

TUMORILE CARCINOIDE DE JEJUN ȘI ILEON. STUDIU CLINIC

O. Ciobotaru^{1,2}, Oana-Roxana Ciobotaru², Cr. Dragomir³,

1. doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

2. Spitalul General CFR Galați, Secția Chirurgie

3. Clinica III Chirurgie, Univ. de Medicină și Farmacie “Gr.T.Popa”, Iași

CARCINOID TUMORS OF JEJUNUM AND ILEUM. CLINICAL STUDY (ABSTRACT): Carcinoid tumors are the second most common tumor of small bowel (after adenocarcinoma) and are most commonly found in the ileum. Between 1998 and 2009, there were studied 73 patients diagnosed with intestinal tumor in three hospitals in Iasi and Galati. Carcinoid tumors represents 15,38% of malignant tumors of jejunum and ileum. The average age of diagnosis was 60 years, 38% female and 62% male. 62,5% of patients came from urban areas and 37,5% in rural areas. Distal tumors (in the ileum) are more frequent than proximally located tumors (in the jejunum), incidence was 3:1. The main signs and symptoms were nonspecific: abdominal pain (100%), flatulence and nausea (75%). There were no correlations between admission and discharge diagnosis. The percentage of specimens positive for markers was as follows: Leu-7 87,5%, neuron-specific enolase (NSE) 75%, chromogranin A (CgA) 75%, serotonin 62,5%, S100 protein 12,5%. Gastrointestinal radiology, ultrasound and CT were helpful in diagnosis, but none of them did not put the certain diagnosis in all cases that it has been made. At the moment of diagnosis half of patients had ganglion metastasis and 12,5% had metastasis, therefore only 12,5 percent survived after five years. The results show us that preoperative diagnosis is often difficult to make, most of patients were diagnosed in advanced-stage. The five-year survival rate is slow. The most frequent tumor markers were Leu-7, neuron-specific enolase and chromogranin A.

KEY WORDS: CARCINOID TUMORS, SMALL BOWEL, IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Correspondență: Dr. Octavian Cătălin Ciobotaru, medic primar, secția Chirurgie, Spitalul General C.F. Galați, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași; email: coctavian72@gmail.com*.

INTRODUCERE

Tumorile carcinoide reprezintă aproximativ 29% din totalitatea tumorilor maligne ale intestinului subțire (25-35% fiind localizate în jejun și ileon) fiind, după adenocarcinom, cea mai frecventă neoplazie la acest nivel anatomic [1,2].

Datorită explorării dificile și a simptomatologiei fruste, diagnosticul tumorilor de intestin subțire se realizează tardiv, motiv pentru care mulți pacienți prezintă metastaze ganglionare și la distanță în momentul diagnosticului. Cea mai mare rată de metastazare o au carcinoidele ileonului (35%) [4].

Prognosticul tumorilor carcinoide este mai bun decât al adenocarcinoamelor. El depinde de mai mulți factori: lipsa simptomelor, dimensiunea tumorii, gradul de invazie, sexul feminin, prezența sau absența metastazelor ganglionare și hepatice, rezecția R0 sau lipsa sindromului carcinoide [3].

* received date: 12.02.2011

accepted date: 10.05.2011

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost realizat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 12 ani (1998-2009) la Spitalul Clinic „Sf. Spiridon” Iași, Clinica III Chirurgie, Spitalul Județean Galați și Spitalul General Căi Ferate Galați, când au fost diagnosticați 73 de pacienți cu tumori de jejun și ileon. Dintre aceștia, 71,23% au fost diagnosticați cu tumori maligne, iar 28,76% cu tumori benigne.

În studiul de față sunt prezentate tumorile carcinoide de jejun și ileon, fiind discutate particularitățile epidemiologice, manifestările clinice și imunohistochimice.

