

Emorragia digestiva da tumore neuroendocrino del duodeno. Aspetti diagnostico-terapeutici e strategia chirurgica in emergenza

M. ASSENZA, F. ROMAGNOLI, A. ANTONIOZZI, B. TOMEI, G. DE ANGELIS, A. MINGOLI,
L. CARAMANICO, C. MODINI

RIASSUNTO: Emorragia digestiva da tumore neuroendocrino del duodeno. Aspetti diagnostico-terapeutici e strategia chirurgica in emergenza.

M. ASSENZA, F. ROMAGNOLI, A. ANTONIOZZI, B. TOMEI,
G. DE ANGELIS, A. MINGOLI, L. CARAMANICO, C. MODINI

Viene riportato un raro caso di tumore indifferenziato del duodeno in un ragazzo di diciassette anni. Il paziente giungeva all'osservazione presentando un quadro di shock emorragico e di perforazione intestinale. Alla laparotomia esplorativa era presente una voluminosa neoformazione perforata a partenza dalla parete anterolaterale del duodeno, circa 2 cm prossimalmente alla papilla di Vater. Veniva effettuata l'exeresi della lesione, dopo esame istologico estemporaneo intraoperatorio che deponeva per un tumore indifferenziato a piccole cellule. L'esame istologico definitivo ha mostrato la presenza di un carcinoma neuroendocrino a basso grado di differenziazione, verosimilmente primitivo del duodeno.

Il carattere d'urgenza chirurgica e le difficoltà nella caratterizzazione istopatologica estemporanea e definitiva della neoplasia costituiscono elementi significativi di discussione nell'approfondimento diagnostico della lesione nonché nella stadiazione e nel suo trattamento successivo chirurgico e/o medico.

SUMMARY: Digestive hemorrhage due to neuroendocrine tumor of the duodenum. Diagnostic and therapeutic features in emergency.

M. ASSENZA, F. ROMAGNOLI, A. ANTONIOZZI, B. TOMEI,
G. DE ANGELIS, A. MINGOLI, L. CARAMANICO, C. MODINI

The Authors report a rare case of duodenal neoplasia in a 17 yr.-old boy. The patient was admitted in an emergency setting for hemorrhagic shock and duodenal perforation. Laparotomy was performed and a huge perforated neoplasia of the duodenum was found. Conservative approach was preferred, since the intraoperative histology was unuseful in choosing the better procedure: thus just a tumor resection and closure of the duodenum were performed. Pathology examination demonstrated a neuroendocrine primitive duodenal tumor not well differentiated and with high grade of malignancy.

The Authors discuss the role of the elements, clinical features and pathology, as well as emergency and postoperative management.

KEY WORDS: Tumori neuroendocrini - Tumori GEP - Perforazione duodenale.
Neuroendocrine tumors - GEP tumor - Perforation duodenal.

Premessa

Il reperto, in corso di emergenze chirurgiche, di neoformazioni rare di difficile interpretazione diagnostica pone il chirurgo di fronte a scelte complesse, che riguardano le misure da adottare al tavolo operatorio e la successiva gestione del paziente. Viene riportato il caso di un paziente di 17 anni con un tumore neuroendocrino (NET) del duodeno, sottoposto a intervento chirurgico urgente per shock emorragico. I tumori primitivi del duodeno rappresentano una rara entità clinica; in questo gruppo si collocano i tumori

neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico (GEP). Il loro comportamento biologico, in termini di attività ormone-secretiva e di velocità di accrescimento della massa, determina il quadro clinico, che risulta essere piuttosto eterogeneo e condiziona la precocità della diagnosi, quindi l'efficacia del trattamento, problematiche che risultano particolarmente rilevanti in urgenza.

Caso clinico

M.B., maschio, 17 anni, giungeva alla nostra osservazione con un quadro di shock emorragico in presenza di addome acuto. La storia clinica del paziente aveva inizio circa due mesi prima, quando in seguito ad un episodio di ematemesi, veniva sottoposto ad EGDS, che mostrava la presenza di gastrite erosiva del corpo e dell'antro. A circa un mese di distanza, dato il reperto di anemia ferrocarenziale (Hb 7,1 g %), il paziente veniva sottoposto a nuovo esame endoscopico, che evidenziava due lesioni ulcerative a

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma
Dipartimento di Chirurgia "P. Valdoni"
(Direttore: Prof. A. Cavaliaro)
S.S. Chirurgia d'Urgenza 1
VI Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale-indirizzo Chirurgia d'Urgenza
(Direttore: Prof. C. Modini)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma



Fig. 1- Lesione neoplastica in corrispondenza della III-IV porzione duodenale.

