

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Probleme de diagnostic și tratament în tumorile
intestinului subțire

Conducător de doctorat
Prof. Dr. Nemeș Răducu Nicolae

*Student doctorand
Dr. Ciobanu Diana Iulia*

CRAIOVA
2014

Cuprins

PARTEA I-A: PARTEA GENERALĂ

1	Introducere	5
2	Noțiuni de anatomie și fiziologie a intestinului subțire	7
2.1	Duodenul	7
2.1.1	Vascularizația	10
2.2	Jejunul și ileonul	10
2.3	Configurația interioară a intestinului subțire	14
2.4	Histologie	15
2.5	Fiziologia intestinului subțire	19
3	Tumorile intestinului subțire	22
3.1	Epidemiologie	23
3.2	Etiopatogenie	23
3.2.1	Factori de risc. Leziuni precanceroase	25
3.2.2	Biologia moleculară a tumorilor intestinului subțire	26
3.3	Clasificare. Anatomie patologică. Stadializare	29
3.3.1	Clasificare	29
3.3.2	Anatomie patologică	30
3.3.3	Stadializare	41
3.4	Diagnostic	44
3.4.1	Diagnosticul clinic	44
3.4.2	Investigațiile paraclinice. Diagnosticul imagistic. Endoscopie	47
3.4.3	Diagnosticul morfologic. Imunohistochimie	51
3.5	Tratamentul	51
3.5.1	Tratamentul tumorilor benigne	52
3.5.2	Tratamentul tumorilor maligne	53
3.6	Evoluție. Prognostic. Monitorizare. Rata de supraviețuire	58
PARTEA A II-A: PARTEA SPECIALĂ		
4	Material și metodă. Obiectivele studiului	62
5	Etiopatogenie	67
5.1	Epidemiologie	67
5.1.1	Incidența	67

5.1.2 Sex. Vârsta. Mediu de PROVENIENȚĂ. Profesiune	68
5.2 Factori de risc	70
6 Diagnostic	72
6.1 Diagnosticul clinic	75
6.2 Investigații biologice	76
6.3 Investigațiile imagistice	76
6.3.1 Investigații radiologice	76
6.4 Concordanța diagnosticului pre- și postoperator	81
6.5 Diagnosticul morfologic	82
6.5.1 Examenul macroscopic	82
6.5.2 Examenul microscopic (histologic și imunohistochimic)	86
7 Tratamentul	103
8 Rezultate	108
9 Discuții	108
10 Concluzii	123
11 Bibliografie	127

PARTEA GENERALĂ

Partea generală este una teoretică și conține următoarele capitole:

- Introducere
- Elemente de anatomie și fiziologie a intestinului subțire, cuprinzând noțiuni de anatomie descriptivă, configurație internă, histologie și fiziologie a intestinului subțire
- Tumorile intestinului subțire, cu date referitoare la epidemiologie, patogenia, clasificarea, stafilizarea, diagnosticul, tratamentul, prognosticul, monitorizarea și rata de supraviețuire a acestora.

PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚIA PERSONALĂ)

Tumorile intestinului subțire sunt tumori rare, în ciuda faptului că intestinul subțire reprezintă aproximativ 75% din lungimea totală a tubului digestiv și mai mult de 90% din suprafața mucoasei digestive, precum și a faptului că este situat între două segmente (stomac și colon) cu risc major de cancer.

De o mare diversitate de forme histopatologice, tumorile intestinului subțire au totuși câteva trăsături comune caracteristice:

- Etiopatogenie controversată și nu pe deplin elucidată pe de-o parte datorită mării varietăți de tipuri histologice și pe de altă parte datorită rarității lor. Nu există o concepție patogenică unitară și nici nu poate exista una, având în vedere marea varietate a tumorilor intestinului subțire și originea lor din toate structurile acestuia, așa încât există de fapt mai multe tipuri de tumori, fiecare cu originea sa și implicit cu mecanisme patogenice proprii; se vorbește în general despre etiopatogenia adenocarcinoamelor și separat despre cea a tumorilor carcinoide, limfoamelor și GIST.
- Diagnostic dificil, stabilit de cele mai multe ori întâmplător, cu ocazie unor investigații imagistice efectuate pentru altă suferință, a unei intervenții chirurgicale impusă de complicații evolutive acute (ocluzie, sângerare) sau chiar la necropsie. Dificultățile de diagnostic sunt rezultatul următorilor factori:
 - o Tablou clinic polimorf și necaracteristic, de cele mai multe ori cu semne de împrumut sau aparținând complicațiilor evolutive
 - o Dezvoltarea lor într-un spațiu permisiv (lumenul intestinal și/sau cavitatea peritoneală), ceea ce favorizează o evoluție asimptomatică îndelungată, până în momentul apariției complicațiilor evolutive (ocluzie, sângerare)
 - o relativa inaccesibilitate a intestinului subțire la examinarea endoscopică, examinarea întregului intestin subțire fiind încă o problemă
- Tratament complex, medical și chirurgical, dispunând de o gamă largă de mijloace terapeutice, imposibil de standardizat având în vedere marea diversitate de forme anatomo-clinice, ceea ce face să existe o multitudine de algoritmi terapeutici, dacă nu pentru fiecare tip de tumoră în parte, cel puțin pentru anumite clase și subgrupe de tumori.

