

Tumori dell'intestino tenue: nostra esperienza in urgenza

F. STAGNITTI, M. COLETTI, F. CORONA, F. PRIORE, R. TIBERI,
M. MONGARDINI, A. COSTANTINI, F. SCHILLACI

RIASSUNTO: Tumori dell'intestino tenue: nostra esperienza in urgenza.

F. STAGNITTI, M. COLETTI, F. CORONA, F. PRIORE, R. TIBERI,
M. MONGARDINI, A. COSTANTINI, F. SCHILLACI

I tumori dell'intestino tenue sono neoplasie relativamente rare. Sintomi di natura aspecifica ed esami diagnostici di basse sensibilità e validità sono complessivamente responsabili di una diagnosi ritardata e, in caso di malignità, di malattia spesso avanzata e per lo più incurabile con l'intervento.

Uno studio retrospettivo è stato effettuato in 42 casi con presentazione clinica di acuzie, dal 1972 al 2001; l'età media dei pazienti è stata di 52 anni (range 14-79 anni); c'è stata una lieve prevalenza del sesso femminile (57.1% vs 42.9%). La presentazione acuta più comune è stata l'occlusione (57.1%), seguita da sanguinamento gastrointestinale (23.8%), perforazione (14.3%) e occlusione/perforazione (4.8%). I tumori benigni si sono presentati nel 38.1% (16 casi), l'adenoma rappresenta il tipo più comune; le forme maligne sono state il 61.9% (26 casi), l'adenocarcinoma e i linfomi rappresentano l'istotipo più comune. La chirurgia radicale è stata possibile solo nel 57% delle forme maligne (24 pazienti): la morbilità è stata del 4.8% (2 casi: 1 deiscenza anastomotica e 1 ascesso subfrenico); la mortalità è stata del 14.3%.

Dal nostro studio retrospettivo possiamo affermare che la sopravvivenza per le lesioni maligne è strettamente dipendente dalla precocità della diagnosi TNM e dalla possibilità di una procedura chirurgica radicale, prima che la lesione diventi non resecabile, come è accaduto nel 42% dei nostri casi. Un indice di sospetto estremamente elevato nella valutazione di sintomi, spesso aspecifici, integrato con studi diagnostici specifici, potrebbe rappresentare l'approccio più appropriato. La prognosi per le forme benigne è invece eccellente in tutti i casi.

SUMMARY: Small bowel tumours: our experience in emergency.

F. STAGNITTI, M. COLETTI, F. CORONA, F. PRIORE, R. TIBERI,
M. MONGARDINI, A. COSTANTINI, F. SCHILLACI

Small bowel tumours are relatively rare neoplasms; unusual occurrence associated with nonspecific symptoms, and low-sensitivity tests availability, are responsible for diagnostic delay.

A retrospective study was performed on 42 cases with acute presentation, from 1972 to 2001; median age was 52 years (range 14-79) and there was a slight female prevalence (57.1% vs 42.9%). The most common acute presentation was occlusion (57.1%), followed by gastrointestinal (GI) bleeding (23.8%), perforation (14.3%) and occlusion/perforation (4.8%). Benign neoplasia were 38.1% (16 cases) and adenoma is was the most common type; malignant forms were 61.9 (26 cases) and adenocarcinoma and lymphomas were the most common histotype. Radical surgical procedures were possible only in 57% of malignant forms (24 patients); morbidity was 4.8% (2 cases: 1 anastomotic dehiscence and 1 subphrenic abscess); mortality was 14.3%.

From our retrospective study, we can state that survival for malignant lesions is strictly dependent of early TNM staging and possibility of radical surgical procedure. An extremely high index of suspicion in evaluating mild and often misleading symptoms, integrated with specific diagnostic studies, should be the proper approach. Prognosis for benign form is excellent in all cases.

KEY WORDS: Tumori dell'intestino tenue - Addome acuto.
Small bowel tumours - Acute abdomen.

