

## Adenocarcinoma gastrico di tipo mucinoso associato a somatostatina duodenale. Case report

M. BIFFONI, N. MACRINA, A. NAPOLI<sup>1</sup>, M.I. AMABILE, B. CAVALLO MARINCOLA<sup>1</sup>,  
M. ANZIDEI<sup>1</sup>, C. CATALANO<sup>1</sup>, A. MATURO, V. PASTA

**RIASSUNTO:** Adenocarcinoma gastrico di tipo mucinoso associato a somatostatina duodenale. Case report.

M. BIFFONI, N. MACRINA, A. NAPOLI, M. I. AMABILE, B. CAVALLO MARINCOLA, M. ANZIDEI, C. CATALANO, A. MATURO, V. PASTA

*Gli Autori presentano il caso di un paziente con una rara associazione di un adenocarcinoma gastrico e di un carcinoida somatostatina-secerente della seconda porzione duodenale. La TC multi-strato dell'addome ha individuato non solo la lesione gastrica ma anche un polipo duodenale, fornendo un'indicazione chirurgica importante per l'esecuzione di una gastrectomia subtotala e di una resezione duodenale. La diagnosi definitiva è stata posta dall'esame istologico del pezzo operatorio.*

**SUMMARY:** Mucinous gastric adenocarcinoma and duodenal somato-statinoma. Case report.

M. BIFFONI, N. MACRINA, A. NAPOLI, M. I. AMABILE, B. CAVALLO MARINCOLA, M. ANZIDEI, C. CATALANO, A. MATURO, V. PASTA

*The Authors present a rare association of gastric adenocarcinoma and somatostatin-producing duodenal carcinoid. The pre-operative abdominal CT scan revealed the gastric lesions and a duodenal polypoid lesion, giving an important indication to perform a subtotal gastrectomy and a duodenal resection. The definitive diagnosis was possible with histological examination.*

**KEY WORDS:** Carcinoma gastrico - Carcinoida duodenale - Somatostatina - Chirurgia.  
Gastric cancer - Carcinoid - Duodenal - Somatostatinoma - Surgery.

### Premessa

I carcinoidi sono tumori ad origine dal sistema neuroendocrino diffuso che si riscontrano con maggior frequenza a livello dell'apparato gastrointestinale (1). Tra i vari tipi istologici, i somatostatini sono neoplasie rare con comportamento biologico e clinico estremamente variabile. Una recente classificazione istopatologica dei tumori neuroendocrini del duodeno e della prima porzione del digiuno distingue tre tipi principali: 1) tumori neuroendocrini ben differenziati (carcinoidi), 2) carcinomi neuroendocrini ben differenziati (carcinoidi maligni), 3) carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati. I carcinoidi del primo tipo

costituiscono il 50-75% dei casi e sono distinti in tumori benigni ed in tumori a basso grado di malignità. Fra i primi, in particolare, si riconoscono forme non angioinvasive e confinate a mucosa e sottomucosa, di dimensioni subcentimetriche; appartengono a questo gruppo i tumori della prima porzione duodenale non funzionanti o secernenti gastrina o serotonina ed i paragangliomi gangliocitici periampollari. Questi ultimi, di dubbio potenziale maligno, sono invece variabilmente angioinvasivi, sempre confinati a mucosa e sottomucosa, talora di dimensioni anche superiori al centimetro e sono rappresentati da tumori funzionanti produttori gastrina (gastrinomi), sporadici o associati a MEN I, tumori clinicamente non funzionanti produttori somatostatina, associati o meno a neurofibromatosi di tipo I, e tumori non funzionanti produttori serotonina.

I carcinomi neuroendocrini ben differenziati costituiscono, invece, il 25-50% dei tumori neuroendocrini; presentano malignità di basso grado, poiché tendono ad invadere la tonaca muscolare propria e a dare occasionalmente metastasi. Vengono distinti in carcino-

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"  
Azienda Policlinico Umberto I  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
(Direttore: Prof. A. Redler)  
<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Radiologiche  
(Direttore: Prof. R. Passariello)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

mi funzionanti produttori gastrina (gastrinomi), sporadici o associati a MEN I, carcinomi non funzionanti della regione ampollare produttori somatostatina, associati o meno a neurofibromatosi di tipo I, e paragangliomi gangliocitici maligni non funzionanti o con sindrome da carcinoidale.