Raritatea lor și multitudinea formelor anatomo-clinice (peste 35 tipuri histologice descrise) face ca incidența reală a tumorilor intestinului subțire să fie dificil de apreciat, aceasta variind în funcție de autor; cu toate acestea, tumorile intestinului subțire sunt evaluate ca reprezentând 1-2% din totalitatea neoplaziilor tubului digestiv și numai 0,3% din totalul cancerelor digestive. Datele SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results program) estimează incidența ajustată cu vârsta la 0,4/100.000/an. În studiului personal incidența tumorilor intestinului subțire a fost de 1,8%, ceea ce se înscrie în limitele datelor din literatură, iar repartitia cazurilor pe ani a arătat o medie de 2,5 cazuri/an, cu tendință la creștere începând din anul 2008 și un vârf de frecvență în 2011, când au fost întâlnite 6 cazuri noi/an.

Deși marea majoritate a autorilor consideră că nu există diferențe semnificative între sexe, datele obținute de noi au relevat preponderența netă a sexului masculin (sex ratio 2.5), confirmând constatările acelor autori, care au indicat o incidență puțin mai mare a tumorilor maligne la bărbați.

Tumorile intestinului subțire pot fi întâlnite la orice vârstă, dar datele din literatură sugerează ca limite de vârstă 14, respectiv 84 ani, cu o medie de 59,5 ani, 62,2 ani pentru tumorile benigne și 56,8 ani pentru cele maligne. În funcție de tipul histologic, adenocarcinomul este diagnosticat de regulă în decada a șaptea de viață, în timp ce tumorile carcinoide și

leiomiosarcoamele survin cu predilecție în decada a șasea; incidența sarcomului crește semnificativ după decada a șaptea, în timp ce limfomul este cea mai frecventă tumora a intestinului subțire întâlnită la copii. În studiul nostru, incidența maximă a tumorilor intestinului subțire s-a situat în grupa de vârstă 61-70 ani, cu limite între 30 și 91 ani. Există de asemenea și un determinism rasial și geografic. Incidența cancerului intestinului subțire este mai mare în SUA și Europa de Vest, una dintre cele mai mari incidențe ajustată cu vârsta fiind întâlnită în SUA, creșterea incidenței fiind progresivă după vârsta de 40 ani, cu vârful în decadele 7 și 8.

Fără implicații etiopatogenice, semnalate în literatură, am remarcat totuși ca majoritatea bolnavilor (67%) au provenit din mediul rural, iar în concordanță cu vârsta, marea majoritate (20 cazuri – 67%) a bolnavilor au fost pensionari.

Nu am decelat la pacienții studiați noxe profesionale sau alți factori de mediu semnificativi.

Referitor la factorii de risc, studiul personal ne-a permis următoarele constatări:

- Antecedente neoplazice au fost prezente la 5 (16.12%) dintre pacienții luați în studiu (cancer de colon drept 1 caz, cancer hepatic primitiv cu carcinomatoză peritoneală 1 caz, cancer bronhopulmonar 1 caz, melanom malign 1 caz. și cancer de ovar 1 caz). Numărul mic de cazuri nu ne-a permis concluzii relevante în ceea ce privește filiația etiopatogenică dintre tumorile intestinului subțire și alte localizări neoplazice. Semnalăm totuși probabilitatea crescută de a dezvolta un carcinom colorectal consecutiv unui carcinom de intestin subțire și un risc crescut de apariție a unui carcinom intestinal după unul colorectal citate în literatură, precum și locul pe care îl ocupă tumorile secundare ale intestinului subțire, metastazele la acest nivel fiind mai frecvente decât la orice alt nivel al tubului digestiv, iar carcinoamele secundare fiind aproape la fel de frecvente ca și tumorile primare. Virtual, orice cancer primitiv poate metastaza ocazional la nivelul intestinului subțire și deoarece tumorile primare la acest nivel sunt rare, o mare parte dintre cancerurile intestinului subțire sunt metastatice. În studiul de față am înregistrat în antecedentele personale ale bolnavilor cu tumori ale intestinului subțire prezența unor neoplazii cu altă localizare care au precedat apariția tumorii în 3 cazuri: 1 melanom malign, 1 cancer bronhopulmonar și 1 cancer colorectal.
- Polipoza adenomatoasă familială (FAP) a fost prezentă într-unul din cazurile noastre, la un bolnav cu rectocolectomie în antecedente pentru această afecțiune.
- Nu am remarcat în mod deosebit în antecedentele bolnavilor prezența unor factori alimentari (aportul caloric ridicat, grăsimile, carnea roșie, alimentele conservate, sărate sau afumate) care, în conformitate cu datele din literatură, cresc incidența cancerelor intestinului subțire de 2-3 ori
- Fumatul și consumul de alcool, deși nu au fost asociate în literatură cu creșterea riscului de apariție a cancerului la nivelul intestinului subțire le-am remarcat totuși în 6 (19.35%) din cazurile noastre.
- Comorbiditățile, deși fără conotații etiopatogenice, le-am inclus în categoria factorilor de risc general, având în vedere faptul că 13 (41.93%) bolnavii au fost operați cu caracter de urgență, impus de complicațiile evolutive ale tumorilor intestinale, ceea ce de regulă nu a lăsat timp pentru reechilibrarea preoperatorie a acestor tare, mărinând riscul operator și influențând semnificativ rata morbidității și mortalității postoperatorii.

