



Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso 6

9,11 Novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



MEN 1: le zone d'ombra

*Andreas Tartaglia, Maria Chiara Zatelli,
Erica Solaroli, Massimo Falconi,
Celestino Pio Lombardi, Nadia Cremonini*



Perché un minicorso su MEN 1



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- A distanza di quasi un secolo da quando Harvey Cushing descrisse il primo caso con la classica triade MEN1 (1927),
- di oltre 60 anni da quando Underdal descrisse 8 casi con patologia di paratiroidi, insule pancreatiche e ipofisi (1953)
- e Wermer propose per primo una ereditarietà di tipo autosomico dominante (1954) alla base di associazione iperplasia paratiroidi - tumore delle cellule insulari pancreatiche - adenoma ipofisario
- e di 21 anni dall'identificazione del gene oncosoppressore MEN1,
- esistono aspetti di questa malattia ereditaria non ben definiti, o in evoluzione o che ancora non trovano accordo nella scelta terapeutica.

- In questo minicorso cerchiamo di affrontare alcune di tali problematiche, nell'intento di dare indicazioni utili per la gestione dei nostri pazienti



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Caso clinico

Andreas Tartaglia

U.O. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche

Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

Direttore: Dr. Maurizio Nizzoli



Roma, 8-11 novembre 2018

CONFLITTI D'INTERESSE



ITALIAN CHAPTER



NESSUNO



Roma, 8-11 novembre 2018

Motivo della visita



ITALIAN CHAPTER



- Maria Grazia, di anni 73, giunge alla nostra osservazione per sintomatologia caratterizzata da difficoltà a concentrarsi e parestesie alle estremità superiori.
- Gli esami ematochimici che esegue su consiglio del Medico Curante documentano una glicemia venosa pari a 40 mg/dl.



Ricovero presso l'U.O. di Endocrinologia (15/09/2015)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- In settembre 2015 la paziente viene ricoverata presso l'U.O. di Endocrinologia dell'Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì.
- Dai dati anamnestici risulta portatrice di mutazione del gene MEN1, come documentato dall'analisi genetica eseguita a Firenze nel 2003, in seguito a positività della figlia.
- Nel 2003 erano stati effettuati esami radiologici ed ematochimici che avevano escluso la presenza di una MEN1 clinica.



TEST GENETICO DELLA PAZIENTE (2/10/2003)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Ricerca del gene mutato per la neoplasia endocrina multipla di tipo 1 mediante analisi mutazionale diretta delle regioni codificanti (esoni 2-10) e delle giunzioni introne-esone del gene MEN1.

Materiale esaminato: DNA leucocitario del sangue periferico

- a) Amplificazione in PCR del gene MEN1
- b) Analisi di sequenza del DNA mediante tecnica di sequenziamento semiautomatica

RISULTATO: PORTATRICE di mutazione nel gene MEN1: Splicing, 893+1 (G>C), esone 4-introne 4





ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Intervento chirurgico di istero-annessiectomia nel 1982 per fibroma uterino.
- 2003: esegue una scintigrafia total-body con Octreoscan e TC toraco-addominale, che risultano entrambe negative.
- Affetta da sindrome del colon irritabile con diarrea cronica da molti anni, per la quale esegue nel 2008 colonscopia con riscontro di polipi iperplastici del colon-retto.
- 2012: EGDS documenta gastrite erosiva moderata, bulbite e ulcera del bulbo duodenale ed ernia iatale.
- 2014: OSAS posizionale di grado severo documentato alla polisonnografia.
- Glaucoma in trattamento.
- Ipercolesterolemia in trattamento farmacologico.



Roma, 8-11 novembre 2018

ANAMNESI FARMACOLOGICA



ITALIAN CHAPTER



È in terapia domiciliare con:

- Pantoprazolo 20 mg, 1 cp/die;
- Simvastatina 20 mg, 1 cp/die;
- Dorzolamide Cloridrato + timololo maleato 20/5 mg, gtt.





Roma, 8-11 novembre 2018

ANAMNESI FISIOLGICA



ITALIAN CHAPTER



- Pensionata, ex magazziniera in fabbrica di scarpe
- Menarca a 14 anni.
- Sviluppo regolare.
- 2 gravidanze a termine e 2 aborti spontanei
- Menopausa chirurgica a 40 anni
- Alvo tendenzialmente diarroico; diuresi regolare
- Non allergie a farmaci
- Allergia al m.d.c.



ESAME OBIETTIVO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Altezza: 150 cm
- Peso corporeo: 55 kg
- BMI: 24
- Pressione arteriosa: 130/80 mmHg
- Obiettività cardiaca, addominale, polmonare non significative
- Lipomi coscia sin di 6x4 cm e coscia dx di 6x2 cm
- Esame neurologico: rallentamento psico-motorio



ANAMNESI FAMILIARE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Non familiarità per diabete mellito
- Madre deceduta per neoplasia a sede primitiva ignota all'età di 40 anni
- Padre deceduto in guerra
- Fratello deceduto per carcinoma polmonare (o timico?) a 60 anni
- Un nipote, figlio del fratello, deceduto a 40 anni, per carcinoma neuroendocrino timico, **affetto da MEN1**
- **1 figlia di 43 anni affetta da MEN1**
- 1 figlio di 51 anni in a.b.s.
- **Alcuni familiari hanno rifiutato di effettuare indagini genetiche circa la presenza di MEN1 (fratello e una cugina materna)**



TEST GENETICO DELLA FIGLIA E DEL FIGLIO (10/04/2003)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Ricerca di mutazioni gene MEN 1 mediante analisi mutazionale diretta del gene MEN1

Materiale esaminato: DNA leucocitario del sangue periferico:

FIGLIO: NON PORTATORE di mutazione nel gene MEN1

➔ **FIGLIA: PORTATRICE di mutazione nel gene MEN1: Splicing, 893+1 (G>C), esone 4-introne 4**



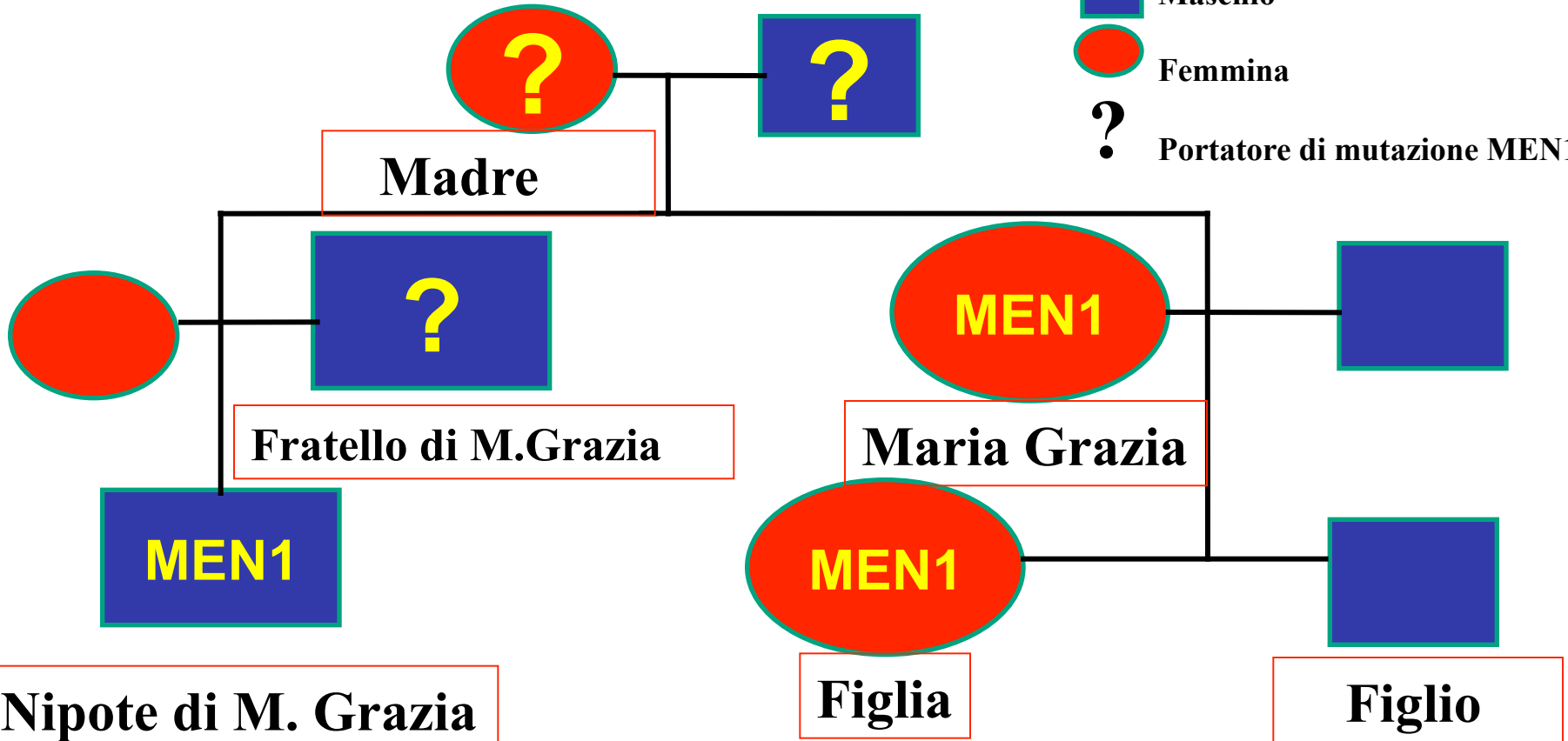
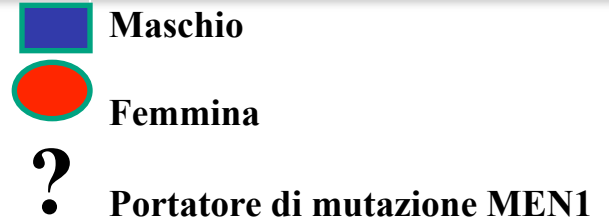


