

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”

FACULTATEA DE MEDICINĂ

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**TUMORILE INTESTINULUI SUBTIRE –FACTORI DE RISC SI MODALITATI
DIAGNOSTICE, DISPENSARIZAREA EVOLUTIEI POSTOPERATORII**

Conducator stiintific : Prof. Dr. Matei Dumitru

Doctorand: Cadar Dorotea Ramona

București, 2016

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

LISTA ABREVIERI	3
INTRODUCERE	4
CAPITOLUL I: ANATOMIA INTESTINULUI SUBȚIRE	5
I.1. Duodenul.....	5
I.2. Jejunul si ileonul.....	6
I.3. Histologie.....	7
CAPITOLUL II: FIZIOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE	8
II.1. Motilitatea	8
II.2. Digestia și absorbția intestinală.....	9
II.3. Funcția endocrină a intestinului subțire	11
II.4. Funcția imunitară.....	11
II.5. Funcția secretorie.....	12
II.6. Reglarea activității intestinului subțire.....	12
CAPITOLUL III: EPIDEMIOLOGIE SI ETIOPATOGENIE	13
CAPITOLUL IV: MORFOPATOLOGIA TUMORILOR INTESTINULUI SUBȚIRE	17
IV.1. Clasificarea tumorilor intestinului subțire	17
IV.2. Tumori benigne	18
IV.3. Tumori maligne	24
IV.4. Stadializare.....	34
CAPITOLUL V: METODE DE DIAGNOSTIC CLINIC	41
CAPITOLUL VI: METODE DE DIAGNOSTIC PARACLINIC	46
CAPITOLUL VII: DISPENSARIZAREA EVOLUȚIEI POSTOPERATORII	52
CAPITOLUL VII.1- Atitudinea terapeutică în tumorile intestinului subțire.....	52
CAPITOLUL VII.2- Rolul medicului de familie în dispensarizarea evoluției postoperatorii în TIS.....	60
PARTEA SPECIALĂ	
CAPITOLUL I - OBIECTIVE	64
CAPITOLUL II - MATERIAL ȘI METODĂ	65

CAPITOLUL III - METODE DE ANALIZĂ STATISTICĂ	66
CAPITOLUL IV - REZULTATE	67
CAPITOLUL V – DISCUȚII.....	145
CAPITOLUL VI - CONCLUZII	153
REFERINTE.....	156

CUPRINSUL REZUMATULUI TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	4
OBIECTIVELE LUCRĂRII.....	6
MATERIAL SI METODA.....	7
REZULTATE.....	8
DISCUȚII.....	25
CONCLUZII.....	32
BIBLIOGRAFIE.....	34

INTRODUCERE

Incidența tumorilor de la nivelul intestinului subțire, atât tumori benigne, cât și tumorile maligne, este mică, sub 10% din toate tumorilor digestive. Incidența crește semnificativ dacă se adaugă rezultatele obținute din necropsii.[1] Frecvent, tumorile de intestin subțire sunt asimptomatice, se manifestă când apar complicațiile sau constituie descoperiri întâmplătoare în timpul intervențiilor chirurgicale. La acest lucru se adaugă și faptul că simptomatologia modestă și nespecifică, apărută tardiv în cursul evoluției. Inițial pacientul este tratat pentru diverse sindroame digestive nespecifice, fără a lua în calcul suspiciunea prezenței unor tumori intestinale.[2] Primul caz din literatura de specialitate care face referire la tumorile de intestin subțire datează din 1746, când a fost menționat la Hamburg un carcinom perforat apărut la nivelul duodenului.[3]

Patologia tumorală a intestinului subțire reprezintă o problemă dificilă, din cauza rarității acestor leziuni și a naturii variabile și nespecifice a semnelor și simptomelor care apar. Astfel, de cele mai multe ori diagnosticul este tardiv, evoluția pacientului fiind nefavorabilă, iar complianța acestuia la tratament scăzută. În intestinul subțire pot apărea o varietate de tumori atât maligne (adenocarcinom, limfom, tumori carcinoide, sarcom), cât și benigne (adenom, leiomiom, lipom, fibrom).

Pentru o evoluție postoperatorie favorabilă este necesară planificarea multidisciplinară și formarea unei echipe de specialiști pentru aplicarea optimă a tratamentului și dispensarizarea evoluției posttratament. Această echipă trebuie să conțină chirurghi, anatomopatologi, oncologi, radiologi și nu în ultimul rând medici de familie.[4]

Există însă o scizură, o lipsă de comunicare între medicina de familie și celelalte specialități medicale. Asistența medicală primară și secundară reprezintă culturi diferite, și interfața lor reprezintă cel mai mare obstacol pentru procesele de bună îngrijire în sistemele moderne de îngrijire a sănătății. O cauză importantă este fragmentarea asistenței medicale secundare ca urmare a specializării profesionale superioare, a progresului tehnologic și a concentrării mai mult asupra patologiei, riscul fiind ca pacienții să fie mai des văzuți ca organe sau diagnostice decât ca persoane fizice. Medicii de familie se luptă pentru a păstra o perspectivă mai largă și axată pe pacient într-o junglă de cunoștințe noi, în care expectanțele și cerințele pacienților cresc în același timp și astfel încearcă să coordoneze diagnosticul și tratamentul complex. Iona Heath descria esența acestor diferențe într-un mod elocvent: „În medicina de familie, pacienții sunt primiți și bolile vin și pleacă. În spitale, bolile rămân și pacienții vin și pleacă”. Pentru a fi capabili de a netezi

deplasările pacienților, specialiștii înșiși trebuie să traverseze interfața și să învețe unii despre ceilalți, să împartă perspective și obiective comune. Cu toate acestea, nu s-a depus efort suficient pentru aducerea grupurilor profesionale împreună pentru a le permite să înțeleagă că munca lor este complementară, într-un sistem unic de asistență medicală. Probabil cea mai bună abordare până în prezent este un model danez în care medicii de familie acționează în calitate de consilieri în spitale. Îmbunătățirea problemelor de interfață a prins treptat interesul profesioniștilor și a liderilor de îngrijire a sănătății.[5]

În etapa postchirurgicală tardivă medicul de familie realizează urmărirea pacientului în trepte:

I. Emiterea biletelor de trimitere pentru investigații paraclinice (CT/RMN, endoscopie);

II. Controlul reacțiilor adverse produse de tratamentul adjuvant;

III. Prevenirea recidivelor prin anamneza și examene clinice periodice; screening de laborator (teste hepatice, hemograma, hemocultura – pentru depistarea precoce a hemoragiilor oculte);

IV. Asigurarea calității vieții și confortului pacientului în fază terminală prin tratament paliativ;

V. Consiliere psihologică și de suport a pacientului în fază terminală și a familiei acestuia;

VI. Contribuie la menținerea sănătății pacientului prin recomandări privind modificarea stilului de viață:[6] obținerea și menținerea unei greutate sănătoase; evitarea sedentarismului și adoptarea unui stil de viață activ fizic, dieta sănătoasă, cu accent pe produsele alimentare vegetale, consumul de alcool limitat la un pahar pe zi pentru femei sau două pe zi pentru bărbați, evitarea fumatului întrucât crește riscul dezvoltării cancerului de diverse tipuri;

VII. Recunoașterea simptomelor noi care ar putea indica dezvoltarea unui neoplasm secundar; experții nu recomandă teste diagnostice în cazul pacienților asimptomatici.

OBIECTIVELE LUCRARI

Obiectivele acestui studiu clinico-evolutiv constau în identificarea formelor de manifestare a tumorilor de intestin subțire și corelarea acestora cu un anumit prognostic evolutiv. Unul dintre obiectivele majore ale acestui studiu ar fi diagnosticarea precoce a tumorilor de intestin subțire, întrucât este cunoscut faptul că aceste tumori se dezvoltă insidios și de cele mai multe ori sunt surprinse într-un stadiu avansat, astfel încât posibilitățile terapeutice curative sunt reduse.

Un alt obiectiv ar consta în urmărirea terapiei în funcție de particularitățile fiecărei clase tumorale. De asemenea, un obiectiv major ar fi și creșterea speranței de viață a acestor pacienți.

Obiectivele stabilite cuprind:

1. Evaluarea rolului prevenției în cadrul acestei patologii ;
2. Identificarea, analiza și evaluarea factorilor de risc ajustabili ;
3. Descrierea profilului pacientului ce dezvoltă această patologie ;
4. Evaluarea impactului depistării precoce a tumorilor de intestin subțire ;
5. Evaluarea factorilor de prognostic

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul tumorilor de intestin subțire a fost realizat pe un lot de 38 de pacienți internați și tratați în Clinica de Chirurgie a Spitalului Universitar de Urgență Sf. Maria, pe o perioadă de 6 ani între 1997-2003.

Din cauza frecvenței scăzute a tumorilor de intestin subțire în rândul populației generale, ancheta este de tip retrospectiv. Studiul urmărește evoluția pacienților din momentul internării lor, dar și în context terapeutic, stadiul bolii cât și modalitățile diagnostice.

Studiul realizat conține elemente statistice variabile, rezultate din raportarea la numeroși parametri, pe care i-am considerat reprezentativi.

- 1) Criterii de epidemiologie: vârstă, sex, mediul de proveniență
- 2) Antecedente personale patologice
- 3) Manifestări clinice: specifice și nespecifice; subiective și obiective
- 4) Investigații clinice: palpare, percuție, tușeu rectal
- 5) Tranzit intestinal
- 6) Investigații paraclinice: ecografie, proba Pansdorf, CT, endoscopie/colonoscopie
- 7) Diagnostic intraoperator: tumori primare, tumori secundare
- 8) Tratamentul aplicat: curativ sau paliativ
- 9) Complicații postoperatorii

Rezultatele pe care le-am obținut vor fi prezente sub forma de tabele și grafice, iar concluziile vor viza atât aspectele rezultatelor în urma analizei statistice comparate cu datele din literatura de specialitate, cât și unele opinii personale legate de subiectul abordat.

