

# Carcinoma endocrino (carcinoide) ileale.

## Caso clinico e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 319-324



Giancarlo Micheletto, Ivano Sciannamea, Adelinda Zanoni, Valerio Panizzo, Barbara Rubino\*, Piergiorgio Danelli

Università degli Studi di Milano

Cattedra di Chirurgia Generale

U.O.C. di Chirurgia Generale Istituto Clinico "Sant'Ambrogio", Milano

\*Servizio di Anatomia Patologica Istituto Clinico "Sant'Ambrogio", Milano

### Intestinal neuroendocrine tumor. Case report and review of the literature.

*Gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumors are rare neoplasm and have proved to be slow growing malignancies which involve many organs and most frequently the gastrointestinal tract. They have a peculiar biological behaviour: most of them have endocrine function (carcinoid syndrome); many are clinically silent until late presentation. Symptoms are non specific; the most common are abdominal pain, nausea and vomiting, weight loss and gastrointestinal (GI) blood loss. Incidental carcinoid, discovered at the time of another procedure, occurred in 40% of patients, and in multiple site throughout the GI tract.*

*Here we report a case of a 73-year-old male with an adenomatous colonic polyp, not suitable for endoscopic treatment, and a synchronous carcinoid of small intestine discovered during surgical procedure. Therefore we performed a review of literature with particular attention to diagnosis and strategy of the treatment.*

KEY WORDS: Ileal carcinoid, Synchronous intestinal tumor, Surgery.

### Introduzione

I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) o più comunemente tumori carcinoidi, sono tumori poco frequenti con incidenza approssimativa di 2 casi/100000 abitanti per anno. Si deve a Oeberndorfer<sup>1</sup> il termine carcinoid (karzenoide tumoren) per indicare una neoplasia di piccole dimensioni che ha origine dalle cellule cromaffini (dette del Kultchitsky) della cresta neurale di derivazione ectodermica a crescita lenta e non infiltrante, con attitudini biologiche diverse da quelle riconosciute agli adenocarcinomi intestinali.

Si deve a Thorson<sup>2</sup> la prima descrizione della cosiddetta sindrome da carcinoid, legata alla produzione e secrezione di serotonina da parte delle cellule tumorali, caratterizzata da diarrea, flushing, asma con broncospasmo e fibrosi valvolare cardiaca. La sindrome è presente nel 9% dei casi in associazione ad una maggiore percentuale di metastasi (85%). Sembrerebbe quindi esistere una relazione fra la malattia funzionante e metastasi; d'altra parte la sindrome può essere presente in assenza di secondarismi, legata verosimilmente alla produzione di mediatori diversi dalla serotonina (come per es. sostanza P e neuropeptide K) oppure alla presenza di un drenaggio venoso anomalo che bypassa il filtro epatico<sup>3,4</sup>.

Nel 1963, Williams e Sandler<sup>5</sup> hanno distinto i carcinoidi, in base alla loro origine embriologica, in carcinoidi dell'intestino prossimale (tratto respiratorio, stomaco, prima porzione duodenale e pancreas), dell'intestino medio (seconda e terza porzione duodenale, digiuno, ileo, appendice e colon destro) e dell'intestino distale (colon traverso, sinistro e retto).

Recentemente è stata introdotta una nuova classificazione

Pervenuto in Redazione Aprile 2009. Accettato per la pubblicazione Luglio 2009.

