



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



Scuola di Specializzazione  
in Malattie dell'Apparato  
Digerente

# UNO STRANO CASO DI RETTORRAGIA

Relatore: Dott.ssa Angela Imondi

# IL CASO

**R.G.G. -Uomo**

68 anni

**ACCESSO IN PRONTO SOCCORSO IL 24.12.2017  
PER RETTORRAGIA E SINCOPE**

1. Dal 23.12 numerose scariche ematiche, la mattina del 23.12 sincope con perdita di coscienza al passaggio clino-ortostatismo.
2. In Pronto Soccorso:



Parametri	Risultato	Unità di misura	Valore normale
Leucociti	9,49	X10 <sup>9</sup> /L	4,40-11,00
<b>Emoglobina</b>	<b>10,2</b>	<b>G/dL</b>	<b>14.00-17,5</b>
Ematocrito	0,348	L/L	0,410-0,500
MCV	88	fL	80-96
Piastrine	251	X10 <sup>9</sup> /L	150-450
Urea	7,67	Mmol/L	2,5-7,5
Creatinina	81	Umol/L	59-104
PCR	1,50	Mg/dl	0,00-6,00

3. Valutazione chirurgica: non urgenze di pertinenza.

# IL CASO

R.G.G.

Uomo

68 anni

ACCESSO IN PRONTO SOCCORSO IL 24.12.2017

PER RETTORRAGIA E SINCOPE



**RICOVERO  
IN GASTROENTEROLOGIA**



# IN ANAMNESI

Nel 2008 primo ricovero per rettorragia e sincope in recente assunzione di FANS.

EGDS: **bulboduodenite (II grado sec. Joffè)**, Hp –

COLONSCOPIA: **sanguinamento attivo da diverticoli del discendente**. Diverticolosi del colon sinistro e polipi dell'ascendente e discendente (all'istologica polipi iperplastici)

2. Nel 2016 secondo ricovero per rettorragia.

COLONSCOPIA: lipoma dell'ascendente, **diverticolosi colica, non sanguinamento in atto recente.**

# COMORBILITÀ

1. **Ipertensione arteriosa in trattamento da oltre 10 anni**
2. **Ectasia dell'aorta addominale (diametro massimo trasverso 3 cm) nel tratto distale**
3. **Parotite in età adulta con orchite**
4. **Ipertrofica prostatica benigna non in trattamento**
5. **Storia di nefrolitiasi, coliche biliari nel 2009 e nel 2012**
6. **Molteplici traumi sportivi e lavorativi**
7. **Osteoartrosi con storia di lombalgia**
8. **Remote tonsillectomia e adenoidectomia**
9. **Remoti paratifo e teniasi**

# ANAMNESI FARMACOLOGICA

1. Telmisartan/idroclorotiazide 80/25 mg 1 cp/die
2. Doxazosina 4 mg 1 cp/die
3. Amlodipina 5 mg 1 cp/die

# ANAMNESI FISIOLÓGICA

1. Obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
2. Ipertensione arteriale (HTA)
3. Diabete mellito di tipo 2 (DM2)
4. Dislipidemia (colesterolo totale > 240 mg/dL)
5. Aterosclerosi
6. Disfunzione renale (creatinina > 1,5 mg/dL)
7. Disfunzione epatica (transaminasi > 3 volte il limite superiore)
8. Anemia (emoglobina < 12 g/dL)
9. Infezioni croniche

# INGRESSO IN REPARTO

1. PAO 130/80, Sat% 95 in aa, FC 75 R, T° 36.6.
2. Obiettività addominale: non dolore né dolorabilità, peristalsi presente, timpanismi fisiologici
3. Esplorazione rettale: feci morbide in ampolla, con tracce ematiche

Parametri	Risultato	Unità di misura	Valore normale
Leucociti	9,01	X10 <sup>9</sup> /L	4.40-11,99
Eritrociti	3,59	X10 <sup>12</sup> /L	4.50-5.90
<b>Emoglobina</b>	<b>9,4</b>	<b>G/dL</b>	<b>140-175</b>
Ematocrito	0,313	L/L	0,410-0,500
MCV	87,2	fL	80-96
Piastrine	232	X10 <sup>9</sup> /L	150-450
PT	93	%	75-112
Urea	7,01	Mmol/L	2,50-7,50.
creatinina	76	Mmol/L	59-104
Sodio	139	Mmol/L	136-145.
Potassio	3,7	Mmol/L	3,5-4,5
PCR	2,7	Mg/L	0,00-6,00

# **IPOSTESI DIAGNOSTICHE**

**Cause di sanguinamento digestivo inferiore acuto:**

**Diverticolosi**

**Angiodisplasie**

**Neoplasie**

**Coliti (IBD, ischemica, da radiazione, infettive)**

**Varici e colopatia ipertensiva portale**

**Vasculite**

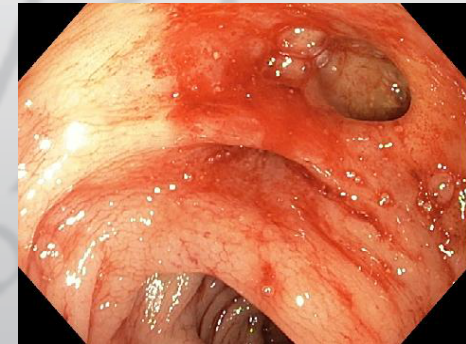
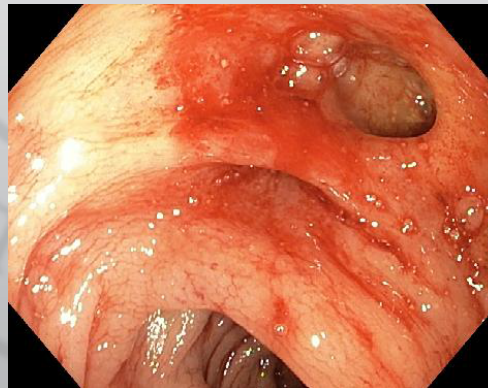
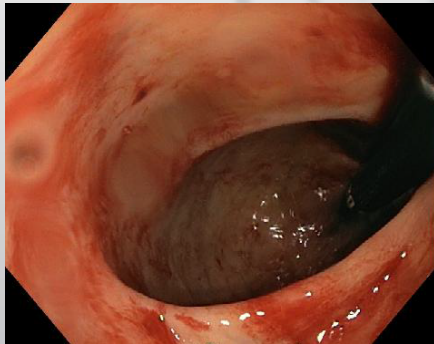
.....