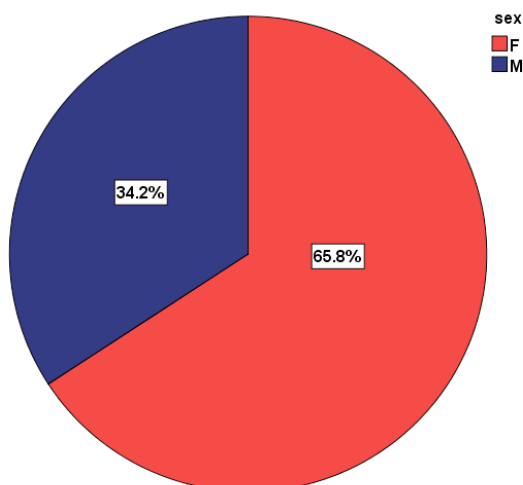
REZULTATE

Lotul luat în studiu a fost alcătuit din 38 de pacienți dintre care 25 (65.8%) de pacienți au fost de sex feminin și 13 (34%) pacienți de sex masculin. Se observă o preponderență a sexului feminin.

sex

	Frecvență	Procent
F	25	65.8
M	13	34.2
Total	38	100.0

Fig.1



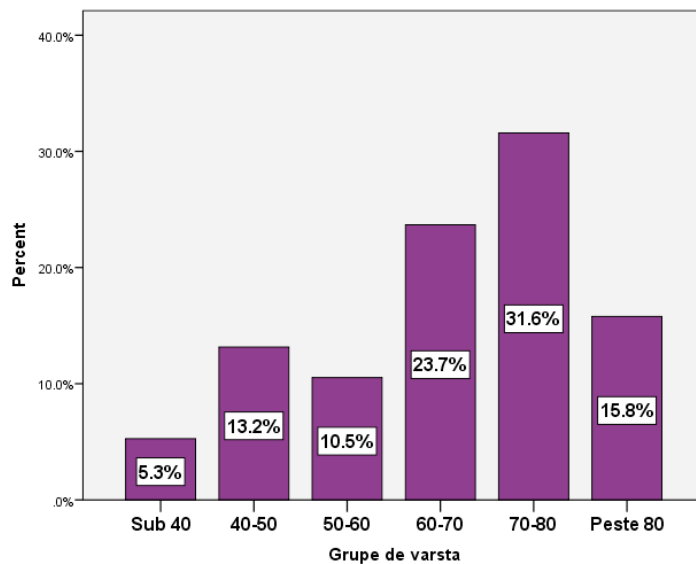
Din repartitia pacienților în funcție de grupa de vârstă observăm o predominanță a grupei de vârstă de 70-80 de ani (31.6%), urmată de grupa de vârstă de 60-70 de ani (23.7%). Aceasta constatare are o mare importanță, în contextul unor afecțiuni de lungă evoluție asimptomatică, deoarece diagnosticul este de obicei tardiv, iar vârsta la care se diagnostichează va depăși cu mult vârsta de debut a afecțiunii.

Gr_vârstă

	Frecvență	Procent
Sub 40	2	5.3
40-50	5	13.2
50-60	4	10.5
60-70	9	23.7

70-80	12	31.6
Peste 80	6	15.8
Total	38	100.0

Fig.2

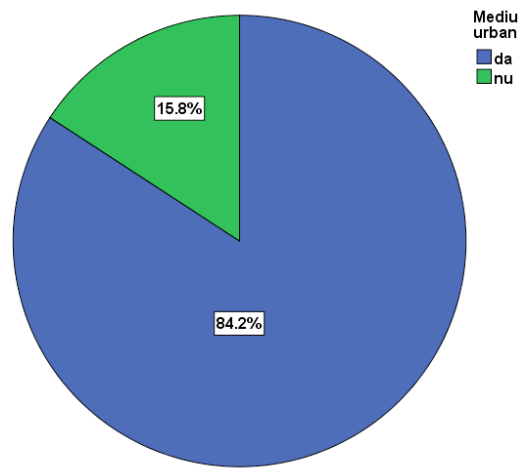


În urma repartiției lotului studiat în funcție de mediul de proveniență, s-a constatat că 32 (84.2%) dintre pacienți provin din mediul urban și 6 (15.8%) dintre pacienți din mediul rural.

Mediu urban

	Frecvență	Procent
da	32	84.2
nu	6	15.8
Total	38	100.0

Fig. 3

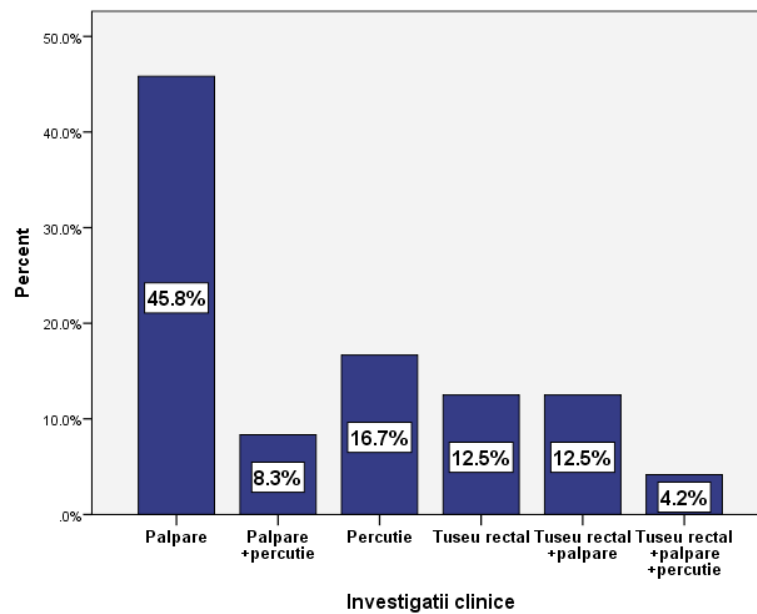


Din cei 24 de pacienți care au fost examinați clinic, 11 (45.8%) pacienți au fost examinați prin palpare, 4 (8.3%) pacienți prin palpare și percuție, 4 (16.7%) prin percuție, 3 (12.5%) prin tușeu rectal, 3 (12.5%) prin tușeu rectal și palpare și un singur pacient (4.2%) prin toate cele trei metode de investigație clinică.

Tip investig_clinice

	Frecvență	Procent
Palpare	11	45.8
Palpare+percuție	2	8.3
Percuție	4	16.7
Tușeu rectal	3	12.5
Tușeu rectal+palpare	3	12.5
Tușeu rectal+palpare+percuție	1	4.2
Total	24	100.0

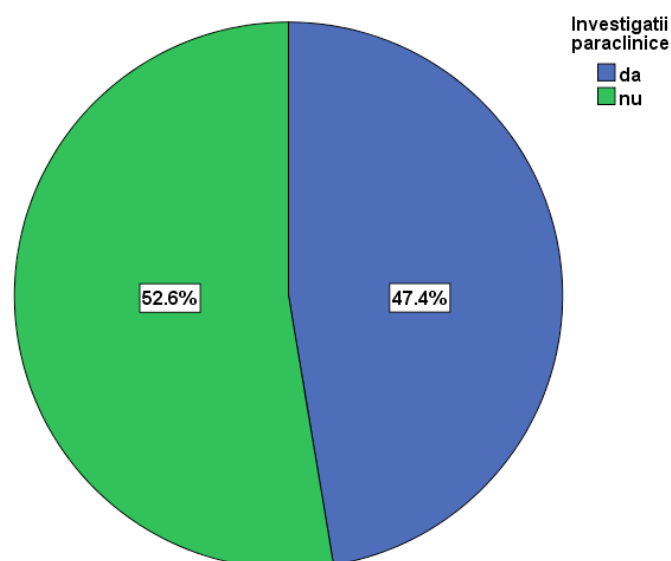
Fig.4



Din lotul de 38 de pacienți aflați sub studiu, s-a remarcat că 18 (47.4%) pacienți au recurs la investigații paraclinice, iar 20 (52.6%) de pacienți nu au efectuat investigații paraclinice.

Investig_paraclinic		
	Frecvență	Procent
da	18	47.4
nu	20	52.6
Total	38	100.0

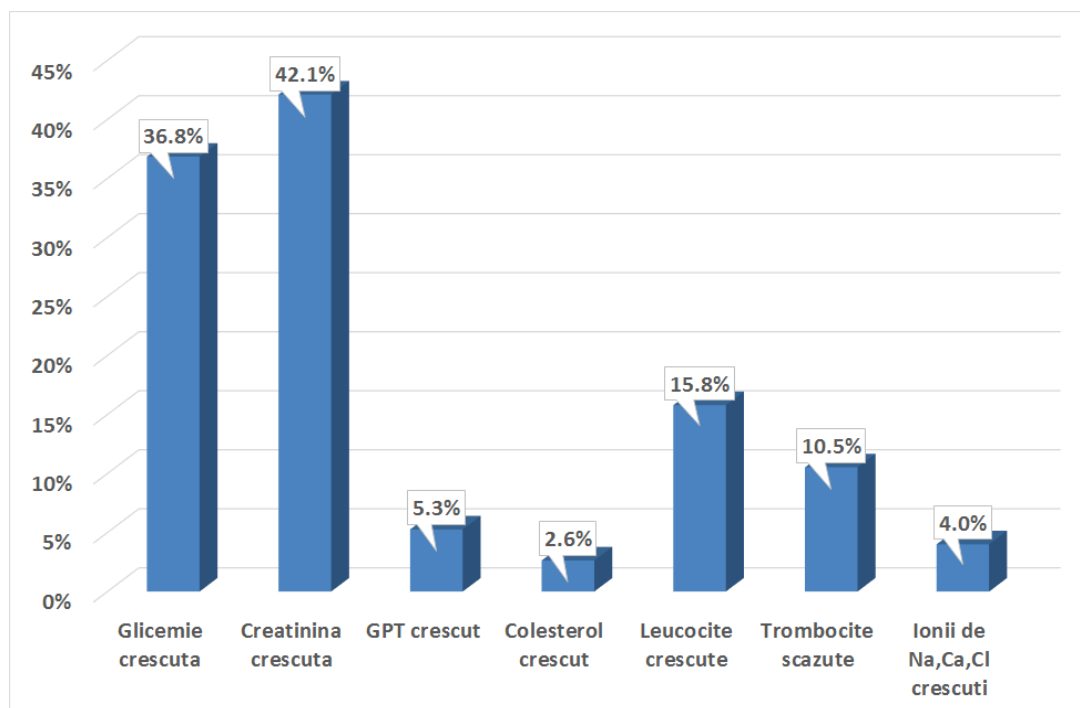
Fig.5



În urma explorărilor biochimice s-a constatat că 14 (36.8%) pacienți au glicemie crescută și 16 (42.1%) pacienți au creatinina crescută. Explorările biochimice au o sensibilitate crescută numai în cazul prezenței complicațiilor.

