



Bari,  
7-10 novembre 2013

# **Ipoglicemia spontanea: tappe diagnostiche e gestione clinica.**

## ***Imaging***

Micaela Pellegrino  
S.C. Endocrinologia e Metabolismo  
A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo



# BACKGROUND



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Diagnosi differenziale:**



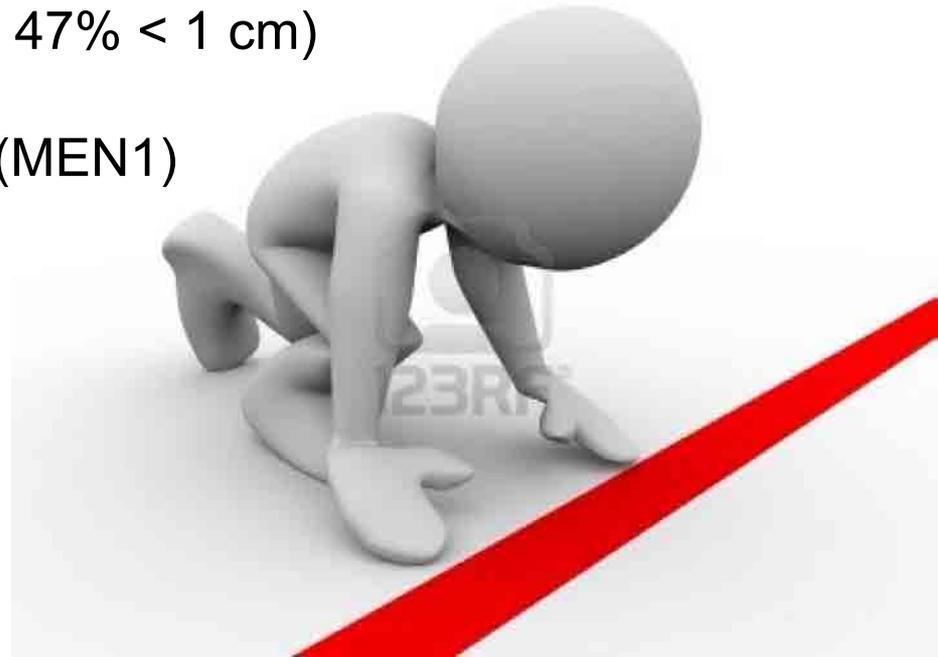
**insulinoma**

**Sede:** pancreatica, 1/3 testa – 1/3 corpo – 1/3 coda

**Dimensioni:** piccole (82% casi <2 cm, 47% < 1 cm)

80-90% sono **solitari**, multipli nell'8% (MEN1)  
e 2-4% degli adulti con ipoglicemia  
hanno nesidioblastosi

**90% casi benigni**





# FOREGROUND



Bari,  
7-10 novembre 2013

Esiste un iter di *imaging* sequenziale più appropriato per la localizzazione dell'insulinoma?





# Le Linee Guida



Bari,  
7-10 novembre 2013

[www.enets.org](http://www.enets.org)

[www.aiom.it](http://www.aiom.it)

[www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)





# Il caso clinico



Bari,  
7-10 novembre 2013

R.E., anni 86, giunge alla nostra osservazione per ipoglicemia spontanea paucisintomatica dopo intervento chirurgico addominale per k colon ascessualizzato non mts.

Dalla documentazione si evince glicemia 25 mg/dl a digiuno agli esami pre-operatori.

Trattata con SG 5-10%, alla sospensione: glicemia rapidamente <60, con peptide C e insulina dosabili.