For correspondence: Prof. Piergiorgio Danelli, Cattedra di Chirurgia Generale - U.O.C. di Chirurgia Generale, Istituto Clinico "Sant'Ambrogio", Via Faravelli 16, 20149 Milano (e-mail: piergiorgio.danelli@uni-mi.it).

ne (WHO) di tali tumori basata su criteri clinico-patologici<sup>6,7</sup> che distingue tali neoplasie in 4 sottogruppi: 1) tumori endocrini ben differenziati, ad andamento benigno ed incerto; 2) carcinomi endocrini ben differenziati a basso grado di malignità; 3) carcinomi endocrini scarsamente differenziati (o a piccole cellule) ad alto grado di malignità; 4) carcinomi misti esocrini-endocrini. La localizzazione gastrointestinale costituisce la sede più frequente di tale tipo di neoplasie (55-60%), con localizzazioni più frequenti a livello dell'appendice, dell'ileo distale a partenza mesenteriale e del colon-retto; in rari casi può originare da un diverticolo di Meckel. Circa un terzo dei pazienti con questo tipo di neoplasia presenta una neoplasia sincrona o metacrona a livello del tratto gastrointestinale o genito-urinario<sup>8-11</sup>.

### Caso clinico

Nel mese di Settembre 2007, un paziente di 73 anni, giungeva alla nostra osservazione, per la comparsa da qualche mese di algia addominale di tipo colico localizzata prevalentemente in mesogastrio e fossa iliaca sinistra. Tale sintomatologia veniva accentuata dall'assunzione dei pasti e si associava a nausea e distensione addominale; il paziente riferiva inoltre alvo alterno. L'anamnesi patologica remota era positiva per ipertensione arteriosa in terapia con ACE inibitore, gozzo multinodulare in terapia con tiamazolo, valvulopatia aortica di grado lieve-moderato in terapia antiaggregante ed anemia sideropenica. Il paziente era stato sottoposto ad appendicectomia in età infantile ad ernioalloplastica inguinale bilaterale a 61 anni.

L'obiettività addominale dimostrava la presenza di dolorabilità alla palpazione profonda in ipocondrio e fossa iliaca di sinistra dove veniva apprezzata corda colica, con segno di Blumberg negativo; in regione inguinale destra veniva riscontrata la presenza di ernia inguinale recidiva ben riducibile. L'esplorazione rettale risultava negativa.

Il paziente veniva quindi inviato all'esecuzione di una pancoloscopia la quale evidenziava la presenza di dolico-colon e la presenza di voluminosa neoformazione del sigma distale (a 20 cm dall'ano) di circa 5 cm di diametro, di aspetto villosa, che in considerazione dell'impossibilità di una rimozione endoscopica, veniva biopsiata e marcata con china in previsione dell'intervento chirurgico. L'esame istologico delle biopsie evidenziava la presenza di un adenoma tubulare.

Il paziente veniva dunque sottoposto ad accertamenti preoperatori fra cui: esami ematochimici ed RX torace risultati nella norma, tracciato elettrocardiografico con riscontro di ipertrofia e sovraccarico sistolico sinistro ed extrasistolia ventricolare, ecocardiogramma con dimostrazione di ventricolo sinistro ipertrofico dilatato in assenza di alterazioni della cinesi e sclerocalcificazioni dei lembi aortici condizionante insufficienza lieve moderata. Alla visita cardiologica il paziente era in buon compenso emo-

dinamico con un rischio operatorio aumentato, veniva consigliata inoltre terapia preoperatoria con carvedilolo. La Tc dell'addome evidenziava la presenza di dilatazione delle anse intestinali e una formazione ovoidale solida captante il contrasto, di 4 cm di diametro, a limiti netti e regolari situata alla radice del mesentere ileale in sede para-aortica sinistra (Fig. 1).

