas dos doentes com neoplasias do intestino delgado, e avaliar a evolução do seu diagnóstico ao longo de 20 anos.

Metodologia: Realizou-se um estudo retrospectivo de todos os doentes com diagnóstico histológico de tumor maligno do intestino delgado, entre 1 de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2020, no Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Os dados recolhidos foram analisados estatisticamente, assumindo-se um nível de significância de 5 %.

Resultados: Dos 135 doentes diagnosticados, 57,0 % eram do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi de 64,2 (dp = 11,9) anos. Cerca de 65,9 % dos tumores localizavam-se no jejuno/íleo e 34,1 % no duodeno. O tipo histológico mais documentado foi o adenocarcinoma (31,1 %), seguido das neoplasias neuroendócrinas (28,1 %), tumores do estroma gastrointestinal (17,8 %) e linfomas (5,9 %). Entre os tumores diagnosticados, 12,6 % eram secundários. A maioria (80,7 %) dos doentes manifestou sintomas e a principal forma de apresentação relacionava-se com obstrução intestinal. A tomografia computadorizada abdominal foi o método que mais vezes evidenciou a lesão. Ao diagnóstico, 34,7 % dos doentes apresentavam doença à distância. A cirurgia foi o método de tratamento preferido. A mediana da sobrevivência global foi 84,0 (ep = 18,4) meses.

Conclusões: A amostra de tumores malignos do intestino delgado obtida, em 20 anos, neste centro terciário foi muito representativa. Nos últimos 10 anos, verificou-se um aumento da incidência destes tumores e as neoplasias neuroendócrinas tornaram-se mais frequentes que os adenocarcinomas, o que pode ter contribuído para a melhoria da sobrevida aos 5 anos. Não obstante a evolução dos métodos de diagnóstico, a maioria dos doentes apresentou-se com complicações graves, como hemorragia, obstrução e perfuração. A cirurgia foi o tratamento de eleição e mostrou melhorar a sobrevida dos doentes. Fatores como localização no duodeno, diagnóstico histológico de adenocarcinoma, baixo grau de diferenciação e doença à distância resultaram numa diminuição estatisticamente significativa da sobrevivência.

Palavras-chave: Tumores malignos do intestino delgado; Tumores malignos; Intestino delgado.

Abstract

Introduction: Small bowel tumors are rare entities that develop insidiously and with nonspecific symptoms, contributing to delays in diagnosis. Both their location and histological diversity make their investigation difficult. The therapeutic approach differs depending on histological type, location and staging, but surgical resection is the mainstay of treatment. In recent decades, interest in these tumors has been growing, in parallel with their rising incidence.

Aim: To describe the demographic, clinical and histopathological characteristics of patients with small bowel tumors, as well as the evolution in the diagnosis of these neoplasms over 20 years.

Methods: A retrospective study of patients with small bowel neoplasms diagnosed between January 1st, 2001, and December 31st, 2020, in Centro Hospitalar Universitário de Santo António was conducted. Data was collected and statistically analyzed, with a significance level of 5 %.

Results: Of the 135 patients evaluated, 57,0 % were male. The average age at diagnosis was 64,2 (standard deviation = 11,9) years. Around 65,9 % of the tumors were in the jejunum/ileum and 34,1 % in the duodenum. The most documented histological type was adenocarcinoma (31,1 %), followed by neuroendocrine neoplasms (28,1 %), gastrointestinal stromal tumors (17,8 %) and lymphomas (5,9 %). Among the diagnosed tumors, 12,6 % were secondary. The majority (80,7 %) of patients manifested symptoms and the main form of presentation was related to intestinal obstruction. A computed tomography of the abdomen was the method that most often showed the lesion. At diagnosis, 34,7 % of patients had distant disease. Surgery was the preferred method of treatment. The median overall survival was 84,0 (standard error = 18,4) months.

Conclusion: The sample size of malignant small bowel neoplasms collected in this tertiary center, over these 20 years, was substantial. In the last 10 years, there has been an increase in incidence as well as in 5-year survival rates, possibly due to the higher incidence of neuroendocrine neoplasms and the lower incidence of adenocarcinomas. Despite the evolution of diagnostic methods, most patients presented with severe complications such as bleeding, obstruction, and perforation. Surgery was the treatment of choice and was found to improve patient survival. Factors such as location in the duodenum, histological diagnosis of adenocarcinoma, low grade of differentiation, and distant disease resulted in a statistically significant decrease in survival.

Keywords: Small bowel neoplasms; Malignant tumors; Small bowel.

Lista de Abreviaturas

5-HIAA – Ácido 5-hidroxi-indol-acético
CHUdSA – Centro Hospitalar Universitário de Santo António
dp – Desvio padrão
EDA – Endoscopia Digestiva Alta
ep – Erro padrão
EUA – Estados Unidos da América
GIST – Tumor do estroma gastrointestinal
 I^{131} MIB – *Iodine-131 meta-iodobenzylguanidine*
MALT – *Mucosa associated lymphoid tissue*
OCTREOSCAN – Cintigrafia com ^{111}In -Pentatreótido
OMS – Organização Mundial da Saúde
PAF – Polipose Adenomatosa Familiar
TC – Tomografia computadorizada

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras	vi
Introdução.....	1
Objetivos.....	4
Metodologia.....	5
Resultados.....	7
Características demográficas	7
Apresentação clínica.....	7
Características imagiológicas e histopatológicas	7
Adenocarcinomas.....	8
Neoplasias neuroendócrinas	8
GISTs.....	8
Linfomas	9
Outros tumores primários.....	9
Tumores secundários	9
Abordagem terapêutica.....	10
Sobrevivência	10
Discussão	12
Conclusões	17
Apêndice	18
Bibliografia	28

Lista de Tabelas

Tabela I – Características demográficas, clínicas e imagiológicas dos doentes com tumores malignos do intestino delgado.	18
Tabela II – Características clínicas, patológicas e terapêuticas e evolução dos doentes com tumores malignos do intestino delgado, consoante o tipo histológico.....	19
Tabela III – Sobrevivência cumulativa global em 5 anos dos doentes diagnosticados de 2001 a 2010 e de 2011 a 2020.....	20

Lista de Figuras

Figura 1 – Número de doentes diagnosticados com os diferentes tipos histológicos de tumores malignos do intestino delgado nos dois períodos analisados (2001-2010 e 2011-2020).	21
Figura 2 – Sobrevivência global dos doentes diagnosticados com tumores malignos do intestino delgado.	22
Figura 3 – Sobrevivência global dos doentes com tumores malignos no duodeno comparativamente com a dos doentes com tumores malignos no jejuno/íleo.	23
Figura 4 – Sobrevivência dos doentes com adenocarcinoma comparativamente com a dos doentes diagnosticados com outros tipos histológicos.	24
Figura 5 – Sobrevivência dos doentes com tumores bem ou moderadamente diferenciados comparativamente com a dos doentes com tumores pouco diferenciados ou indiferenciados.	25
Figura 6 – Sobrevivência dos doentes com metastização à distância ao diagnóstico comparativamente com a dos doentes com doença localizada ou regional.	26
Figura 7 – Sobrevivência dos doentes submetidos a tratamento cirúrgico ou endoscópico comparativamente com a dos restantes.	27

Introdução

O intestino delgado constitui 75 % do comprimento do trato gastrointestinal e 90 % da sua superfície de absorção.¹ Não obstante, os tumores do intestino delgado são raros, representando apenas 5 % de todos os tumores gastrointestinais.^{2,3} Tal pode ser explicado por: tempos de trânsito mais rápidos, que limitam a exposição da mucosa a carcinogêneos provenientes da dieta; menor densidade da microbiota e, conseqüentemente, menor capacidade de conversão dos sais biliares em ácido desoxicólico, que é carcinogêneo; níveis elevados de imunoglobulina A, que parecem ser protetores contra linfoma;^{2, 4} menor produção de espécies reativas oxidativas endógenas e, portanto, menor dano durante períodos de stress oxidativo exógeno.⁵

Os tumores do intestino delgado são mais comuns nos países desenvolvidos, nomeadamente, na América do Norte, Europa Ocidental e Oceânia.⁵ Nos últimos anos tem-se verificado uma incidência crescente, principalmente, de neoplasias neuroendócrinas e adenocarcinomas duodenais.⁶ Nos Estados Unidos da América (EUA), verificou-se um aumento da incidência de tumores do intestino delgado de 1,4/100 000 habitantes em 2000 para 2,34/100 000 habitantes em 2019.⁷ Tal pode dever-se a um verdadeiro aumento da incidência, mas também à recente evolução dos métodos de diagnóstico.⁶

Existem cerca de quarenta tipos histológicos de tumores do intestino delgado,⁵ sendo que os quatro principais, por ordem decrescente de prevalência, são: neoplasias neuroendócrinas; adenocarcinomas; linfomas; e sarcomas, 90 % dos quais tumores do estroma gastrointestinal (GISTs).^{5, 6, 8, 9} Alguns tumores, como os do cólon e do pâncreas, podem metastizar para o intestino delgado, por disseminação peritoneal ou por invasão contígua. A disseminação hematogénea é menos comum, mas também pode ocorrer, particularmente, em casos de melanoma, cancro da mama e cancro do pulmão.^{1, 4, 6}

