

V Corso Aggiornamento Ame in Endocrinologia Clinica



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA



Santa Maria
della Misericordia
di Udine

**SOC di Endocrinologia e
Malattie del Metabolismo**

Direttore Dr. Franco Grimaldi



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
SCUOLA di FORMAZIONE



CORSO DI AGGIORNAMENTO AME IN ENDOCRINOLOGIA CLINICA
Agrigento, 20-22 marzo 2014

CASO
CLINICO



Gianluca, 44 anni

Da Gennaio 2012 comparsa di:

- ◆ **dispepsia**
- ◆ **epigastralgia**
- ◆ **pirosi retrosternale**
- ◆ **flushing al volto dopo assunzione di minima quantità di alcool**

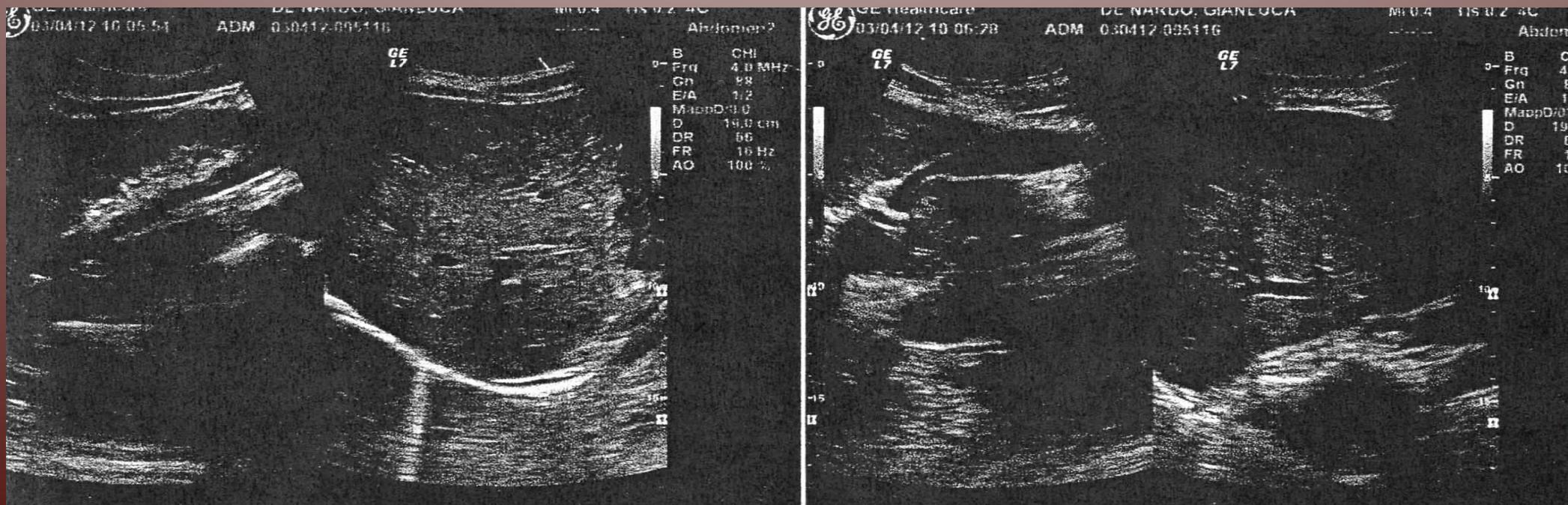
Non familiarità per ca gastrico, ma padre con epatocarcinoma

In anamnesi patologica remota: nds

In anamnesi farmacologica: no terapie in atto

Ecografia addome 3-4-2012

fegato di forma, dimensioni ed ecostruttura regolari, a margini netti, senza lesioni focali.



Esame eseguito presso altro centro Gastroenterologia e Anatomia Patologica di Palmanova

11/07/2012

EGDS: Esofago pervio, indenne. A livello del corpo gastrico si presentano 3 pliche congeste con erosione lineare alla loro sommità di circa 3-4 cm. Subito a monte è presente distorsione del disegno plicale con pliche congeste convergenti in ulcerazione centrale di circa 10 mm. (Si eseguono prelievi bioptici)

Diagnosi: Ulcera gastrica del corpo ed erosioni in corso di definizione istologica. Esofagite.

PICCOLA BIOPSIA (antro, corpo, cardias):

Si osservano, soprattutto in profondità a ridosso della muscolaris mucosae, piccoli focolai di **proliferazione neoplastica epiteliale ad architettura prevalentemente alveolo-insulare**, ad elementi di taglia media moderatamente atipici, senza mitosi in numero significativo, che **esprimono diffusamente le citocheratine AE1/AE3, CD56, la cromogranina e la sinaptofisina.**

Il quadro istopatologico e quello immunohistochimico possono accordarsi con la diagnosi di **neoplasia neuroendocrina ben differenziata.**

13/07/2012

ESAMI bioumorali nella norma tranne:

AST 64 U/L (5-34)

Bilirubina tot. 0.99 mg/dL (0.20-1.00)

ALT 94 U/L (7-57)

Eritrociti 4.59 < 10⁶/uL (4.60-6.20)

Emoglobina 13.9 < g/dL (14-18)

Fra i DOSAGGI ORMONALI, eseguiva:

TSH 1.66 mUI/L (0.35-4.94)

FT4 1.15 ng/dL (0.70-1.48)

Anticorpi anti-tiroide: negativi

Cortisolo (8:00 a.m.) 16.1 µg/dL (5.0-25.0)

24/07/2012

Visita Endocrinologica:

“ Sospetto carcinoma gastrico tipo 1”

**Si programma Day Hospital per approfondimento
diagnostico-terapeutico**



- **Altre ipotesi diagnostiche?**
- **Quali esami richiedere?**

TUMORI ENDOCRINI DELLO STOMACO

Nomenclatura	Caratteristiche	Ipergastrinemia	Comportamento
Tumore associato a Gastrite cronica atrofica (GCA) (TIPO I)	Generalmente piccoli (<1 cm) e multipli; spesso polipoidi	Presente	Lenta crescita, molto raramente metastasi locali e/o a distanza
Associato a Sindrome di Zollinger-Ellison/ MEN 1 (TIPO II)	Generalmente piccoli (<1 cm) e multipli	Presente	Crescita lenta, possono metastatizzare con maggiore frequenza del TIPO I
Tumori sporadici (TIPO III)	Solitario, spesso grande (>1 cm)	Assente	Crescita aggressiva, metastasi frequenti ai linfonodi ed al fegato
Carcinoma neuroendocrino (TIPO IV)	Solitario, spesso grande (>1 cm)	Assente	Crescita aggressiva, metastasi frequenti ai linfonodi ed al fegato

TUMORI ENDOCRINI DELLO STOMACO TIPO I

**ASSOCIATI SEMPRE A GASTRITE
CRONICA ATROFICA DI TIPO A**

**ASSOCIATI FREQUENTEMENTE A
PATOLOGIA AUTOIMMUNE:**

- ANEMIA PERNICIOSA
- TIROIDITE AUTOIMMUNE
- ALTRO

- **FEMMINE : MASCHI = 2-3 : 1**
- **Dal 68% all' 83% dei carcinoidi gastrici**
- **Eta' media → quinta decade di vita (range 15-88 anni)**
- **Metastasi linfonodali nel 3-8% dei casi**
- **Metastasi a distanza nel 2% dei casi**

TUMORI ENDOCRINI DELLO STOMACO

MANIFESTAZIONI CLINICHE

ASINTOMATICI → Riscontro accidentale durante una EGDS

TIPO I

Gonfiore addominale
Ipotiroidismo
Diabete
Anemia perniziosa

TIPO II

Sintomatologia simil-ulcerosa
Dolore addominale
Diarrea -Vomito

TIPO III

Sintomatologia simil-ulcerosa
Dolore addominale - Diarrea - Vomito
Anemia - Emorragia digestiva
Ostruzione gastrica intermittente
Sindrome da carcinoide atipica (30 – 50)% dei pazienti

TUMORI ENDOCRINI DELLO STOMACO

DIAGNOSI BIOUMORALE



GASTRINA

TIPO I

**IPERGASTRINEMIA
con ipocloridria**

**TEST ALLA SECRETINA
NEGATIVO**

TIPO II

**IPERGASTRINEMIA con
ipercloridria**

**TEST ALLA
SECRETINA
POSITIVO**

TIPO III

NELLA NORMA

NANETS Treatment Guidelines

Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas

TABLE 1. Subtypes of NETs of the Stomach

	Hypergastrinemia	Gastric Acid Secretion	Typical Size, cm	No. Tumors	Clinical Features
Type 1 (in setting of chronic atrophic gastritis type A)	Yes (as a result of achlorhydria)	Low	<1	Multifocal	Rarely invasive; endoscopic removal often adequate
Type 2 (in setting of ZES)	Yes (as a result of ectopic gastrin secretion)	High	<1	Multifocal	Rarely invasive; may respond to somatostatin analogs
Type 3 (sporadic)	No	Normal	>1	Solitary	Frequently invasive and metastatic

Table 1. Summary of the main characteristics of g-NENs

	Type 1	Type 2	Type 3
Proportion among g-NENs, %	70–80	5–6	14–25
Tumor characteristics	often small (<1–2 cm), multiple in 65% of cases, polypoid in 78% of cases	often small (<1–2 cm) and multiple, polypoid	unique, often large (>2 cm) polypoid and ulcerated
Associated conditions	chronic atrophic gastritis	gastrinoma/MEN1	none
Pathology	often NET G1	NET G1-G2	NEC G3
Serum gastrin levels	↑	↑	normal
Gastric pH	↑↑	↓↓	normal
Metastases, %	2–5	10–30	50–100
Tumor-related deaths, %	0	<10	25–30

NANETS Treatment Guidelines

Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas

TABLE 1. Subtypes of NETs of the Stomach

	Hypergastrinemia	Gastric Acid Secretion	Typical Size, cm	No. Tumors	Clinical Features
Type 1 (in setting of chronic atrophic gastritis type A)	Yes (as a result of achlorhydria)	Low	<1	Multifocal	Rarely invasive; endoscopic removal often adequate
Type 2 (in setting of ZES)	Yes (as a result of ectopic gastrin secretion)	High	<1	Multifocal	Rarely invasive; may respond to somatostatin analogs
Type 3 (sporadic)	No	Normal	>1	Solitary	Frequently invasive and metastatic

Table 1. Summary of the main characteristics of g-NENs

	Type 1	Type 2	Type 3
Proportion among g-NENs, %	70–80	5–6	14–25
Tumor characteristics	often small (<1–2 cm), multiple in 65% of cases, polypoid in 78% of cases	often small (<1–2 cm) and multiple, polypoid	unique, often large (>2 cm) polypoid and ulcerated
Associated conditions	chronic atrophic gastritis	gastrinoma/MEN1	none
Pathology	often NET G1	NET G1-G2	NEC G3
Serum gastrin levels	↑	↑	normal
Gastric pH	↑↑	↓↓	normal
Metastases, %	2–5	10–30	50–100
Tumor-related deaths, %	0	<10	25–30

02/08/2012

ESAMI EMATOCHIMICI (in particolare)

Gamma GT **696** UI/I (8-61)

ALT **96** U/L (5-40)

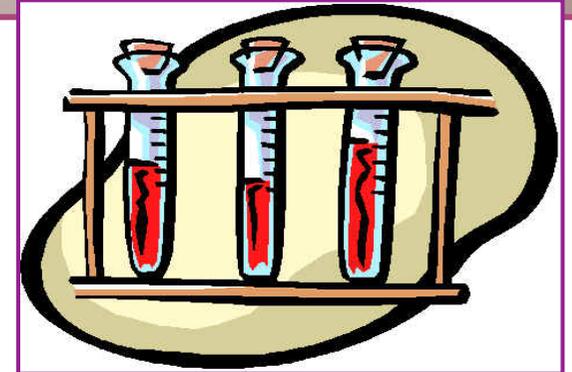
Fosfatasi alcalina **350** UI/I (40-129)

Cromogranina A **2363** UI/I (2-18)

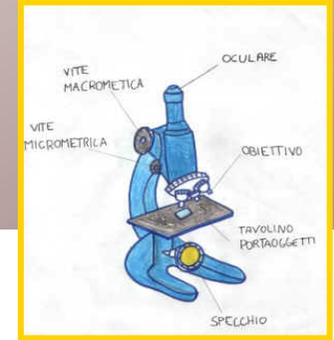
Gastrina 14 pg/ml (13-115)

Anticorpi anti-parete gastrica (PCA): negativi

Acido 5-idrossindolacetico/die (urine) **1490.4** uMol/24h (11-37)



17/08/2012



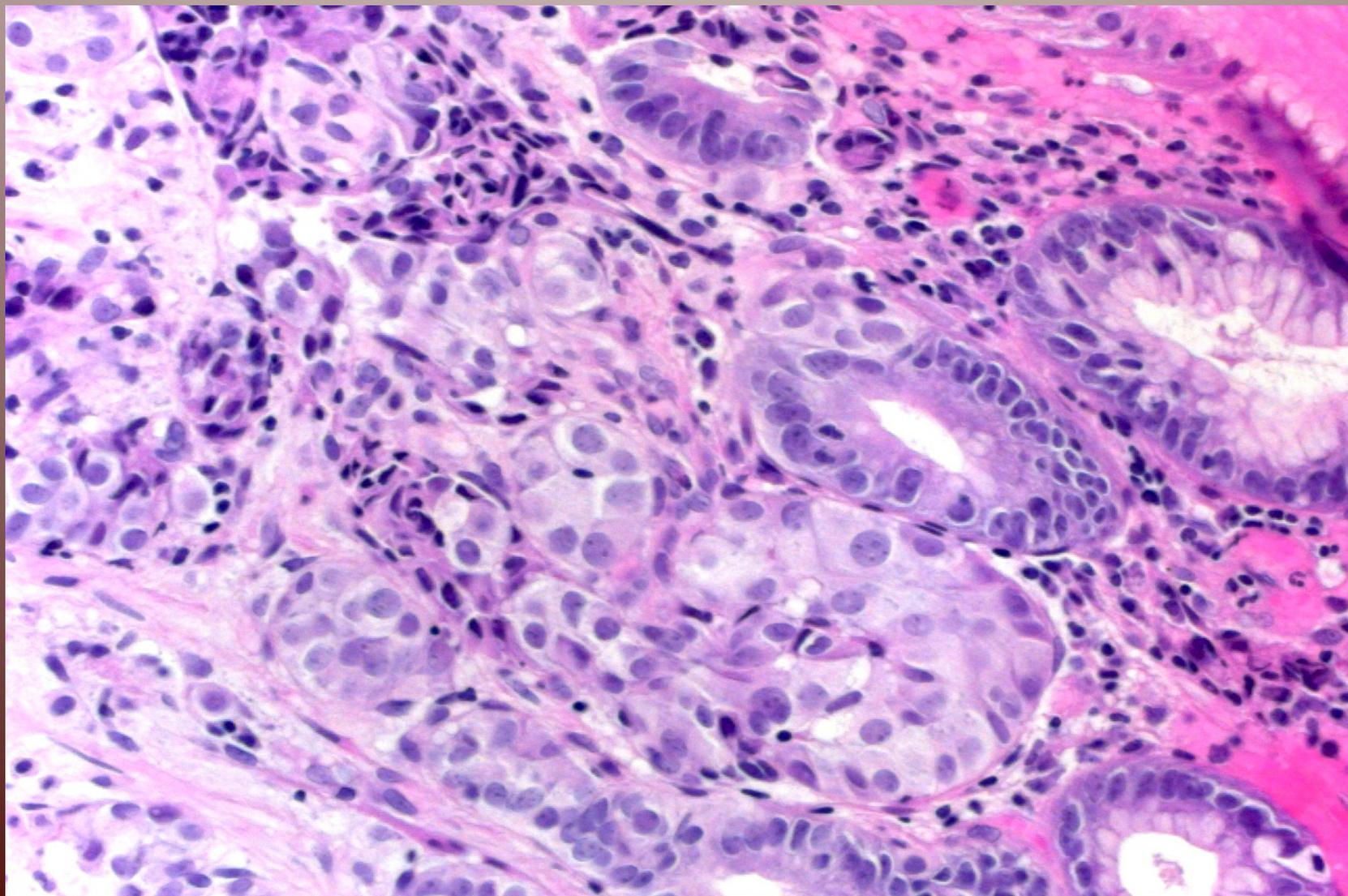
Revisione preparati istologici (allestiti c/o Anatomia Patologica Ospedale di Palmanova) per ricerca sottotipi SS2, SS5 della somatostatina e valutazione dell'indice proliferativo ki67/MIBI-1.

Descrizione microscopica:

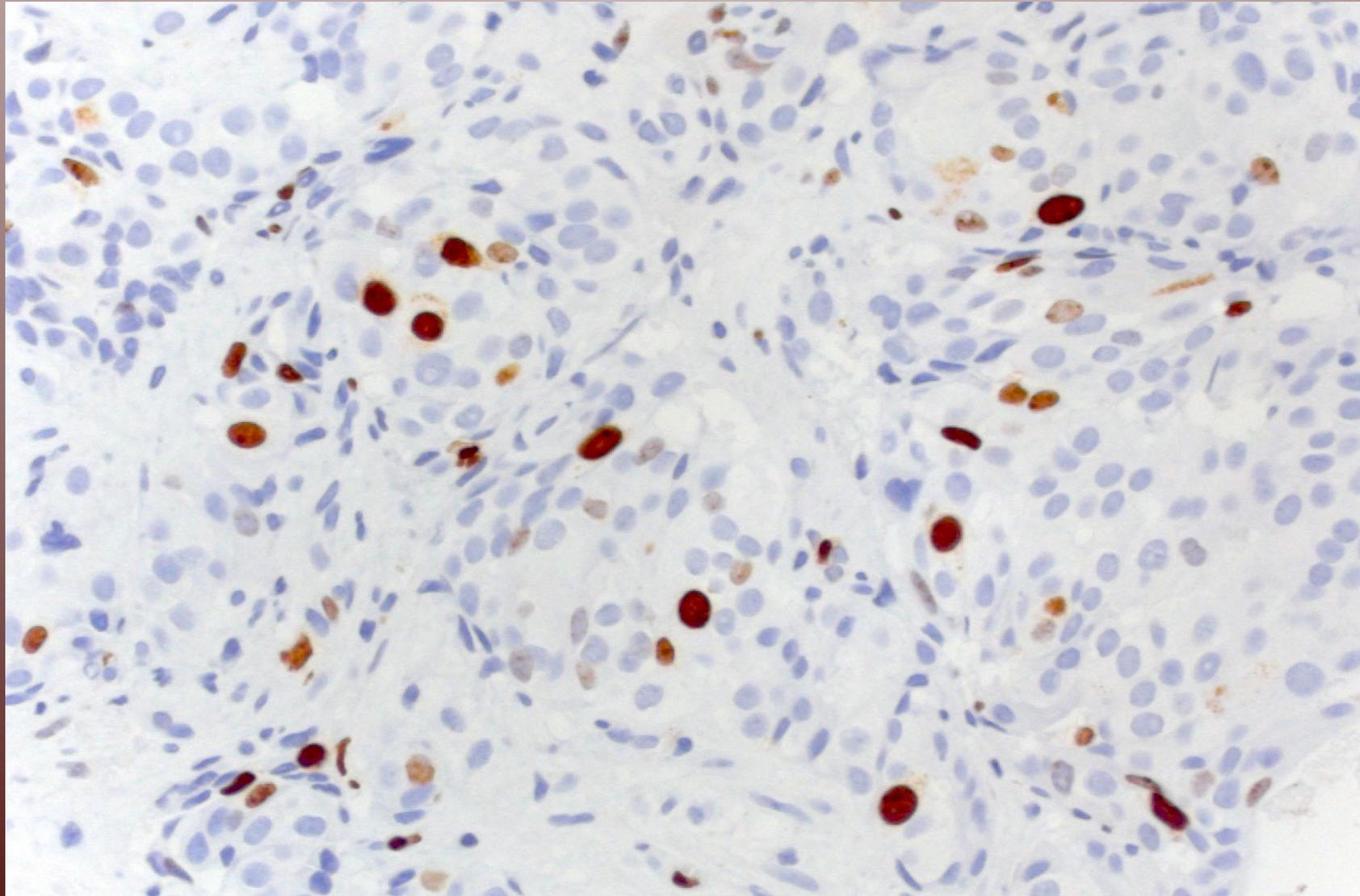
Il materiale in esame è costituito da frustoli di mucosa gastrica con corredo ghiandolare di tipo corpo-fundico con presenza solo in un unico minimo punto di alcuni isolotti di elementi epiteliali atipici a configurazione organoide-insulare di tipo neuroendocrino (reperito minimo).