Il paziente, candidato pertanto all'intervento di resezione di sigma, è stato sottoposto a laparotomia mediana. L'accurata esplorazione del cavo peritoneale ha messo in risalto la presenza del polipo del sigma precedentemente marcato con la china e di minute neoformazioni biancastre sub-millimetriche diffuse a tutto il tenue. A carico dell'ileo si evidenziava la presenza di una neoformazione biancastra, dura, di circa 2 cm di diametro, retraente che si continuava in voluminosi linfonodi alla radice della vena mesenterica superiore. Tale lesione determinava un inginocchiamento dell'ansa ileale e verosimilmente era responsabile degli episodi subocclusivi lamentati dal paziente. Le linfadenopatie a carico della vena mesenterica superiore avevano un aspetto suggestivo per localizzazione neoplastica, in quanto erano biancastre e dure alla palpazione e inglobando l'asse vascolare provocavano deformazione dello stesso. Si è quindi proceduto alla resezione del tratto di ileo interessato, al confezionamento di anastomosi ileo-ileale latero-laterale manuale in duplice strato con filo riassorbibile ed alla linfectomia alla radice della mesenterica che ha richiesto la sezione tangenziale e successiva ricostruzione del vaso in prolene 5/0. La lesione del sigma veniva trattata con una resezione segmentaria e successiva anastomosi discendente - retto termino-terminale manuale in duplice strato riassorbibile.

L'esame istologico del tratto di ileo interessato dalla lesione ha dimostrato trattarsi di un carcinoma endocrino ben differenziato (a basso grado), infiltrante la parete



Fig. 1: TC Addome con m.d.c.: presenza di una formazione ovoidale solida captante il contrasto (\*), di 4 cm di diametro, a limiti netti e regolari situata alla radice del mesentere ileale, di presumibile pertinenza linfonodale.

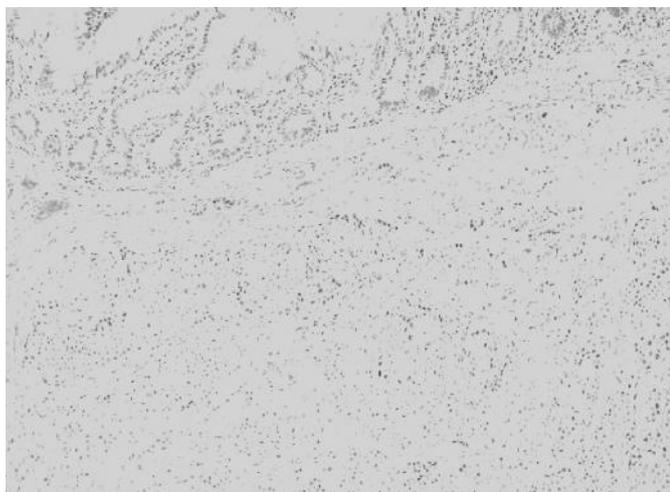


Fig. 2: Carcinoma endocrino ben differenziato a basso grado di malignità: nell'immagine si evidenzia che la neoformazione non infiltra la mucosa sovrastante dell'intestino tenue, che conserva caratteristiche citostrutturali normali (E.E. 10x).

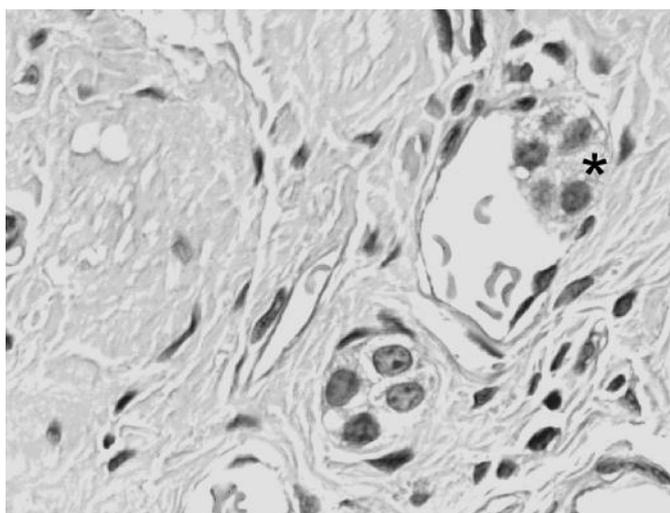


Fig. 3: Nell'immagine è chiaramente visibile un embolo neoplastico (\*) adesivo alla parete di un capillare sanguigno, riconoscibile per la presenza nel lume di emazie (E.E. 50x).