Estão descritos alguns fatores de risco para o desenvolvimento de tumores do intestino delgado, nomeadamente: idade avançada; sexo masculino; raça negra; doenças hereditárias, como Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers, neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1, doença de von Hippel-Lindau, e neurofibromatose tipo 1; cancro colorretal esporádico; doença inflamatória intestinal, particularmente, doença de Crohn; doença celíaca; dieta rica em gordura e proteína animal, carnes processadas e álcool; tabagismo; obesidade; e doenças do trato biliar, como litíase biliar.^{2, 4, 10}

A apresentação clínica é inespecífica, depende da localização e do tipo histológico, e evolui lentamente,¹¹ o que contribui para o atraso no diagnóstico e consequente desenvolvimento de complicações. Nos estádios iniciais, pode manifestar-se com anorexia,¹² perda de peso, náuseas e vômitos, anemia e dor abdominal. A doença mais avançada pode evoluir com obstrução biliar ou intestinal, perfuração, hemorragia gastrointestinal e, mais raramente, massa abdominal palpável. Particularmente, os linfomas podem apresentar-se com sintomas B, nomeadamente, febre, perda ponderal e hipersudorese noturna. As neoplasias neuroendócrinas podem cursar com síndrome carcinoide, que se caracteriza por *flushing* (94 %), diarreia (78 %), cólicas abdominais (50 %), doença valvular cardíaca (50 %), sobretudo direita, espessamento do endocárdio, telangiectasias (25 %), broncospasmo (15 %) e edema (19 %).^{4, 6, 8, 13} Estes sintomas podem surgir espontaneamente ou, pelo contrário, ser causados por *stress*, exercício, ingestão de etanol ou consumo de alimentos ricos em aminas, como o queijo ou o chocolate.^{8,9}

Dada a ausência de um quadro clínico característico, o diagnóstico dos tumores do intestino delgado é muitas vezes incidental, aquando da realização de estudos de imagem por outro motivo.⁴ O intestino delgado é um órgão de difícil acesso e foi durante muitos anos estudado exclusivamente por exames de imagem indiretos ou cirurgia. Embora atualmente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética possam ser úteis no diagnóstico destas lesões, apresentam baixa sensibilidade, uma vez que não permitem caracterizar a mucosa e podem falhar a deteção de lesões mais pequenas e planas.⁶ A endoscopia digestiva alta (EDA) e a colonoscopia podem ser oportunas caso a lesão esteja junto ao duodeno proximal ou ao íleo terminal, respetivamente, mas não permitem o estudo da maior parte do intestino delgado. Nos últimos anos, tem-se verificado um grande desenvolvimento de técnicas endoscópicas que permitem a visualização direta e completa do intestino delgado. A videocápsula endoscópica e a enteroscopia assistida por balão têm agora um papel fundamental no diagnóstico e tratamento de lesões do intestino delgado.⁶ Perante a suspeita de uma neoplasia neuroendócrina, exames adicionais são relevantes: avaliação da excreção urinária de ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA); doseamento da cromogranina A, pancreastatina e 5-hidroxitriptamina séricas; e cintigrafia com um análogo da somatostatina, ¹¹¹In-Pentatreótido (OCTREOSCAN).^{4, 8, 13, 14} Estudos mais recentes evidenciam vantagens na utilização de ⁶⁸Ga-DOTA ao invés do OCTREOSCAN.^{9, 14}

A abordagem terapêutica depende do tipo histológico do tumor e da sua localização.⁶ A ressecção cirúrgica com margens negativas permanece como único tratamento de intenção curativa das neoplasias primárias, principalmente na doença em estágio inicial,² sendo na maioria dos casos associada a linfadenectomia. A quimioterapia ou a radioterapia podem ser a primeira linha de

tratamento em vários subtipos de linfomas.⁶ No que concerne aos tumores secundários, a palição é o principal objetivo. Se o doente reunir condições, a quimioterapia sistémica é geralmente considerada. Cirurgia ou colocação endoscópica de *stent* também podem ser realizadas em doentes sintomáticos.⁴

Dada a maior acuidade dos exames imagiológicos e consequente diagnóstico mais precoce, tem-se verificado uma maior sobrevida dos doentes com neoplasias do intestino delgado.² Nos EUA, a taxa de sobrevida aos 5 anos destes doentes aumentou de 61,56 % em 2000 para 68,73 % em 2019.^{4,7}

Trata-se, portanto, de uma doença incomum e de comportamento heterogéneo, cujos recursos diagnósticos, apesar do contínuo avanço tecnológico, são ainda limitados. Dado o aumento da sua incidência e concomitante interesse crescente, torna-se imperativa uma melhor caracterização da patologia e respetiva evolução.

Objetivos

Com o presente estudo pretende-se descrever as características demográficas, clínicas, imagiológicas e histopatológicas, o tratamento realizado e a evolução clínica dos doentes com tumores malignos do intestino delgado diagnosticados entre 2001 e 2020 no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA) e comparar os resultados obtidos com os presentes na literatura consultada. O intervalo de tempo analisado permitirá avaliar a progressão do diagnóstico destas neoplasias ao longo de 20 anos.

Metodologia

Este é um estudo observacional e descritivo, realizado no CHUdSA, no qual foram analisados retrospectivamente todos os casos de tumor maligno do intestino delgado diagnosticados entre 1 de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2020, devidamente codificados de acordo com as 11ª e 12ª revisões da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Todos os doentes com confirmação histológica do diagnóstico de tumor maligno primário ou secundário do intestino delgado foram incluídos no estudo. Aqueles com tumores benignos do intestino delgado ou tumores que envolvessem a ampola de Vater e a região periampular, sem que fosse possível a exclusão de origem biliopancreática, foram excluídos.

Solicitou-se a dispensa de Consentimento Informado para a colheita de dados, considerando que se trata de um estudo livre de intervenções clínicas, sem qualquer interferência na abordagem ao doente e sem adição de risco ou prejuízo, numa população de difícil contacto, dada a elevada taxa de morbilidade. Adicionalmente, a análise da informação e a apresentação dos resultados foi feita de forma anonimizada, sem a identificação nominal e individual dos participantes.

Através da consulta dos processos clínicos disponíveis no Arquivo Clínico do CHUdSA e do Processo Clínico Eletrónico, com recurso à aplicação informática SClínico, dos 135 doentes incluídos, foram recolhidos: dados demográficos, nomeadamente, o sexo e a idade atual e ao diagnóstico; os antecedentes pessoais e familiares de doenças inflamatórias do intestino, doença celíaca, síndromes hereditárias e neoplasias gastrointestinais; e a sintomatologia associada. Os relatórios dos métodos de diagnóstico realizados foram revistos, de modo a recolher dados relativos à data do diagnóstico, localização, caracterização e estadiamento da neoplasia. Foi colhida informação do estudo anatomopatológico, nomeadamente, tipo histológico da lesão, grau de diferenciação, índices Ki67 e mitótico, e nível de invasão. Analisaram-se, ainda, os diferentes tipos de tratamento realizados, o tempo de seguimento até à data de óbito ou da última consulta, e a evolução clínica após o tratamento. Os adenocarcinomas, as neoplasias neuroendócrinas, os GISTs e os sarcomas foram estadiados de acordo com o sistema de estadiamento TNM da 8ª edição do American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control.¹⁵⁻¹⁹ Para o estadiamento dos linfomas utilizou-se a classificação de Lugano.²⁰

Foi efetuada a análise estatística com recurso ao IBM SPSS Statistics versão 29.0 para MacBook. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Os resultados das

variáveis contínuas foram apresentados com a média e o desvio padrão. A distribuição dos dados foi avaliada através da análise do histograma e do teste Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis categóricas foram comparadas por aplicação do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. Para comparar variáveis contínuas utilizou-se o teste t e a ANOVA a 1-fator. O tempo de seguimento foi considerado como o tempo desde a data do diagnóstico até à data de óbito ou do último contacto, e a mediana e o erro padrão foram usados como medidas sumárias. A sobrevivência global foi estimada com recurso ao método de Kaplan-Meier, e os diferentes grupos foram comparados através do teste log-rank. Considerou-se um valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

Este estudo obteve a autorização N/Ref.a 2022.208 (166-DEFI/169-CES) do Conselho de Administração, Comissão de Ética para a Saúde, Gabinete Coordenador de Investigação e Direção de Departamento do Ensino, Formação e Investigação do CHUdSA.

Resultados

As características demográficas, clínicas e imagiológicas de todos os doentes com tumores malignos do intestino delgado estão descritas na Tabela I.