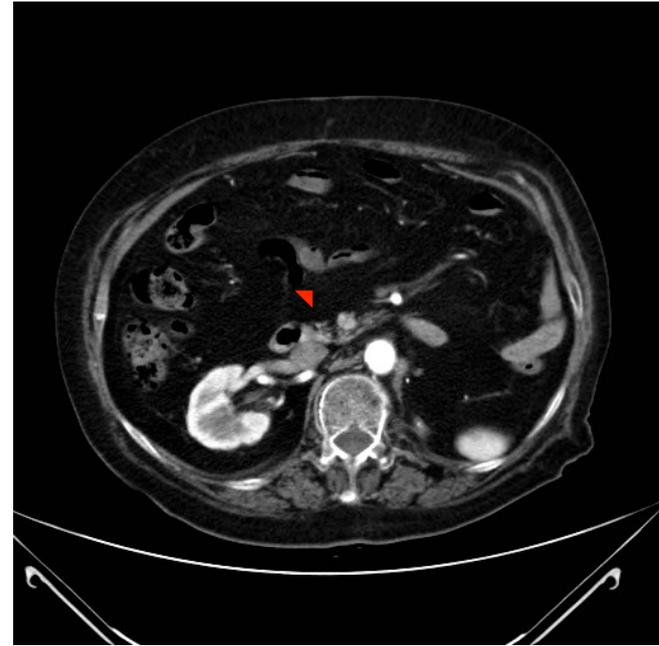
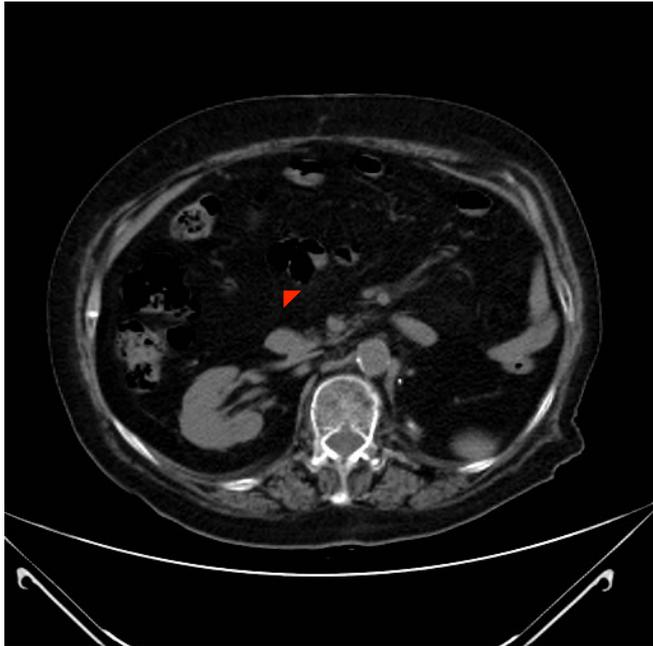
# Il caso clinico



Bari,  
7-10 novembre 2013

Nel sospetto di insulinoma effettuata:

- **eco addome:** pancreas non visualizzato
- **TC addome mdc (strato 5 mm)**



- **octreoscan:** negativo



Bari,  
7-10 novembre 2013

# Le domande



## ECO?

Una TC convenzionale (ma non mirata!) era negativa, **cosa potevamo aspettarci da un'eco?**

