



TEATRO "GIAN GIACOMO ARRIGONI", S. VITO AL TAGLIAMENTO (PN)

30 GENNAIO 2009

1° caso clinico di NET

Dr. Roberto Bellomo

bellomoroberto@hotmail.com

U.O. di Chirurgia Generale

O.C. di S. Vito al T.to

Primario: prof. Aldo Infantino

Anamnesi

18 6 2007

- Residente in Sicilia
- Paziente maschio M.V. di 60 aa.
- Familiarità = no
- BMI = 22
- PA e FC = 145/85, 70'
- Dal 1994 diagnosi di Rettocolite Ulcerosa
- Dal 2004 diabete mellito tipo 1
- Precedenti interventi chirurgici: no
- Terapie in corso al ricovero
 - Beclometasone dipropionato schiuma endorettale la sera
 - Mesalazina 800 mg 1 cp x 3 die
 - Gliclazide ½ co x 2 die ore 8-20

Eventi causa del ricovero

- Il paziente al momento del ricovero riferiva:
 - numerose scariche di feci muco-ematiche (8-20/die)
 - algie in sede lombosacrale destra
 - Algie agli arti tipo mialgie
 - edemi agli arti inferiori
- Si era posto il quesito di una colectomia totale per la sua RCU

Esame obiettivo all'ingresso

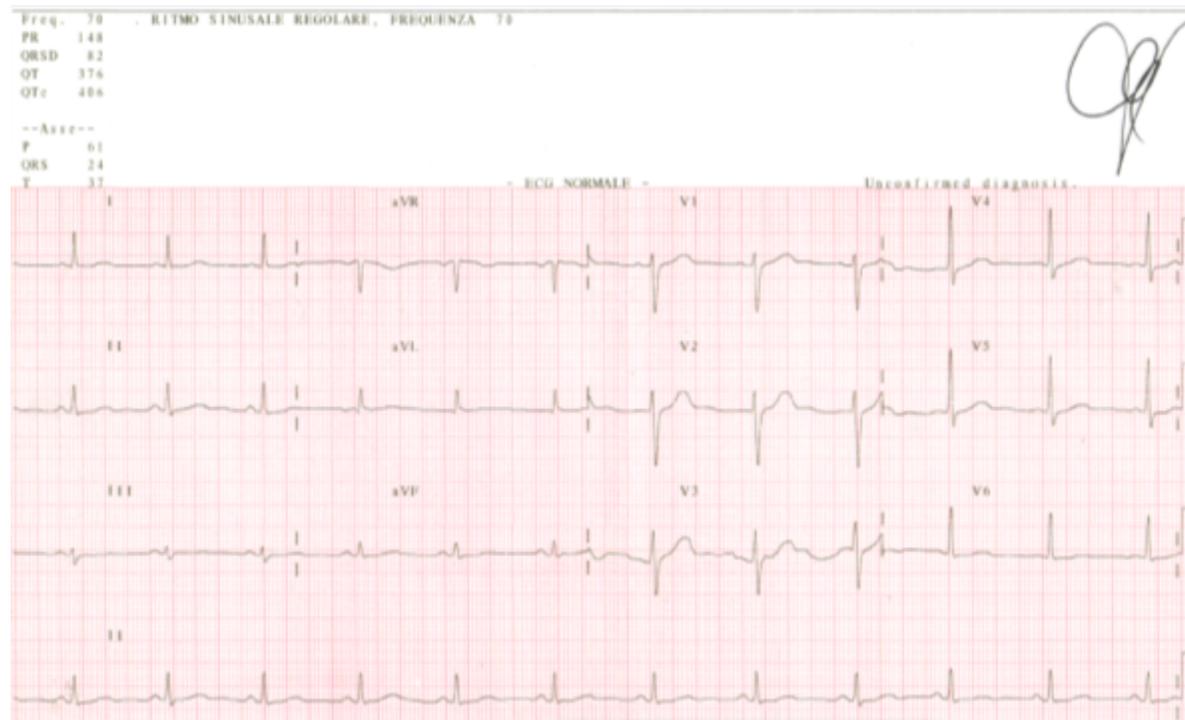
- Torace: ndp
- Addome: piano trattabile non dolente con peristalsi valida, fegato all'arcata costale all'inspirio
- Lasegue: negativo,
- Edema improntabile perimalleolare bilaterale,
- Punti di Valleix: positivi in sede lombosacrale.
- E.R.: tracce ematiche al dito esplorante; prostata normale

Esami bioumorali al ricovero

- funzionalità renale ed epatica nella norma
- modesta anemia (Hb 13,0 gr/dl)
- iposideremia (FE: 21 microgr/dl),
- innalzamento del fibrinogeno (658 mg/dl)
- PCR (4,88 mg/dl)
- Proteinuria 15 mg/dl
- Emoglobinuria ++

Rx torace, Rx colonna lombo-sacrale, Ecg

- Rx Torace: ndp
- Rx colonna lombosacrale:
 - Lievi alterazioni spondiloartrosiche nel tratto inferiore.
- Ecg: ndp



Ecografia addome

20 6 2007

- Non versamento libero addominale.
- Fegato di dimensioni nei limiti. Noduli multipli nel contesto del fegato di DX, fino a 45 mm di diametro, iperecogeni, taluni con sottile alone ipoecogeno che ne rende difficile la collocazione fra gli angiomi.
- Non calcoli biliari.
- Reni nella norma.

Visita flebologica con ecocolor doppler

- **Visita flebologica con Ecocolor doppler venoso arti inferiori:**
 - a destra modesta incontinenza della v. grande safena alla crosse che non risulta dilatata successivamente la v. grande safena dopo aver ricevuto collaterale di coscia terzo prossimale di coscia ridiventa continente;
 - a sinistra incontinenza lunga della v. grande safena che risulta dilatata alla crosse con varici di gamba.
- **La sintomatologia riferita dal paziente non è comunque di pertinenza flebologica.**

Ileo-colonscopia

21 6 2007

- Esaminato fino all'ultima ansa ileale,
- Biopsie seriate in tutti i tratti colici
- Negli ultimi 25 cm si evidenzia, in sigma, mucosa iperemica e friabile; in retto, congestione mucosa con ulcere, placche di fibrina, muco friabilità e facile sanguinamento al contatto con lo strumento.
- Score endoscopico di attività: moderata
- Es. Istologico: RCU in fase attiva e iniziale al retto-sigma, restanti reperti senza particolarità