Características demográficas

Dos 135 doentes incluídos no estudo, 57,0 % (n = 77) eram do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico era de 64,2 (dp = 11,9) anos (intervalo 27–91). Não se verificou diferença estatisticamente significativa da idade ao diagnóstico entre os dois sexos (p = 0,424).

Relativamente aos antecedentes pessoais analisados, verificou-se que 17,0 % (n = 23) dos doentes apresentavam história de outra neoplasia gastrointestinal; 3,0 % (n = 4) doença inflamatória intestinal; 3,0 % (n = 4) síndrome de Lynch; 0,7 % (n = 1) síndrome de Peutz-Jeghers; 0,7 % (n = 1) PAF; e 0,7 % (n = 1) Polipose associada ao gene MUTYH. Nenhum doente tinha diagnóstico prévio de doença celíaca. Apurou-se ainda que 12,6 % (n = 17) tinham história familiar de neoplasia gastrointestinal.

No período de 2001 a 2010 foram diagnosticados 34,1 % (n = 46) dos tumores do intestino delgado analisados, tendo este valor aumentado entre 2011 e 2020 para 65,9 % (n = 89).

Apresentação clínica

A maioria dos doentes manifestava sintomatologia (80,7 %; n = 109) ao diagnóstico. Por ordem decrescente, 29,6 % (n = 40) apresentaram-se com obstrução; 20,0 % (n = 27) com dor abdominal não complicada; 19,3 % (n = 26) com hemorragia; e 7,4 % (n = 10) com perfuração de víscera. Analiticamente, em 43,7 % (n = 59) verificou-se anemia à data do diagnóstico.

Características imagiológicas e histopatológicas

A TC abdominal foi o método que mais frequentemente detetou a lesão (40,7 %; n = 55). Tanto a EDA como a cirurgia levaram ao diagnóstico de 22,2 % (n = 30) dos casos. A videocápsula endoscópica ditou o diagnóstico em 8,1 % (n = 11), a enteroTC em 5,2 % (n = 7) e a ileocolonoscopia em 1,5 % (n = 2).

Dos tumores malignos identificados, 65,9 % (n = 89) situavam-se no jejuno/íleo e 34,1 % (n = 46) no duodeno. Não se verificou associação estatisticamente significativa entre a localização do tumor e o sexo (p = 0,361) ou a idade ao diagnóstico (p = 0,281).

Estão descritas na Tabela II as características clínicas, patológicas e terapêuticas, bem como a evolução clínica dos doentes com tumores malignos do intestino delgado, consoante o tipo histológico diagnosticado.

Adenocarcinomas

Os adenocarcinomas foram o tipo histológico mais documentado (31,1 %; n = 42). A idade média ao diagnóstico foi de 65,3 (dp = 14,1) anos, não se tendo verificado diferença estatisticamente significativa quando comparada com a dos restantes tipos histológicos (p = 0,529). A obstrução representou a manifestação clínica mais comum (45,2 %; n = 19). Enquanto 54,8 % (n = 23) se localizavam no jejuno/íleo; 45,2 % (n = 19) situavam-se no duodeno; verificando-se uma tendência para os adenocarcinomas se alojarem no jejuno/íleo (p = 0,066). Daqueles que apresentavam grau de diferenciação disponível no exame anatomopatológico (n = 32), 71,9 % (n = 23) eram bem ou moderadamente diferenciados. Entre os doentes com estadiamento tumoral definido (n = 41), 36,6 % (n = 15) tinham doença localizada; 24,4 % (n = 10) doença regional; e 39,0 % (n = 16) doença à distância.

Neoplasias neuroendócrinas

As neoplasias neuroendócrinas representaram 28,1 % (n = 38) das neoplasias estudadas. A idade média ao diagnóstico foi de 61,7 (dp = 9,8) anos. Com igual frequência (26,3 %; n = 10), a obstrução e a dor abdominal não complicada foram as principais manifestações. Apenas 26,3 % (n = 10) eram funcionantes. As neoplasias neuroendócrinas tenderam a localizar-se mais no jejuno/íleo (78,9 %; n = 30) do que no duodeno (21,1 %; n = 8) (p = 0,068). Entre aquelas com grau de diferenciação relatado (n = 35), a grande maioria era bem ou moderadamente diferenciada (97,1 %; n = 34). Ao diagnóstico, 31,6 % (n = 12) apresentavam doença localizada; 50,0 % (n = 19) doença regional; e 18,4 % (n = 7) doença à distância.

GISTs

Os GISTs constituíram o terceiro tipo histológico mais frequente (17,8 %; n = 24). A idade média ao diagnóstico foi de 64,5 (dp = 11,9) anos. Comparativamente aos restantes, o GIST foi aquele que mais se apresentou de forma assintomática (p < 0,001), em 50,0 % (n = 12) dos casos. Dos GISTs identificados, 66,7 % (n = 16) localizavam-se no jejuno/íleo e 33,3 % (n = 8) no duodeno. Não se verificou associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de GIST e a localização (p = 1,000). Daqueles com o estadiamento disponível (n = 23), 87,0 % (n = 20) evidenciavam doença

localizada à data do diagnóstico; 4,3 % (n = 1) apresentavam doença regional; e 8,7 % (n = 2) doença à distância.

Linfomas

Identificaram-se 8 linfomas (5,9 %): 1 linfoma de MALT intestinal (estádio I), 5 linfomas B difusos de grandes células B (2 em estágio IIE, 2 em estágio IVb e 1 sem estágio conhecido), 1 linfoma não-Hodgkin folicular (estádio IIIa) e 1 linfoma de células T (estádio desconhecido). A idade média ao diagnóstico foi de 64,9 (dp = 16,8) anos. Todos manifestaram sintomas ao diagnóstico, em particular, 50,0 % (n = 4) apresentaram-se com perfuração, tendo-se verificado associação estatisticamente significativa entre apresentação com perfuração e diagnóstico de linfoma ($p < 0,001$). A maioria localizava-se no jejuno/íleo (87,5 %; n = 7).

Outros tumores primários

Identificaram-se, ainda, outros cinco tipos histológicos: sarcoma indiferenciado (1,5 %; n = 2), angiossarcoma (0,7 %; n = 1), carcinoma sarcomatoide (0,7 %; n = 1), paraganglioma (0,7 %; n = 1) e neoplasia mista neuroendócrina-não neuroendócrina (0,7 %; n = 1) não funcionante.

Tumores secundários

Dos 135 tumores analisados, 12,6 % (n = 17) eram secundários, sendo que 23,5 % (n = 4) representavam metástases de neoplasia do cólon; 17,6 % (n = 3) do pulmão; 17,6 % (n = 3) de melanoma; 11,8 % (n = 2) do ovário; 11,8 % (n = 2) do pâncreas; 5,9 % (n = 1) da mama; 5,9 % (n = 1) do endométrio; e 5,9 % (n = 1) gástrica. Relativamente à localização, 58,8 % (n = 10) foram encontrados no jejuno/íleo e 41,2 % (n = 7) no duodeno. Dos que apresentavam grau de diferenciação disponível (n = 10), a maioria (90,0 %; n = 9) era pouco diferenciado ou indiferenciado.

A distribuição dos tumores malignos do intestino delgado, consoante o tipo histológico e o ano do diagnóstico, está representada na Figura 1. Entre 2001 e 2010, o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais comum (37,0 %; n = 17), seguido dos GISTs (21,7 %; n = 10) e das neoplasias neuroendócrinas (10,9 %; n = 5). Por outro lado, de 2011 a 2020, as neoplasias neuroendócrinas corresponderam a 37,1 % (n = 33) das neoplasias diagnosticadas, seguidas dos adenocarcinomas (28,1 %; n = 25) e dos GISTs (15,7 %; n = 14). Verificou-se associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e o ano de diagnóstico ($p = 0,016$).

Abordagem terapêutica

Apenas 12,6 % (n = 17) dos tumores não foram submetidos a qualquer tipo de tratamento: 11 adenocarcinomas do duodeno, dos quais, 6 apresentavam metastização à distância, 3 metastização indeterminada e 2 eram localmente avançados; 4 tumores secundários do duodeno; uma neoplasia neuroendócrina do duodeno metastizada; e 1 GIST de baixo grau do duodeno, para o qual foi proposta vigilância.

Foram submetidos a intervenção cirúrgica 82,2 % (n = 111) dos doentes. Destes, 60,4 % (n = 67) realizaram tratamento cirúrgico exclusivo; 24,3 % (n = 27), diagnosticados com adenocarcinoma (n = 15), linfoma (n = 5), neoplasia neuroendócrina (n = 1) ou tumor secundário (n = 6), realizaram quimioterapia; 8,1 % (n = 9), 8 com o diagnóstico de neoplasia neuroendócrina e 1 com um tumor secundário do endométrio, hormonoterapia; 6,3 % (n = 7), todos eles com GIST, imatinib; e 0,9 % (n = 1), com adenocarcinoma, quimioterapia e radioterapia.