## TC o RMN?

**OCTREOSCAN NECESSARIO CON TC POSITIVA?**

# Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process

J Ricke *et al*, Eur J Rad 37 (2001) 8-17

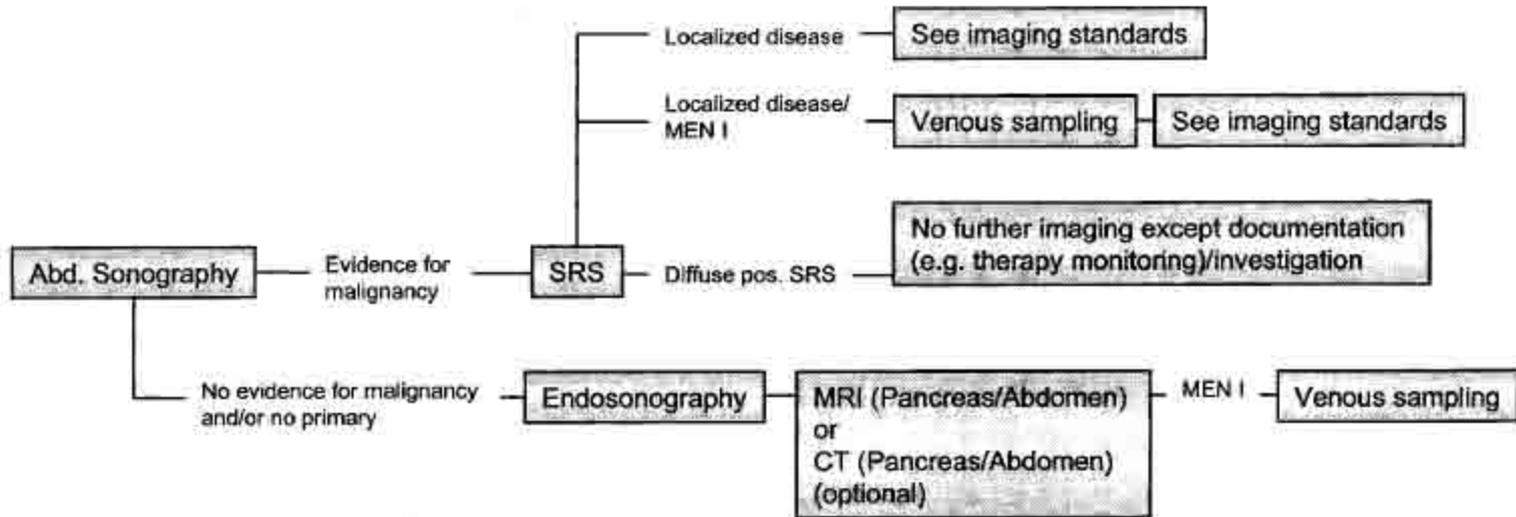


Fig. 2. Functional endocrine tumours of the pancreas: assessment of unknown primary in suspected insulinoma.



# Quali esami INDICATI?



Bari,  
7-10 novembre 2013

transabdominal ultrasonography (**US**)  
abdominal computed tomography (**CT**)  
magnetic resonance imaging (**MRI**)

$^{111}\text{In}$ -labelled **octreotide scan** with single-photon emission CT  
positron emission tomography (**PET**)

## **arteriography**

endoscopic ultrasonography (**EUS**)

**transhepatic portal venous sampling**

**selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling**

intraoperative ultrasonography (**IOUS**)

intraoperative palpation





Bari,  
7-10 novembre 2013

**TABLE 1.** Inpatient vs. outpatient evaluation by quartile of study period

Quartile	1987–1992, n (%)	1993–1997, n (%)	1998–2002, n (%)	2003–2007, n (%)
n	54	52	62	69
Inpatient	33 (61)	32 (62)	15 (24)	10 (15)
Outpatient	18 (33)	15 (28)	40 (65)	50 (72)
Outside data	3 (6)	5 (10)	7 (11)	9 (13)

1072 Placzkowski *et al.* Secular Trends in Insulinoma

J Clin Endocrinol Metab, April 2009, 94(4):1069–1073

**TABLE 2.** Localization procedures

Quartile	1987–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007
<b>Noninvasive localization studies</b>				
n (US and/or spiral CT or MRI)	54	52	62	69
Percent done	100	100	100	100
Percent positive	74	71	77	80
<b>Invasive localization studies</b>				
n	0	11	24	26
Percent done	0	21	39	38
Percent additional positive	0	8	21	20
Percent blind pancreatic exploration	26	21	2	0

## Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007



# Quali esami DISPONIBILI?



Bari,  
7-10 novembre 2013

transabdominal ultrasonography (**US**)  
abdominal computed tomography (**CT**)  
magnetic resonance imaging (**MRI**)

**<sup>111</sup>In-labelled octreotide scan** with single-photon emission CT  
positron emission tomography (**PET**)

**arteriography**

endoscopic ultrasonography (**EUS**)

**transhepatic portal venous sampling**

**selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling**

intraoperative ultrasonography (**IOUS**)

**intraoperative palpation**





Bari,  
7-10 novembre 2013

..choosing  
wisely...