Immagini della colonscopia



retto



retto-sigma



sigma



discendente



flessura splenica



trasverso



cieco



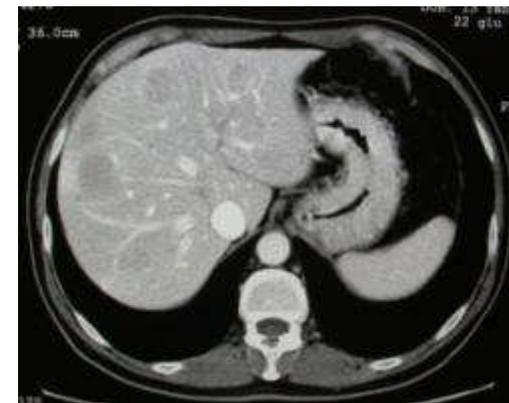
Ileo terminale

Tac addome

22 6 2007

- In entrambi i lobi formazioni solide , ipodense, fino a 4 cm.
- nelle fasi venosa e tardiva presentano aspetto di pseudocapsula (i reperti non sono di univoca attribuzione).
- Marcato ispessimento delle pareti del retto e del sigma
- presenza di vari linfonodi nel tessuto adiposo circostante con dimensioni fino 1,5 centimetri.

Immagini tac

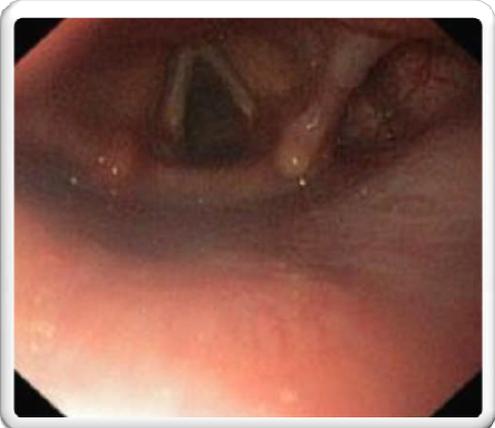


Esofago-gastroduodenoscopia

29 6 2007

- Gastrite erosiva antrale di moderata entità con poche lesioni petecchiali su cui si eseguono biopsie per istologia e ricerca HP
- Es. Istologico: Gastrite cronica inattiva
- Ricerca morfologica Helicobacter pylori: negativa

Immagini della egds



laringe



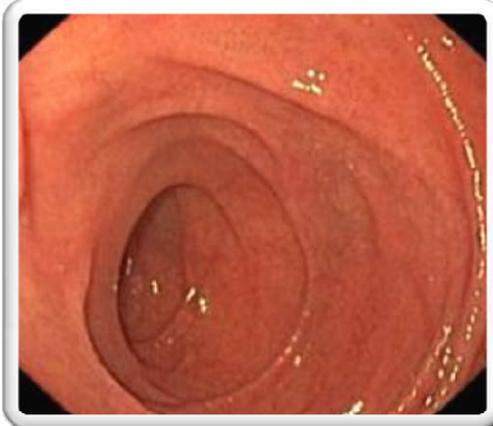
cardias



antro gastrico



bulbo duodenale



2° porzione duodenale



fondo gastrico

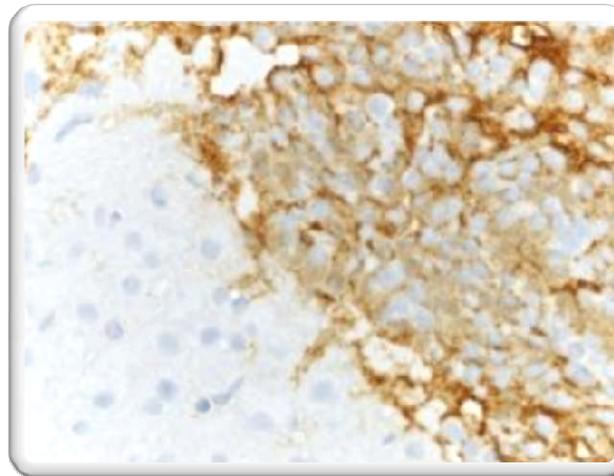
Markers

- ANCA : negativo;
- CA 19-9 negativo
- CEA: negativo
- Alfafetoproteina: negativo
- Acido 5-idrossiindoloacetico urinario : 21,3 mg/24 h. (vn 2-10)

Agobiopsia epatica (FNAB)

23 6 2007

- Carcinoma neuroendocrino ben differenziato
- profilo immunoistochimico :
 - CKAE1-AE3 +
 - CK7 + focale minimale debole
 - CK 20 -
 - Sinaptofisina +
 - cromogranina +