ALBERO GENEALOGICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





QUESITO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Nei soggetti portatori di mutazione di MEN1 è presente una correlazione tra genotipo e fenotipo?





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso 6



ITALIAN CHAPTER



MEN 1: Correlazione genotipo-fenotipo: è possibile?

Maria Chiara Zatelli

Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Novartis, Ipsen, Sanofi, IBSA, Shire, HRA Pharma, Savio Pharma, Amgen, Bruno, Sandoz, Otsuka, Eisai, Abiogen, AAA

EFE



Università
degli Studi
di Ferrara



Correlazione genotipo-fenotipo?

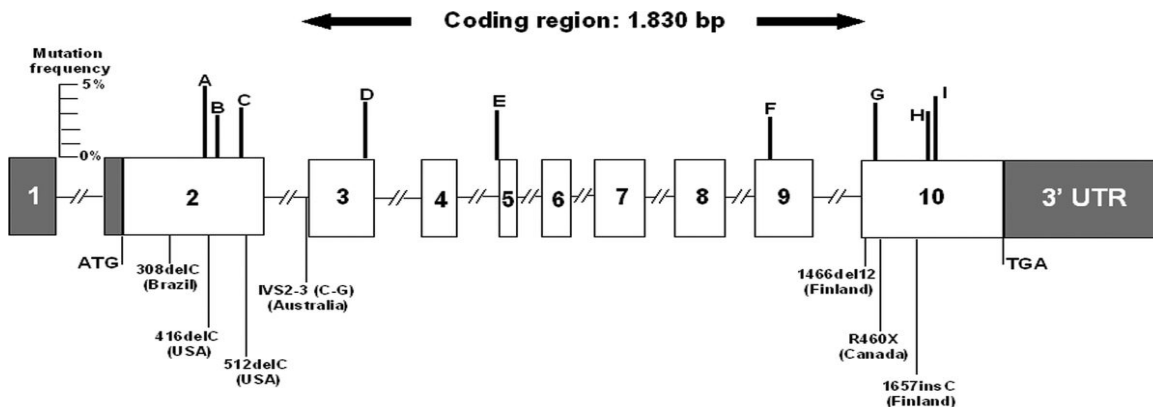


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

MEN 1

>1200 mutazioni germinali



Type of mutation	Percent
Protein truncation	
Nonsense	14.0
Frame-shift	42.0
Splicing	10.5
Large deletion	2.5
Missense	25.5
In-frame deletion/insertion	5.5

Concolino et al. 2015 Cancer Genetics 209 36–41

Agarwal Endocrine-Related Cancer (2017) 24, T119–T134

EFE



Università degli Studi di Ferrara



Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER


Roma, 8-11 novembre 2018

Endocrine
<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1566-8>

ORIGINAL ARTICLE



Multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of germline *MEN1* mutations in the Italian multicenter *MEN1* patient database

Francesca Marini¹ · Francesca Giusti¹ · Caterina Fossi¹ · Federica Cioppi¹ · Luisella Cianferotti¹ · Laura Masi¹ · Francesca Boaretto² · Stefania Zovato² · Filomena Cetani³ · Annamaria Colao⁴ · Maria Vittoria Davi⁵ · Antongiulio Faggiano⁴ · Giuseppe Fanciulli⁶ · Piero Ferolla⁷ · Diego Ferone⁸ · Paola Loli⁹ · Franco Mantero¹⁰ · Claudio Marcocci³ · Giuseppe Opocher² · Paolo Beck-Peccoz¹¹ · Luca Persani^{12,13} · Alfredo Scillitani¹⁴ · Fabiana Guizzardi¹³ · Anna Spada¹² · Paola Tomassetti¹⁵ · Francesco Tonelli¹ · Maria Luisa Brandi ¹

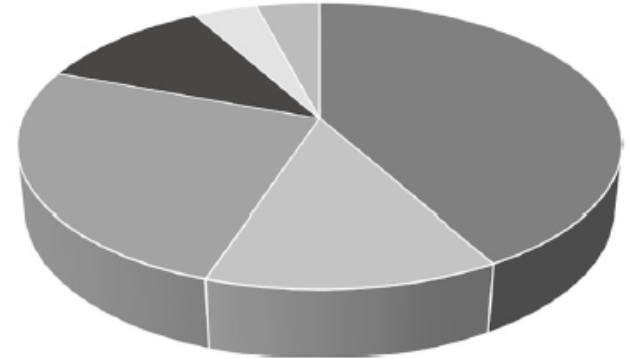
Received: 28 November 2017 / Accepted: 8 February 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018, Corrected publication July/2018

410 pazienti MEN1

- 1 famiglia con 2 mutazioni inattivanti
- GEP NEN più frequenti con **mutazioni nonsense**
- NEN toracici più frequenti con **mutazioni in siti di splicing**

Distribution of *MEN1* mutations in our series of *MEN1* patients



- Frameshift mutations 41.4%
- Nonsense mutations 13.1%
- Missense mutations 25.3%
- Splicing site mutations 11.1%
- In-frame insertions/deletions 4%
- Large intragenic deletions 4%

EFE



Università degli Studi di Ferrara



Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Table 5 Mean age of onset of the first MEN1 clinical manifestation based on different type or localization of *MEN1* mutation

Mutation type or localization (number of affected patients)	Mean age of first clinical manifestation onset \pm SD (years)
Frameshift (158)	38.1 \pm 15.7
In-frame deletion (7)	40.1 \pm 11.2
Nonsense (69)	36.0 \pm 13.8
Missense (77)	37.3 \pm 14.4
Splicing site mutations (38)	34.8 \pm 11.3
Large intra-genic deletion (9)	40.6 \pm 14.5
Double mutation (4)	26.5 \pm 19.4
Truncating mutations (271)	37.2 \pm 14.8
Non-truncating mutations (84)	37.5 \pm 14.2
Exon 2 (63)	37.3 \pm 14.9
Intron 2 (1)	NA
Exon 3 (34)	39.1 \pm 16.1
Intron 3 (5)	30.2 \pm 8.5
Exon 4 (6)	34.0 \pm 11.7
Intron 4 (25)	36.0 \pm 13.8
Exon 5 (10)	37.0 \pm 14.2
Intron 5 (3)	36.0 \pm 13.8
Exon 6 (7)	37.0 \pm 14.2
Exon 7 (15)	38.0 \pm 16.0
Intron 7 (3)	32.3 \pm 6.0
Exon 8 (11)	35.3 \pm 13.7
Exon 9 (91)	38.4 \pm 14.2
Exon 10 (74)	36.5 \pm 15.5

Le mutazioni MEN1 sono sparse su TUTTA la regione genica

La più frequente sono le mutazioni che portano a una proteina tronca

??? fattori modificanti non noti ???

Assenza di correlazioni genotipo-fenotipo

Ampia variabilità clinica intra-familiare

Penetranza variabile delle manifestazioni della malattia

Marini et al. Endocrine 2018

EFE



Università degli Studi di Ferrara



Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

In summary, our study tends to confirm the absence of a direct correlation between a specific *MEN1* mutation, mutation types and mutated regions of the gene, and the specific clinical presentation and penetrance of *MEN1* syndrome, not allowing us to foresee the exact future tumor manifestation on the basis of genetic test results. However, more disrupting mutations (nonsense and splicing-site) appear to be significantly associated with more aggressive NETs.