Ainda, 2,2 % (n = 3) dos doentes, todos com neoplasias neuroendócrinas, foram submetidos a ressecção endoscópica; 1,5 % (n = 2), 1 com um tumor secundário do cólon e 1 com um adenocarcinoma, a radioterapia; 0,7 % (n = 1), com linfoma B difuso, a quimioterapia; e 0,7 % (n = 1), com o diagnóstico de paraganglioma, a ¹³¹I MIB.

Sobrevivência

No total, verificou-se o óbito em 34,1 % (n = 46) dos doentes: 27,4 % (n = 37) por causa oncológica e 6,7 % (n = 9) por outra causa. Relativamente aos sobreviventes, 32,6 % (n = 44) encontravam-se sem evidência de doença; 23,7 % (n = 32) apresentaram recidiva; e 1,5 % (n = 2) mantiveram o estado. Em 8,1 % (n = 11) registou-se perda de seguimento.

A mediana da sobrevivência global foi 84,0 (ep = 18,4) meses – Figura 2. Não se verificou diferença estatisticamente significativa da sobrevivência global entre os dois sexos (p = 0,945). Os tumores que se localizavam no duodeno associaram-se a menor sobrevivência – 29,0 (ep = 18,0) meses – que os do jejuno/íleo – 91,0 (ep = 17,6) meses (p = 0,022) – Figura 3. Os doentes com o diagnóstico histológico de adenocarcinoma, quando comparados com os restantes, tiveram menor mediana de sobrevivência: 25,0 (ep = 11,1) meses vs. 99,0 meses (p < 0,001) – Figura 4. Ao analisar a sobrevivência consoante o grau de diferenciação do tumor, verificou-se que os tumores bem ou moderadamente diferenciados tiveram maior sobrevivência 179,0 (ep = 58,0) meses vs. 7,0 (ep = 2,7) meses (p < 0,001) – Figura 5. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre a sobrevivência dos doentes com neoplasias neuroendócrinas funcionantes e não funcionantes (p =

0,332). Os doentes com metastização à distância ao diagnóstico tiveram menor sobrevivência, 13,0 (ep = 7,8) meses vs. 179,0 (ep = 63,1) meses ($p < 0,001$) – Figura 6.

Os doentes submetidos a tratamento cirúrgico ou endoscópico apresentaram maior sobrevivência, 99,0 (ep = 19,5) meses vs. 3,0 (ep = 0,8) meses ($p < 0,001$) – Figura 7.

Verificaram-se também diferenças estatisticamente significativas na sobrevida aos 5 anos entre os dois períodos analisados, 2001 a 2010 e 2011 a 2020: 0,3 (ep = 0,1) vs. 0,7 (ep = 0,1) ($p = 0,001$) – Tabela III – sendo que os tumores diagnosticados mais recentemente tiveram melhor sobrevida.

Discussão

A incidência das neoplasias malignas do intestino delgado duplicou nas últimas décadas.² Por essa razão, é tão relevante avaliar a evolução do seu diagnóstico. Neste estudo, 65,9 % dos tumores malignos do intestino delgado foram diagnosticados nos últimos 10 anos, o que corrobora o aumento da incidência descrito na literatura.

Também a frequência relativa dos diferentes tipos histológicos tem variado ao longo dos anos. Enquanto na década de 1980 os adenocarcinomas eram os mais comuns (42 %), em 2005 tornaram-se menos frequentes (33 %) e foram ultrapassados pelas neoplasias neuroendócrinas (44 %).^{8, 21} Esta alteração é também evidente nos resultados obtidos, uma vez que entre 2001 e 2010 os adenocarcinomas eram o tipo histológico mais comum (37,0 % vs. 10,9 %), enquanto que entre 2011 e 2020 as neoplasias neuroendócrinas foram as mais diagnosticadas (37,1 % vs. 28,1 %). Este aumento relativo das neoplasias neuroendócrinas pode dever-se ao real aumento da incidência, bem como à maior acuidade dos métodos de diagnóstico e à maior notificação dos casos.^{2, 8, 9}

Dados de 2015 a 2019 mostraram que os tumores do intestino delgado são mais comuns em homens do que em mulheres (2,9/100 000 vs. 2,1/100 000 habitantes),^{5, 7} o que está de acordo com os resultados obtidos. Os homens parecem também registar maior número de óbitos do que as mulheres,² embora tal não se tenha verificado no presente estudo.

As neoplasias malignas do intestino delgado são mais comuns na 6ª década de vida. De salientar que tanto os linfomas como os sarcomas tendem a surgir em idades mais jovens.^{4, 6, 7, 9, 22, 23} Efetivamente, os dados relativos à idade média ao diagnóstico destes tumores são consistentes com os obtidos, contudo não se apuraram diferenças estatisticamente significativas da idade ao diagnóstico entre os diferentes tipos histológicos.

Estão já descritos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento de tumores malignos do intestino delgado.^{2, 5} Em particular, os adenocarcinomas estão muitas vezes associados a doença inflamatória intestinal e a doença celíaca.³ Além disso, podem surgir no contexto de doenças hereditárias como a PAF, a síndrome de Lynch e a Polipose associada ao gene MUTYH.^{2, 24} Estes antecedentes foram investigados e verificou-se que 14,3 % (n = 6) dos adenocarcinomas ocorreram no contexto de síndromes hereditárias: 3 doentes com síndrome de Lynch; 1 com PAF; 1 com síndrome de Peutz-Jeghers; e 1 com Polipose associada ao gene MUTYH. Por outro lado, apenas 2,4 % (n = 1) tinham doença inflamatória intestinal. De notar que muitos dos adenocarcinomas foram diagnosticados na primeira década analisada, havendo maior probabilidade de lacunas no

registro clínico dos doentes, o que dificulta a associação entre os antecedentes pessoais e o tipo histológico.

Grande parte das enzimas digestivas do organismo são libertadas no duodeno, sendo nesta região onde se desenvolvem a maior parte dos tumores do intestino delgado.^{2, 25} Contudo, estes dados divergem da distribuição obtida. A difícil distinção anatómica entre os tumores localizados no jejuno e no íleo pode ter contribuído para este resultado.

Enquanto os adenocarcinomas são mais comuns no duodeno, os GISTs desenvolvem-se mais frequentemente no jejuno e as neoplasias neuroendócrinas no íleo. Os vários subtipos de linfoma diferem na localização preferencial.^{2, 4, 6, 8, 11, 24} Contrariamente ao esperado, as três principais neoplasias primárias (adenocarcinomas, neoplasias neuroendócrinas e GISTs) foram mais comuns no jejuno/íleo, e os linfomas distribuíram-se de forma igualitária entre o duodeno e o jejuno/íleo. Para maior precisão e melhor interpretação, os tumores do jejuno e do íleo poderiam ter sido separados em dois grupos (jejuno e íleo), o que não foi possível dada a ausência de informação detalhada em múltiplos relatórios.

De acordo com a literatura, os tumores do jejuno/íleo tendem a apresentar-se mais frequentemente com obstrução intestinal que os do duodeno. Por outro lado, a obstrução biliar e a hemorragia gastrointestinal são manifestações mais comuns dos tumores do duodeno. Os linfomas podem cursar com sintomas B.⁴

Cerca de 2/3 dos doentes com tumores malignos do intestino delgado, predominantemente aqueles com adenocarcinoma, apresentam perfuração ou oclusão.^{2, 24} Efetivamente, e apesar dos avanços nos métodos de diagnóstico, mais de metade dos doentes analisados (56,3 %) apresentaram-se com complicações severas (obstrução, perfuração, hemorragia). Particularmente, 45,2 % dos doentes com adenocarcinoma apresentaram-se com obstrução e 23,8 % com hemorragia gastrointestinal, constituindo estas as principais manifestações ao diagnóstico.

Por outro lado, a maioria das neoplasias neuroendócrinas são não funcionantes e assintomáticas, mesmo com elevados níveis de marcadores neuroendócrinos, como o 5-HIAA urinário.²⁶ Contudo, podem apresentar-se com dor abdominal inespecífica, hemorragia gastrointestinal e anemia que conduzem à marcha de investigação. Por vezes, crescem e atingem um tamanho capaz de obstruir o ducto biliar extra-hepático, cursando com icterícia, ou o trato gastrointestinal, com consequente oclusão intestinal.^{8, 14} De facto, verificou-se que, com igual frequência relativa (26,3 %), a dor abdominal não complicada e a obstrução foram as duas principais apresentações.

Muitas neoplasias neuroendócrinas produzem péptidos biologicamente ativos, como a serotonina, a neuroquinina A e a histamina, responsáveis pela síndrome carcinoide. Contudo, quando o tumor é localizado ou restrito aos gânglios regionais, as hormonas são inativadas pelo fígado. Nos doentes com metástases à distância (cerca de 10 a 20 %), estes compostos podem ultrapassar a circulação portal e assim causar sintomas.^{8, 9, 13, 26, 27} Neste estudo, 10 das 38 neoplasias neuroendócrinas eram funcionantes (26,3 %). Porém, ao diagnóstico, apenas 5 delas apresentavam metastização à distância, 3 tinham metastização indeterminada, com doença regional relatada, e 2 foram classificadas como M0 (uma com doença regional e a outra com uma metástase no seguimento).