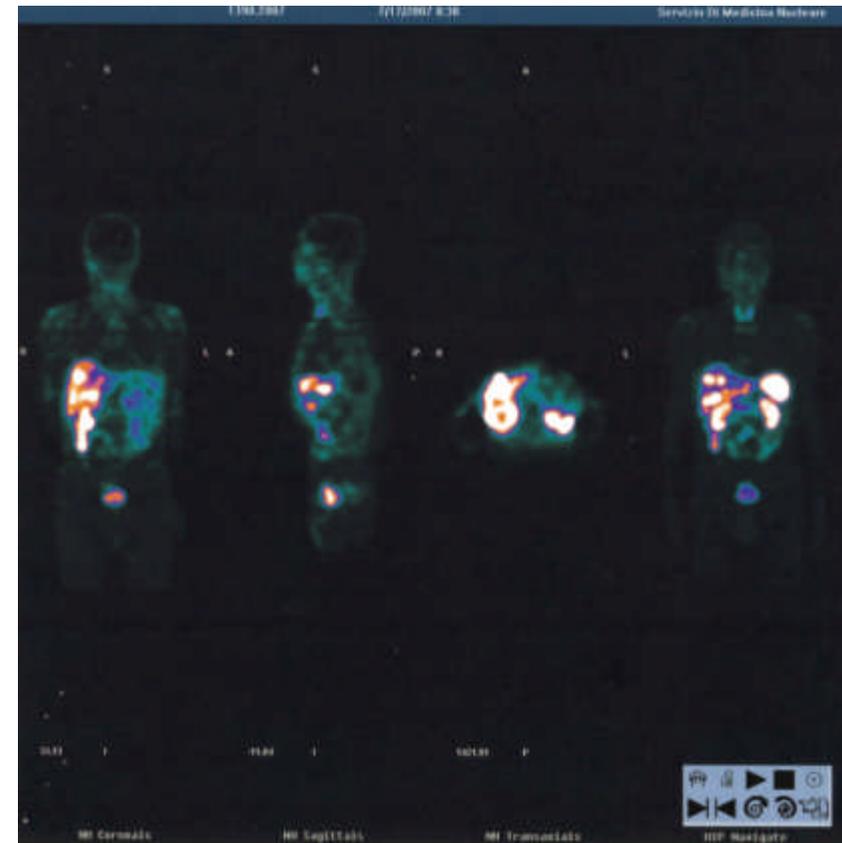
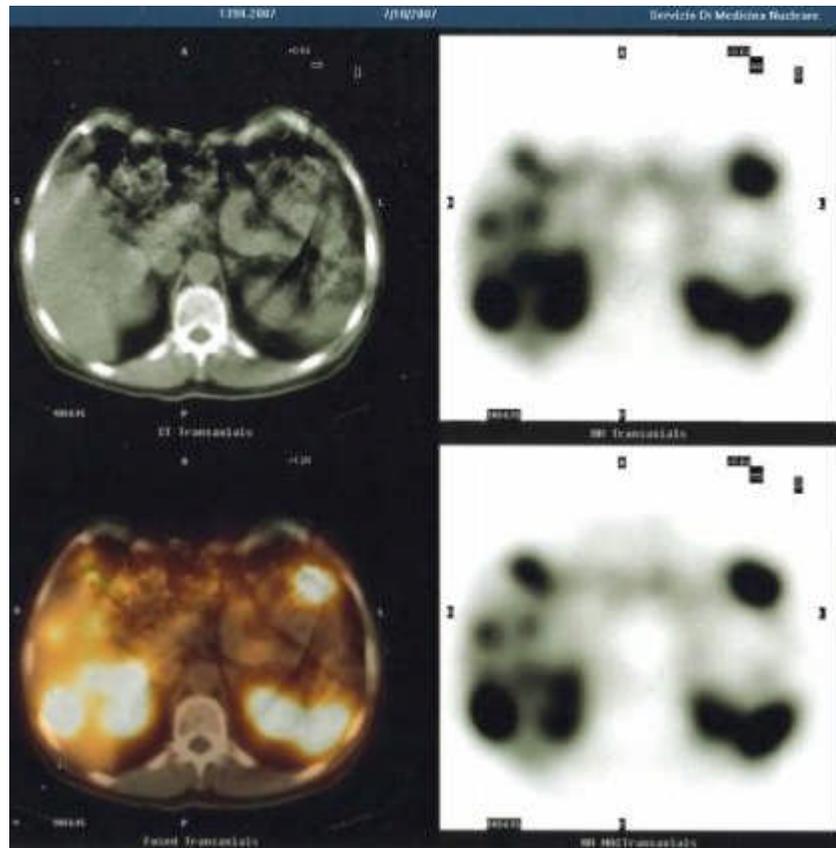
cromogranina

OctreoScan con In 111

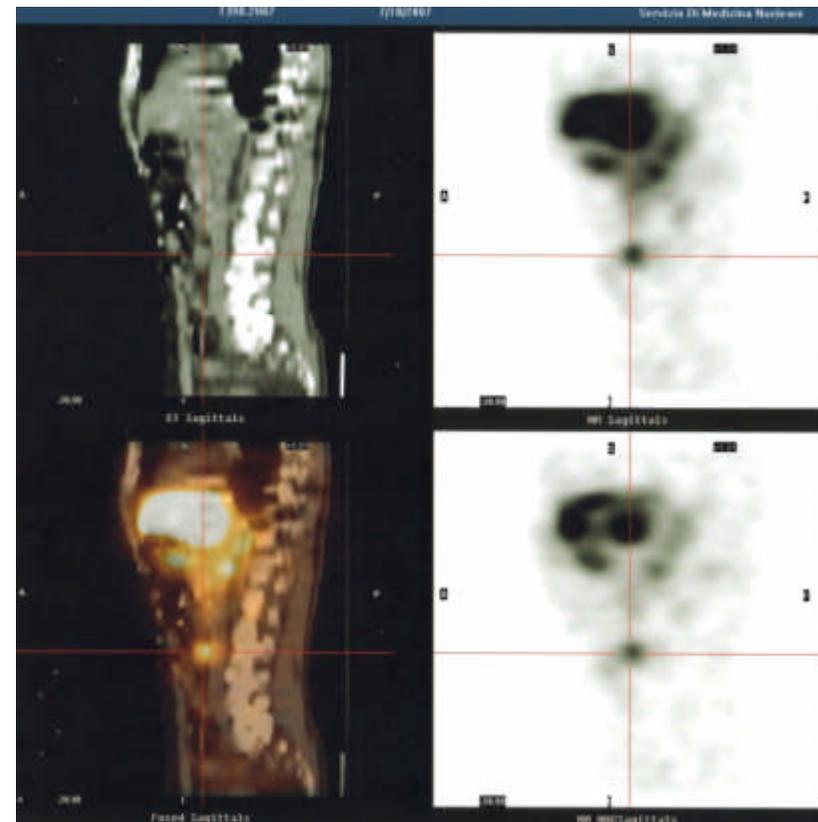
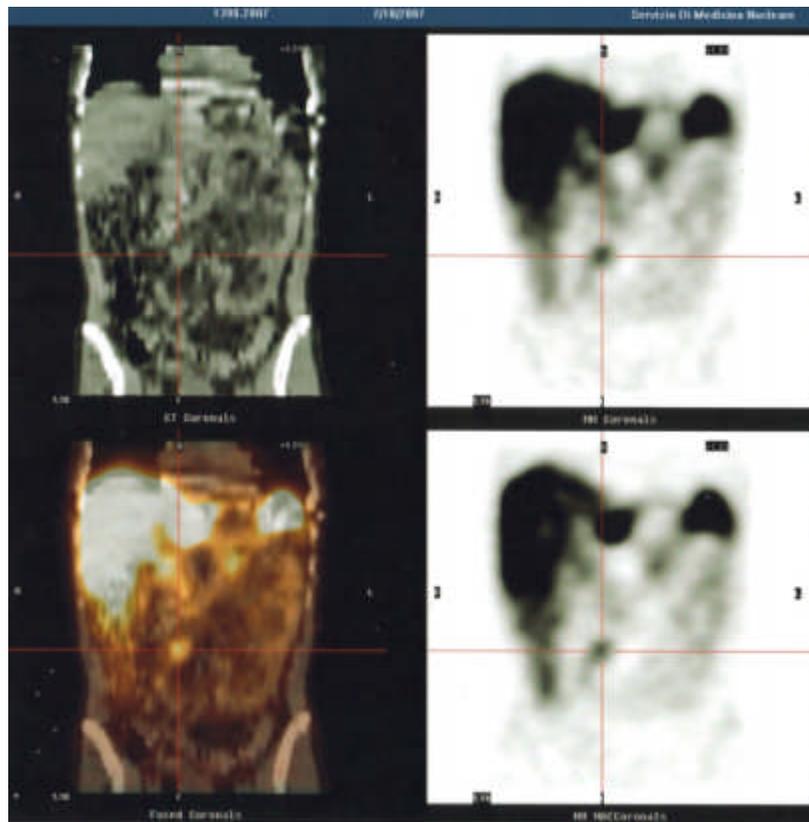
16 7 2007

- Presenza di elevata concentrazione di radiofarmaco a carico del fegato
- concentrazione elevata di radiofarmaco in sede di possibile ansa ileale o di linfonodi mesenterici.