Diagnosticul tumorilor intestinului subțire este extrem de dificil, fiind de cele mai multe ori stabilit întâmplător, cu ocazie unor examinări paraclinice pentru altă suferință, cu ocazia unei intervenții chirurgicale impusă de una dintre complicațiile evolutive acute (ocluzie, sângerare) sau chiar la necropsie, mai ales în cazul tumorilor maligne.

Tabloul clinic este polimorf și necaracteristic, depinzând în mare parte de topografia leziunii, forma anatomo-clinică, caracterul benign sau malign al tumorii, modalitatea de creștere și dezvoltare (exo- sau endoluminală), prezența sau absența complicațiilor, așa încât diagnosticul preoperator devine în aceste condiții o adevărată provocare pentru clinician.

Exceptând cazurile care debutează prin complicații evolutive acute (hemoragie, ocluzie), debutul este insidios iar diagnosticul este grevat de întârzieri notabile, intervalul mediu între debutul bolii (primele semne) și stabilirea diagnosticului fiind evaluat în literatură la 6-7 luni în medie, cu limite între câteva luni și câțiva ani. În studiul nostru, debutul clinic a fost insidios în 18 (58.06%) cazuri și acut, prin complicații evolutive în 13 (41.94) cazuri, iar intervalul între debut și internare a variat între câteva ore și peste 1 an.

Tumorile benigne sunt în general asimptomatice în stadiile precoce, în timp ce tumorile maligne sunt simptomatice înainte de stabilirea diagnosticului.

Indiferent de forma de debut, durerea colicativă a fost principalul semn clinic subiectiv/funcțional, întâlnit în 74,1% din cazuri (81% în literatură), urmat în ordine de vărsături, tulburări de tranzit, sindrom de impregnare neoplazică și alterarea stării generale. În ceea ce privește tulburările de tranzit, am întâlnit oprirea tranzitului în 7 (22%) cazuri, diareea în 2 cazuri și alternanța diaree/constipație în 3 cazuri, în timp ce literatura menționează numai diareea în 26% din cazuri.

Dintre semnele obiective generale, am reținut anemia în 77.4% (24) din cazuri și scăderea ponderală în 35.4% (11) din cazuri, iar dintre semnele obiective locale am reținut icterul obstructiv în 4 (12.9%) cazuri, apărarea sau contractura musculară în 8 (25.8%) cazuri, tumoră abdominală palpabilă în 3 (9.6%) cazuri și împăstare locală într-un caz.

În cazurile care au debutat prin complicații evolutive, principalele sindroame de debut au fost sindromul peritonitic în 8 (16.6%) cazuri, sindromul ocluziv în 8 (26.6%) cazuri, hemoragie digestivă superioară/inferioară în 6 (19.35%) și hemoperitoneul nontraumatic într-un caz (3.3%). 8 (26.6%) bolnavi au prezentat la internare semne de șoc, hemoragic în 2 cazuri, peritonitic într-un caz și ocluziv în 5 cazuri.

În general, testele biologice nu sunt de mare ajutor în diagnosticul tumorilor intestinului subțire, exceptând: anemia feriprivă secundară hemoragiilor oculte, nivelul crescut al enzimelor hepatice datorită leziunilor periampulare sau metastazelor hepatice și creșterea nivelului 5 hidroxindolacetic urinar întâlnit în peste 50% din tumorile carcinoide. Pe cazuistica studiată, fără a avea vreo semnificație deosebită pentru diagnosticul etiologic, investigațiile biologice efectuate la bolnavii au fost mai degrabă investigații de bilanț biologic, traducând modificările umorale induse de prezența tumorilor intestinului subțire și fiind utile pentru reechilibrarea biologică a bolnavilor pre-, intra- și postoperator. Astfel: anemia (ușoară 4 cazuri, moderată 10 cazuri și importantă 12 cazuri), a fost expresia sângerărilor oculte sau a hemoragiilor digestive manifeste, hiperleucocitoza (15 cazuri) a fost prezentă în cazurile care au debutat prin sindrom peritonitic sau ocluziv, dar și în cazurile cu tumori inflamatorii sau supurații peritumorale, ureea sanghină crescută (19 cazuri) și hiperglicemia (18 cazuri) au fost prezente în toate cazurile complicate, iar bilirubinemia crescută pe seama celei directe și titrul crescut al transaminazelor (4 cazuri) au fost prezente în ampuloamele vateriene cu icter obstructiv.

Markerii biologice (CEA și CA-19-9) au fost efectuați într-un număr limitat de cazuri (3) și au fost în limite normale în toate cazurile.

Deși introducerea endoscopiei a diminuat mult importanța radiologiei clasice în diagnosticul afecțiunilor gastro-duodenale și colonice, examenul radiologic rămâne încă metoda de primă intenție în diagnosticul tumorilor intestinului subțire, iar metodele imagistice moderne (ecografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică, etc.) completează examenul radiologic clasic, oferind informații diagnostice deosebit de valoroase.

Radioscopia și/sau radiografia abdominală simplă au valoare limitată, beneficiul lor în diagnosticul tumorilor intestinului subțire necomplicate fiind foarte redus; sunt utile în special în diagnosticul complicațiilor acestora, evidențind prezența nivelelor hidroaerice sau a pneumoperitoneului, semne radiologice patognomonice pentru diagnosticul ocluziei și peritonitei secundară perforațiilor tumorale. În studiul nostru, a fost efectuată la 12 bolnavi cu sindrom peritonitic și/sau ocluziv/subocluziv și au relevat prezența pneumoperitoneului în 3 cazuri și a nivelelor hidro-aerice în 9 cazuri.