- **Frazione cellulare proliferante (Mib-1/Ki67):8%** (indagine eseguita su di un unico campo)
- **Recettori somatostatina SST2a: positivi**
- **Recettori somatostatina SST3: negativi**
- **Recettori somatostatina SStT5: negativi**

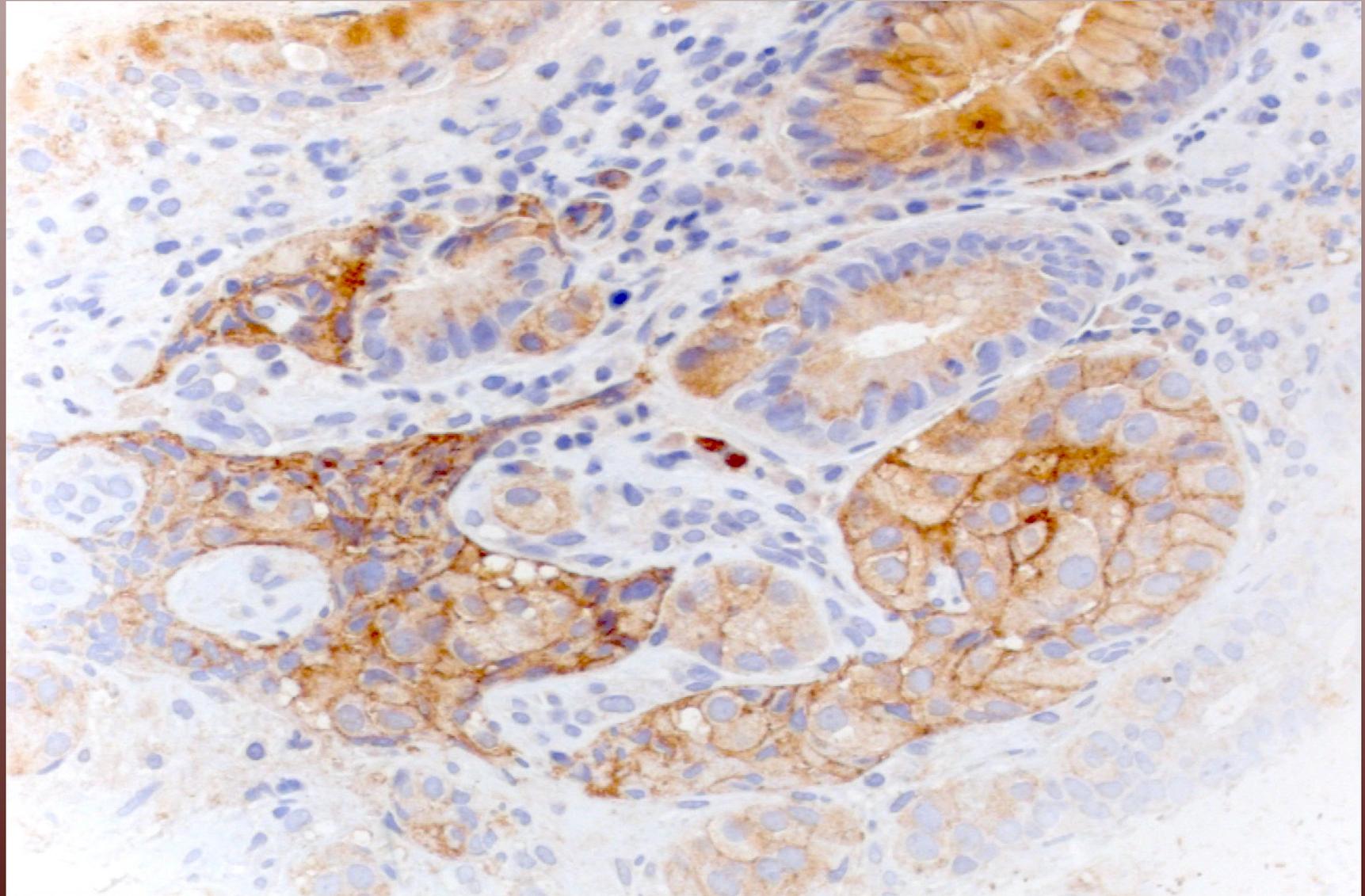
E&E



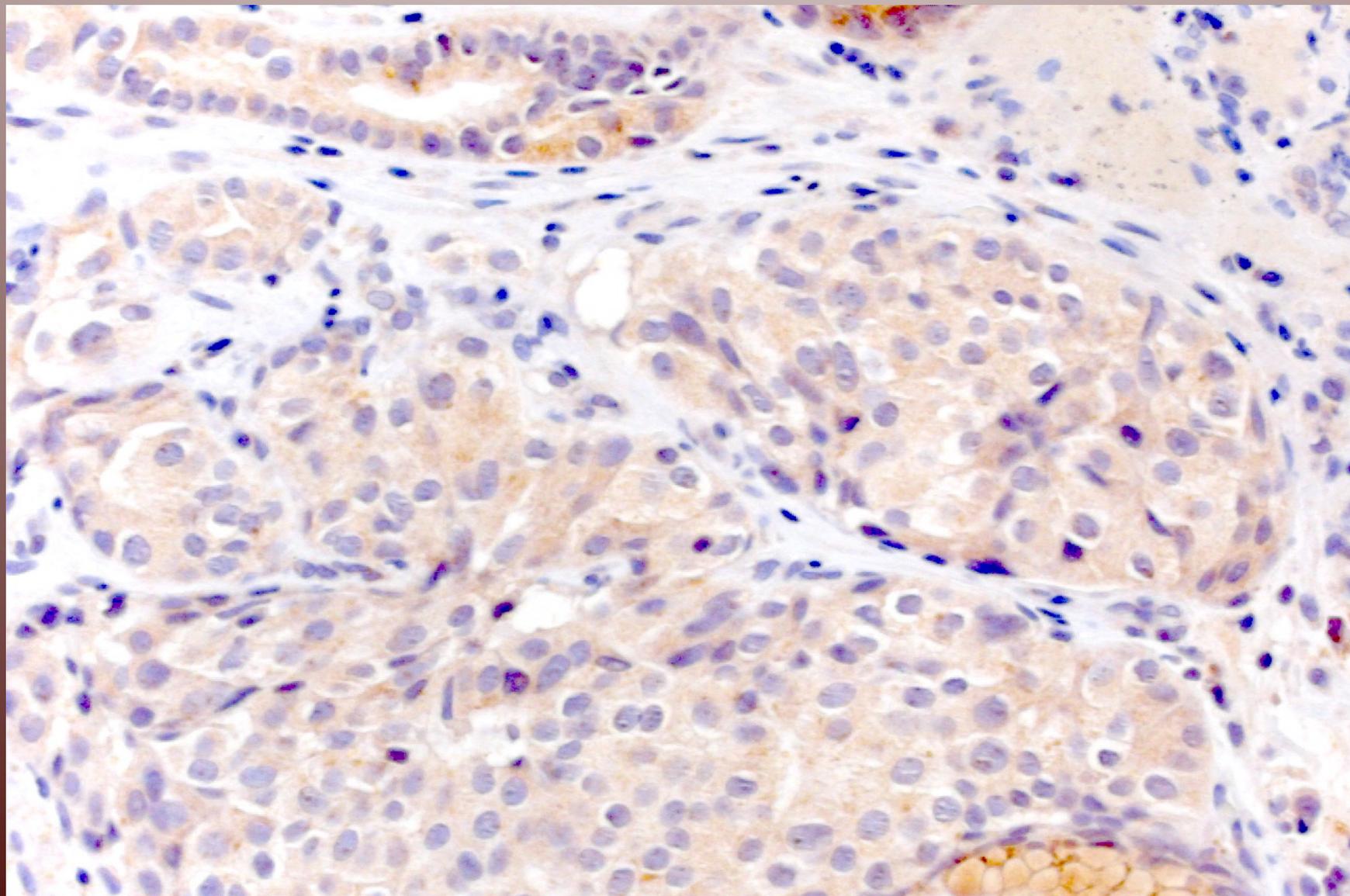
Frazione cellulare proliferante (Mib-1/Ki67):8%



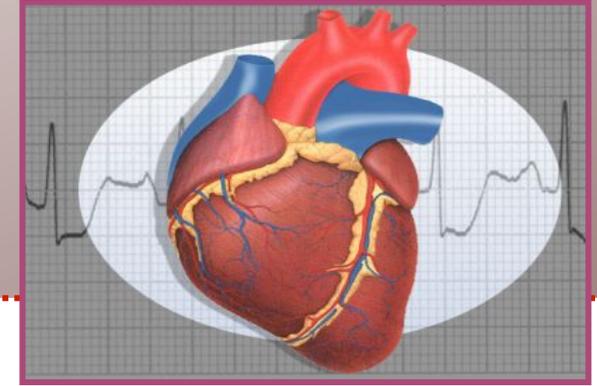
Recettori somatostatina SST2a: positivi



Recettori somatostatina SST3: negativi



21/08/2012



ESAME ECOCARDIOGRAFICO TRANSTORACICO

- Ventricolo sinistro con spessori parietali e dimensioni normali, non evidenti deficit di cinetica segmentaria.
- Funzione sistolica globale ai limiti inferiori della norma.
- Moderata dilatazione dell'atrio sinistro.
- Ectasia del bulbo aortico.
- Apparati valvolari morfologicamente normali.
- Insufficienza mitralica di grado lieve.
- Pressione sistolica polmonare stimabile 21 mmHg.



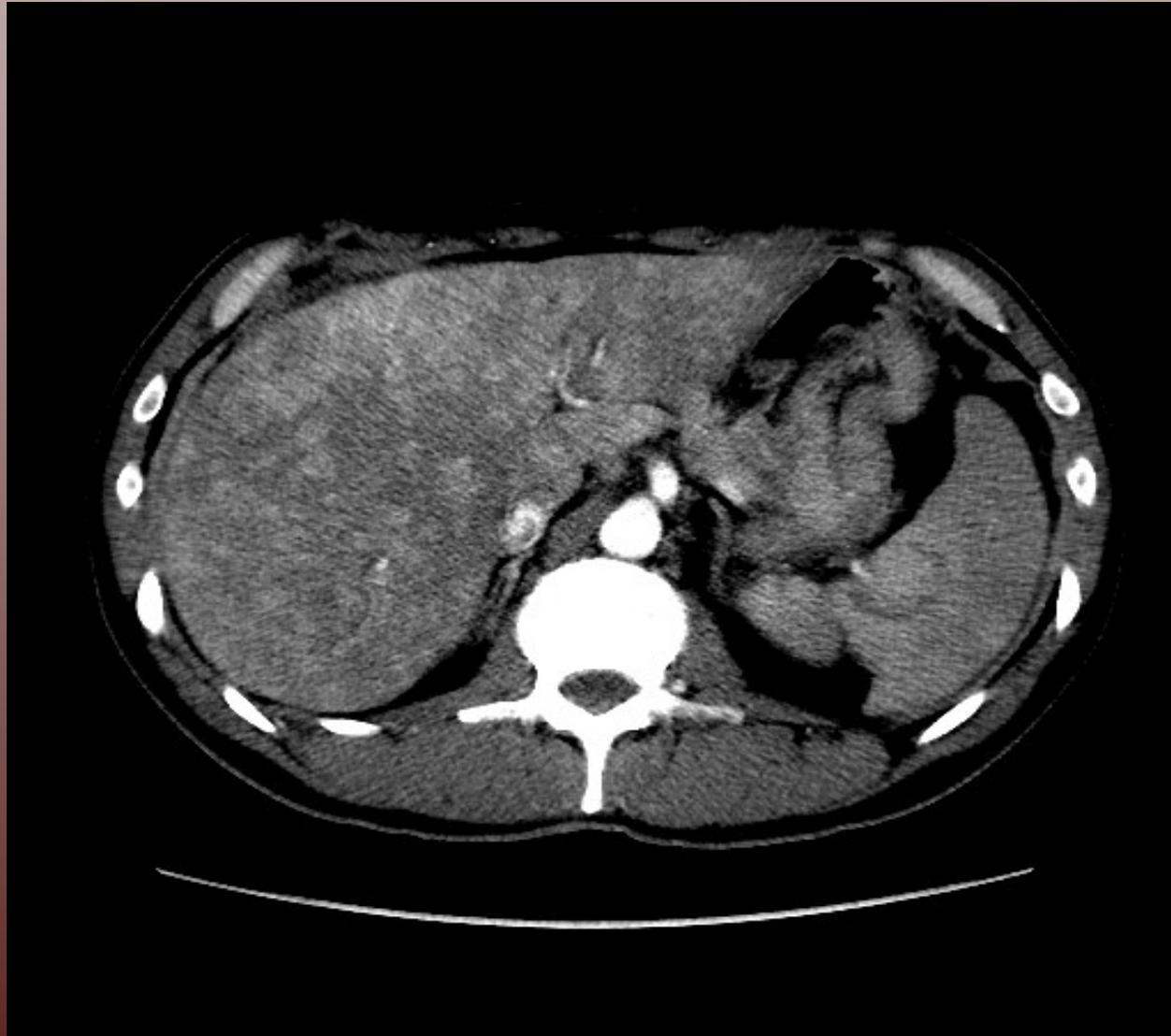
TC COLLO-TORACE-ADDOME COMPLETO (con mdc) 17-08-2012

In ambito toracico non evidenti alterazioni sospette della densità polmonare bilateralmente; si segnala la presenza di **due millimetriche nodularità subpleuriche** scarsamente caratterizzabili per le esigue dimensioni (3 e 4 mm) al lobo superiore e inferiore sinistro, di **non sicuro significato patologico**. Non versamento pleurico nè pericardico. Non evidenti linfadenomegalie ilo-mediastiniche nè ascellari bilateralmente.

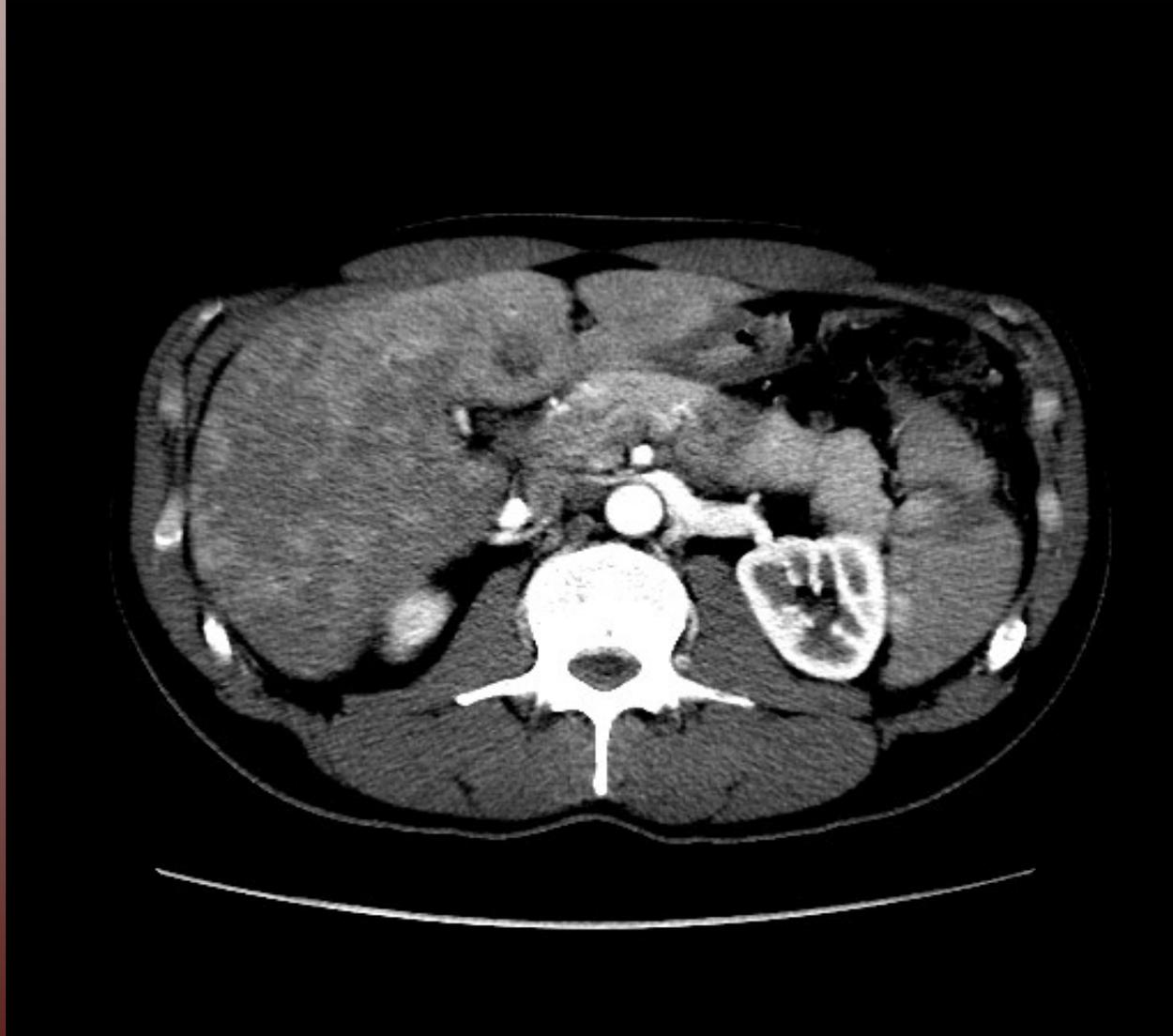
Fegato di dimensioni aumentate, diffusamente disomogeneo per la presenza di **multiple focalità ipervascolari distribuite ad entrambi i lobi, in gran parte confluenti, alcune con componente ipodensa a limiti sfumati** (la maggiore di 15 mm al lobo sinistro), sospette per localizzazioni sostitutive a partenza dal carcinoma gastrico riferito in anamnesi.