OctreoScan con In 111: meta epatiche



OctreoScan con In 111: positivo il tenue



Quesiti

- C'è relazione tra RCU e tumore neuroendocrino?
- La diarrea?
- Dolore muscolare ed articolare?
- E' sufficiente il workup diagnostico eseguito?
- Ci sono indicazioni per una chirurgia?

Intervento chirurgico

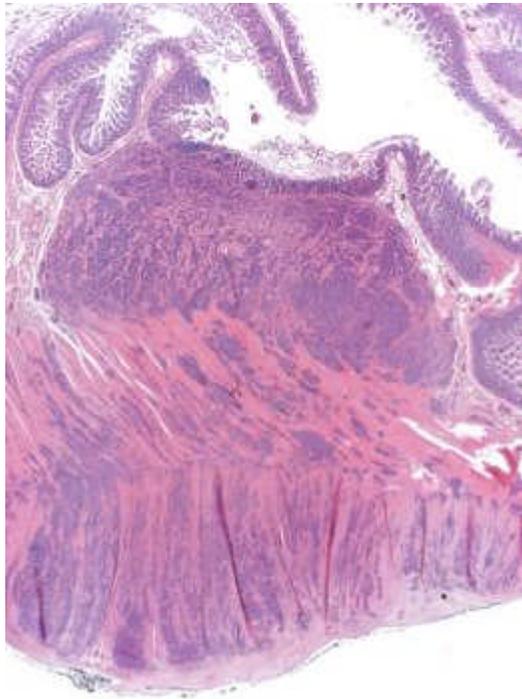
25 7 2007

- Non liquido libero.
 - Neoformazione affiorante alla sierosa del tenue di circa 2 cm
 - A circa 60 cm dalla valvola ileo-cecale
 - Parzialmente occludente il lume, ma senza segni di dilatazione a monte.
 - Voluminosi linfonodi mesenteriali da 1 a 2 cm.
 - Il fegato sostituito bilateralmente per almeno il 50%;
 - Appendice cecale nella norma.
-
- Resezione ileale di 18 cm. con relativo mesentere e linfonodi distrettuali

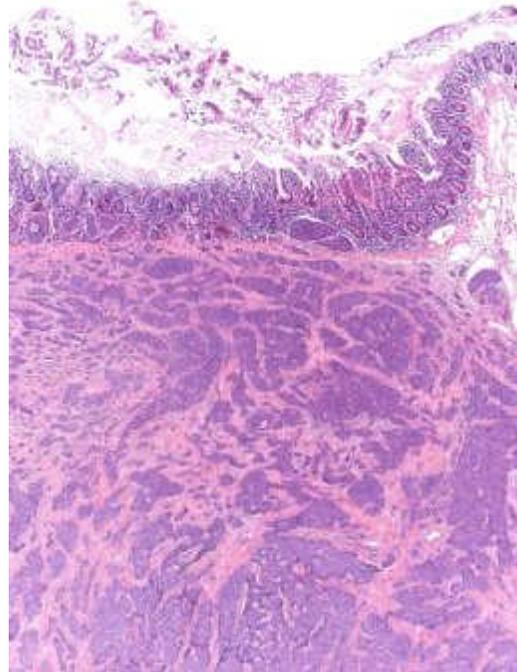
Esame istologico del pezzo operatorio

- Descrizione macroscopica.
 - Piccolo intestino lungo 17,7 cm. e del diametro massimo di cm. 2,0.
 - Neoplasia sessile centralmente ombelicata del diametro massimo di cm. 1,2
 - Neoplasia infiltrante e retraente la parete lungo il bordo antimesenterico
 - Nel contesto del mesentere si repertano alcuni noduli di consistenza aumentata, il maggiore di cm. 4 di diametro
 - Descrizione microscopica.
 - Carcinoma neuroendocrino ben differenziato (vedi esame B 2007 / 9452)
 - Infiltrante la parete viscerale fino al tessuto connettivo sottosieroso.
 - Sincrono microfocolaio neoplastico (diametro massimo istologicamente valutato mm 2) è presente anche in corrispondenza della sottomucosa ileale del margine di resezione distale
 - Metastasi in 3 dei 6 linfonodi periviscerali microscopicamente identificati
- Ileo (resezione): Carcinoma neuroendocrino ben differenziato (pT3m N1 M1 [Hep] sec. TNM.