dell'intestino tenue a tutto spessore e la sottosierosa con evidenza di infiltrazione vascolare, senza evidenza di ulcerazione della mucosa intestinale e in assenza di necrosi (Fig. 2). A livello dei 32 linfonodi periviscerali asportati si è evidenziata la presenza di 9 metastasi (di tipo parziale ed embolico) da carcinoma endocrino. Quattro linfonodi, su sei asportati, dell'asse mesenterico erano positivi per metastasi da carcinoma endocrino ben differenziato. Il profilo immunofenotipico è risultato positivo per cromogranina A (++) e per sinaptofisina (++) , con attività proliferativa (Ki67) bassa. Nonostante le ridotte dimensioni della lesione, la positività per la cromogranina A e la attività proliferativa bassa, caratteristiche che si riscontrano più frequentemente nei tumori

endocrini piuttosto che nei carcinomi endocrini, è stata posta diagnosi di carcinoma endocrino a basso grado di malignità in rapporto alla presenza di invasione vascolare e di metastasi linfonodali (Fig. 3). La lesione polipoide del sigma è risultata essere un adenoma tubulovilloso con displasia ad alto grado.

Il decorso post-operatorio è stato regolare ed il paziente veniva dimesso in discrete condizioni generali in IX giornata post-operatoria., veniva impostato schema di follow-up oncologico ambulatoriale. Quest'ultimo ha previsto l'esecuzione di esame scintigrafico OCTREOSCAN, il quale ha escluso la presenza di lesioni ripetitive o di altre localizzazioni non evidenziabili all'esplorazione chirurgica. In considerazione dell'assenza di secondarismi e dell'età del paziente non veniva proposta una chemioterapia adiuvante; il follow-up veniva programmato a 3 mesi con rivalutazione clinica, biumorale [dosaggio dell'enolasi neuronale sierica (NSE) e dell'acido 5-idrossi-indolacetico urinario (5-HAA)] e strumentale. A 18 mesi dall'intervento chirurgico il paziente gode di buona salute ed il follow-up clinico-strumentale si mantiene negativo.

## Discussione

I tumori carcinoidi rappresentano la seconda più comune neoplasia del piccolo intestino; si tratta tuttavia di tumori rari con un'incidenza di 2,5 casi per 100000 abitanti.

In assenza di un chiaro quadro di sindrome da carcinoide, sono tumori difficili da diagnosticare in quanto i segni e i sintomi sono vaghi e variabili in base alla localizzazione della lesione<sup>12</sup>. Il dolore addominale è uno dei sintomi più frequenti (circa il 40% dei pazienti sintomatici) e spesso si associa a nausea con vomito riferibile ad un quadro di occlusione intestinale. Nelle localizzazioni digiuno-ileali la sintomatologia dolorosa è legata a varie cause: effetto massa del tumore, reazione fibrotica del mesentere (o desmoplastica, responsabile di un accorciamento dello stesso e quindi kinking e ostruzione dell'ansa intestinale)<sup>13,14</sup>, carcinomatosi peritoneale.

A differenza degli adenocarcinomi, che sono i diretti responsabili della presenza di sangue occulto nelle feci (SOF), i tumori carcinoidi possono essere associati a SOF in seguito ad ulcerazione della mucosa sovrastante un tumore sottomucoso, oppure in rapporto ad una lesione di tipo ischemico dovuta alla retrazione fibrotica del mesentere.

In circa il 40% dei pazienti la diagnosi di queste lesioni avviene in occasione di un altro intervento chirurgico eseguito per patologie ginecologiche, urologiche o altre neoplasie del tratto gastro-intestinale<sup>15-17</sup>.

I tumori carcinoidi possono essere solitari o multicentrici come per primo ha descritto Lubarsch<sup>18</sup> con un'incidenza pari a circa il 10%, prevalentemente (82%) nelle localizzazioni ileo-digiunali<sup>19</sup>.