valle del ginocchio duodenale, ricoperte da fibrina, profonde, con bordi irregolari. Sul bordo di una delle due lesioni si evidenziava la presenza di un tramite fistoloso o recesso diverticolare. Il paziente veniva sottoposto quindi ad esame ecografico delle anse intestinali, dopo somministrazione di mdc per os. Lo studio metteva in evidenza "duodeno con pareti ispessite, dal ginocchio inferiore al Treitz, con perdita della normale struttura multistrato e presenza di due aree anecogene nel contesto della parete, con lume duodenale stenotico". L'esame Rx tenue seriato, eseguito successivamente, mostrava duodeno deformato e compresso, con "estroflessione" del contrasto verso il bordo esterno per la probabile presenza di massa ulcerata in comunicazione con il lume duodenale. Il paziente veniva quindi sottoposto ad ulteriore EGDS al fine di caratterizzare meglio la lesione duodenale, eseguendo eventualmente esame biptico, esame che peraltro non poteva essere condotto a termine per la presenza di abbondante materiale ematico nel lume gastroduodenale.

Il paziente, con iniziali segni di shock emorragico, veniva quindi trasferito nel nostro reparto e sottoposto a TC addome, che mostrava la presenza di abbondante versamento endoaddominale e aria libera (Figg. 1 e 2). Veniva quindi sottoposto a laparotomia esplorativa in urgenza. All'apertura dell'addome era presente versamento ematico endoaddominale, voluminosa neoformazione perforata e sanguinante di colore rosso vinoso, delle dimensioni di circa 8x10 cm, a partenza dal duodeno; la neoformazione non presentava né aderenze né infiltrazioni con le strutture circostanti. La consistenza della lesione risultava cerebroidale e molto friabile (Fig. 3). L'esame istologico estemporaneo metteva in evidenza la presenza di un tumore altamente indifferenziato a piccole cellule tonde deponendo per le due ipotesi iniziali di carcinoma indifferenziato o linfoma. Considerato il carattere d'urgenza e le condizioni cliniche del paziente, si eseguiva l'asportazione della lesione con parte della parete duodenale. Dopo ampia mobilizzazione, si ricostruiva la vasta breccia duodenale, apparentemente indenni la parte posteriore del duodeno e la papilla di Vater, come anche i margini di sezione del pezzo asportato. I linfonodi del tripode celiaco, della grande curvatura dello stomaco e del piccolo omento risultavano aumentati di volume ma non di consistenza. L'esplorazione chirurgica dell'addome permetteva di escludere la presenza di lesioni ripetitive macroscopicamente visibili all'interno della cavità addominale.

Dopo l'intervento il paziente veniva sottoposto a TC *total body*, che non evidenziava la presenza di lesioni focali ripetitive. L'esame istologico definitivo ha posto la diagnosi di carcinoma neuroendocrino ad alto grado, verosimilmente primitivo del duodeno, costituito da una popolazione di piccole cellule monomorfe con nucleo rotondeggiante, cromatina fine, 40 mitosi per 10

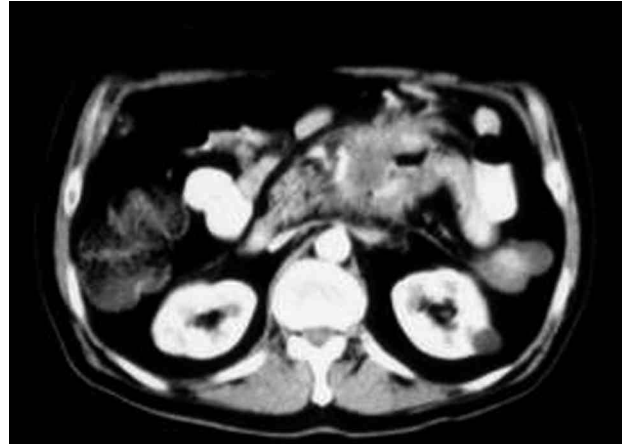


Fig. 2- Grossolana lesione necrotica della IV porzione del duodeno comunicante con il lume, gas e mezzo di contrasto orale nel suo contesto.

HPF, immunohistochemicalmente positivo solo focalmente per l'anti-sinaptofisina, negativo per l'anti-cromogranina, tumore assimilabile ad un neuroendocrino della cute conosciuto come tumore di Merkel.

Il paziente è stato sottoposto quindi a scintigrafia e SPECT con ^{111}In -octreotide, anch'essa risultata negativa per ripetizioni a distanza, mentre l'esame PET con Fluoro-18 FDG, eseguito a 15 giorni di distanza dall'*Octreoscan*, ha evidenziato la presenza di un nucleo di ipercaptazione focale di FDG a livello del profilo antero-laterale dell'emitrace destro.