Premessa

I tumori dell'intestino tenue sono complessivamente neoplasia rare, rappresentando soltanto l'1-6% dei tumori dell'apparato digerente e non più dello 0.1-1% dei tumori in generale, nonostante questo tratto rappresenti il 70-80% della lunghezza totale

del tubo gastroenterico e più del 90% dell'intera superficie mucosa (1-9). La relativa bassa incidenza, soprattutto se paragonata con quella delle neoplasie del grosso intestino e dello stomaco, associata con la non specifica natura della sintomatologia clinica (21) e la disponibilità di procedure diagnostiche con basse sensibilità e specificità, sono nel complesso responsabili della diagnosi spesso tardiva che caratterizza questo tipo di neoplasie, incidendo notevolmente sulla prognosi che spesso si rivela poco favorevole (16), (29). I ritardi diagnostici sono quindi dovuti eminentemente alla aspecificità del quadro clinico, che viene frequentemente sottostimato o erroneamente inter-

pretato, così che spesso la conclamazione clinica è rappresentata da uno stato di "addome acuto" o di sanguinamento gastrointestinale derivante dalle complicazioni che insorgono in seguito alla crescita di tali neoplasie.

Pazienti e metodi

Dal 1972 al 2001 presso l'Istituto di Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso del Policlinico Umberto I di Roma sono stati osservati 42 pazienti affetti da tumori del tenue. L'età media è stata di 52 anni con un range oscillante tra i 14 ed i 79 anni; per ciò che riguarda il sesso, si è osservata una leggera prevalenza del sesso femminile (57.1% *vs* 42.9%).

Tutti i pazienti si sono presentati con carattere d'urgenza a seguito di una complicanza del tumore primitivo. I quadri clinici più comuni sono stati quelli dell'occlusione intestinale acuta (57.1%, 24 casi), dell'emorragia (23.8%, 10 casi) e della perforazione (14.3%, 6 casi); in due casi (4.8%) l'occlusione era associata ad una ulteriore complicanza perforativa. I sintomi predominanti che hanno preceduto l'evento acuto sono stati sempre aspecifici, con vaga dolenzia addominale (100% dei casi), nausea e vomito (95%), saltuarie alterazioni dell'alvo (55.3%), con crisi subocclusive ricorrenti, sanguinamenti occulti o di lieve entità (26.5%). I più comuni rilievi obiettivi sono stati la dolorabilità addominale e la presenza di massa palpabile. La latenza sintomatologica da noi riscontrata è stata valutata in 30 giorni in 21 casi (50%), inferiore a 6 mesi in 10 casi (23.8%), inferiore all'anno in 7 casi (16.7%), e superiore ad un anno in 4 casi (9.5%).

Risultati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami clinico-strumentali preoperatori: radiografia diretta dell'addome; esami contrastografici del tratto gastrointestinale con mezzo di contrasto idrosolubile; esami endoscopici; esami ecografici e TC; angiografia selettiva e superselettiva in casi specifici. Abbiamo effettuato una diagnosi preoperatoria di sede nel 76.2% dei casi. La terapia effettuata è stata sempre quella chirurgica, adottando, ove possibile, criteri di radicalità oncologica. Il 33.3% dei casi è stato trattato in urgenza assoluta ed il restante 66.7% in urgenza relativa. L'aspetto macroscopico più frequentemente osservato è stato quello anulare-stenosante, soprattutto per i carcinomi, mentre per i linfomi ha predominato lo sviluppo intramurale. Nel 59.5% dei casi abbiamo praticato una resezione radicale, effettuando il 15.8% di emicolectomie destre per tumori dell'ultima ansa; il 40.5% dei casi è stato trattato con interventi di tipo palliativo con il confezionamento di un by-pass digestivo. Il decorso postoperatorio è stato gravato da una mortalità del 14.3% e da una morbilità del 4.8% tra cui una deiscenza anastomotica ed un ascesso subfrenico.