Tomografia computerizată (CT), deseori folosită ca investigație de prima linie, este creditată cu o acuratețe globală de 45% și cu o sensibilitate de 0-58%, poate identifica tumorile primare, dar este incapabilă să deceleze tumorile de mici dimensiuni și are posibilități reduse de diferențiere a tipurilor tumorale; este însă indispensabilă stadializării clinice preterapeutice, oferind posibilitatea evaluării invaziei locale, a metastazelor mezenterice, ganglionare și hepatice. În studiul de față, tomografia computerizată a fost efectuată la un număr de 13 (41.93%) bolnavi și a relevat prezența unei tumori tisulare cu sau fără necroză în 5 cazuri, fără a putea preciza apartenența la intestinul subțire, prezența unei tumori lacunare vegetante de ileon într-un caz, adenopatie mezenterică în 2 cazuri și carcinomatoză peritoneală într-un caz. În cazurile cu icter obstructiv, secundar ampuloamelor vateriene, tomografia computerizată a evidențiat dilatația coledocului în 3 cazuri, dilatația D2 în 1 caz, hepatomegalie tumorală în 2 cazuri și prezența litiazei veziculare într-un caz.

Ecografia a devenit astăzi o metodă frecvent utilizată în studiul patologiei gastrointestinale, având ca principale avantaje faptul că este neinvazivă, ușor de efectuat, accesibilă și ieftină; ea permite evaluarea pereților intestinali (grosime, structură), conținutului și peristalticii acestuia, precum și structurilor de vecinătate (adenopatii, mezenter, viscere parenchimatose) și raporturilor intestinului cu acestea, oferind date importante pentru a stabili natura procesului patologic. Există din acest punct de vedere câteva caracteristici ecografice care permit diferențierea între afecțiunile inflamatorii și procesele neoplazice ale intestinului subțire. Ecografia transabdominală (14 cazuri - 45.16%) a identificat tumora doar în 3 cazuri; în rest, datele oferite de ecografia transabdominală au fost: prezenta lichidului intraperitoneal 3 cazuri, hepatomegalie 3 cazuri, dilatația căilor biliare intra- și extrahepatice 3 cazuri, colecist destins ± litiază veziculară 4 cazuri, pancreas mărit la nivel cefalic 2 cazuri și dilatația anselor intestinale 1 caz.

Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară (EDS/EDI) - 8 (25.8%) cazuri – nu a adus mari beneficii în diagnosticul preoperator al tumorilor intestinului subțire, exceptând tumorile ampulare; astfel, leziunile evidențiate de EDS au fost tumoră ampulară 1 caz, tumoră ulcero-vegetantă D3 1 caz, stenoză piloro-duodenală 1 caz, esofagită peptică 1 caz, varice esofagiene 1 caz și a fost normală în 2 cazuri, în timp ce EDI a pus în evidență o tumoră de valvulă ileo-cecală într-un caz, fără a putea preciza sediul tumorii primare.

Intestinul subțire este relativ inaccesibil examenului endoscopic dincolo de unghiul duodeno-jejunal, lungimea, anatomia tortuoasă, configurația și dispunerea sa sub formă de anse, făcând din examenul endoscopic o adevărată provocare. Endoscopia intestinului subțire (enteroscopia) are la dispoziție 4 posibilități tehnice: enteroscopia anterogradă („push enteroscopy”), care permite examinarea jejunului proximal pe o distanța de 60-80 cm distal de unghiul duodeno-jejunal, enteroscopia transanală pe sondă, mai degrabă de interes istoric, enteroscopia intraoperatorie și capsula endoscopică. Noi am folosit enteroscopia de tip „push enteroscopy” într-un singur caz, la care a fost identificată prezența unui polip ulcerat la 40 cm de unghiul duodeno-jejunal și s-a recoltat un fragment biopsic.

Ecoendoscopia, combinație între endoscopia digestivă și ecografia cu rezoluție înaltă, permite depistarea leziunilor tumorale, evaluarea naturii procesului patologic și recoltarea de fragmente pentru biopsie; permite stabilirea cu exactitate a gradului infiltrației tumorale în peretele digestiv, a invaziei structurilor de vecinătate și depistarea metastazelor ganglionare. Din nefericire, deocamdată doar duodenul este accesibil investigației ecoendoscopice. Noi am folosit-o în 3 cazuri cu debut insidios și tablou clinic dominat de un icter obstructiv, în care am identificat prezența unor tumori ampulare, 2 cu invazie în pancreas, ceea ce a constituit un indiciu prețios în alegerea procedurii operator (2 duodenopancreatectomii cefalice vs 1 ampulectomie)

Diagnosticul preoperator de tumoră de intestin subțire este stabilit de regulă în mai puțin de 50% din cazuri. Suspiciunea de tumoră de intestin subțire trebuie luată în considerare ori de câte ori există o suferință abdominală nespecifică sau o anemie feriprivă inexplicabilă, iar metodologia obișnuită pentru investigația unor astfel de circumstanțe include examenul radiologic, endoscopia digestivă și ecografia; aceste pot duce la stabilirea diagnosticului în special în leziunile avansate, dar au o sensibilitate relativ scăzută pentru diagnosticul precoce al tumorilor maligne în stadiul chirurgical curabil. Pe cazuistica studiată, diagnosticul preoperator a fost stabilit doar în 25.8% (8) cazuri (tumoră intestin subțire 6 cazuri, ampulom vaterian 2 cazuri), în special pe baza investigațiilor imagistice și endoscopice impuse de prezența unui sindrom dureros abdominal nespecific, dominat de dureri colicative și/sau tulburări de tranzit sau de prezența unui icter obstructiv progresiv.

