
Tumors del budell prim

PID_00266399

Dr. Xavier Bessa i Caserras

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Dr. Xavier Bessa i Caserras

Llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Facultat de Medicina Barcelona l'any 1993. Especialista en Aparell Digestiu any 1998. Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona amb Premi extraordinari de doctorat l'any 2004. Cap de Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital del Mar de Barcelona 2017. Responsable de la Clínica Alt Risc Càncer Colorectal (CAR-CCR). Membre del grup d'Oncologia de l'Associació Espanyola de Gastroenterologia (AEG) i del Grup de treball Pla Estratègic de Neoplàsia Colorectal de la Societat Catalana de Digestologia. Coordinador del grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Colorectals de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), reconegut Grup Consolidat AGAUR. Múltiples publicacions en revistes biomèdiques indexades, articles de revisió i capítols de llibre.

Primera edició: febrer 2019

© Dr. Xavier Bessa i Caserras

Tots els drets reservats

© d'aquesta edició, FUOC, 2019

Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona

Disseny: Manel Andreu

Realització editorial: Oberta UOC Publishing, SL

Cap part d'aquesta publicació, incloent-hi el disseny general i la coberta, no pot ser copiada, reproduïda, emmagatzemada o transmesa de cap manera ni per cap mitjà, tant si és elèctric com químic, mecànic, òptic, de gravació, de fotocòpia o per altres mètodes, sense l'autorització prèvia per escrit dels titulars del copyright.

Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Epidemiologia	7
2. Estratègia diagnòstica	8
2.1. Presentació clínica	8
2.2. Factors de risc i factors predisponents	9
2.3. Mètodes diagnòstics	10
2.3.1. Determinacions analítiques	10
2.3.2. Tècniques endoscòpiques	11
2.3.3. Tècniques radiològiques	12
2.3.4. Altres proves diagnòstiques	14
3. Tumors malignes budell prim (BP)	16
3.1. Tumors neuroendocrins (TNE)	16
3.1.1. Pronòstic i classificació	16
3.1.2. Tractament	17
3.2. Adenocarcinomes del BP (ABP)	18
3.2.1. Pronòstic	18
3.2.2. Tractament	19
3.3. Tumors mesenquimals malignes	20
3.3.1. Sarcomes	20
3.3.2. Tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST)	21
3.4. Limfoma primari gastrointestinal (LGI)	23
4. Tumors benignes budell prim	27
Bibliografia	29

Introducció

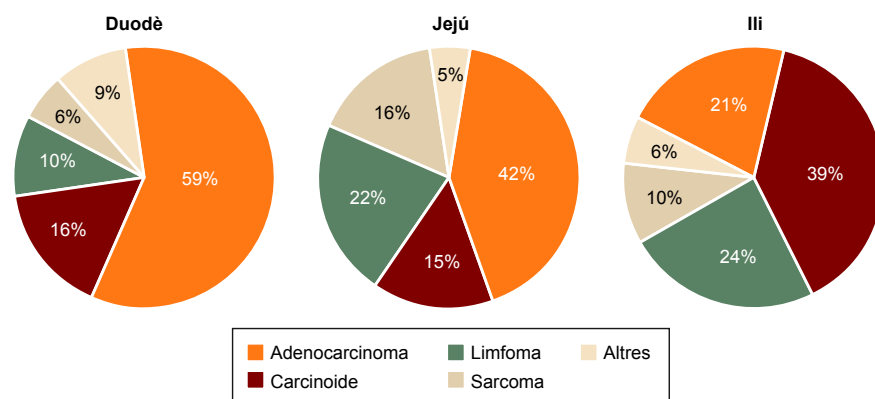
Els tumors del budell prim (BP) són una entitat rara, amb uns símptomes i unes formes variables de presentació que fa poc habitual pensar en aquests, fet que sovint comporta un endarreriment en el diagnòstic, a vegades en fases avançades i consegüentment amb un pronòstic pitjor.

Els tumors benignes que poden aparèixer al BP inclouen fonamentalment els adenomes, els leiomiomes, els fibromes i els lipomes.

Els tumors malignes principals del BP són l'adenocarcinoma, els neuroendocrins o carcinoides, els tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST) i els limfomes. En els darrers anys, s'està observant un increment en la incidència dels tumors neuroendocrins. En aquest sentit, dades del registre SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results of the National Cancer Institute) ha mostrat un decrement del 42% al 33% d'adenocarcinomes del BP, en contraposició amb l'increment dels carcinoides del 28% al 44%. Els altres tumors freqüents com són els estromàtics i els limfomes, s'han mantingut estables en un 17 i 8%, respectivament.

La combinació de diferents registres epidemiològics, ha mostrat que malgrat els diferents tipus de tumors es poden presentar en qualsevol tram del budell prim, hi ha una certa preferència en la seva localització, fet que pot ajudar a establir la naturalesa histològica del tumor (figura 1).

Figura 1. Proporció dels diferents tumors d'acord amb la seva localització al BP.



Objectius

Aquest mòdul pretén aportar el coneixement de base per a poder contribuir al desenvolupament dels següents tres objectius d'aprenentatge:

1. Conèixer l'epidemiologia dels tumors budell prim
2. Conèixer l'estratègia diagnòstica dels tumors del budell prim
3. Conèixer el tractament i el pronòstic dels tumors més freqüents budell prim

1. Epidemiologia

A diferència dels tumors colònics, que s'han mantingut estables o, fins i tot, han mostrat un decrement lleu fruit dels programes de cribratge, els tumors del BP han mostrat un increment lleu però progressiu. L'increment d'aquest tipus de tumor ha estat de l'1 al 3-14,8% en els registres més recents.

L'edat de presentació dels tumors del BP és al voltant dels 65 anys, amb una aparició precoç en cas de sarcomes o limfomes (60-62 anys) i més tardana en cas d'adenocarcinoma i carcinoides (67 a 68 anys). Hi ha una predominança lleugera del sexe masculí (ràtio home:dona d'1,5:1) i nombrosos estudis demostren una major incidència en individus de raça negra.

