

I tumori stromali dell'intestino tenue

Esperienza personale e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 549-552

Guido Zanghì, Greta Di Stefano, Marco Furci, Angela Strazzanti, Giuseppe Benfatto, Francesco Basile

Università degli Studi di Catania, Dipartimento di Chirurgia - Sezione di Chirurgia Generale ed Oncologica (Direttore: Prof. F. Basile).

Stromal tumors of the small intestine: personal experience and review of the literature

Malignant gastrointestinal stromal tumors (M-GIST) are rare mesenchymal tumors that arise in the wall of the gastrointestinal (GI) tract.

Small intestinal GIST account for approximately 35% of all GIST; the diagnosis of these tumors is difficult to establish, because the symptoms are vague and non-specific and traditional endoscopy is commonly unsatisfactory.

Because of the infrequent nature of malignant small bowel tumors, the natural history and factors affecting outcome remain poorly defined; stage at presentation and complete surgical resection seem to be the main prognostic factors. For these rare tumors, surgery remains the treatment of choice, with little efficacy reported for irradiation, chemotherapy, or both.

Two cases of GIST of the jejunum, complicated by intestinal bleeding and intestinal obstruction respectively, are presented and a review of the literature is made.

KEY WORDS: Diagnosis, GIST, Treatment.

I tumori stromali gastrointestinali (GIST: gastrointestinal stromal tumors) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie, le quali si sviluppano nel contesto della parete del tubo gastroenterico, e da questa possono espandersi verso il lume o verso la sierosa¹⁻³; essi costituiscono lo 0,1%-3% di tutte le neoplasie gastrointestinali^{4,5} e rappresentano il 2-5% di tutti i sarcomi dei tessuti molli^{2,6}; stomaco ed intestino tenue sono i tratti più colpiti, con una percentuale rispettivamente del 47% e del 35%; le localizzazioni colo-rettali rappresentano appena il 12% dei casi di GIST^{2,7}.

Da diversi recenti studi^{4,7-10} sembra emergere che le cellule da cui prendono origine tali neoplasie siano le cellule intestinali di Cajal.

L'evoluzione clinica di questi tumori è molto variabile, non correlata con le caratteristiche istologiche, cosicché l'importanza prognostica del grado istologico, negli ultimi anni, è stata fortemente messa in discussione^{3,4}. La variabilità clinica rende più difficile la standardizzazione di criteri prognostici universali e la definizione di un

sistema di stadiazione unico per questo gruppo eterogeneo di neoplasie^{1,4,11}.

La diagnosi dei GIST risulta inoltre molto difficoltosa, sia per la loro rarità, sia per l'assenza di reperti radiologici⁹ clinici patognomici.

In questo studio, vogliamo riferire di due casi di tumori stromali del piccolo intestino giunti alla nostra osservazione, sottolineandone gli aspetti peculiari e confrontando l'iter diagnostico-terapeutico seguito con i dati presenti in letteratura.

Casi clinici

CASO N. 1

Maria G., 60 anni; appendicectomia a 16 anni; parto cesareo a 28 anni, nessuna altra patologia degna di nota. Giunge alla nostra osservazione per tre episodi di melena e l'insorgenza di astenia nell'ultimo mese. Al momento del ricovero, l'emocromo presentava i seguenti valori: emoglobina 8,6 g/dl, globuli rossi 2.967.000/mm³. La paziente durante l'iter diagnostico è stata sottoposta a terapia medica infusione, a somministrazione di inibitori di pompa protonica per via endovenosa, a esofago-gastroduodenoscopia e pancoloscopia che hanno dato esito negativo. La TAC addome ha invece evidenziato un'immagine iperdensa a carico del fondo uterino, com-

Pervenuto in Redazione Maggio 2005. Accettato per la pubblicazione Settembre 2005.

Per la corrispondenza: Prof. Guido Zanghì, Università di Catania, Dipartimento di Chirurgia, Sezione di Chirurgia Generale ed Oncologica, Via Plebiscito 628, 95124 Catania

patibile con leiomioma sottosieroso.

Dato il ripresentarsi di ulteriori episodi di melena, abbiamo deciso di intervenire chirurgicamente (non era ancora disponibile l'endoscopia capsulare).