In circa un terzo dei casi i carcinoidi del tenue possono associarsi ad un altro tumore primitivo non carcinoidale, sincrono (22%) o metacrono (9%)<sup>20</sup>. Il chirurgo quindi, conoscendo la possibilità della multicentricità e della sua possibile associazione con un altro tumore primitivo, in corso di intervento chirurgico per un carcinoidale, dovrebbe sempre eseguire una accurata esplorazione della cavità addominale alla ricerca di ulteriori lesioni intra-addominali. Di fondamentale importanza risulta essere uno stretto follow-up per escludere metastasi epatiche misconosciute e/o tumori metacroni.

Dal punto di vista anatomopatologico i tumori neuroendocrini vengono distinti, secondo la recente classificazione WHO<sup>6,7</sup>, in 4 sottogruppi in relazione al comportamento clinico-patologico: 1) tumori endocrini ben differenziati, ad andamento benigno ed incerto; 2) carcinomi endocrini ben differenziati a basso grado di malignità; 3) carcinomi endocrini scarsamente differenziati (o a piccole cellule) ad alto grado di malignità; 4) carcinomi misti esocrini-endocrini. L'istopatologia rappresenta il principale criterio di classificazione e prende in considerazione i seguenti parametri: dimensioni del tumore, numero di mitosi, presenza di atipie cellulari, l'indice proliferativo, angioinvasività ed invasività locale. I markers immunoistochimici utilizzati per differenziare queste lesioni sono rappresentati da marcatori endocrini generali (come CgA, NSE e sinaptofisina) e da marcatori ormonali specifici. Al fine di differenziare le forme a basso grado rispetto a quelle con alto grado di malignità viene utilizzata l'espressione immunoistochimica di Ki67 e l'indice mitotico che riflettono l'attività proliferativa della lesione. Il caso da noi descritto è un carcinoma endocrino ben differenziato, a basso grado di malignità, caratterizzato da un'infiltrazione a tutto spessore della parete dell'intestino tenue con invasione vascolare e metastasi linfonodali; la lesione è risultata positiva per Cromogranina A e sinaptofisina con un'attività proliferativa scarsa.

La diagnosi di un tumore carcinoidale risulta spesso difficoltosa soprattutto in assenza di sintomi riferibili ad una sindrome da carcinoidale ed il sospetto diagnostico può essere confermato da parametri di laboratorio e da indagini strumentali.

La diagnosi biochimica di tali neoplasie è molto importante, in quanto oltre a dimostrare la capacità' secernente del tumore permette di monitorare il paziente nel follow-up per dimostrare una eventuale ripresa di malattia e documentare la risposta al trattamento. Il dosaggio del metabolita urinario della serotonina, l'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), risulta aumentato nelle forme metastatiche dei carcinoidi del piccolo intestino (specificità' diagnostica se >15 mg/24 h). Dopo la resezione della neoplasia i valori urinari del 5-HIAA tendono a normalizzarsi ed un suo eventuale rialzo sta ad indicare una ripresa di malattia. La cromogranina A (CgA) appartiene ad una famiglia di proteine prodotte dalle cellule neuroendocrine tumorali: il suo dosaggio

nel sospetto di tumore carcinoidale viene consigliato in quanto la CgA risulta aumentata anche nelle forme clinicamente silenti anche se dotata di una specificità' inferiore, in quanto risulta positiva anche per altre neoplasie non carcinoidi come il microcitoma<sup>21,22</sup>. La CgA si è dimostrata essere un marker molto importante sia per la diagnosi che per il follow-up in quanto si è evidenziata una persistenza di elevati valori di CgA in assenza di risposta al trattamento nonostante coesistero in molti pazienti valori di 5-HIAA urinario entro i limiti di norma.<sup>23</sup>

La diagnosi di sede e lo staging risultano molto spesso difficili e necessitano di: indagini ecografiche e tomografiche ad alta risoluzione; indagini endoscopiche o radiologiche mirate (clisma del tenue) nel sospetto di una localizzazione ileale; ecocardiografiche o scintigrafiche ossee. Lo studio scintigrafico viene utilizzato per la ricerca di metastasi o di un tumore a sede occulta, utilizzando <sup>131</sup>I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) (che si accumula all'interno delle cellule neuroendocrine) o l'octreotide (che è selettivo per i recettori della somatostatina presenti sulle cellule dei tumori carcinoidi)<sup>24</sup>.