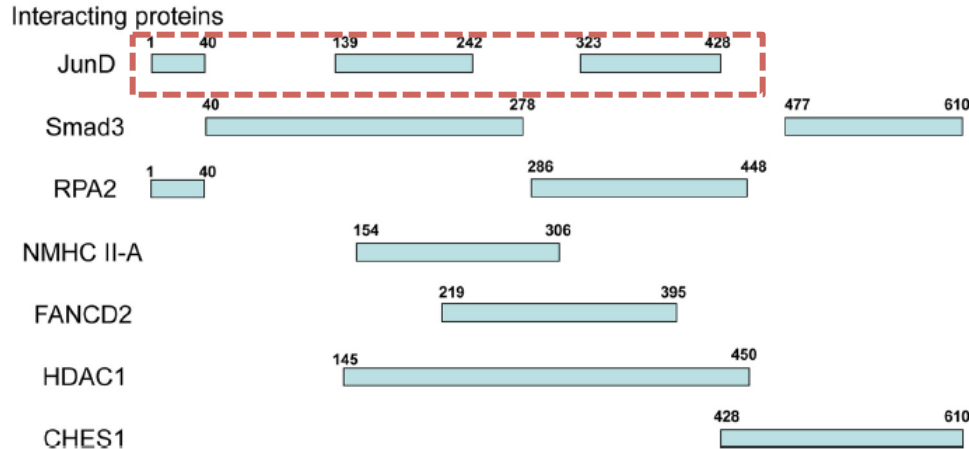
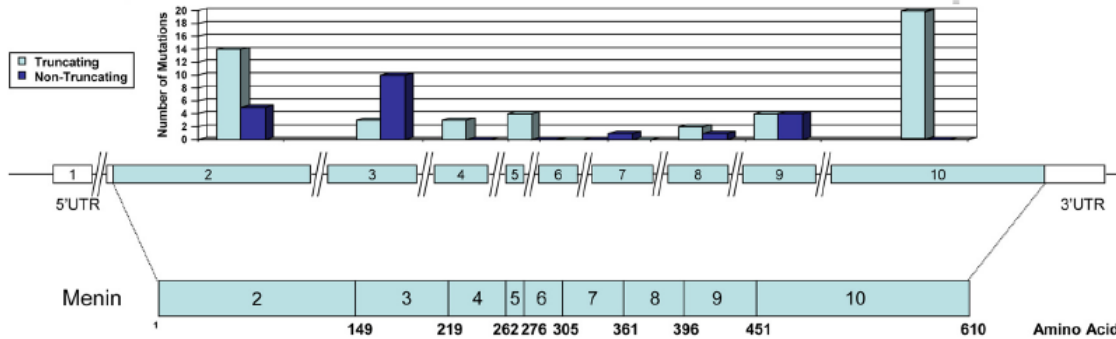


Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



806 pazienti con MEN1

Pz con mutazioni nel dominio di interazione con JunD hanno un rischio di morte (per cancro) più elevato rispetto ai pazienti con altre mutazioni



screening più frequente

? chirurgia più precoce ed aggressiva ?

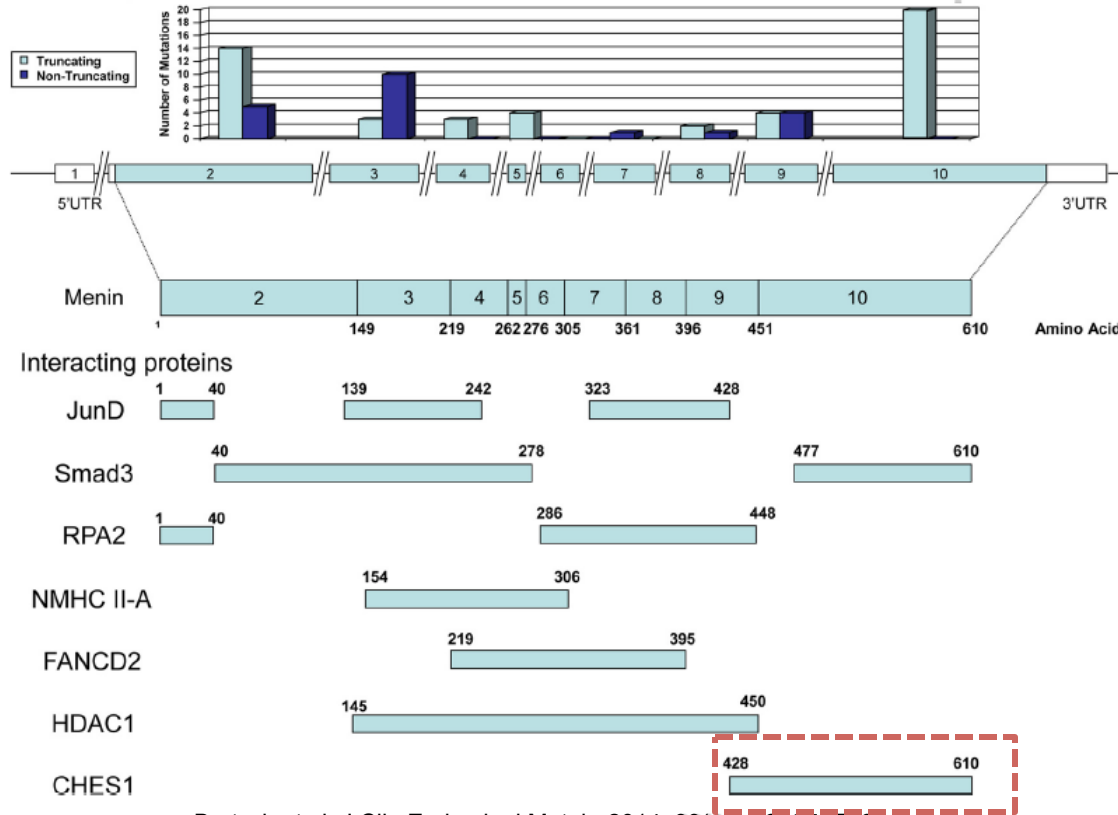


Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



71 pazienti con MEN1

66 pazienti con NEN pancreatico

(follow-up mediano di 134 mesi)

Pz con mutazioni che portano alla perdita di interazione (LOI) con la proteina checkpoint kinase 1 (CHES1; codoni 428–610) vs. pazienti con mutazioni risultanti in LOI con altri domini (JunD, Smad3)



Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

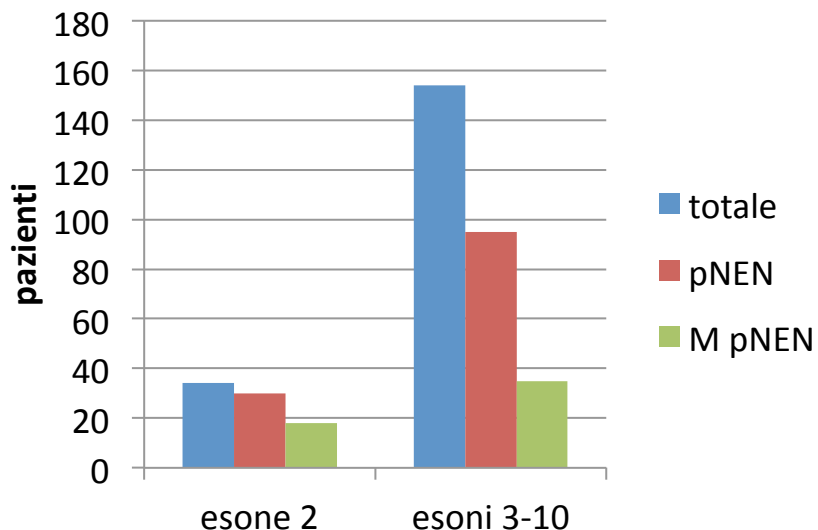
Table 1. Genotype/Phenotype Analysis of pNENs in Genetically Confirmed MEN1 Patients