Relativamente aos GISTs, apesar de serem, muitas vezes, simples lesões nodulares (intramurais, serosas ou submucosas), podem evoluir com ulceração da mucosa, sendo a hemorragia gastrointestinal a sua principal manifestação, e, mais raramente, crescer em direção ao lúmen e causar obstrução.⁶ Também neste estudo se verificou que, entre aqueles que apresentaram sintomatologia, a hemorragia gastrointestinal foi a mais reportada. Mais se acrescenta que 45,8 % dos doentes evidenciavam anemia ao diagnóstico.

À semelhança do descrito num estudo realizado noutra centro de referência português,⁶ a TC abdominal foi o método de diagnóstico que mais frequentemente detetou a lesão. Particularmente nos doentes com neoplasias neuroendócrinas, a literatura sugere que aqueles com síndrome carcinoide realizarão, mais provavelmente, exames bioquímicos numa primeira fase, enquanto os que têm dor abdominal inespecífica ou sintomas obstrutivos serão inicialmente submetidos a um exame de imagem, como a TC, ou diagnosticados aquando da cirurgia.^{9, 14, 28}

Estudos populacionais evidenciaram que cerca de 30 % dos doentes com neoplasias neuroendócrinas do intestino delgado tinham doença à distância na altura do diagnóstico, e outros 40 % apresentavam envolvimento ganglionar.⁹ Um outro estudo mostrou que mais de metade dos doentes com adenocarcinoma se apresentavam em estágio IV ou com tumor irresssecável.⁶ Ora, comparando os três tipos histológicos mais comuns de neoplasias primárias do intestino delgado, o adenocarcinoma foi aquele que mais se apresentou com doença à distância (39,0 %), seguido das neoplasias neuroendócrinas (18,4 %).

No que concerne aos tumores secundários, as metástases surgem muitas vezes na sequência de carcinomatose peritoneal, sendo a disseminação hematogénea rara e principalmente associada a melanoma, cancro da mama e cancro do pulmão.^{4, 29} Estes dados são consistentes com os resultados obtidos.

Em concordância com o sugerido na literatura,²³ a cirurgia foi o tratamento de eleição para a maioria dos tumores do intestino delgado, independentemente do tipo histológico. Tumores mais pequenos e superficiais foram tratados endoscopicamente.

Para o tratamento das neoplasias neuroendócrinas uma abordagem multimodal, com recurso à quimioterapia ou aos análogos da somatostatina, pode ser necessária,^{8,9} e foi adotada em 9 das 38 neoplasias neuroendócrinas avaliadas. A ressecção cirúrgica da neoplasia primária, e de pelo menos 8 gânglios regionais,^{9, 14} deve ser realizada mesmo em doentes com metastização à distância, de modo a prevenir complicações como *ileus*, oclusão intestinal e desmoplasia. Por outro lado, os análogos da somatostatina podem ter indicação tanto em tumores funcionantes como em não funcionantes pois, além de controlarem a síndrome carcinoide, têm efeito antiproliferativo.^{8,9}

Estão enumerados na literatura alguns fatores de pior prognóstico para os tumores malignos do intestino delgado, como localização no duodeno,^{4, 5, 30} envolvimento ganglionar, metastização à distância,⁴⁻⁶ margens de ressecção positivas e neoplasias pouco diferenciadas ou indiferenciadas.⁵ Nas neoplasias neuroendócrinas, além destes, identificam-se ainda outros fatores de mau prognóstico: apresentação com síndrome carcinoide e patologia cardíaca consequente; alta concentração de marcadores tumorais, 5-HIAA urinário e cromogranina A; índices Ki-67 e mitótico elevados; e expressão do supressor tumoral p53.⁴ De facto, neste estudo, algumas destas associações puderam ser encontradas. Os doentes com tumores localizados no duodeno apresentaram menor sobrevivência quando comparados com aqueles com tumores no jejuno/íleo. Por outro lado, aqueles com metástases à distância na altura do diagnóstico registaram menor sobrevivência. Os tumores bem ou moderadamente diferenciados cursaram com maior sobrevivência. Não foi possível, no entanto, concluir diferenças estatisticamente significativas quanto à sobrevivência dos doentes com neoplasias neuroendócrinas funcionantes e não funcionantes.

Considerando a sobrevivência de acordo com o tipo histológico, os adenocarcinomas têm pior prognóstico quando comparados com outros tipos de tumores malignos primários do intestino delgado,²⁴ o que pode dever-se ao facto de muitos se apresentarem com doença avançada.⁶ Por outro lado, as neoplasias neuroendócrinas tendem a ter melhor sobrevivência, possivelmente pela maior indolência.⁴ Dados de 1992 a 2005, nos EUA, mostraram que a sobrevida aos 5 anos era de 80,7 % nas neoplasias neuroendócrinas, 28,0 % nos adenocarcinomas, 57,9 % nos sarcomas (incluindo GISTs) e 64,1 % nos linfomas.⁵ Efetivamente, quando analisada a sobrevivência dos doentes com o diagnóstico histológico de adenocarcinoma e comparada com a dos restantes, esta mostrou ser significativamente menor.

Importante notar que as taxas de sobrevivência dos doentes com tumores malignos do intestino delgado têm aumentado nos últimos anos, a par da sua incidência. A sobrevida aos 5 anos foi de 33,1 % em 1975, e 67,6 % em 2015.² Parece haver também uma maior percentagem de doentes com o diagnóstico em fases iniciais da doença e menor com metástases à distância, talvez pela maior acuidade dos métodos de diagnóstico.^{28, 31} Também nos resultados obtidos, isto se verificou, já que os doentes diagnosticados mais recentemente, entre 2011 e 2020, apresentaram sobrevida aos 5 anos superior.

Este estudo apresenta, contudo, algumas limitações que devem ser consideradas. Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, para o qual se verificou a falha no registo de dados relativos aos antecedentes dos doentes e aos métodos de diagnóstico concretizados. Poderá, contudo, ser um ponto de partida e, até, um incentivo para a realização de um estudo prospetivo. Durante o período analisado, em 2019, a classificação das neoplasias neuroendócrinas da OMS sofreu uma alteração, o que pode ter contribuído para a incorreta e/ou incompleta classificação de alguns casos. Adicionalmente, foram incluídas, no estudo, neoplasias, particularmente as neuroendócrinas, tanto do duodeno como do jejuno/íleo, que apresentam características muito distintas. Por outro lado, dados relativos a outras comorbilidades não foram considerados e podem ter influenciado a sobrevivência dos doentes.

Conclusões

Apesar de os tumores malignos do intestino delgado serem raros, a amostra obtida neste centro terciário, ao longo de 20 anos, foi muito representativa, principalmente quando comparada com outras séries publicadas relativas a países ocidentais.

A ausência de manifestações clínicas características destes tumores permanece como um obstáculo ao seu diagnóstico. A maioria dos doentes evidenciou sintomatologia e, apesar da evolução dos métodos de diagnóstico nos últimos anos, 56,3 % apresentaram-se com complicações graves como hemorragia, obstrução e perfuração, enfatizando, assim, a importância de um diagnóstico precoce.

A cirurgia foi o tratamento de eleição e mostrou melhorar a sobrevida dos doentes. Fatores como localização no duodeno, diagnóstico histológico de adenocarcinoma, baixo grau de diferenciação e doença à distância resultaram numa diminuição estatisticamente significativa da sobrevivência.

Não se verificou incremento da mortalidade a par do aumento da incidência destes tumores nos últimos 10 anos. Pelo contrário, apurou-se que os tumores diagnosticados mais recentemente cursaram com sobrevida aos 5 anos superior. Isto pode dever-se ao facto de, entre 2011 e 2020, se ter verificado uma maior incidência das neoplasias neuroendócrinas, com melhor prognóstico, do que de adenocarcinomas, que se associam a menor sobrevivência.

Assim, conclui-se que é fundamental compreender a etiologia dos tumores malignos do intestino delgado, identificar os seus fatores de risco e incluí-los como diagnóstico diferencial. Qualquer suspeita clínica ou imagiológica deve ser considerada, pois o diagnóstico e o tratamento precoces mostraram aumentar as taxas de cura e sobrevivência destes doentes.

Apêndice

Tabela I – Características demográficas, clínicas e imagiológicas dos doentes com tumores malignos do intestino delgado.