# DECORSO

## 27.12 PRIMA COLONSCOPIA (in elezione):

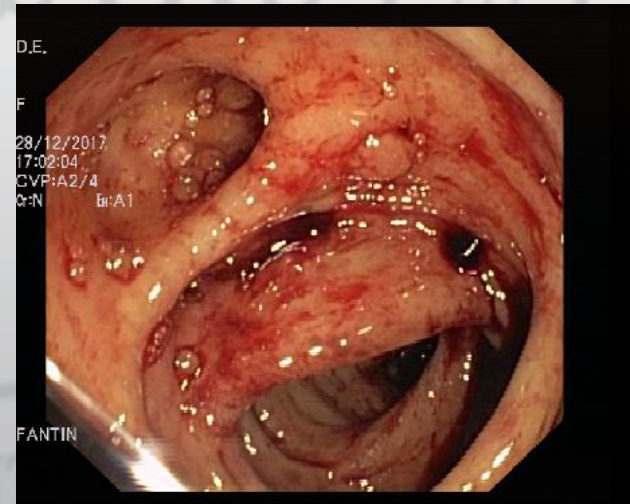
"...a partire dall'ampolla rettale si evidenzia sangue rosso vivo misto a coaguli che vernicia completamente le parete del viscere. Con tali limiti, si risale sino alla presunta sede di flessura splenica, non riuscendo a procedere oltre per la scarsa visione. Nonostante abbondanti lavaggi non si riesce ad identificare la fonte del sanguinamento, in presenza di numerosi diverticoli, alcuni ad ampio colletto, lungo tutto il viscere esplorato. In retroversione non alterazioni degne di nota. Conclusioni: diverticoli del colon sinistro con segni di recente sanguinamento."



# DECORSO

28.12 SECONDA COLONSCOPIA  
in urgenza, per persistenza di importante rettorragia con anemizzazione fino a Hb 7,5 g/dl e ipotensione (PAO 75/35)

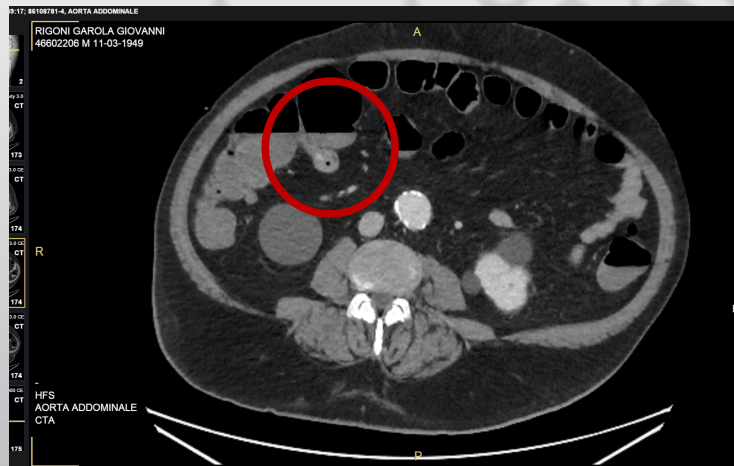
"Si esplora il colon fino al trasverso prossimale: importante diverticolosi del sigma e del discendente con abbondante materiale ematico nel lume e grossi coaguli difficilmente asportabili. Il sanguinamento è soprattutto localizzato al discendente. Non può essere identificato il diverticolo fonte dell'emorragia. Non sono possibili altri rilievi nonostante tutti i lavaggi eseguiti."



# DECORSO

## 28.12 ANGIO-TC:

*"In fase venosa piccolo aspetto iperdenso in corrispondenza della mucosa dell'ultimo tratto ileale prima della valvola ileocecale compatibile con gemizio in atto. Materiale iperdenso al cieco e in ampolla rettale ove si apprezzano ampi livelli. Diverticolosi del colon e del sigma. Non evidente ispessimento dei mesi a ridosso dei diverticoli. ...Cisti epatica di circa 8 mm in sede sottocapsulare..."*



## RIVALUTAZIONE ANGIO-TC:

“presenza di formazione nodulariforme endoluminale di circa 6 mm, visibile solo in fase venosa, in corrispondenza dell’ultima ansa ileale, ascrivibile a possibile causa del sanguinamento. **Formazione compatibile con NET/GIST»**



# IPOTESI DIAGNOSTICHE

**Cause di sanguinamento digestivo – piccolo intestino**

~~-Diverticolesi~~

~~Angiodisplasie~~

~~Neoplasie:~~

~~Coliti (IBD, ischemica, da radiazione, infettive)~~

~~Vasculite~~

~~Varici e colopatia ipertensiva portale~~

.....

- 
- 1) Neuroendocrino
  - 2) GIST

# DECORSO

## Nel frattempo, come sta il paziente?

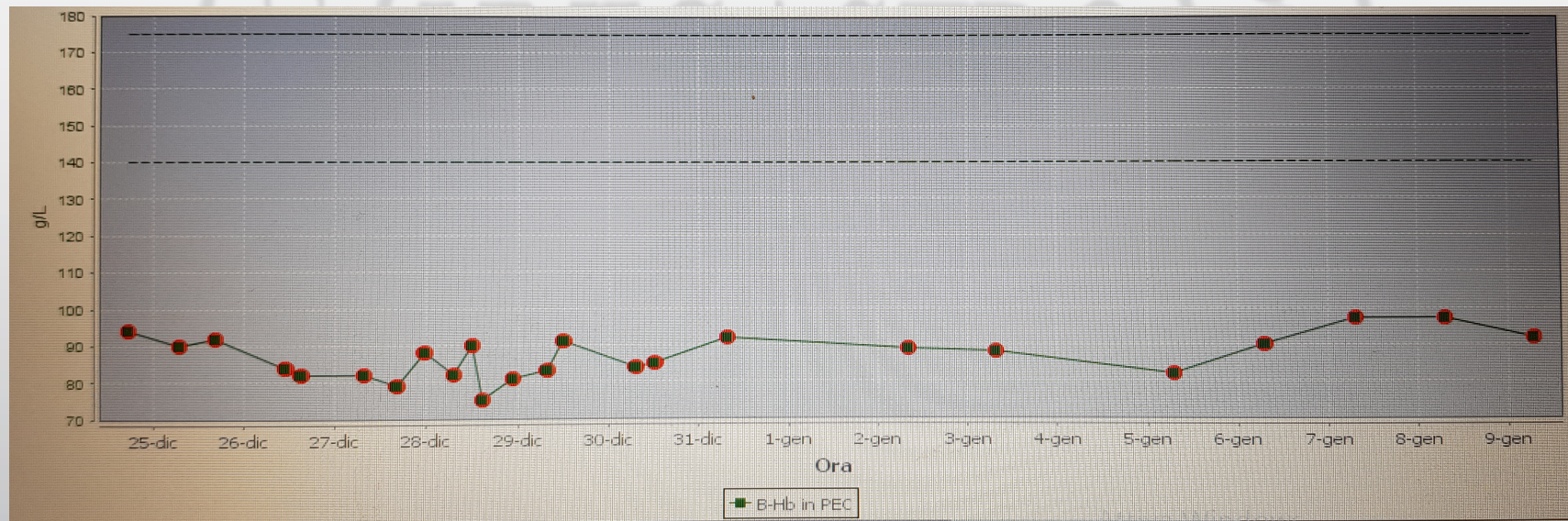
**Emodinamicamente stabile**

**Persiste rettorragia**

**Coprocolture, CMV e ricerca di parassiti fecali: negativi**

**Persiste anemia, trasfusione in totale tra il 27 e il 30.12 di 6 UEC**

**Aumento della PCR per cui dal 29.12 inizia ciprofloxacina e metronidazolo**



**Andamento dell'emoglobina dall'ingresso in reparto**

(TERZA COLONSCOPIA: non presenza di sanguinamento; non visione ileo.)