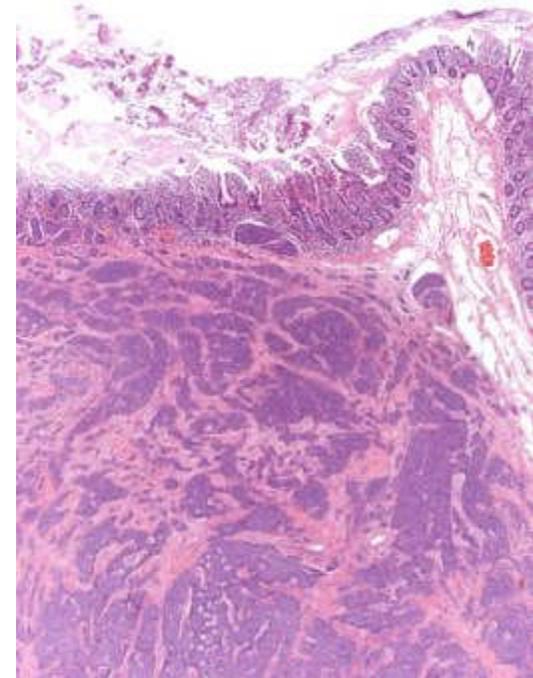
Reperti istopatologici 1



1x

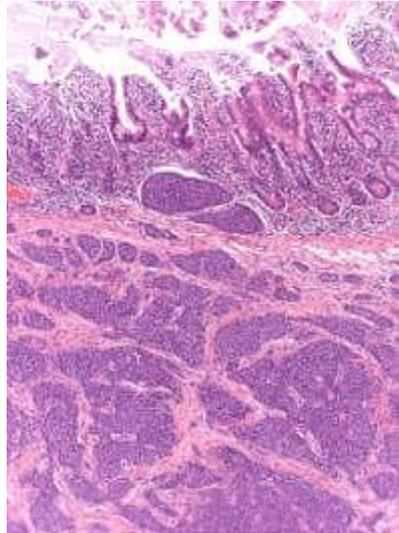


4x

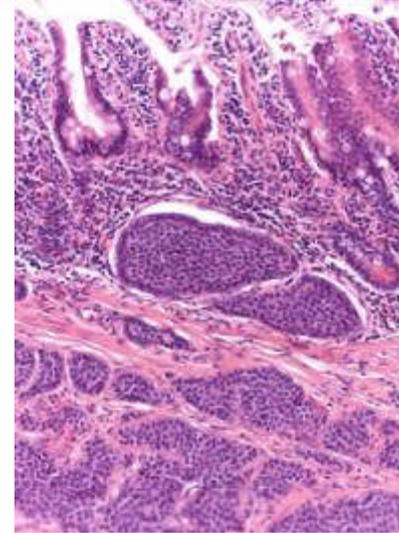


10x

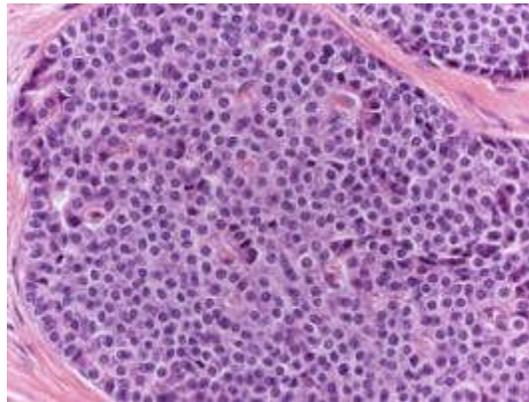
Reperti istopatologici 2



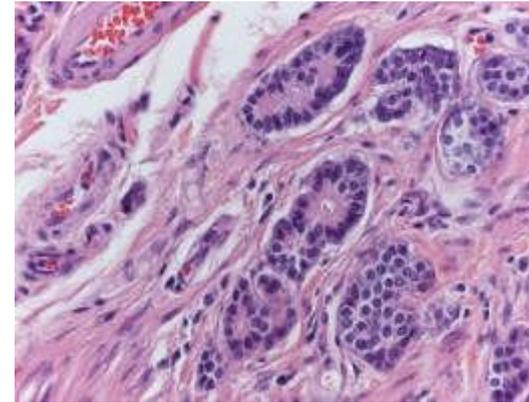
20x



40x

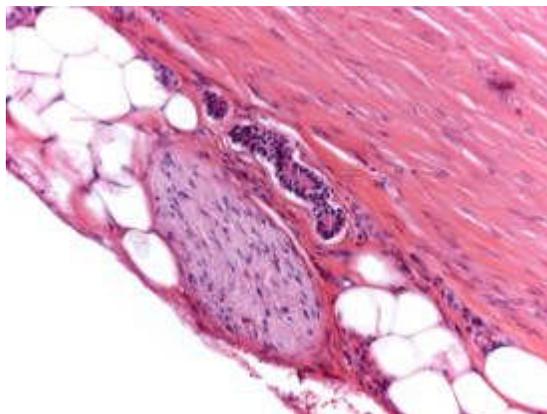


60x

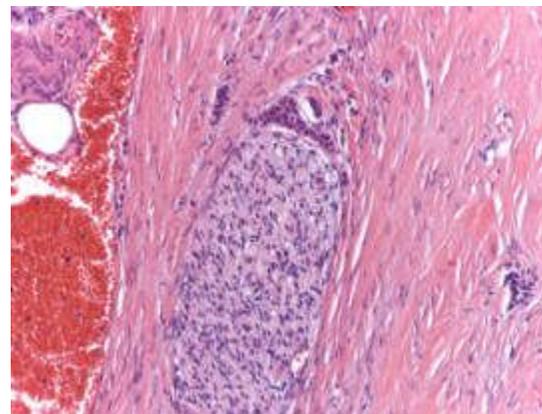


Pattern ghiandolare

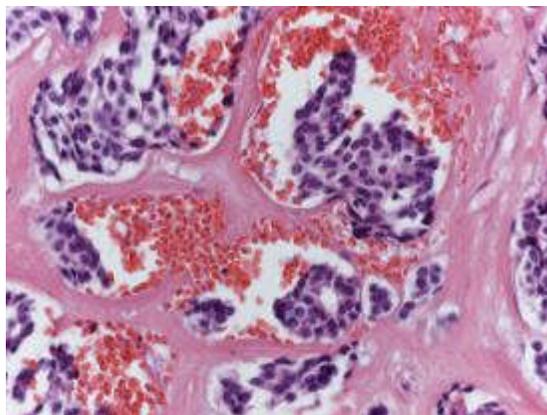
Reperti istopatologici 3



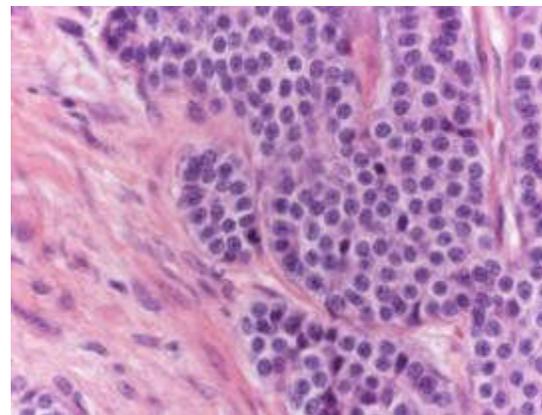
Invasione linfatica



Invasione perineuronale



Invasione vascolare



mitosi

Quesiti?

- È stato adeguato l'intervento chirurgico?
- Avreste associato una colecistectomia?
- L'appendicectomia?
- Sarebbe indicato un trapianto di fegato?
- Avreste eseguito una chemoembolizzazione prima dell'intervento?
- Sarebbe stata utile una ecografia intra-operatoria? O una ecoendoscopia preoperatoria?