Formazione ovalare disomogenea linfonodale di 18x14 mm si riconosce a livello della piccola curvatura gastrica. Presenza di **ispessimento del fondo gastrico** con sfumato enhancement in fase arteriosa, **sospetto per il noto processo produttivo.**

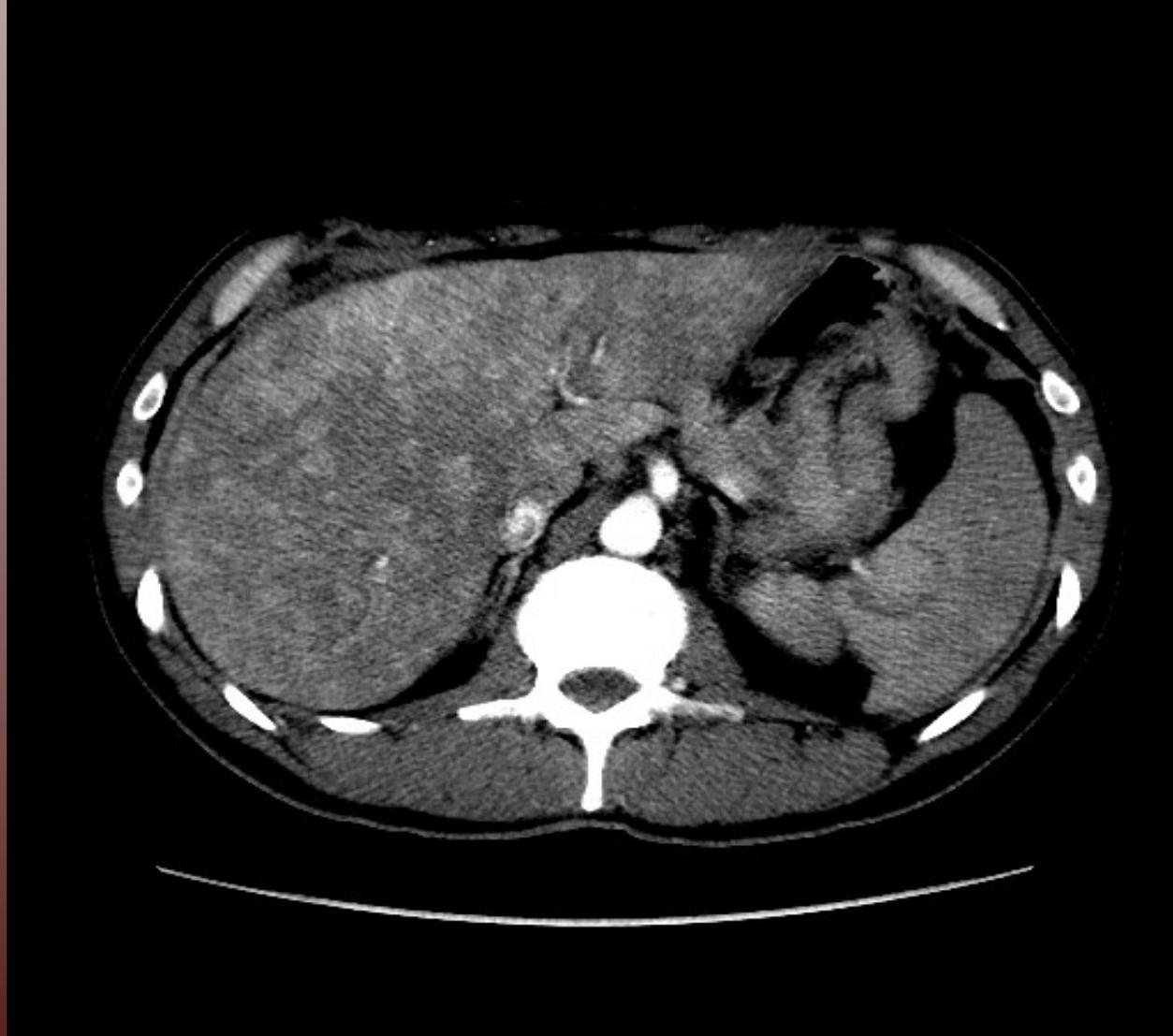
Tc addome: lesioni iperdense epatiche in arteriosa
(17 agosto 2012)



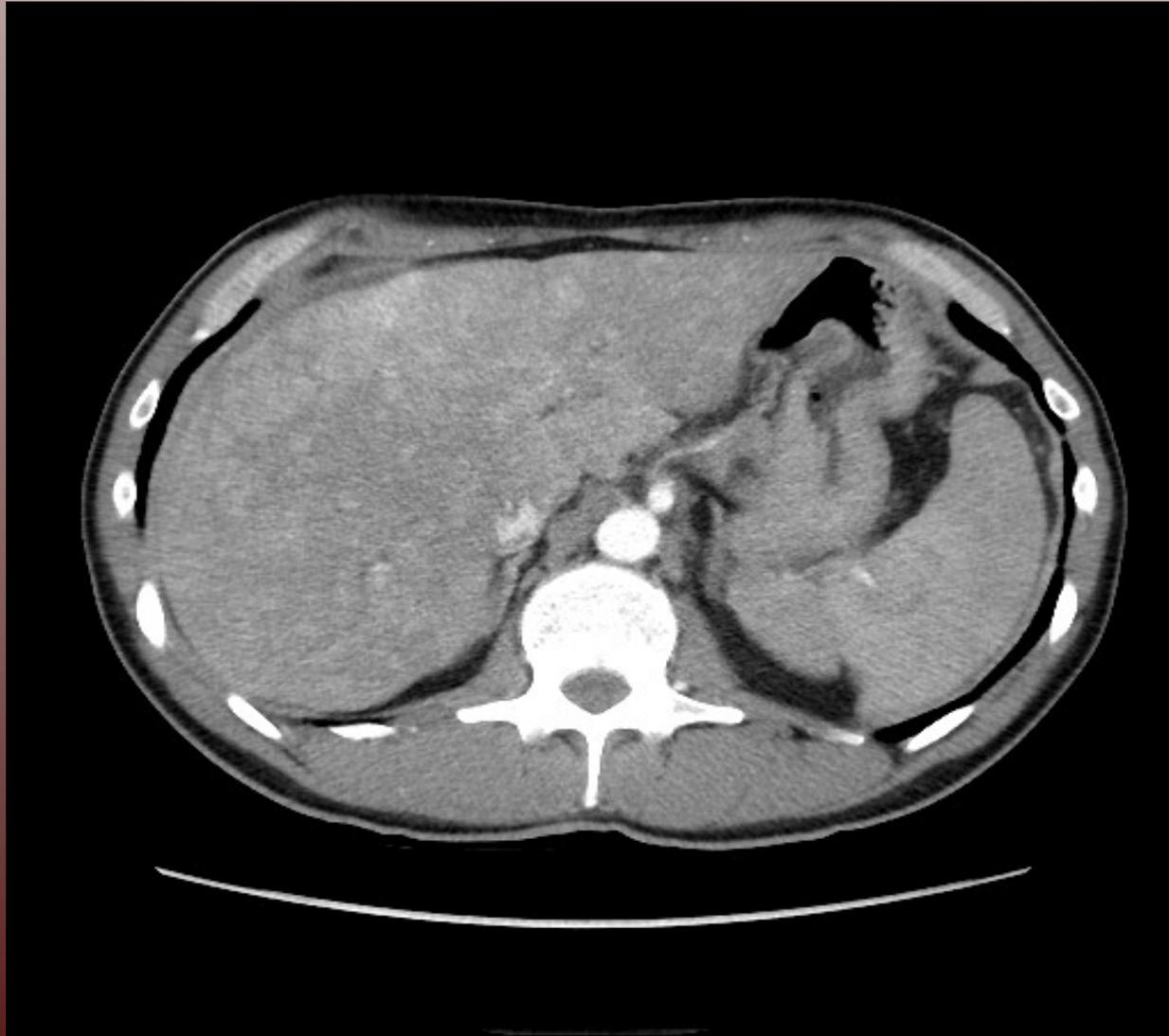
Tac addome: lesioni ipodense epatiche in portale (17 agosto 2012)



Tc adome: lesione sfumatamente ipervascolare al fondo gastrico (17 agosto 2012)



Tac addome: formazione linfonodale mal definita
alla piccola curvatura gastrica (17 agosto 2012)



21/08/2012

SCINTIGRAFIA OSSEA (Radiofarmaco HDP-Tc99m)

L'indagine scintigrafica estesa all'intero scheletro non ha evidenziato focolai di patologico accumulo del radiofarmaco significativi per localizzazioni ripetitive a livello osseo. Modeste note artrosiche diffuse in corrispondenza delle spalle, delle articolazioni sterno-claveari, nonché dei tarsi.

27/08/2012

SCINTIGRAFIA TOTALE CORPOREA *con 3 mCi di In-111-Octreotide*

Dopo 24 e 48 ore dalla somministrazione di 3 mCi di In-111-Octreotide sono state assunte immagini scintigrafiche total body, planare e SPECT/TC della regione addominale, che hanno rilevato un modesto accumulo dell'indicatore positivo solo in alcune delle numerose aree di sovvertimento strutturale diffuse nel parenchima epatico.

Non rilievi a livello gastrico.

In relazione alla modesta captazione dell'In-111-octreotide a livello epatico compatibile con scarsa presenza di recettori per la somatostatina, a completamento diagnostico e a giudizio clinico, potrebbe essere utile eseguire PET/TC.

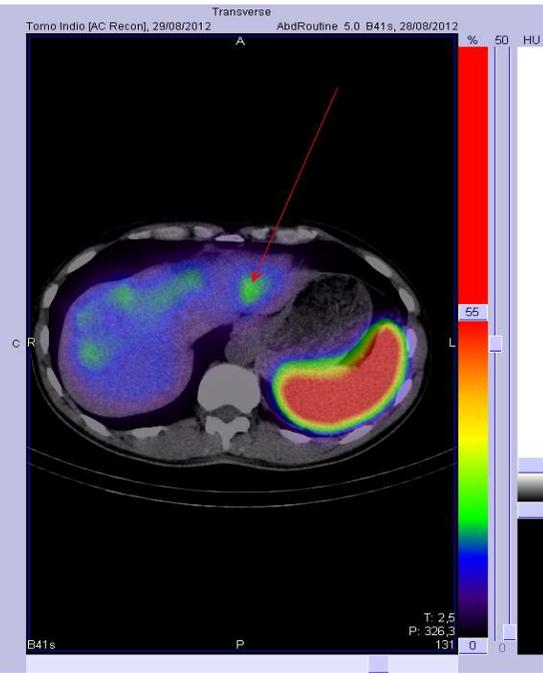
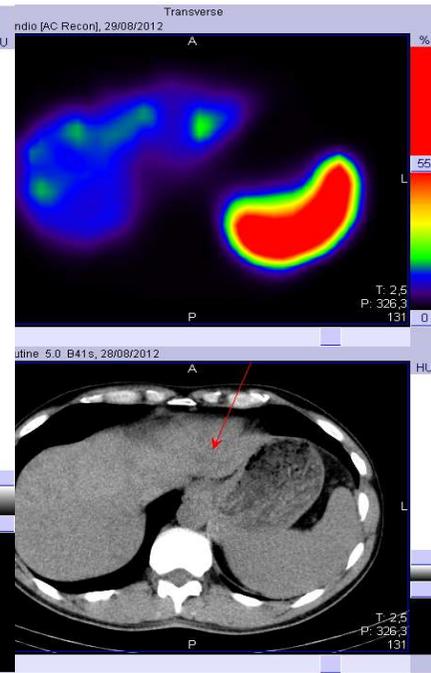
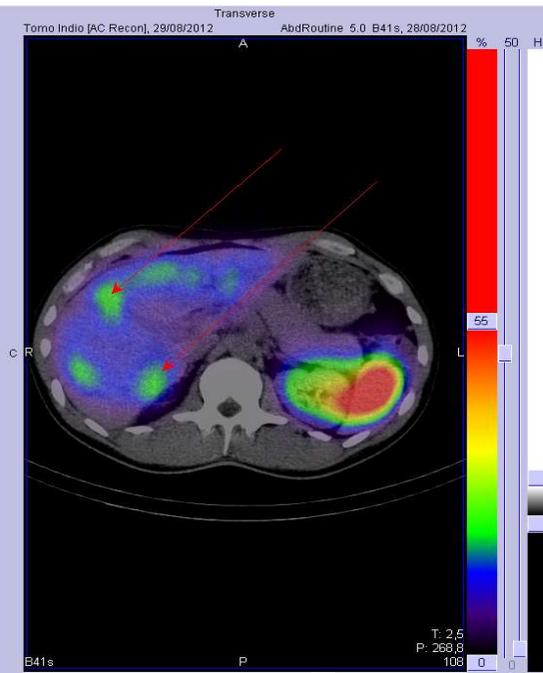
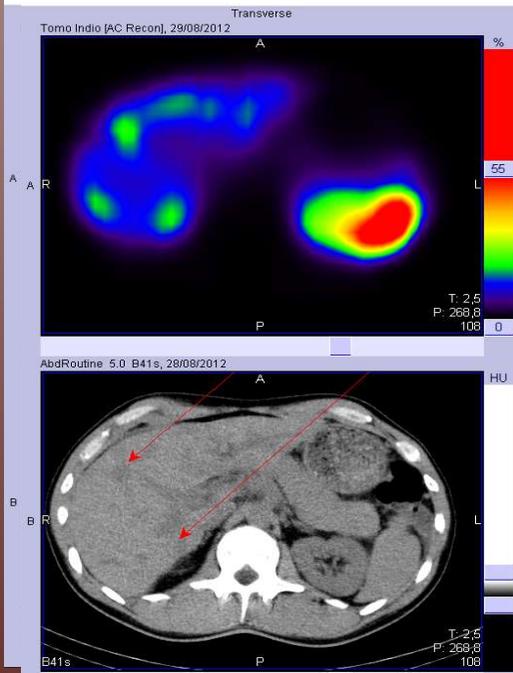
Octreoscan

Patient Name: [REDACTED] Patient ID: 2535547
Study Name: [REDACTED] Study Date: 28/08/2012

DOB: 09/10/1969

Name: [REDACTED] Patient ID: 2535547
Study Date: 28/08/2012

DOB: 09/10/1969

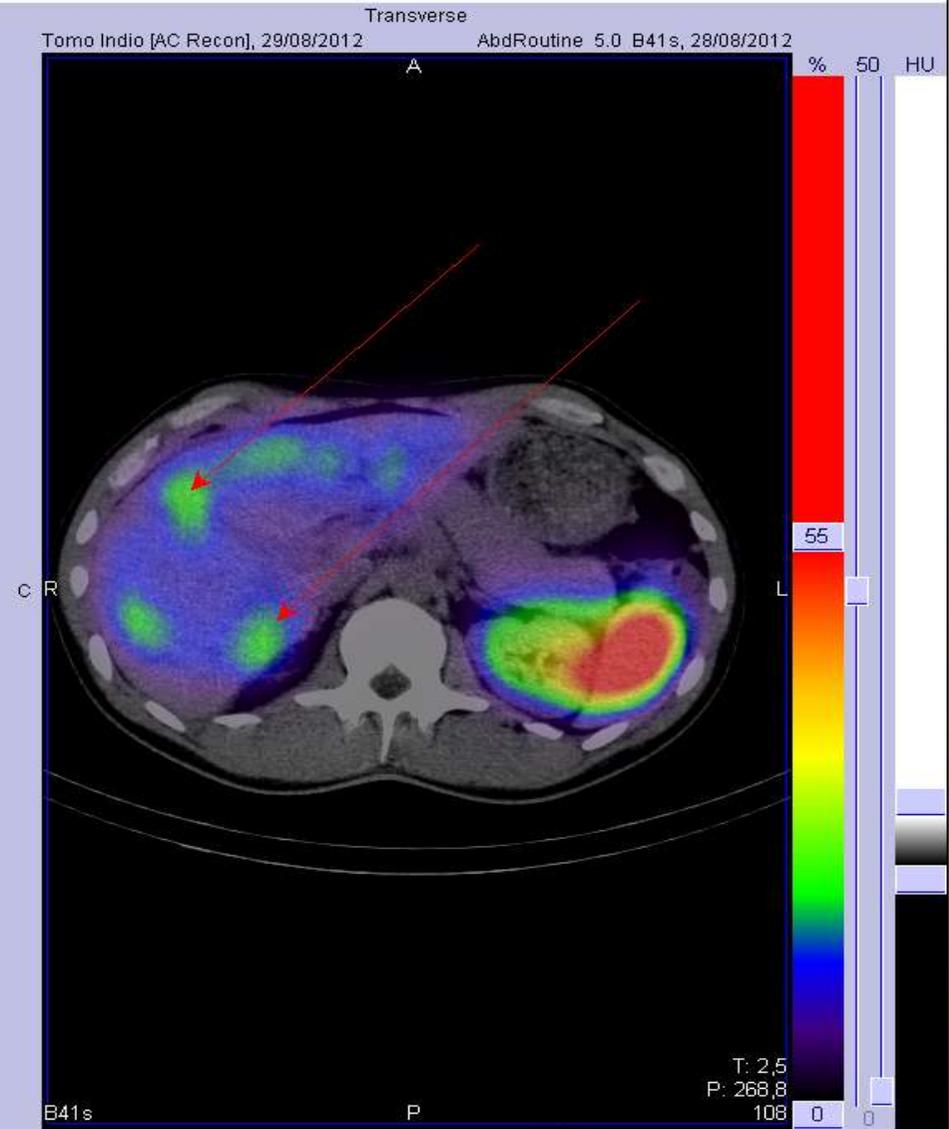
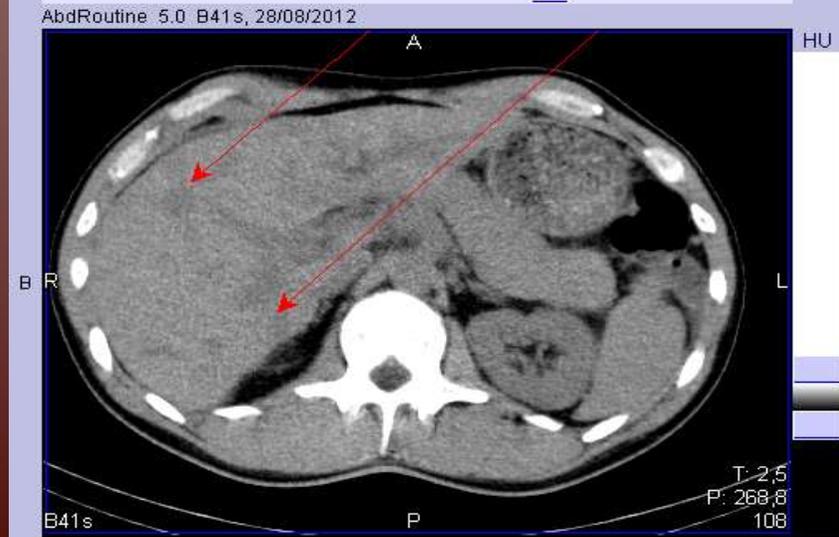
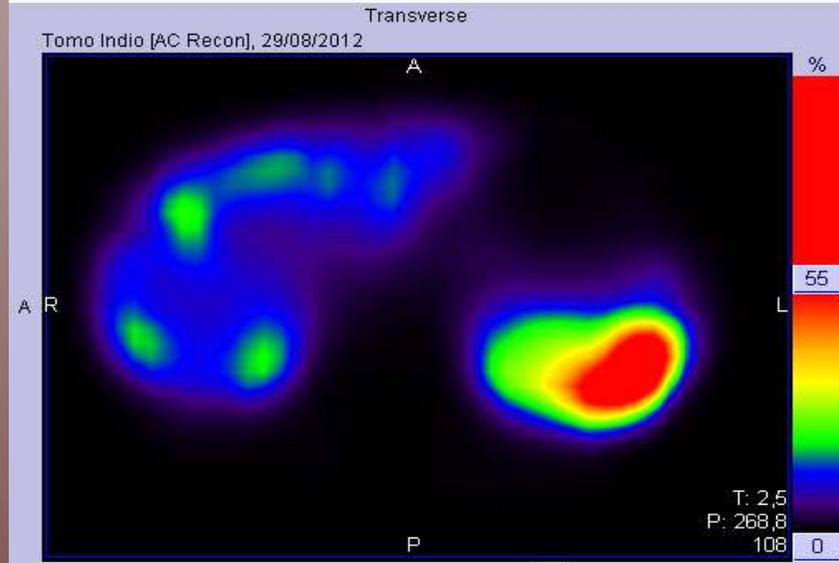