## 08.01 QUARTA COLONSCOPIA con visione dell'ultima ansa ileale

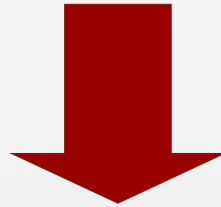
“Si risale sino al fondo ciecale. Lungo tutto il colon, a partire dal sigma, sono presenti diverticoli, alcuni ad ampio colletto, senza segni di sanguinamento recente o in atto. *Si transita la valvola ileocecale e si esplora il piccolo intestino per circa 30 cm marcando il punto più prossimale con china (si eseguono anche biopsie su mucosa regolare). In retrazione, appena a monte della valvola si identifica piccolo nodulo sottomucoso delle dimensioni di circa 7-8 mm mobile e di consistenza aumentata al tocco della pinza (biopsie).*”

***Istologia: non dirimente.***

# DECORSO

**09.01 valutazione chirurgica (Chirurgia Generale)**

**“..approfondimento con PET-TC con Gallio ed entero-RM, successiva rivalutazione ambulatoriale”**



**Nel frattempo, come sta il paziente?**

**Emodinamicamente stabile**

**Alvo normocromico**

**Emoglobina stabile (9,2 g/dl alla dimissione)**



**DIMISSIONE**



# DECORSO (post-degenza)

## 09.01 MARCATORI DI MALATTIA

Gastrina: \*65 pmol/L (v.n. 11-54)

Serotonina: \*1,18 umol/L (v.n. 0,28-1,14)

Enolasi neurone specifica: 8,7 ug/L (v.n. 0,0-17,0)

V.I.P. (peptide intestinale vasoattivo): \*17 ng/L (v.n. 18-100)

Cromogranina A: \*117,7 ug/L (v-n- 0,0-101,9)



# DECORSO (post-degenza)

## 17.01 ENTERO-RM

« L'ultima ansa ileale per un'estensione di circa 8 cm compresa la valvola ileale presenta minimo ispessimento delle pareti. Regolare lo spessore delle restanti pareti del tenue. È presente diverticolosi diffusa del colon sinistro. In fase arteriosa enhancement della mucosa dell'ultima ansa ileale ispessita. Non linfadenomegalie. Quadro di infiammazione acuta della mucosa dell'ultima ansa ileale. «

## 25.02 PET TC con Gallio-DOTATOC (68Ga- DOTATOC)

«piccola aerea subcentrimentrica di focale iperaccumulo del tracciante su versante posteriore della parete di un'ansa del piccolo intestino. Tale reperto potrebbe corrispondere al reperto noto alla colonscopia. Inoltre presente disomogenea distribuzione del tracciante in ambito epatico con alcune piccole subcentrimentriche areole di focale maggiore accumulo alla cupola, al passaggio tra S8 e S4 e tra S8 e S5. Non altre aeree di accumulo»



metastasi?

## DECORSO (post-degenza)

### 02.03 RM ADDOME CON MDC

«Fegato nei limiti volumetrici, presenta formazione cistica di 7 mm lungo il profilo postero-mediale del settimo segmento: *non apprezzabili altre lesioni focali nelle sequenze di base e dopo il mezzo di contrasto.* Non rilievi particolari a carico di surreni, della milza e del pancreas. Multiple formazioni cistiche ad entrambi i reni, la maggiore al polo medio-superiore di sinistra con diametro di 6 cm.»



**INDICAZIONE AD INTERVENTO CHIRURGICO DI RESEZIONE**

# DECORSO (ricovero in Chirurgia Generale)

All'ingresso:

Emodinamicamente stabile

Non segni clinici di sanguinamento

Hb 12,6 g/L

**19.03 INTERVENTO:**

«Esplorazione di tutto l'intestino tenue con agevole identificazione della zona marcata con china a 30 circa dalla valvola ileocecale. Sezione del colon ascendente e sezione dell'ileo 8 cm a monte della zona chinata. Anastomosi ileocolica laterolaterale. Accurata emostasi. «

**NESSUNA COMPLICANZA NEL POST-OPERATORIO**



**DIMISSIIONE 25.03**

# DECORSO

## ESAME ISTOLOGICO SUL PEZZO OPERATORIO:

«Tumore neuroendocrino ben differenziato del piccolo intestino con pattern tubulare e microacinare, ulcerato, diametro 0,7 cm, infiltrante la sottomucosa e con metastasi linfonodali e perilinfonodali...

## CARATTERIZZAZIONE IMMUNO-FENOTIPICA DELLA NEOPLASIA

Immunoreazione per Cromogranina: +

Immunoreazione per Sinaptofisina: +

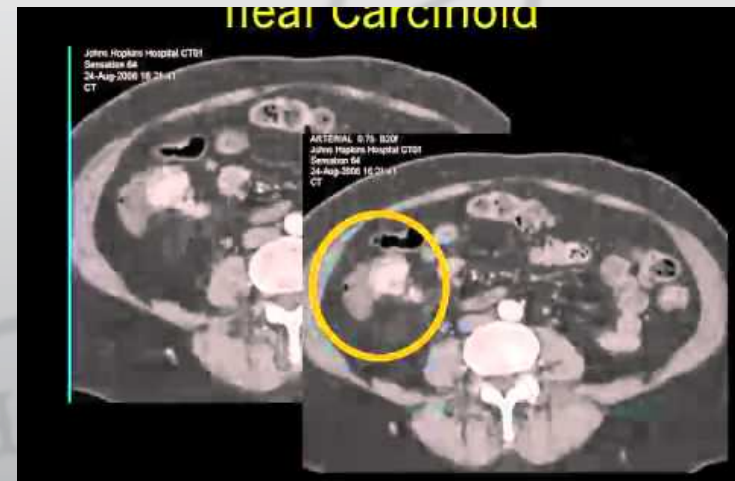
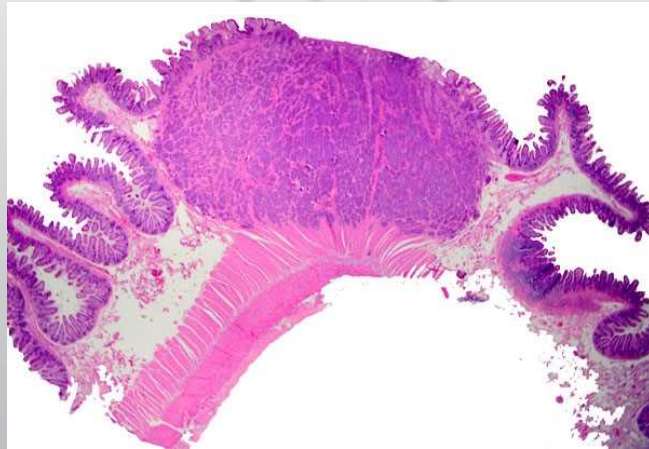
Immunoreazione per MIB-1: < 2%