Terapia adiuvante eseguita

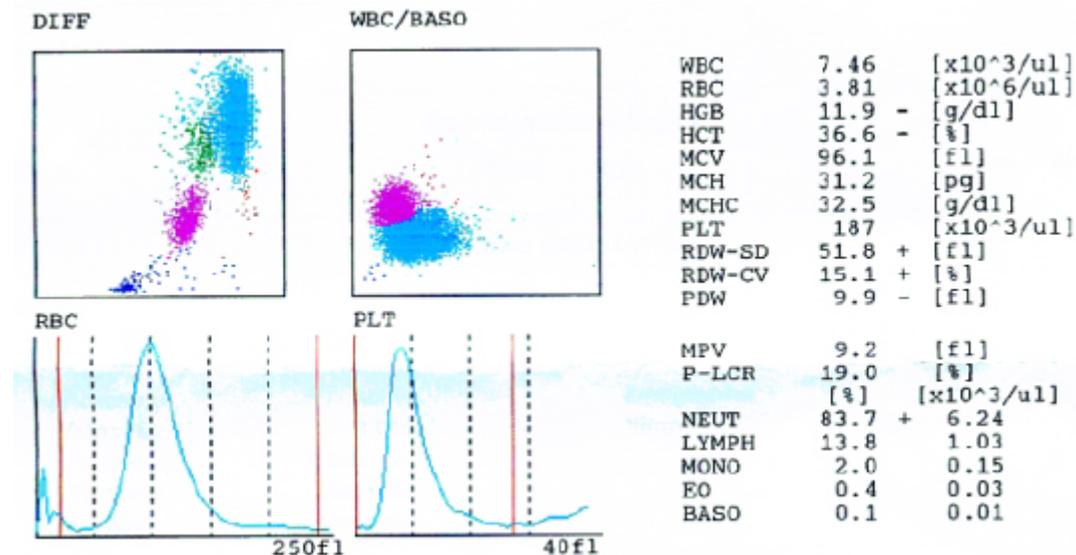
8 9 2007

In Sicilia inizia trattamento con:

- Lanreotide
 - Rt recettoriale a Messina
-
- Settembre:
 - frattura di femore da caduta accidentale → protesi d'anca
 - Ottobre:
 - Intervento per occlusione intestinale
 - Grave anemizzazione (Hb 6.5) per trasfusione di EC a non piena compatibilità

Dati all'8 1 2009

- Emocromo regolare
- Remissione sintomatologica
- **Invariate le meta epatiche e la linfadenopatia alla radice dei vasi mesenterici**
- ferritina 863
- ves i.k. 15.25 vn 4-10
- pcr 18 vn 0-6
- glicemia 149



quesiti

Che fare?

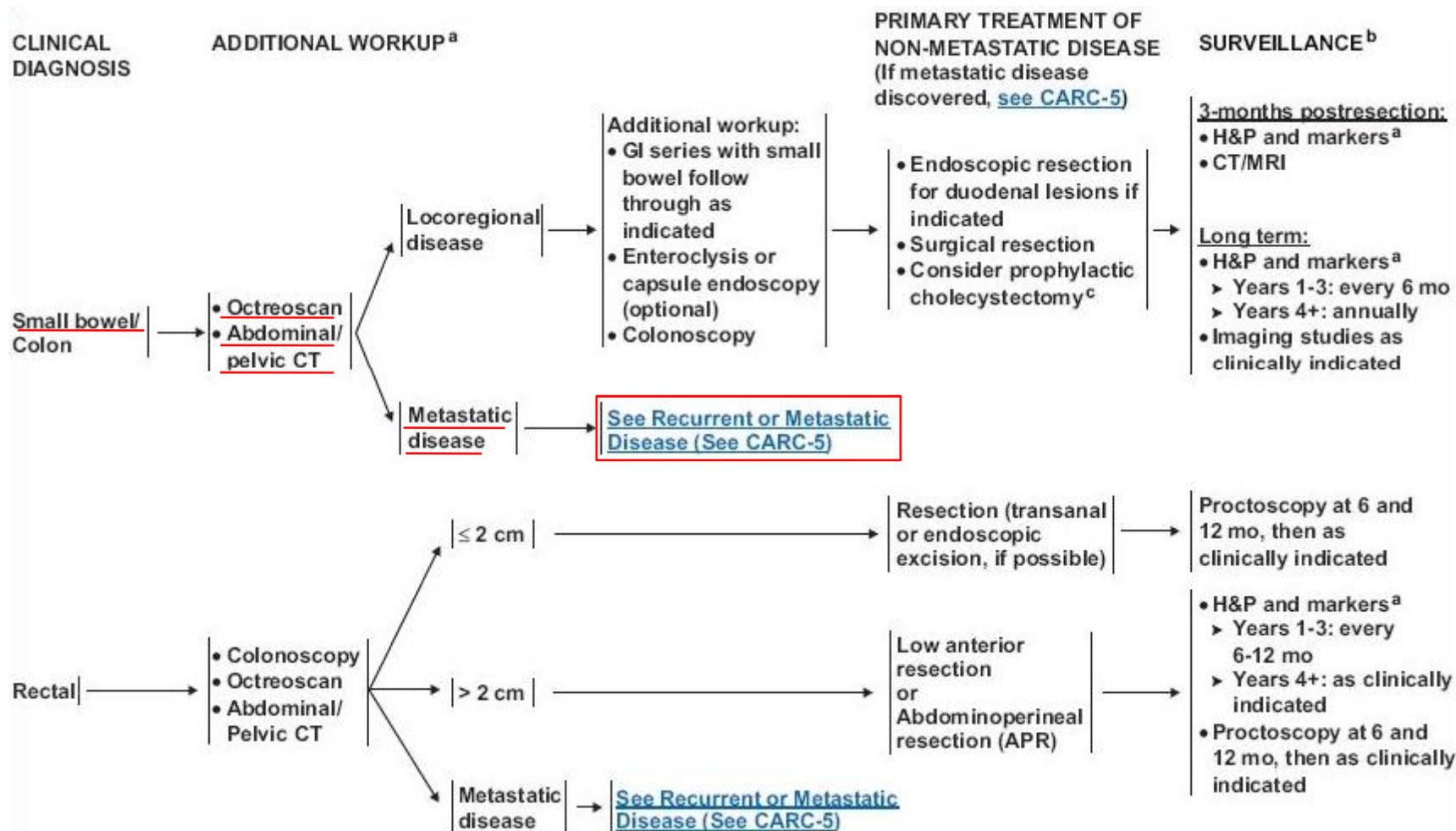
- Trapianto di fegato → malattia extraepatica
- Solo trattamento soppressivo somatostatina?
- Riprendere la Rt recettoriale?

