

UNIVERSITATEA „LUCIAN BLAGA” SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ „VICTOR PAPILIAN” SIBIU



DOCTORAND
HORȘIA DRAGOȘ OVIDIU

REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT

*Aspecte particulare în tumorile gastrice
(nonepiteliale). Probleme de diagnostic și
tratament*

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT
Acad.Prof. Dr. Popovici Zeno
SIBIU

2011

ASPECTE PARTICULARE ÎN TUMORILE GASTRICE (NONEPITELIALE).
PROBLEME DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT. Pentru obținerea titlului de
Doctor în Medicină, specializarea ANATOMIE PATOLOGICĂ, elaborat de
DRAGOȘ OVIDIU HORȘIA în vederea obținerii titlului științific de Doctor în
științe medicale, domeniul Medicină.

PARTEA I (STOMACUL NORMAL)

În **capitolul I**, denumit *anatomia stomacului*, sunt expuse aspectele clasice ale anatomiei descriptive gastrice, poziționarea organului, părțile componente, date legate de vascularizația arterială și venoasă a organului, probleme legate de inervația stomacului cu cei trei pediculi nervoși care au o importanță deosebită în chirurgia gastrică, dar și limfaticele stomacului cu cele patru arii principale de drenaj și nodulii limfatici aferenți. Astfel, pentru o formațiune tumorală primară, este necesară investigarea regiunilor ganglionare specifice de drenaj ale ariei respective. În concluzie, în acest capitol autorul tezei de doctorat a realizat un studiu și o sinteză demnă de apreciat a stadiului actual al cunoștințelor de anatomie funcțională integrată în rolul fiziologic.

În **capitolul II**, intitulat *histologia stomacului* sunt analizate aspectele particulare de microscopie clasică și de microscopie electronică apărute la

nivelul stomacului dar și a joncțiunii eso-gastrice. Toate aceste date sunt însoțite de imagini microscopice care vin să completeze acest vast capitol.

În **capitolul III**, care este rezervat *fiziologiei stomacului*, sunt expuse tehnici moderne de explorare: pH-metria pe timp de 24 ore (circadiană), manometria, impedența electrică, analiza tridimensională a volumului vectorial, scintigrafia și tomografia computerizată ultrarapidă.

Fiecare capitol este însoțit de bibliografie selectivă.

PARTEA II (STOMACUL CHIRURGICAL)

Cuprinde două părți distincte:

a) Problematika tumorilor benigne și maligne ale stomacului, epiteliale și nonepiteliale, refluxul gastro-esofagian (GERD), esofagul Barrett, metaplazia intestinală, adenocarcinomul postreflux, clasificări macroscopice și endoscopice.

b) Rezecția și reconstrucția în tumorile benigne și maligne.

Tipuri de rezecție gastrică: (gastrectomia subtotală și totală, antrectomia, hemigastrectomia, piloroplastia cu vagotomie).

Tipuri de vagotomie: totală, parțială, supraselectivă (celuloparietală). Rezecțiile gastrice lărgite; rerezecțiile (după Pean), degastrogastrectomia (după Reichel-Polya), esogastrectomia subtotală și totală cu limfadenectomie tip R1, R2 și R3.

S-au analizat leziunile de la nivel gastric sau de la nivelul joncțiunii eso-gastrice, recurgându-se la examinari complementare. Dintre acestea, cele cu valoare diagnostic finală sunt biopsia și examinarea histopatologică. Dintre examinările complementare putem aminti examen radiologic clasic, ultrasonografia, computer tomografia, rezonanța magnetică nucleară dau detalii structurale de localizare și de extindere. Deasemenea, aceste procedee vor fi folosite pentru stadializarea postoperatorie și evaluare a apariției recidivelor.

La ora actuală există un consens că toate maladiile se tratează chirurgical. Introducerea medicației antisecretorii (inhibitorii pompei de protoni) a dus în mod nejustificat la excluderea rezecției gastrice. Tratamentul îndelungat duce la ginecomastie sau anaciditate gastrică care are mari șanse să degenereze în neoplasm mai ales dacă este asimptomatică. Un număr tot mai mare de medici, comentează această eroare medicală, considerând că în cazul unei complicații majore se procedează la constituirea unei comisii compusă din chirurg și gastroenterolog, pentru a decide momentul operator.

Tipuri de reconstrucție chirurgicală: Reconstrucția gastrică tip Pean și Reichel-Polya, reconstrucția în Y a la Roux (cu variante), alte tipuri de reconstrucție: „Ulm pouch” și Lygidakis-Popovici; clasificări.