Octreoscan

Patient Name: [REDACTED]
Study Name:

Patient ID: 2535547
Study Date: 28/08/2012

DOB: 09/10/1969

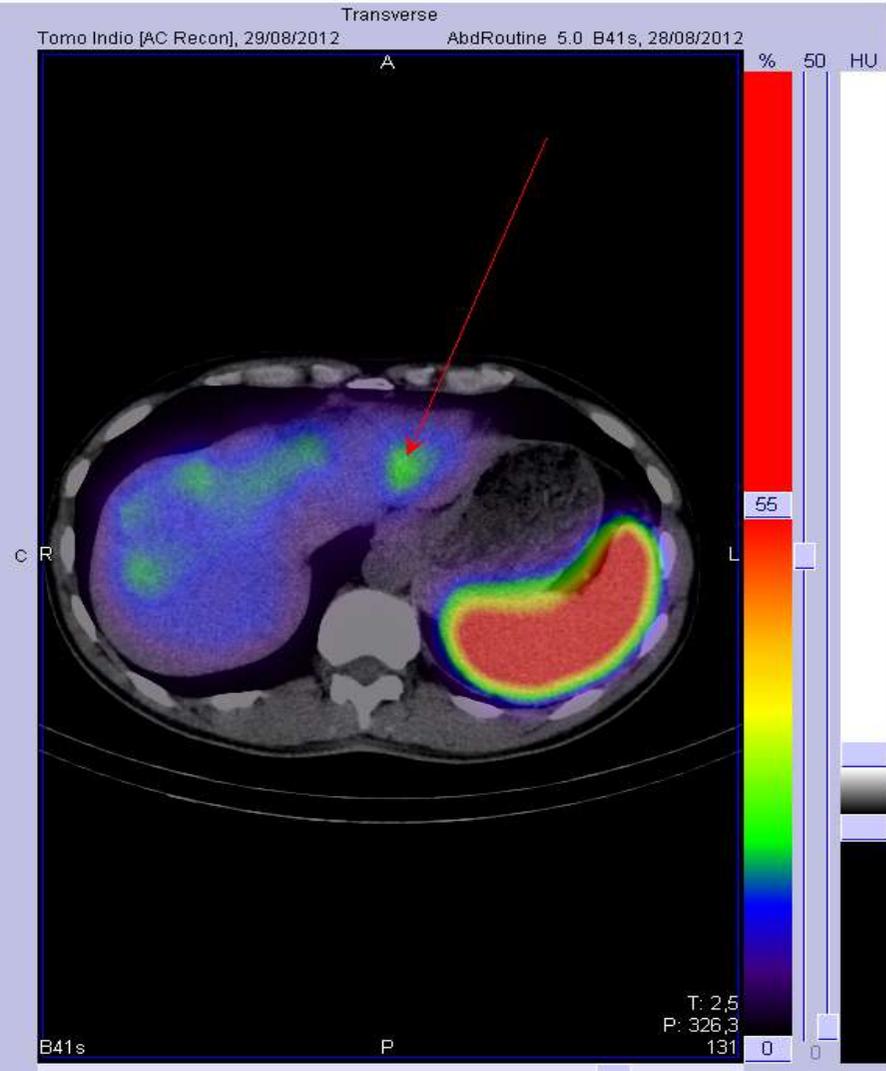
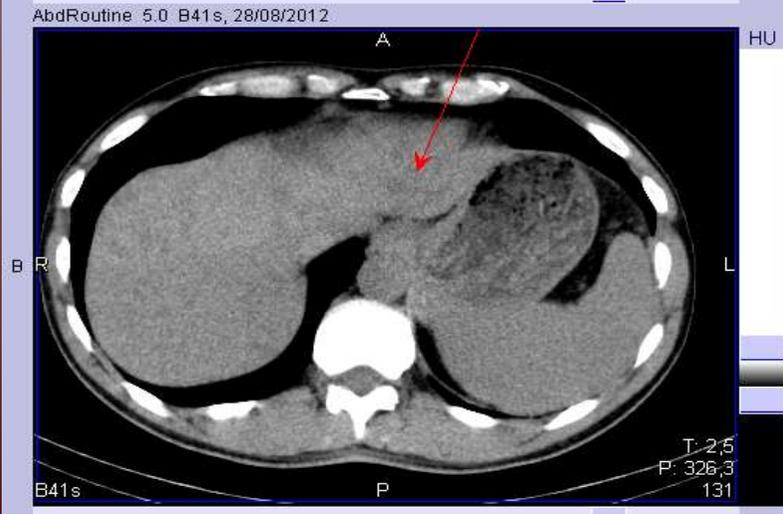
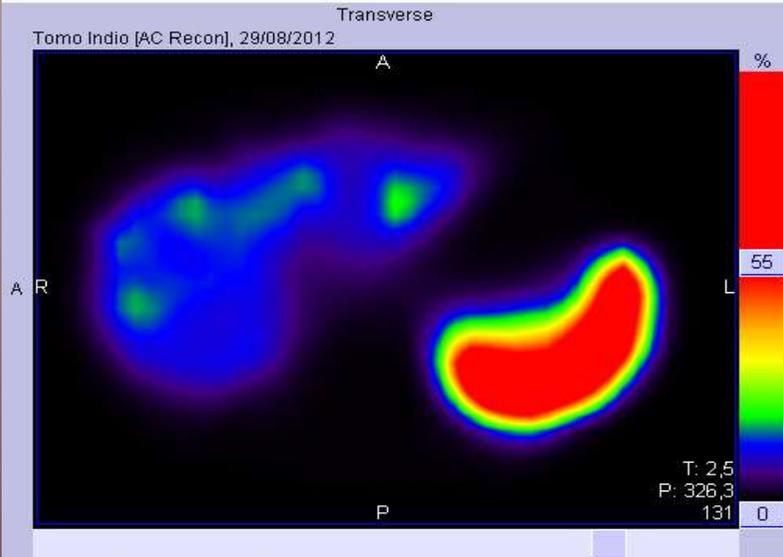


Octreoscan

Patient Name: [REDACTED]
Study Name:

Patient ID: 2535547
Study Date: 28/08/2012

DOB: 09/10/1969



PET-TC (*Radiofarmaco F18-FDG*) (*Attività somministrata MBq. 506*)

Limitatamente al potere risolutivo della metodica, circa 5 mm, si è rilevata una lieve concentrazione del radiofarmaco in corrispondenza di:

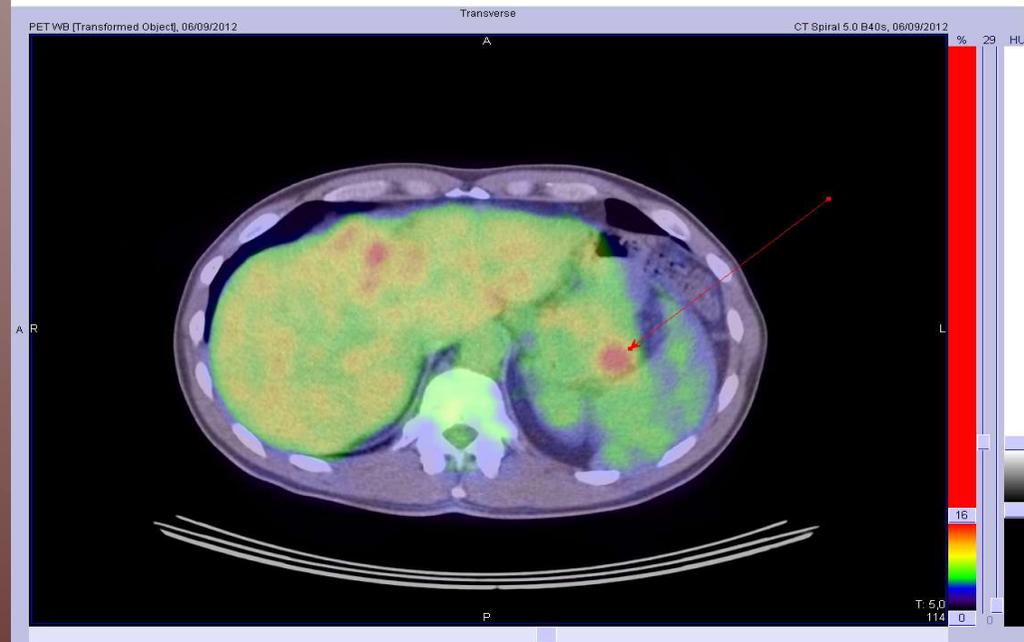
- ❑ passaggio corpo-fondo dello stomaco lunga la grande curvatura (SUV=5,9),
- ❑ multiple focalità a livello del parenchima epatico (SUV max=5,6),
- ❑ linfadenopatie: alla piccola curvatura gastrica (SUV=3,1),
- ❑ all'ilo epatico (SUV=4,7), freniche anteriori di destra (SUV=2,0).

CONCLUSIONI:

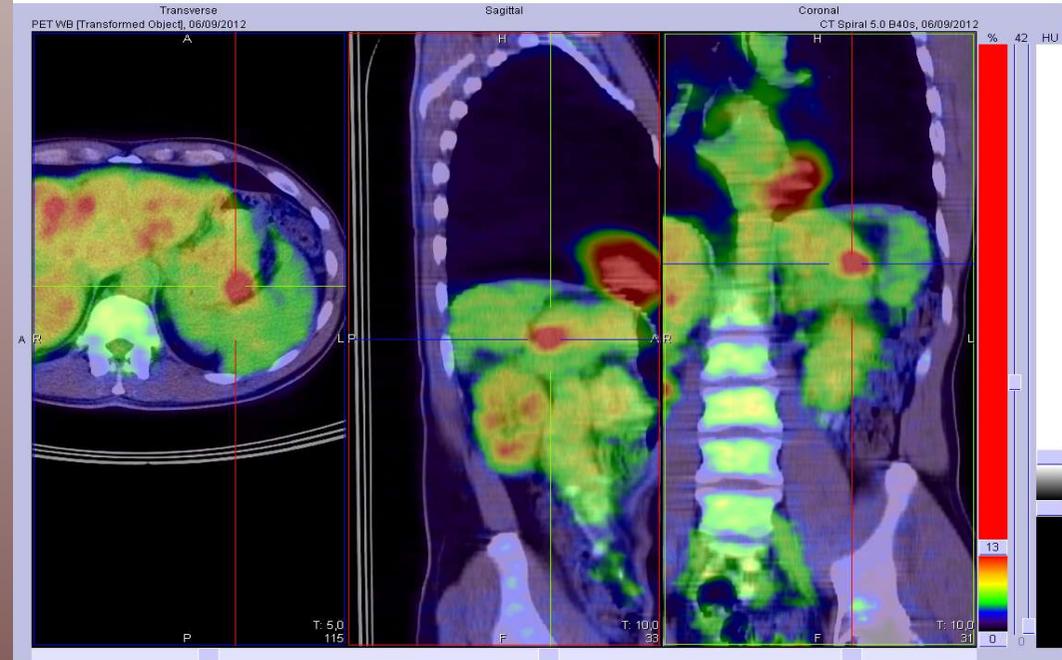
**presenza di patologia gastrica, con localizzazioni epatiche
linfonodali nelle sedi descritte.**

Pet-Tac 18 FDG

Patient Name: [REDACTED] Patient ID: 2535547 DOB: 09/10/1969
Study Name: Thorax 01WB-PETCT Study Date: 06/09/2012



Patient Name: [REDACTED] Patient ID: 2535547 DOB: 09/10/1969
Study Name: Thorax 01WB-PETCT Study Date: 06/09/2012