Els tumors del BP són poc freqüents, però el desenvolupament de tècniques diagnòstiques destinades a avaluar el BP ha augmentat la seva incidència. Els tumors més freqüents són els neuroendocrins i els adenocarcinomes.

2. Estratègia diagnòstica

Hi ha una sèrie d'aspectes clínics de presentació o símptomes comuns, que poden conduir a establir el diagnòstic d'aquests tipus de tumors que discutirem a continuació. Dels símptomes específics de cada tumor en parlarem més endavant, en l'explicació més detallada dels tumors més freqüents. En la major part dels casos, el diagnòstic s'estableix en l'examen anatomopatològic del tumor, sia per mitjà d'una biòpsia endoscòpica o la peça d'extirpació tumoral o en cas de disseminació metastàtica, la biòpsia d'aquesta.

2.1. Presentació clínica

La presentació clínica pot ser variable, des de troballes en proves d'imatge de pacients asimptomàtics fins a símptomes clínics comuns en la majoria dels tumors del BP.

Els símptomes més freqüents són:

- Dolor abdominal (44-90%), típicament intermitent i amb recargolament de tripes.
- Pèrdua de pes (24-44%).
- Nàusees i vòmits (17-64%).
- Hemorràgia gastrointestinal (23-41%).
- Obstrucció intestinal (22-6%).
- Perforació (6-9%).

La naturalesa poc específica dels símptomes, moltes vegades poc cridanera, fa que sovint el diagnòstic es produeixi de manera tardana quan la malaltia està en una fase avançada amb afectació ganglionar i, a vegades, metastasi. Tanmateix, el símptoma més freqüent, per exemple el dolor abdominal, no és específic de la presència d'un tumor del BP, sinó d'entitats més freqüents com ara les adhesions, brides, hernies, malaltia inflamatòria budell prim, endometriosis, etc.

En comparació dels tumors benignes, els tumors malignes del BP són més freqüentment simptomàtics i, per tant, la presència de símptomes fa sospitar la naturalesa maligna del tumor. El símptoma més freqüent és el dolor abdominal, però molts són descoberts de forma incidental durant un estudi endoscòpic o en una prova d'imatge efectuada per un altre motiu.

2.2. Factors de risc i factors predisponents

L'etiologia de la majoria dels tumors del BP és desconeguda, encara que s'han descrit una sèrie de factors predisponents o factors de risc que poden permetre establir una sospita diagnòstica del tipus de tumor. Per tant, davant d'algun d'aquests factors de risc i la presència de símptomes sovint inespecífics (p. ex. dolor, anèmia, etc.), cal sospitar la possibilitat d'un tumor del budell prim. Resultats preliminars de la cohort francesa NADEGE que va incloure prospectivament 127 casos de tumors del BP, entre març de 2009 i setembre de 2010, va revelar la presència d'un síndrome genètic o malaltia predisposant en un 20% dels casos: Malaltia de Crohn (8,6%), Poliposi adenomatosa familiar (PAF) (3%), sd. de Lynch (3%), Malaltia celíaca (1,5%) i sd. de Peutz-Jegher (0.8%).

Síndromes hereditaris i adenocarcinoma del BP

Diferents síndromes de càncer familiar hereditari amb anormalitats genètiques ben definides predisposen a un major increment de l'adenocarcinoma del budell prim:

a) Sd. De Lynch. Els individus afectats presenten un major risc de desenvolupar càncers extracolònics, en aquest cas adenocarcinomes del budell prim. Concretament, es considera –igual que el càncer colorectal– que l'sd. de Lynch és responsable d'entre un 5-10% dels adenocarcinomes intestinals, encara que el risc acumulatiu en pacients amb Sdo Lynch és baix, de l'1%. En aquests casos, és molt important esbrinar la tipologia de la historia familiar dels càncers.

De forma global, no està recomanat el cribratge d'adenocarcinomes BP en pacients amb sd. de Lynch. No obstant això, alguns autors suggereixen l'anàlisi del fenotip reparador en el moment del diagnòstic de l'adenocarcinoma per a poder confirmar el debut d'un sd. de Lynch.

b) Síndrome de Peutz-Jegher. Es caracteritza per la presència de múltiples pòlips hamartomatosos al llarg del BP i un increment marcat del risc d'adenocarcinoma del BP i gruixut. S'ha estimat un risc relatiu d'adenocarcinoma intestinal del 520 respecte a la població general.

c) Poliposi adenomatosa familiar (FAP). Caracteritzada per la presència de múltiples adenomes de còlon i també del budell prim, fonamentalment al duodè i a la regió ampul·lar, que es poden transformar en un adenocarcinoma. En relació amb la població general, el risc d'adenocarcinoma duodenal i ampul·loma és 330 vegades superior.

Inflamació crònica i adenocarcinoma budell prim

La inflamació crònica de la mucosa del BP predisposa el desenvolupament de tumors malignes, fonamentalment d'adenocarcinomes i limfomes. El risc relatiu d'un adenocarcinoma en la malaltia de Crohn és al voltant del 20%. El risc s'incrementa amb l'extensió i la durada de la malaltia. No obstant això, el risc acumulat als 10 i 25 anys és del 0,2% i del 2,2%, respectivament. La seva localització primordial és a l'ili i l'edat de presentació és precoç, al voltant dels 40 anys.

S'ha observat un increment de limfomes BP en estats d'immunodeficiència crònica i desordres autoimmunes, incloent la malaltia celíaca. Tanmateix, en aquests casos el risc d'un adenocarcinoma és baix (8 casos per 11.000 pacients en el Registre suec).

En processos inflamatoris crònics del BP o en determinades malalties genèticament predisposants, la presència de símptomes *de novo*, no explicables per la pròpia malaltia obliga a investigar la presència d'un tumor del BP.

2.3. Mètodes diagnòstics

L'estratègia diagnòstica sovint comuna en els tumors del BP dependrà de la presentació clínica o el símptoma guia, de manera que no es pot establir un ordre en les exploracions diagnòstiques. La major part dels tumors del BP requeriran una combinació d'exploracions analítiques, endoscòpiques i radiològiques amb la finalitat d'establir tant el diagnòstic com l'extensió de la malaltia.