Características	Total (n = 135)
Idade (anos), média (dp)	64,2 (11,9)
Sexo , n (%)	
Feminino	58 (43,0)
Masculino	77 (57,0)
Antecedentes pessoais , n (%)	
Neoplasia gastrointestinal	23 (17,0)
Doença inflamatória intestinal	4 (3,0)
Síndrome de Lynch	4 (3,0)
Síndrome de Peutz-Jeghers	1 (0,7)
Polipose Adenomatosa Familiar	1 (0,7)
Polipose associada ao gene MUTYH	1 (0,7)
Doença celíaca	0 (0,0)
Antecedentes familiares , n (%)	
Neoplasia gastrointestinal	17 (12,6)
Ano de diagnóstico , n (%)	
2001-2010	46 (34,1)
2011-2020	89 (65,9)
Apresentação clínica , n (%)	
Obstrução	40 (29,6)
Hemorragia	26 (19,3)
Perfuração	10 (7,4)
Dor abdominal não complicada	27 (20,0)
Sem sintomatologia	26 (19,3)
Anemia ao diagnóstico , n (%)	59 (43,7)
Exame que documentou a lesão , n (%)	
TC abdominal	55 (40,7)
EDA	30 (22,2)
Videocápsula endoscópica	11 (8,1)
EnteroTC	7 (5,2)
Ileocolonoscopia	2 (1,5)
Localização , n (%)	
Duodeno	46 (34,1)
Jejuno/Íleo	89 (65,9)

Tabela II – Características clínicas, patológicas e terapêuticas e evolução dos doentes com tumores malignos do intestino delgado, consoante o tipo histológico.

Características	Missing	Total (n = 135)	Adenocarcinoma (n = 42)	Neuroendócrino (n = 38)	GIST (n = 24)	Linfoma (n = 8)	Outros 1 ^{ários} (n = 6)	Tumor 2 ^{ário} (n = 17)	P
Apresentação clínica, n (%)									
Obstrução		40 (29,6)	19 (45,2)	10 (26,3)	1 (4,2)	2 (25,0)	1 (16,7)	7 (41,2)	0,006
Hemorragia		26 (19,3)	10 (23,8)	5 (13,2)	6 (25,0)	1 (12,5)	2 (33,3)	2 (11,8)	0,595
Perfuração		10 (7,4)	4 (9,5)	1 (2,6)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0,003
Dor abdominal não complicada		27 (20,0)	5 (11,9)	10 (26,3)	4 (16,7)	1 (12,5)	2 (33,3)	5 (29,4)	0,393
Sem sintomatologia		26 (19,3)	3 (7,1)	9 (23,7)	12 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,00)	2 (11,8)	< 0,001
Anemia ao diagnóstico, n (%)		59 (43,7)	27 (64,3)	7 (18,4)	11 (45,8)	5 (62,5)	3 (50,0)	6 (35,3)	0,001
Localização, n (%)									
Duodeno		46 (34,1)	19 (45,2)	8 (21,1)	8 (33,3)	1 (12,5)	3 (50,0)	7 (41,2)	0,151
Jejuno/íleo		89 (65,9)	23 (54,8)	30 (78,9)	16 (66,7)	7 (87,5)	3 (50,0)	10 (58,8)	
Grau de diferenciação, n (%)									
Bem/Moderadamente diferenciado	57 (42,2)	58 (74,4)	23 (71,9)	34 (97,1)	*	*	0 (0,0)	1 (10,0)	< 0,001
Pouco diferenciado/Indiferenciado		20 (25,6)	9 (28,1)	1 (2,9)			1 (100,0)	9 (90,0)	
Estadiamento, n (%)									
Doença localizada	11 (8,1)	49 (39,5)	15 (36,6)	12 (31,6)	20 (87,0)	*	2 (40,0)	0 (0,0)	< 0,001
Doença regional		32 (25,8)	10 (24,4)	19 (50,0)	1 (4,3)		2 (40,0)	0 (0,0)	
Doença à distância		43 (34,7)	16 (39,0)	7 (18,4)	2 (8,7)		1 (20,0)	17 (100,0)	
Tratamento cirúrgico/endoscópico, n (%)									
Tratamento cirúrgico		111 (82,2)	30 (71,4)	34 (89,5)	23 (95,8)	7 (87,5)	5 (83,3)	12 (70,6)	0,006
Tratamento endoscópico		3 (2,2)	0 (0,0)	3 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nenhum		21 (15,6)	12 (28,6)	1 (2,6)	1 (4,2)	1 (12,5)	1 (16,7)	5 (29,4)	
Outras estratégias terapêuticas, n (%)									
Quimioterapia		28 (20,7)	15 (35,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	6 (35,3)	
Radioterapia		2 (1,5)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	
Quimioterapia + Radioterapia		1 (0,7)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
Hormonoterapia		9 (6,7)	0 (0,0)	8 (21,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	
Imatinib		7 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (29,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
I ¹³¹ MIB		1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
Evolução clínica, n (%)									
Faleceu por causa oncológica		37 (27,4)	18 (42,9)	3 (7,9)	1 (4,2)	3 (37,5)	2 (33,3)	10 (58,8)	
Faleceu por outra causa		9 (6,7)	2 (4,8)	3 (7,9)	3 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sem evidência de doença		44 (32,6)	8 (19,0)	19 (50,0)	11 (45,8)	1 (12,5)	2 (33,3)	3 (17,6)	*
Recidiva		32 (23,7)	8 (19,0)	11 (28,9)	7 (29,2)	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (17,6)	
Manteve estado		2 (1,5)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Perda de seguimento		11 (8,1)	6 (14,3)	1 (2,6)	1 (4,2)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (5,9)	

Estão destacados a negrito os valores p estatisticamente significativos.

* Indisponível ou não aplicável.

Tabela III – Sobrevivência cumulativa global em 5 anos dos doentes diagnosticados de 2001 a 2010 e de 2011 a 2020.

	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	<i>p</i>
2001-2010	0,627 (ep = 0,074)	0,577 (ep = 0,076)	0,472 (ep = 0,078)	0,367 (ep = 0,077)	0,341 (ep = 0,075)	0,001
2011-2020	0,794 (ep = 0,043)	0,723 (ep = 0,048)	0,686 (ep = 0,050)	0,671 (ep = 0,051)	0,652 (ep = 0,053)	

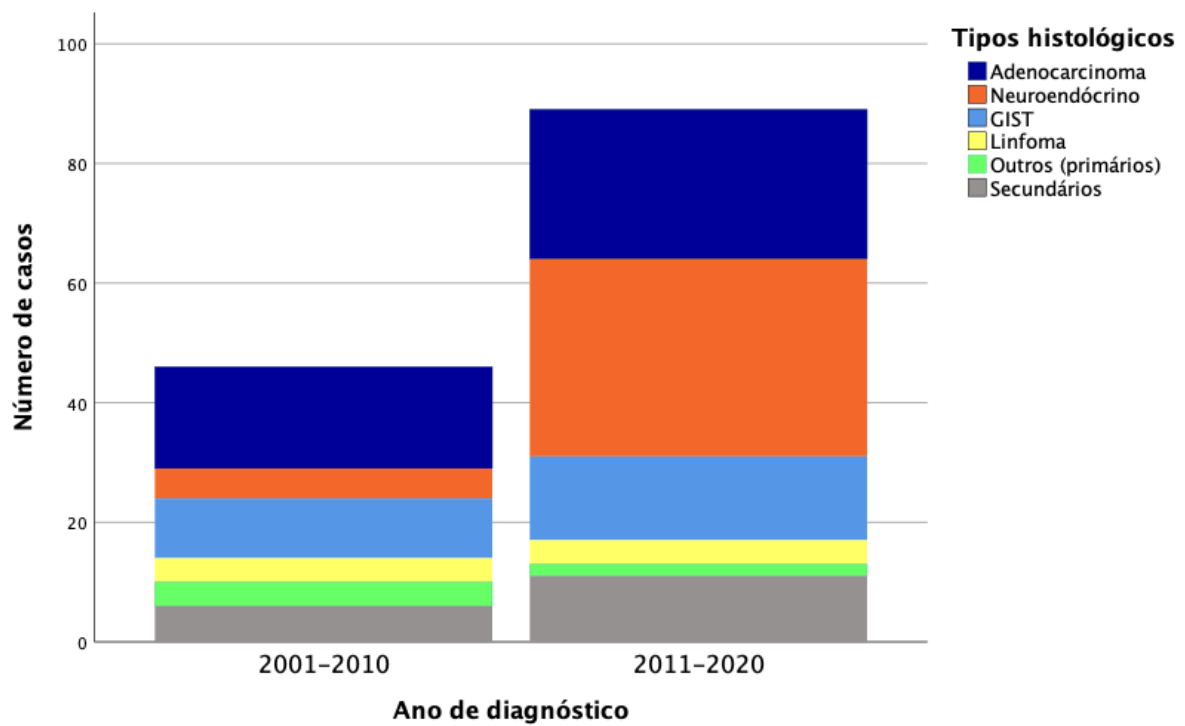


Figura 1 – Número de doentes diagnosticados com os diferentes tipos histológicos de tumores malignos do intestino delgado nos dois períodos analisados (2001-2010 e 2011-2020).