	Frecvența	Procent
Glicemie crescută	14	36.8%
Creatinina crescută	16	42.1%
GPT crescut	2	5.3%
Colesterol crescut	1	2.6%
Leucocite crescute	6	15.8%
Trombocite scăzute	4	10.5%
Ionii de Na,Ca,Cl crescuți	4	4.0%

Fig.6

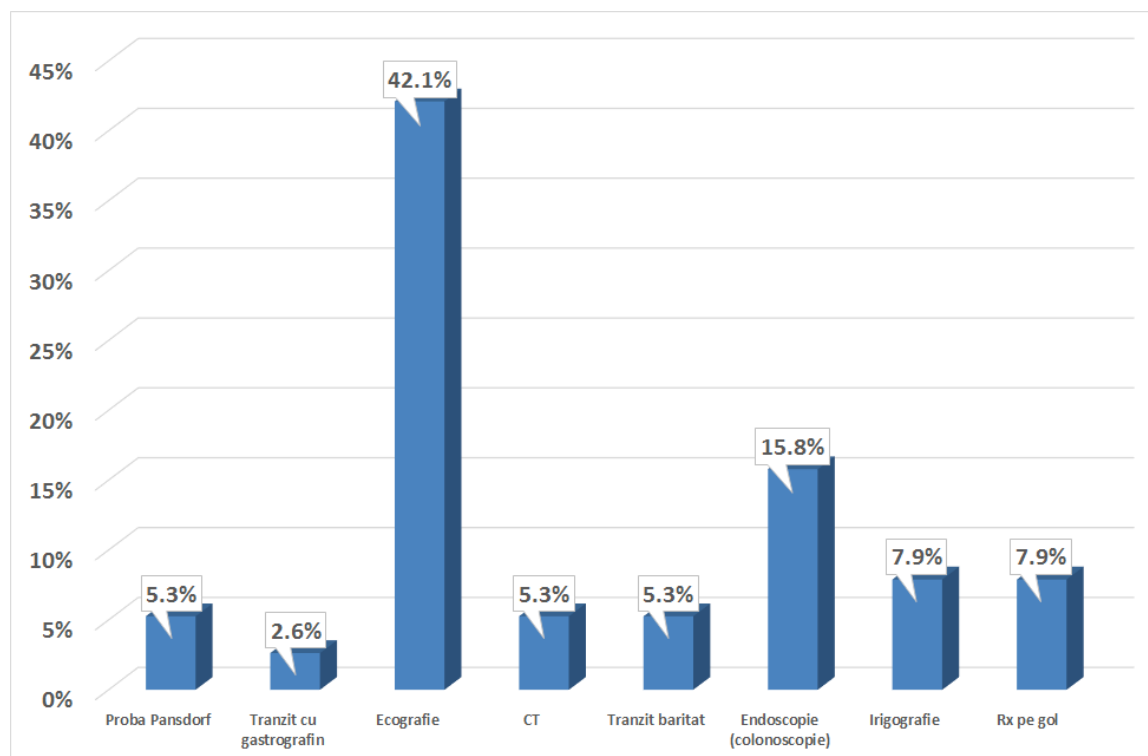


În cadrul investigațiilor paraclinice imagistice, cei mai mulți pacienți - 16 (42.1%) – au recurs la ecografie, 6 (15.8%) pacienți au efectuat endoscopie, iar restul de 16 pacienți au recurs la alte metode imagistice.

	Frecvență	Procent
Proba Pansdorf	2	5.3%
Tranzit cu gastrografin	1	2.6%
Ecografie	16	42.1%
CT	2	5.3%
Tranzit baritat	2	5.3%

Endoscopie (colonoscopie)	6	15.8%
Irigografie	3	7.9%
Rx pe gol	3	7.9%

Fig. 7

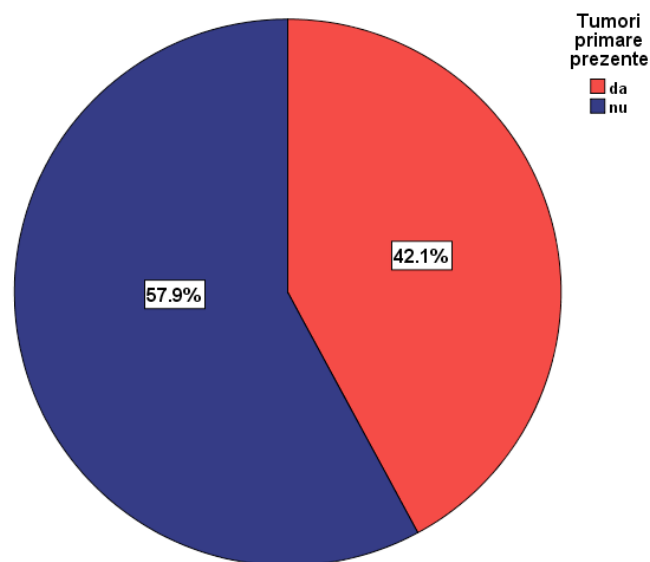


Tumorile primare de intestin subțire sunt prezente la 16 (42.1%) pacienți, în timp ce 22 (57.9%) pacienți nu dezvoltat tumori primare de intestin subțire.

Tumori primare prezente

	Frecvență	Procent
da	16	42.1
nu	22	57.9
Total	38	100.0

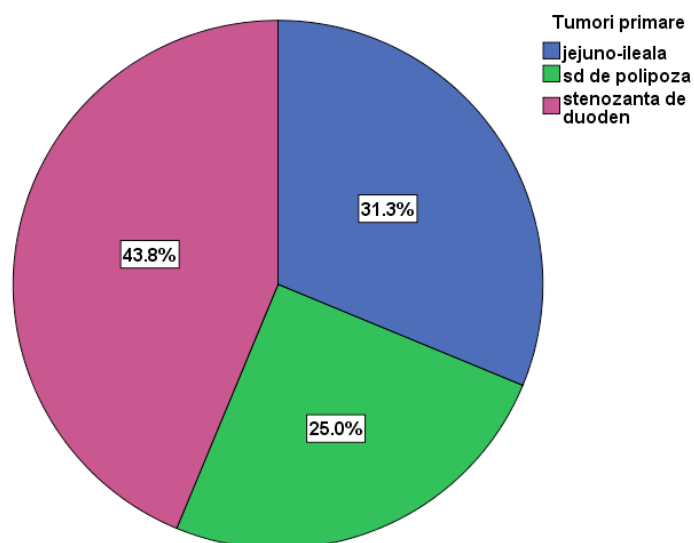
Fig.8



Din totalul celor 16 pacienți care au dezvoltat tumori primare ale intestinului subțire, 7 (43.8%) pacienți au prezentat tumora stenozantă de duoden, 5 (31.3%) pacienți au avut tumora jejuno-ileala și 4 (25%) pacienți sunt diagnosticați cu sindrom de polipoză.

Tip tumori primare		
	Frecvență	Procent
jejuno-ileală	5	31.3
sd de polipoză	4	25.0
Stenozantă de duoden	7	43.8
Total	16	100.0

Fig.9

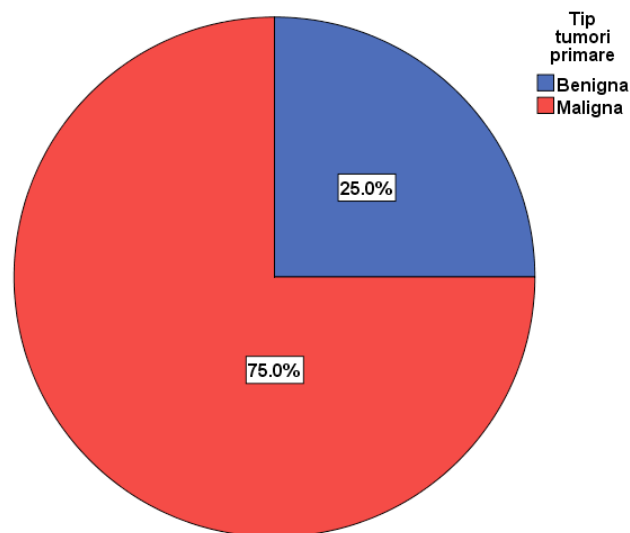


În următorul tabel, vom clasifica tumorile primare ale intestinului subțire, întâlnite la cei 16 pacienți diagnosticați cu tumori primare în: tumori benigne prezente la 4 (25%) pacienți și tumori maligne întâlnite la 12 (75%) pacienți.

Tip tumori primare

		Frecvența	Valid Percent
Valid	Benignă	4	25.0
	Malignă	12	75.0
	Total	16	100.0

Fig.10

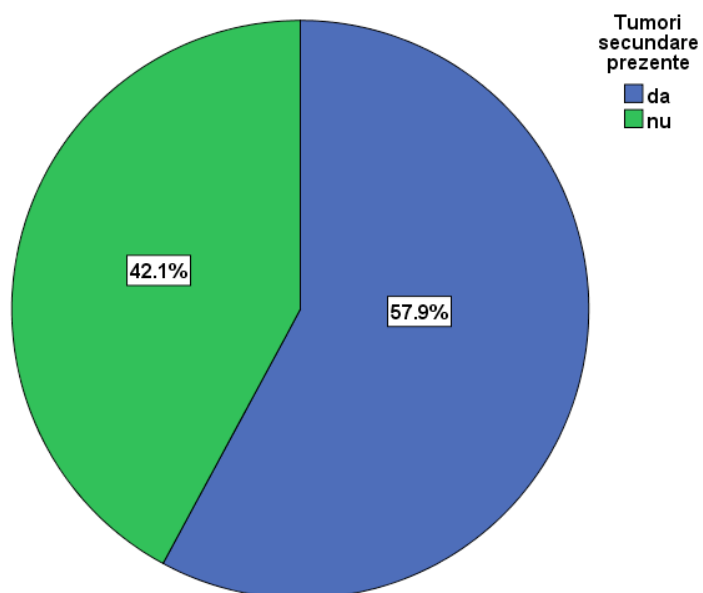


Din punct de vedere al diagnosticului intraoperator numai 16 (42.1%) cazuri sunt reprezentate de tumori de sine stătătoare, adică tumori primare ale intestinului subțire, restul de 22 (57.9%) de cazuri fiind tumori secundare, metastaze ale altor neoplazii.

Tumori secundare prezente

	Frecvență	Procent
da	22	57.9
nu	16	42.1
Total	38	100.0

Fig.11



Tumorile secundare ale intestinului subțire reprezintă metastazele altor neoplazii și provin în procentul cel mai mare de la colon- 40.9%, urmat de ficat- 13.6%, vezică biliară- 13.6%, pancreas-9.1%, ovar- 9.1%, abdomen- 9.1% și gastric- 4.5%.