2.3.1. Determinacions analítiques

No hi ha una determinació analítica en sang que permeti, de forma directa, el diagnòstic d'un tumor BP. Sovint podem veure les conseqüències del processos tumorals com una anèmia per pèrdues hemàtiques en cas de lesions ulcerades i sagnants, una alteració dels paràmetres nutricionals en cas d'una malaltia avançada o síndrome malabsortiu associat, o una alteració del perfil hepàtic en cas d'una malaltia disseminada a nivell hepàtic.

La determinació basal del antígen **carcinoembrionari (CEA)** o l'**antigen carbohidrat 19.9 (CA 19.9)** ens pot ser de utilitat no per al diagnòstic, sinó per a la monitorització i el pronòstic dels adenocarcinomes intestinals en fase avançada. Davant de la sospita d'un limfoma o un adenocarcinoma, la determinació dels anticossos per a la detecció d'una malaltia celíaca (**IgA antitransglutaminasa** primordialment si no hi ha dèficit selectiu IgA) sol ser recomanable.

Enfront d'un tumor neuroendocrí (TNE) o en aquells pacients amb síndrome carcinoide, s'ha de determinar la concentració en **orina de 24h de 5-HIAA (àcid hidroxindolacètic)** i els nivells de **cromogranina A**.

Enfront la sospita d'un **limfoma primari GI**, a més de les analítiques habituals, cal considerar els nivells de B2-microglobulina, immunofixació de proteïnes, lactat deshidrogenasa (LDH) i la determinació de serologies virals (HIV, hepatitis B i C).

2.3.2. Tècniques endoscòpiques

L'elecció de la tècnica endoscòpica dependrà novament del símptoma guia i de la localització del tumor (si es coneix per una exploració prèvia) amb la finalitat d'obtenir el diagnòstic histològic de confirmació.

L'**endoscòpia digestiva alta (EDA)**, sovint és la prova inicial en l'estudi d'anèmia. Permet explorar la primera part del budell prim, el duodè i la papil·la, i permetre el diagnòstic d'un adenocarcinoma proximal o un ampul·loma. L'**endoscòpia digestiva baixa (EDB)** associada a una ileoscòpia permet establir el diagnòstic dels tumors ili distal. No obstant això, sovint en l'estudi d'una anèmia d'origen obscur o una hemorràgia gastrointestinal (GI), un cop confirmada la normalitat tant de l'EDA com de l'EDB, és obligatori l'estudi del BP i en aquest context, tant la càpsula endoscòpica com l'enteroscòpia, juguen un paper clau.

Càpsula endoscòpica

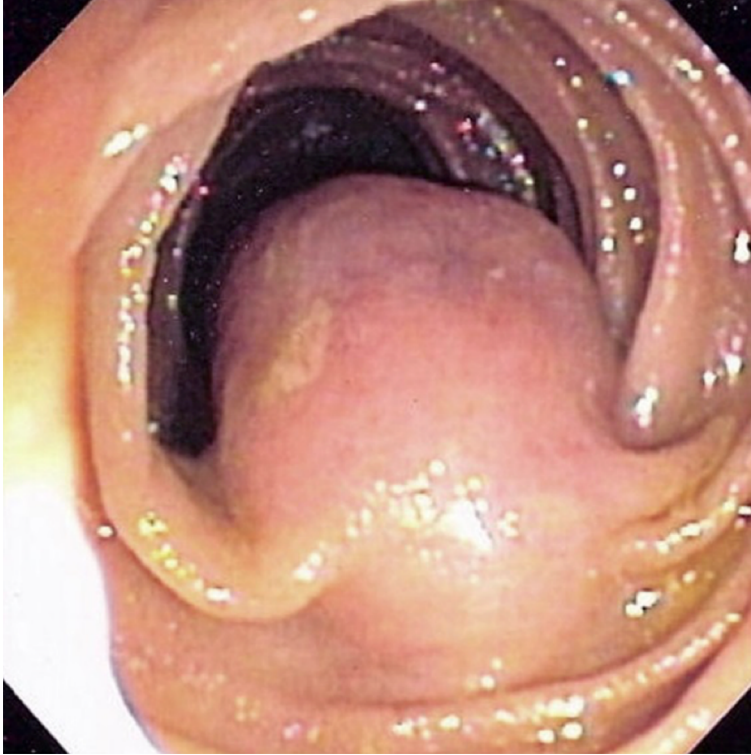
La càpsula endoscòpica permet una exploració completa del BP. Tot i això, cal tenir en compte que **està contraindicada en cas d'estudi del síndrome suboclusiu o sospita/presència d'estenosi luminal**. En aquests casos, abans de la prova administrarem una càpsula *patency* i comprovarem que s'expulsa sense deformitats. Aquesta capsula té la mateixa mida que la càpsula endoscòpica, però la coberta es desintegra a les 48-72 h d'estar en contacte amb el BP. Així, si queda retinguda no cal operar per a retirar-la. Si la càpsula *patency* no s'elimina, està contraindicada l'exploració. En el marc de l'estudi d'un sagnat ocult, la sensibilitat i l'especificitat de la càpsula per el diagnòstic d'un tumor del BP és del 89-95% i 75-95%, respectivament.

Enteroscòpia

En mans experimentades, permet l'exploració de la pràctica totalitat del BP. Pot ser emprada en la investigació de diferents símptomes GI. A causa de la seva major invasivitat, sovint es reserva com a última prova després d'una exploració endoscòpica (càpsula) o radiològica, o per a l'obtenció de mostres per

la filiació histològica o el marcatge preoperatori d'un tumor prèviament detectat. En alguns casos, no obstant això, l'enteroscòpia pot permetre el diagnòstic d'un tumor inadvertit per una càpsula endoscòpica prèvia (figura 2).

Figura 2. Imatge endoscòpica GIST jejunal.