Caracteristicile pacienților au fost introdu-se într-o bază de date, iar prelucrarea statistică a fost realizată cu ajutorul programului SPSS (Statistical Package for Social Sciences) și MS Excel. În prelucrarea datelor s-au utilizat atât metode statistice descriptive, cât și metode care se încadrează în statistica inferențială.

REZULTATE:

În lotul studiat, tumorile carcinoide au reprezentat 10,9% (8 cazuri) din totalul tumorilor benigne și maligne localizate la nivelul jejunului și ileonului și respectiv 15,38% dintre tumorile maligne (Fig. 1).

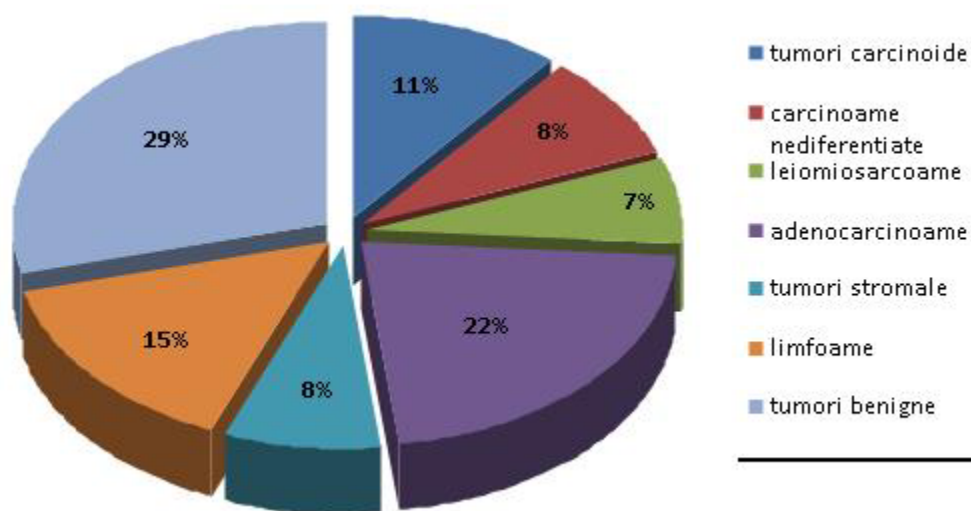


Fig. 1 Frecvența tumorilor de jejun și ileon

Pentru tumorile carcinoide s-a constatat ca vârsta medie în lotul studiat a fost de 60 de ani.

Dintre pacienții diagnosticați cu tumori carcinoide, 38% au fost de sex feminin iar 62% de sex masculin fără semnificație statistică, ca și pentru mediul de proveniență deși 37,5% din pacienții cu tumori carcinoide proveneau din mediul rural și 62,5% din mediul urban ($t \chi^2$, $p > 0,05$).

În funcție de segmentul anatomic pe care a fost localizată tumora, 25% au fost la nivelul jejunului iar 75% pe ileon.

Majoritatea pacienților cu tumori carcinoide au fost internați în urgență pentru sindromul subocluziv sau/și sindromul dureros abdominal.

Cele mai frecvente semne sau simptome au fost: durere abdominală (100%), meteorism abdominal (75%) și grețuri (75%).

Scăderea ponderală, constipația, melena, hemoragiile oculte și tumora palpabilă se regăsesc fiecare într-un procent egal de 25%. S-a constatat că febra nu a fost prezentă la nici unul din cazuri (Fig. 2).