LOI	n	Age Dx pNEN	Functioning pNEN	pNEN <30 y	Malignant pNEN	Malignant pNEN at Age >50 y	Aggressive pNEN ^a	Malignant Disease Overall	Malignant Disease >50 y	Aggressive Disease ^a	DOD
All	71	37 (9–69)	34/71 (47%)	22/71 (31%)	23/71 (32%)	23/47 (49%)	10/71 (14.%)	27/71 (38%)	27/49 (55%)	12/71 (16.9%)	7/71 (9.9%)
JunD	31	36 (15–68)	12/31 (39%)	9/31 (29%)	7/31 (22.5%)	7/18 (39%)	1/31 (3.%)	8/31 (26%)	8/18 (44%)	2/31 (6.4%)	2/31 (6.4%)
None JunD	40	35.5 (9–69)	22/40 (55%)	13/40 (32.5%)	16/40 (40%)	16/32 (47%)	9/40 (22.5%)	19/40 (47.5%)	19/30 (63%)	10/40 (25%)	5/40 12.5%
Smad3	49	38 (9–69)	26/49 (52%)	15/49 (31%)	15/49 (31%)	15/31 (40.5%)	8/49 (16%)	19/49 (39%)	19/36 (53%)	10/49 (20%)	6/49 (12.5%)
None Smad3	22	33 (12–50)	8/21 (38%)	7/22 (32%)	8/22 (36%)	8/14 (57.5%)	2/22 (9%)	8/22 (36%)	8/13 (61.5%)	2/22 (9%)	1/22 (4.5%)
CHES1	27	35 (9–58)	19/27 (70%)	9/27 (33%)	16/27 (59%)	16/20 (80%)	8/27 (30%)	17/27 (63%)	17/21 (81%)	10/27 (37%)	5/25 (20%)
None CHES1	44	39 (12–69)	15/44 (34%)	13/44 (29%)	7/44 (16%)	7/27 (26%)	2/44 (4.5%)	10/44 (23%)	10/28 (36%)	4/44 (9%)	2/44 (4.5%)
HDAC1	29	34 (15–68)	15/29 (52%)	8/29 (27.5%)	9/29 (31%)	9/20 (45%)	3/29 (10%)	11/29 (38%)	9/19 (47%)	5/29 (17%)	2/29 (6.8%)
None HDAC1	42	40 (9–69)	19/42 (45%)	14/42 (33%)	15/42 (36%)	15/28 (53%)	7/42 (16.5%)	1/42 (40%)	17/30 (56%)	9/42 (215%)	5/42 (12%)

↑ **incidenza di pNEN funzionanti (70% vs. 34%)**
pNEN maligni (59% vs. 16%),
pNENs aggressivi (37% vs. 9%),
 ↑ **mortalità (20% vs. 4.5%)**



Correlazione genotipo-fenotipo?



Christakis et al. Surgery. 2018 Jan;163(1):212-217

Pazienti giovani con mutazioni nell'esone 1 e 2 di MEN1 sembrano avere un rischio 2 volte maggiore di sviluppare un pNEN e metastasi a distanza



screening più frequente

? chirurgia più precoce ed aggressiva ?



Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

F1000Research

F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):73 Last updated: 01 FEB 2017



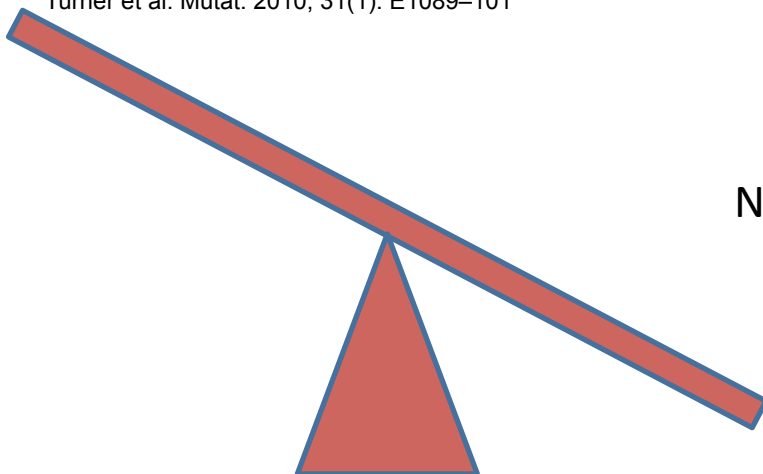
REVIEW

Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old

Alberto Falchetti^{1,2}

Tutti i pazienti con mutazioni “frameshift” hanno pNEN

Kouvaraki et al. Arch Surg. 2002; 137(6): 641–7
Turner et al. Mutat. 2010; 31(1): E1089–101



Gemelli identici con identica mutazione *MEN1* ma differenti fenotipi clinici

Namihira et al. Endocr J. 2000; 47(1): 37–43.
Concolino et al. Clin Chem Lab Med. 2008; 46(6):824–6.

Stessa mutazione *MEN1* associata ad iperparatiroidismo isolato ma anche alla sindrome completa

Lemos et al. Hum Mutat. 2008; 29(1): 22–32

Nessuna correlazione genotipo–fenotipo in altre popolazioni di pazienti

Lemos et al. Hum Mutat. 2008; 29(1): 22–32
Machens et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67(4): 613–22

EFE



Università degli Studi di Ferrara



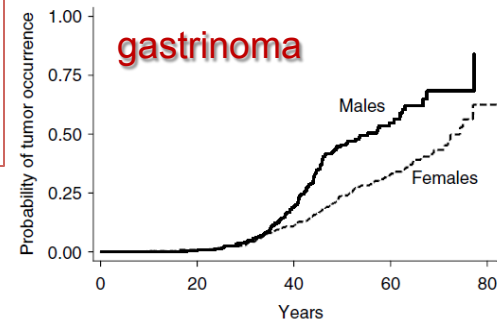
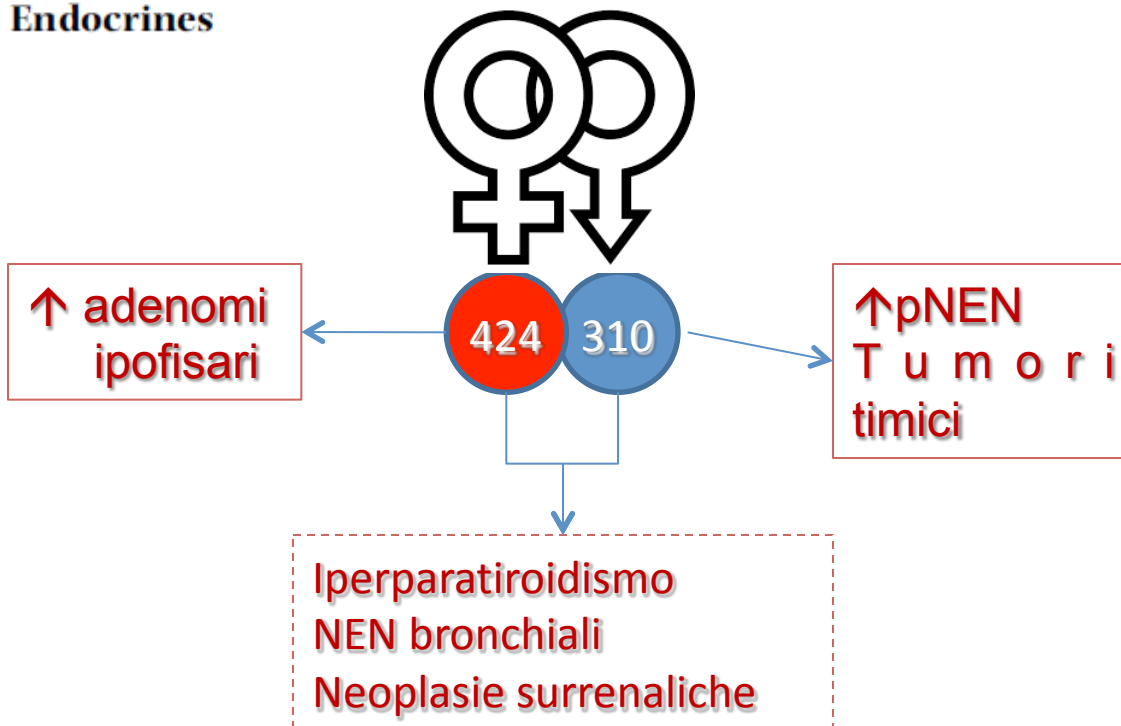
Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines



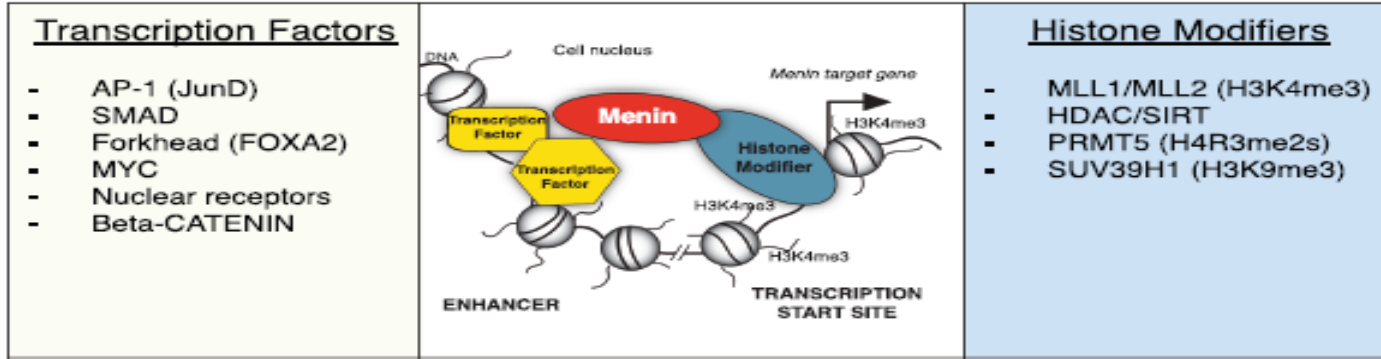


Correlazione genotipo-fenotipo?