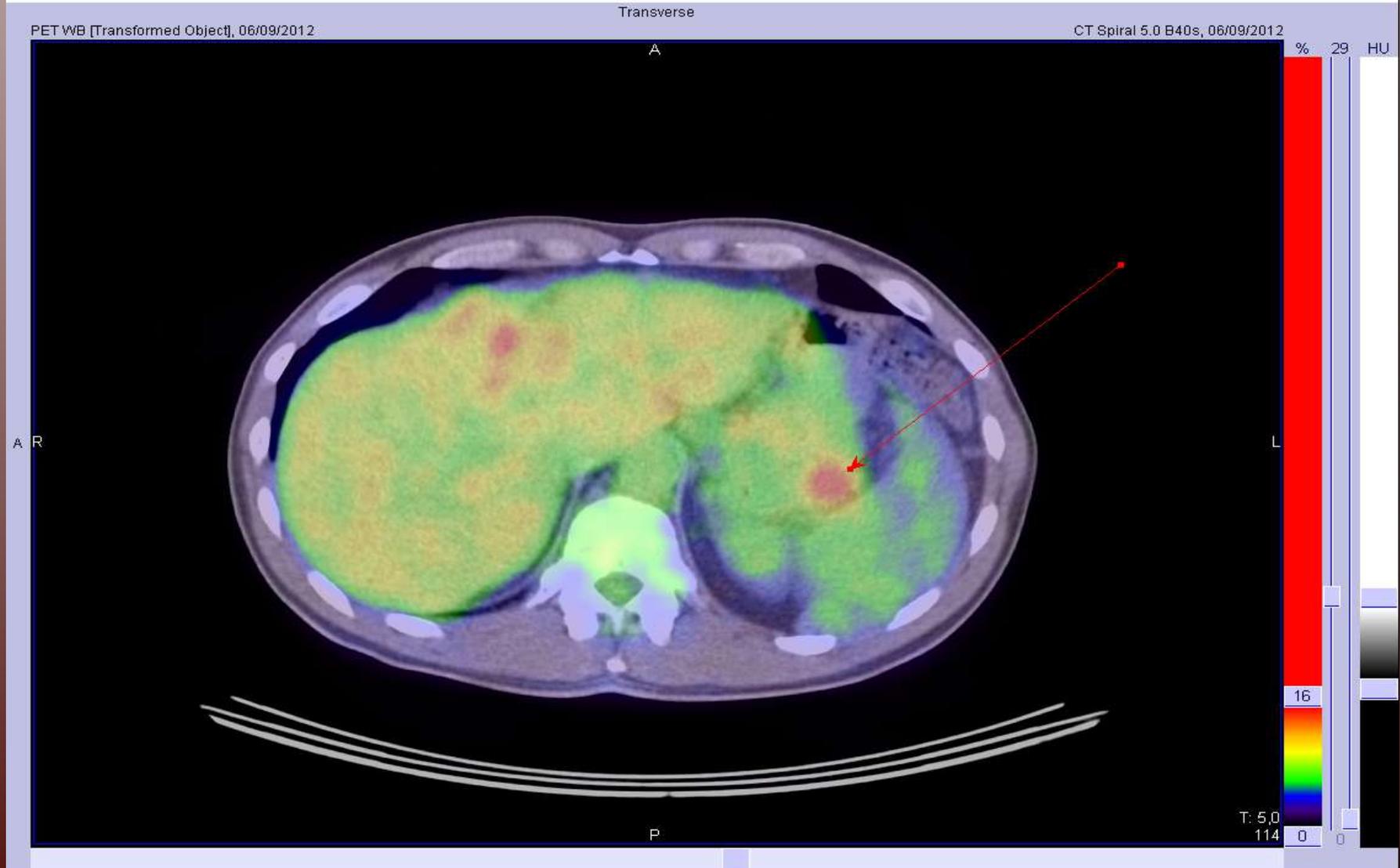


Pet-Tac 18 FDG

Patient Name: [REDACTED]
Study Name: Thorax 01WB-PETCT

Patient ID: 2535547
Study Date: 06/09/2012

DOB: 09/10/1969

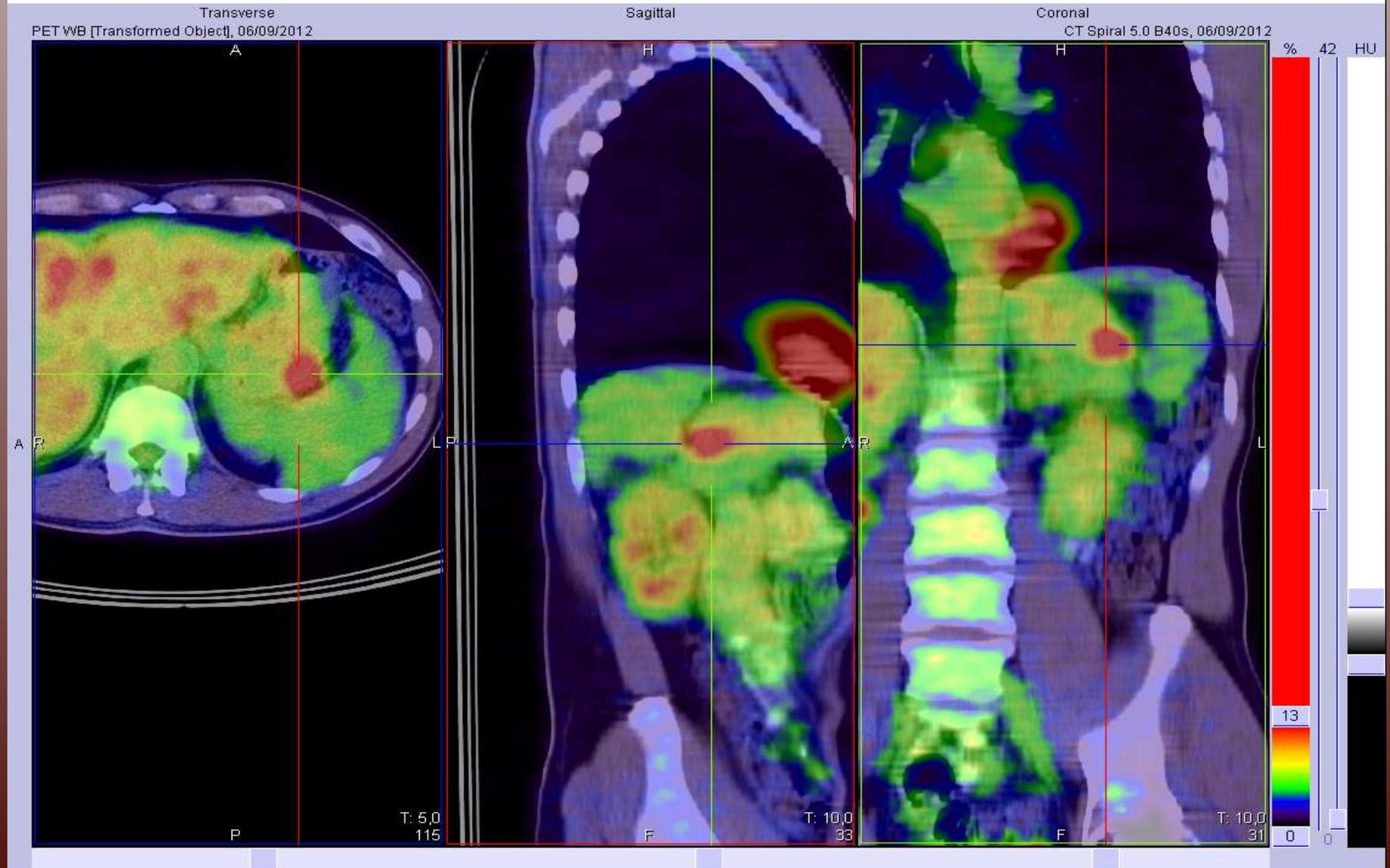


Pet-Tac 18 FDG

Patient Name: D [redacted] A
Study Name: Thorax 01WB-PETCT

Patient ID: 2535547
Study Date: 06/09/2012

DOB: 09/10/1969

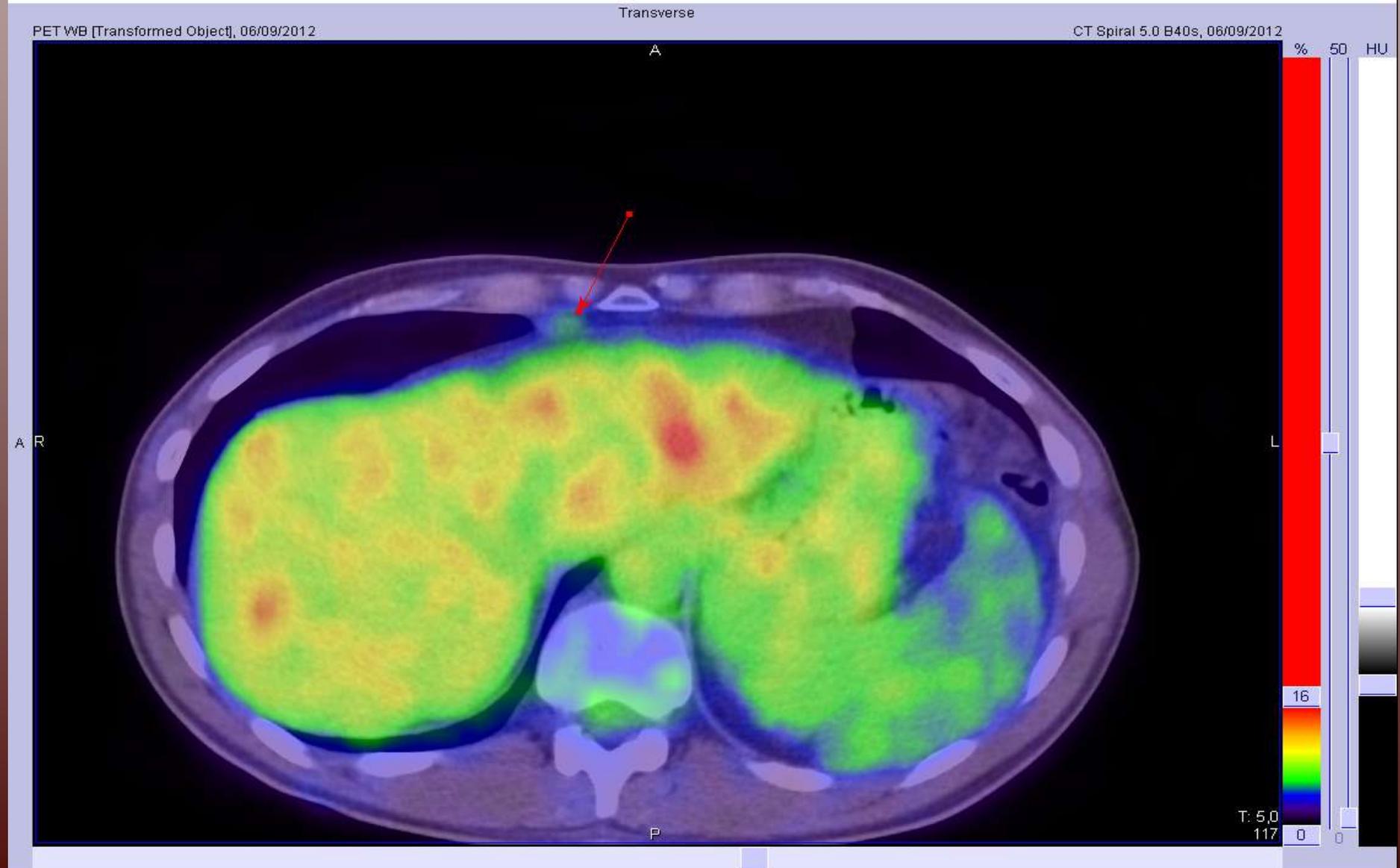


Pet-Tac 18 FDG

Patient Name: [REDACTED]
Study Name: Thorax 01WB-PETCT

Patient ID: 2535547
Study Date: 06/09/2012

DOB: 09/10/1969



28/08/2012

ECOENDOSCOPIA ESOFAGO-STOMACO

L'ecografia endocavitaria dimostra parete gastrica di spessore normale (fino a 6 mm) in antro e corpo prossimale, con stratificazione conservata; al corpo distale-passaggio corpo-fondo si apprezza lieve **ispessimento diffuso (fino a 10 mm ca) della parete gastrica lato grande curva ma con stratificazione conservata.**

Si segnala la presenza in sede perigastrica, all'ilo epatico e al tripode di numerose linfadenomegalie delle dimensioni massime di circa 18 mm con caratteristiche patologiche.

Si segnala inoltre al lobo sinistro del fegato la presenza di aree disomogenee compatibili con le note secondarietà. Non versamento ascitico periepatico o perigastrico.

CONCLUSIONI:

LIEVE ISPESSIMENTO DELLA PARETE GASTRICA DELLA GRANDE CURVA SENZA SICURO SIGNIFICATO PATOLOGICO. MULTIPLE LINFOADENOMEGALIE PERIGASTRICHE, DELL'ILO EPATICO E DEL TRIPODE CON CARATTERISTICHE PATOLOGICHE. SECONDARIETA' EPATICHE.

30/08/2012

PICCOLA BIOPSIA

Materiale pervenuto:

Un frustolo di fegato.

Descrizione microscopica:

Frustolo di parenchima epatico infiltrato da neoplasia a pattern neuroendocrino.

Reperto immunohistochimico:

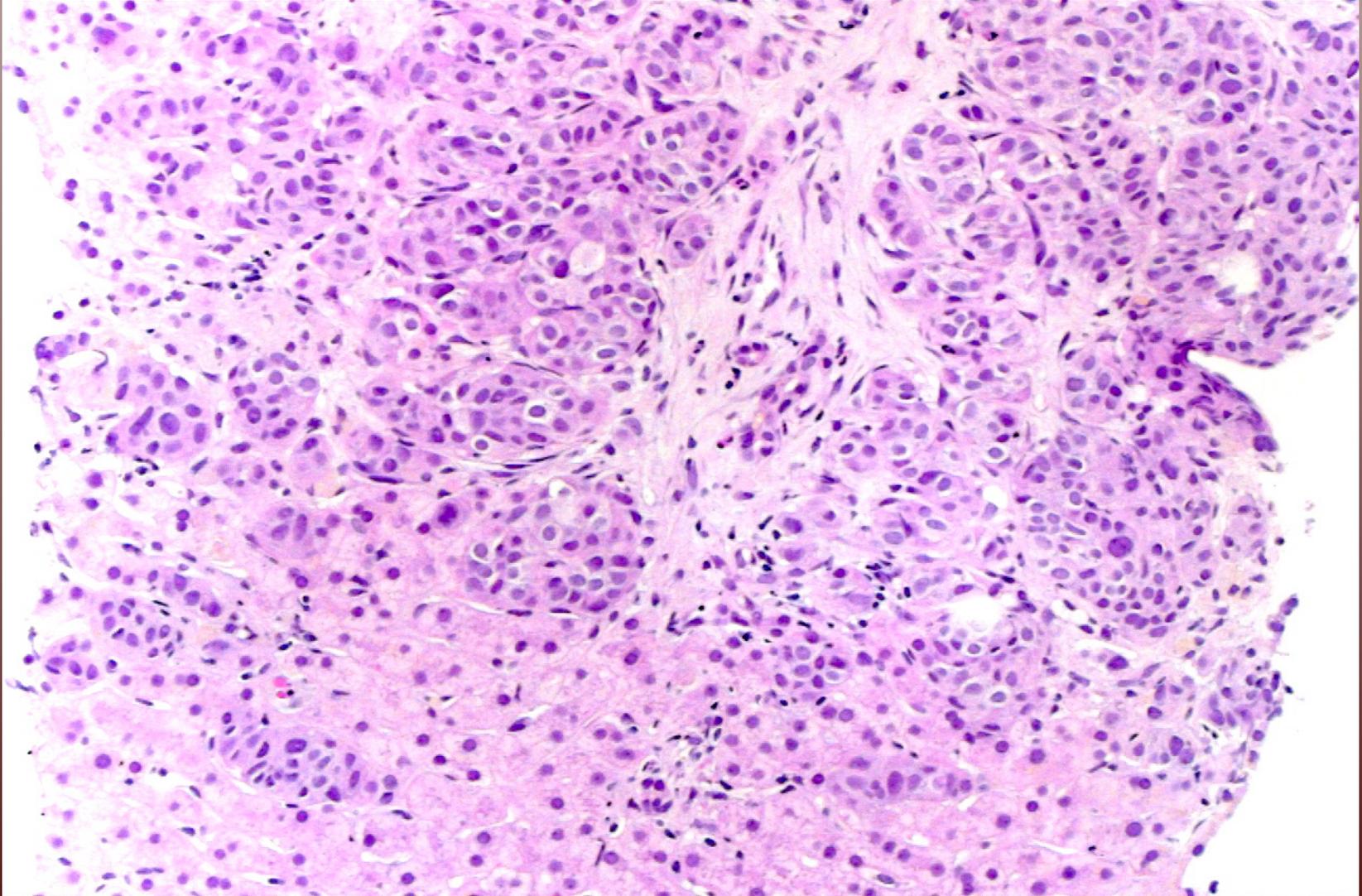
CD56+
Sinaptofisina+
Mib-1 (Ki-67) 5 %

Cromogranina+
Somatostatina SSTR2a+

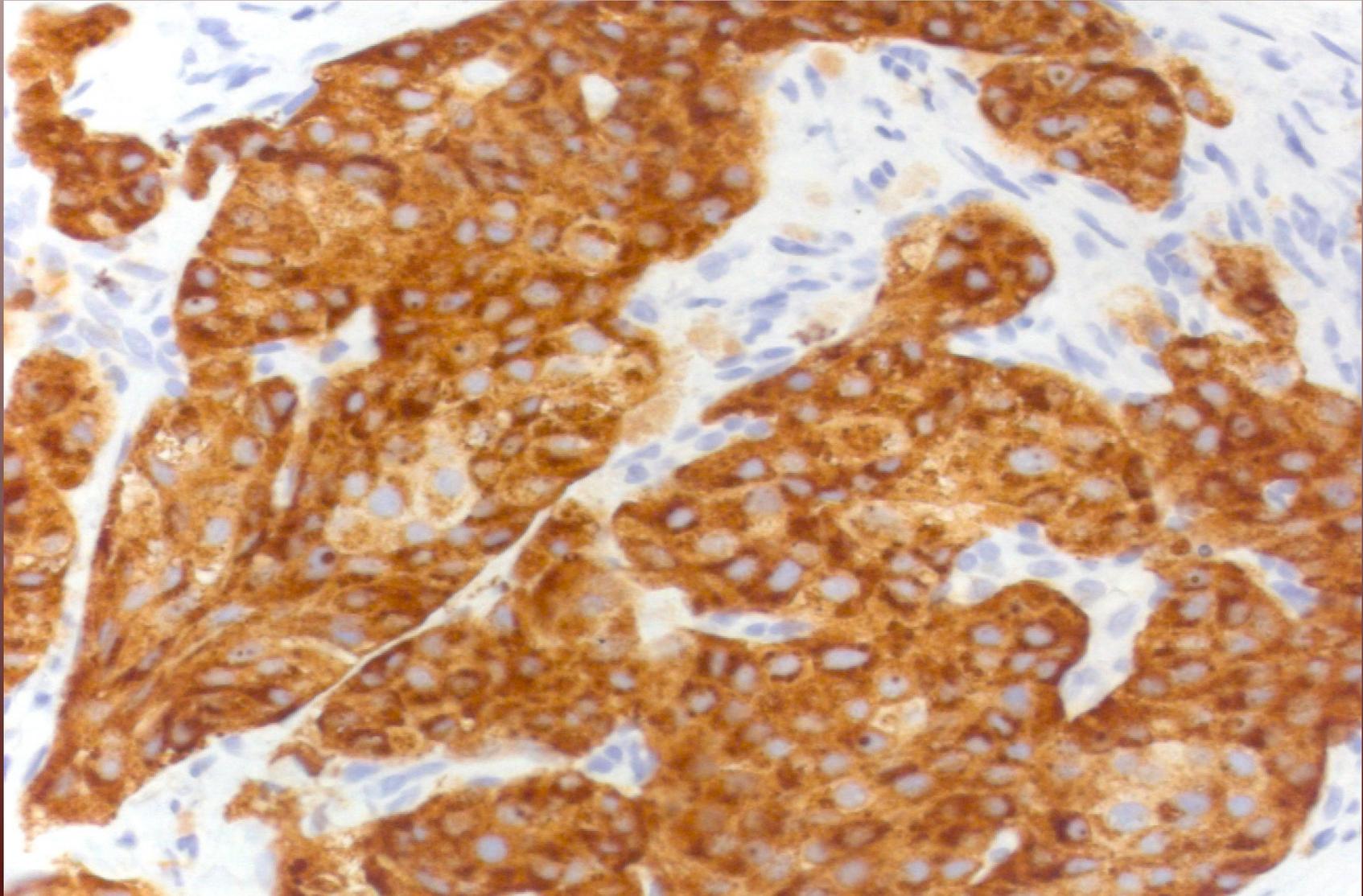
Conclusioni:

LOCALIZZAZIONE DI CARCINOMA NEUROENDOCRINO G2.