Partea personală

Se bazează pe statistica unui material clinic de 116 cazuri operate de Acad. Dr. Zeno Popovici la spitalul de urgență din București (1962-1986) și

la Secția de Chirurgie a Spitalului Județean Sibiu (1986-2003). În perioada 1992-2010 activează la Facultatea de Medicina „Victor Papilian”, Sibiu Universitatea „Lucian Blaga”.

Complicațiile postoperatorii au fost legate de fistulele anastomotice (5), ocluzii intestinale (3), hemoperitoneu (1). Ocluzia intestinală a fost determinată de aglutinarea anșelor intestinale și a necesitat laparotomie și visceroliză. Hemoperitoneul a fost cauzat de derapajul unei ligaturi arteriale. Mortalitatea postoperatorie imediată a fost de 10 decese la 116 cazuri (10,5%): 5 au fost de cauză medicală, tromboembolie pulmonară (1), stop cardiorespirator intraoperator (1), fibrinoliză intraoperatorie (1), HDS cataclismică prin hipertensiune portală (1) și infarct miocardic. Restul de 5 decese au survenit la pacienți în stadiu 4 după operații paliative de necesitate. Sunt analizate tipurile de intervenții chirurgicale de la nivelul stomacului, majoritatea fiind rezecții în Y a la Roux cu sau fără conservarea pilorului. Tipurile de reconstrucție chirurgicală (peste 64 operații) au fost reduse la 2 tipuri majore „ULM Pouch” (Cuschieri) și rezervorul de tip Lygidakis-Popovici (reprezentând majoritatea). Procedul lui Lygidakis se bazează pe reintroducerea duodenului în circuit realizând două anastomoze adiționale cu creerea unui rezervor gastric. Modificarea adusă de Dr. Popovici se bazează pe înlocuirea inciziilor longitudinale jejunale, care secționează musculatura circulară, transformând stomacul într-un rezervor aton. În varianta Lygidakis-Popovici, se efectuează o secțiune transversală care salvează musculatura și peristaltismul intestinal.

Materialul clinic cuprinde 2 părți : a) neoplasme gastrice (38 cazuri) și b) tumori nonepiteliale (78 cazuri), randomizate pentru a putea fi analizate

statistic. Cele două părți (neoplasmele gastrice și tumorile nonepiteliale) sunt analizate separat, deoarece au morbiditate și mortalitate distinctă iar rezultatele nu sunt comparabile.

a) **În primul grup**, care conține *neoplasme gastrice* (38 cazuri), s-au remarcat 5 tipuri clinice și anume: majoritatea pacienților au prezentat un neoplasm esocardiotuberozitar (10 cazuri) urmați în ordine descrescătoare de neoplasmele porțiunii verticale a stomacului (8 cazuri), linita plastică (8 cazuri), neoplasmul de bont gastric (5 cazuri) și neoplasmul antropiloric (5 cazuri). S-au creat încă două tipuri aparte: neoplasmul gastric gigant (1 caz) și polipoza gastrică malignizată ulcerată (1caz). În ultimul caz este dificil de făcut diagnosticul diferențial cu "*gastrita hipertrofică a lui Ménétrier*". Deasemenea, o surpriză intraoperatorie poate fi neoplasmul *multicentric* din limfomul multiplu, după gastrectomie. Pacienții au suferit o rezecție gastrică subtotală sau totală asociată cu o reconstrucție gastrică pe o ansă în Y a la Roux.

În gastrectomia totală, o modificare a procedurii standard al anastomozei jejunului cu esofagul este **rezervorul lui Hunt–Lawrence–Rodino** care a fost ulterior denumit **J-pouch** de către **Herfarth** și care este considerat ca oferă următoarele avantaje: (1) realizarea unei funcții pseudopilorice care încetinește progresiunea alimentelor ingerate din rezervor în intestinul subțire și reduce sindromul dumping, (2) furnizarea unui rezervor pentru digestie și absorbție și (3) reduce cerința pentru mese frecvente. Cea mai sensibilă tehnică folosită la determinarea anomaliilor subtile ale golirii "gastrice" este folosirea unui test alimentar solid. Această

tehnică folosește un gamma-emitator radionuclid ^{99m}Tc adițional la prânzul de probă.

În contrast, Pellegrini et al. au arătat că rata tranzitului intestinului subțire este încetinită de anastomoza esofagojejunală Roux-en-Y în gastrectomia totală.

Seria lui Mc Aleese din Belfast se bazează pe 19 pacienți tratați cu gastrectomie totală, comparativ cu 11 cu J pouch. Creșterea în greutate a fost mai bună la J-Pouch, comparativ cu anastomoza esofajejunală standard și poate fi determinată de încetinirea timpului orocecal. Reconstrucția Roux-en-Y a devenit cea mai frecventă metodă utilizată în lume, iar rezultatele rezecției gastrice au devenit o experiență europeană.