Font: Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 36401

2.3.3. Tècniques radiològiques

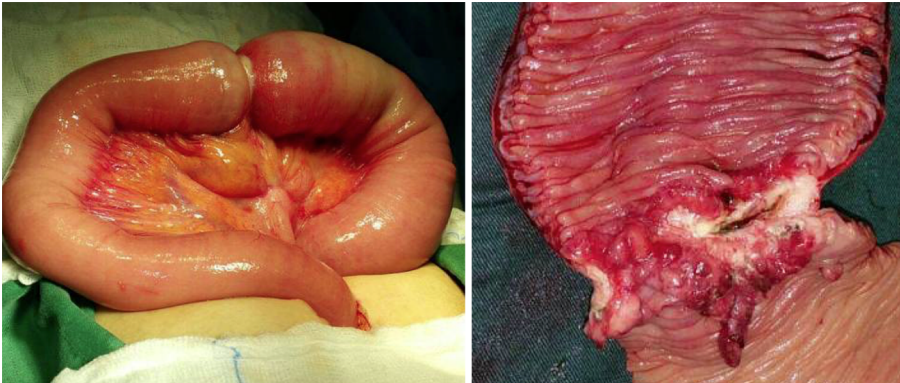
Una simple radiografia d'abdomen en bipedestació pot formar part de l'estratègia diagnòstica d'un dolor abdominal (figura 3) amb un quadre oclusiu secundari a un tumor BP (figura 4).

Figura 3. Radiografia simple d'un pacient amb obstrucció intestinal.



Font: Case courtesy of Dr Ahmed Abdrabou, Radiopaedia.org, rID: 35721

Figura 4. Adenocarcinoma obstructiu del budell prim.



Font: Case courtesy of Dr Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 39194

Els estudis baritats del BP tenen una sensibilitat al voltant del 50%, igual que la tomografia axial convencional (TC) amb una precisió global al voltant del 50%. Per això han estat substituïdes per altres tècniques amb una major precisió diagnòstica, com ara l'**enterografia per TC (Entero-TC)** o la **ressonància magnètica (Entero-RMN)**. La sensibilitat, especificitat i precisió global de l'entero RMN per el diagnòstic de tumors intestinals se situa entre el 90-98% de forma global.

Un cop establert el diagnòstic de tumor BP es recomana la pràctica d'una TC toracoabdominal convencional o una RMN hepàtica per a descartar lesions metastàtiques a distància (figura 5).

Figura 5. GIST metastàtic.

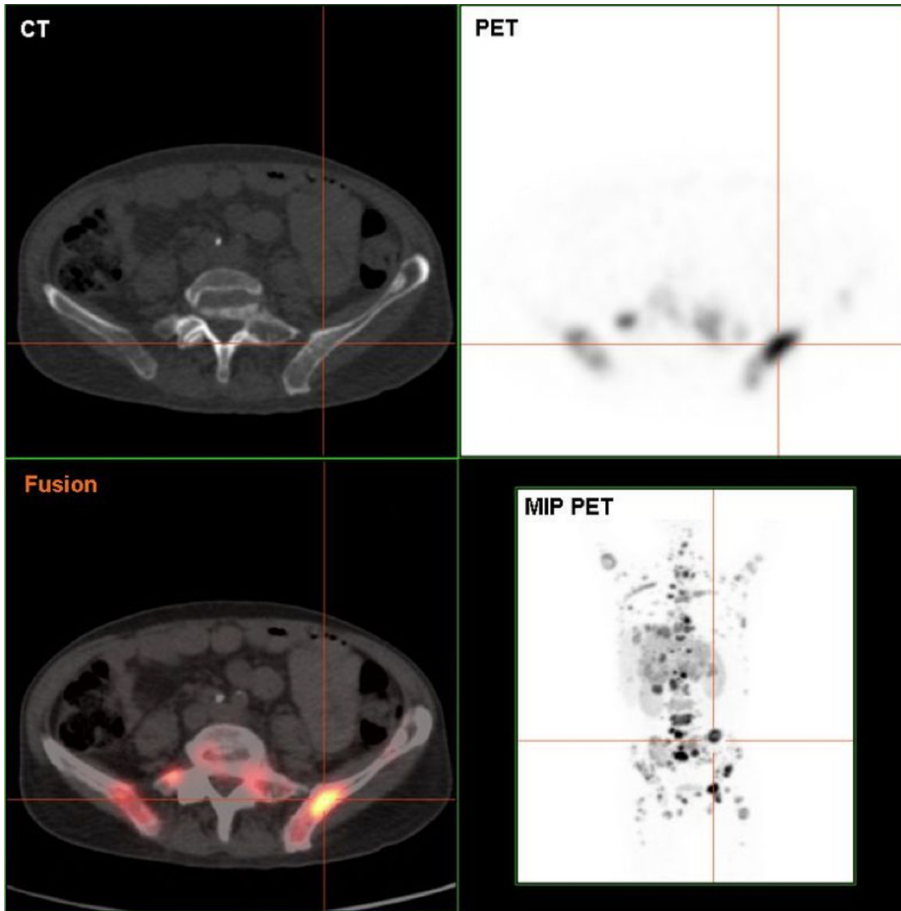


Font: Case courtesy of Dr Nafisa Shakir Batta, Radiopaedia.org, rID: 24034

2.3.4. Altres proves diagnòstiques

La gammagrafia de receptors de somatostatina (SRS) o octreoscan (figura 6) és un test diagnòstic important dels tumors neuroendocrins (TNE). Aquesta gammagrafia permet la localització tumoral i la identificació dels pacients susceptibles de ser candidats a radioteràpia basada en la presència de receptors d'octeotride. En els darrers anys, s'han identificat diferents pèptids amb afinitat per els receptors de somatostatina, entre els quals el Gal·li 68 DOTATOC (o DOTATATE) que ha esdevingut l'exploració de millor rendiment diagnòstic per aquesta patologia. El PET/TC amb Gal·li 68 DOTATOC presenta una sensibilitat i especificitat superior al 90% pels TNE (figura 6).

Figura 6. PET/TC Ga-68-Fotatoc pacient TNE; en el TAC abdominal no s'identifica una lesió.



Font: By Hg6996 - Own work, Public Domain. <<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12120483>>

L'exploració dels tumors del BP requereix sovint una combinació de tècniques endoscòpiques (càpsula endoscòpica o enteroscòpia) i radiològiques (entero-TC o entero-RMN). Els TNE requereixen la pràctica d'octreoscan o una gammagrafia PET/TC isòtops marcats radioactivament.