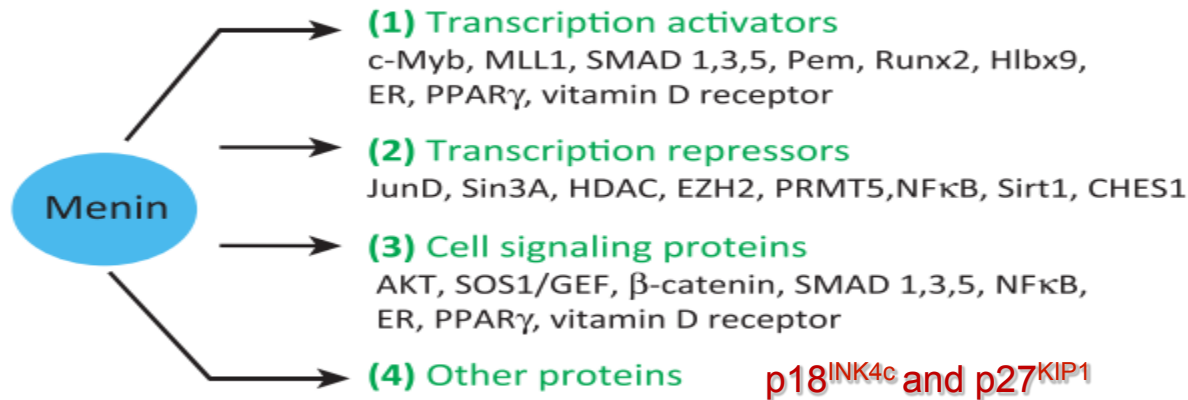


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Dreijerink Endocrine-Related Cancer (2017) 24, T135–T145



EFE



Università degli Studi di Ferrara



Correlazione genotipo-fenotipo?



ITALIAN CHAPTER

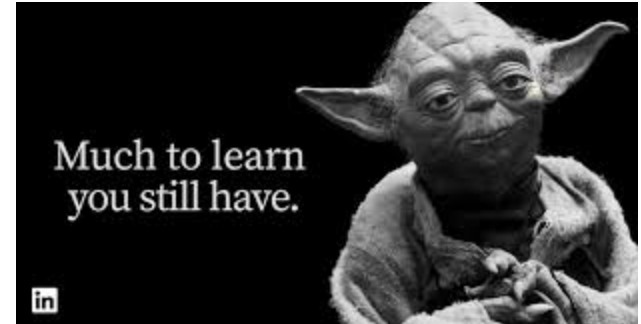
Roma, 8-11 novembre 2018

Letter to the editors regarding: genotype-phenotype pancreatic neuroendocrine tumor relationship in multiple endocrine neoplasia type 1 patients: a 23-year experience at a single institution

Over the years, several groups have attempted to find genotype-phenotype correlations based on locations of mutations within the *MEN1* gene or putative protein domains of the *MEN1* gene product menin.² These studies have provided inconsistent and sometimes conflicting results. From a biologic point of view, it is unlikely that inactivating mutations in certain exons has differential effects on *MEN1* gene function. It has been demonstrated that *MEN1* mutations leading to premature stop codons induce mRNA degradation regardless of the location within the coding sequence of the gene.³

Koen M.A. Dreijerink, MD, PhD
Department of Endocrinology, VU University Medical Center,
Amsterdam, The Netherlands
E-mail address: k.dreijerink@vumc.nl

5 December 2017



Università
degli Studi
di Ferrara



Roma, 8-11 novembre 2018

Ricovero presso l'U.O. di Endocrinologia (15/09/2015)



ITALIAN CHAPTER



Test del digiuno prolungato a 72 ore

Alla 11°ora il test è stato interrotto:

- glicemia = 40 mg/dl
- insulinemia = 22 mU/L
- C-peptide = 1.55 nmol/L



Roma, 8-11 novembre 2018

STATI IPOGLICEMICI DA IPERINSULINISMO: DIAGNOSI DIFFERENZIALE



ITALIAN CHAPTER



Indagine	Insulinoma	Insulina esogena	Sulfaniluree	Ipoglicemie autoimmuni
Insulina	++	+++	+++	+++
C-peptide	+++	-	+++	+++
Proinsulina	+++	-	+++	+++
Ac anti-insulina	-	-/+	-	++
β idrossibutirrato	-	-	-	-



Esami ematochimici generali (15/09/15)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Globuli rossi (x10 ⁶ /mmc)	4.50
Globuli bianchi (x10 ⁶ /mmc)	7.9
Hb (g/dl)	13.6
Creatinina (mg/dl)	0.63
ALT (U/L)	34
Potassio (mmol/L)	4.0
Sodio (mmol/L)	141
Colesterolo totale (mg/dl)	172
Colesterolo HDL (mg/dl)	66
Trigliceridi (mg/dl)	112
Colesterolo LDL (mg/dl)	43.6



Roma, 8-11 novembre 2018

Esami di laboratorio ormonali e dell'autoimmunità 15/09/15



ITALIAN CHAPTER



Insulina (mU/L)	20
C-peptide (nmol/L)	1.53
Glicemia (mg/dl)	21
PTH (ng/L)	386
Calcio (mg/dl)	11.6
Fosforo (mg/dl)	2.1
Calcio urinario (mg/24h)	200
Vitamina 25-OHD (mcg/L)	7.6
Gastrina (pg/ml)	131
Cromogranina A (mcg/L)	321
Calcitonina (pg/mL)	<2
Anticorpi anti-TPO	negativi
Anticorpi anti-insulina	negativi



Esami di laboratorio ormonali (15/9/2015)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

ACTH (ng/L)	15.5
Cortisolo (mcg/L)	163
Cortisolo urinario (mcg/24h)	61
Prolattina (mcg/L) spikes	17, 16.8, 16.3
GH (ng/ml)	0.6
IGF1 (ng/ml)	225
TSH (mcU/L)	3.48
FT4 (pg/ml)	12
FSH (UI/L)	77
LH (IU/ml)	26
Estradiolo (pmol/L)	<0.1



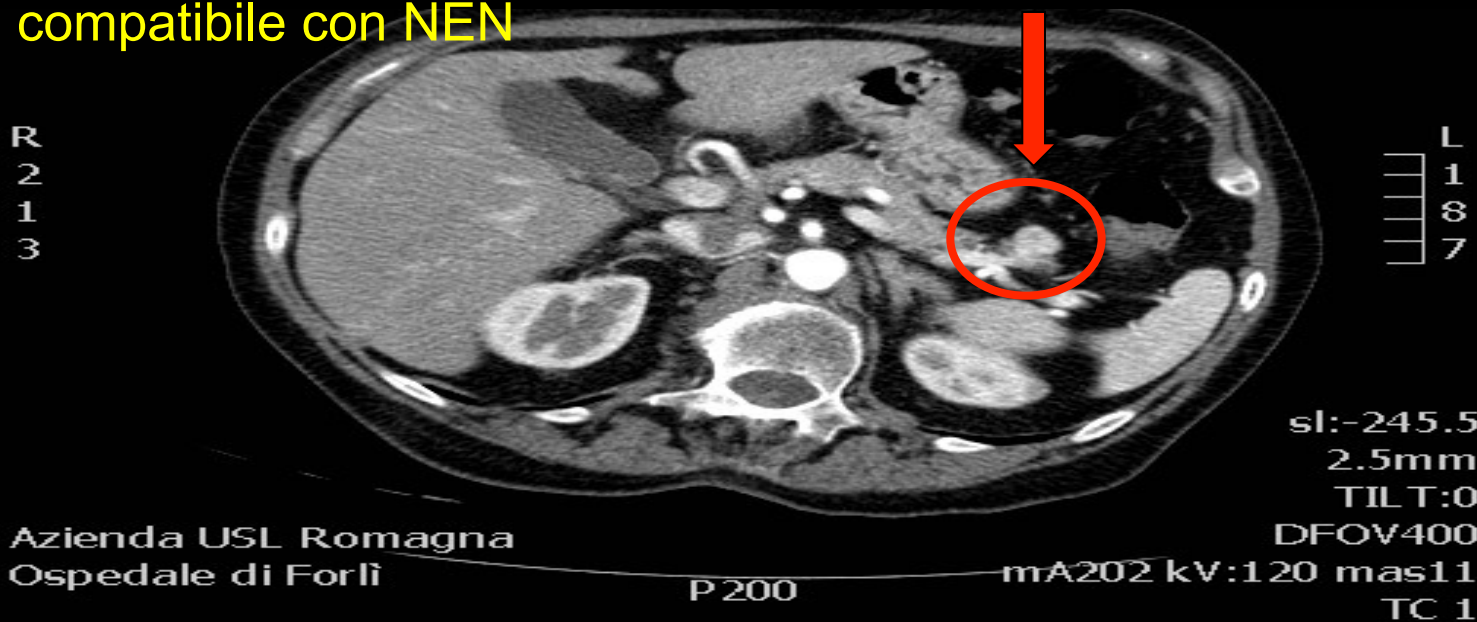
TC ADDOME SUPERIORE CON M.D.C (21/09/2015)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Formazione tondeggiante posta sul versante anteriore della coda del pancreas, di 15x13 mm, con impregnazione contrastografica omogenea, più intensa in fase arteriosa, compatibile con NEN