De ce rezecție în Y?

Rezecția în Y a fost introdusă de Roux în Elveția (Lausanne) în anii 1905 ca a treia variantă de reconstrucție gastrică după Pean-Billroth I și Reichel-Polya. S-a constatat că Reichel-Polya determină o frecvență crescută a neoplasmului de bont gastric, ceea ce a dus la o restricție în folosirea acestui procedeu. Autorii americani (Capusotti, Bombeck, Llynwood-Herrington) au demonstrat că în cazul în care rezecția Pean nu este posibilă, este preferabil să fie utilizată rezecția pe ansă în Y a la Roux, chiar în condiții de urgență (i.e., ulcerul perforat). Odată cu introducerea fibroscopiei, demonstrarea maladiei de reflux gastro-esofagian (GERD) și ineficacitatea operației antireflux a fundoplicaturii lui Nissen, s-a ajuns la reintroducerea rezecției în Y, care a fost considerată operația ideală în GERD după o lungă

perioadă de uitare a acestui procedeu. După gastrectomia totală s-a sugerat introducerea rezecției în Y, pentru facilitarea reconstrucției.

Tulburările digestive la bolnavii agastrici au dus la crearea rezervoarelor gastrice (64 tipuri), care pot fi reduse la două tipuri fundamentale: (a) gastrojejunoplastia tip "ULM Pouch", perfecționată de Alfredo Cuschieri și (b) rezervorul Lygidakis, modificat de Prof. Dr. Z. Popovici prin practicarea inciziilor jejunale transversale etajate care împiedică apariția unui "neogaster" atonic aperistaltic. Așa că am denumit acest rezervor Lygidakis-Popovici.

În concluzie, în statistica noastră, rezecțiile gastrice în Y cu rezervor gastric au fost împărțite în două categorii: (a) cu reintegrarea duodenului în circuitul digestiv (26 pacienți) și cu rezervor Lygidakis-Popovici (10 pacienți); (b) într-un singur caz am folosit rezervorul "Ulm-Pouch".

Rezecția Pean este contraindicată în cancer, fiind o operație ne-oncologică, deoarece nu permite ablația ganglionilor retropilorici și duce la recidivă postoperatorie precoce. Trebuie exclusă "a priori" din arsenalul chirurgical în neoplasm.

b) Având în vedere că doctorandul este specialist în anatomie patologică și nu chirurg, i s-a sugerat să scoată în relief al doilea grup de "*tumori nonepiteliale*" și nu atât de mult procedeele de tehnică chirurgicală care vor fi subiectul unei alte teze de doctorat.

Tumori nonepiteliale se clasifică în:

a) tumori benigne, tumori musculare (leiomiomele și rhabdomiomele), tumori cu celule granulare, limfoamele,

plasmocitoamele, schwannoamele, apudoamele și tumorile neuroendocrine (feocromocitom, vipom, sindrom Zollinger-Ellison).

b) tumori maligne: leiomiosarcoamele, rhabdomiosarcoamele, limfosarcoamele, limfoame Hodgkin și non-Hodgkin, histiocitumul fibros malign, reticulosarcoamele, limfogranulomatoza malignă visceralizată.

Leiomioamele reprezintă un grup vast de tumori, caracterizate din punct de vedere histopatologic prin apariția fasciculelor întretăiate de celule musculare netede asociate cu o fibroză variabilă producând un aspect caracteristic.

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt cele mai comune tumori mezenchimale ale tractului digestiv și sunt definite ca c-KIT (CD 34 și CD 117, factor receptor sușă) marker pozitiv pentru celulele mezenchimale fuziforme sau epitelioid. Diagnosticul diferențial al GIST-urilor este esențial nu numai pentru că acest grup are un risc major de malignitate, dar și pentru că răspunde la un tratament țintit descoperit recent, STI-571 (*imatinibe mesylate*), un receptor inhibitor a tirozinkinazei al proteinei KIT. GIST-ul este astăzi considerat a fi o tumoră particulară care își are originea în celula interstitală lui Cajal.