Il paziente è stato dimesso in XXVIII giornata postoperatoria; il decorso postoperatorio è stato complicato da una piccola fistola anastomotica, che riforniva una piccola raccolta periduodenale risoltasi rapidamente dopo sospensione dell'alimentazione orale, reintroduzione di NPT e drenaggio della raccolta mediante posizionamento di catetere percutaneo sotto controllo fluoroscopico. La stadiazione della lesione eseguita nel postoperatorio evidenziava un tumore neuroendocrino biologicamente non attivo (BINT) al IV stadio. Pertanto il paziente veniva sottoposto a cicli di chemioterapia con Cispaltino (Platinex®) ed Etoposide (Vepesid®). Dopo cinque cicli di terapia la malattia sembra essere regredita del 60%.

Discussione

I tumori maligni del tenue costituiscono il 3-7% di tutti i tumori dell'apparato digerente; il 17% di essi si sviluppa nel tratto duodenale. In particolare, i tumori maligni primitivi del duodeno costituiscono lo 0,3% di tutti i tumori maligni dell'intestino (4, 5, 6, 9, 10). Di questa categoria fanno parte i tumori neuroendocrini duodenali. L'OMS ha recentemente classificato i tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico, dividendoli in tumori ben differenziati e tumori scarsamente differenziati in funzione delle loro caratteristiche istopatologiche e della loro capacità di sintesi ormonale. L'ormone specifico secreto permette di distinguere i tumori neuroendocrini ben differenziati in ulteriori sottotipi. Il quadro istopatologico con colorazione ematossilina-eosina spesso non fornisce elementi diagnostici certi, ma permette, all'attento esame



Fig. 3- Immagine intraoperatoria: aspetto cerebroide della lesione.

di un patologo esperto, di sospettare la presenza di un tumore neuroendocrino e di valutare la presenza di atipie cellulari e l'indice mitotico della neoplasia. L'immunoistochimica con marcatori neuroendocrini specifici è fondamentale nella formulazione di una diagnosi. In particolare, i tumori ben differenziati mostrano una chiara positività diffusa per la cromogranina A, la sinaptofisina, l'NSE, il PGP 9,5. Nei tumori scarsamente differenziati la cromogranina A può risultare negativa, ma solitamente è presente una positività per la sinaptofisina (12, 13). La differenza tra tumori ben differenziati e scarsamente differenziati non è solo istologica e immunoistochimica; il comportamento biologico di questi tumori è infatti in gran parte legato proprio a questa caratteristica. I tumori ben differenziati tendono a manifestarsi con quadri clinici tipici, legati all'ormone secreto, invece i tumori scarsamente differenziati si manifestano solamente in quanto massa in espansione, che può determinare una disfunzione d'organo di tipo subocclusivo o occlusivo, ovvero un sanguinamento cronico e/o acuto o una perforazione. La classificazione clinica dei tumori neuroendocrini in BINTs e BANTs (*Biologically inactive-active neuroendocrine tumors*) riflette proprio questo aspetto. È ovvio quindi come, in un paziente giovane come il nostro, un NET classificabile come BINTs sia stato diagnosticato solamente quando si è complicato con la perforazione e il sanguinamento endoaddominale. Il quadro di shock ha reso necessario un trattamento chirurgico urgente, senza un adeguato inquadramento preoperatorio del paziente e della sua patologia; inoltre, l'esame istologico estemporaneo intraoperatorio non si è rivelato particolarmente utile per decidere il trattamento chirurgico ottimale: la morfologia poco caratteristica non permetteva di dirimere, sulla base del solo esame istologico a fresco, il dubbio tra linfoma e carcinoma altamente indifferenziato, patologia piuttosto rara in pazienti così giovani. In quest'ultimo caso ovviamente la radicalità chirurgica sarebbe stata il *gold standard*,