## Conclusione:

**Tumore neuroendocrino ben differenziato (G1, sec. WHO 2010)**

**TNM (U.I.C.C. 8° edizione 2017): pT1 pN1»**

# NEOPLASIE NEUROENDOCRINE DEL PICCOLO INTESTINO



# APPROFONDIMENTO

Neoplasia epiteliale a predominante differenziazione neuroendocrina



## Sistema Neuroendocrino Diffuso:

derivazione da cellule staminali multipotenti vs migrazione dalla cresta neurale  
caratteristiche morfo-fisiopatologiche miste tra sistema neurologico ed endocrino  
cellule enterocromaffini: reazione al potassio cromato, tipico delle cellule che  
contengono serotonina  
granuli neurosecretori (amine e peptidi bioattivi)  
recettori della somatostatina (tipo 2 e 5) espressi in oltre il 90% dei casi  
diffuse singolarmente o in clusters (isole)  
sistema gastrointestinale e pancreatico, broncopolmonare e urogenitale



### MARKERS!

Serotonina, Sinaptofisina., Cromogranine A,B,C, Enolasi neurone specifica,  
Proteina convertasi 2 e 3, Insulina, glucagone, gastrina....

# APPROFONDIMENTO

Neoplasia epiteliale a predominante differenziazione neuroendocrina  
FACCIAMO CHIAREZZA SULLA NOMENCLATURA!



1907: CARCINOIDE-> CANCER-LIKE (minor aggressività)

APUDOMA-> amine precursor uptake and decarboxylation cell derived tumor

1995: TUMORE NEUROENDOCRINO (NET)

2010: NEOPLASIA/CARCINOMA NEUROENDOCRINO (NEN/NEC)

-> gastro-entero-pancreatici (GEP-NEN/NEC)

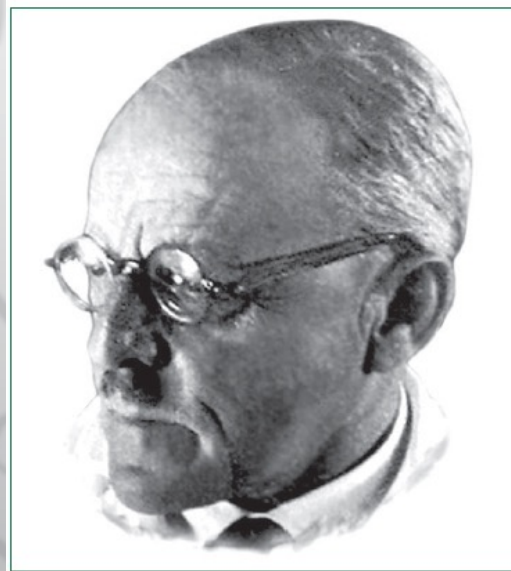


Figure 1: Siegfried Oberndorfer first described and depicted carcinoid tumors in 1907  
He initially considered them benign and "carcinoma-like", before detailing their malignant behaviour in 1929.

Irvin Modlin, *Lancet Oncol*, 2008

Gunter Klöppel, *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 2004

Gunter Klöppel, *Endocrine-related cancer*, 2011



# APPROFONDIMENTO

## CLASSIFICAZIONI:

Presenza/assenza di sintomi correlati alla secrezione da parte della neoplasia di peptidi/ormoni attivi (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, somatostatinoma, carcinoide funzionante...):

**FUNZIONANTI/NON FUNZIONANTI**

Origine embriologica e caratteristiche clinico-patologiche: **FOREGUT/MIDGUT/HINDGUT**

Sporadici/associati a sindromi genetiche (MEN1, VHL, NF-1, TSC)