I tumori del terzo gruppo, infine, sono ad alto grado di malignità e si riscontrano mediamente nell'1-3% dei casi (2).

L'associazione di un tumore a cellule neuroendocrine e di un adenocarcinoma è un evento possibile, ma piuttosto raro (3, 4). In questo articolo riportiamo il caso di un paziente affetto da adenocarcinoma gastrico e carcinoidale della seconda porzione duodenale produttrice somatostatina.

## Caso clinico

Il paziente, uomo di 73 anni, non fumatore, veniva ricoverato per la comparsa, da circa un mese, di marcata astenia associata a discreta anemia (Hb 9,3 g/dl) ed al riscontro di sangue occulto nelle feci. Le anamnesi patologica remota e prossima non evidenziavano eventi di rilievo. La colonscopia non documentava alterazioni sospette. La esofago-gastro-duodenoscopia segnalava la presenza di una neoformazione ulcerata a livello dell'antro gastrico che si estendeva al tratto distale del corpo; nella prima porzione duodenale veniva descritta una plica ipertrofica rivestita da cute normale. Entrambe le zone venivano biopsiate. L'esame istologico delle biopsie evidenziava un adenocarcinoma gastrico di tipo intestinale secondo Lauren e un polipo duodenale di tipo iperplastico con diffusa metaplasia intestinale completa. Coesisteva gastrite cronica atrofica, in assenza di infezione da *Helicobacter pylori*. Veniva quindi richiesta una TC total body che confermava la presenza della formazione espansiva gastrica, con sviluppo a manicotto, infiltrazione transperitoneale, interessamento del tessuto adiposo periviscerale lungo la piccola curvatura gastrica ed estensione longitudinale di circa 9 cm. Veniva inoltre segnalata, nella prima porzione duodenale, la presenza di una formazione vegetante di aspetto polipoide, con diametro massimo di circa 2 cm, non rilevata all'esame endoscopico. Erano presenti linfoadenopatie paracentimetriche in corrispondenza del tripode celiaco, in sede paraortica sinistra, a livello dell'emergenza dell'arteria mesenterica superiore. Un esame integrativo con RM confermava entrambi i reperti, gastrico e duodenale. Nonostante il rilievo dalla TC, anche una seconda endoscopia misconoscava la presenza della formazione poliposa duodenale.

Il paziente è stato sottoposto pertanto ad intervento chirurgico, nel corso del quale venivano repertate una voluminosa formazione antrale, adesa al mesocolon traverso, e la formazione polipoide duodenale; veniva eseguita gastrectomia subtotali con linfectomia, confezionando una gastrodigiunostomia sulla seconda ansa digiunale, in posizione antecolica, sulla parete posteriore del moncone gastrico. Al momento di sezionare il duodeno si apprezzava palpariamente una formazione polipoide, situata qualche centimetro oltre il piloro: la sezione duodenale veniva dunque eseguita più caudalmente, distaccando prudentemente per un certo tratto il duodeno dalla testa pancreatica.

L'esame istologico delle lesioni asportate deponeva per adenocarcinoma gastrico di tipo intestinale secondo Lauren, mucinoso, scarsamente differenziato (G3), con abbondante reazione desmoplastica, scarso infiltrato infiammatorio intra e peritumorale, senza segni di necrosi. Uno dei 24 linfonodi repertati era sede di ri-

petizione neoplastica metastatica con estensione extranodale (PT2b pN1 Mx; Stadio II; G3). La neoformazione sincrona duodenale presentava i caratteri del carcinoidale; la valutazione immunohistochemica rivelava positività delle cellule alla colorazione per la somatostatina.

Il decorso operatorio è stato regolare. Attualmente il paziente è vivente e libero da malattia a 6 mesi dall'intervento con piena risoluzione del quadro di anemia (Hb 13.7 g/dl).