Marile sindroame abdominale acute (peritonitic 5 cazuri, ocluziv 6 cazuri, hemoragie digestivă 2 cazuri și hemoperitoneu nontraumatic 1 caz) au reprezentat principala formă de prezentare a bolnavilor (14 cazuri=43.36%), confirmând debutul acut prin complicații evolutive al tumorilor intestinului subțire, diagnosticul rămânând în aceste cazuri o descoperire intraoperatorie. În rest, diagnosticul preoperator a fost de sindrom anemic de cauză neprecizată, neoplasm de colon, icter obstructiv, tumoră de ovar, polipoză gastrică sau stenoză piloro-duodenală, și în aceste cazuri, diagnosticul fiind stabilit intraoperator.

Diagnosticul morfopatologic este o etapă importantă în algoritmul diagnostic și terapeutic al tumorilor intestinului subțire, mai ales în condițiile în care diagnosticul preoperator de tumoră de intestin subțire este stabilit de regulă în mai puțin de 50% din cazuri (25.8% din totalitatea cazurilor luate în studiu și doar în 50% din cele investigate complet preoperator în studiul personal); el presupune obligatoriu un examen macroscopic și unul microscopic (histologic și imunohistochimic)

Stabilirea formei și caracterelor macroscopice ale tumorii este rezultatul explorării intraoperatorii și examenului complex al piesei de exereză, urmărind următorii parametri: topografia, numărul, dimensiunile, tipul macroscopic și extensia loco-regională a tumorii. Studiul personal a relevat următoarele elemente de morfologie tumorală: Ileonul a fost localizarea de predilecție a tumorilor (14 cazuri), urmat în ordine de jejun (10 cazuri) și duoden (6 cazuri, dintre care 4 tumori ampulare); tumorile au fost unice în 21 (70%) cazuri și multiple în 9 (30%) cazuri, cu dimensiuni între 0.7 și 15 cm, majoritatea încadrându-se între 1 și 3 cm diametrul cel mai mare. Macroscopic, majoritatea tumorilor au fost forme ulcero-vegetante (10 cazuri toate complicate cu obstrucție, perforație sau sângerare) sau infiltrativ-stenozante (8 cazuri); în 5 cazuri explorarea a evidențiat un bloc tumoral complex, a cărui natură nu a putut fi stabilită decât histopatologic. 2 au fost tumori exofitice extralumenale de ileon, dintre care 1 ulcerată a determinat apariția unui hemoperitoneu nontraumatic, iar cea de a doua a fost cauza unei invaginații intestinale. În ce privește extensia tumorală, am constatat adenopatie tumorală regională în 8 cazuri, invazia viscerelor de vecinătate în 5 cazuri și a marelui epiplon în 2 cazuri; 2 bolnavi au prezentat metastaze hepatice și 3 carcinomatoză peritoneală.

Cu toată raritatea lor, au fost identificate peste patruzeci de subtipuri tumorale diferite având ca punct de plecare structurilor peretelui intestinului subțire.

Histopatologic, marea majoritate a formațiunilor tumorale (80%) din lotul studiat au fost proliferări neoplazice dezvoltate din structurile peretelui intestinului subțire, restul fiind formațiuni tumorale nonneoplazice. Cu excepția unui singur caz, etichetat ca metastază a unui melanom malign, tumorile neoplazice au fost proliferări primare, cu punct de plecare în structurile peretelele intestinal. În 2 cazuri, în care operația s-a limitat la laparotomia exploratorie, tipul morfologic al tumorii nu a putut fi precizat. Din punct de vedere al originii tisulare, din cele 23 de formațiuni tumorale evaluate histopatologic, peste jumătate au avut originea în structurile mezenchimale ale peretelui intestinal. Pe de altă parte, fenotipul celular a fost de tip malign în marea majoritate a cazurilor (92%). Trebuie menționat că am inclus aici și cele două tumori inoperabile deoarece aspectul macroscopic intraoperator a sugerat caracterul malign al tumorilor. Proliferările neoplazice benigne au fost foarte rare (numai două cazuri) și au avut numai origine epitelială. În sfârșit, cele 6 formațiuni tumorale etichetate ca nonneoplazice, au prezentat toate, la examenul histopatologic numai o intensă reacție inflamatorie la nivelul peretelui intestinal.

Analiza incidenței diferitelor tipuri de neoplazii maligne în cadrul lotului studiat a scos în evidență predominanța netă a carcinoamelor în rândul neoplaziilor epiteliale și predominanța netă a tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) în rândul proliferărilor mezenchimale.

Cel mai frecvent tip de tumoră epitelială malignă primară a fost adenocarcinomul forma comună (5 cazuri), cu localizare ampulară în 3 cazuri (bine diferențiat 2 și moderat diferențiat 1) și la nivelul ileonului în 2 cazuri (slab diferențiat 1 și bine diferențiat 1 caz); în afara formei comune de adenocarcinom, am întâlnit o tumoră ampulară, vegetantă, cu aspect microscopic de carcinom mucinos, slab diferențiat. În general, caracterele morfologice macroscopice și microscopice ale celor șase carcinoame studiate s-au încadrat în descrierile clasice din literatura de specialitate.