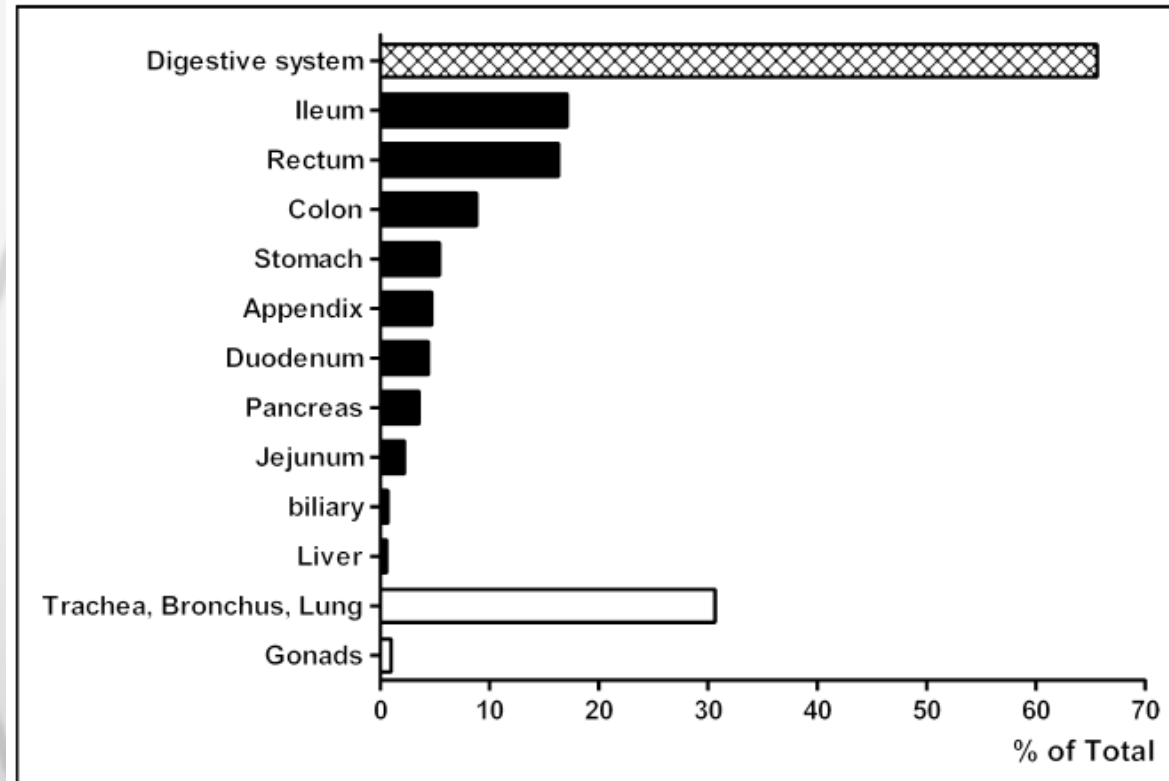
Estensione: **TNM (UICC 2010)**

Comportamento biologico (numero di mitosi, Ki-67 index): **WHO 2000-2010**

WHO 2000	WHO 2010
Highly differentiated neuroendocrine tumor	Neuroendocrine neoplasm G1 (carcinoid) and G2
Highly differentiated neuroendocrine carcinoma	
Poorly differentiated (small-cell) neuroendocrine carcinoma	(Small or large cell) Neuroendocrine carcinoma G3
Mixed endocrine-exocrine carcinoma	Mixed neuroendocrine carcinoma
Tumor-like lesion	Hyperplastic and preneoplastic lesion

# APPROFONDIMENTO

## Neoplasia epiteliale a predominante differenziazione neuroendocrina



**Incidenza totale GEP-NEN: 2-5 casi per 100 000 (RARO)**

**aumento dell'incidenza dell'400-600% in 30 anni**

**45% localizzazione al PICCOLO INTESTINO**

**8 volte più frequenti nell'ileo (ultima ansa)**

Irvin Modlin, Lancet Oncol, 2008

Gunter Klöppel, Ann. N.Y. Acad. Sci, 2004

Gunter Klöppel, Endocrine-related cancer, 2011

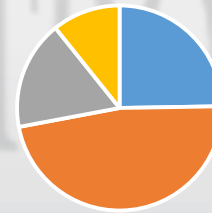
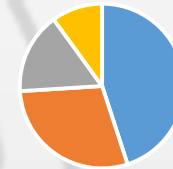
# APPROFONDIMENTO

## TUMORI DEL PICCOLO INTESTINO

rari, 3% di tutte le neoplasie gastrointestinali, 0.5% di tutte le neoplasie

1987: adenocarcinoma 45%; carcinoide 29%; linfoma 16%, sarcoma 10%

2005: adencarcinoma 23%; NEN/NEC 44%; linfoma 16%,  
sarcoma 10%



Attualmente, la NEN è la più comune neoplasia del piccolo intestino e a differenza dell'adenocarcinoma, che si localizza principalmente a livello duodeno-digiunale, predilige l'ileo.

## NEOPLASIA NEUROENDOCRINA ILEALE

- cellule endocrine intraepiteliali**
- nodulo mucoso/sottomucoso, dimensioni variabili**
- frequentemente ben differenziati (G1-G2)**
- entro 60 cm dalla valvola ileociecale, 30% multifocali, 30%  
coinvolti linfonodi locoregionali**
- Sesso maschile, over 60**
- generalmente NON associati a sindromi ereditarie**

# APPROFONDIMENTO

## METASTASI

Alla diagnosi: 30-60% (vs 20-30% per altre localizzazioni NEN/NEC e per l'adenocarcinoma ileale)

Potenziale metastatico indipendente dalle dimensioni del tumore

Sedi più comuni: linfonodi, fegato (multifocale), peritoneo, ossa, polmone

Primary cancer	Location of metastasis									
	Any metastasis		Solitary liver		Solitary non-liver		Liver + other(s)		Multiple other than liver	
	<i>N</i>	Row %	<i>N</i>	Row %	<i>N</i>	Row %	<i>N</i>	Row %	<i>N</i>	Row %
All	1,842	100	901	49	251	14	596	32	94	5
Stomach	75	100	45	60	10	13	18	24	2	3
Small intestine	953	100	524	55	96	10	310	33	23	2
Appendix	49	100	10	20	16	33	11	22	12	24
Colon	185	100	107	58	26	14	43	23	9	5
Rectum	71	100	29	41	10	14	28	39	4	6
Liver, gall, pancreas	160	100	97	61	9	6	51	32	3	2
Lung	198	100	33	17	57	29	83	42	25	13
Other	151	100	56	37	27	18	52	34	16	11

## MANIFESTAZIONI CLINICHE Indolenti, presentazione tardiva

### Funzionanti - «sindrome da carcinoide» (15-20%)

Serotonina, tachichinine e altre sostanze bioattive

< 95% metastasi epatiche-> mancata inattivazione epatica delle amine bioattive

flushing, diarrea, dolore addominale, fibrosi endomiocardica e sindrome da carcinoide cardiaca con coinvolgimento tricuspide e cuore dx (di Hedinger), ipertensione, broncospasmo

### Non funzionanti – (80-85%)

diagnosi incidentale

< 40% dolore addominale cronico, diffuso, aspecifico (5-7 anni di ritardo nella diagnosi)

25% occlusione intestinale acuta o cronica intermittente -> reazione desmoplastica con fibrosi mesenterica/ intussuscezione/kinking mesenteriale/

Angina abdominis: metastasi linfonodali bulky/invasione vascolare

Massa palpabile

**Sanguinamento cronico/acuto: RARO!**

# APPROFONDIMENTO

## DIAGNOSI

### Radiologica classica

**TC: sensibilità e specificità basse (> 40 %); evidenza reazione desmoplastica/linfonodi mesenteriali/ complicanze vascolari**

**MRI: : sensibilità e specificità variabili (> 30%); METODICA DI SCELTA PER LE METASTASI EPATICHE**

**EnteroTC/EnteroRM: aumentato la sensibilità della metodica di base fino al 100%;  
infiltrazione parete intestinale; presenza di stenosi**

**70-80% dei casi: necessarie altre indagini**

# APPROFONDIMENTO

## DIAGNOSI

### Endoscopica

**Colonscopia con ileoscopia: lesione polipoide senza caratteri di specificità, permette prelievo bioptico**

**Videocapsula: sensibilità 45%; alto tasso di complicanze con ritenzione di capsule e ostruzione intestinale (reazione desmoplastica); no biopsie**

**Enteroscopia singolo/doppio pallone: efficacia diagnostica 55%; da considerarsi come completare alla VCE, permette l'esecuzione di biopsie**



## DIAGNOSI

### Con radioisotopi

**Scintigrafia o PET (+TC) con analoghi della Somatostatina marcati con isotopi radioattivi: sensibilità 54-100%**

Indium-111-pentetreotide (OctreoScan): sensibilità 54-86%, in disuso; alta affinità solo per SSTR2

Tecnecio-99- HYNICTOC (Tectreotide)- HYNICTATE: migliore dell'Octreoscan

**Gallio-68 PET/TC (DOTATATE-SSR2, DOTATOC-SSR2, DOTANOC-SSR2,3,5):**

**elevata accuratezza, sensibilità 92-97-96% rispettivamente; ricerca del primitivo, metodica pre-operatoria d'elezione, valutazione espressione recettori pre-trattamento**