3. Tumors malignes budell prim (BP)

3.1. Tumors neuroendocrins (TNE)

Els TNE són un grup heterogeni de tumors que creixen en diferents òrgans, essent aproximadament en un 50% d'origen GI. Es caracteritzen per la producció de diferents amines biològicament actives i emmagatzemades en grànuls neurosecretors.

3.1.1. Pronòstic i classificació

El curs clínic dels TNE sol ser generalment indolent, però amb un comportament clínic variable dependent de la morfologia tumoral, el grau mitòtic i l'índex de proliferació Ki-67. D'acord amb aquests paràmetres, s'estableix la classificació dels TNE GI (taula 1). **La majoria dels TNE són ben diferenciats (grau 1 o 2) i són els anomenats prèviament tumors carcinoides.** En les sèries modernes, els carcinoides representen el 40% dels tumors malignes del budell prim. Es presenten en un rang d'edat variable, entre 20-80 anys, amb una màxima incidència als 60 anys i la majoria es localitzen a l'ili, en els darrers 60 cm i en la vàlvula ileocecal. **La majoria dels TNE es presenten o progressen en una malaltia metastàtica amb una mitjana de supervivència de 3 anys.**

Malgrat la majoria de TNE GI són clínicament **no secretors**, alguns es presenten o desenvolupen síndromes secretors resultant en una simptomatologia complexa anomenada **síndrome carcinoide**. La constel·lació de símptomes associats depèn de l'amina alliberada (taula 2). Més del 90% dels pacients amb síndrome carcinoide presenten una malaltia metastàtica d'un petit TNE intestinal primari, típicament al fetge. L'elevació crònica de serotonina pot provocar una sd. carcinoide del cor caracteritzada per una disfunció valvular dreta, potencialment desencadenant d'una insuficiència cardíaca. Per aquest motiu es recomana la pràctica d'una ecocardiografia al diagnòstic anual.

Per contra, els TNE **no secretors** es manifesten clínicament fruit del creixement locoregional (dolor amb o sense símptomes obstructius a causa de fibrosi mesentèrica o isquèmia intestinal, síndrome constitucional per afectació limfàtica) o infiltració hepàtica (nàusees, dolor, alteració proves hepàtiques). La malaltia metastàtica, present en el 90% dels pacients simptomàtics, es correlaciona no solament amb la profunditat de la invasió i la seva localització, sinó també amb la mida de la lesió primària.

La confirmació histològica és necessària per a establir el diagnòstic i és preferible una biòpsia core que una punció aspirativa amb agulla fina.

Taula 1. Nomenclatura i classificació dels TNE del tracte GI segons ETNES (European Neuroendocrine Tumor Society) i la WHO (World Health Organization)

Diferenciació	Grau	Recopte mitòtic (x 10 camps gran augment)	Índex Ki-67 (%)	ETNES/WHO
Bona	Baix (G1)	< 2	< 3	TNE G1
	Intermedi (G2)	2-20	3-20	TNE G2
Pobre	Alt (G3)	>20	> 20	Carcinoma neuroendocrí

Taula 2. Simptomatologia associada a l'alliberació d'amines, polipèptids i prostaglandines per als TNE

Carcinoide	Serotonina	<i>Flushing</i> , diarrea secretora dispnea
Gastrinoma	Gastrina	Diarrea amb/sense ulceracions pèptiques
Ghrelinomas	Ghrelina	Anorèxia, pèrdua de pes
VIPomas	VIP	Diarrea aquosa, hipokalièmia, acidosis
Somatostinoma	Somatostatina	Diabetis, diarrea, esteatorrea, coledocolitiasi.

3.1.2. Tractament

El tractament dependrà de l'extensió de la malaltia i la localització, el grau tumoral, la progressió, les comorbiditats i la simptomatologia, i sempre s'ha d'abordar en el marc d'un comitè multidisciplinari.

Malaltia precoç

El tractament quirúrgic amb limfadenectomia associada és l'estàndard de tractament. Per a TNE apendiculars, es recomana una hemicolectomia dreta quan la mida és ≥ 2 cm i cal considerar-la en tumors més petits però amb factors de mal pronòstic (malaltia a la base apendicular, un marge positiu, gangli afectat meso-apèndix, invasió limfovascular meso-apèndix i TNE grau 2-3).

Malaltia metastàtica o no resecable

La cirurgia manté un paper important en els TNE GI malgrat la presència de metastasi pel seu efecte demostrat en la millora de la supervivència. Una alternativa en pacients seleccionats, sola o en combinació amb la cirurgia, és l'ablació de lesions tumorals menors de 3 cm.

El tractament sistèmic és aplicable tant si es tracta d'un TNE secretor o no secretor. Les opcions de tractament són:

- Anàlegs de la somatostatina (SSA). Octeòtride de vida curta o llarga ha mostrat un efecte antiproliferatiu en els TNE ben o moderadament diferenciats.
- Everolimus, un inhibidor m-TOR, es pot emprar sol o en combinació amb SSA en cas de progressió de la malaltia.
- Teràpia radiofàrmacs receptors pèptids (PRRT). Lutecio177 -DOTATATE és un radiofàrmac que uneix l'octeòtride amb un àtom de luteci radioactiu, alliberant radiació gamma i beta on hi hagi una expressió adequada de receptors de somatostatina. Aquest nou fàrmac ha permès millorar les taxes de resposta, de supervivència lliure de progressió i proporcionar una tendència clara a la millora de la supervivència global en pacients amb tumors del BP mig que havien fracassat en un tractament previ basat amb anàlegs de la somatostatina amb dosis estàndards. A més, i potser el més important, el tractament també millora els paràmetres de qualitat de vida dels pacients.

Control dels símptomes

Els SSA són la primera línia de tractament dels TNE secretors simptomàtics, millorant la diarrea i el *flushing* associat al síndrome carcinoide.

La incidència de TNE ha augmentat en els darrers anys. La aplicació clínica dels avenços en la classificació patològica i les tècniques diagnòstiques, a més del paper de la cirurgia i la teràpia amb radiofàrmacs requereix un maneig multidisciplinari.