Tumori secundare provenienta		
	Frecvență	Procent
abdomen	2	9.1
colon	9	40.9
ficat	3	13.6
gastric	1	4.5
ovar	2	9.1
pancreas	2	9.1
vezica biliara	3	13.6
Total	22	100.0

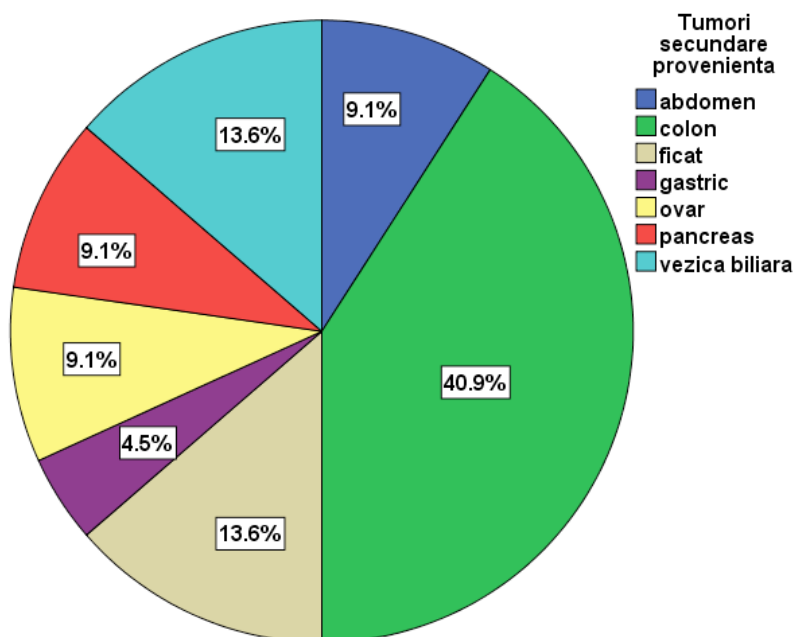
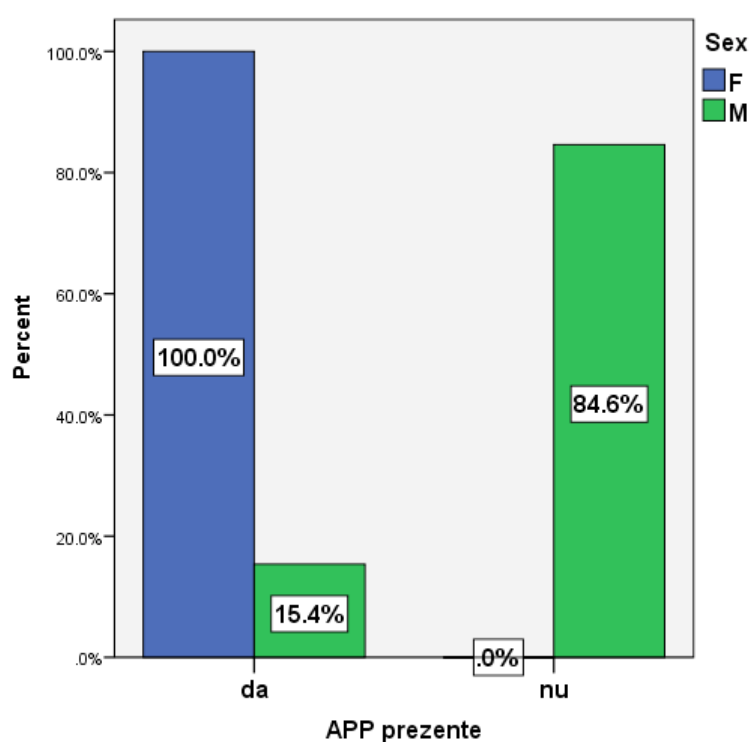


Fig.12

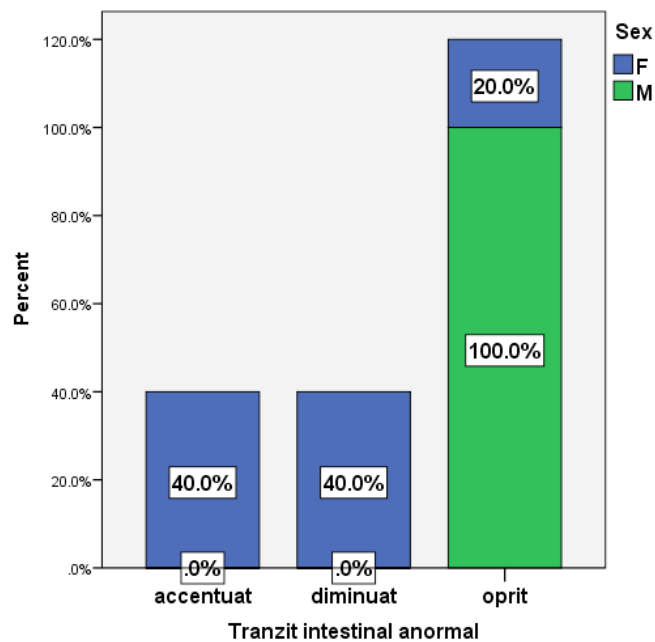
Din figura de mai jos reiese faptul că în cazul antecedentelor personale patologice (APP) există diferență semnificativă statistic ($p_value = 0,000000$, Fisher's Exact Test) comparând procentul de femei cu APP (100%) și procentul de bărbați cu APP (15.4%).

Fig.13



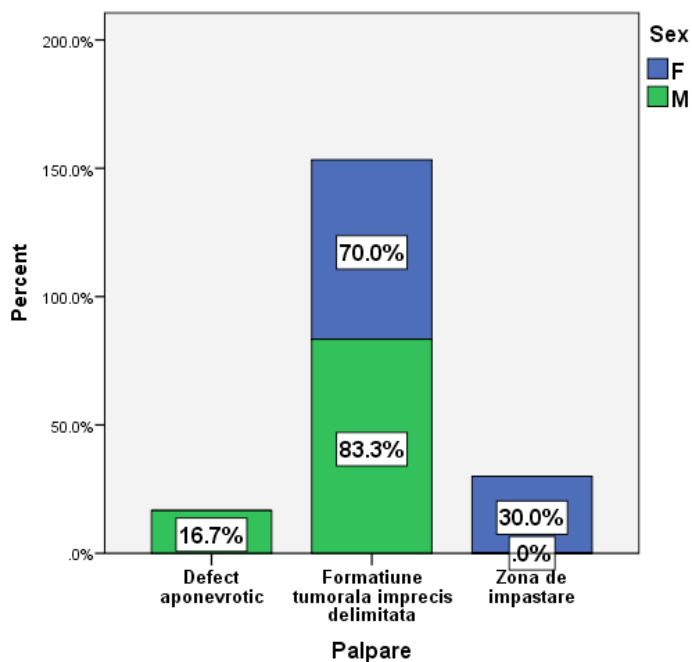
Între tranzitul intestinal anormal (accentuat, diminuat, oprit) și sexul pacienților s-a constatat o diferență foarte apropiată de valoarea prag, fapt ce poate sugera că pe un lot mai mare de pacienți s-ar fi putut atinge semnificația statistică; $p_value = 0,095368$, Likelihood Ratio.

Fig. 14



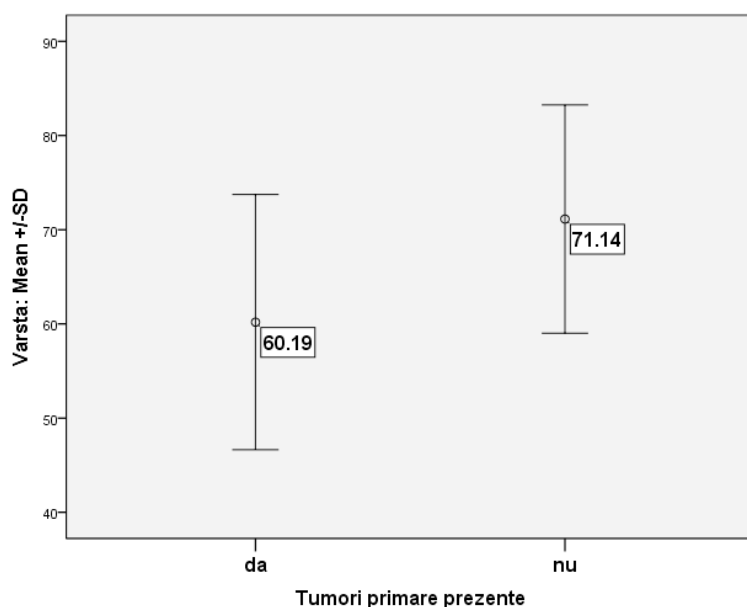
Referitor la examinarea clinică prin palpare, s-a observat că între rezultatele examinării clinice și sexul pacienților din lotul studiat există o asociere apropiată de semnificația statistică, $p_value = 0.087625$ Likelihood Ratio.

Fig.15



Prezența tumorilor primare în funcție de grupele de vârstă: între vârsta medie a pacienților din lotul studiat care dezvoltă tumori primare (60.19 ± 13.551) și vârsta medie a celor care nu prezintă tumori primare (71.14 ± 12.120), există diferență semnificativă statistic cu $p_value = 0.012902$ Student T.

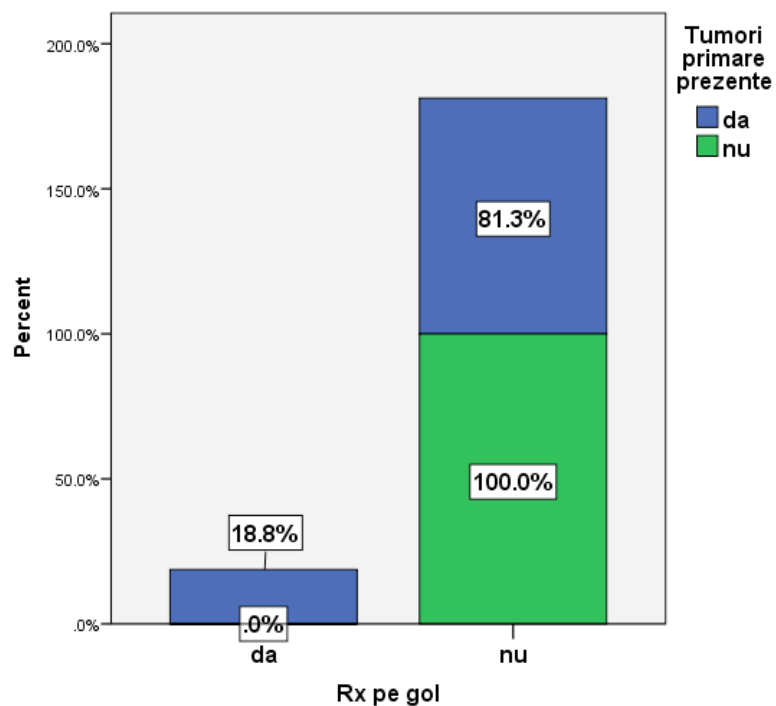
Fig.16



Prezența tumorilor primare la pacienții care au efectuat Rx pe gol: diferența între procentul pacienților care au efectuat (18.3%) Rx pe gol și procentul pacienților care nu

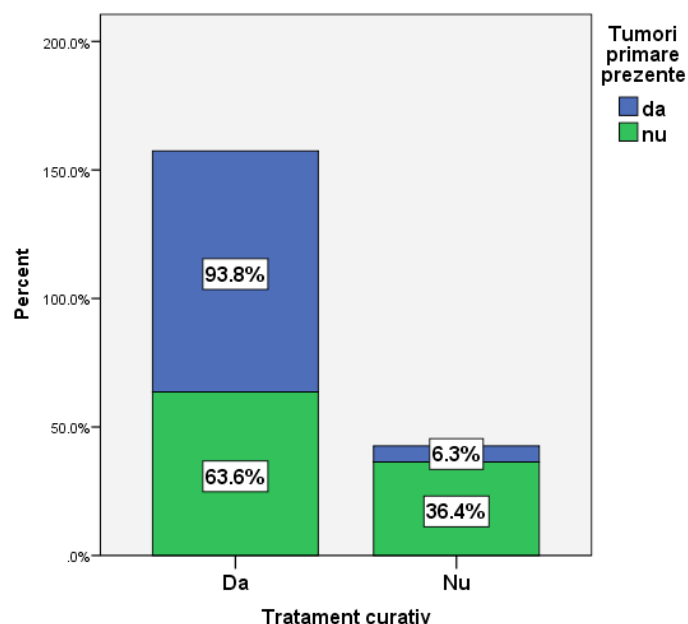
au apelat la acest tip de investigație (0.0%) este foarte apropiată de valoarea prag ($p_value < 0.05$), $p_value = \mathbf{0.066382}$ Fisher's Exact Test.