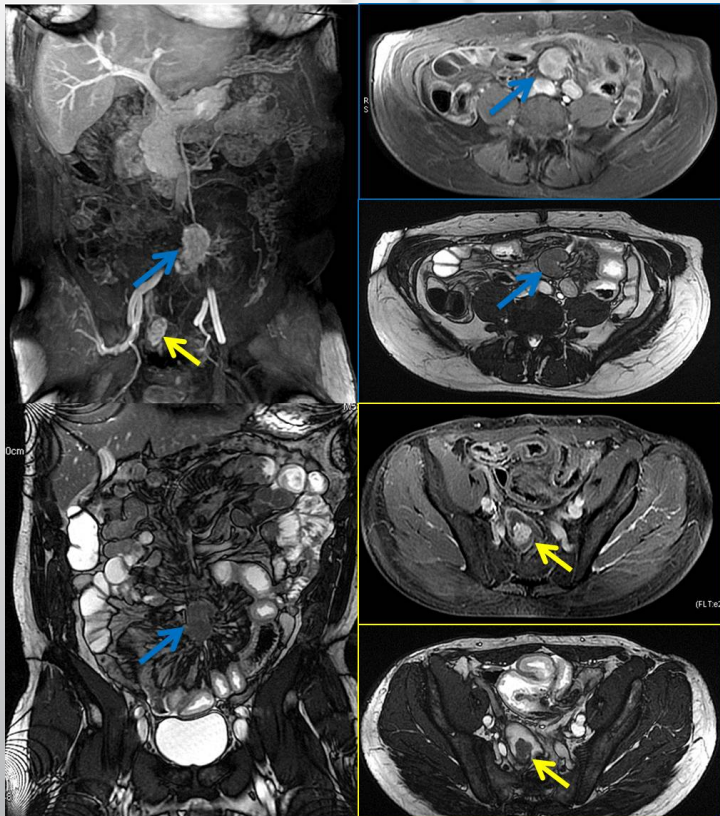
18-fluorodesossiglucosio PET/TC: utile per NEC (no SSR)

18F-DOPA, 123/131I-MIBG: scarsa utilità

# APPROFONDIMENTO



TC addome con mdc: NEN ileale + metastasi epatiche

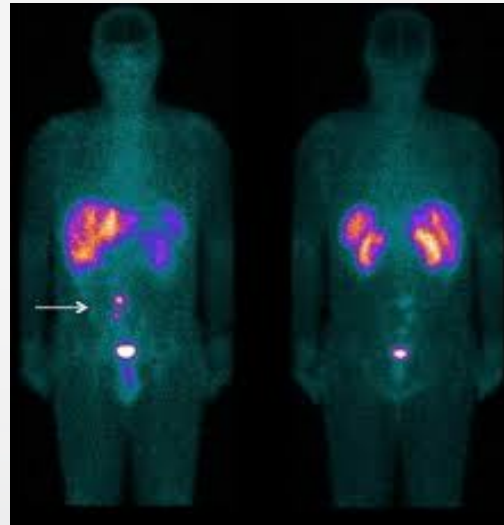


RM T1 e FIESTA pesate: NEN ileale con reazione desmoplastica

NEN ileale con complicanze: ileo meccanico da reazione desmoplastica con incarceramento AMS.

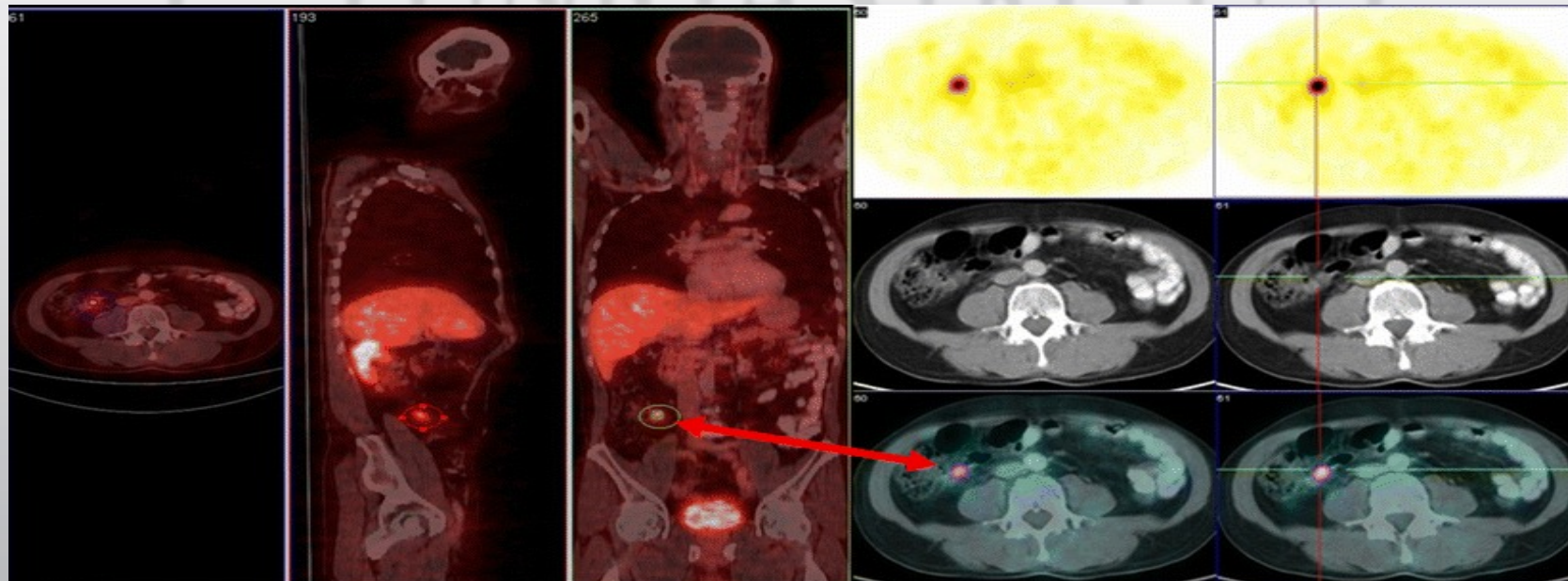


# APPROFONDIMENTO

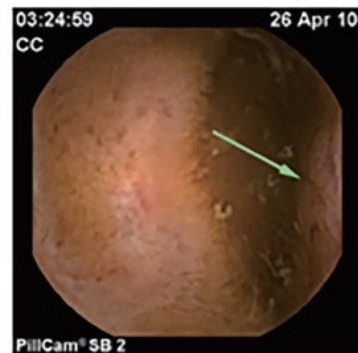
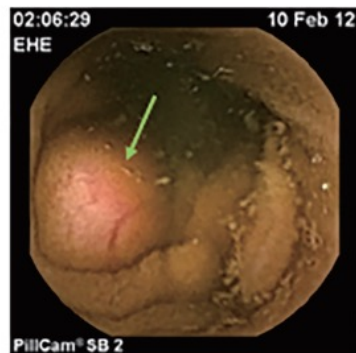