Discussione

Sebbene l'intestino tenue rappresenti più del 75% dell'intera lunghezza del tratto gastrointestinale, solo l'1-6% di tutti i tumori intestinali si sviluppa in tale sede, nonostante questa rappresenti anche il 90% circa dell'intera superficie mucosa. Possibili spiegazioni per questa relativa bassa incidenza possono essere ricercate nelle seguenti motivazioni: la relativa rarità di inclusi di tessuto ectopico, caratteristico di un tratto di intestino ad abbozzo embriologico più tardivo; il rapido transito di materiale intestinale, peraltro fluido, che riduce il tempo di contatto con la mucosa; una minore carica ed attività batterica presente rispetto ad altri distretti come, ad esempio, il colon, il che riduce il rischio di esposizione della mucosa ai potenziali agenti carcinogeni generati da questi microrganismi; il contenuto alcalino come fattore protettivo della mucosa, dal momento che alcuni potenti carcinogeni come le nitrosammine si formano solo in ambiente acido; la ricchezza di enzimi, come la benzopirene-idrossilasi, in grado di scindere numerose sostanze ad azione carcinogenetica (26); la notevole ricchezza di tessuto linfatico, in grado di produrre una elevata concentrazione di IgA (7), che garantiscono protezione immunitaria contro virus potenzialmente carcinogeni; il rapido *turn-over* cellulare della mucosa che inibirebbe la carcinogenesi per via competitiva.

Il picco di incidenza è nella V-VI decade di vita per adenocarcinomi, carcinoidi e leiomiomasarcomi, mentre pazienti affetti da linfomi e neoplasie benigne tendono ad avere tale picco nella II-III decade; la sintomatologia clinica più comunemente riscontrata prima dell'evento acuto è costituita da dolore addominale, alterazione dell'alvo (specialmente diarrea post-prandiale), modico sanguinamento gastrointestinale ed episodi ricorrenti di subocclusione. La latenza prima della diagnosi è stata, nella nostra esperienza, in media di 7 mesi, oscillando tra i 5 e gli 8 nelle altre casistiche (15), (28).

Le forme istologiche più frequenti sono state, per le forme maligne, gli adenocarcinomi, seguiti dai linfomi e dai carcinoidi (8). Gli adenocarcinomi sono più frequentemente localizzati nel digiuno prossimale con aspetto macroscopico più tipicamente anulare-stenosante, e quindi responsabile del quadro occlusivo tipico di queste forme. I linfomi sono stati la seconda forma istologica più frequentemente riscontrata e localizzata quasi esclusivamente nell'ileo terminale; due dei linfomi da noi osservati si sono presentati con un quadro perforativo dovuto alla crescita transmurale della neoplasia e tale evoluzione fisiopatologica si evince in considerazione della sede della lesione perforativa localizzata sempre in corrispondenza della neoplasia e mai prossimalmente ad essa, come generalmente accade nelle forme adenocarcinomatose; nel qual caso la perforazio-

ne avviene non per indebolimento diretto della parete ma con meccanismo diastatico da distensione del tratto prossimale alla stenosi neoplastica. I carcinoidi, il terzo istotipo da noi più frequentemente riscontrato, hanno localizzazione elettiva in sede ileale distale e nell'appendice; queste forme sono tendenzialmente a lenta crescita con prognosi migliore rispetto alle forme maligne. La dimensione del tumore primitivo si correla significativamente con la possibilità di interessamento linfonodale; infatti metastasi linfonodali sono presenti in più del 50% dei portatori di tumori superiori ai 2 cm (3), (24). Le forme benigne sono state rappresentate dagli adenomi, che nella nostra esperienza sono stati i tumori più frequenti, dai leiomiomi, dai lipomi e dai tumori vascolari. Gli adenomi (30%) si presentano tipicamente con aspetto polipoide e sviluppo endoluminale, specialmente nelle forme eredo-familiari; essendo difficile prevedere la loro possibile evoluzione clinica, essi devono essere trattati come lesioni precancerose, valutandone attentamente l'istotipo (tubolare, villosa o tubulovillosa). Nella nostra esperienza hanno dato complicanze emorragiche e soprattutto occlusive per invaginazione. I leiomiomi sono tendenzialmente a crescita endo-esoluminale, mentre i fibromi ed i tumori vascolari sono spesso a carattere multifocale (10). Tali forme nella nostra esperienza hanno mostrato complicanze di tipo emorragico ed occlusivo. La diagnosi preoperatoria, stante l'aspecificità della sintomatologia e l'ampiezza della latenza, è spesso difficile, tanto da essere legata alla comparsa di reperti obiettivi eclatanti come la presenza di una tumefazione palpabile o di una complicanza. Per la diagnosi di sede (11) ci si avvale, come primo esame, della radiografia diretta dell'addome che serve anche per l'evidenziazione del tipo di complicanza occlusiva e/o perforativa. In caso di masse obiettivamente palpabili, l'ecotomografia (12), (22) la TC-spirale (4), (18) e la RMN (23) permettono di valutarne con precisione la sede, le dimensioni, l'estensione ed i rapporti con le strutture circostanti. L'angiografia è di estremo valore in caso di sanguinamento gastrointestinale, nei casi di diagnosi incerta e nel trattamento embolico nel caso di sanguinamenti massivi di difficile controllo. Più complessa e delicata è la diagnostica di natura della neoplasia, specie in presenza di una complicanza, perché risulta spesso arduo porre in relazione quest'ultima alla presenza del tumore del tenue. Gli esami diagnostici di scelta per un corretto approccio terapeutico sono quindi: il clisma del tenue (5), (11), (22); l'endoscopia, soprattutto per le neoplasie duodenali e del digiuno prossimale (20); la laparoscopia; l'angiografia selettiva e superselettiva e in, ultima analisi, la laparotomia esplorativa.