3.2. Adenocarcinomes del BP (ABP)

Malgrat que el BP ocupa un 75% de la superfície del tracte GI i el 90% de la seva superfície mucosa, els ABP representen menys del 5% dels tumors GI. Aquest tumor se sol diagnosticar a la sisena dècada de la vida, amb una localització preferentment duodenal (50%) respecte a la localització jejunal (30%) i ileal (20%).

3.2.1. Pronòstic

En el moment del diagnòstic, l'estadi sol ser avançat, amb metàstasi (35-38% dels casos) o afectació ganglionar (38-39%). Així mateix, el pronòstic és dolent, amb una mitjana de supervivència de 19 mesos i una mitjana de supervivència als 5 anys d'un 14-33%, en relació amb l'estadi tumoral d'acord amb la classi-

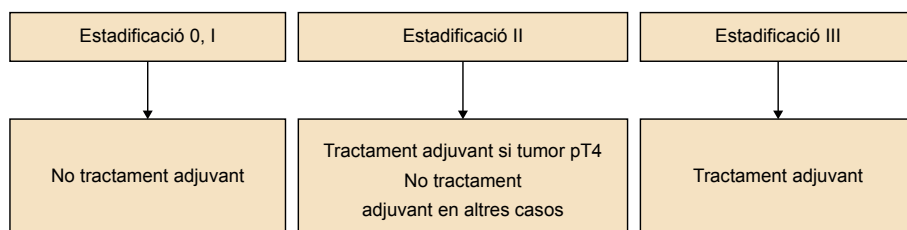
ficació TNM (taula 3). **La invasió limfàtica és el factor pronòstic principal, igual que el nombre de ganglis avaluats i amb signes d'invasió.** Un altre factor de mal pronòstic observat en alguns estudis és la localització duodenal.

3.2.2. Tractament

El tractament curatiu és la cirurgia. En ABP localitzats, la resecció completa (R0) del tumor primari i dels ganglis limfàtics regionals és imprescindible. En el context d'una invasió locoregional, el tractament preoperatori pot ser una alternativa

- En casos de malaltia metastàtica no resecable, no hi ha indicació formal de tractament del tumor primari amb l'excepció d'un quadre oclusiu o perforació. En aquests casos es recomana la quimioteràpia basada en oxaliplatí com a primera línia de tractament.
- En casos de malaltia metastàtica resecable, es pot efectuar un tractament quirúrgic del tumor primari i les metàstasis en una o dues etapes. La indicació de la quimioteràpia adjuvant la decidirà un comitè multidisciplinari. Al voltant d'un 40% dels tumors ressecats presentaran recidiva. Malgrat no tenim encara resultats d'un estudi que avaluï la quimioteràpia adjuvant postcirurgia (PRODIGE 33-BALLAD study; NCT 02502370) les recomanacions es mostren en la figura 2.

Figura 7. Recomanacions de la Guia francesa de tractament de l'ABP localitzat després d'una resecció R0



Taula 3. Classificació TNM dels adenocarcinomes del budell prim (AJCC; 7a. edició 2009) i estadi tumoral (UICC 2009)

Tumor primari (T)	
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor envaeix la mucosa i la submucosa
pT1a	Tumor envaeix la mucosa
pT1b	Tumor envaeix la submucosa
pT2	Tumor envaeix la pròpia <i>muscularis</i> sense sobrepassar-la
pT3	Tumor envaeix la subserosa o el teixit perivascular no cobert pel peritoneu (mesenteri en cas jejú o ili o retroperitoneu en cas d'àrees duodenals amb absència serosa), ≤ 2 cm

pT4	Tumor perforant peritoneu visceral (T4a) o infiltrant òrgans (T4b) o estructures (altres nanses intestinals, mesenteri, retroperitoneu ≥ 2 cm, paret abdominal per mitjà serosa i, en el cas del duodè, només invasió del pàncrees
-----	---

Ganglis limfàtics regionals

pN0	No ganglis limfàtics
pN1	1-3 ganglis limfàtics afectes
pN2	≥ 4 ganglis limfàtics afectes

Metàstasi a distància

pMo	No metàstasi a distància
pM1	Metàstasi a distància

Estadi tumoral

Estadi UICC	TNM		
Estadi 0	Tis	N0	M0
Estadi I	T1, T2	N0	M0
Estadi IIA	T3	N0	M0
Estadi IIB	T4	N0	M0
Estadi IIIA	T1, T2	N1	M0
Estadi IIIB	T3, T4	N1	M0
Estadi IIIC	Qualsevol T	N2	M0
Estadi IV	Qualsevol T	Qualsevol N	M1

La localització més freqüent dels ABP és al duodè. Malgrat la majoria són esporàdics, hi ha condicions predisposants com ara la malaltia de Crohn o els síndromes hereditaris.

3.3. Tumors mesenquimals malignes

3.3.1. Sarcomes

Els tumors malignes mesenquimals representen un 10% dels tumors del BP i la localització més comuna és al jejú, a l'ili i al diverticle de Meckel. El més comú d'aquests, representant entre el 83-86%, són els tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST).

3.3.2. Tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST)

Representen entre un 0,1-3% dels tumors malignes GI. Els GIST es localitzen freqüentment a l'estómac (56%), seguit de **la localització al BP (32%)**, còlon i recte (6%) i esòfag (< 1%). El fetge i el peritoneu és el lloc metastàtic més freqüent d'aquets tipus de tumor i és present en un 4% dels casos en el moment del diagnòstic.