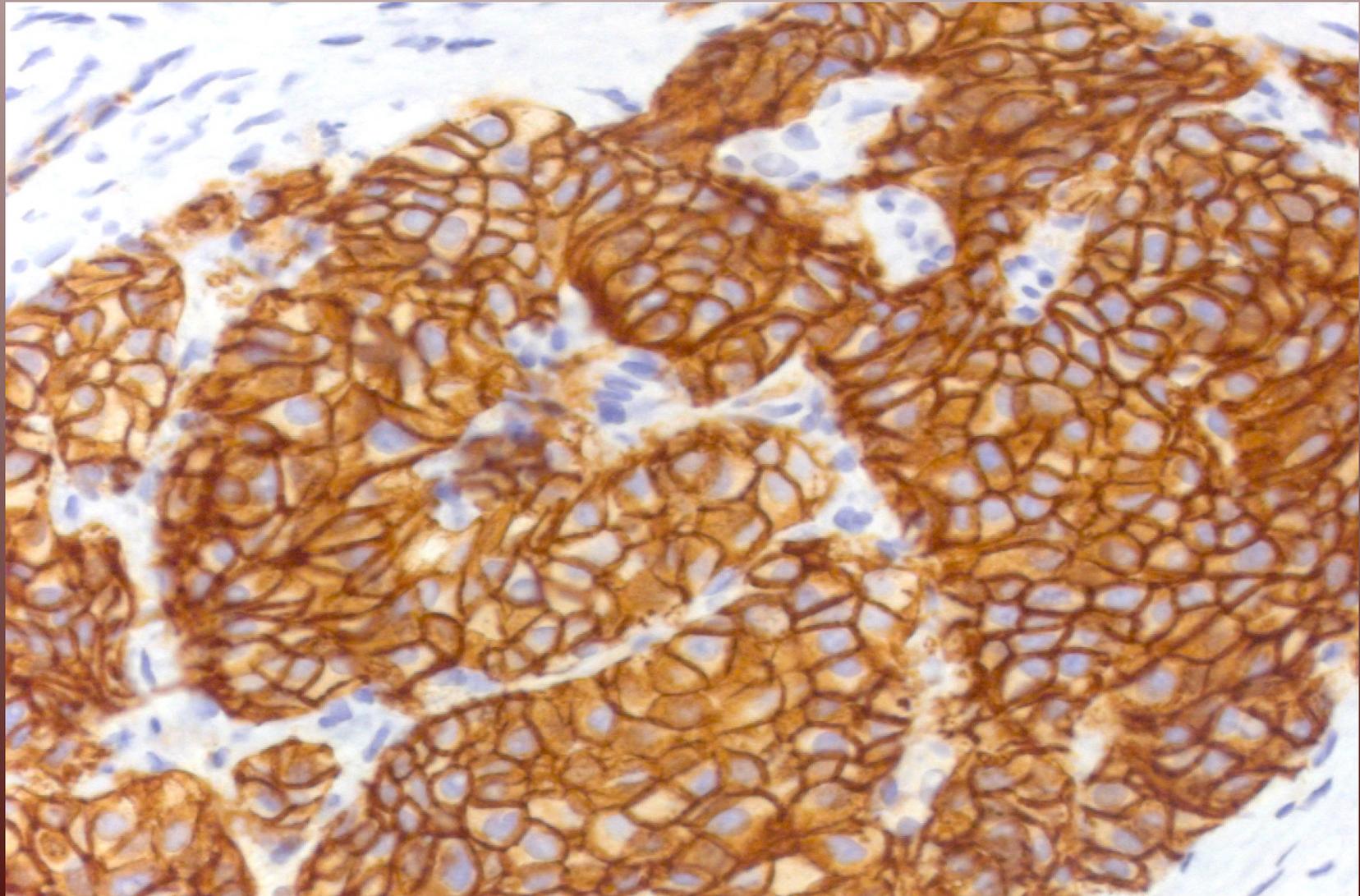
E&E



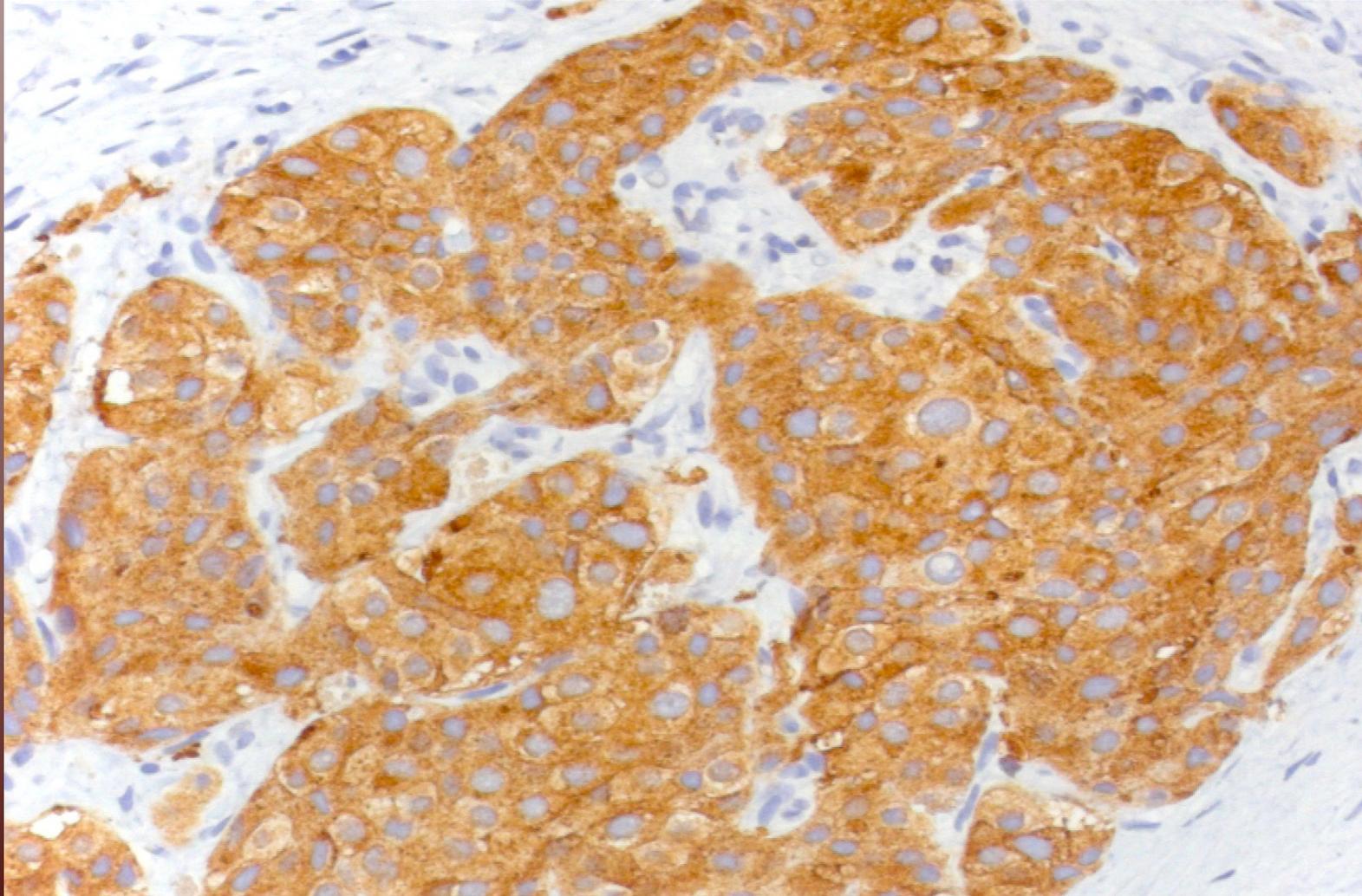
cromogranina



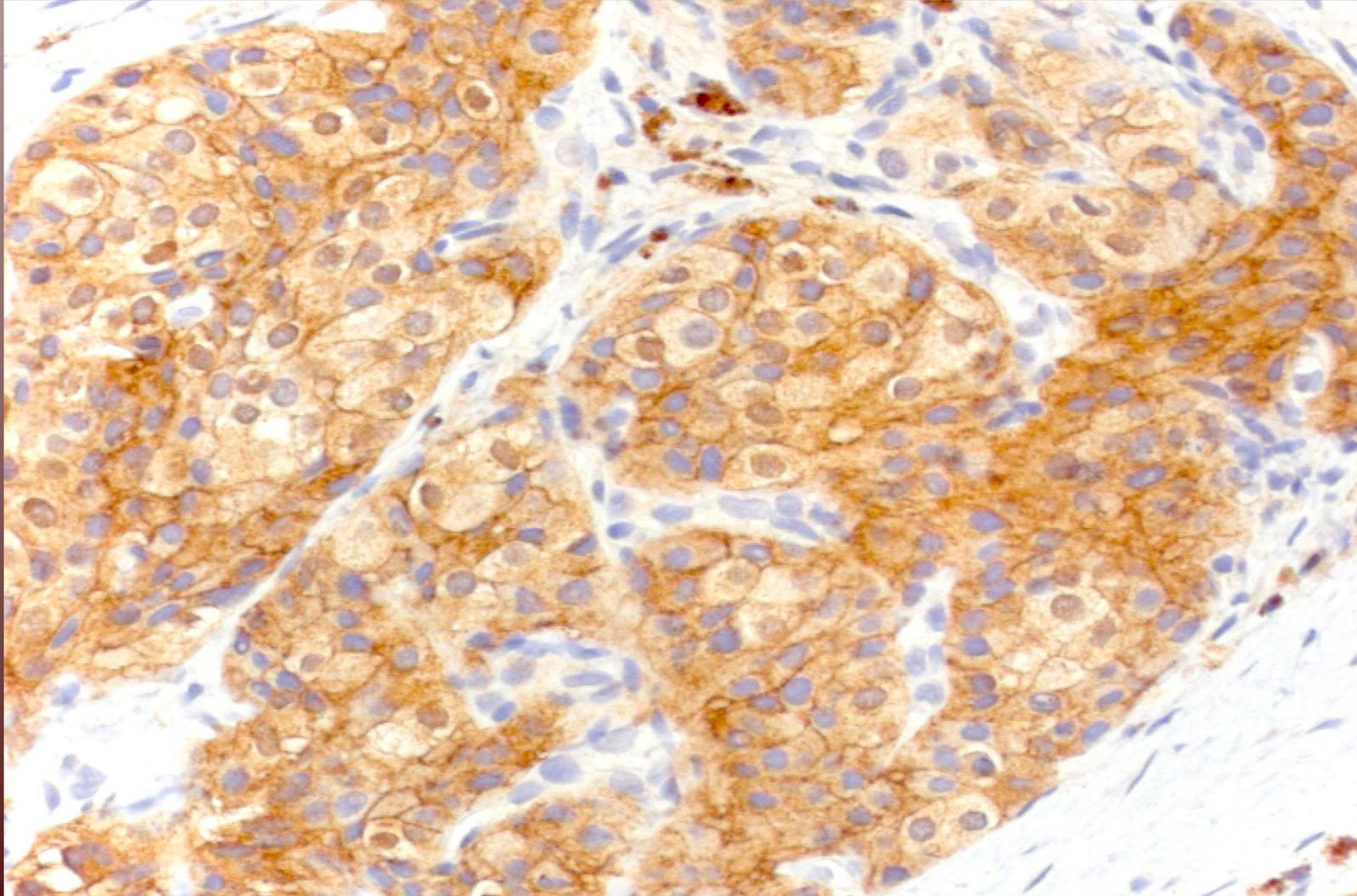
CD56



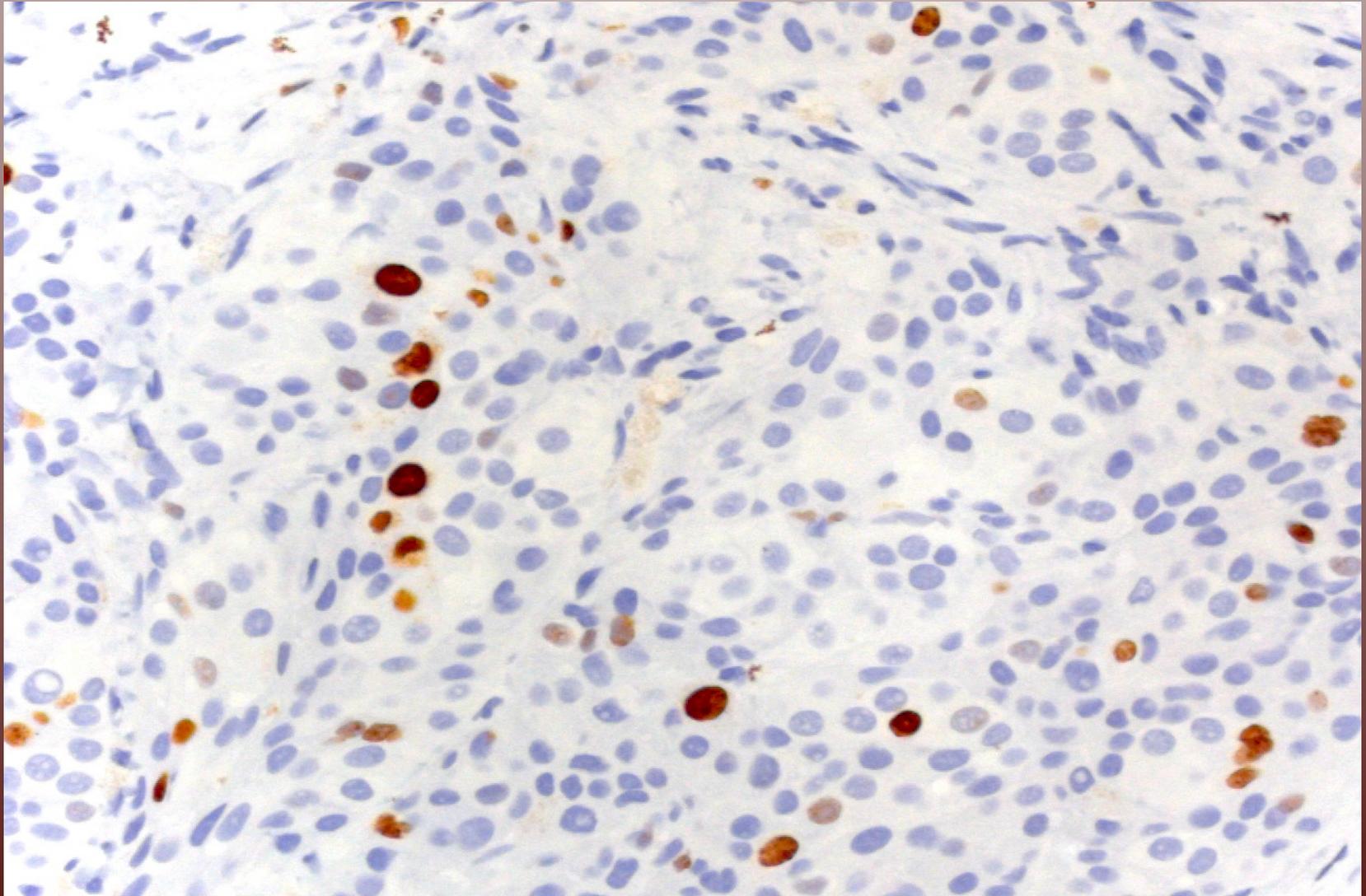
sinaptofisina



SS2 somatostatina



ki67



11/09/2012

Visita oncologica

- ❖ Presenza di patologia gastrica, con localizzazioni epatiche e linfonodali
- ❖ Rivalutazione multidisciplinare del caso, secondo parere (Dr Fazio)



05/10/2012

Visita Oncologica (IEO-Dr Nicola Fazio)

“Si concorda per rivalutazione della patologia con approfondimento radiologico

✓Esecuzione di PET con Gallio-68 (Reggio Emilia):

- Se malattia stabile radiologicamente e PET-Gallio 68 positiva: terapia radiorecettoriale
- Se malattia in progressione radiologica chemioterapia (capecitabina e/o temozolomide)
- Se malattia stabile e PET Gallio-68 negativa proporre capecitabina con l' analogo della somatostatina

Non si ravvede indicazione alla resezione chirurgica digiunale, considerata l' asintomaticità per tale sede, il sospetto di carcinosi peritoneale ed il fatto che la prognosi è condizionata dall' interessamento epatico”



④ Quale terapia?

④ Quale management applicare?

- ▶ **Iniziata terapia con OCTREOTIDE 30 mg 1 fl/28 giorni**
- ▶ **Si programma PET con Gallio-68 (Reggio Emilia)**
- ▶ **Ricerca immunohistochimica della serotonina nel preparato istologico della biopsia epatica**
- ▶ **Eseguire enteroTC, RX del tenue per la ricerca del primitivo del tenue, ecografia dell'addome**
- ▶ **Associare terapia con Capecitabina/Oxoplatino (data l'estensione della malattia)?**
- ▶ **Eventuale terapia radiorecettoriale con Lutezio?**



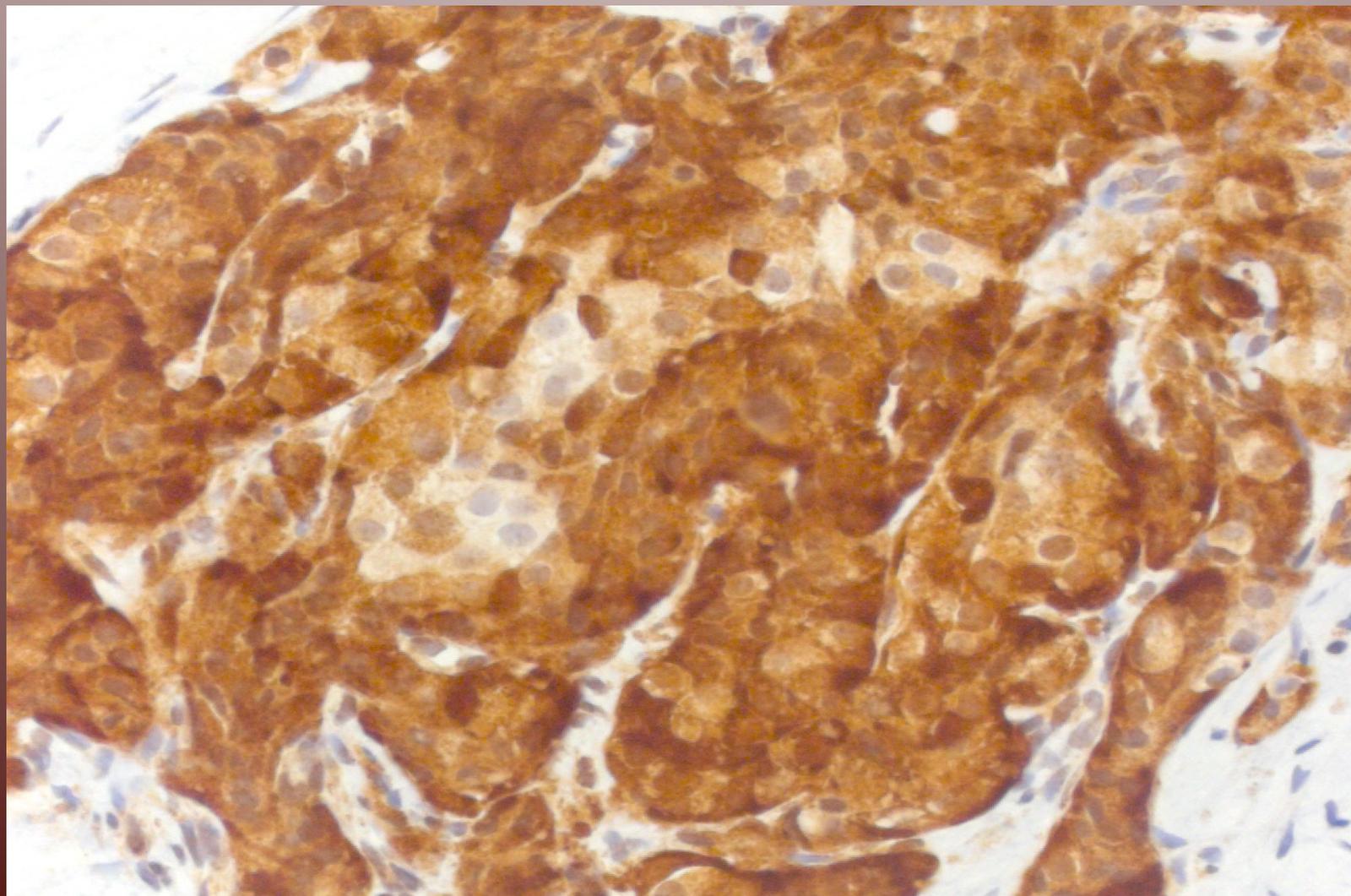
Immunoistochimica (su preparato istologico biopsia epatica):

Serotonina +



**Quale significato
clinico?**

Immunoistochimica serotonina ++



27/09/2012

ECOGRAFIA DELL'ADDOME COMPLETO

Si conferma quanto descritto in precedente esame TC del 17-08-2012 ed in particolare il **fegato** si presenta aumentato di dimensioni, a margini arrotondati, disomogeneo per la presenza di **numerossime focalità iperecogene in parte confluenti delle dimensioni di circa 15 mm distribuite in tutti i segmenti. Il quadro ecografico appare compatibile con il sospetto clinico di lesioni secondarie.** Colecisti distesa a pareti regolari senza calcoli nel lume. Non dilatazioni delle vie biliari intraepatiche. Non evidenti tumefazioni sospette nelle regioni esplorabili del pancreas. Milza normale per dimensioni con ecostruttura omogenea. Reni in sede normali per dimensioni, morfologia ed ecostruttura senza dilatazioni delle cavità calico-pieliche né calcoli. Vescica distesa a pareti regolari. Piccola falda di versamento addominale a livello dello scavo pelvico. Normale il calibro aortico nel tratto sottorenale esplorabile.



01/10/2012

ESAMI EMATOCHIMICI (in particolare)

Gamma GT 737 UI/l (8-61)

Bilirubina tot. 1.19 mg/dL (0.20-1.00)

ALT 62 U/L (5-40)

Fosfatasi alcalina 320 UI/l (40-129)

Piastrinopenia

(dopo consulenza ematologica, sospettandone l'etiologia autoimmune viene eseguito dosaggio anticorpi anti-nucleo, ANA, ENA, mitocondri, tutti risultati NEGATIVI)

Emerge invece mutazione in eterozigosi del fattore V della coagulazione (Leiden)

Tac addome: nodularità solide omentali (1 ottobre 2012)



3) Al controllo odierno meglio apprezzabili in relazione al loro incremento dimensionale, **multiple nodularità solide endoperitoneali sospette per localizzazione di malattia, le maggiori con dimensioni sino a circa 18-19 mm.**

Tac addome: lesione sottodiaframmatica destra (1 ottobre 2012)



Meglio apprezzabile anche tumefazione solida a morfologia appiattita riconoscibile a ridosso del profilo diaframmatico destro, a ridosso del lobo destro del fegato, delle dimensioni assiali di circa 6,5x3,5 cm, anch'essa sospetta per localizzazione di malattia. In sua adiacenza presente versamento ascitico dello spessore massimo di circa 1 cm.

Tac addome: invaginazione digiunale (1 ottobre 2012)



2) A carico delle pareti intestinali non sono riconoscibili tumefazioni solide né aree di patologica impregnazione dopo iniezione di MdC. Si segnala a carico del digiuno immagine di **invaginazione con impegno di ansa digiunale per circa 5 cm**. Ben riconoscibile il peduncolo vascolare dell'intussusceptum, senza evidenti segni di sofferenza delle anse interessate. Peraltro, non escludibile la coesistenza di localizzazione di malattia sia sul versante sieroso che parietale.