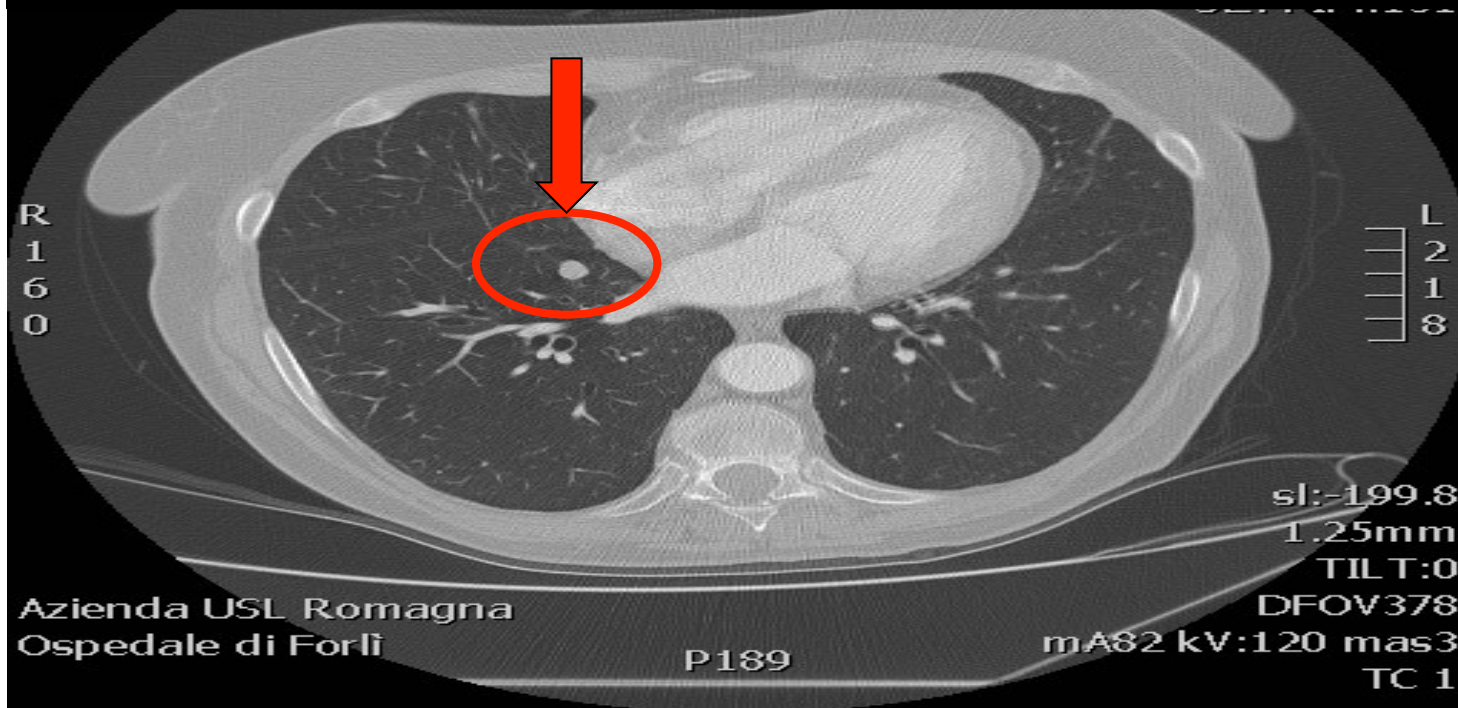
TC TORACE CON M.D.C (21/09/2015)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Formazione ovalare di 9x8 mm al segmento antero-basale del lobo polmonare inferiore destro





Roma, 8-11 novembre 2018

RMN ENCEFALO E SELLA TURCICA (29/09/2015)



ITALIAN CHAPTER



A. Ghiandola ipofisaria appare marcatamente assottigliata con tessuto ghiandolare che appare schiacciato sul fondo della sella nel contesto di una sella ampliata e occupata da formazione cistica di 6 mm.

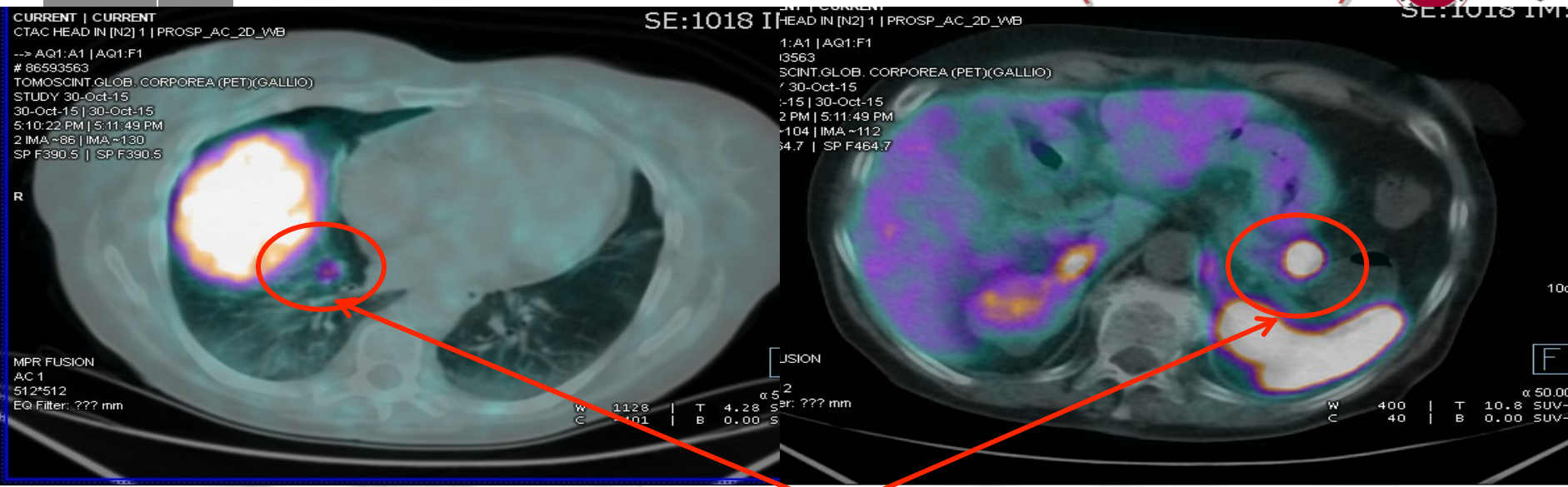


B. Il quadro è compatibile con verosimile **microadenoma cistico** in **sella vuota**.





PET con ^{68}Ga DOTATOC (30/10/15)



Area di espressione di recettori della somatostatina di circa 15 mm a livello della coda del pancreas (SUV = 34) ed ulteriore area di captazione del radiofarmaco (SUV = a livello del lobo polmonare inferiore destro)



Ecografia del collo (15/09/2015)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

TIROIDE:

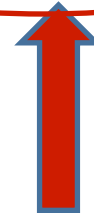
- a. Tiroide in sede, di volume ridotto (5.4 cc); l'ecostruttura è diffusamente disomogenea ed ipoecogena come da tiroidite cronica, in assenza di formazioni nodulari

PARATIROIDI:

- a. In sede postero-inferiore destra, formazione allungata ipoecogena di 17 mm, con aspetto e vascolarizzazione suggestivi per **paratiroide ipertrofica**
- b. In sede mediana posteriore destra formazione ipoecogena allungata di 15 mm di diametro massimo, con medesime caratteristiche, compatibile con **paratiroide ipertrofica**.
- ➔ c. In sede polare inferiore sinistra ulteriore formazione analoga di 16 mm, compatibile con **paratiroide ipertrofica**.