L'introduzione di esami scintigrafici utilizzando l'octreotide marcato (<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-Octreotide-OCTREOSCAN) ha permesso di ottenere informazioni molto più dettagliate per la diagnosi di sede e per lo staging di queste lesioni. Questa metodica permette di rilevare la presenza di metastasi epatiche, linfonodali ed ossee nella maggioranza dei pazienti con tumore metastatico (94%). In molti casi si tratta di metastasi "inaspettate" in quanto la sensibilità delle altre metodiche di indagine come per es. US, TC, RMN risulta decisamente ridotta (circa il 66%). Ulteriore vantaggio viene offerto dalla capacità di tale metodica di predire l'efficacia della terapia con gli analoghi della somatostatina.<sup>23</sup>

Il trattamento dei tumori carcinoidi prevede un approccio multidisciplinare in cui il trattamento chirurgico resettivo dimostra avere un ruolo predominante anche nelle forme metastatiche al momento della diagnosi. Il tipo di resezione dipende evidentemente dalla localizzazione della lesione neoplastica, in ogni caso è raccomandabile una resezione chirurgica sufficientemente ampia con resezione vascolare alla radice del meso, che garantisca da un lato la negatività dei margini di resezione e dall'altro una adeguata linfectomia a scopo sia prognostico che terapeutico.

Di fronte ad uno stadio avanzato di malattia (presenza di metastasi o tumore non operabile) è obbligatorio il trattamento chemioterapico adiuvante con bioterapia o chemioterapia. La bioterapia si realizza con gli analoghi della somatostatina (es. Octreotide, Lanreotide) o meno frequentemente con interferone (INF). La somatostatina ed i suoi analoghi agiscono legando i recettori della somatostatina che sono espressi nell'80% dei tumori carcinoidi. La somatostatina ha un effetto inibente sulla secrezione di molteplici ormoni come per es. ormone della crescita, insulina, glucu-

gone, gastrina ed anche un effetto antiproliferativo sui tumori neuroendocrini mediante inibizione dell'angiogenesi ed inducendo apoptosi cellulare. Molti studi concordano sull'efficacia del trattamento con gli analoghi della somatostatina<sup>23,25,26</sup> nel determinare una risposta clinica nel 90% dei casi (controllo dei sintomi della sindrome da carcinoide), biochimica nel 70% dei casi (riduzione del 5-HIAA urinario e CgA), un arresto della crescita del tumore nell'80% dei casi o una sua regressione nel 10% dei casi. Il trattamento chemioterapico con 5 FU + streptozocina viene limitato esclusivamente ai pazienti metastatici con octreoscan negativo, che è indice di una scarsa differenziazione cellulare.

Le metastasi epatiche, data la loro frequente multicentricità, non beneficiano di una resezione epatica ma piuttosto di un trattamento medico con Octreotide o in alternativa di una chemioembolizzazione dell'arteria epatica<sup>27,28</sup>.

Di fondamentale importanza è chiarire quali sono i parametri indicanti l'aggressività e l'evoluzione della malattia, che non appaiono essere definiti dalle caratteristiche istopatologiche ma piuttosto da altri fattori come la sede del tumore, la molteplicità, le dimensioni ed il grado di infiltrazione della parete. Uno dei fattori più importanti è rappresentato dalle dimensioni del tumore in quanto strettamente correlato con un maggiore potenziale metastatico<sup>18,29,30</sup>. La localizzazione ileodigiunale ed i gradi più elevati di infiltrazione della parete intestinale si associano a prognosi peggiore in considerazione della maggiore frequenza di metastasi sia linfonodali che epatiche.