INTERVENTO CHIRURGICO: incisione mediana xifo-sottombelicale. Aperto il peritoneo, si reperta una tumefazione a carico del digiuno distale del diametro di 5 cm x 3 cm, a superficie regolare e a prevalente sviluppo esofitico, per la quale si decide di eseguire una ampia resezione digiunale, Anastomosi termino-terminale manuale, apposizione di drenaggio, revisione emostasi e sintesi della parete.

Il decorso post-operatorio è stato regolare e la paziente è stata dimessa in 10^a giornata. I controlli a 3-6-12-18 mesi non hanno evidenziato ripresa di malattia.

Esame istologico della neoformazione: leiomioblastoma del digiuno, con moderato pleiomorfismo nucleare e rare mitosi.

CASO N. 2

Teresa F., anni 72, appendicectomia per appendicite acuta e isterectomia con annessectomia bilaterale per leiomioma dell'utero a 39 anni. Padre deceduto a 54 anni per carcinoma del polmone, un fratello deceduto a 45 anni per epatocarcinoma.

La paziente giunge alla nostra osservazione per la presenza, da circa un mese, di vomito, che compare dopo qualche ora dai pasti, e stitichezza ostinata. È stata eseguita, in prima istanza, una radiografia addominale, che ha evidenziato la presenza di alcuni livelli idroaerei ileali. La paziente è stata quindi sottoposta ad esame radiografico del tenue con mezzo di contrasto per os e a successiva TAC addome, che hanno confermato il sospetto clinico di subocclusione intestinale alta. In particolare, la radiografia ha evidenziato ectasia del duodeno e del digiuno e un transito notevolmente ritardato; dati confermati dalla TAC che evidenzia oltre una dilatazione delle prime anse digiunali anche una immagine ad U, suggestiva per invaginazione del tenue. Pertanto si pone indicazione all'intervento chirurgico.

INTERVENTO CHIRURGICO: laparotomia mediana sovra-sottombelicale; aperto il peritoneo, si reperta voluminosa dilatazione delle anse digiunali prossimali e la presenza, a circa 20 cm dal Traitz, di un'invaginazione digiuno-digiunale, all'interno della quale si palpa una neoformazione pedunculata, mobile, il cui diametro massimo è circa 5 cm. Resezione del tratto digiunale comprendente la neoformazione ed anastomosi termino-terminale manuale.

Decorso clinico: la paziente è stata dimessa chirurgicamente guarita in 9^o giornata. I controlli a 3-6-12 mesi non hanno evidenziato ripresa di malattia.

Esame istologico della neoformazione: leiomiomasarcoma ad alto grado (oltre 10 mitosi/10 H.P.F.), con aree di necrosi e di pleomorfismo nucleare. Indenne la mucosa della base d'impianto sul tenue della neoplasia. Immunofenotipo: diffusa positività per actina e desmina.

Discussione

L'intestino tenue è una rara sede di neoplasia; in esso si sviluppano meno del 25% di tutti i tumori gastrointestinali e meno del 2% di quelli maligni^{12,13}.

I tumori stromali dell'intestino tenue, in particolare, hanno una frequenza compresa tra 0,1% e 3%, possono differenziarsi in senso muscolare liscio, neurale, misto (muscolare-neurale), mioenterico o possono rimanere indifferenziati: tutti sono classificati all'interno di una medesima categoria e definiti GIST. Tali neoplasie sono tipiche dell'adulto, ma, raramente, possono colpire anche pazienti in età pediatrica¹⁴.

Nell'ambito di questo gruppo ampio ed eterogeneo di neoplasie, si distinguono forme benigne, forme maligne e forme a malignità intermedia. La definizione di benignità o di malignità rimane comunque relativa, in quanto anche pazienti con forme risultate benigne all'esame istologico hanno sviluppato metastasi e sono deceduti per ripresa di malattia^{3,4}. Non esiste quindi una rigida correlazione tra grado istologico e comportamento clinico, cosicché alcuni Autori preferiscono considerare tutti i GIST come tumori a basso grado di malignità³.