- a. Fegato di normali dimensioni con formazione angiomatosa di 11 mm al V-VI segmento, in sede sottoglissoniana. Non dilatazione delle vie biliari intra ed extraepatiche.
- b. Colecisti normodistesa e alitiasica
- c. Modesta iperplasia adenomatosa del surrene destro.
- d. Reni di volume regolare, con alcune formazioni cistiche corticali, la maggiore al III medio del rene destro (17 mm), in **ASSENZA DI LITIASI**
- e. Esiti di isteroannessiectomia
- f. Non versamento endoaddominale





DENSITOMETRIA OSSEA DI RACHIDE E COLLO FEMORE (2015-2018)



ITALIAN CHAPTER

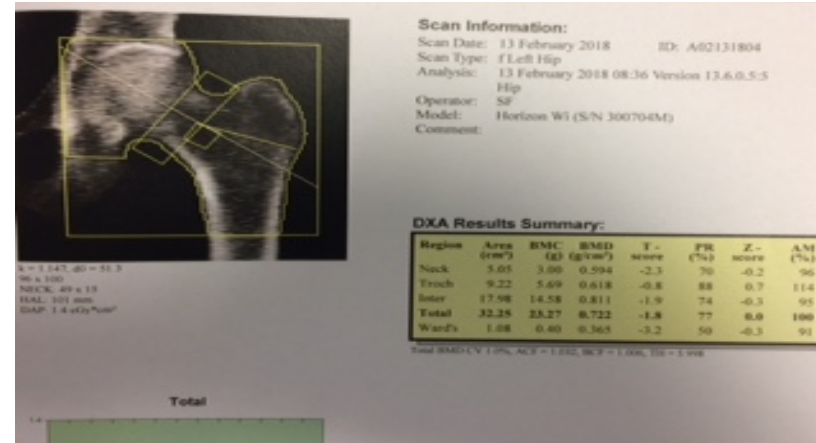
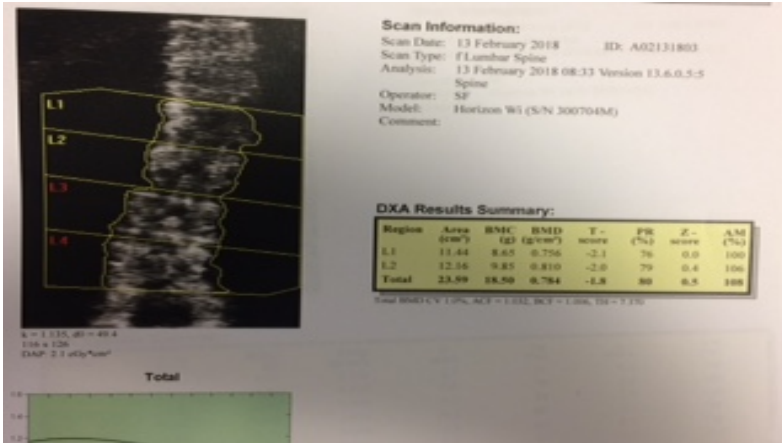
Roma, 8-11 novembre 2018

OSTEOPENIA DIFFUSA:

T-score rachide L1-L4 = -1.8



T-score collo femorale = -1.8





Roma, 8-11 novembre 2018

QUESITO



ITALIAN CHAPTER



Quale screening per i portatori di mutazione di MEN1? Come gestire i pazienti affetti da MEN1?





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso 6



ITALIAN CHAPTER



MEN-1: le zone d'ombra Screening biochimico e follow-up

Erica Solaroli

UOSD Endocrinologia
Ospedale Maggiore
Bologna



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario



Consensus statements on MEN1 (Brandi ML, JCEM 2001)



CONSENSUS

Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2

Consensus statements on MEN1 (Brandi ML, JCEM, 2001)

Parathyroid	8	Calcium (especially Ca ²⁺), PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin, gastric acid output; secretin-stimulated gastrin	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other pancreatic NET	20	Chromogranin-A; glucagon; proinsulin	¹¹¹ In-DTPA octreotide scan; CAR or MRI (every 3 years)
Anterior pituitary	5	PRL; IGF-1	MRI (every 3 years)
Adrenal		No recommendation	
Foregut carcinoid	20	None	CAT



quando



come



come

Consensus statements on MEN1 (Brandi ML, JCEM 2001)



Suggested statements on MEN1 (Thakker RV, JCEM, 2012)



Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)

Suggested statements on MEN1 (Thakker RV, JCEM, 2012)

Parathyroid	8	Calcium, PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin (\pm gastric pH)	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other pancreatic NET	<10	Chromogranin-A; pancreatic polypeptide; glucagon; VIP	MRI, CT or EUS (annually)
Anterior pituitary	5	PRL; IGF-1	MRI (every 3 years)
Adrenal	<10	None, unless symptoms or signs of functioning tumor and/or tumor >1 cm are identified on imaging	MRI or CT (annually with pancreatic imaging)
Thymic and bronchial carcinoid	15	None	CT or MRI (every 1–2 years)



quando



come



come

Consensus statements on MEN1 (Brandi ML, JCEM, 2001)

Parathyroid	8	Calcium (especially Ca ²⁺), PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin, gastric acid output; secretin-stimulated gastrin	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other pancreatic NET	20	Chromogranin-A; glucagon; proinsulin	¹¹¹ In-DTPA octreotide scan; CAR or MRI (every 3 years)
Anterior pituitary	5	PRL; IGF-1	MRI (every 3 years)
Adrenal		No recommendation	
Foregut carcinoid	20	None	CAT

Suggested statements on MEN1 (Thakker RV, JCEM, 2012)

Parathyroid	8	Calcium, PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin (±gastric pH)	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other pancreatic NET	<10	Chromogranin-A; pancreatic polypeptide; glucagon; VIP	MRI, CT or EUS (annually)
Anterior pituitary	5	PRL; IGF-1	MRI (every 3 years)
Adrenal	<10	None, unless symptoms or signs of functioning tumor and/or tumor >1 cm are identified on imaging	MRI or CT (annually with pancreatic imaging)
Thymic and bronchial carcinoid	15	None	CT or MRI (every 1–2 years)

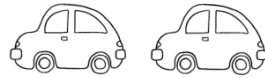
Consensus statements on MEN1 (Brandi ML, JCEM 2001)



Suggested statements on MEN1 (Thakker RV, JCEM, 2012)



Recommendation under debate in the GTE group (not validate)
(Goudet P, JCEM 2015)



Is routine screening of young asymptomatic MEN1 patients necessary?
(Manoharan J, World J Surgery 2017)



Screening



Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN 1: The
Evidence Base (Treijen MJC, Journal of Endocrine Society 2018)

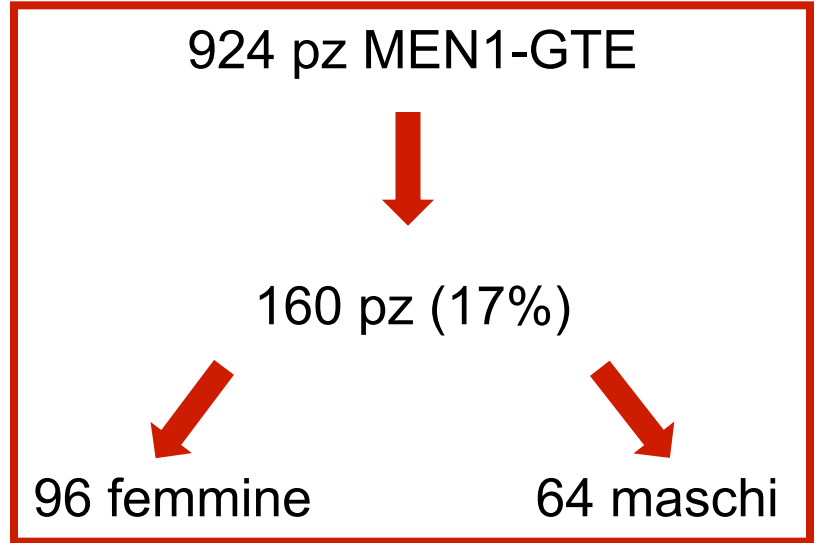
quando? come?