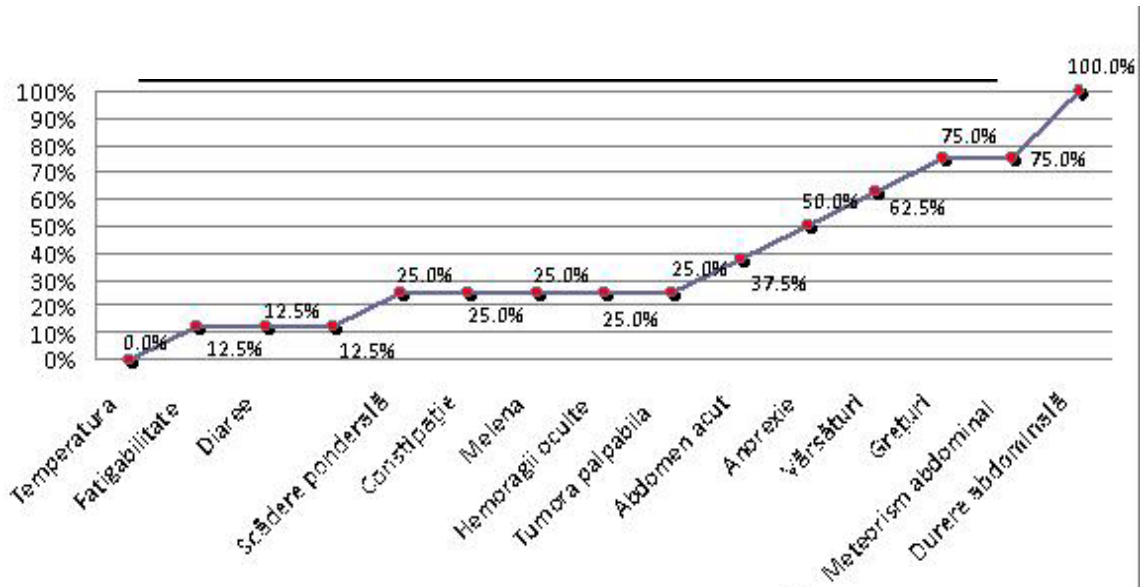


Fig. 2 Semnele și simptomele tumorilor carcinoide jejun-ileale

Au fost lucrați mai mulți markeri imunohistochimici: Leu-7, enolaza neuron specifică (NSE), cromogranina A (CgA), antigenul carcinoembrionar (CEA), serotonina și proteina S-100 (Fig. 3).

Cea mai mare incidență a avut-o Leu-7 87,5%, urmată de enolaza neuron specifică (75%) și cromogranina A (75%).

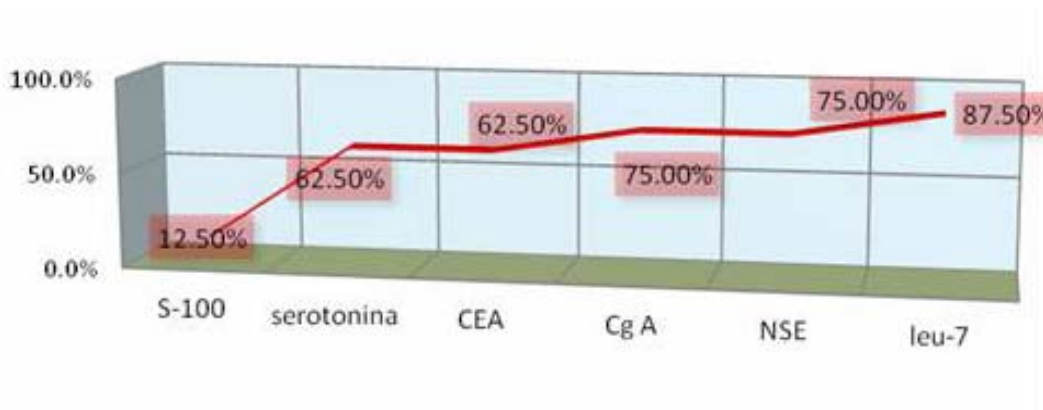


Fig. 3 Markerii tumorali în tumorile carcinoide de jejun și ileon

Ecografia abdominală, realizată la toți subiecții, a arătat anse destinse (25% din cazuri) iar la un caz a evidențiat prezența unei formațiuni tumorale în flancul drept, cu contact lombar.

Radiografia abdominală pe gol efectuată la 62,5% dintre pacienți, a indicat nivele hidroaerice în toate cazurile. Tomografia computerizată abdominală a fost efectuată în 2 cazuri (25%) și a fost utilă pentru diagnostic într-un singur caz. Laparotomia exploratorie de urgență a fost făcută într-un singur caz, în care diagnosticul de internare a fost de ocluzie intestinală.