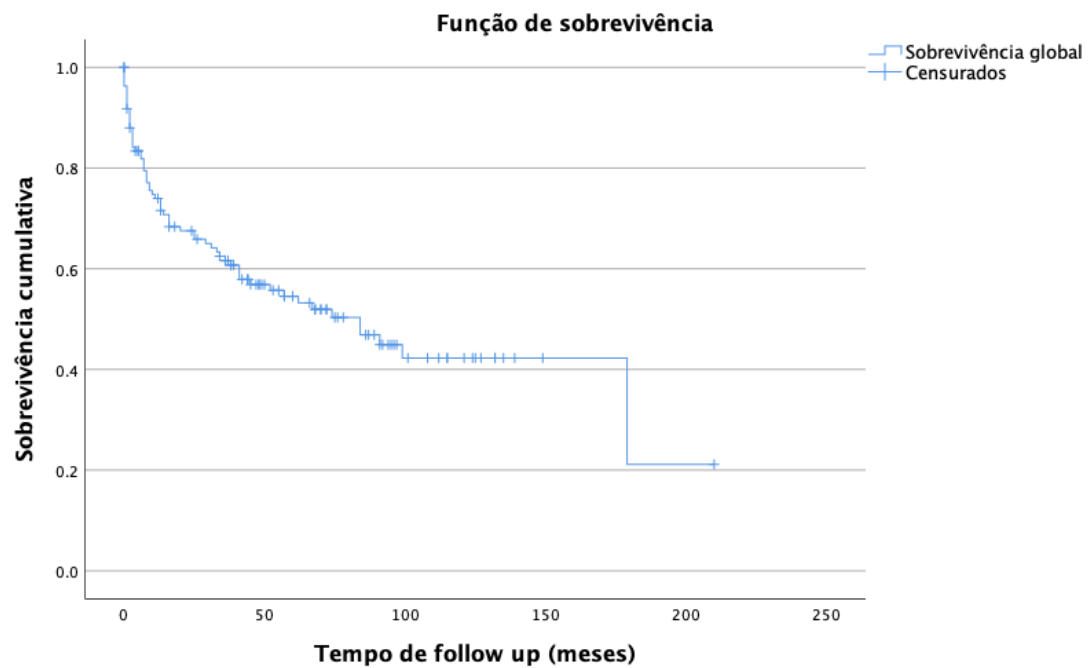


Figura 2 – Sobrevivência global dos doentes diagnosticados com tumores malignos do intestino delgado.

Mediana = 84,0 (ep = 18,4) meses.

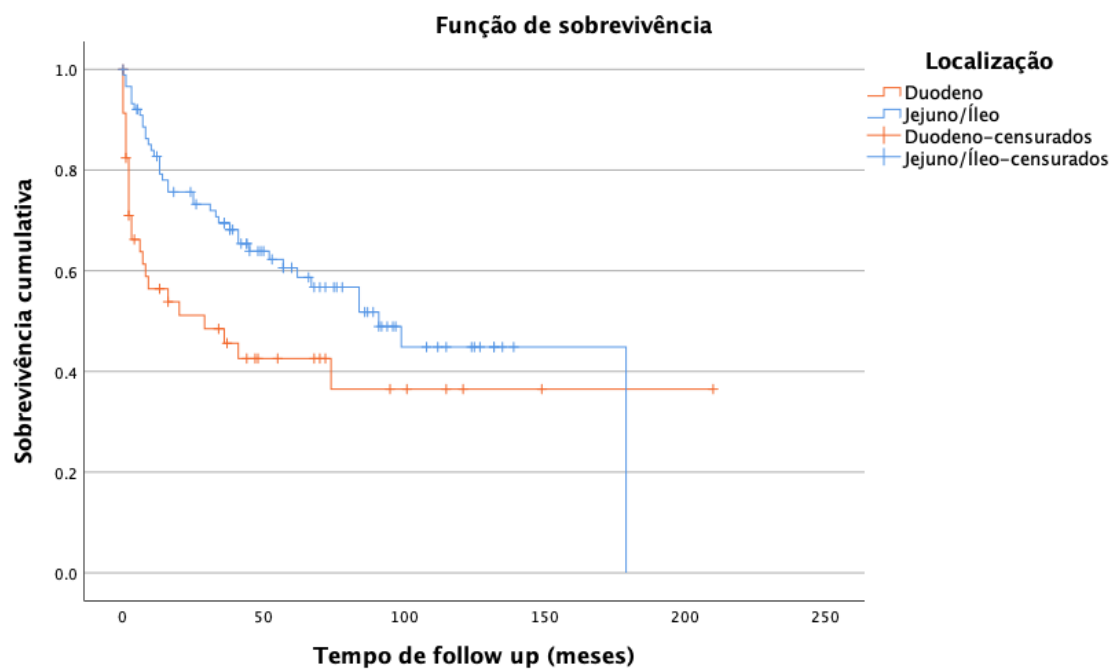


Figura 3 – Sobrevivência global dos doentes com tumores malignos no duodeno comparativamente com a dos doentes com tumores malignos no jejuno/íleo.

Mediana = 29,0 (ep = 18,0) meses vs. 91,0 (ep = 17,6) meses ($p = 0,022$).

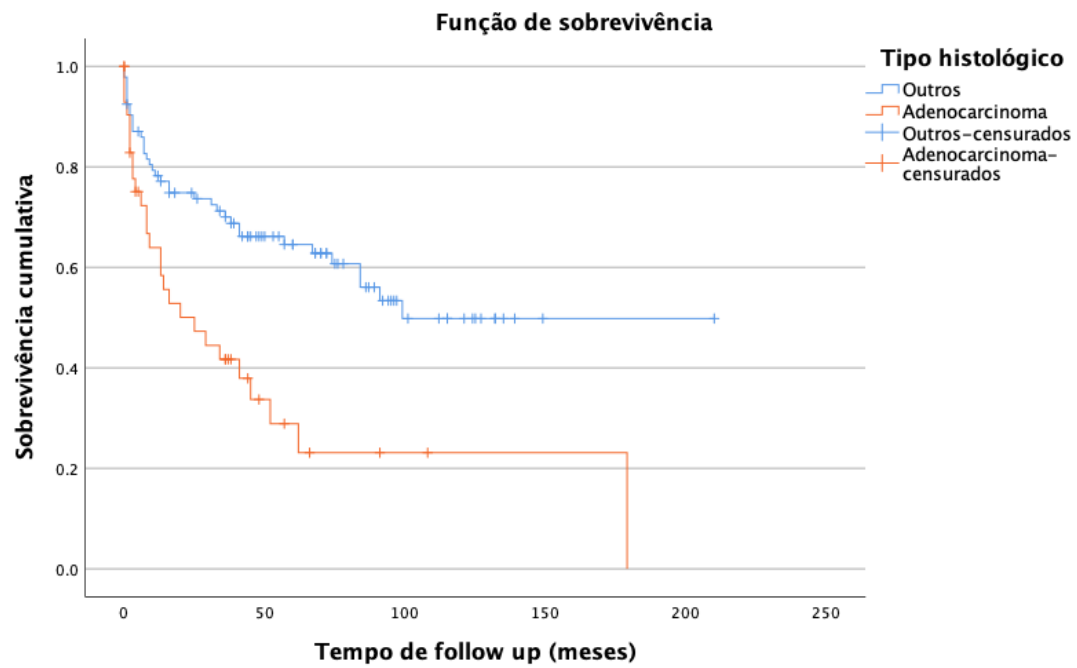


Figura 4 – Sobrevivência dos doentes com adenocarcinoma comparativamente com a dos doentes diagnosticados com outros tipos histológicos.

Mediana = 25,0 (ep = 11,1) meses vs. 99,0 meses ($p < 0,001$).