Tac addome: formazione linfonodale mal definita alla piccola curvatura gastrica (confronto 17 agosto e 1 ottobre 2012)

17 agosto



1 ottobre



01/10/2012 TC ADDOME COMPLETO con MdCb(previa distensione intestinale con 1L di soluzione acquosa di PEG e somministrazione ev di N-butil-bromuro di joscina come agente antiperistaltico).

1) Sempre apprezzabile diffusa alterazione della densità parenchimale epatica in relazione alla presenza delle note **multiple focalità a carattere ipervascolare in gran parte confluenti**, alcune con componente ipodensa a limiti mal definibili, la maggiore con evidente lieve incremento dimensionale (precedentemente circa 15 mm, attualmente circa 19 mm), **sospette per secondarietà**. Peraltro, anche in considerazione di quanto evidenziato in precedenti indagini nucleari, le diffuse alterazioni ipervascolari potrebbero essere riferibili ad alterazioni perfusionali di tipo TADH.

01/10/2012 TC ADDOME COMPLETO con MdC



Sovrapponibili per numero e dimensioni le formazioni linfonodali precedentemente descritte in corrispondenza della piccola curvatura gastrica (le maggiori, sino a circa 20 mm), in regione celiaca, all'ilo epatico ed in interaortocavale. Sovrapponibile la quota di versamento libero in scavo pelvico. Non variazioni per il resto ed in particolare invariato l'ispessimento delle pareti gastriche in corrispondenza della grande curvatura al corpo.

Conclusioni:

NON EVIDENTI FRANCHE LOCALIZZAZIONI DI MALATTIA A LIVELLO INTESTINALE. TUTTAVIA, IN RELAZIONE AL REPERTO DI INVAGINAZIONE DESCRITTO A CARICO DEL DIGIUNO, NON ESCLUDIBILE LA PRESENZA DI MALATTIA A TALE LIVELLO. INDISPENSABILE VALUTAZIONE CHIRURGICA TEMPESTIVA PER PORRE INDICAZIONE ALL'INTERVENTO CHIRURGICO. PER IL RESTO, QUADRO DI DIFFUSIONE EPATICA, LINFONODALE E PERITONEALE DI MALATTIA.

12/10/2012

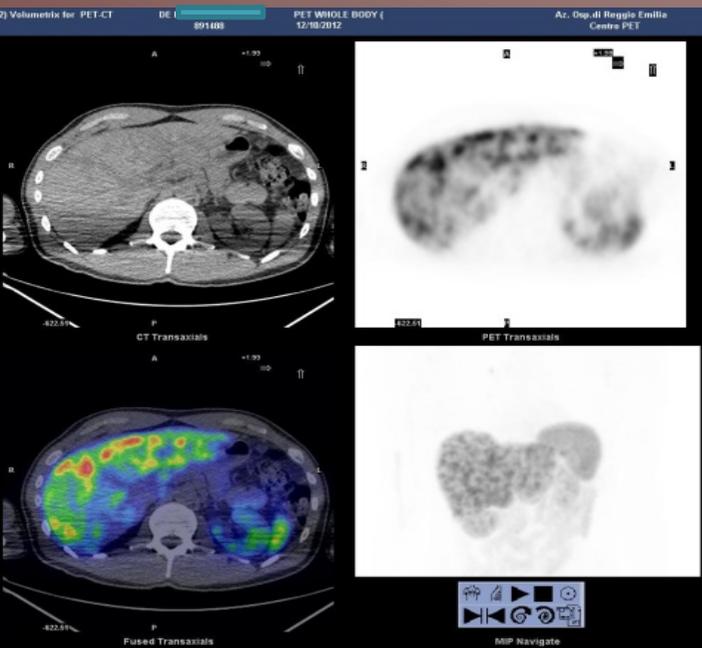
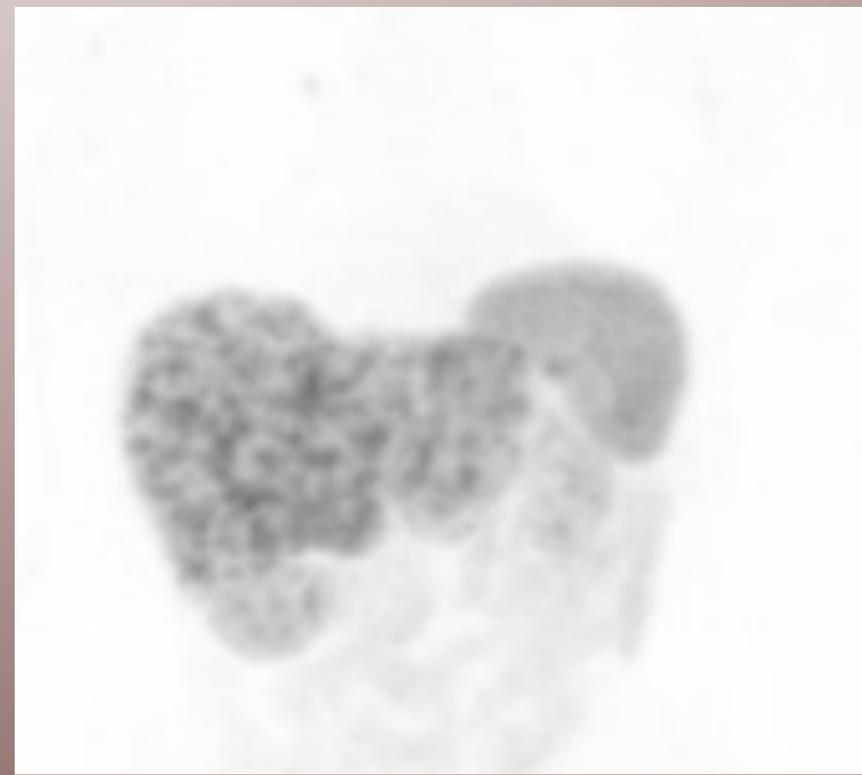
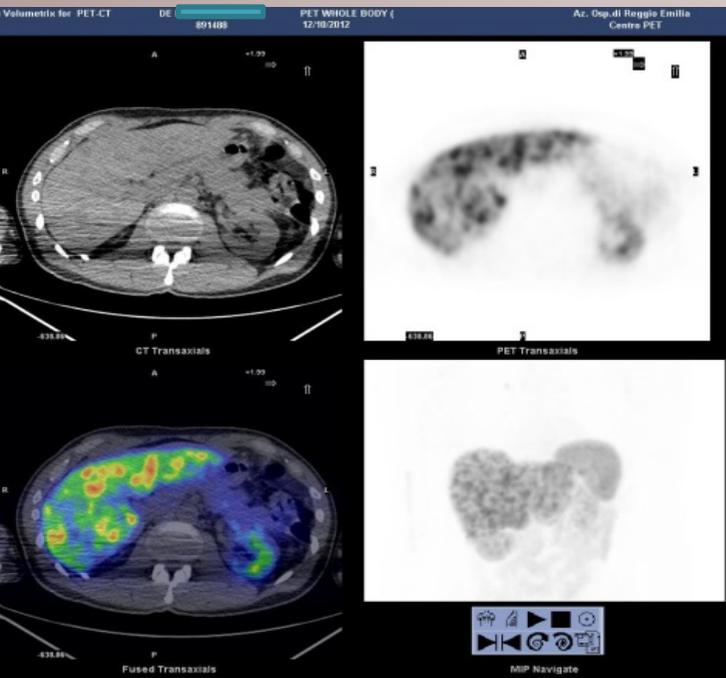
PET Ga68-DOTATATE

L'indagine evidenzia numerose piccole aree di ipercaptazione del radiofarmaco diffuse a livello epatico (SUV max 42), riferibili a lesioni secondarie con recettori per la somatostatina.

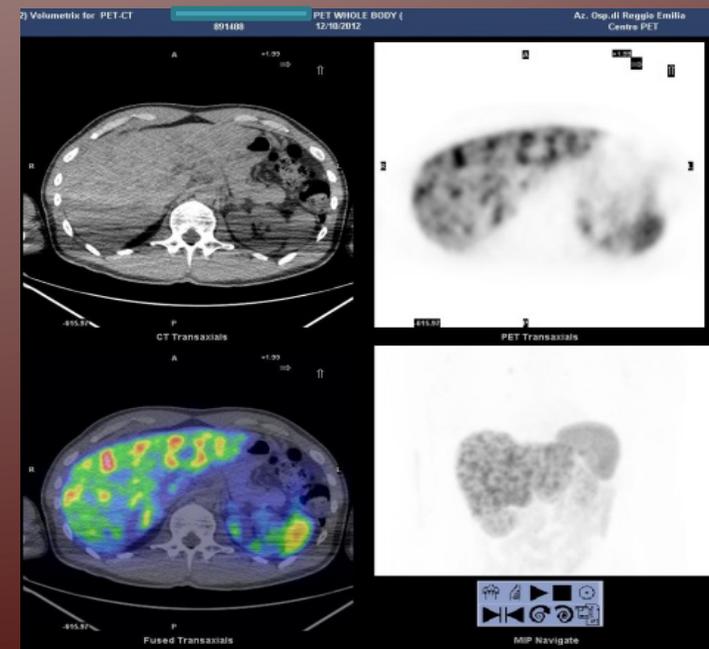
Altre aree iperattive, della stessa natura, si osservano rispettivamente a livello gastrico (SUV max 34; lesione primitiva?), meno intense di un linfonodo della catena linfatica mammaria interna dx e di alcune piccole nodulazioni peritoneali. Limitatamente al potere risolutivo della metodica (5 mm), non si documentano altre anomalie di distribuzione del tracciante nelle regioni corporee indagate.

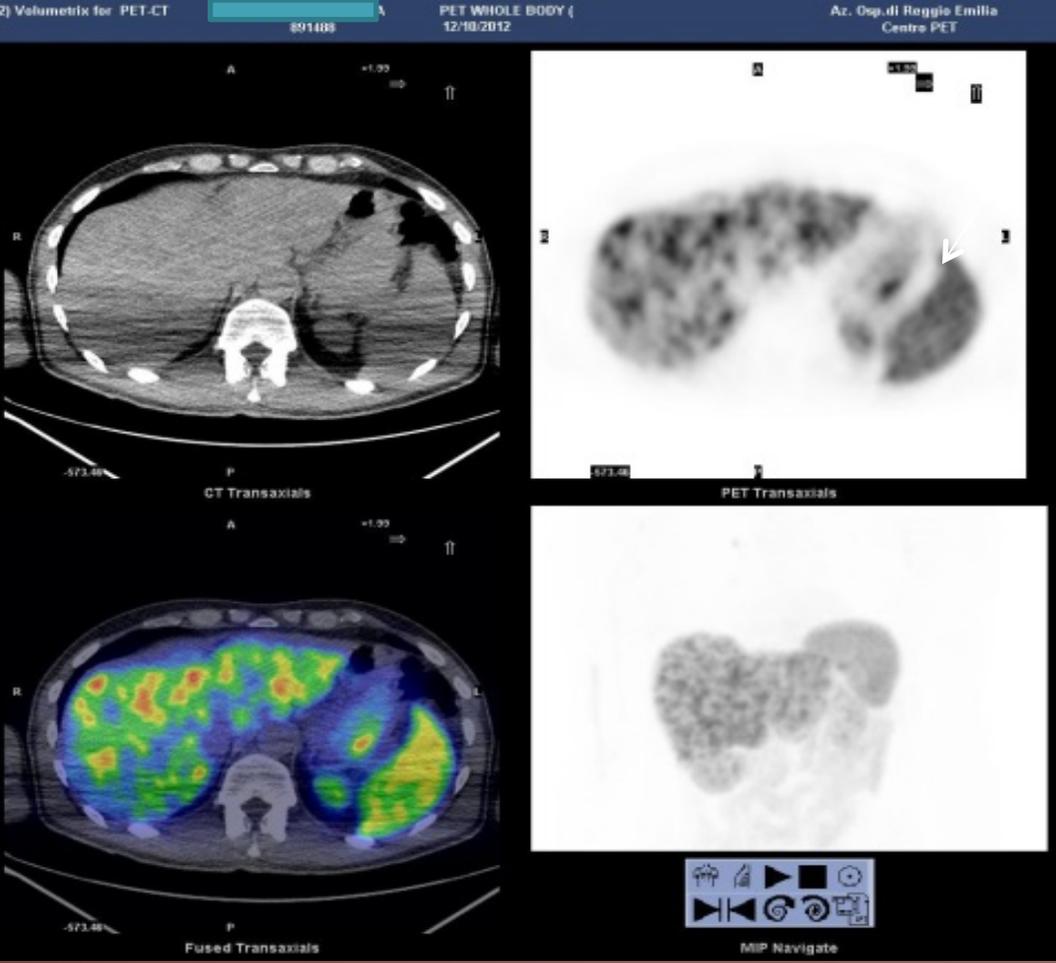
Conclusioni:

**LOCALIZZAZIONI NEOPLASTICHE MULTIPLE CON BUONA
ESPRESSIONE DEI RECETTORI DELLA SOMATOSTATINA,
COMPATIBILI CON UNA ORIGINE NEUROENDOCRINA**



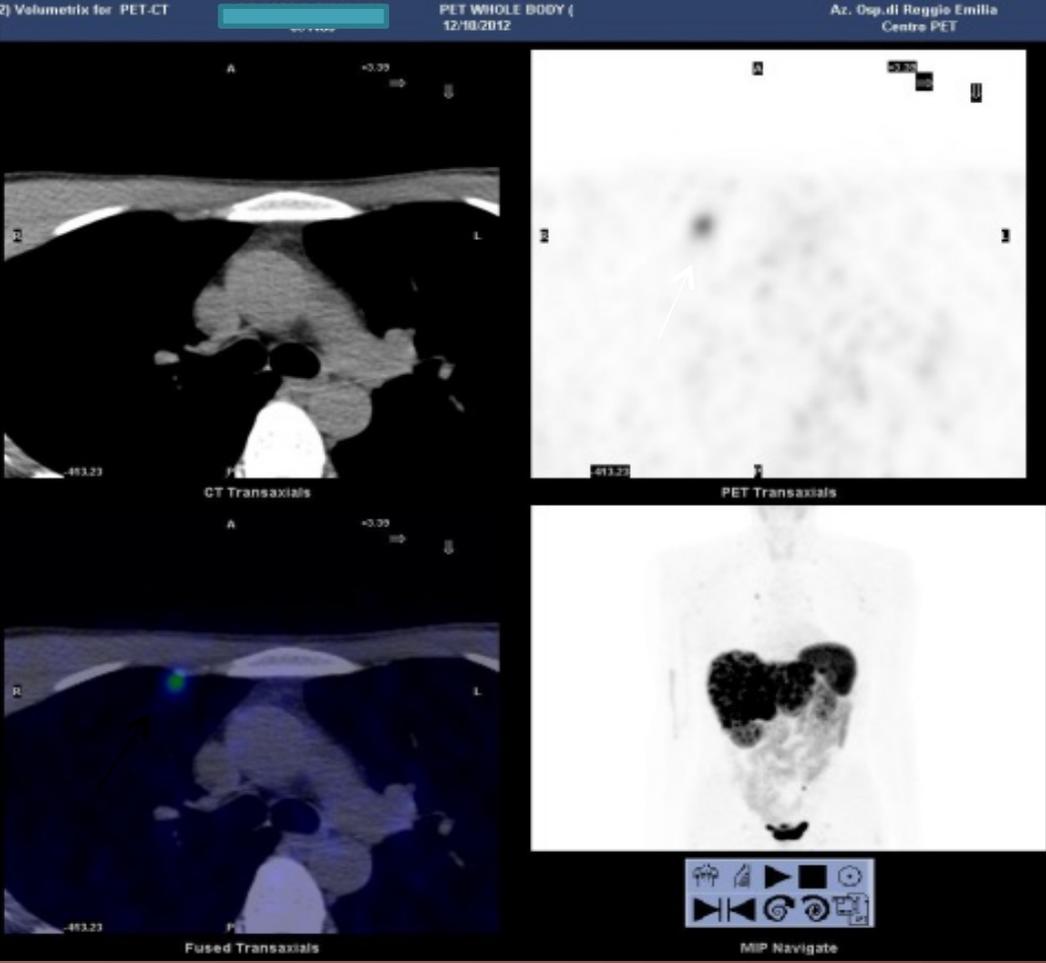
**Lesioni epatiche
multiple con buona
captazione
del 68Ga-DOTATATE**





Lesione primitiva gastrica

68Ga-DOTATATE



**Lesione parasternale dx
(linfonodo della catena
mammaria interna)**

19/11/2012 e 5/12/2012

ESAMI EMATOCHIMICI (in particolare)

Gamma GT **895** UI/l (8-61)

ALT **122** U/L (5-40) AST **66** U/L (5-34)

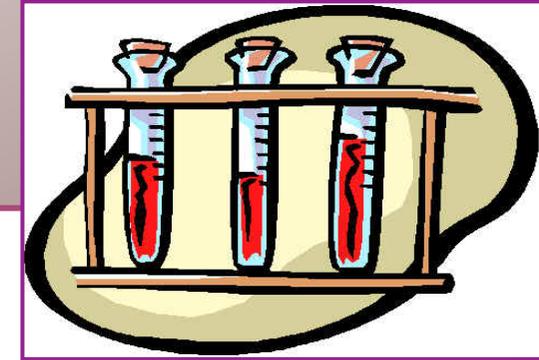
Bilirubina tot **1.32** mg/dL (0.20-1.00)

Fosfatasi alcalina **319** UI/l (40-129)

Piastrinopenia

Acido 5-idrossindolacetico/die (urine) **2511.3** uMol/24h (11-37)

Cromogranina A **3246** UI/L (2-18)



- ▶ **Alla luce della ri-stadiazione di malattia**
- ▶ **Associare terapia con Capecitabina/Oxoplatino (data l'estensione della malattia)?**
- ▶ **Eventuale terapia radiorecettoriale con Lutezio?**
- ▶ **Proseguire con analoghi della somatostatina?**





Dal 05/11/2012

Intrapresa terapia radiometabolica con Lutezio 177-DOTATATE

ESAMI EMATOCHIMICI (in particolare)

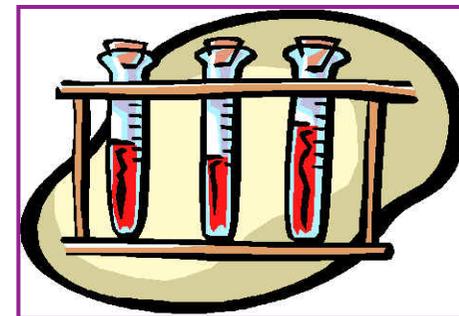
Gamma GT 1147 UI/l (8-61)

ALT 57 U/L (5-40) AST 55 U/L (5-34)

Fosfatasi alcalina 462 UI/l (40-129)

Piastrinopenia

Cromogranina A 1470 UI/L (2-18) (dopo secondo ciclo di terapia radiometabolica con Lu177)



25/03/2013

ESAMI EMATOCHIMICI (in particolare)

Gamma GT 1075 UI/l (9-60)