Les cèl·lules intersticials de Cajal, implicades en la regulació peristàltica del budell, es consideren les precursors dels tumors de GIST. Característicament, **la majoria de GIST (>95%) presenten una tinció proteica positiva pel receptor tirosina quinasa KIT (CD117)**. Aproximadament un 80-90% dels GIST són portadors d'una mutació al gen c-KIT (80%) o al gen del receptor del factor de creixement derivat de plaquetes alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha; PDGFRA), que codifica per al receptor tirosina quinasa tipus III. Destacar que el DOG-1 (discovered on GIST-1) i el PKHC-theta (protein quinasa C tetha) són dos marcadors immunohistoquímics positius del GIST, independentment de l'estat mutacional de KIT/PDGFRA. La tinció immunohistoquímica permet diferenciar els GIST d'altres tumors subepiteli- als del tracte GI (taula 4). Un 12-15% dels tumors GIST no presenten mutacions detectables a KIT o PDGFRA, anomenant-se *wild-type* GIST. Són majoritàriament pediàtrics (90%), resistents a l'imatinib, aconsellant-se tractaments de segona línia. Finalment, un 5% dels GIST no expressen CD117 malgrat un 30-50% tenen mutacions KIT o PDGFRA

Taula 4. Esquema immunohistoquímic per al diagnòstic diferencial dels tumors mesenquimals

Tipus	CD117	DOG-1	PKC-theta	CD34	SMA	Proteï- na S100	Desmina
GIST	+ (>95%)	+ (97%)	+ (72%)	+ (60-70%)	+/- (30-40%)	- (5%)	Molt rar
Leiomioma	-	-	-	+ (10-15%)	+	-	+
Leiomioma sarcoma	-	-	+ (10%)	-	+	-	+
Schwannoma	-	-	+ (10%)	-	-	+	-

Pronòstic

Clàssicament s'havia establert un valor pronòstic d'acord amb la mida tumoral, l'índex mitòtic i la localització. No obstant això, recentment s'ha afegit com a factor independent de mal pronòstic la ruptura tumoral (taula 5).

Taula 5. Estratificació del risc per GIST ressecats

Risc	Mida (cm)	Índex mitòtic (per 50 camps gran augment)	Localització
Molt baix	≤ 2	≤ 5	Qualssevol

Risc	Mida (cm)	Índex mitòtic (per 50 camps gran augment)	Localització
Baix	2-5	≤5	Qualsevol
Intermedi	≤5	6-10	Gàstrica
	5-10	≤5	Gàstrica
Alt	Qualsevol	Qualsevol	Ruptura tumoral
	>10	Qualsevol	Qualsevol
	Qualsevol	>10	Qualsevol
	>5	>5	Qualsevol
	≤5	>5	No gàstrica
	5-10	≤5	No gàstrica

Altres factors pronòstics negatius són la presència de mutacions de l'exó 9 de KIT i la deleció afectant aminoàcid W557 o K558 de l'exó 11. La presència de mutacions puntuals o insercions a l'exó 11 semblen conferir un bon pronòstic.

Tractament

Malaltia no avançada o resecable

Tots els GIST ≥ 2 cm o de qualsevol mida simptomàtics o que presentin creixement s'han de ressecat quirúrgicament. L'afectació nodal en els GIST és rara i, per tant, la dissecció rutinària dels ganglis limfàtics no està indicada, a excepció de la presència de ganglis augmentats de mida. El maneig dels GIST < 2 cm és controvertida. No obstant això, la cirurgia també s'ha de considerar una opció davant la manca de coneixement del seu creixement potencial i capacitat metastàtica.

Malgrat la resecció completa amb marges negatius i sense ruptura tumoral, els GIST encara presenten un potencial maligne i poden recidivar o metastatitzar, d'aquí la importància de l'estratificació pronòstica d'aquests tumors (taula 5). Malgrat que no hi ha un consens clar, es recomana el tractament adjuvant en GIST d'alt risc durant almenys 3 anys.

Malaltia localment avançada

En tumors grans o irreseables o de localització no accessible per una resecció adequada, l'ús de la teràpia neoadjuvant està indicada per a intentar el seu rescat quirúrgic posterior.

Malaltia avançada o recurrència tumoral

Malgrat la cirurgia és el tractament d'elecció, fins a un 50% dels tumors recidivaran. Els GIST es caracteritzen per la seva resistència a la quimioteràpia convencional, però l'aparició, l'any 2002, de l'inhibidor tirosina quinasa imatinib va revolucionar el tractament adjuvant i neoadjuvant d'aquest tumor.

L'anàlisi mutacional està adquirint cada cop més importància en el maneig d'aquests tumors i s'hauria d'efectuar quan la teràpia adjuvant o neoadjuvant mostra possibles mutacions amb tendència a la resistència a les teràpies amb imatinib (taula 6).

Taula 6. Elecció inhibidor tirosina quinasa (TKI) d'acord amb els gens mutats

Gen	Mutació	TKI. Dosis
KIT	Exó 11	Imatinib 400 mg
	Exó 13	
	Exó 17	
	Exó 9	Imatinib 800 mg
PDGFRA	Exó 18. Mutació D842V	Sunitinib 50 mg/d
		Regorafenib 160 mg/d
	Exó 12	Imatinib 400 mg
	Exó 14	
	Exó 18. No mutació D842V	
Wild-type		Sunitinib 50 mg/d
		Regorafenib 160 mg/d

3.4. Limfoma primari gastrointestinal (LGI)

El tracte GI és el lloc més comú d'afectació extranodal dels limfomes (5-20%). Representen l'1-4% dels tumors malignes GI. Els LPGI majoritàriament són limfomes no-Hodgkin (LNH) originats al teixit limfoide associat a la mucosa (*mucosa associated lymphoid tissue*; MALT). L'edat de presentació és entre els 50-70 anys i la localització més freqüent és la gàstrica seguida del BP i del còlon. Els LPGI són majoritàriament limfomes cèl·lules B (90%) i el 10% restant és de cèl·lules T.

Per a definir un LPGI s'utilitzen els criteris de Dawson:

- 1) Absència de limfadenopaties perifèriques en el moment del diagnòstic.
- 2) Absència d'adenopaties mediastíniques de mida gran.
- 3) Recompte leucocitari total i fórmula normal.

4) Predomini de l'afectació luminal amb la presència de ganglis limfàtics afectant el veïnatge tumoral.

5) No afectació limfomatosa de la melsa i el fetge.

La classificació i l'estadi clínic dels LPGI es mostren en la taula 7 i 8, respectivament.