În momentul diagnosticului, 50% dintre pacienți prezentau metastaze ganglionare iar 12,5% metastaze la distanță. Niciunul dintre pacienții cu metastaze la distanță nu a supraviețuit la 2 ani.

Procentul supraviețuitorilor la 2 ani a fost de 50%, iar la 5 ani de 12,5%.

DISCUȚII

În 1746, Hamburger a descris primul caz de tumoră de intestin subțire, un carcinom duodenal perforat. Primul studiu major de tumori maligne ale intestinului subțire a fost publicat de Liechtenstein în 1876, în timp ce Hertaux a publicat în 1899 prima lucrare despre tumorile benigne ale intestinului. Datorită faptului că această patologie este relativ rară, studiile realizate până acum au fost făcute pe un număr redus de cazuri [5].

În acest studiu, tumorile carcinoide au reprezentat 15,38% din tumorile maligne jejunu-ileale, vârsta medie de diagnostic a fost de 60 de ani, iar raportul în funcție de sex, de aproximativ 2/1, predominând sexul masculin. Din punct de vedere al localizării două treimi din tumorile carcinoide jejunu-ileale s-au dezvoltat la nivelul ileonului.

Aceste constatări sunt în concordanță cu alte studii în care tumorile carcinoide au fost în proporție de 19% din tumorile de intestin subțire, 80% fiind la nivelul ileonului [1,2]. Diferența constă în raportul femei/bărbați care a fost de 2/1 în cele mai multe studii, spre deosebire de studiul actual în care raportul a fost invers.

În etiopatogenia tumorilor de intestin subțire, în 1984, s-a demonstrat că 2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]quinoline, care se găsește în conservele de sardine și în preparatele din carne, induce cancerul de intestin subțire, colon și ficat. În același an, un alt studiu a constatat că 2-amino-6-metildipirido[1,2-alpha:3',2'-d]imidazole (Glu-P-1) și 2-aminodipirido [1,2-alpha: 3',2'-d]imidazole (Glu-P-2) rezultați din piroliza acidului glutamic în preparatele din carne, cresc frecvența cancerului de intestin subțire, colon, ficat și creier [6]. În 2002 s-a arătat că 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridine (PhIP), amina heterociclică ce se produce în cantitatea cea mai mare prin prepararea termică a peștelui și a altor tipuri de carne, induce cancerul de intestin subțire și de colon [7,8].

În 1993 a fost publicat un studiu în care s-au analizat factorii de risc pentru cancerul de intestin subțire, folosindu-se un lot de 430 de pacienți diagnosticați cu tumoră malignă de intestin subțire și un lot martor format din 921 de pacienți ce au decedat din alte cauze. S-a constatat o creștere de 2-3 ori a frecvenței cancerului de intestin subțire direct proporțional cu consumul de alimente conservate sărate sau afumate și cu frecvența lunară a consumului de carne [9].

Cele mai frecvente semne/simptome în cazul pacienților diagnosticați cu tumori carcinoide au fost: durere abdominală, meteorism abdominal și grețuri. Scăderea ponderală, constipația, melena, hemoragiile oculte și tumora palpabilă au fost prezente mai rar. Aceste procente sunt susținute și de alte lucrări în care s-a arătat că cel mai

frecvent simptom este durerea abdominală difuză nespecifică, asociată, eventual cu grețuri sau vărsături [10,11].

Investigațiile paraclinice au fost utile în orientarea diagnosticului, dar nici chiar computer tomografia nu a pus diagnosticul de certitudine în toate cazurile în care s-a realizat.

Din punct de vedere al markerilor tumorali cel mai frecvent a fost Leu-7 întâlnită la 87,5% dintre subiecții luați în studiu și care au fost diagnosticați cu tumoră carcinoidă. Acest marker mai este denumit și CD57 și este o glicoproteină care este exprimată pe un subset de limfocite NK (natural killer) și limfocitele T [12].