Fig.17



Prezența tumorilor primare la pacienții care au urmat tratament curativ: tratamentul curativ s-a aplicat atât pacienților cu tumori primare (93.8%), cât și celor fără tumori primare (63.6%) și s-a observat din punct de vedere al semnificației statistice o diferență foarte apropiată de valoarea prag, $p_value = \mathbf{0.052456}$ Fisher's Exact Test.

Fig. 18



Tratamentul paleativ la pacienții cu/fără tumori primare: din figura de mai jos rezultă faptul că dintre toți pacienții din lotul studiat, doar cei fără tumori primare ale intestinului subțire au efectuat tratament paleativ, această constatare arătând o diferență apropiată de limita de semnificație statistică, $p_value = 0.061166$ Fisher's Exact Test.

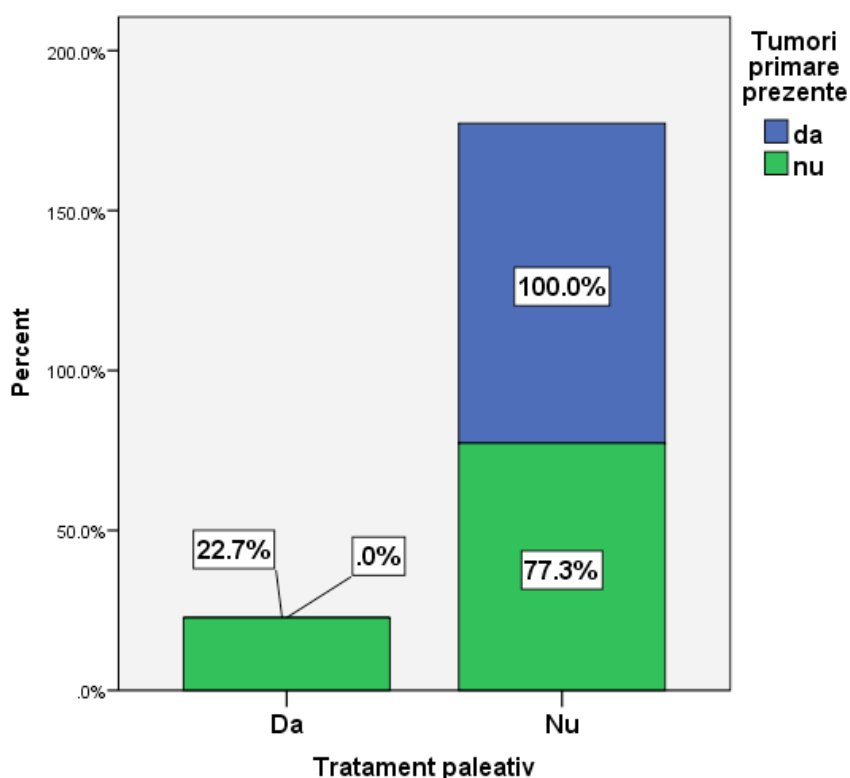


Fig.19

Tip tumori primare în raport cu Rx pe gol: această investigație s-a realizat, conform cu figura de mai jos, pentru pacienții cu tumora stenozantă de duoden în procent

de 42.9%, existând astfel o corelare apropiată de semnificația statistică între tipul tumorilor primare și Rx pe gol, $p_value = 0.052819$ Likelihood Ratio.

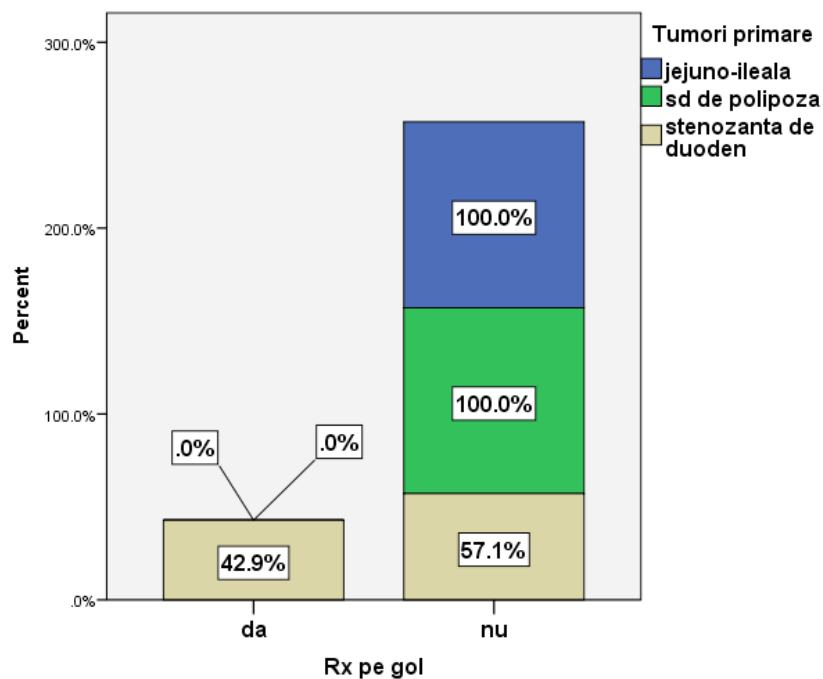


Fig.20

Tratament curativ pentru pacienții cu diverse tipuri de tumori primare: prezența tratamentului curativ a fost semnificativ statistic diferit între pacienții cu tumori jejuno-ileale (100%), cei cu sd. de polipoză (100%) și cei cu tumora stenoza de duoden (85.7%), $p_value = 0.04005$ Likelihood Ratio

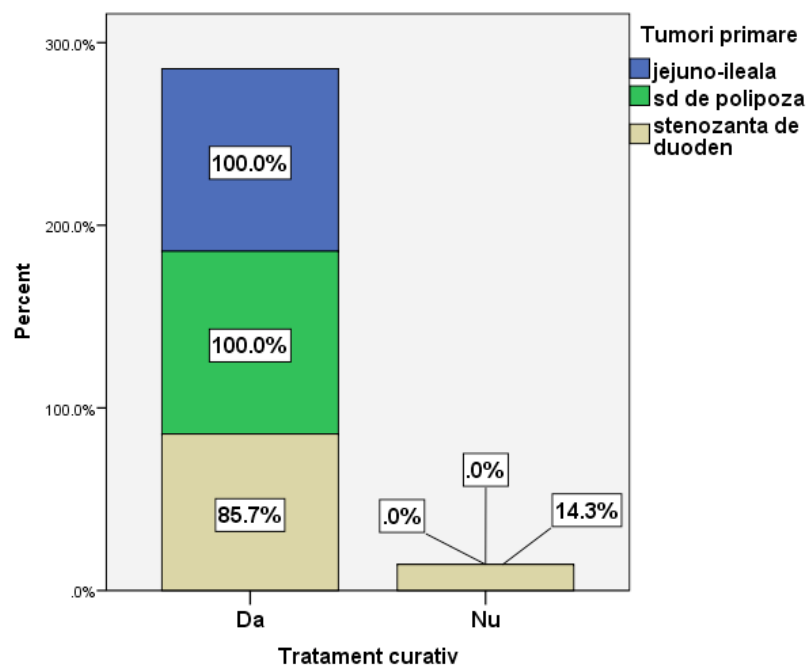


Fig.21

Tulburări de tranzit în funcție de tipul tumorilor primare: tulburările de tranzit au fost înregistrate la pacienții cu tumori jejuno-ileale (0.0%), la cei cu sd. de polipoză (0.0%) și la cei cu tumora stenoizantă de duoden (57.1%) demonstrând existența unei diferențe semnificative statistic între acestea, $p_value = 0.014743$ (vezi figura 64)

Simptome clinice subiective pentru pacienții cu diverse tipuri de tumori primare: în figura de mai jos se evidențiază o diferență semnificativă statistic între pacienții cu diverse tipuri de tumori primare ale intestinului subțire (jejuno-ileale-0.0%, sd. de polipoză-50%, stenoizante de duoden-57.1%) și prezența simptomului de greață, $p_value = 0.048216$ Likelihood Ratio.

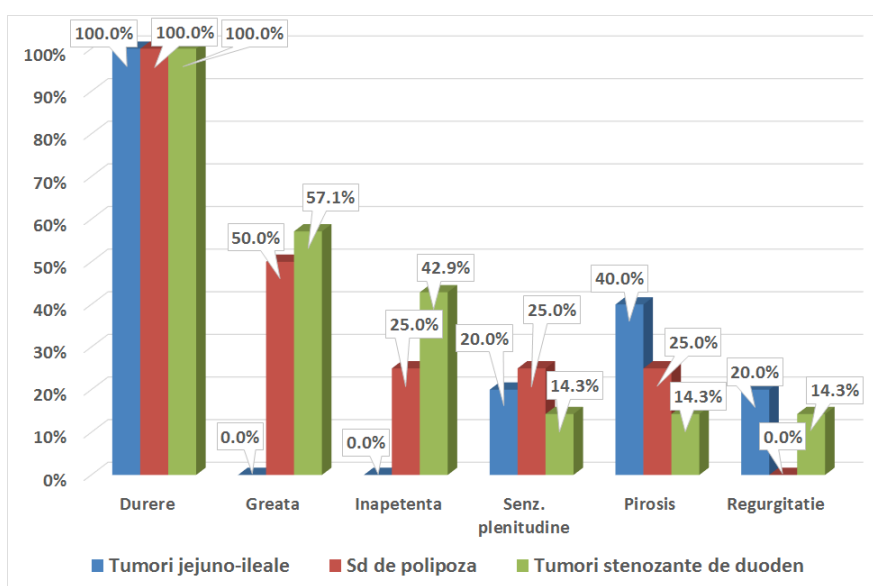
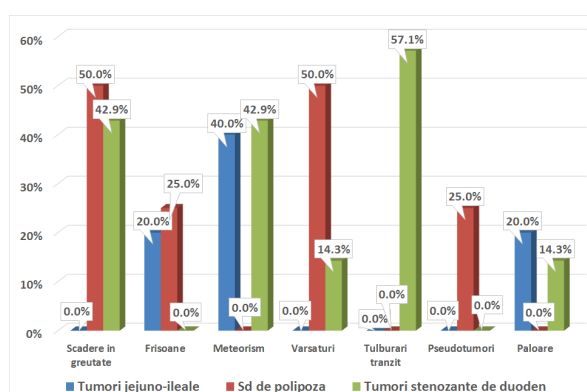


Fig.22

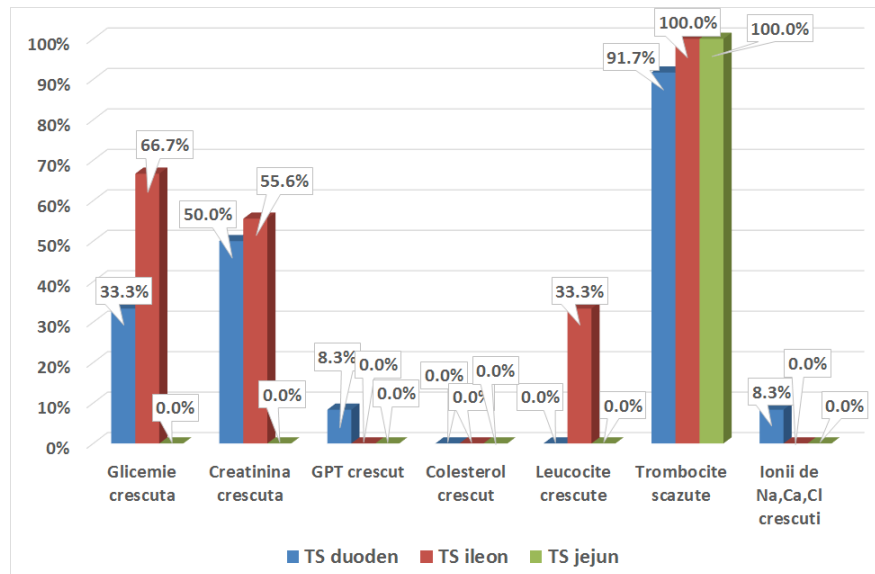
Simptome clinice obiective pentru pacienții cu diverse tipuri de tumori primare: scăderea în greutate a fost înregistrată la 0.0% pacienți cu tumori jejuno-ileale, 50% pacienți cu sd. de polipoză și la 42.9% la cei cu tumori stenoizante de duoden, diferențele între acestea fiind apropiate de limita de semnificație statistică, $p_value = 0.092141$ Likelihood Ratio.