mentre la prima ipotesi si sarebbe giovata di un trattamento medico piuttosto che chirurgico. Visti la giovane età del paziente e il carattere d'urgenza dell'intervento, si è optato per una procedura conservativa in attesa della diagnosi istologica definitiva, diagnosi che tuttavia è giunta dopo non pochi problemi di interpretazione. Infatti, in prima istanza il quadro immunoistochimico mostrava *pattern* compatibili con un tumore di natura connettivale ed epiteliale, risultavano positive le immunofluorescenze per anti-citocheratina ed anti-vimentina, mentre risultavano negative quelle anti-panB, anti-panT, anti-S100, anti-NSE, anti-cromogranina ed anti-sinaptofisina. Per quanto riguarda la stadiazione radiologica della malattia, studi recenti riportati in letteratura dimostrano che nei tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico la scintigrafia con 111-In-DTPA-octreotide ha una sensibilità superiore al 90% per le lesioni secondarie e intorno all'80% per i tumori primitivi. La sensibilità aumenta quando questo tipo di tracciante viene utilizzato nella SPECT, benché l'esame più sensibile risulta essere la PET (2, 3, 7, 8, 11). Nel nostro caso solamente l'esame PET con Fluoro-18 FDG si è mostrato sensibile nello svelare la presenza di un focus di ipercaptazione localizzato alla base dell'emitorace di destra, rivelatosi successivamente una ripetizione epatica. La scelta di limitare l'intervento al solo trattamento dell'urgenza, mediante recentazione della lesione duodenale e successiva ricostruzione della breccia, è risultata in questo caso appropriata. Un intervento più radicale in presenza di shock emorragico avrebbe esposto il paziente ad un forte rischio di complicanze mortali nell'immediato postoperatorio senza migliorare la prognosi. Si è deciso di attendere la diagnosi dell'esame istologico prima di candidare il paziente ad eventuale duodenocefalopancreectomia, anche quando le condizioni del paziente potevano consentire una maggiore sicurezza nell'affrontare un intervento radicale. È infatti noto che nei tumori neuroendocrini, a differenza dei GIST e dei tumori maligni di tipo epiteliale in cui la radicalità chirurgica rappresenta un elemento fondamentale per la prognosi a lungo termine, la terapia medica è solitamente efficace nel limitare la lesione primaria e le sue microdisseminazioni e non deve essere compromessa da manovre chirurgiche che possono alterare la distribuzione vascolare del tumore limitando la veicolazione del farmaco.

Conclusioni

La scoperta di lesioni neoplastiche rare che necessitano di procedure chirurgiche urgenti non deve distogliere l'operatore dal problema che ha determinato l'urgenza chirurgica. L'intervento in urgenza deve

essere mirato a salvaguardare la vita del paziente, che può essere messa seriamente a repentaglio quando non si tenga conto che il paziente è nelle condizioni non ottimali per interventi di alta chirurgia. Un comportamento meno aggressivo non esclude che si possa poi reintervenire quando le condizioni lo consentano con un minore rischio di mortalità peri- e postoperatoria. Questo caso, benché presentasse una neoplasia che avrebbe verosimilmente potuto necessitare di

trattamento chirurgico radicale in prima istanza, ha dimostrato come un atteggiamento attendista, condizionato e dalle condizioni precarie del paziente e dalla incerta e dubbiosa diagnosi istologica estemporanea, sia risultato corretto da un punto di vista clinico globale, potendo comunque ricorrere alla radicalità chirurgica qualora la diagnosi istologica e lo staging successivi la indicassero.

Bibliografia

1. Barnes G Jr., Romeo L, Hess KR, Curley SA: Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. *Ann Surg Oncology* 1994; 1:73.
2. Giovanella L: Tumori neuroendocrini: diagnosi e fisiopatologia clinica. Medical Systems, Genova, 1999.
3. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S.: Somatostatin receptor imaging with 111-pentetreotide in GEP tumors: safety, efficacy and impact on patients management. *J Nucl Med* 1995; 36: 542.
4. Jordan PH Jr.: A personal Experience with pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 470.
5. Kerremans RP, Lerut J, Penninx FM: Primary malignant duodenal tumors. *Ann Surg* 1979; 190:179.
6. Kurtz RC, Sterberg SS, Miller HH, Decosse JJ: Upper gastrointestinal neoplasia in familial polyposis. *Dig Dis Sci* 1987; 5: 459.
7. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, et al.: Clinical impact of somatostatin receptor imaging in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38:853.
8. Modlin IM, Cornelius E, Lawton GP: Use of an Isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. *Arch Surg* 1995; 130: 367.
9. Mosca F, Stracqualursi A, Lipari G, Persi A, Latteri S: I tumori stromali maligni del duodeno. A proposito di un caso. *Chir It* 2000; 52 : 725.
10. Santoro E, Sacchi M, Scutari F: I tumori maligni primitivi del duodeno e della papilla di Vater. *Soc It Chir, Collana Monografica*, Roma 1994.
11. Seregni E, Chiti A, Bombardieri E: Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 639.
12. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH: Histological typing of endocrine tumours. 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 2000.
13. Rindi G, Cappella C, Bordi C, Solcia E.: Linee guida e criteri diagnostici minimi per la diagnosi istologica dei tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico. *Patologica* 2002, pag. 94.