Quesiti

- Quale follow-up bioumorale?
- Quale follow-up strumentale?
- Indicazioni a ricerche genetiche?

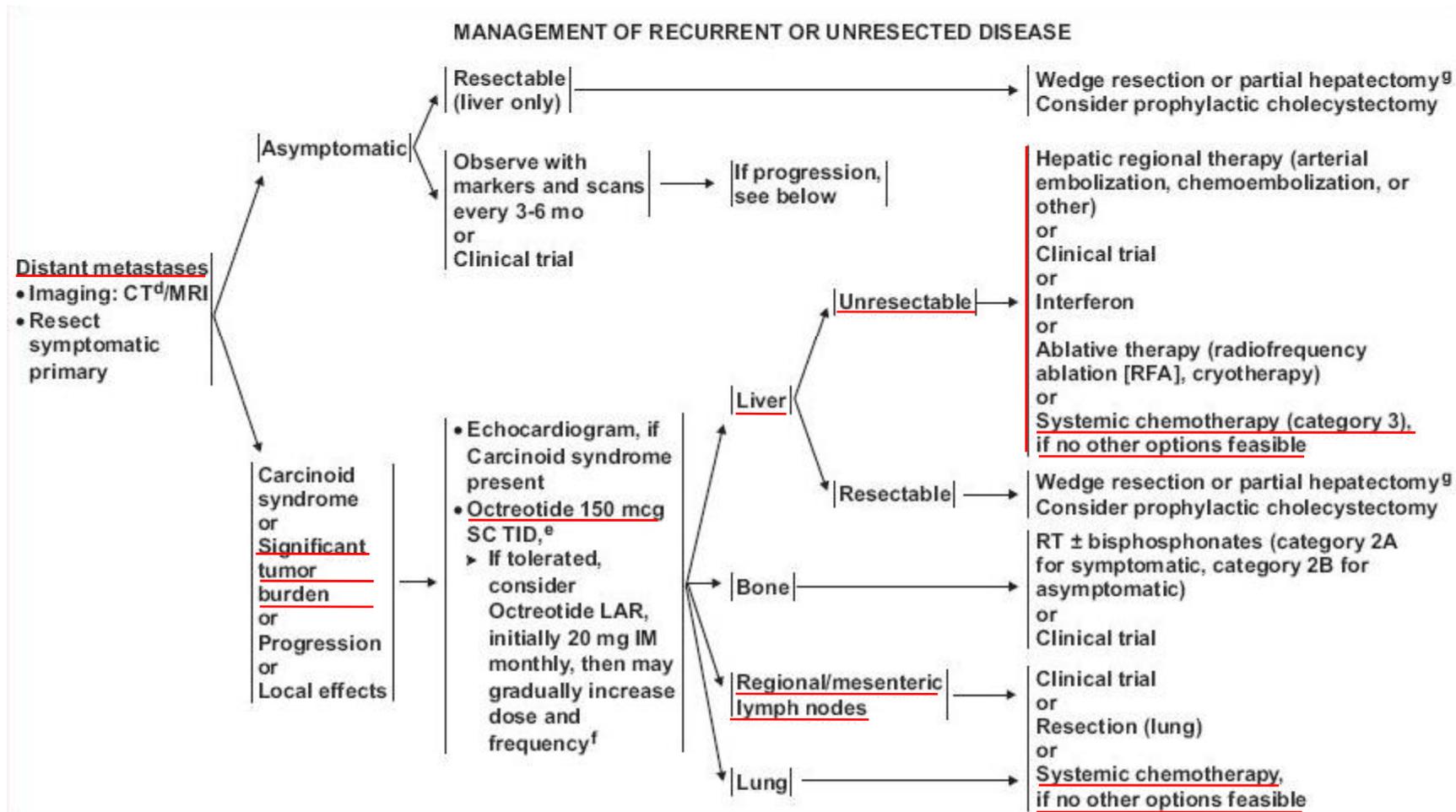
workup nel carcinoide del tenue

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - V.I. 2008



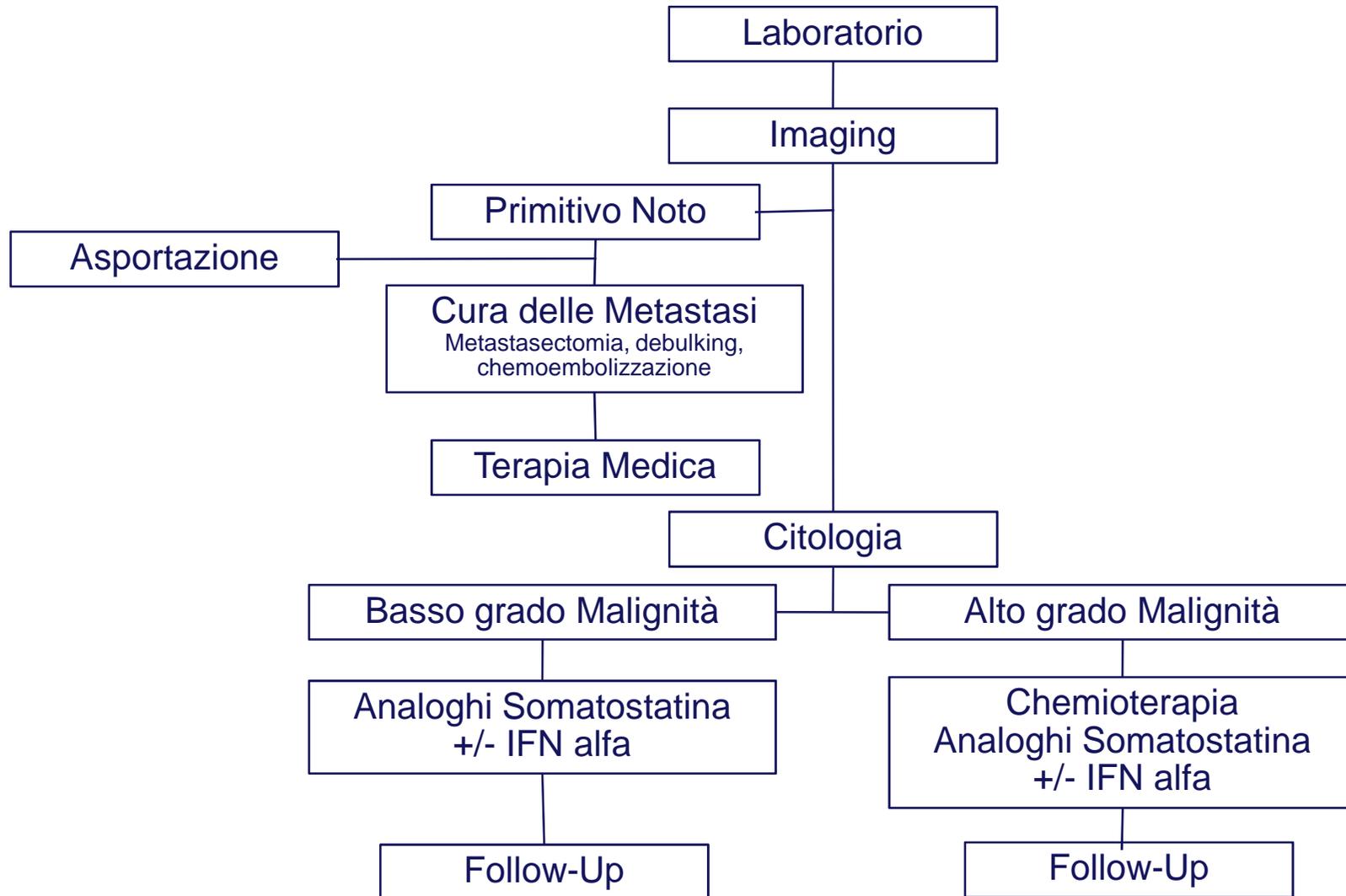
workup nel carcinoma del tenue metastatico