Una volta diagnosticata una neoplasia del tenue, sia benigna che maligna, l'indicazione chirurgica deve essere assoluta. Per le forme epiteliali benigne l'asportazione deve essere effettuata in ragione del rischio

degenerativo ad esse correlato e la scelta tra semplice escissione o resezione segmentaria deve essere valutata in rapporto al volume della neoplasia, alla forma sessile o pedunculata, alla larghezza della base di impianto, al grado di displasia e, in emergenza, alle caratteristiche dell'ansa. Le forme complicate da occlusione ed emorragia devono essere trattate con resezione segmentaria più o meno allargata, ad esclusione delle localizzazioni duodenali che meritano un atteggiamento più conservativo. Nelle neoplasie maligne è di vitale importanza valutare l'estensione della neoplasia e quindi cercare di eseguire interventi quanto più radicali possibile: questa scelta sarà in funzione della diffusione locoregionale e della possibilità di clivaggio, considerando che la presenza di ripetizioni epatiche aggredibili, di riscontro non infrequente, non costituisce oramai un limite al trattamento radicale. La presenza di una complicanza non modifica l'atteggiamento da seguire, anche se spesso rappresenta una manifestazione tardiva legata ad uno stadio oncologico avanzato e quindi spesso non compatibile con la possibilità di un trattamento radicale. L'estensione della resezione in territorio oncologicamente sano continua a rappresentare un problema ampiamente dibattuto (5), (13) e va considerata in rapporto alla sede ed al tipo istologico: nelle forme epiteliali la resezione deve cadere a 5-6 cm dalla neoplasia, mentre in presenza di forme connettivali la resezione deve essere allargata a 10-15 cm dal bordo apparente del tumore. Le forme linfo-reticolari necessitano inoltre di accurato staging intraoperatorio per un corretto trattamento radio-chemioterapico successivo. I carcinoidi hanno una malignità che è in relazione alla massa: neoformazioni inferiori al centimetro richiedono una resezione segmentaria senza linfadenectomia, la quale al contrario risulta imperativa per forme di diametro superiore ai 2 cm.

In tutti i casi di neoplasie particolarmente estese, indipendentemente dall'istotipo, appare significativamente importante, dal punto di vista prognostico, ottenere almeno una riduzione chirurgica della massa tumorale.

La terapia adiuvante sembra essere efficace particolarmente nelle forme linfomatose, nei leiomiomi e nei carcinoidi, mentre nelle altre forme non pare in grado di migliorare significativamente la prognosi e la sopravvivenza a 5 anni.

Per ciò che riguarda l'aspetto prognostico, la sopravvivenza di questi pazienti è legata a numerosi fattori, tra cui spiccano il tipo istologico, la sede e la stadiazione. Prognosi e risultati sono ottimi per le forme benigne, sebbene queste possano nascondere sorprese in relazione alla loro potenziale multicentricità e, a volte, ad un certo grado di malignità potenziale: è il caso dei leiomiomi che, se di dimensioni superiori ai 5 cm, devono essere trattati potenzialmen-

te come maligni anche se istologicamente con caratteri di benignità, come suggerito da Starr e Dockerty. In questo particolare campo dei tumori del tenue a differenziare muscolare bisogna tenere conto dei cosiddetti GIST (*Gastro-Intestinal Stromal Tumors*) la cui conoscenza è stata recentemente approfondita (8), (29).