În sfârșit, am inclus în grupul carcinoamelor și cele două tumori maligne neuroendocrine depistate, ambele prezentând un patern de dezvoltare infiltrativ stenozant cu invazia peretelui intestinal în totalitate și extensie la structurile de vecinătate. Din punct de vedere histologic, ambele tumori au fost etichetate, conform clasificărilor WHO din 2004 [87] și National Cancer Institute din 2011 drept tumori carcinoide atipice sau carcinoame neuroendocrine slab diferențiate, fiind asemănătoare cu adenocarcinoamele slab diferențiate dar cu nuclei mari, hipercromi, cu nucleoli mari, proeminenți și cu pleomorfism nuclear evident, activitate mitotică mai crescută (2-10 per 10 HPF), și, uneori, focare de necroză.

Tumorile mezenchimale ale intestinului subțire includ două mari categorii: entități cu aspect histologic identic cu cel al tumorilor mezenchimale benigne sau maligne de țesuturi moi cu altă localizare (schwanomul, leiomiomul, limfomul) și neoplasme cu celule fuziforme care exprimă de cele mai multe ori CD117 (c-kit) în exces, numite tumori stromale gastrointestinale (GIST).

Cel mai frecvent tip de tumoră mezenchimală malignă a fost reprezentat de tumora stromală gastrointestinală – GIST (7 cazuri); în 2 cazuri, tumora localizată la nivelul jejunului, a avut dimensiuni cuprinse între 10 și 15 cm, fapt ce le încadrează în tumorile cu grad ridicat de malignitate conform modificărilor propuse de Joensuu în 2008 la clasificarea propusă în 2002 de National Institutes of Health [127] și aspect exofitic vegetant și ulcerat. La ambele tumori, proliferarea tumorală a avut aspect predominant storiform, una dintre ele prezentând și zone epitelioidale iar panelul imunohistochimic a confirmat diagnosticul de grad înalt de malignitate. La ceilalți cinci pacienți, tumorile au fost localizate între 100 și 150 de cm de valvula ileocecală, cu diametrul cel mai mare variind între 5 și 10 cm, cu alte cuvinte tot tumori mari care se încadrează numai după acest criteriu de la nivelul de malignitate intermediară în sus, cu aspect macroscopic vegetant sau ulcero-vegetant, cu proliferare celulară tumorală de tip storiform, cu excepția unui singur caz la care a fost întâlnit și patternul epitelioid. Investigarea imunohistochimică a confirmat și în aceste cazuri atât diagnosticul de tip de proliferare mezenchimală cât și gradul de malignitate.

Tractul gastrointestinal este o localizare obișnuită a limfoamelor extraganglionare, cel mai frecvent afectat fiind stomacul, urmat de intestinul subțire și colon. Cele mai frecvente sunt limfoamele cu celule B. În cazuistica studiată am întâlnit proliferări limfoide maligne în 3 cazuri, încadrate după aspectul histopatologic și investigația imunohistochimică în categoria limfoamelor foliculare cu celule B (2 cazuri) sau limfom Hodgkin (1 caz).

Din rândul tumorilor rare am întâlnit paragangliomul, cu originea în structurile paraganglionare ale sistemului nervos vegetativ în 2 cazuri și melanomul malign într-un caz.

Proliferările neoplazice de tip benign au fost întâlnite foarte rar în lotul studiat (2 cazuri): polip adenomatos tubular cu zone de displazie de grad scăzut într-un caz, respectiv polip tubulo-vilos ulcerat cu displazie de grad înalt în al doilea caz..

Formațiunile tumorale nonneoplazice (6 cazuri), ridicând suspiciunea unei proliferări neoplazice, au îmbrăcat forme macroscopice variate: bloc tumoral cu semne inflamatorii (2 cazuri), aspect infiltrativ (2 cazuri) sau vegetant (2 cazuri). Examenul histologic a relevat însă la toate cazurile numai o reacție inflamatorie cronică nespecifică și nesistematizată, cu congestie vasculară uneori și distensie edematoasă a spațiilor interstițiale laxe din corionul mucoasei și din submucoasă și cu tendința la aglomerare a populației celulare inflamatorii în agregate limfoide asemănătoare foliculilor limfoizi. Acest tablou morfologic din care a lipsit proliferarea miofibroblastică cu celule fusiforme, cu mitoze frecvente însă tipice și stroma mixoidă [93], a condus, în toate cazurile la diagnosticul de reacție inflamatorie cronică, excluzând diagnosticul de tumoră inflamatorie a intestinului subțire. Uneori, prezența unei componente celulare limfocitare foarte abundente ar fi putut ridica suspiciunea bolii imunoproliferative a intestinului subțire, o formă distinctă de limfom cu celule B la acest nivel, considerată o formă specială de limfom MALT despre care s-a speculat că ar avea la origine o infiltrare limfoplasmocitară reactivă ca răspuns la stimularea antigenică permanentă posibil de natură infecțioasă, ipoteză susținută de natura policlonală a proliferării și de răspunsul la tratamentul cu tetraciclină.