## Conclusioni

Il carcinoide può essere un reperto accidentale come nel caso clinico da noi presentato. Nel nostro caso infatti le crisi subocclusive non erano dovute all'adenoma del sigma, ma al carcinoide ileale.

Come sottolineato da diversi Autori il carcinoide si associa ad altre neoplasie benigne o maligne del tratto gastroenterico e nel nostro caso proprio il tumore sincro ha permesso la dimostrazione della neoplasia a sede ileale.

Il trattamento dei carcinoidi intestinali è rappresentato da un approccio multidisciplinare in cui la chirurgia mantiene il ruolo principale.

La chirurgia si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoidi e garantisce una sopravvivenza globale a 5 anni dell'83%, con i risultati migliori negli stadi più precoci; da qui l'importanza per il chirurgo di essere abile a riconoscere i vaghi segni, sintomi e fattori di rischio per identificare la malattia e in caso di riscontro intraoperatorio saper adeguare la strategia chirurgica per eseguire il miglior trattamento possibile.

## Riassunto

I tumori neuroendocrini (carcinoidi) sono un gruppo eterogeneo di tumori poco frequenti caratterizzati generalmente da una lenta crescita non infiltrante.

Questi tipi di tumori hanno caratteristiche peculiari, diverse da quelle riconosciute agli adenocarcinomi intestinali: la sindrome da carcinoide (legata alla produzione ormonale del tumore), la diversa distribuzione negli organi, la frequenza di metastasi e la frequente presenza di una neoplasia sincrona di diverso istotipo.

Gli Autori descrivono il caso clinico di un carcinoide ileale, misconosciuto preoperatoriamente, associato ad una neoformazione colica. Il paziente, un uomo di anni 73, lamentava addominalgia di tipo colico da qualche mese senza altra sintomatologia specifica. Eseguiva quindi un esame endoscopico che evidenziava una voluminosa formazione polipoide del sigma non asportabile endoscopicamente. Eseguiti gli accertamenti preoperatori e una TAC addome, che rilevava la presenza di un agglomerato adenopatico in sede para-aortica, il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico, durante il quale si riscontrava la presenza di una massa di pertinenza ileale condizionante retrazione del meso. Si procedeva pertanto a resezione ileale oltre che del sigma. Il decorso post operatorio era regolare. L'esame istologico confermava trattarsi di un carcinoma endocrino associato a metastasi linfonodali; la lesione del sigma un adenoma con displasia ad alto grado. Veniva pertanto impostato follow-up oncologico con esecuzione di Octreoscan e dosaggio dei marcatori neuroendocrini.

Abbiamo rivisto la letteratura riguardante i carcinoidi, con particolare attenzione alla fase diagnostica e strategica del trattamento.

## Bibliografia

- 1) Oeberndorfer S: *Über die "Kleinen Dunndarmcarcinome"*. Verhandl Deutsch Pathol, 1907; 11:113-16.
- 2) Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstorm J: *Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to liver, valvular disease of right side of heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defect), peripheral vasomotor symptoms, bronchocostriction, and unusual type of cyanosis; clinical and pathologic syndrome*. Am Heart J, 1954; 48:795-817.
- 3) Pernow B, Waldenstorm J: *Paroxymal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumors*. Lancet, 1954; 2:951-56.
- 4) Vinik AI, Thompson N: *Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management*. Acta Oncol, 1989; 28:389-402.
- 5) William ED, Sandler M: *The classification of carcinoid tumors*. Lancet, 1963; 1:238-39.
- 6) Solcia E KG, Sobin LH: *Histological typing of endocrine tumors, II ed. WHO International Histological Classification of Tumors*. Berlin: Springer, 2000.