Acesta este capitolul cel mai important de anatomie patologică, care cuprinde grupul de tumori nonepiteliale și care recent a fost diferențiat de tumorile epiteliale, deoarece au evoluție și supraviețuire mult mai îndelungată, chiar și în cazul apariției metastazelor a căror rezecție este obligatorie. În tumorile epiteliale, singurul tratament al metastazelor este

necrozarea lor pe calea arterei hepatice. Deasemenea, o particularitate deosebită o prezintă tumorile endocrine al căror prognostic este determinat de apariția neoplaziilor endocrine multiple (MEN I și MEN II). În această ultimă categorie, tumorile se asociază între ele necesitând o determinare multiplă a acestora. O categorie specială o reprezintă hiperparatiroidismul care se asociază în majoritatea tumorilor endocrine. De aceea, ablația subtotală a paratiroidelor sau totală trebuie asociată cu autotransplant (de muschi sternali). La stabilirea acestui diagnostic, determinarea calcitoninei este obligatorie. De asemenea există legături cu tumorile hipofizare (pituitare) și cu tumorile din suprarenale (Cushing).

În această categorie intră și sindromul Zollinger-Ellison (gastrinoamele), atât cele de origine pancreatică cât și cele pseudo Zollinger-Ellison caracterizate de prezența unor tumori cu localizare în antrul și la nivel duodenal. Este obligatorie urmărirea la distanță a acestor tumori. Un loc special îl ocupă feocromocitoamele care pot să apară la distanță de glandele suprarenale (forme extrarenale, mediastinale, cardiace).

Partea cea mai importantă și personală a lucrării o constituie analiza histopatologică și în special discuția colorațiilor moderne de imunohistochimie și electronmicroscopie care ajută la diagnosticul definitiv al acestor maladii mai ales că s-au descoperit compuși de guanidina cu dublu aspect: diagnostic și terapeutic.

Un alt aspect particular este studiat în cazuri de schwannoame gastrice benigne sau maligne care au o evoluție mai bună după ablația tumorii. Pe de altă parte, fibrosarcoamele au o localizare destul de frecventă în bursa omentală, în spațiile retrogastric și retroperitoneal departe de pilor, care se poate conserva. De asemenea în lucrare se subliniază prezentarea câtorva cazuri (5) de carcinoide apendiculare, mai frecvente la copii și care sunt asociate de obicei cu o reacție eritematoasă generalizată. Aceste tumori apendiculare, dacă depășesc 1-2 cm, trebuie asociate cu rezecții ileocecale sau ileocolice (hemicolectomie dreaptă). Atât timp cât sunt limitate doar la apendice și în special dacă nu interesează baza apendicelui, au două mari avantaje: sunt diagnosticate mult mai ușor prin apendicită acută și prezintă un prognostic foarte favorabil fără nici o recidivă. Adesea ele rămân nediate diagnosticate deoarece piesa operatorie nu este trimisă pentru examen histopatologic. Un aspect bizar, relatat în literatură evidențiază faptul că uneori, după o perioadă mai lungă de timp, pacientul poate să fie internat pentru un adenocarcinom colic. Astăzi nu se mai admite un diagnostic cert de tumoră nonepitelială fără să fie susținut de imunohistochimie și electronmicroscopie. În cadrul acestui mozaic caleidoscopic un loc aparte îl ocupă maladia lui Hodgkin sau limfomul non-Hodgkinian care se pot asocia cu variate localizări în special la nivelul tubului digestiv ca și alte maladii de sistem (Crohn).

Un loc aparte îl ocupă anumite maladii extrem de rare ca sindromul Sezary, mycosis fungoides, pemfigusul vulgar, pemfigoidul cicatricial sau boala lui Behçet.

<i>Tumori nonepiteliale</i>	Numar de cazuri
Limfoame	12
Plasmocitoame	1
Histiocitoame fibroase maligne	2
Leiomioame si rhabdomioame	7
Schwannoame	8
Limfosarcoame	6
Reticulosarcoame	11
Limfogranulomatoze maligne visceralizate	2
Feocromocitoame	1
Apudoame	5
<i>Alte tumori mezenchimale</i>	23
<i>Neoplasme gastrice</i>	38
Total	116

CONCLUZII

1. Chirurgia stomacului este o chirurgie de graniță, în care sunt implicate mai multe specialități.

2. Obiectivul major în chirurgia reconstructivă a stomacului, este reprezentat de calitatea vieții pacientului.

3. Imunohistochimia reprezintă o „noutate” decisivă în formularea diagnosticului acestor tipuri de neoplasme gastrice.

4. Tratamentul multimodal al cancerului reprezintă cheia succesului în patologia tumorală malignă.

5. Prevenția fenomenului malign va avea ca rezultat scăderea numărului de îmbolnaviri.

6. Procentul de supraviețuire peste 5 ani, în cazul pacienților cu afecțiuni maligne gastrice, depinde de stadiul în care a fost diagnosticată boala.

7. Crearea unor noi specialități de chirurgie oncologică a stomacului benefice pacienților.