Octroskan: NEN ileale (prima e dopo terapia)

SSTR PET/TC: NEN ileale



# APPROFONDIMENTO



**NEN ileale, aspetto endoscopico**



## DIAGNOSI Il ruolo dei biomarkers

In assenza di sintomatologia:

### Famiglia delle cromogranine

tipo A più abbondante

specificità variabile tra 70 e 100; non specificità rispetto alla localizzazione NEN, livelli più alti per

Midgut NEN in particolare metastatici

Falsi positivi: IR, gastrite, farmaci, epatopatia, IBD

livelli fattore prognostico indipendente (estensione e attività biologica)

Non utile nel follow up se trattamento con analoghi della somatostatina.

## DIAGNOSI

### Il ruolo dei biomarkers

#### Enolasi neurone specifica (NSE)

più tipica delle NEN polmonari, feocromocitoma e ca midollare della tiroide; 30-50% anche NEN intestinali

utile nelle NEN scarsamente differenziate che non producono CgA  
correla con la dimensione tumorale  
meno specifica di CgA

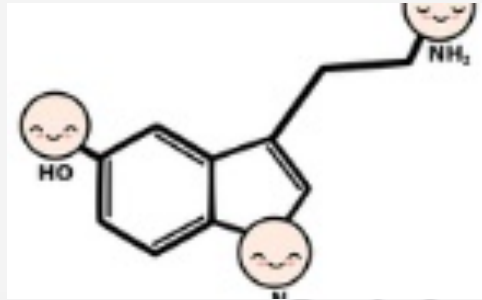
#### Polipeptide pancreatico (PP)

più tipico dei NEN in MEN-1

sensibilità 50-80%

poco specifico

Falsi positivi: diarrea, uso di lassativi, processi infiammatori intestinali e IRC



## DIAGNOSI Il ruolo dei biomarkers

### Serotonina

insieme a tachichinine, callicreina e prostaglandine responsabile della sindrome da carcinoide  
il più specifico per NEN del piccolo intestino

Escrezione urinaria 24 h acido 5-idrossi-indolacetico- 5-HIAA (prodotto terminale del metabolismo della serotonina): sensibilità e specificità 90-100%, in particolare se presente sindrome da carcinoide (e metastasi epatiche)

Falsi positivi : ingestione di cibi con triptofano/serotonina (da evitare nei 3 giorni precedenti);  
malattia di Whipple e celiachia.

## DIAGNOSI

### Il ruolo dei biomarkers

gastrina, insulina, polipeptide vasoattivo intestinale, glucagone, somatostatina, sostanza P, ACTH, GHRH.....

**NON HANNO UN RUOLO NEI NEN/NEC  
DELL'ILEO**

**E**

**VANNO RICERCATI SOLO IN PRESENZA DI SOSPETTO CLINICO!**





# APPROFONDIMENTO

## DIAGNOSI

### Istologica

#### G1-G2

**(Ki-67 index < 20; 2-20 figure mitotiche/10 HPF)**

Lesioni rotondeggianti, margini ben definiti, nella sottomucosa, eventualmente infiltranti i piani sottostanti, di colore rosso per l'abbondante vascolarizzazione, o giallo per l'alto contenuto lipidico

Pattern solido/trabecolare/cerebriforme/ghiandolare, cellule uniformi, con nuclei ovali «sale e pepe», cromaffini, citoplasma granulare

Non correlazione con localizzazione/produzione ormonale, tranne insulinomi (depositi amiloidi), NEN ampullari/duodenali (corpi psammomatosi); NEN ileali (nidi solidi/cerebriformi con nuclei a palizzata e citoplasma granulare eosinofilo)

#### G3

**(Ki-67 index > 20; > 20 figure mitotiche/10 HPF)**

Dedifferenziazione, nuclei irregolari, perdita dei granuli e della risposta all'immunoistochimica

**NB: non sempre dirimente su biopsia in corso di endoscopia!**

Irvin Modlin, Lancet Oncol, 2008

Gunter Klöppel, Endocrine-related cancer, 2011

Silvia Uccella, Endocrine pathology, 2018

# APPROFONDIMENTO

## DIAGNOSI

### Istologica-Immunoistochimica

Granuli secretori: alta reattività immunoistochimica

ricerca  
obbligatoria

MIB-1 (per Ki-67)

SINAPTOFISINA

CROMOGRANINA A

Ricerca a scopo  
terapeutico

← RECETTORI SOMATOSTATINA

MARKERS VASCOLARI

Solo in caso di  
sospetto clinico

← Altri markers neuroendocrini

Irvin Modlin, Lancet Oncol, 2008

Gunter Klöppel, Endocrine-related cancer, 2011

Silvia Uccella, Endocrine pathology, 2018

## TERAPIA-TUMORE PRIMITIVO Chirurgia (curativa/paliativa)



sempre nei tumori funzionanti (attenzione alla crisi da carcinoide-> SSA peri-procedurale!)

sempre nei non funzionanti

per noduli millimetrici-G1-non funzionanti possibile stretto follow up

Enterectomia + dissezione linfonodale + colectomia destra se coinvolta l'ultima ansa ileale, in  
laparotomia;

R0: 30-40%

M1: non controindicazione assoluta, in particolare se M epatiche

## TERAPIA- TUMORE PRIMITIVO Terapie sistemiche



### Analoghi della Somatostatina (SSA)

octreotide LAR/ lanreotide Autogel: trattamento NEN funzionanti (snd da carcinoide, glucagonoma, VIPoma); effetto anti-proliferativo (dose massima, trial PROMID e CLARINET)

Short acting octreotide : crisi da carcinoide

INF-alpha: con le stesse indicazioni degli SSA, seconda linea

### Chemioterapia (STZ/5-FU/DOX; Cap/TEM; Cap/Ox):

nessuna indicazione come adiuvante/neoadiuvante in G1-G2 se resecabili

indicazione molto dibattuta anche per NEN G3 se resecabili

Palliativa: G1-G2 M1 non suscettibili di chirurgia/non R0/recidiva post-chirurgica; G3 ad alto indice proliferativo

Target therapy molecolare (everolimus): in combinazione con SSA se funzionanti; ultima opzione terapeutica o seconda/terza linea se proseguimento durante trattamento con SSA o PRRT

## TERAPIA- TUMORE PRIMITIVO

Terapia con analoghi della somatostatina marcati con radioisotopi  
(PRRT)

Y90, Lu177, Y90/Lu177, MIBG131 (raro)