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ - V.I. 2008



Flow chart per il NET intestinale*

*Cirillo F.: Eur J Oncol, vol 9, n 1, pp 37-47, 2004



Iter clinico del nostro paziente

clinica

NET del tenue con metastasi epatiche non resecabili ab inizio
No sindrome da carcinoide

indagini
biomorali
e strumentali

Aumentati livelli urinari di dell'acido 5-idrossiindoloacetico
Octreoscan + per recettori della somatostatina

istopatologia

Positività alla cromogranina dell'agobiopsia epatica

chirurgia

Resezione neoplasia primitiva del tenue

terapia medica

con LAR (Long-Acting Release) octreotide

follow-up

ristadiazione a 3-6 mesi con markers e scan

altre terapie

Terapia epatica regionale (arterio-chemioembolizzazione epatica)
interferone
ablazione con radiofrequenza o crioterapia
chemioterapia sistemica se nessun'altra possibilità

- Plasma chromogranin A in patients with inflammatory bowel disease.

[Sciola V](#), [Massironi S](#), [Conte D](#), [Caprioli F](#), [Ferrero S](#), [Ciafardini C](#), [Peracchi M](#), [Bardella MT](#), [Piodi L](#).

Gastroenterology Unit II, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, and University of Milan, Milan, Italy.

Background: Circulating chromogranin A (CgA) levels, a marker for neuroendocrine tumors including carcinoids, have recently been found elevated in some patients with inflammatory bowel disease (IBD), although their significance is unclear. Therefore, we aimed to evaluate CgA levels and their possible relationship with clinical and biochemical disease activity indexes in 119 IBD patients. Methods: The study groups comprised 75 patients with ulcerative colitis, 44 with Crohn's disease, in both active and quiescent phases, and 85 controls. Results: Mean CgA levels were significantly higher in IBD patients than in controls (20.4 +/- 14.0 [SD] versus 11.3 +/- 4.3 U/L, $P < 0.001$), without any statistical significant difference among the IBD subgroups. However, CgA levels were above the normal range (20 U/L) in 25/45 patients with active IBD (55%; 95% confidence interval [CI]: 40%-70%) and in 18/74 patients with remission IBD (24%; 95% CI: 15%-36%) ($P < 0.001$, Fisher's test). Among biochemical parameters, CgA correlated with serum TNF-alpha levels ($r(s) = 0.398$, $P < 0.001$). Conclusions: High CgA levels can occur in IBD. The disease activity and TNF-alpha levels seem to influence the CgA pattern, which could reflect the neuroendocrine system activation in response to inflammation. From a clinical point of view, the possibility of high CgA levels in IBD should be taken into consideration when a carcinoid is suspected in such patients, since this event seems to be more frequent than previously considered. Indeed, revision of our 83 patients with gastrointestinal carcinoids, studied between 1997 and 2006, showed that 4 patients had IBD, with a prevalence of 4.8%, which is markedly higher than that of the general population. (Inflamm Bowel Dis 2008).

Score endoscopico di attivita della RCU

Purpose: To grade the sigmoidoscopic changes in ulcerative colitis.

Citations with Sriram & Svirbely documentation. 1999
10.17.02

data		enter	
Are you evaluating the sigmoidoscopic appearance of a patient with ulcerative colitis? (Y or N)		Y	:-):-:-)
Are inflammatory polyps seen? (Y or N)		N	:-):-:-)
Are strictures present? (Y or N)		N	:-):-:-)

enter an "x" in the appropriate column for each finding (give only 1 answer per row)						
	normal	absent				
vessel pattern		x			Yes	1
contact bleeding	none	a little	moderate	profuse	Yes	2
free bleeding in lumen	none	a little	present		Yes	1
muco-pus in lumen	none	trace	exudate present		Yes	3

calculate		result	
data complete?		Yes	
evaluation appropriate?		Yes	:-):-:-)
severity of changes		moderate	

Long-acting release (LAR) formulation octreotide (Sandostatin LAR) is used for the chronic (preventive) management of patients with the carcinoid syndrome; doses of LAR octreotide include 20 mg or 30 mg intramuscularly (IM) every 3 to 4 weeks.¹⁹ If short-acting octreotide is tolerated, the NCCN panel suggests (see [CARC-5](#)) considering LAR octreotide (20 mg IM once a month); the dose and frequency can be increased gradually as indicated. Supplemental octreotide may also be necessary for breakthrough symptoms.⁴⁴⁻⁴⁶ LAR octreotide is also an accepted therapy for patients with progressive metastatic nonfunctioning carcinoid tumors, especially if the tumors are OctreoScan positive and/or a trial course of LAR octreotide results in a decrease or normalization of the blood chromogranin A level.¹⁹

The most common sites of metastases from carcinoids include liver, bones, lung, and regional lymph nodes. Resectable liver metastases are then excised using the same surgical procedures as for asymptomatic disease; prophylactic cholecystectomy should be considered. For unresectable liver metastases, several options are recommended, including (1) hepatic regional therapy (arterial embolization, chemoembolization); (2) clinical trial; (3) interferon; or (4) ablative therapy (RFA, cryotherapy).⁴⁷⁻⁴⁹ If no other options are feasible, systemic chemotherapy is recommended (category 3).

19. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-973.