Per quanto riguarda le forme maligne, oltre ai succitati parametri, bisogna considerare anche il grado di differenziazione neoplastica, l'eventuale presenza di metastasi, la possibilità di una radicalità chirurgica ed il tipo di complicanza che si è instaurata. Per i leiomiomi sarcomi la prognosi risulta correlata alla durata della malattia, all'estensione della neoplasia, alla presenza di una massa superiore ai 9 cm, al numero delle mitosi, al pleomorfismo ed alla anaplasia cellulare. In generale si può affermare che la prognosi migliore si ha con i carcinoidi, sia per il loro lento accrescimento sia per la rarità di metastasi a distanza, con una sopravvivenza a 5 anni che si aggira tra il 45 ed il 60%. I linfomi presentano una prognosi correlata alla loro estensione secondo i criteri della classificazione di Ann Arbor, con sopravvivenze del 20-40%. Gli adenocarcinomi ed i carcinomi presentano nel complesso la prognosi più sfavorevole con sopravvivenze a 5 anni del 5-15%.

Bibliografia

1. ACKERMAN, L.V., DEL REGATO: *Cancer Diagnosis, Treatment and Prognosis*, 4th edn.. J. Saint Louis, C.V. Mosby Co., 465, 1970.
2. ANGELESCU N., JITEA N., CRISTIAN D., VOICULESCU S.: *Diagnostic and treatment problems in primary malignant tumors of the small intestine*. Chirurgia (Bucur), 45 (6), 285, 1996.
3. BRYUCHER B.L., RODER J.D., FINK U., STEIN H.J., BUSCH R., SIEWERT J.R.: *Prognostic factors in resected primary small bowel tumors*. Dig. Surg., 15 (1), 42, 1998.
4. BUCKLEY J.A., FISHMAN E.K.: *CT evaluation of small bowel neoplasm: spectrum of disease*. Radiographics, 18 (2), 82, 1998.
5. BUCKLEY J.A., JONES B., FISHMAN E.K.: *Small bowel cancer. Imaging features and staging*. Radiol. Clin. North Am., 35 (2), 381, 1997.
6. CUNNINGHAM J.D., ALEALI R., ALEALI M., BROWER T.S., AUFSES A.H.: *Malignant small bowel neoplasm: histopathologic determinans of recurrence and survival*. Ann. Surg., 225, 300, 1997.
7. CUSACK J.C., TYLER D.S.: *Small-bowel malignancies and carcinoïd tumors*. In: BERGER D.H., FEIG B.W., FUHRMAN G.M.: eds. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. Boston: Little Brown, 142, 1995.
8. DI MATTEO G., PESCARMONA E., PEPARINI N., DI MATTEO F.M., ZERI K.P., MASCAGNI D., MELE R., MATURO A., REDLER A., DE ANTONI E.: *Histopathological features and clinical course of the gastrointestinal stromal tumors*. Hepatogastroenterol., 49, 1013, 2002.
9. DI SARIO J.A., BURT R.W., VARGAS H., MAC WHORTER W.P.: *Small bowel cancer epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry*. Am. J. Gastroentol., 89; 699, 1994.
10. EMORY T.S., SOBIN L.H., LUKES L., LEE D.H., O'LEARY T.J.: *Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependance on the anatomic site*. Am. J. Surg. Pathol., 23, (1), 82, 1999.
11. GORE R.M.: *Small bowel cancer. Clinical and pathologic features*. Radiol. Clin. North Am., 35 (2), 351, 1997.
12. KAFTORI J.K., AHARON M., KLEINHAUS U.: *Sonographic features of gastrointestinal leiomyosarcomas*. J. Clin. Ultrasound, 9, 11, 1981.
13. LAMBERT P., MINGHINI A., PINCUS W., KOLM P., PERRY R.R.: *Treatment and prognosis of primary malignant small bowel tumors*. Am. Surg., 62 (9), 709, 1996.
14. LOWENFELS A.B.: *Why are small bowel tumors so rare?* Lancet 1, 24, 1973.
15. MILES R.M., CRAWFORD D., DURAS S.: *The small bowel tumor problem: an assessment based on 20 years experience with 116 cases*. Ann. Surg., 189, 732, 1979.
16. MINARDI A.J., ZIBARI G.B., AULTMAN D.F., McMILLAN R.W., McDONALD J.C.: *Small Bowel Tumors*. J. Am. Coll. Surg., 186 (6), 664, 1998.
17. NORBERG K.A., EMAS S.: *Primary tumors of the small intestine*. Am. J. Surg., 142, 569, 1981.
18. ORJOLLET-LEOCANET C., MYENARD Y., MARTINS A., CROMBYE-TERNAMIAN A., COTTON F., VALLETTE P.J.: *CT enteroclysis for detection of small tumors*. J. Radiol., 81 (6), 618, 2000.
19. RENSHAW A., McCRAE J.S.: *Why are small bowel tumors so rare?* Lancet 1, 425, 1973.