# .. un po' di conti..



Bari,  
7-10 novembre 2013

21

	US	TC	RMN	EUS	Octreoscan	68Ga-PET
<b>SE</b>	20 → 66-80% su studi recenti e >85% con contrasto	29% (1a sequenziale) 54% (dual phase) 85-94% (dual phase spiral) 100% se con EUS	85-95% (su lesioni piccole)	70-95% (per lesioni testa corpo) 37-50% (coda)	20-50 (46% nei benigni, più alta nei maligni e →80% se uso SPECT)	97%
<b>SP</b>		71%		95-98%	92%	92%





# US

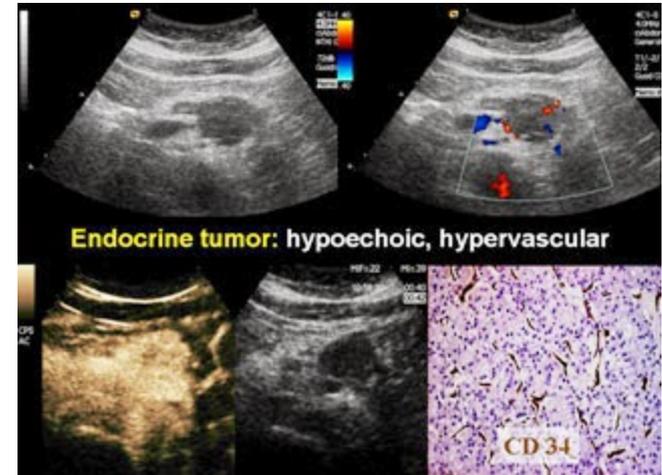


Bari,  
7-10 novembre 2013

Non è invasiva, non espone a radiazioni, prontamente disponibile, relativamente poco costosa, e anatomicamente precisa.

**L'utilizzo del mdc vascolare aumenta notevolmente la sensibilità dell'esame. Il Doppler identifica e localizza le formazioni vascolari vicine in previsione chirurgica.**

**LIMITI:** estrema dipendenza dall'operatore, habitus del paziente (molti pazienti con insulinoma sono in sovrappeso o obesi).



Da Dr. Rosario Gulizia, Studio Ecografico, Pavia

Review Article

## Pancreatic insulinoma: current issues and trends

Dennis Vaidakis, John Karoubalis, Theodora Pappa, George Piaditis and George N Zografos

Athens, Greece





# EUS



Bari,  
7-10 novembre 2013



- La testa del pancreas è scansionata con la sonda posizionata nel duodeno, il corpo e la coda vengono scansionati tramite lo stomaco.
- La tecnica è particolarmente sensibile nel dimostrare piccoli tumori nella testa del pancreas (che può essere impalpabile in chirurgia) e linfadenopatia regionale. Utile in previsione di chirurgia mini-invasiva.
- **LIMITI:** lesioni nella coda del pancreas, valutazione imprecisa di malignità, scarsa identificazione delle lesioni peduncolate o adiacenti e debole differenziazione dei tumori più grandi omogenei al circostante parenchima
- Ecografia intraoperatoria = **IOUS** per decidere quale procedura durante la chirurgia, mandatorio se sospetto lesioni multiple. L'ecografia intraoperatoria laparoscopica identifica >85% delle lesioni.





# EUS



Bari,  
7-10 novembre 2013



<b>TABLE I</b>	
<b>Sensitivity of Endoscopic Sonography, Sequential CT, and Helical CT for the Detection of Insulinomas</b>	
Technique	Sensitivity (%)
Endoscopic sonography	93.8 (30/32)
Sequential CT	28.6 (2/7)
Dual-phase helical CT without thin sections	57.1 (4/7)
Dual-phase helical CT with thin sections	94.4 (17/18)
Endoscopic sonography and dual-phase helical CT with thin sections	100 (18/18)

Note.—Numbers in parentheses are number of patients with insulinomas of the pancreas.