- 7) Kloppel G: *The gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and its tumors. The WHO classification.* Ann NY Acad Sci, 2004; 1014:13-27.
- 8) Gerstle JT, Kauffman GL, Koltun WA: *The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and secondary and primary malignancies.* J Am Coll Surg, 1995; 180:427-32.
- 9) Kothari T, Mangla JC: *Malignant tumors associated with carcinoid tumors of the gastrointestinal tract.* J Clin Gastroenterol, 1981; 3:43-6.
- 10) Lam KY, Chan AC: *Paraganglioma of the urinary bladder: an immunohistochemical study and report of an unusual association with intestinal carcinoid.* Aust NZ J Surg, 1993; 63:740-5.
- 11) Mitchell ME, Johnson JA III, Wilton PB: *Five primary synchronous neoplasm of gastrointestinal tract.* J Clin Gastroenterol, 1996; 23:284-48.
- 12) Loftus JP, Heerden JAV: *Small bowel carcinoids.* In Cameron JL, ed. *Current surgical therapy.* ST Louis: Mosby, 1995; 139-41.
- 13) Eckhauser FE, Argenta LC, Strodel WE: *Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene, and midgut carcinoids.* Surgery, 1981; 90:720-28.
- 14) Warner TF, O'Reilly G, Lee GA: *Mesenteric occlusive lesion and ileal carcinoids.* Cancer, 1979; 44:758-62.
- 15) Naunheim KS, Zeitels J: *Rectal carcinoid tumors-treatment and prognosis.* Surgery, 1983; 94:670-76.
- 16) Thompson GB, Van Heerden JA: *Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis.* Surgery, 1985; 98:1054-1063.
- 17) Macgillivray DC, Synder DA: *Carcinoid tumors: the relationship between clinical presentation and extent of disease.* Surgery, 1991; 110:68-72.
- 18) Lubarsh O: *Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose.* Virchows Arch Path Anat, 1888; 3:281-317.
- 19) Saha S, Hoda S: *Carcinoid tumors of gastrointestinal tract: a 44 year experience.* South Med J, 1989; 82:1501-505.
- 20) Shebani KO, Souba WW: *Prognosis and Survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors.* Ann Surg, 1999; 229:815-23.
- 21) Tomasetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R: *Diagnostic value of plasma chromogranin-A in neuroendocrine tumors.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001; 13:55-58.
- 22) Peracchi M, Conte D, Gebbia C: *Plasma chromogranin A in patient with sporadic gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type I.* Eur J Endocrinol, 2003; 148:39-43.
- 23) Nikou GC, Lygidakis NJ: *Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues.* Hepatogastroenterology, 2005; 52:731-41.
- 24) Zuccon W, D'Angelo C: *Su di un raro caso di tumore carcinoidale ileale. Considerazioni cliniche e di trattamento.* Ann Ital Chir, 2007; 78:311-14.
- 25) Kvols LK, Morertel CG, O'Connell MJ, Shutt AJ: *Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long acting somatostatin analogue.* N Engl J Med, 1986; 315:663-66.
- 26) Rusznieski P, Ducreaux M, Chayvialle: *Treatment of the malignant carcinoid syndrome with the long acting somatostatin analogue lanreotide: A prospective study in 39 patients.* Gut, 1996; 39:279-83.
- 27) Perry LJ, Sturt K: *Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors.* Surgery, 1994; 116:1111-116.
- 28) Diamandidou E, Ajani JA: *Two-phase study of hepatic artery vascular occlusion with microencapsulated cisplatin in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors.* Am J Roentgenol, 1998; 170: 339-44.
- 29) Moertel CG, Sauer WG: *Life history of the carcinoid tumor of small intestine.* Cancer, 1961; 14:901-12.
- 30) Burke AP, Thomas RM: *Carcinoids of jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases.* Cancer, 1997; 79:1086-1093.