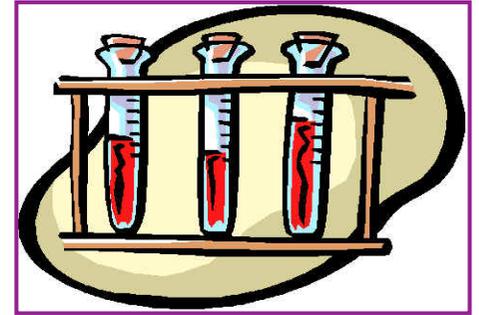
ALT 83 U/L (7-57) AST 80 U/L (5-34)

Fosfatasi alcalina 443 UI/l (40-150)

Bilirubina tot. 0.94 mg/dL (0.20-1.00)

Piastrinopenia (88 $10^3/uL$ (150-400))

Cromogranina A 1470 UI/L (2-18)



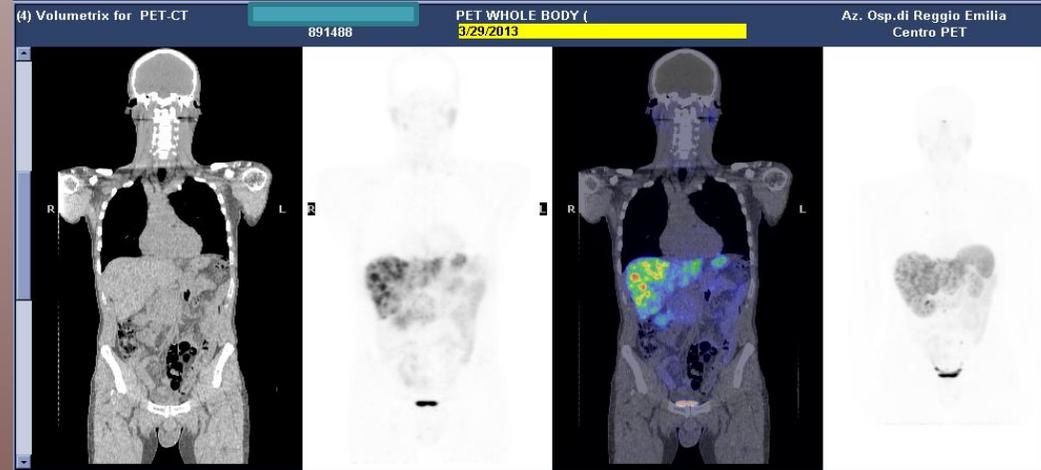
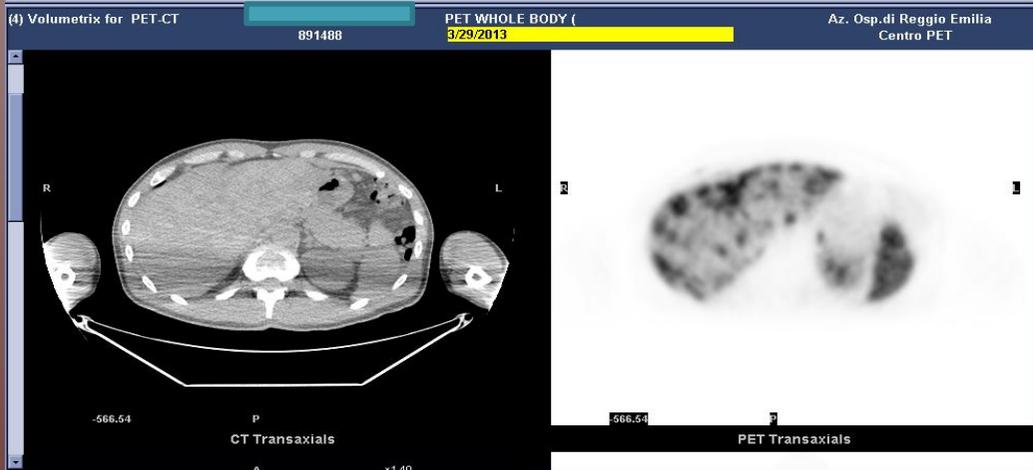
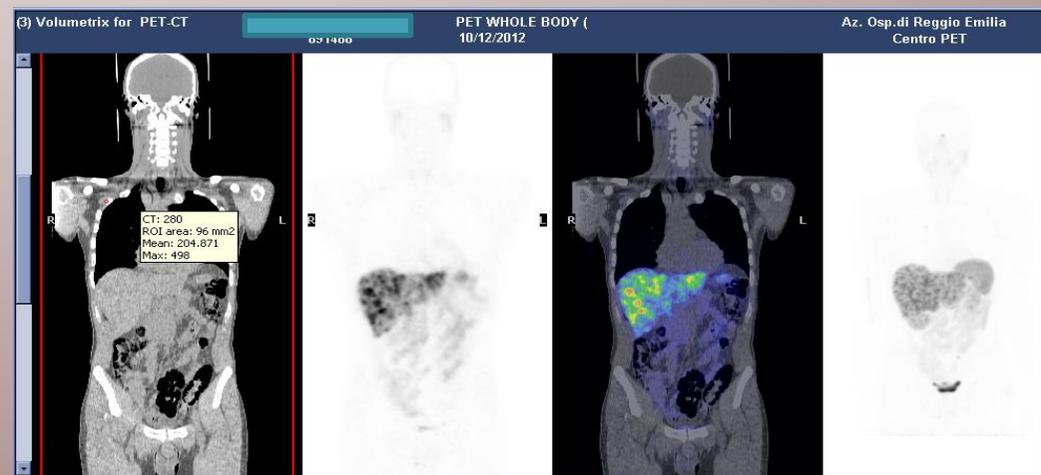
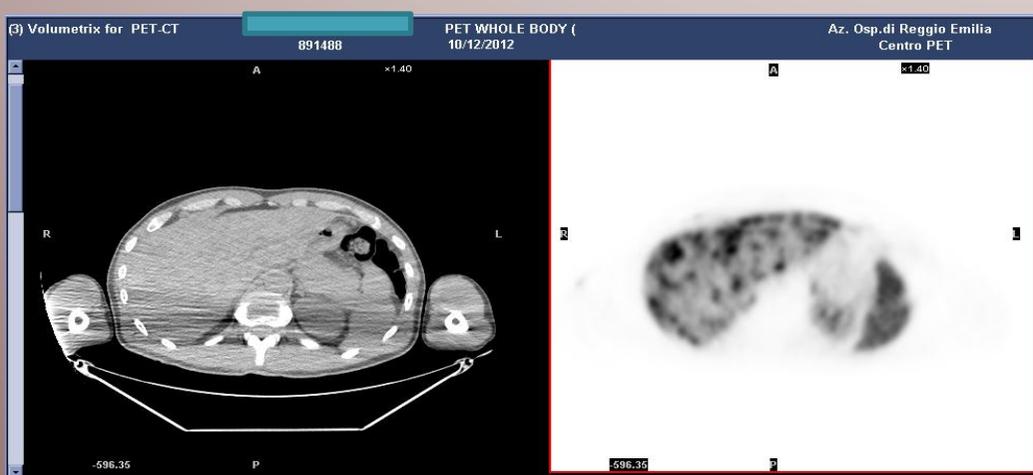
In programma:

- ② **Nuova PET/TC con Gallio-68**
- ② **Terzo ciclo di trattamento radiometabolico con Lu 77**
- ② **Il medico nucleare richiede di risolvere la piastrinopenia per poter proseguire con la PPRT**

Esegue visita ematologica 3 Aprile 2013

Rilievi: mantiene valori di piastrine oscillanti tra 80-100.000/mm; mai sindrome emorragica mucocutanea. Ha iniziato il programma di terapia radiorecettoriale che prevede, per protocollo, valori di piastrine $>100.000/\text{mmc}$. All' emocromo odierno conta appena al di sotto di quanto richiesto.

Indicazioni: Suggestisco pertanto di ripetere un ciclo con Deltacortene 1 mg/kg /die per almeno un mese; scalandolo poi di 12,5 mg ogni 3 settimane.

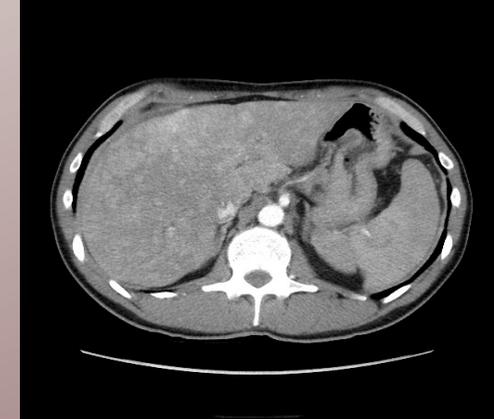


Confronto 68Ga-DOTATATE PET/CT pre (alto) e post (basso) 2 cicli di 177Lu-DOTATATE

Lieve miglioramento

**Ha eseguito 6 cicli di PPRT
con ^{177}Lu -DOTATATE (ultima novembre 2013)
Durante la terapia ha sempre proseguito con
Lanreotide autogel 120 mg/21 gg**

Tac Torace e addome 10-02-2014



Si confronta con precedente TC del 12.06.2013.

TC TORACE

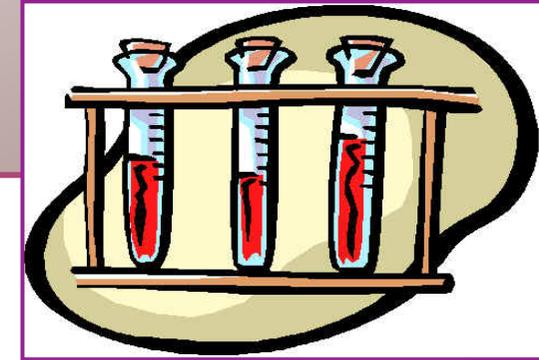
▪Retrospectivamente invariate due minute nodularità localizzate in sede subpleurica laterale al lobo inferiore sinistro (5 mm) ed in sede subpleurica dorsale al lobo superiore destro (6 mm), in verosimili esiti.

TC ADDOME

▪Invariato l'aspetto del fegato, persistenza delle note, diffuse aree focali di sfumata ipervascolarità arteriosa, in un quadro compatibile con la presenza di alterazioni secondarie ipervascolari congiuntamente ad aree di alterata perfusione.

▪Sempre evidenti alcune nodularità solide in ambito peritoneale, anche con piccole componenti interne calcifiche, le maggiori di circa 15 mm. Invariati alcuni linfonodi in sede perioartocavale, con diametro fino a circa 10-11 mm.

▪Retrospectivamente invariato versamento a densità liquida in sede periepatica, con aspetti saccati e spessore fino a circa 13 mm in corrispondenza del VI segmento. Persiste evidenza di esile falda di versamento in sede perisplenica. Attualmente riconoscibile versamento libero anche nello scavo pelvico.



Data 28-01-2014

ESAMI EMATOCHIMICI

Gamma GT 740 UI/I (8-61)

ALT 35 U/L (5-40)

AST 35 U/L 35 (5-34)

Bilirubina tot 0.8 mg/dL (0.20-1.00)

Fosfatasi alcalina 420 UI/I (40-129)

Piastrinopenia : 96.000 (150-400)

Acido 5-OHIA 682 uMol/24h (11-37)

Cromogranina A 1123 UI/L (2-18)

Esami ematochimici: confronto

2013

- Gamma GT 895 UI/L (8-61)
- ALT 122 U/L (5-40)
- AST 66 U/L (5-34)
- F. alcalina 319 UI/L (40-129)
- Acido 5-OHIA: 2511.3 uMol/24h (11-37)
- CgA: 3246 UI/L (2-18)

2014

- Gamma GT 740 UI/L (8-61)
- ALT 35 U/L (5-40)
- AST 35 U/L (5-34)
- F. alcalina 420 UI/L (40-129)
- Acido 5-OHIA: 682 uMol/24h (11-37)
- CgA: 1123 UI/L (2-18)

Accertamenti febbraio 2014

- Tac cerebrale: ndp
- Scintigrafia ossea: ndp
- Pet Gallio 68 Dotanoc
- Ecocardiografia
- Ecoendoscopia

Quale percorso diagnostico terapeutico e follow up proponete per questo paziente?

- **Lanreotide autogel 120mg/28gg?**
- **Lanreotide autogel 120mg/28gg + capecitabina?**



Systemic Treatment of Metastatic Disease

Patients with metastatic NETs of the stomach may develop an “atypical” carcinoid syndrome related to release of histamine and/or 5-HTP or rarely a typical carcinoid syndrome as seen in patients with metastatic midgut carcinoids.⁵ These patients frequently benefit from treatment with somatostatin analogs for symptom control.^{5,46}

The addition of α -interferon to therapy with somatostatin analogs has been reported to be effective in controlling symptoms in patients with carcinoid syndrome who may be resistant to somatostatin analogs alone.^{47,48} Treatment with α -interferon may therefore be considered in patients with metastatic NETs of the stomach refractory to somatostatin analogs. In clinical trials, doses of α -interferon have ranged from 3 to 9 MU subcutaneously, administered from 3 to 7 times per week.

The direct antineoplastic effects of somatostatin analogs either with or without interferon remain uncertain, although recent studies suggest they have a cytostatic effect in 40% to 70% of patients.^{48,49} Treatment with somatostatin analogs can therefore be considered in patients with NETs of the stomach and evidence of radiological progression. Whether this cytostatic effect of somatostatin alone or with interferon results in increased survival is largely unproven at present. A recent prospective study (PROMID study) demonstrates in patients with metastatic midgut carcinoid tumors involving less than 10% of the liver the use of octreotide long-acting release (LAR) resulted in an increased time to progression.⁵⁰ However, it is unclear whether similar effects occur with patients with more extensive metastases or with foregut (gastric, pancreatic, duodenal) or hindgut carcinoids as well.

NANETS Treatment Guidelines

*Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors
of the Stomach and Pancreas*

Therapeutic Approaches *Gastric Neuroendocrine Neoplasms*

In patients with **type 1 gastric carcinoids**, conservative management based on endoscopic follow-up and lesion resection should be preferred. It is recommended to remove all ECLomas whenever possible, however, nothing suggests that the evolution is less favorable in patients with tumors <1 cm left in place. In case of polyps > 1 cm, EUS should be performed to assess wall and lymph nodal invasion before polypectomy by snare or endoscopic mucosal resection (EMR). Surgery should be performed in case of involvement beyond submucosa, or positive margin after EMR (local resection and antrectomy or total gastrectomy depending on tumor histological features, invasion and localization). Surgery should also be performed in the presence of lymph nodal or distant disease spread, and poorly differentiated neoplasms. Indications to treatment by somatostatin analogs (SSA) or surgical antrectomy to suppress hypergastrinemia and limit ECL growth are still debated. SSA proved good antiproliferative properties, but their role in patients with type 1 g-NENs should be proposed only according to expert opinion.

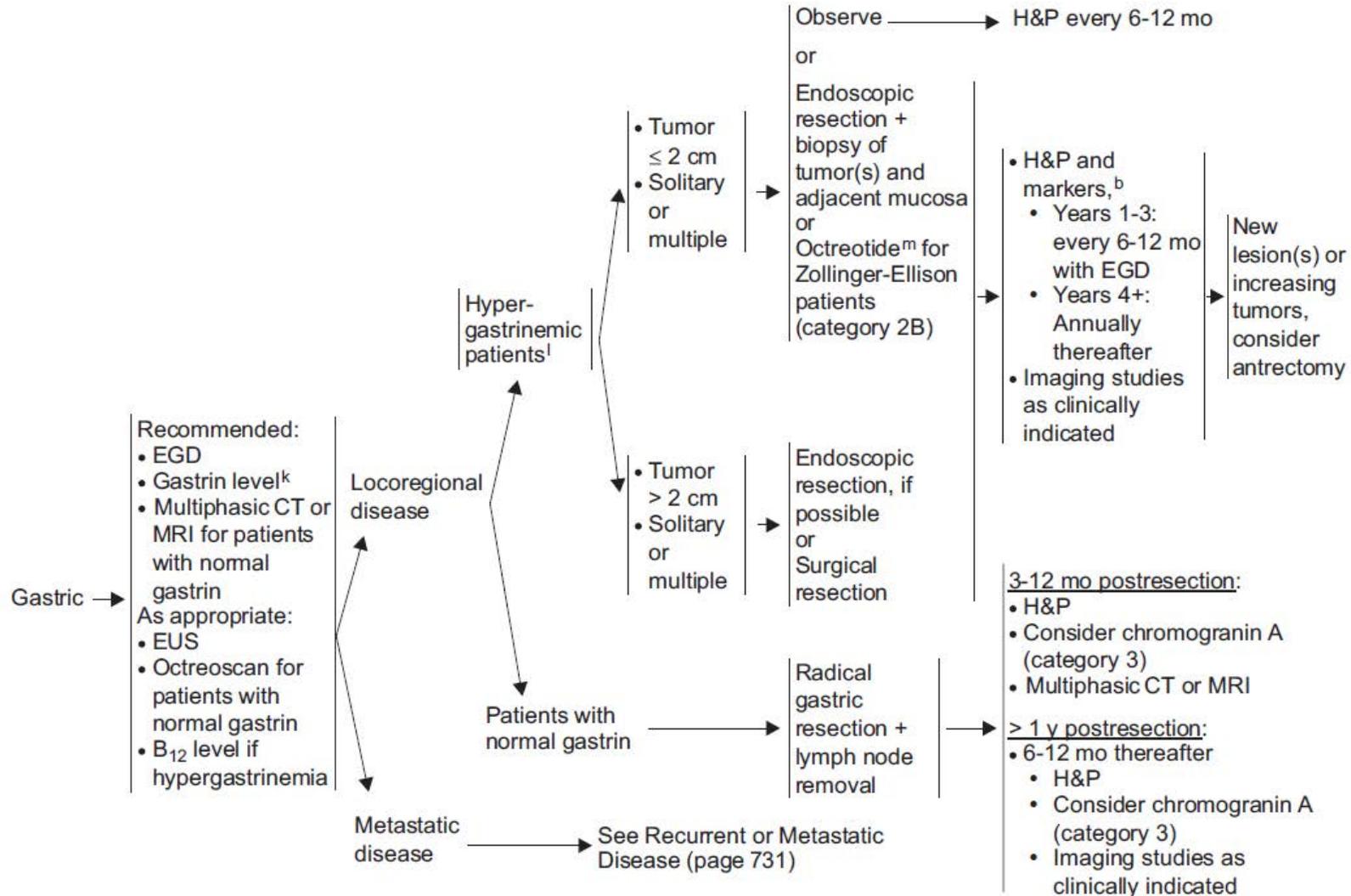
For **type 2 g-NENs**, only local excision is recommended, and the presence of multiple tumors per se does not influence surgical management. In patients with **type 3 tumors**, surgical treatment should not differ from that of gastric adenocarcinomas, based on surgery (partial or total gastrectomy with lymph node dissection, with the same indications of gastric adenocarcinoma) and chemotherapy.

Minimal Consensus Statements on Therapeutic Approaches

In type 1 tumors, endoscopic management with lesion resection should be preferred. If polyps are ≥ 1 cm, EUS should be performed before excision by snare or EMR. Surgery should be limited to the cases of invasion beyond submucosa, metastases and poorly differentiated lesions. Gastrin suppression by surgical (i.e. antrectomy) or medical (i.e. SSA) is debatable. More radical surgery is required if lymph nodes are positive.

In type 2, only local excision is recommended. The presence of multiple tumors does not per se influence surgical management.

In type 3, treatment is similar to gastric adenocarcinoma, based on surgery and chemotherapy.





Grazie dell'attenzione