Fig.23



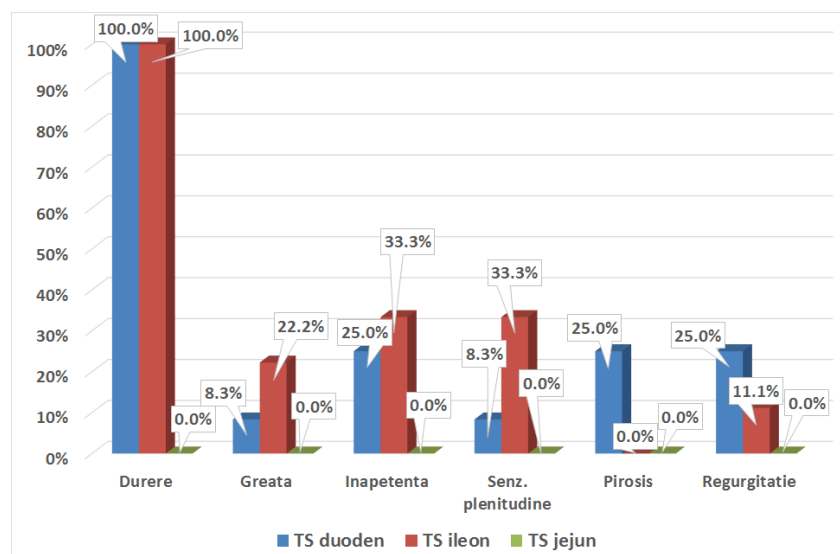
Analize de laborator pentru pacienții cu tumori secundare: comparând procentul de pacienți cu TS de duoden (0.0%) și cu numărul leucocitelor crescut, procentul de pacienți cu TS de ileon (33.3%) și cu numărul leucocitelor crescut și cei cu TS de jejun (0.0%) și numărul de leucocite crescut se constată o diferență semnificativă statistic între acestea, $p_value = 0.048117$ Likelihood Ratio

Fig.24



Manifestări clinice subiective la pacienții cu tumori secundare: între procentul pacienților cu TS de duoden care acuză durere (100%), cei cu TS de ileon cu același simptom (100%) și cei cu TS de jejun (0.0%) care nu prezintă acest simptom există corelare semnificativă statistic, $p_value = 0.017112$ Likelihood Ratio.

Fig.25



DISCUTII

Tumorile intestinului subțire sunt extrem de rare și au incidența redusă în populația generală (ocupă ultimul loc în cadrul neoplasmelor digestive). Prezintă expresii clinice și paraclinice polimorfe, astfel pacienții sunt frecvent asimptomatici, iar dacă apar manifestări clinice obiective, acestea sunt de obicei reduse și nespecifice. Explorările paraclinice au specificitate și sensibilitate mică pentru depistarea tumorilor intestinului subțire, motiv pentru care se întârzie diagnosticul. Acest lucru se oglindește în prognosticul bolnavilor cu tumori intestinale, în special al celor cu afecțiune malignă dezvoltată insidios și diagnosticată tardiv.

Am realizat un studiu clinic care a cuprins un lot de pacienți diagnosticați cu tumori de intestin subțire și tumori secundare, obiectivul major constând în stabilirea unor corelații pozitive între formele de manifestare clinică și paraclinică a acestor tumori și diagnosticarea lor precoce.

Studiul a fost de tip retrospectiv, efectuat pe un lot de 38 de pacienți cu vârstă peste 30 de ani, spitalizați în intervalul 1997-2003 în Clinica de Chirurgie a Spitalului Universitar de Urgență Sf. Maria.

În acest studiu s-a observat că 65.8% dintre pacienți au fost femei și 34% bărbați, fapt ce nu este în concordanță cu datele din literatură în care s-a constatat o ușoară preponderență a sexului masculin, într-un raport bărbați:femei = 1.5;1.[7] Totuși, diferența nu este mare, ceea ce înseamnă că dacă lotul studiat ar fi fost alcătuit cu un număr de pacienți mai mare sau modul de eșantionare ar fi fost altfel, puteam obține aceleași date cu cele din literatura de specialitate.

Din punct de vedere al diagnosticului intraoperator, numai 42.1% au fost diagnosticați cu tumori primare ale intestinului subțire, având media vârstei 60.19 ± 13.551 , restul de 57.9% fiind diagnosticați cu tumori secundare, cu o medie a vârstei de 71.14 ± 12.120 . Datele statistice din literatură atestă faptul că incidența neoplasmului de intestin subțire crește, începând cu vârsta 30 de ani, având o vârstă medie de diagnostic în jur de 60 de ani. Conform rezultatelor studiului, dintre tumorile primare ale intestinului subțire, 75% reprezintă tumori primare maligne, cu o vârstă medie de diagnostic de 60.17 ± 13.176 , acest fapt fiind în concordanță cu datele din literatură.[8]

Referitor la mediul de proveniență, 84.2% din pacienții din lotul studiat proveneau din mediul urban și 15.1% din mediul rural. Această observație ar putea fi explicată prin obiceiurile alimentare din mediul urban care se bazează pe alimente bogate în aditivi sau prin lipsa prezentării la medic în mediul rural.[9]¹⁸⁷ În cadrul studiului s-a constatat că dintre pacienții cu tumori secundare prezente (72.7%), au provenit din mediul urban și 100% dintre pacienții fără tumori secundare au provenit din același mediu, existând astfel o asocieră semnificativă statistic între mediul urban și prezența tumorilor secundare ($p < 0.05$).

În cadrul studiului, din punct de vedere al localizării anatomice a tumorilor primare de intestin subțire, 31.3% sunt jejun-ileale, 25% provin din sindromul de polipoză și 43.8% sunt tumori stenozante de duoden. În materialul pe care l-am avut la dispoziție nu s-a menționat caracterul histopatologic al tumorilor primare de intestin subțire, dar după cum s-a demonstrat în literatura de specialitate, în duoden se dezvoltă cu preponderență adenocarcinomul în proporție de 50%.[8]

Prezența APP la pacienții din lotul studiat a fost în proporție de 71.1%, dar nu au afirmat APP semnificative din punct de vedere digestiv pentru a fi analizate în contextul studiului nostru. S-a observat însă o predominanță a APP la pacienții de sex feminin (100%) față de pacienții de sex masculin care nega prezența APP. Din literatură reiese faptul că tumorile de intestin subțire sunt relaționate cu anumiți factori de risc și condiții predispozante. Din materialul pe care l-am avut la dispoziție am avut informații puține privind antecedentele patologice ale pacienților, istoricul familial al acestora și condițiile de viață și de muncă.

La lotul de 38 de pacienți ce au fost studiați se remarcă două categorii de manifestări clinice: subiective și obiective. Distribuția manifestărilor clinice subiective este: durere abdominală – 97.4%, greață - 23.7%, inapetență – 26.3%, senzație de plenitudine - 18.4%, pirozis – 18.4%, regurgitație – 15.8%. Observăm că toți pacienții prezintă durere abdominală. Acest fapt se corelează cu lucrările publicate până acum care scot în evidență că cele mai întâlnite semne și simptome ale tumorilor intestinului subțire sunt durerile abdominale intermitente cu caracter de colică însoțite de grețuri și de vărsături (42-70%) ce sunt caracteristice sindroamelor ocluzive și subocluzive cu care se complică aceste tipuri de tumori.[9]

În cadrul manifestărilor clinice obiective pe lotul studiat, scăderea în greutate a pacienților se situează sub un procent de 50%, ceea ce ne sugerează dezvoltarea insidioasă a acestui tip de tumori. Acest rezultat este în concordanță cu unele date din literatură, în care s-a observat că pierderea în greutate este în proporție de 24-44%.[10] Trebuie însă

menționat că în cazul tumorilor maligne, în special limfomul, scăderea în greutate reprezintă un procent de peste 50%.[8]

Rezultatele studiului au evidențiat și lipsa de specificitate a manifestărilor clinice la 22 de pacienți (55.3%) față de 17 pacienți (44.7%) care au prezentat manifestări clinice specifice. Din cauza nespecificității și discontinuității simptomatologiei existente la pacienții cu tumoră de intestin subțire, prezentarea la medic se face tardiv, când fenomenele s-au agravat sau au devenit permanente.

În studiul efectuat, din cei 38 de pacienți, numai 8 pacienți (21.1%) au acuzat tulburări de tranzit intestinal ce constau în diaree, constipație sau alterarea periodică acestora. Conform tratatului de gastroenterologie editat de Tadataka Yamada, diareea în cazul tumorilor benigne este extrem de rar întâlnită, frecvent întâlnită fiind în cazul limfomului și uneori în sindromul carcinoid.[8]

În general, semnele clinice sunt ignorate în practică și atribuite unor afecțiuni gastro-intestinale sau colonice. Maglinte și colaboratorii, pe un studiu efectuat cu privire la precocitatea diagnosticului arată că 23% au fost identificați rapid prin examen clinic și confirmat paraclinic. Acești pacienți au fost diagnosticați în primele 2 luni de la apariția semnelor clinice, comparativ cu 77% din pacienți care au avut o întârziere de diagnostic de aproximativ 13 luni.[11]

Din studiul realizat reiese că 24 de pacienți (63.2%) au fost examinați clinic prin tușeu rectal, palpare și percuție. La palpare s-a decelat o formațiune tumorală imprecis delimitată la 12 pacienți (75%), la 3 pacienți (18.8%) o zona de impastare și la un pacient (6.3%) defect aponevrotic. Tușeul rectal la majoritatea pacienților (84.2%) a fost normal. Doar la doi pacienți (5.2%), tușeul rectal a relevat o formațiune ce umple sacul Douglas și scaun melenic pe deget; iar la 4 pacienți (10.5%) ampula rectală era goală. Tușeul rectal este o investigație clinică mult mai utilizată în detectarea cancerului colo-rectal și se efectuează în cadrul asistenței medicale primare de către medicul de familie și cu scop preventiv.