## Discussione

I carcinoidi rappresentano un gruppo di tumori a cellule ben differenziate ad origine dal sistema neuroendocrino (1). Circa il 90% si riscontra nel sistema gastrointestinale (l'appendice è uno dei siti più frequentemente interessati); le altre localizzazioni sono rappresentate da timo, polmoni, vie biliari, ovaio (in quest'ultimo caso si repertano frequentemente come parte di un teratoma), etc. I carcinoidi duodenali sono estremamente rari, costituendo circa il 2-3% di tutti i tumori neuroendocrini gastrointestinali (5-7).

I somatostatini, pur estremamente rari, rappresentano il 21% dei carcinoidi duodenali (8). La maggior parte si localizza nella seconda porzione del duodeno, in particolare nell'ampolla e nella zona periampollare; pochi i casi nella terza e quarta porzione (9). Spesso appaiono come formazioni polipoidi, meno comunemente come voluminose masse intramurali con o senza ulcerazione. All'istologia le mitosi sono rare e frequentemente si possono riscontrare corpi psammomatosi. La neoplasia ha origine nella sottomucosa e si estende progressivamente sino a coinvolgere sierosa, mesentere e strutture adiacenti. Il rischio di metastasi aumenterebbe proporzionalmente con le dimensioni del tumore e, secondo quanto riportato in letteratura, sarebbe maggiore per neoplasie > 2 cm. Le sedi più frequenti di metastasi sono i linfonodi e il fegato; meno spesso possono essere interessati polmoni, cervello ed ossa. Nonostante siano costituite da cellule D, raramente tali neoplasie secernono somatostatina in quantità sufficiente a determinare una specifica sindrome clinica, per cui di regola costituiscono un riscontro accidentale alla laparotomia o all'autopsia. Nei pochi casi in cui il tumore produce somatostatina, come nel nostro paziente, le manifestazioni cliniche sono comunque estremamente rare (10, 11). Quando rilevabili, esse sono rappresentate classicamente dalla triade diabete mellito, colelitiasi e steatorrea (somatostatina syndrome) nelle localizzazioni pancreatiche e da dolore addominale, ittero, colelitiasi e sanguinamento gastrointestinale nelle localizzazioni duodenali.

L'associazione tra adenocarcinoma gastrico e carcinoidale è piuttosto rara. Da un punto di vista istologico, tali lesioni sono state classificate in due gruppi: *composite-type tumours*, nei quali entrambe le componenti si

ritrovano in maniera casuale nell'ambito del tessuto neoplastico, e *collision-type tumours*, considerati come tumori doppi, con architettura tissutale "fianco a fianco" o "uno sull'altro" (12-16). Secondo questa classificazione, sono state avanzate due ipotesi circa il meccanismo associativo tra adenocarcinoma e carcinoma a cellule neuroendocrine. La prima ipotizza che entrambi i tumori derivino da una comune cellula staminale epiteliale multipotente e che la componente neuroendocrina compaia, nel corso della progressione tumorale, come viraggio delle cellule costituenti l'adenocarcinoma in cellule neoplastiche neuroendocrine. La seconda ipotesi, invece, sostiene che l'adenocarcinoma e il carcinoma a cellule neuroendocrine derivino rispettivamente da una cellula staminale epiteliale multipotente e da una cellula neuroendocrina primitiva e che si ritrovino casualmente associati. Recenti studi di immunohistochimica e di genetica molecolare (17, 18) hanno dimostrato che l'adenocarcinoma dello stomaco e il carcinoma a cellule neuroendocrine del duodeno derivano dalla stessa cellula staminale epiteliale e che una mutazione addizionale nel gene *p53* può essere coinvolta nella differenziazione neuroendocrina dell'adenocarcinoma.

Nel nostro paziente, le due neoplasie apparivano macroscopicamente distinte e separate anatomicamente da un cospicuo tratto digestivo "sano". Un aspetto peculiare del caso riportato è inoltre rappresentato dal fatto che solo le tecniche di imaging (TC e RMN) hanno identificato la formazione polipoide duodenale, non dimostrata all'esame endoscopico iterativo: even-

tualità, peraltro, comprensibile poiché le neoplasie neuroendocrine hanno uno sviluppo prevalentemente sottomucoso.