La diagnosi di queste patologie è piuttosto difficile: sono neoplasie rare e si sviluppano in sede sottomucosa, così da non rendersi immediatamente evidenti all'esame endoscopico; la localizzazione nell'intestino tenue ne rende ancora più ardua l'individuazione, date le difficoltà di studio di questo tratto intestinale. In più, molto spesso i pazienti non lamentano alcun sintomo per tumori di piccole dimensioni, in genere con diametro inferiore a 2 cm: nella casistica di Ludwig, i pazienti sintomatici, pari al 59%, erano affetti da GIST di dimensioni comprese tra 5,9 cm e 4,7 cm, mentre, nei pazienti asintomatici, sono stati diagnosticati tumori con diametro di circa 1,5 cm. Nei soggetti con malattia clinicamente evidente, i sintomi più comuni sono il dolore addominale (57%-74%), i segni di occlusione o subocclusione intestinale (44%-30%), la presenza di una massa addominale palpabile (72%-13%), l'emorragia gastrointestinale (70%-44%), la peritonite da perforazione (9%-23%), il calo ponderale (16%-22%)^{2,4,12,14,15}.

Le procedure diagnostiche di primo livello più frequentemente messe in atto in questo tipo di pazienti sono l'ecografia, la radiografia con mezzo di contrasto dell'apparato digerente e la gastro-colonoscopia^{2,3,12}. Tuttavia queste indagini non sono specifiche per i GIST³, a localizzazione digiuno-ileale, e quindi forniscono in genere poche informazioni, permettendo, per lo più, di escludere altre cause di sanguinamento gastroenterico o una perforazione intestinale. Negli ultimi anni, ad integrazione delle procedure endoscopiche, è in via di diffusione l'ecoendoscopia, che sembra dare buoni risultati in termini d'individuazione della neoplasia e studio delle sue dimensioni e dei suoi rapporti con le strutture adiacenti^{2,3} ma che, ovviamente, può essere utilizzata solo per i tratti dell'apparato digerente endo-

scopicamente esplorabili. L'angiografia selettiva delle arterie mesenteriche supera questa limitazione relativa alla sede, dimostrandosi utile nella diagnosi di emorragia gastroenterica a partenza da qualsiasi punto, permettendo di osservare uno stravasamento diretto del mezzo di contrasto nel lume intestinale. I limiti di questa indagine sono rappresentati dall'entità del sanguinamento, che deve essere almeno pari a 0,5-1 ml/min^{4,16} e dalle modalità con cui si presenta la complicanza emorragica in questa patologia: nei sanguinamenti cronici, l'emorragia può essere discontinua e quindi non essere presente durante l'esecuzione dell'esame, mentre, nelle enterorragie acute, i tempi a disposizione per la fase diagnostica impongono molto spesso l'attuazione di altre procedure, a più rapida e semplice esecuzione. A questo proposito, è bene sottolineare che è considerevole (45%) la percentuale di pazienti affetti da GIST con emorragia acuta in atto che richiedono un intervento in urgenza³.

L'endoscopia capsulare può rappresentare una utile indagine diagnostica, purché non siano presenti segni di occlusione/subocclusione intestinale.

La TAC può essere di considerevole aiuto nella diagnosi dei GIST dell'intestino tenue, evidenziando in genere la presenza in cavità peritoneale di una neoformazione di notevoli dimensioni non associata a adenopatia¹⁻³; è facilmente eseguibile sia in elezione sia in urgenza e trova indicazione tanto nei pazienti con enterorragia quanto nei pazienti con occlusione intestinale. È ovvio, tuttavia, che essa permette solo una diagnosi presuntiva, che può essere passibile di interpretazioni non corrette. A questo proposito, le neoplasie che si sviluppano a livello dell'ileo e che si manifestano clinicamente come masse pelviche e senza emorragia digestiva, possono creare, alle immagini TAC, difficoltà nella diagnosi differenziale tra neoplasia gastroenterica e neoplasia di origine uterina o ovarica¹². Anche il leiomioblastoma di cui era affetta la paziente giunta alla nostra osservazione per melena, sviluppandosi in direzione esofitica e adagiandosi sul fondo uterino, è stato erroneamente interpretato come un reperto occasionale di voluminoso leiomioma uterino.

La RMN può migliorare l'accuratezza diagnostica della TAC e permette in genere di definire con precisione le caratteristiche della massa pelvica¹².

Se nel primo caso da noi riportato la TAC, pur individuando la neoformazione, non è stata dirimente, nella paziente affetta da subocclusione la tomografia computerizzata ha ribadito la sua grande utilità, in quanto, sebbene non abbia segnalato la neoformazione pedunculata di 5 cm, ha comunque evidenziato l'invasione intestinale a livello digiunale.