Molti criteri di esclusione

Necessaria elevata iper-espressione dei recettori della somatostatina

NEN G1-G2 diffusi/non chirurgici



(Radioterapia

NEN scarsamente radiosensibile, non indicazioni/non consenso)

## TERAPIA-METASTASI (epatiche)

Intento curativo o palliativo (accettabile anche se non R0)



Resezione (metastatectomia; epatectomia)

Ablazione (RFA, MWA, TAE, TACE, SIRT)

PRRT

Resezione+Ablazione

Trapianto (casi altamente selezionati)

Controindicazioni: coinvolgimento bilobare o RLV < 20%, malattia extra-epatica, insufficienza epatica, primitivo G3



terapia sistemica palliativa, se indicata tenendo conto dell'indolenza della neoplasia

## PROGNOSI

**Fattori prognostici: età, stadio di malattia, resezione completa, numero di metastasi, livelli di cromogranina A, Ki-67, funzionamento( snd da carcinoide a coinvolgimento cardiaco)**

**migliore rispetto a quella dell'adenocarcinoma**

**5-year overall survival 40- 85%; 10-year overall survival 40-60%;**

**5- e 10-year OS se trattamento curativo R0:**

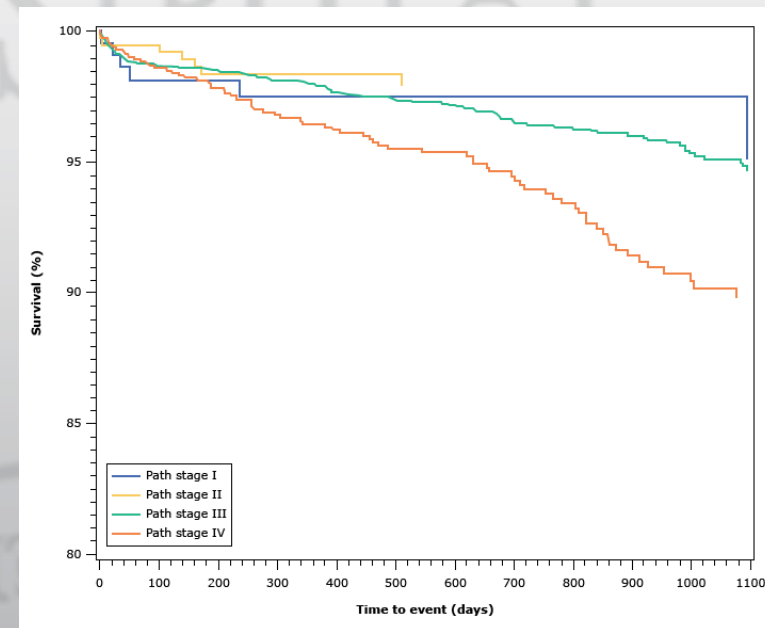
**100% in stadio I e II;**

**< 95% e 80% in stadio III;**

**70.5 e 29% se IV stadio**

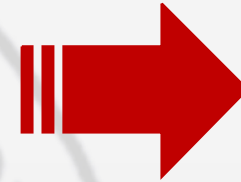
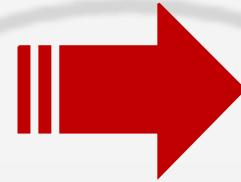
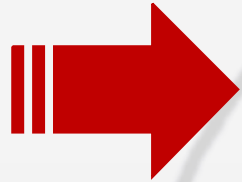
**(70-94% di ricorrenza**

**per metastasi epatiche)**



# APPROFONDIMENTO

## FOLLOW UP



**Imaging+CgA ogni 6-12 mesi per G1-G2**

**SRI 4-6 mesi dopo trattamento chirurgico; da ripetere**

**allungando i tempi anche fino a 24 mesi**

**Imaging ogni 3-6 mesi per G3**



## TORNANDO AL CASO

Nel frattempo, come sta il paziente?

**In ottime condizioni generali, nessun sintomo, valori di emoglobina nella norma**

**Eseguita valutazione oncologica c/o IOV: non indicazione ad ulteriore terapia, follow up a 6 mesi con esami bioumorali e PET/TC**



# CONCLUSIONI

**Importanza della visione dell'ultima ansa ileale in corso di colonscopia, in particolare se eseguita per sanguinamento digestivo**

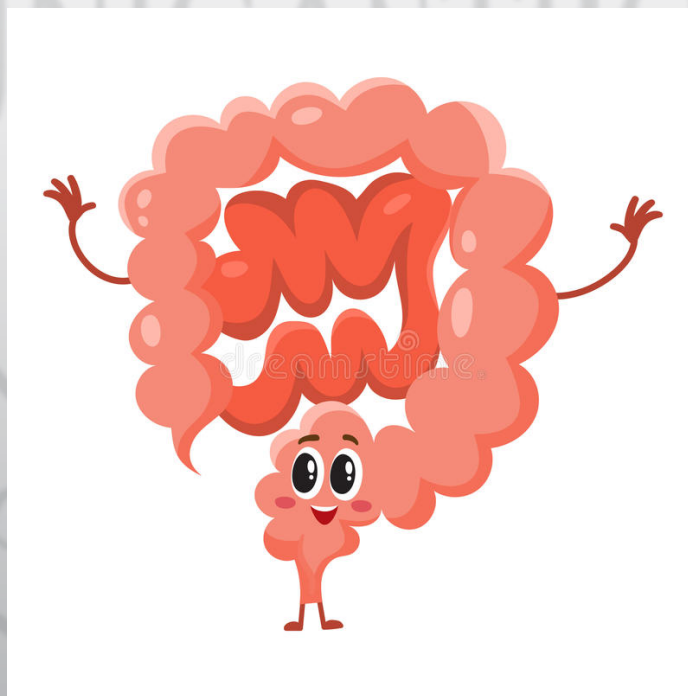
**NEN/NEC: tumori rari ma da considerare sempre nella diagnosi differenziale delle lesioni del piccolo intestino**

**Diagnosi basata sull'integrazione di più metodiche (SRI!)**

**Disponibilità di più opzioni terapeutiche**

**Buona prognosi!**

**GRAZIE  
PER  
L'ATTENZIONE**



## NEN/NEC DEL DUODENO & DIGIUNO molto diversi dai NEN/NEC ileali!!

più simili a NE gastrici/pancreatici ☐ FOREGUT!

più rari di quelli ileali

più spesso funzionanti, più spesso associati a sindromi ereditarie

5 tipologie principali:

producenti gastrina (+/- sindrome Zollinger-Ellison)

producenti somatostatina (+/- associazione con neurofibromatosi-1,  
+/- sintomi)

producenti serotonina e calcitonina (non funzionanti, sindrome da  
carcinoide rara!)

paragangliomi gangliocitici

NEC

minor poter metastatizzante (5-10%)

prognosi peggiore