Tratamentul tumorilor intestinului subțire este un tratament complex, medical și chirurgical, care dispune de o gamă largă de mijloace terapeutice. Având în vedere marea diversitate de forme anatomo-clinice, acesta este însă imposibil de standardizat, ceea ce face ca să existe o multitudine de algoritmi terapeutici, dacă nu pentru fiecare tip de tumoră în parte, cel puțin pentru anumite clase și subgrupe de tumori. Oricum, în alegerea modalităților terapeutice și a secvențialității acestora în cadrul algoritmilor terapeutici trebuie să se țină seama de următorii parametri: caracterele macroscopice ale tumorii (localizare, număr, formă, dimensiuni), stadializarea clinică, forma histopatologică, gradul de diferențiere celulară, caracterul benign sau malign al tumorii, prezența sau absența complicațiilor evolutive, stadializarea anatomoclinică (pTNM) și capitalul biologic al bolnavului (vârstă, stare generală, comorbidități, etc.)

Chirurgia este principala opțiune terapeutică, indiferent de caracterul malign sau benign al tumorii. Pentru tumorile benigne, indicația operatorie este una de principiu cel puțin pentru două argumente: îndepărtarea tumorii previne riscul apariției complicațiilor evolutive ulterioare, iar caracterul de benignitate al tumorii nu poate fi stabilit decât ca urmare a examenului histopatologic al piesei de exereză. Exceptând tumorile mici situate în zone accesibile rezecției endoscopice, pentru celelalte forme chirurgia deschisă rămâne operația de ales, întinderea rezecției fiind în funcție de topografia, numărul, dimensiunile tumorii și prezența complicațiilor evolutive.

În ceea ce privește tratamentul tumorilor maligne, acesta este un tratament complex, medical și chirurgical, în care chirurgia este principala opțiune terapeutică, sancțiunea chirurgicală fiind rezecția în limite de securitate oncologică, cu particularități în funcție de topografia, tipul și stadiul evolutiv al tumorii. Dacă rezecția cu caracter de curativitate oncologică nu este posibilă, pot fi practicate rezecții paleative sau derivații pentru a preveni sau rezolva complicațiile evolutive

Chirurgia a fost și în studiul personal principala opțiune terapeutică. 30 (96.77%) bolnavi au fost operați, în 14 (46.6%) cazuri cu caracter de urgență imediată (13 cazuri operate în primele 24 ore) sau amânată (1 caz operat la 48 ore), operația fiind impusă de complicațiile evolutive acute ale tumorilor: peritonită 5 cazuri, ocluzie intestinală 6 cazuri, hemoragie digestivă superioară/inferioară 2 cazuri și hemoperitoneu nontraumatic 1 caz. În celelalte 16 (53.4%) cazuri operația efectuată cu caracter de intervenție programată, după compensarea biologică și investigația completă a bolnavilor, a fost deopotrivă una de diagnostic și tratament, având în vedere că diagnosticul preoperator de tumoră de intestin subțire a fost stabilit numai în 8 (25.8%) din totalitatea cazurilor luate în studiu și doar în 50% din cele investigate complet preoperator. În aceste condiții, explorarea intraoperatorie sistematică și amănunțită a devenit gestul esențial pentru stabilirea diagnosticului și alegerea procedurii chirurgicale; ea a identificat tumora, a stabilit apartenența sa la intestinul subțire în majoritatea cazurilor și a oferit date referitoare la numărul, dimensiunile și topografia tumorii, aspectul macroscopic, extensia locală și la distanță, elemente strict necesare pentru aprecierea întinderii și caracterului rezecției. Având în vedere faptul că, exceptând 2 tumori ampulare biopsiate endoscopic și confirmate ca benigne, pentru restul cazurilor nu am avut nici un fel de informație preoperatorie referitoare la caracterul benign sau malign al acestora, atitudinea terapeutică a fost de principiu ca în fața unor tumori maligne, cu respectarea principiilor oncologice – rezecție largă cu margini de securitate libere. Enterectomia segmentară largă de jejun sau ileon a fost principala operație efectuată impusă de faptul că marea majoritate a tumorilor intestinului subțire au fost localizate la acest nivel. Enterectomia a fost totdeauna una largă, la distanță de tumoră, iar restabilirea tranzitului intestinal s-a făcut printr-o anastomoză entero-enterală într-un singur strat, de tip termino-terminal în 14 cazuri și latero-lateral în 5 cazuri cu peritonită sau ocluzie intestinală veche, cu anse dilatate și șoc oclusiv. Enterectomia cuneiformă cu enterorafie a fost procedeul de excepție, rezervat unor tumori mici (2 cazuri), cu caracter macroscopic benign, situate pe marginea antimezostenică a intestinului. Tumorile ampulare (4 cazuri) au beneficiat de ampulectomie în 2 cazuri biopsiate endoscopic preoperator și confirmate ca benigne și de duodenopancreatectomie cefalică în două adenocarcinoame ampulare cu invazia capului pancreatic. Operațiile asociate enterectomiei, impuse de invazia tumorală locală, au fost hemicolectomia dreaptă (1 caz), sigmoidectomia de tip Hartmann (1 caz) și histerectomia (1 caz), iar în cazul unei tumori voluminoase, care realiza un bloc tumoral duodeno-jejunal fix, s-a optat pentru o gastro-enteroanastomoză precolică.

Evoluția a fost favorabilă în 66.7% (20) din cazurile operate. Rata ridicată a morbidității (33.3%) și mortalității postoperatorii (26.6%), poate fi explicată prin faptul că în 14 cazuri, intervenția chirurgicală a fost efectuată ca urgență imediată pentru complicații evolutive severe ale tumorilor maligne intestinale (hemoragie, perforație cu peritonită neglijată sau ocluzie acută), la bolnavi vârstnici, țarați. Menționăm că nici unul dintre decese nu a fost înregistrat la bolnavii operați ca intervenții programate, după compensarea biologică a bolnavilor.