Da tutto ciò, risulta evidente che non esiste un'unica procedura diagnostica specifica per i GIST; spesso inoltre le varie procedure eseguite forniscono solo informazioni vaghe e si giunge alla diagnosi solo al momento della laparotomia, effettuata per la persistenza del quadro emorragico od occlusivo^{1,3}.

La chirurgia, oltre a permettere la diagnosi, è l'unica terapia oggi a disposizione: una resezione completa della neoplasia con ampio margine di tessuto sano e del meso garantisce la radicalità oncologica dell'intervento anche nelle forme maligne e sembra quindi migliorare la sopravvivenza^{1-3,15}. Purtroppo l'intervento chirurgico non riesce ad essere sempre radicale nei pazienti con localizzazioni secondarie presenti già alla diagnosi (18%-47%)^{1,4}; inoltre, nei pazienti operati per GIST, le recidive sono frequenti, con una percentuale pari al 40%^{1,4}. Sarebbe utile quindi associare all'intervento chirurgico terapie complementari per migliorare il controllo della malattia primitiva e ridurre la frequenza delle recidive; tuttavia, nonostante negli ultimi anni siano stati sperimentati numerosi protocolli, nessuno di essi ad oggi si è dimostrato efficace^{1,2,4}. Attualmente la prognosi rimane legata allo stadio della malattia al momento della diagnosi, alle dimensioni del tumore primitivo, e al tipo di resezione effettuata^{1,3,4}: un paziente con tumore ancora localizzato nella sede primitiva ha davanti a sé una sopravvivenza media di 55-60 mesi, che si riduce a 19 mesi se sono già presenti metastasi. La radicalità della terapia chirurgica per tumori inferiori a 5-10 cm dà percentuali di sopravvivenza piuttosto alte, comprese tra il 42% e il 54% a 5 anni, a fronte di un 8% sempre a cinque anni per pazienti con malattia residua^{1,3,4}.

Conclusioni

Le neoplasie stromali del tenue sono malattie molto insidiose, difficili da individuare precocemente e con evoluzione clinica incostante; mentre in alcuni casi il decorso è benigno, in altri è infausto, senza che sia possibile individuare criteri anatomopatologici certi per una corretta valutazione prognostica.

Si associano ad una sopravvivenza complessiva compresa fra il 35% e il 41% a cinque anni^{4,6}; hanno un'alta tendenza alla recidiva, con una sopravvivenza libera da malattia pari soltanto al 12% a 20 mesi¹⁷. Un paziente con malattia ancora localizzata alla diagnosi, e che può andare incontro ad intervento chirurgico con intento radicale ha di fronte a sé delle buone prospettive di vita, con una sopravvivenza mediana di 66 mesi¹.

Obiettivo importante da perseguire è dunque la diagnosi precoce, in modo da garantire un intervento chirurgico oncologicamente radicale. Purtroppo, per l'assenza di una chiara sintomatologia predittiva e per le difficoltà nello studio del tenue mesenteriale, spesso ancor oggi la diagnosi è tardiva e la malattia è una sorpresa intraoperatoria.

Riassunto

I tumori stromali gastrointestinali maligni (M-GIST: malignant gastrointestinal stromal tumors) sono rari

tumori mesenchimali che prendono origine nella parete del tubo gastroenterico.

I GIST dell'intestino tenue rappresentano circa il 35% di tutti i GIST; la diagnosi di tali neoplasie è spesso non agevole, in quanto la sintomatologia è generalmente aspecifica e le tradizionali tecniche endoscopiche non consentono una esplorazione completa di tale tratto di intestino.

A causa della loro rara incidenza, la storia naturale ed i fattori prognostici dei GIST dell'intestino tenue rimangono poco definibili; lo stadio della neoplasia alla diagnosi e la possibilità di eseguire una resezione chirurgica radicale sembrano essere i principali fattori determinanti i risultati a distanza.

L'intervento chirurgico rappresenta l'opzione terapeutica di scelta, data la scarsa responsività di tali neoplasie ai protocolli di trattamento radioterapico e chemioterapico. Nel presente studio vengono presentati due casi di GIST del digiuno, complicati rispettivamente da emorragia intestinale ed ostruzione intestinale; viene quindi eseguita una revisione della letteratura al riguardo.