Conclusioni

La chirurgia delle neoplasie maligne del tenue è considerata particolarmente avara di risultati, sia precoci che a distanza, specialmente in sede d'urgenza. La comparsa di una complicanza come manifestazione iniziale è infatti un evento frequente ed è purtroppo da considerare come un epifenomeno di uno stadio oncologico ormai avanzato. L'evoluzione della malattia è quindi tale da influire seriamente sulle possibilità di una terapia radicale e, anche nei casi in cui ciò sia possibile, un intervento pur oncologicamente corretto spesso non è in grado di garantire una buona prognosi a distanza.

Ciò che si evince dalla nostra esperienza è quindi che l'unica possibilità di migliorare la prognosi di queste neoplasie è quella di arrivare ad una diagnosi precoce e trattare forme oncologicamente meno avanzate; per ottenere questo appaiono essenziali una maggiore attenzione verso sintomi addominali sfumati ma reiterati nel tempo ed una ricerca più attenta nei riguardi di quadri clinici aspecifici, soprattutto in pazienti da considerare a rischio per età o caratteristiche cliniche.

20. ROSSINI F.P., PENNAZZIO M.: *Small bowel endoscopy*. Endoscopy, 32 (2), 138, 2000.
 21. ROSSINI F.P., RISIO M., PENNAZZIO M.: *Small Bowel Tumor and Polyposis Syndromes*. Gastrointestinal. Endosc. Clin. North Am., 9 (1), 93, 1999.
 22. SCHWARTZ S.S.: *Book review of "Clinical Radiology of the Small Intestine" by Herlinger H. and Mglinate D.* Gastroenterology, 97, 1347, 1989.
 23. SEMELKA R.C., JOHN G., KELEKIS N.L., BURDENY D.A., ASCHER S.M. *Small bowel neoplastic disease: demonstration by MRI*. J. Magn. Reson. Imaging, 6 (6), 855, 1996.
 24. THOMMPSON G.B., VAN HEERDEN J.A., MARTIN J.K.: *Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis*. Surgery, 98, 1054, 1985.
 25. WATTEMBERG L.W.: *Carcinogen detoxyfing mechanism in the gastrointestinal tract*. Gastroenterology, 51, 932, 1966.
 26. WATTEMBERG L.W.: *Studies of polycyclic hydrocarbon hydroxylases of the intestine possibly related to cancer*. 28, 99, 1971.
 27. WILLIAMSON R.C.N., WELCH C.E., MALT R.A.: *Adenocarcinoma and lymphoma of the small intestine*. Am. Surg., 197, 172, 1983.
 28. WILSON J.M., MELVIN D.B., GRAY G.F., THORBJARNARSON B.: *Primary malignancies of the small bowel*. Ann. Surg., 180, 175, 1974.
 29. ZOLLINGER R.M., STERNFELD W.C., SCHRELBER H.: *Primary neoplasms of the small intestine*. Am. J. Surg., 151, 654, 1986.
-