CONCLUZII

1. Tumorile intestinului subțire sunt tumori rare – incidența de 1.8% din totalul tumorilor tubului digestiv (studiu personal) se înscrie în datele din literatură
2. Preponderența netă a sexului masculin (sex ratio 2.5)
3. Incidența maximă - grupa de vârstă 61-70 ani, cu limite între 30 și 91 ani.
4. Diagnosticul - dificil, stabilit de cele mai multe ori întâmplător, cu ocazie unor examinări paraclinice pentru altă suferință, cu ocazia unei intervenții chirurgicale impusă de una dintre complicațiile evolutive acute (ocluzie, sângerare) sau la necropsie, mai ales în cazul tumorilor maligne.
5. Tablou clinic polimorf și necaracteristic, depinzând de topografia leziunii, forma anatomo-clinică, caracterul benign sau malign al tumorii, modalitatea de creștere și dezvoltare (exo- sau endoluminală), prezența sau absența complicațiilor
6. Nu există teste biologice specifice, acestea fiind mai degrabă investigații de bilanț biologic, care traduc modificările umorale induse de prezența tumorii, utile pentru monitorizarea și reechilibrarea biologică a bolnavilor pre-, intra- și postoperator
7. Radioscopia și/sau radiografia abdominală simplă - valoare limitată, în diagnosticul tumorilor necomplicate, utile în special în diagnosticul complicațiilor, evidențiind prezența nivelelor hidroaerice sau a pneumoperitoneului, patognomonice pentru diagnosticul ocluziei și peritonitei secundară perforațiilor tumorale.
8. Tomografia computerizată (41.93% din cazuri), creditată cu o acuratețe globală de 45% și cu o sensibilitate de 0-58% identifică tumorile primare, dar este incapabilă să deceleze tumorile de mici dimensiuni și are posibilități reduse de diferențiere a tipurilor tumorale; este însă indispensabilă stadializării clinice preterapeutice, oferind posibilitatea evaluării invaziei locale, a metastazelor mezenterice, ganglionare și hepatice
9. Endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară (8 cazuri - 25.8%) nu a adus mari beneficii în diagnosticul preoperator al tumorilor intestinului subțire, exceptând tumorile ampulare, datorită relativei inaccesibilități a intestinului subțire la examinarea endoscopică.
10. Diagnosticul preoperator este stabilit de regulă în mai puțin de 50% din cazuri (25.8% în studiul personal), suspiciunea de tumoră de intestin subțire trebuind luată în considerare ori de câte ori există o suferință abdominală nespecifică sau o anemie feriprivă inexplicabilă, iar metodologia obișnuită pentru investigația unor astfel de circumstanțe include examenul radiologic, endoscopia digestivă și ecografia; acestea pot duce la stabilirea diagnosticului în special în leziunile avansate, dar au o sensibilitate relativ scăzută pentru diagnosticul precoce al tumorilor maligne în stadiul chirurgical curabil.
11. Diagnosticul morfologic stabilit de explorarea intraoperatorie și examenul pieselor de exereză – etapă de mare importanță în algoritmul diagnostic și terapeutic al tumorilor intestinului subțire.
12. 80% neoplazii adevărate și 20% formațiuni tumorale nonneoplazice, tumorile ulcero-vegetante și infiltrativ stenozante fiind principalele forme macroscopice de tumori ale intestinului subțire
13. Mare varietate de tipuri histologice (peste 35 în literatură, 7 în studiul personal), adenocarcinomul fiind principalul tip de tumoare epitelială, iar tumora gastrointestinală stromală principalul tip de tumoră mezenchimală.
14. Tratamentul tumorilor intestinului subțire - tratament complex, medical și chirurgical, dispunând de o gamă largă de mijloace terapeutice – imposibil de standardizat dat fiind marea diversitate de forme anatomo-clinice, ceea ce face ca să existe o multitudine de algoritmi terapeutici, dacă nu pentru fiecare tip de tumoră în parte, cel puțin pentru anumite clase și subgrupe de tumori
15. Chirurgia este principala opțiune terapeutică (96.77% bolnavi operați), indiferent de caracterul malign sau benign al tumorii, indicația operatorie fiind de principiu cel puțin pentru două argumente: îndepărtarea tumorii previne riscul apariției complicațiilor evolutive ulterioare, iar caracterul de benignitate al tumorii nu poate fi stabilit decât ca urmare a examenului histopatologic al piesei de exereză
16. Având în vedere faptul că, exceptând tumorile ampulare care pot fi biopsiate endoscopic, pentru restul cazurilor nu există de regulă informații preoperatorii referitoare la caracterul benign sau malign al tumorilor, atitudinea terapeutică în principiu trebuie să fie ca în

fața unor tumori maligne, cu respectarea principiilor oncologice – rezecție largă cu margini de securitate libere.

17. Enterectomia segmentară largă de jejun sau ileon a fost principala operație efectuată impusă de faptul că marea majoritate a tumorilor intestinului subțire au fost localizate la acest nivel.

18. Rata ridicată a morbidității (33.3%) și mortalității postoperatorii (26.6%), poate fi explicată prin faptul că în 14 cazuri, intervenția chirurgicală a fost efectuată ca urgență imediată pentru complicații evolutive severe ale tumorilor maligne intestinale (hemoragie, perforație cu peritonită în stadiu oclusiv sau ocluzie acută), la bolnavi vârstnici, targați.