ISS, dati Molinette Torino

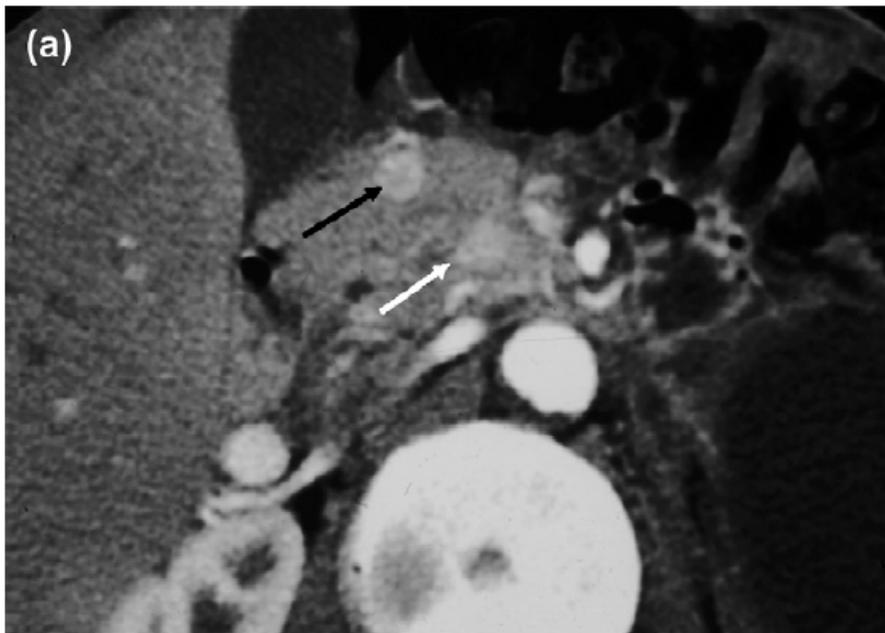


# TC o RMN?

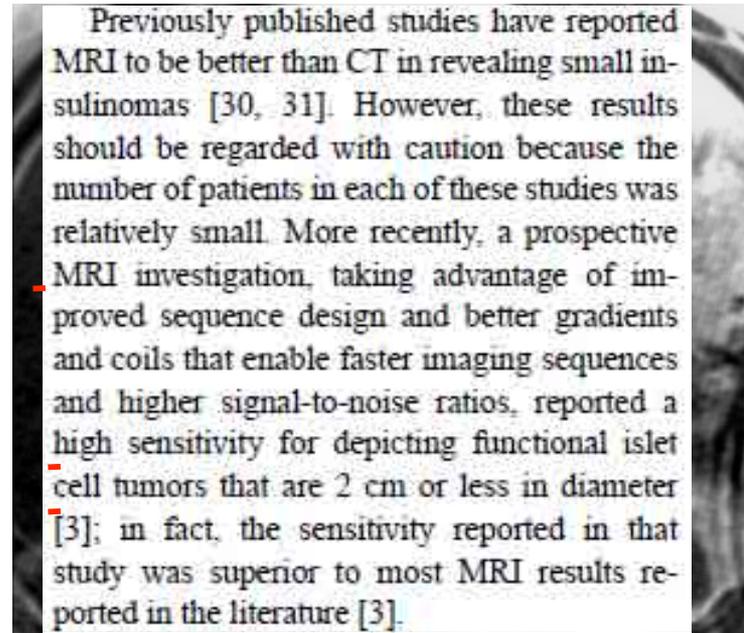


Bari,  
7-10 novembre 2013

Temporal resolution and spatial resolution are greater with CT than with MRI, but MRI allows high resolution contrast-enhanced imaging.



**Fig. 1** Arterial phase CT at 30" post injection of intravenous contrast medium, demonstrating a blush of contrast enhancement in 2 insulinomas in the head (black arrow) and uncinate process (white arrow) of the pancreas



**Fig. 2** Axial T2-weighted magnetic resonance imaging scan demonstrating a well circumscribed insulinoma in the distal body of the pancreas (arrow)