Enolaza neuron specifică (NSE) și cromogranina (CgA) au fost prezente fiecare într-un procent de 75% dintre cazuri, iar antigenul carcinoembrionar (CEA) și serotonina au avut fiecare o frecvență de 62,5%. Cel mai rar întâlnită a fost proteina S-100, în 12,5% din cazuri.

Nu au existat diferențe semnificative între frecvența acestor markeri în funcție de sexul pacienților, mediul de proveniență sau zona anatomică (jejun/ileon) la care a fost localizată tumora.

CgA și Leu-7 sunt componente ale granulelor neurosecretoare, fiind imunomarkeri specifici ai acestor granule și apar în prezența celulelor tumorale diferențiate neuroendocrin. NSE se găsește în citoplasma mai multor tipuri de celule, iar prezența lui la pacienții cu tumori carcinoidale denotă existența celulelor tumorale diferențiate neural [12].

Antigenul carcinoembrionar (CEA) este o glicoproteină. Cea mai importantă formă circulantă de antigen carcinoembrionar pare a fi izoantigenul CAB, care manifestă o specificitate ridicată pentru cancerul digestiv. Determinarea antigenului carcinoembrionar este totuși nespecifică nu numai datorită multiplelor afecțiuni în care concentrația sanguină a acestuia crește dar și datorită pozitivității sale într-o incidență de aproximativ 33-35% din cazuri și la fumători. Valoarea sa normală este de < 2,5 ng/ml. CEA se poate găsi la valori mari și în alte tipuri de cancer, cum ar fi: melanomul, limfomul, cancerul de sân, cancerul pulmonar, cancerul pancreatic, cancerul gastric, tiroidian, renal, hepatic, ovarian, cancerul de vezică urinară și de col uterin. Valori mari ale CEA se pot întâlni și în unele afecțiuni benigne, incluzând inflamații osoase, pancreatită și afecțiuni hepatice [13].

Valorile markerilor tumorali au fost în concordanță cu alte studii, în care tumorile carcinoidale de intestin subțire au fost pozitive în peste 85% dintre cazuri pentru cromogranina A, Leu-7, enolaza neuron specifică și serotonină. CEA a fost prezent în 66% dintre cazuri, iar proteina S-100 în 7% din cazuri [5].

Serotonina circulantă este metabolizată în ficat și plămân până la acidul 5-hidroxi-indol-acetic (5-HIAA), care poate fi dozat în urina pacienților, prin determinări repetate. Nivelul crescut de 5-HIAA au fost observate numai la pacienții cu metastaze, dar nu toți pacienții cu metastaze au nivele crescute de 5-HIAA. Prezența 5-HIAA în urină este specifică sindromului carcinoid malign, care apare la 18% dintre pacienții cu tumori carcinoidale de jejun și ileon. Manifestările clinice ale acestui sindrom (flush, diaree, bronhospasm, colaps vasomotor, valvulopatii pulmonare și tricuspidiene) apar foarte rar, la 10% dintre pacienții care prezintă această patologie, cei mai mulți subiecți fiind asimptomatici. Deoarece ficatul poate metaboliza și inactiva eficient aminele vasoactive, sindromul carcinoid apare în prezența metastazelor hepatice și atunci când drenajul venos se realizează direct în circulația sistemică (tumoră carcinoidă pulmonară sau metastaze osoase extinse) și nu prin intermediul circulației portale [14].

În acest studiu nu au existat pacienți care să prezinte semnele și simptomele specifice sindromului carcinoid.

S-a constatat că la momentul diagnosticului, 50% dintre pacienți prezentau metastaze ganglionare iar 12,5% metastaze la distanță. Diagnosticul tardiv este cauzat de mai mulți factori: raritatea leziunii, ambiguitatea simptomelor și explorarea dificilă a intestinului subțire [15].