Bibliografia

- 1) De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: *Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival.* Ann Surg, 2000; 231(1):51-58.
- 2) Lev D, Kariv Y, Issakov J, Merhav H, Berger E, Merimsky O, Klausner JM, Gutman M: *Gastrointestinal stromal sarcomas.* Br J Surg, 1999; 86:545-49.
- 3) Ludwig DJ, Traverso W: *Gut stromal tumours and their clinical behavior.* Am J Surg, 1997; 173:390-94.
- 4) Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ: *Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database.* Ann Surg Oncol, 2001; 8(1):50-59.
- 5) Morelli M, Lattarulo S, Ugenti I, Lerario C, Brandicci C, Napoli A, Pezzolla A: *Schwannomas of the digestive tract. Observations on a case localizing in the ileum.* Ann Ital Chir, 1997; 68(4):549-52.
- 6) Ciccolo A, Centorrino T, Rossetto M, Barbera A, Fonti MT, Fedele FA: *Acute bleeding in gastrointestinal stromal tumour.* Ann Ital Chir, 2002; 72(6):635-40.
- 7) Ruggiero R, De Martino A, Ferrara A, Procaccini F, Procaccini E: *Esperienza diretta nel trattamento di tumori maligni rari, primitivi e secondari dello stomaco.* Ann Ital Chir, 2001; 72(2):165-73.
- 8) Rea T, Di Rienzo M, Angelucci D, Tauro A, Sigismondi G, Trassero R, Picardi N: *Digestive system neoplasms originating from the autonomic nervous system. Diagnostic, therapeutic and prognostic issues.* Ann Ital Chir, 2000, 71(6):677-84.
- 9) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH: *Intestinal cells of Cajal as precursor of gastrointestinal stromal tumors.* Am J Surg Pathol, 1999; 23:377-89.
- 10) Wu SS, Buchmiller IL, Close P, Gershman GB, Peng SK, French SW: *Congenital gastrointestinal pacemaker cell tumor.* Arch Pathol Lab Med, 1999; 123:842-45.
- 11) D'Amato A, Brini A, Montesani C, Pronio A, Manzi F, Ribotta G: *Gastrointestinal stromal tumours: A series of 23 surgically treated cases.* Ann Ital Chir, 2001; 72(2):175-80.
- 12) Kawagoe H, Kataoka A, Sugiyama T, Nishida T, Yakushiji M, Shirouzu K: *Leiomyosarcoma of the small intestine presenting as a pelvic mass.* Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol, 1996; 66:187-91.
- 13) North JH, Pack Ms: *Malignant tumors of the small intestine; A review of 144 cases.* Am Surg, 2000; 66:46-51.
- 14) Gamoudi A, Hechiche M, Khattech R, Ammar A, Rahal K, Ben Romdhane K.: *Leiomyosarcome primitif de l'intestin grelle chez l'enfant.* Arch Pediatr, 1996; 3:566-68.
- 15) Biandrate F, Piccolini M, Francia L, Rosa C, Battaglia A, Pandolfi U: *Angiodisplasia sanguinante del tenue: un insolito trattamento conservativo.* Chir Ital 2003; 55(3):475-791.
- 16) Brainard JA, Goldblum JR: *Stromal tumors of the jejunum and ileum. A clinicopathologic study of 39 cases.* Am J Surg, 1997; 21:407-16.

Commento

Commentary

Prof. NICOLA PICARDI
Ordinario di Chirurgia Generale
Università "G. d'Annunzio" di Chieti

La rarità ben nota di questi tumori, unita al polimorfismo delle manifestazioni cliniche ed alla più frequente localizzazione nel tenue rendono ragione dell'elevata incidenza della diagnosi casuale nel corso di laparotomie per altri motivi o esplorative.

Per questa ragione si ritiene valido ogni contributo clinico, specie se seguito da un follow-up superiore ai 12 mesi, con la speranza di poter definire in futuro quella mappa diagnostica che oggi sfugge alla semplice definizione istologica.

The well known rare incidence of these tumors with the manifold kind of their clinical manifestations and with the more frequent localization in the small intestine, explain the so high incidence of the purely accidental diagnoses of clinical contributions has its value, especially it is presented with a follow-up longer than 12 months, with the hope to be able to define that prognostic map nowadays elusive to the simple histologic definition.