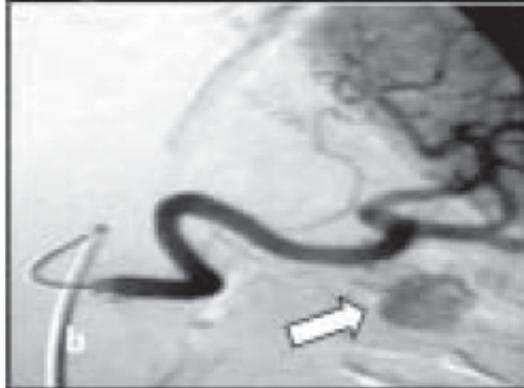


Bari,  
7-10 novembre 2013

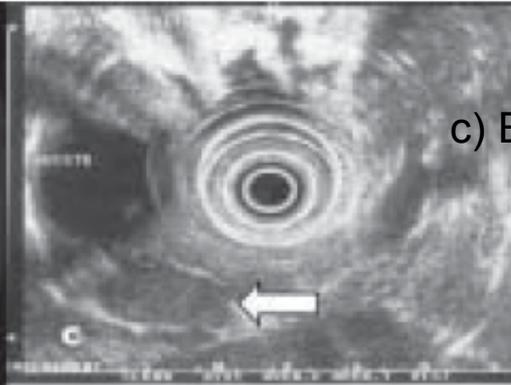
a) RMN



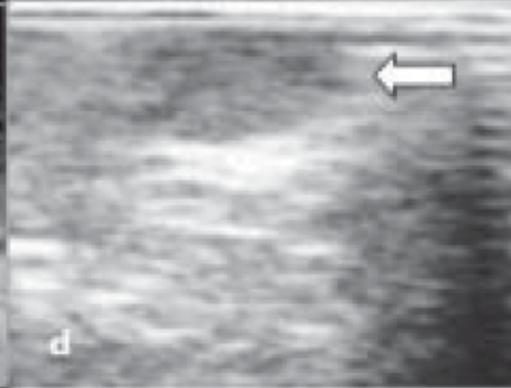
b) arteriografia  
e stimolazione  
con  
calcio



c) EUS



d) IOUS





# .. un po' di conti..



Bari,  
7-10 novembre 2013

	US	TC	RMN	EUS	Octreoscan	68Ga-PET
SE	20 → 66-80% su studi recenti e >85% con contrasto	29% (1a sequenziale) 54% (dual phase) 85-94% (dual phase spiral) 100% se con EUS	85-95% su lesioni piccole	70-95% (per lesioni testa corpo) 37-50% (coda)	20-50 (46% nei benigni, più alta nei maligni e →80% se uso SPECT)	97%
SP		71%		95-98%	92%	92%





## SRS/Octreoscan



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Immagini tomografiche SPECT, in previsione di PRRT
- **FP**: aree di flogosi, captazione aumentata dalla colecisti, contaminazione cutanea
- **FN**: se inadeguate quantità di RF, se assenza di immagini SPECT, lesioni centimetriche o inferiori, uso concomitante di analogo “freddo”, mancata espressione recettoriale

...i benigni spesso non esprimono SSTR e 1/3 degli insulinomi non fanno recettori per 2 e 5..





# PET



Bari,  
7-10 novembre 2013

- PET con DOTApeptidi (DOTATOC o DOTANOC o DOTATATE, analoghi della somatostatina) marcati con Gallio68
- Elevata affinità per SSTR2 (anche 3 per DOTANOC)
- **FP**: captazione fisiologicamente aumentata al processo uncinato per  $>$  concentrazione di recettori
- Utile per la caratterizzazione recettoriale di tutti i GEP NEN