În literatura de specialitate, datele privind tușeul rectal ca investigație clinică pentru decelarea tumorilor de intestin subțire sunt extrem de rare.

În cadrul investigațiilor paraclinice, observăm că cel mai frecvent diagnosticul s-a pus ecografic la 16 pacienți (88.9%) din lotul de 38 de pacienți. Astfel, în studiul nostru, explorarea paraclinică ce decelază formațiunea tumorală este reprezentată de ecografia abdominală. Astfel se poate afirma că ecografia are sensibilitatea și specificitatea cea mai mare așa cum ne arată și cifrele.

Există studii publicate care atestă faptul că în Europa, ecografia abdominală este investigația paraclinică imagistică de primă intenție situându-se peste CT și radiografie pentru acest diagnostic.[12]

În studiul nostru, s-au efectuat și alte explorări imagistice, dar cu o frecvență mult mai redusă: proba Pansdorf (5.3%), CT (5.3%), tranzit baritat (5.3%), endoscopie/colonoscopie (15.8%), irigografie (7.9%), Rx pe gol (7.9%). Valoarea limitată a radiografiei abdominale simple în cazul tumorilor de intestin subțire pune în dificultate diagnosticarea precoce a TIS, dar evidențiază de cele mai multe ori complicațiile acestora.[13]

De remarcat că explorarea imagistică prin CT este într-un procent scăzut, față de datele din literatură care atestă faptul că tomografia computerizată este o metodă de investigație paraclinică frecvent folosită în evaluarea durerilor abdominale difuze. CT este capabil de a detecta anomalii la aproximativ 70-80% dintre pacienții cu tumori ale intestinului subțire [1,14] și are, de asemenea, atribuția de a detecta răspândirea extraintestinală la distanță și implicarea ganglionilor limfatici regionali.[15,16]

Există lucrări publicate care scot în evidență utilitatea examenului radiologic al tractului superior gastrointestinal (UGI / SBFT) prin care se poate decela o leziune de masă, defecte ale mucoasei, sau invaginație. Într-un studiu realizat pe un lot de 89 de pacienți cu tumori ale intestinului subțire, prin examenul radiologic gastrointestinal superior (UGI/SBFT) s-au diagnosticat 57% tumori maligne și numai 25% din tumorile benigne primare.[17]

În urma analizei la care au fost supuși pacienții din lotul nostru, în legătură cu explorările de laborator ce au fost efectuate, s-a reamărcat că valorile crescute ale creatininei sunt într-un procent mai mare (42.1%) decât ceilalți parametri cu valori crescute (glicemie crescută - 36.8%, leucocite crescute - 15.8%, GPT crescut - 5.3%, colesterol crescut - 2.6%, ioni de Na, Ca, Cl crescuți - 4%). Se observă că numărul trombocitelor este scăzut, reprezentând un procent de 10.5%, însă fără semnificație clinică în contextul studiului realizat.

În studiul de față s-a constatat superioritatea investigațiilor paraclinice imagistice față de explorările biochimice în acuratețea diagnosticării tumorilor intestinului subțire. Explorările paraclinice de laborator au o sensibilitate crescută numai în cazul prezenței complicațiilor. Astfel că anemia se corelează cu prezența hemoragiei digestive, sindromul de colestază cu obstrucția de căi biliare principale; iar sindromul de citoliză cu prezența metastazelor hepatice. În tratatele de patologie chirurgicală, investigațiile de laborator se realizează în cazul limfomului, rezultatele indicând anemie în cazul absenței sindromului

de malabsorbție, iar în prezența acestuia în testele biochimice relevă instalarea hipoproteinemiei cu hipoalbuminemie care poate fi o consecință a unui aport insuficient sau pierdere de proteine prin enteropatie.[11]

În urma tratamentului curativ, au fost diagnosticați 4 pacienți cu tumori primare benigne (100%) și 11 pacienți cu tumori primare maligne (91.7%). Metoda de elecție folosită a fost hemicolectomia dreaptă, urmată de anastomoza ileotransversă termino-terminală sau latero-laterală. Anastomoza cel mai frecvent folosită a fost de tip termino-terminal care este cea mai fiziologică. În studiul efectuat de către departamentul medical de gastroenterologie oncologică al Universității Texas, pacienții cu tumori proximale au fost diagnosticați în cea mai mare parte cu ajutorul endoscopiei adică, 46 de pacienți din 108 (43 %), în timp ce pacienții cu tumori distale au fost diagnosticați prin laparotomie în 16 din 28 de cazuri (57 %).[18]

Din lotul de 38 de pacienți, 16 pacienți (42.1%) au fost diagnosticați cu tumori primare, restul de 22 de pacienți (57.9%) au fost diagnosticați cu tumori secundare (metastaze ale altor cancere), fiind depistate în urma efectuării examenului histopatologic. Se observă astfel că cele mai frecvente invadări sunt ale duodenului (54.5%), urmat de tumorile secundare la nivelul ileonului (40.9%) și tumorile secundare localizate la nivelul jejunului (4.5%). Proveniența acestor metastaze ale intestinului subțire este de la diferite organe (ficat, ovar, abdomen, gastric, vezică biliară, pancreas) cu predominanța colonului (40.9%) ceea ce atestă faptul că neoplasmul colonului determină neoplasm secundar la nivelul intestinului subțire și invers. Acest fapt este dovedit în literatura de specialitate ca o regulă generală și anume ca pacienții cu adenocarcinom al intestinului subțire au o incidență mai mare de afecțiuni maligne secundare care implică colonul, iar pacienții cu adenocarcinom de colon au un risc crescut de a dezvolta adenocarcinom al intestinului subțire.[19,20,21] Aceste constatări sugerează faptul că factori similari genetici sau de mediu care sunt implicați în carcinogeneza adenocarcinomului care se dezvoltă atât în intestinul subțire, cât și în intestinul gros.[22]

Într-un studiu desfășurat în 2005, s-a efectuat un review al literaturii de specialitate, al cazurilor cu metastaze intestinale raportate. Studiul conține 36 de cazuri, dintre care majoritatea (47%) au fost secundare neoplasmului mamar și 2 cazuri (5,6%) secundare neoplasmului ovarian. Cei mai mulți pacienți se aflau în decada a 6-a de vârstă (vârsta medie de 55 ani), cu o predominanță feminină, în legătură directă cu incidența neoplasmului mamar.[23]

Gradul de suspiciune diagnostică este crescut de contextul neoplazic al pacientului, care poate fi astfel supus explorărilor imagistice în vederea depistării

determinărilor secundare abdominale. Implicarea metastazelor intestinale în simptomatologia abdominală a bolnavilor neoplazici a putut fi depistată post-mortem în 55% din cazuri.[24]

În studiul nostru, incidența tumorilor primare este mai mică față de tumorile secundare, fiind depistate la 16 pacienți (42.1%). Dintre pacienții diagnosticați cu tumori primare, 4 pacienți (25%) sunt diagnosticați cu tumori primare benigne și restul (75%) cu tumori maligne. Tumorile maligne sunt localizate la nivelul duodenului la 7 pacienți (43.8%), iar la restul pacienților (31.3%) la nivel jejuno-ileal. Se observă astfel o predominanță a localizării tumorilor maligne la nivelul duodenului. Datele statistice rezultate din analiza lotului nu sunt în concordanță cu alte studii în care regăsim următoarele procente 50% dintre tumorile de intestin subțire sunt localizate în ileon, 25% în jejun și 25% în duoden.[25,26,27]

Conform datelor statistice din literatură, implicarea neoplazică secundară a intestinului subțire este mai frecventă decât prezența tumorilor primitive maligne ale intestinului subțire. Tumorile extrinseci pot implica intestinul subțire prin metastaze pe cale hematogenă, prin invazia directă sau prin răspândire intraperitoneală. Tumorile primare ale colonului, ovarului, uterului și stomacului implică de obicei intestinul subțire, fie prin invazie directă, fie prin răspândirea intraperitoneală, în timp ce tumorile primare de sân, pulmonare și melanomul produc metastaze la nivelul intestinului subțire pe cale hematogenă.[28]

Vârsta medie pacienților din lotul studiat care au dezvoltat tumori primare maligne este 60.17 ± 13.176 cu o ușoară preponderanță la sexul feminin (66.7%) și proveniți din mediul urban într-un procent de 83.3%. S-a observat că la pacienții cu tumori primare stenozante de duoden (57.1%) predomină ca manifestare clinică obiectivă, tulburările de tranzit intestinal. Acest simptom nu este prezent la restul pacienților cu tumori jejuno-ileale sau sindrom de polipoză. De asemenea, pacienții cu sindrom de polipoză (50%) și cei cu tumori stenozante de duoden (57.1%) acuză greața. Durerea abdominală este prezentă la toți pacienții, fie că sunt diagnosticați cu tumori primare benigne, fie cu tumori primare maligne.

În cazul tumorilor secundare de intestin subțire, vârsta medie a pacienților cu TS de duoden este 68.5 ani, la cei cu TS de ileon este 77 de ani și la cei TS de jejun este 73 de ani. Se constată o ușoară predominanță a sexului masculin (61.5%) față de sexul feminin (56%). În urma explorărilor de laborator s-a constatat că în cazul pacienților cu TS de ileon, un procent de 33.3% au numărul leucocitelor crescut față de cei cu TS de duoden și de jejun care au valori normale.

În urma analizei statistice care s-a efectuat la pacienții cu TS s-a relevat faptul că toți pacienții cu TS de duoden și ileon au ca manifestare clinică subiectivă primordială, durerea abdominală. Tulburările de tranzit sunt prezente în proporții nesemnificative la pacienții cu TS (33.3%- TS duoden, 11.1%- TS de ileon și 0.0%- TS de jejun).

Studii din literatură atestă faptul că cel mai frecvent simptom în cazul tumorilor primare maligne este durerea abdominală (83%), urmată de greață/vărsături (54%) și scăderea în greutate (43%). Spre deosebire de studiul nostru, pacienții de sex masculin diagnosticați cu tumori primare maligne sunt în proporție de 67%, față de pacienții de sex feminin într-un procent de 33% cu o vârstă medie de 52.6 ani.[29]

Ecografia abdominală s-a efectuat la 8 pacienți din 16 cu tumori primare (50%) și la 8 pacienți din 22 cu tumori secundare (36.4%). Endoscopia digestivă a fost realizată într-un procent de 6.3% la pacienții cu tumori primare și într-un procent de 22.7% la cei cu tumori secundare.