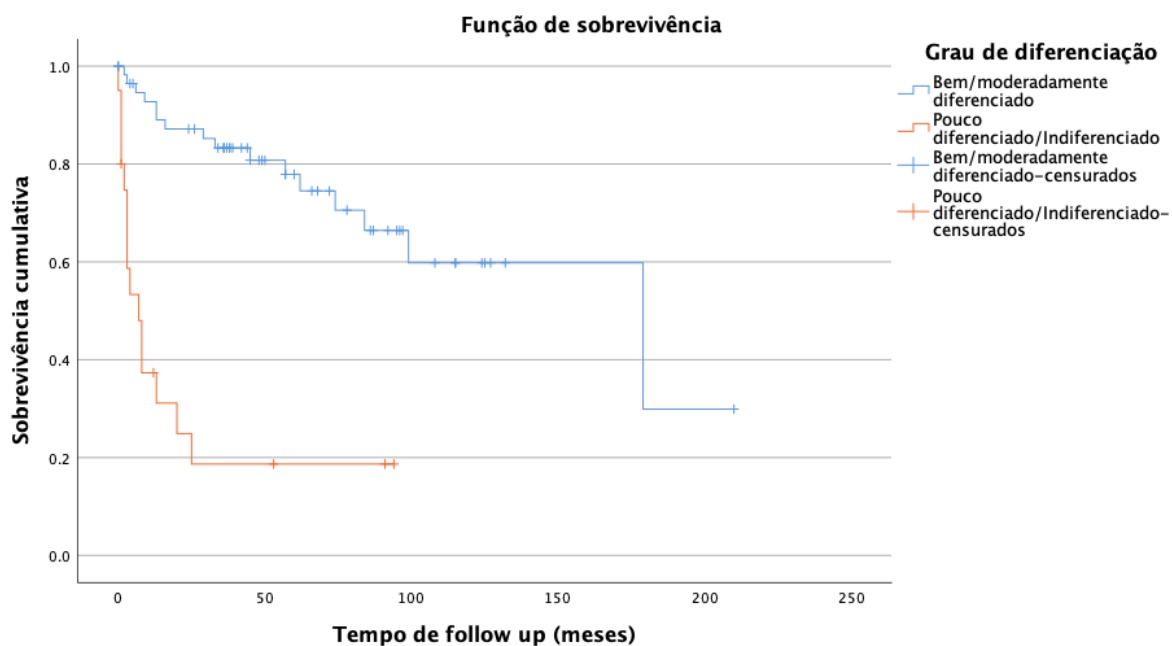


Figura 5 – Sobrevivência dos doentes com tumores bem ou moderadamente diferenciados comparativamente com a dos doentes com tumores pouco diferenciados ou indiferenciados.

Mediana = 179,0 (ep = 58,0) meses vs. 7,0 (ep = 2,7) meses ($p < 0,001$).

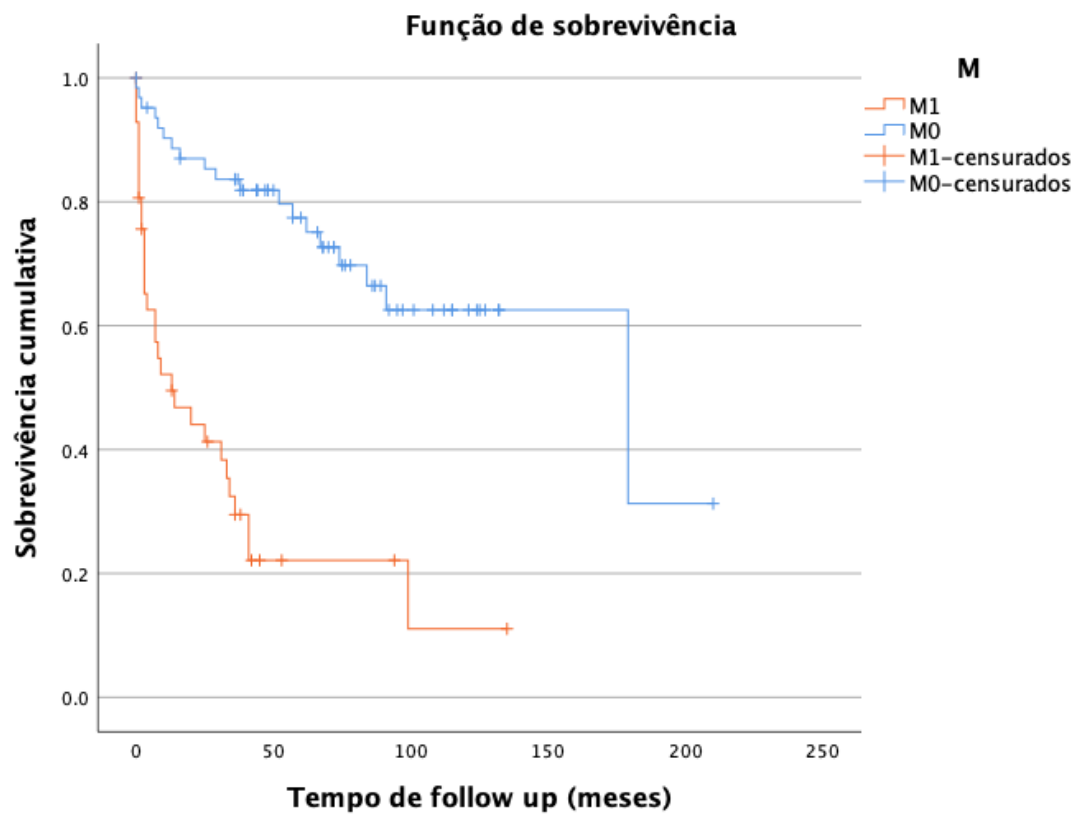


Figura 6 – Sobrevivência dos doentes com metastização à distância ao diagnóstico comparativamente com a dos doentes com doença localizada ou regional.

Mediana = 13,0 (ep = 7,8) meses vs. 179,0 (ep = 63,1) meses ($p < 0,001$).



Figura 7 – Sobrevivência dos doentes submetidos a tratamento cirúrgico ou endoscópico comparativamente com a dos restantes.

Mediana = 99,0 (ep = 19,5) meses vs. 3,0 (ep = 0,8) meses ($p < 0,001$).

Bibliografia

1. Gore RM, Mehta UK, Berlin JW, et al. Diagnosis and staging of small bowel tumours. *Cancer Imaging*. 2006;6(1):209-12.
2. Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, et al. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3):46.
3. Guo X, Mao Z, Su D, et al. The clinical pathological features, diagnosis, treatment and prognosis of small intestine primary malignant tumors. *Med Oncol*. 2014;31(4):913.
4. Reynolds I, Healy P, McNamara DA. Malignant tumours of the small intestine. *Surgeon*. 2014;12(5):263-70.
5. Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(3):33-42.
6. Cardoso H, Rodrigues JT, Marques M, et al. Malignant Small Bowel Tumors: Diagnosis, Management and Prognosis. *Acta Med Port*. 2015;28(4):448-56.
7. Cancer Stat Facts: Small Intestine Cancer. United States: National Cancer Institute; disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>. Consultado pela última vez a 19/12/2022.
8. Gonzáles-Yovera JG, Roseboom PJ, Concepción-Zavaleta M, et al. Diagnosis and management of small bowel neuroendocrine tumors: A state-of-the-art. *World J Methodol*. 2022;12(5):381-91.
9. Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):223-41.
10. Sanchez-Ramon A, Cerino-Palomino V, Medina-Franco H. Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion "Salvador Zubiran". *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(4):181-5.
11. Zhang S, Zheng C, Chen Y, et al. Clinicopathologic features, surgical treatments, and outcomes of small bowel tumors: A retrospective study in China. *Int J Surg*. 2017;43:145-54.
12. Schwartz GD, Barkin JS. Small bowel tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006;16(2):267-75.
13. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):117-24.
14. Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine Tumors of the Pancreatobiliary and Gastrointestinal Tracts. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):635-48.
15. Coit DG, Kelsen D, Tang LH, et al. Small Intestine. In: Cancer AJCo, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
16. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G., et al. Neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater. . In: Cancer AJCo, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
17. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum. In: Cancer AJCo, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
18. DeMatteo RP, Maki RG, Agulnik M, et al. Gastrointestinal stromal tumor. In: Cancer AJCo, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
19. Raut CP, Maki RG, Baldini EH, et al. Soft tissue sarcoma of the abdomen and thoracic visceral organs. In: Cancer AJCo, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017.
20. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*. 1994;5(5):397-400.

21. Kacmaz E, Sarasqueta AF, van Eeden S, et al. Update on Incidence, Prevalence, Treatment and Survival of Patients with Small Bowel Neuroendocrine Neoplasms in the Netherlands. *World J Surg.* 2021;45(8):2482-91.
22. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the Connecticut tumor registry. *Arch Surg.* 2007;142(3):229-35.
23. Nutu OA, Marcacuzco Quinto AA, Jiménez Romero LC. Tumores malignos primarios de intestino delgado. Análisis de una experiencia de 15 años. *Med Clin.* 2017;149(3):129-30.
24. Alfagih A, Alrehaili M, Asmis T. Small Bowel Adenocarcinoma: 10-Year Experience in a Cancer Center-The Ottawa Hospital (TOH). *Curr Oncol.* 2022;29(10):7439-49.
25. Terada T. Malignant tumors of the small intestine: a histopathologic study of 41 cases among 1,312 consecutive specimens of small intestine. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):203-9.
26. Milione M, Parente P, Grillo F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the duodenum, ampullary region, jejunum and ileum. *Pathologica.* 2021;113(1):12-8.
27. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):125-38.
28. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2020;31(7):844-60.
29. Anzidei M, Napoli A, Zini C, et al. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol.* 2011;84(1004):677-90.
30. Lee TC, Wima K, Morris MC, et al. Small Bowel Adenocarcinomas: Impact of Location on Survival. *J Surg Res.* 2020;252:116-24.
31. Wu L, Fu J, Wan L, et al. Survival outcomes and surgical intervention of small intestinal neuroendocrine tumors: a population based retrospective study. *Oncotarget.* 2017;8(3):4935-47.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