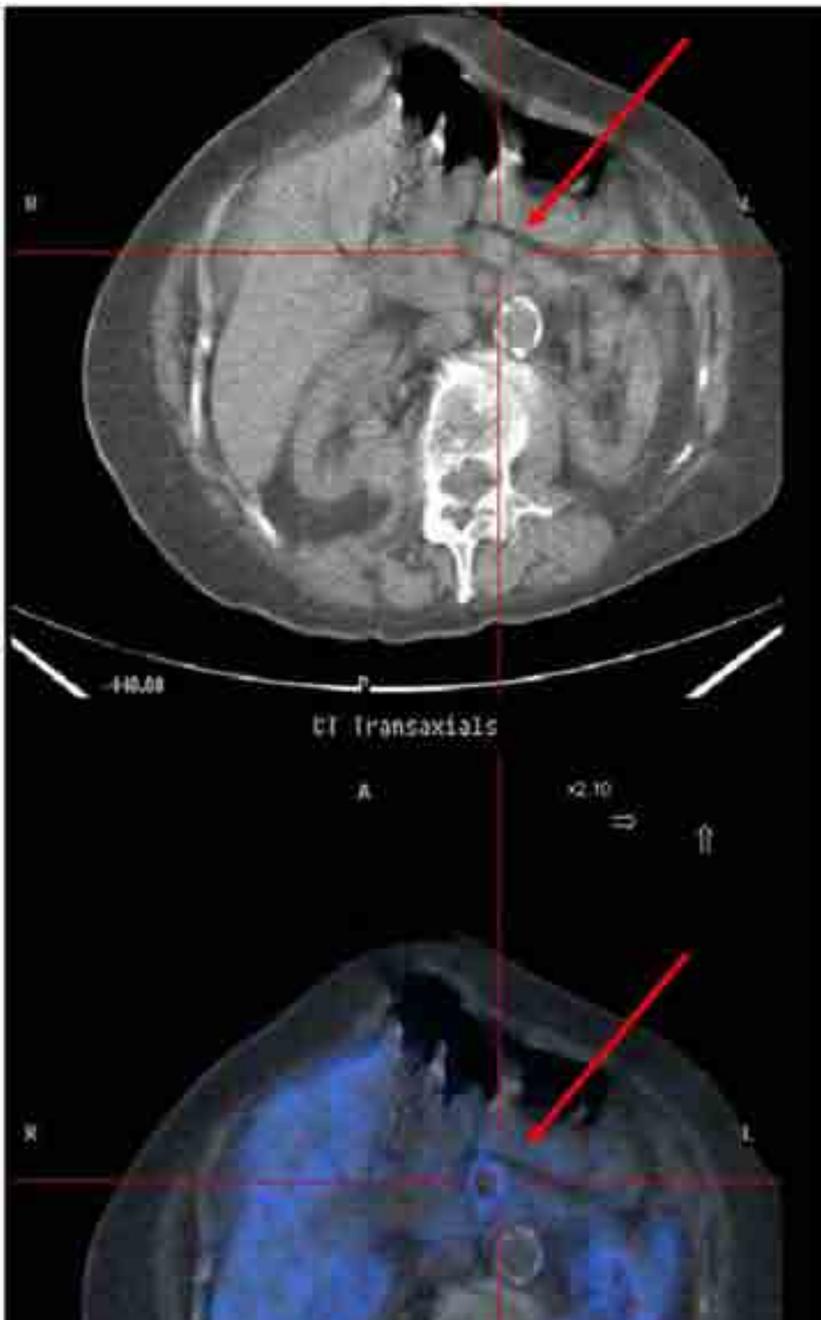
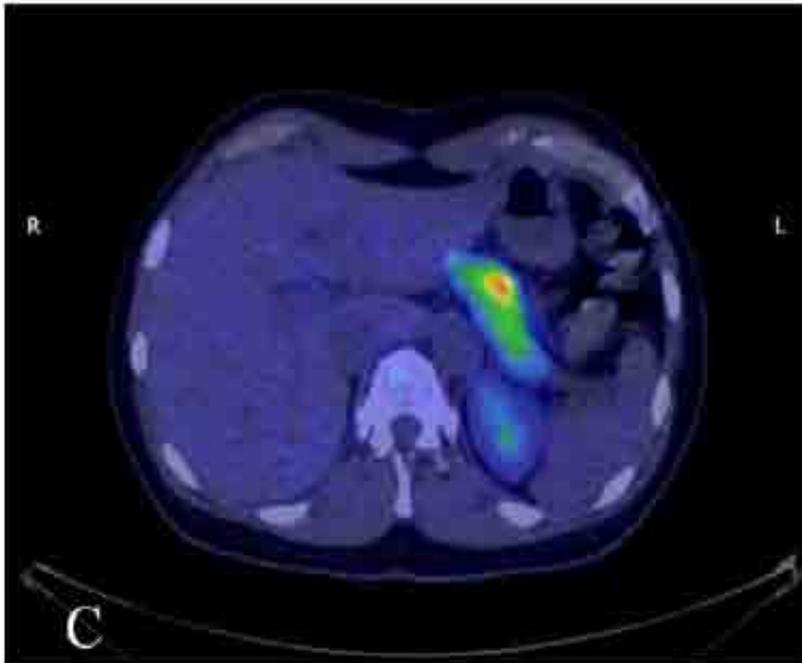