## Conclusioni

La TC multistrato e la risonanza magnetica rivestono sicuramente un ruolo di primaria importanza nell'iter diagnostico e nel planning terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine del tratto gastrointestinale. L'acquisizione di ampi *data sets* volumetrici in brevi intervalli temporali permette un'adeguata valutazione della lesione e dell'interessamento dei tessuti circostanti; rende inoltre possibile valutare correttamente l'interessamento delle strutture linfonodali e l'eventuale estensione a distanza della malattia. La caratterizzazione dei reperti, attraverso l'esecuzione di adeguate acquisizioni post-contrastografiche in fase dinamica, permette inoltre di valutare il tipo, il grado di vascolarizzazione e l'eventuale presenza di necrosi all'interno della lesione. L'insieme delle informazioni ottenibili con la TC e la risonanza magnetica risulta pertanto di elevato valore ai fini diagnostici e per un corretto inquadramento chirurgico preoperatorio, indirizzando l'operatore verso l'approccio più adeguato al quadro patologico da trattare. L'apporto dell'imaging è inoltre assolutamente insostituibile nei protocolli di follow-up, allo scopo di evidenziare precocemente recidive locoregionali ed eventuali localizzazioni metastatiche di malattia.

## Bibliografia

1. Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. In: WHO International histological classification of tumors. Geneva: World Health Organization, 1980; 47.
2. Hoffmann MK, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatments. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:675-697.
3. Chejfec G, Falkmer S, Askensten U, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract* 1988;183:143-154.
4. Roger LW, Murphy RC. Gastric carcinoids and carcinomas: Morphologic correlates of survival. *Am J Surg Pathol* 1979;3:195-202.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-959.
6. Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Tumors of the intestines. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2003.
7. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH. Duodenal carcinoids: imaging features with clinical-pathological complications. *Radiology* 2005;237:967-972.
8. Alumets J, Ekelund G, Hakanson R, Ljungberg O, Ljungqvist U, Sundler F, Tibblin S. Jejunal endocrine tumor composed of somatostatin and gastrin cells and associated with duodenal ulcer disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978;378(1): 17-22.
9. Kimura R, Hayashi Y, Takeuchi T, Shimizu M, Hiratsuka M, Yoshida M, Hamajima E, Iwata M, Imoto M, Hattori H. Large duodenal somatostatinoma in the third portion associated with severe glucose intolerance. *Intern Med* 2004;43: 704-707.
10. Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 1995;59:67-73.
11. Green BT, Rockey DC. Duodenal somatostatinoma presenting with complete somatostatinoma syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:415-417
12. Roger LW, Murphy RC. Gastric carcinoids and carcinomas: morphologic correlates of survival. *Am J Surg Pathol* 1979; 3:195-202.
13. Ulich TR, Kollin M, Lewin KJ. Composite gastric carcinoma.

- Arch Pathol Lab Med 1988;112:91-93.
14. Levendoglu H, Cox CA, Nadimpalli V. Composite (adenocarcinoid) tumors of the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1990;35:519-525.
  15. Yamashina M, Flinner RA. Concurrent occurrence of adenocarcinoma and carcinoid tumour in the stomach: a composite tumour or collision tumours? *Am J Clin Pathol* 1985;83:233-236.
  16. Corsi A, Bosman C. Adenocarcinoma and atypical carcinoid: morphological study of a gastric collision-type tumour in the carcinoma-carcinoid spectrum. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:303-308.
  17. Vortmeyer AO, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1448-1451.
  18. Fukui H, Takada M, Chiba T, Kashiwagi R, Sakane M, Tabata F, Kuroda Y, Ueda Y, Kawamata H, Imura J, Fujimori T. Concurrent occurrence of gastric adenocarcinoma and duodenal neuroendocrine cell carcinoma: a composite tumour or collision tumours? *Gut*. 48:853-856, 2001
-