Taula 7. Classificació histopatològica dels limfomes primaris gastrointestinals (LPGI) segons WHO 2016

Limfomes B

- Limfoma MALT de zona marginal extranodal: MALT incloent malaltia cadenes alfa (*alpha chain disease*; ACD)
- Limfoma difús de cèl·lules B
- Limfoma de cèl·lules mantell
- Limfoma de Burkitt
- Limfoma fol·licular

Limfomes T

- Associat o no amb enteropatia intestinal (amb o sense atrofia vellositària)

Taula 8. Estadificació dels limfomes no Hodgkinians digestius

Estadi I

Tumor limitat al tub digestiu (afectació única o lesions contigües)

Estadi II

Tumor amb extensió intraabdominal a ganglis

- II1: ganglis locals, paragàstrics o paraintestinals
- II2: ganglis a distància (mesentèrics, paraaòrtics, paracavals, pèlvics o inguinals)

Estadi IIIE

Penetració serosa amb afectació per contigüitat òrgans i teixits adjacents

Estadi IV

Afectació intestinal difusa o existència d'afectació supradiafragmàtica o medul·lar

Limfomes de cèl·lules B

- Limfoma difús de cèl·lules B intestinal. És el més freqüent i requereix tractament amb rituximab. La indicació quirúrgica és la presència de complicacions.
- Limfoma de cèl·lules del mantell. És el tipus histològic més freqüent de poliposi limfomatoso intestinal. Sovint multifocals amb afectació difusa del tracte GI. Localització en ganglis limfàtics, moll de l'os i sang freqüent. Pot ser quimioresistent i de pronòstic poc favorable.
- Limfoma MALT de zona marginal extranodal. Molt rars i sense consens en el seu tractament. En formes localitzades, l'abstenció terapèutica està justificada. En els altres casos, el tractament inicial és rituximab i un agent alquilant.
- Limfoma Burkitt. Afecta primordialment nens i adults joves i s'associa al virus Epstein Barr (VEB) i a l'HIV/SIDA.
- Limfoma fol·licular. Prevalença més elevada del que prèviament es considerava.
- Malaltia immunoproliferativa de BP (malaltia cadenes pesades alfa). És una proliferació de cèl·lules limfoides B que afecta de manera primària i fonamental el sistema secretor IgA, amb secreció de molècules IgA anormals amb absència de cadenes lleugeres. Afecta freqüentment joves de l'àrea mediterrània i pròxim orient. Un estudi recent ha remarcat el paper patogènic del *campilobacter jejuni* en la proliferació tumoral. La malaltia progressa des d'un estadi plasmocític de grau baix (estadificació A) fins a un estadi immunoblàstic amb un grau alt de malignitat (estadificació C). L'estratègia terapèutica depèn de l'edat i l'estat nutricional, que es pot veure afectat en qualssevol estadi pel mateix tumor o per una síndrome malabsortiva. El tractament en estadificacions inicials és l'antibioteràpia (macròlids o tetraciclins) amb antiparàsits. No obstant això, atès l'elevat risc de progressió, cal iniciar el tractament amb quimioteràpia precoçment davant la no resposta al tractament antibiòtic.

Limfomes cèl·lules T

Representen menys de l'1% LNH. Es poden dividir en:

- Limfoma extranodal NK/Cèl·lules T (ENKTL; *extranodal NK/T-cell lymphoma*). Associat a la infecció VEB.
- Limfoma T associat a enteropatia (EATL; *enteropathy-associated T cell lymphoma*).

Limfoma T associat a enteropatia (EATL)

La complicació limfomatosa en la malaltia celíaca és rara (<3/100.000 individus/any), però molt greu. S'han descrit dos tipus de celiàquia refractària:

- Esprue refractari tipus I no clonal (RS I).
- Esprue refractari tipus II clonal (RS II). Considerat un limfoma de grau baix de malignitat. Progressa a limfoma de cèl·lules T amb grau alt de malignitat en un 30-50% dels casos amb un pronòstic dolent de sobreviure inferior al 45% als 5 anys. El pronòstic dolent del RS II es deu a la resposta pobre i temporal dels fàrmacs emprats, corticoides i immunosupressors. S'estan avaluant noves opcions terapèutiques com ara agents anti IL-15 o quimioteràpia clàssica.

4. Tumors benignes budell prim

La freqüència de tumors benignes del BP s'incrementa des del duodè fins a l'ili terminal. El seu tractament dependrà de la mida i de les manifestacions clíniques associades amb hemorràgies, obstrucció, etc.

Els més freqüents són:

1) Adenomes. Hi ha tres tipus principalment tubulars, vellosos i adenomes de glàndules de Brunner. La presència d'adenomes colònics concomitants a adenomes vellosos BP i papil·la són freqüents, per la qual cosa s'aconsella efectuar una colonoscòpia. La majoria d'adenomes són ressecats endoscòpicament o quirúrgicament

2) Leiomiomes lipomes. És el segon tumor més freqüent del BP

Bibliografia

Aparicio, T., Zaanani, A., Mary, F., et al. (2016, setembre). *Small Bowel Adenocarcinoma*. *Gastroenterol Clin North Am.*, 45(3), 447-457.

Locher, C., Batumona, B., Afchain, P., et al. (2008, desembre). Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up. *Dig Liver*, 50(1), 15-19.

Matysiak-Budnik, T., Fabiani, B., Hennequin, C., et al. (2018). Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCO, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis.*, 50, 124-131.

Morgan, J., Raut, C. P., Duensing, A., et al. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors (GIST). <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-stromal-tumors-gist?search=GIST&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1>

Overman, M. J., Kunitake, H. Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasms. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-types-of-small-bowel-neoplasms?topicRef=2509&source=see_link>

Pusceddu, S., Femia, D., Lo Russo, G., et al. (2016). Update on Medical treatment of small intestinal neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*, 16, 969-976.

Sanchez-Hidalgo, J. M., Duran-Martinez, M., Molero-Payan, R., et al. (2018). Gastrointestinal stromal tumours: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol*, 24, 1925-1941.

Singh, S., Asa, S.L., Dey, C., et al. (2016). Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev*, 47, 32-45.

Strosberg, J. R., Halfdanarson, T. R., Bellizzi, A. M., et al. (2017). The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumours. *Pancreas*, 46, 707-714.