Fig. (4). A. Transaxial and B. coronal [<sup>68</sup>Ga]DOTANOC PET/CT image of 80-year-old woman with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia shows insulinoma in the body of the pancreas. *Image courtesy of Stefano Fanti and Valentina Ambrosini.*

- **PET metaboliche = PET-HTP > PET-DOPA** (quest'ultima sensibilità variabile 27% e 90% ma in studi piccoli, spt in nesidioblastosi?) se le precedenti sono negative



A 46-year-old female with a 10 year history of episodes of fatigue, dizziness, and seizures after exercise. The symptoms were relieved after eating. The fasting glucose level was 2.3 mmol/l, with a concomitant insulin level of 5.8 mU/l, and a C-peptide level of 0.66 nmol/l. Biochemical tests and symptoms revealed an insulinoma. Neither MDCT nor MRI was able to detect a pancreatic tumor. The patient also underwent EUS without any significant findings in the pancreas. Therefore, the patient was referred to [18F]DOPA PET/CT. [18F]DOPA PET/CT without carbidopa premedication showed an increased [18F]DOPA uptake in the tail of the pancreas (C). The patient was operated on and the tail of the pancreas was resected laparoscopically. Histopathological analysis showed typical findings of well-differentiated insulinoma (WHO1) with a size of 6 mm (D) Postoperatively, the patient has remained entirely asymptomatic.





# PET



Bari,  
7-10 novembre 2013

- **PET FDG** deludente per basso potenziale proliferativo degli insulinomi, sì negli scarsamente differenziati
- **MIBG?** Anche nei nonadrenomedullary NET, ma sensibilità che scende al 25-70% (90% in adrenomedullary). Meglio se mts epatiche (sensibilità 55% vs 81% di SRS).





Bari,  
7-10 novembre 2013

**Any proposed imaging algorithm should take into account cost, sensitivity, availability and local expertise**

Some authors believe that the preoperative localization can be bypassed, because a relatively high percentage of insulinomas can be identified by an experienced surgeon during the operation.





# Algoritmo diagnostico



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Parto con **TC multistrato**, integrato quando possibile con RMN o anche **RMN** da sola (spt se lesioni piccole, migliore definizione).
- Alternative (per esempio negli allergici a mdc o se IRC): **US nei magri**, meglio se CEUS (= con mdc) che ha dimostrato SE sovrapponibile a TC (83 vs 95%).
- Procedo (se precedenti negativi / in previsione di terapia non chirurgica, es. PRRT / se già sospetto di malignità?) con indagini funzionali (**PET Ga68 > Octreoscan**) che definiscono anche lo standard of care nella gestione di tutte le GEP NEN (localizzazione, caratterizzazione, stadiazione, ri-stadiazione).  
**PET metaboliche** solo se precedenti negative.





Bari,  
7-10 novembre 2013

## Ultima ratio?

- Angiografia selettiva (arteria gastroduodenale, mesenterica superiore, splenica) positiva nel 60% casi, e nell'88%-100% se combinata a dosaggio di insulina su prelievo venoso epatico dopo somministrazione intraarteriosa di gluconato di calcio

## Nuove prospettive

- Analoghi radio marcati di GLP1 – exendina 4 (sovraespressione di recettori GLP1 nell'insulinoma)



Bari,  
7-10 novembre 2013

**GRAZIE  
PER  
L'ATTENZIONE**