Supraviețuirea la 2 ani a fost de 50%, dar nici unul dintre pacienții care au avut metastaze la distanță nu a supraviețuit peste această perioadă de timp. După 5 ani doar 12,5% dintre subiecți mai erau în viață.

Procentele de supraviețuire din acest studiu au fost mai mici decât cele găsite în literatura de specialitate. Astfel, în absența metastazelor, rezecția completă a tumorilor carcinoide localizate asigură o supraviețuire la 5 ani de 75-94%, iar în cazul afectării ganglionilor limfatici, o supraviețuire de 45-90%. La cei cu metastaze hepatice, supraviețuirea la 5 ani este de 19-54% [16].

CONCLUZII:

Tumorile carcinoide sunt mai frecvente la nivelul ileonului, la pacienți de sex masculin, din mediul urban, în decada a șasea de viață.

Markerii tumorali cei mai frecvent întâlniți la bolnavii cu tumori carcinoide sunt Leu-7, enolaza neuron specifică și cromogranina A.

Diagnosticul tumorilor carcinoide de jejun și ileon este dificil de pus preoperator, cei mai mulți dintre pacienți fiind surprinși în stadii avansate ale bolii, ceea ce influențează și supraviețuirea la distanță.

BIBLIOGRAFIE

1. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005; 128(6): 1717-1751.
2. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997; 79(4): 813-829.
3. Thomas RM, Sobin LH. Histology of cancer. Gastrointestinal cancer: incidence and prognosis by histologic type. SEER population-based data, 1973-1997. *Cancer*. 1995; 5(1 Suppl): 154-170.
4. Evers BM, Townsend CM Jr., Thompson JC. Small Intestine In Schwartz IS, Shires GT, Spencer CF, Daly MJ, Fischer EJ, Galloway CA. eds. *Principles of Surgery* 7th Edition, New York, The McGraw-Hill Companies. 1999; p. 1217-1263.
5. Șavlovschi C. *Tumorile intestinului subțire*, București, Ed. Medicală, 2009; p. 39-52, p. 122-125.
6. Takayama S, Masuda M, Mogami M, Ohgaki H, Sato S, Sugimura T. Induction of cancers in the intestine, liver and various other organs of rats by feeding mutagens from glutamic acid pyrolysate. *Gann* 1984; 75: 207-213.
7. Ochiai M, Imai H, Sugimura T, Nagao M, Nakagama H. Induction of intestinal tumors and lymphomas in C57BL/6N mice by a food-borne carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93(5): 478-483.
8. Cheung C, Loy S, Li GX, Liu AB, Yang CS. Rapid induction of colon carcinogenesis in CYP1A-humanized mice by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and dextran sodium sulfate. *Carcinogenesis*. 2011; 32(2): 233-239.
9. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, Chien HT, Blot WJ. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control*. 1993; 4(2): 163-169.
10. Oberg K. Carcinoid tumors: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 1998; 3(5): 339-345.
11. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901-912.

12. Jirasek T, Mandys V. Immunohistochemical Expression of Chromogranin A and Leu-7 in Gastrointestinal Carcinoids. In Hayat M.A. ed. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, vol. 4, China, Elsevier Academic Press, 2006; p. 183-186.
13. Ilantzis C, DeMarte L, Sreaton RA, Stanners CP. Deregulated Expression of the Human Tumor Marker CEA and CEA Family Member CEACAM6 Disrupts Tissue Architecture and Blocks Colonocyte Differentiation, *Neoplasia*. 2002; 4(2): 151–163.
14. Yeung SJ, Gagel FR. Endocrine Neoplastic Syndromes. In Yeung SJ, Escalante PC, Gagel FR. ed. *Medical Care of Cancer Patients*, Shelton (USA), People's Medical Publishing House-BC Decker, 2009; p. 206.
15. Donohue JH. Malignant tumours of the small bowel, *Surgical Oncology*, 1994; 3(2): 61–68.
16. Sjöblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23(7):779-787.