În lotul de pacienți studiați, 15 pacienți cu tumori primare (93.8%) au fost supuși intervenției chirurgicale în scop curativ și 14 pacienți cu TS (63.6%). Dintre aceștia din urmă, 8 pacienți (66.7%) cu TS duodenală, 6 pacienți (66.7%) cu TS de ileon au urmat tratament curativ.

Tratamentul paleativ nu s-a efectuat la pacienții cu tumori primare, în schimb 5 pacienți (22.7%) din cei 22 de pacienți cu TS au fost supuși laparotomiei cu scop paleativ; dintre aceștia, 3 pacienți (25%) cu TS duodenală, un pacient (11.1%) cu TS de ileon și pacientul cu TS de jejun (100%).

Complicațiile au fost prezente la 6 pacienți (37.5%) cu tumori primare și la 8 pacienți (36.4%) dintre cei cu TS. Anemia a fost prezentă la 2 pacienți (33.3%) cu TP și la doi pacienți (25%) cu TS; ascita doar la un pacient cu TS (12.5%); fistula la un pacient cu TP (16.7%) și la un pacient cu TS (12.5%); icter mecanic la un pacient cu TS (12.5%); metastaze la un pacient cu TP (16.7%); ocluzie la un pacient cu TP (16.7%) și la 3 pacienți cu TS (37.5%); sindrom subocluziv la un pacient cu TP (16.7%). S-a remarcat prezența complicațiilor într-un procent superior la pacienții cu TP maligne (41.7%) față de cei cu TP benigne (25%). Pacienții cu TS duodenală prezintă complicații într-o proporție de 41.7% față de cei cu TS de ileon, într-o proporție de 33.3%; pacientul diagnosticat cu TS de jejun nu prezintă complicații.

CONCLUZII

1. Incidența tumorilor de intestin subțire în populația generală și în cadrul neoplaziilor este foarte scăzută.
2. Tumorile intestinului subțire afectează decadele a 6-a și a 7-a de vârstă, în special sexul feminin, implicând etiologic expunerea prelungită la agenți carcinogeni.
3. Pacienții din mediul urban prezintă o incidență mai mare a tumorilor de intestin subțire comparativ cu cei din mediul rural incriminând aici factorii de risc carcinogeni mai frecvenți în mediul urban și prezentarea scăzută la medic în mediul rural.
4. În studiul clinic realizat pe lotul de pacienți diagnosticați cu tumori ale intestinului subțire, s-a observat că APP sunt prezente predominant la sexul feminin.
5. Pacienții diagnosticați cu tumori secundare ale intestinului subțire prezintă APP în proporție mai mare (72.7%) decât cei cu tumori primare ale intestinului subțire.
6. Prezența APP la majoritatea pacienților relevă o tendință marcată de apariția tumorilor de intestin subțire pe teren tarat.
7. Manifestările clinice sunt nespecifice, pacienții prezentând ca simptome principale durere abdominală, scăderea în greutate, meteorismul abdominal, greața, inapetența. De remarcat că durerea abdominală este acuzată de toți pacienții din lotul studiat.
8. Sub un procent de 50% se situează scăderea în greutate a pacienților, ceea ce ne relevă dezvoltarea insidiosă a acestui tip de tumori; scăderea ponderală fiind un factor de specificitate mare de prognostic nefavorabil, apărută în cadrul sindromului consumptiv neoplazic.
9. Tranzitul intestinal a fost normal la majoritatea pacienților, însă într-un procent de 10.5% au acuzat oprirea tranzitului intestinal care poate sugera ocluzie intestinală.
10. Nespecificitatea manifestărilor clinice duce la întârzierea diagnosticului având repercusiuni grave asupra evoluției bolii și ratei de supraviețuire a pacientului, în special în cazul tumorilor maligne. De aici, necesitatea unei examinări clinice periodice de prevenție în cadrul cabinetului de medicină de familie și a implementării unor metode de screening pentru prevenirea apariției neoplasmului de intestin subțire.

11. Explorările paraclinice și examenul clinic au o sensibilitate și specificitate mai scăzută pentru tumorile de intestin subțire decât pentru alte suferințe, în particular, pentru alte localizări ale neoplasmelor digestive.
12. Tumora poate fi decelată frecvent la palpare în contradicție cu datele din literatura de specialitate, ceea ce sugerează un volum palpator important. Așadar prezentarea clinică a pacienților cu tumora de intestin subțire nu poate fi corelată cantitativ sau calitativ cu gravitatea afecțiunilor.
13. Tușeul rectal a fost normal la majoritatea pacienților, fiind o investigație clinică mai specifică pentru depistarea cancerului colo-rectal.
14. Explorarea paraclinică cea mai utilizată este ecografia abdominală, fiind o metodă de investigație neinvazivă și accesibilă din punct de vedere economic; observăm că 16 pacienți (88.9%) din cei 38 de pacienți din lotul studiat au fost examinați ecografic.
15. În urma analizelor de laborator s-au constatat valori crescute ale creatininei, iar în cazul tumorilor secundare de ileon, s-a observat o creștere a numărului de leucocite (33.3%).
16. Explorările imagistice au valoare diagnostică mai mare pentru tumorile maligne, datorită datelor furnizate, din punct de vedere al diversificării.
17. Diagnosticul de internare a fost la majoritatea pacienților cu o nuanță de generalizare, descriere a simptomelor, diagnosticul de certitudine fiind stabilit intraoperator.
18. Cu toate că tehnica medicală a avansat foarte mult, laparotomia exploratorie rămâne modalitatea de diagnostic cea mai sensibilă la evaluarea unui pacient la care se suspicionează neoplasm de intestin subțire.
19. Din studiul realizat pe un lot de 38 de pacienți rezultă faptul că atât localizarea tumorilor maligne primitive, cât și cea a tumorilor secundare, prezintă o frecvență mai mare la nivelul duodenului.
20. Tratatamentul chirurgical se realizează în principal cu scop curativ, în proporție de 76.3% și vizează o ameliorare pe termen lung.
21. Tumorile secundare ale intestinului subțire sunt metastaze ce provin cel mai frecvent de la nivelul colonului (40.9%)
22. Diagnosticul intraoperator reprezintă diagnosticul de certitudine prin efectuarea examenului histopatologic.
23. Complicațiile postoperatorii sunt prezente mult mai frecvent la pacienții diagnosticați cu neoplasme de intestine subțire.

BIBLIOGRAFIE

1. Minardi A.J. Jr, Zibari G.B., Aultman D.F., McMillan R.W., Mc Donald J.C. – Small-bowel tumors. *J.Am. Coll. Surg.*, 1998,186:664.
2. Costel Savlovski . *Tumorile intestinului subtire*, Ed. Medicala, Bucuresti, 2009, p: 69-86, 93-94, 104-105, 110, 169.
3. Hyung Geun Lee, Dong Do You, Kwang Yeul Paik, Jin Seok Heo, Pronostic Factors for Primary Duodenal Adenocarcinoma, *World Journal of Surgery*, 2008, 32 (10), 2246-2252
4. Tumorile stromale gastrointestinale: Ghidurile de practica clinica ESMO pentru diagnostic, tratament si monitorizare; Grupul de lucru al ESMO/ European Sarcoma Network; Journal of Radiotherapy and Medical Oncology; Ian 2012
5. World Book of Family Medicine – European Edition 2015; Cooperation Across the Interface of Primary and Secondary Care; AU Odd Jarle Kvamme; pg 30
6. www.cancer.org. American Cancer Society
7. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement; Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Ryan K, Schrag DH, Wong SL, Benson AB 3rd, American Society of Clinical Oncology; *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4465.
8. Tumors of the small intestine; Robert S. Bresalier, Sharmila Anandasabapathy ;Textbook of Gastroenterology – Fifth Edition; Edited by Tadataka Yamada; 2009 Blackwell Publishing
9. Particularitati clinice si evolutive tumorile intestinului subtire; Octavian Catalin Ciobotaru; UMF Iasi, 2011
10. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine; Ciresi DL, Scholten DJ; *Am Surg*. 1995;61(8):698
11. Tumorile intestinului subtire; C. Plesa d; *Tratat e patologice chirurgicale- Sub redactia Nicolae Angelescu*; Ed. Medicala, Bucuresti 2003
12. Common and Uncommon Applications of Bowel Ultrasound With Pathologic Correlation in Children; Sudha A. Anupindi, Mark Halverson, Asef Khwaja, Mihajlo Jeckovic, Xing Wang and Richard D. Bellah
13. Ajay H Bhandarwar, Shivkumar S Utture, Sunderraj Ellur, Tanuj Shrivastava, Adenocarcinoma of the Jejunum Presenting with Intestinal Obstruction, *BMJ*, 2004;4:301-6
14. Diagnosis and categorization of small bowel neoplasms: role of computed tomography; Laurent F, Raynaud M, Biset JM, Boissarie-Lacroix M, Grelet P, Drouillard J; *Gastrointest Radiol*. 1991;16(2):115.
15. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis; Horton KM, Fishman EK; *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):106.
16. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation; Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M; *Radiographics*. 2003;23(2):283.
17. Diagnosis and staging of small bowel neoplasms; James C Cusack Jr, Michael J Overman; www.uptodate.com
18. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients; Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J; *Cancer*. 2004;101(3):518.

19. Associations between small intestine cancer and other primary cancers: an international population-based study; Scélo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, Andersen A, Tracey E, Brewster DH, McBride ML, Kliever EV, Tonita JM, Pompe-Kirn V, Chia KS, Jonasson JG, Martos C, Colin D, Brennan P; Int J Cancer. 2006;118(1):189.
20. Risk of second primary malignancies and causes of death in patients with adenocarcinoma and carcinoid of the small intestine; Zar N, Garmo H, Holmberg L, Hellman P; Eur J Cancer. 2008;44(5):718.
21. The association between cancers of the small and large bowel; Neugut AI, Santos J; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1993;2(6):551.
22. Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasms; [James C Cusack, Jr, MD](#) Michael J Overman, Kenneth K Tanabe, www.uptodate.com
23. Idelevich, Hanoch Kashtan, Eli Mavor, Baruch Brenner. Small bowel obstruction caused by secondary tumors . Surgical Oncology. 2006; 15(1): 29-32.
24. Intestinul subtire, posibilitate rara de metastaza digestiva, secundara neoplasmului ovarian; Maria Grabiela Rosca, D.C Mariciuc, I. Radu, D. Ferariu, V. Scripcariu; Jurnalul de Chirurgie; Iasi 2009, Vol.5, Nr. 2
25. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. Cancer 1999; 86 (12) : 2693-706.
26. Zeh H III. Cancer of the small intestine. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia. Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1035-48.
27. Torres M et al: Malignant tumors of the small intestine. J Clin Gastroenterol 2003;37:372
28. Small bowel tumors; D. Xynopoulos, A.A mihas, E. Paraskevas, D. Dimitroulopoulos, D.M. Heuman, A.A Mihas; Annals of Gastroenterology 2002, 15(1): 18-35
29. Primary small bowel malignant tumors; Garcia Marcilla JA, Sanchez Bueno F, Aguilar J, Parilla Paricio P, Eur J Surg Oncol. 1994 Dec;20(6):630-4