MEN1 Disease Occurring Before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

studio multicentrico
scopo: stabilire con quale frequenza

- manifestazioni cliniche
- indagini biochimiche
- diagnostica strumentale

rilevano la presenza di MEN 1
prima dei 21 aa



MEN1 Disease Occurring Before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

	N	Women N (%)	Index Cases ^a N (%)	Patients Screened for MEN1 (DNA Testing) N (%)	Mean Age at First Symptoms Years [sd]	Mean Age at Diagnosis Years [sd]	Mean Delay of Diagnosis Years [sd]	Diagnosis After 20 yr old N	Death Before the Age of 21 N
pHPT ^b	122	69 (57%)	19 (16%)	88 (72%)	15 [3]	16 [4]	1 [4]	2	0
Pituitary adenoma	55	42 (76%)	11 (20%)	38 (69%)	16 [3]	17 [4]	1 [4]	2	0
Insulinoma	20	12 (60%)	13 (65%)	3 (15%)	14 [4]	15 [4]	2 [3]	1	0
NSPT	14	8 (57%)	0 (0%)	13 (93%)	16 [2]	16 [2]	0	0	0
Zollinger-Ellison Syndrome	3	2 (67%)	2 (67%)	1 (33%)	13 [6]	16 [8]	2 [2]	1	0
Adrenal NET	2	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	10 [9]	10 [10]	0 [0]	0	0
Thymic NET	1	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	16	16	0	0	1

160 pz con manifestazioni di MEN 1 prima dei 21 anni

Categories of Age	Clinical Features	pHPT	Pituitary Adenoma	Insulinoma	Gastrinoma	NSPT	Adrenal Tumors	Thymic NET
1 to 5 years	Clinical symptoms	0 (0%)		1 (100%)			1 (100%)	
	Operated cases ^a	0		1			1	
	Total	3		1			1	
6 to 10 years	Clinical symptoms	2 (22%)	0 (0%)	4 (100%)	1 (100%)			
	Operated cases ^a	1	0	3	1			
	Total	9	2	4	1			
11 to 15 years	Clinical symptoms	3 (8%)	9 (36%)	7 (100%)		0 (0%)		
	Operated cases ^a	5	4	1		4		
	Total	39	25	7		5		
16 to 20 years	Clinical symptoms	16 (22%)	24 (86%)	8 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
	Operated cases ^a	32	5	13	0	1	1	1
	Total	71	28	8	2	9	1	1
Total	Clinical symptoms	21 (17%)	30 (55%)	20 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (100%)
	Operated cases < 21 years old	38	9	18	1	5	2	1
	Total	122	55	20	3	14	2	1

incidenza



75%

34%

12%

2%

9%

1%

1%

MEN1 Disease Occurring Before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

Recommendations under debate in the GTE group (not validated)

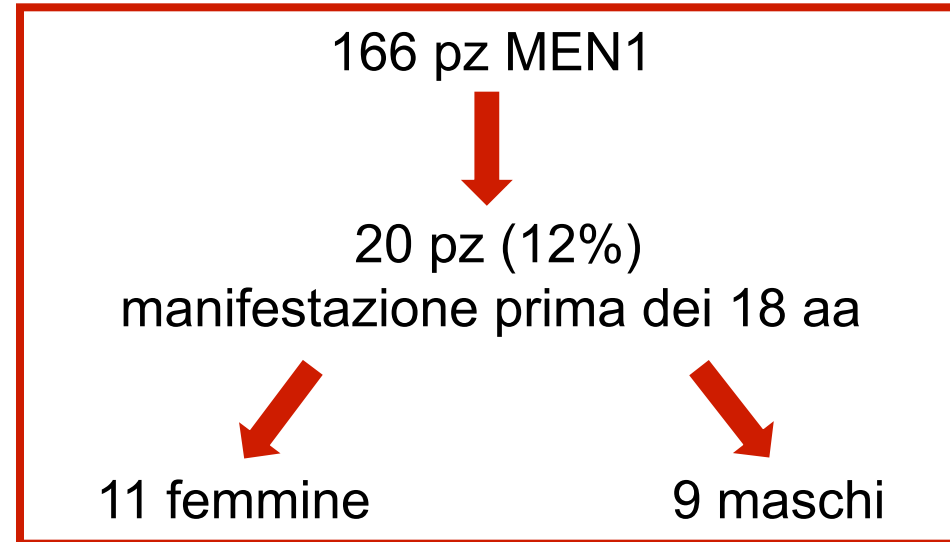
Parathyroid	(8) 5	Calcium (PTH)	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	(20) 10 ^a	Gastrin	None
Insulinoma	5 ^a	Fasting glucose (insulina)	None
Other pancreatic	10	None (CgA, PP, Glucagone, VIP)	MRI every 2 years (annually)
NET	(<10) 18 (?)		<u>EUS (?)</u>
Anterior pituitary	(5) 10	PRL; IGF-1	MRI every 2 years (every 3 years)
Adrenal	(<10) 10	None, unless tumor >1 cm is identified on imaging	MRI every 2 years (annually)
Thymic/bronchial NET	15	None	<u>CT or MRI? Frequency?</u>

In men only? Families with clusters?

Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary?

Jerena Manoharan¹ · Friedhelm Raue² · Caroline L. Lopez¹ · Max B. Albers¹ ·
Carmen Bollmann¹ · Volker Fendrich¹ · Emily P. Slater¹ · Detlef K. Bartsch¹

studio retrospettivo
scopo: rilevare con quale frequenza
- manifestazioni cliniche lievi
- manifestazioni cliniche severe
rilevano la presenza di MEN1 prima
dei 18 aa



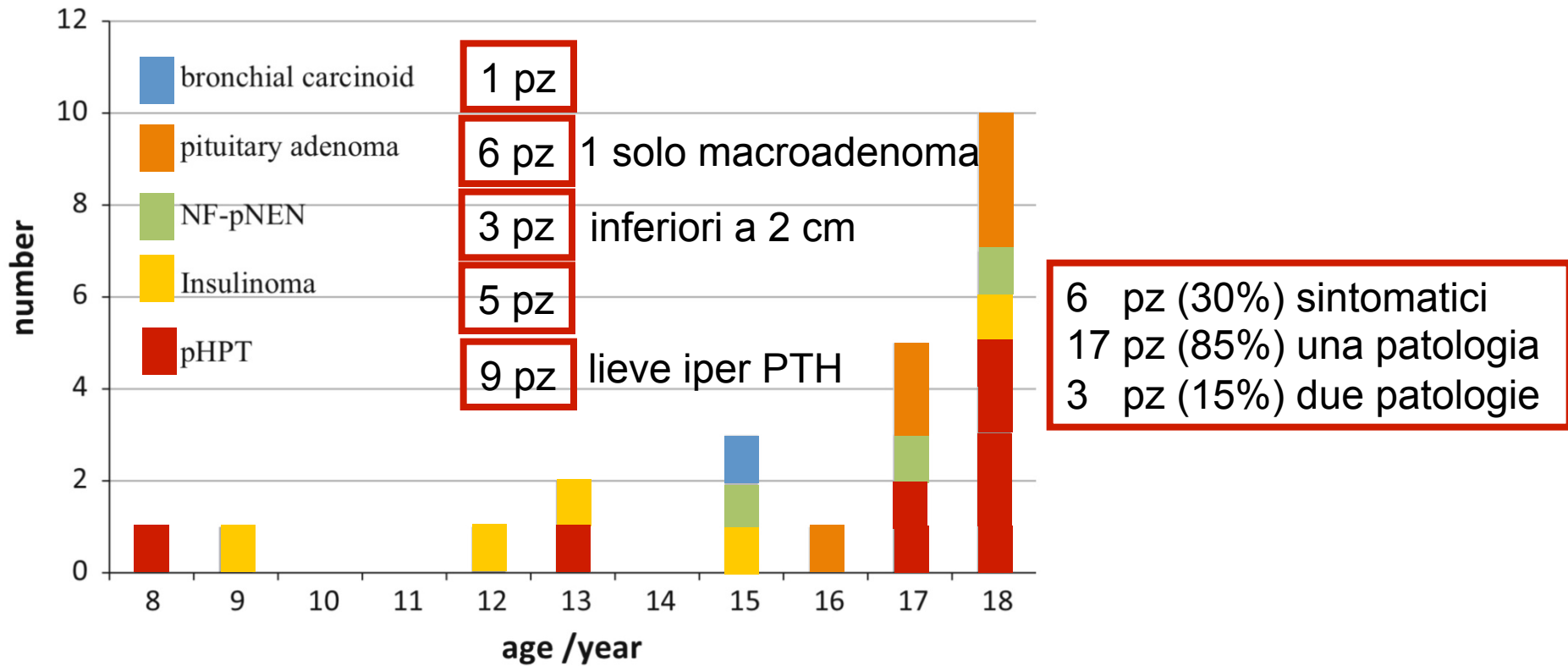


Fig. 1 Organ manifestations with regard to age in MEN1 patients ≤ 18 years



Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



ITALIAN CHAPTER

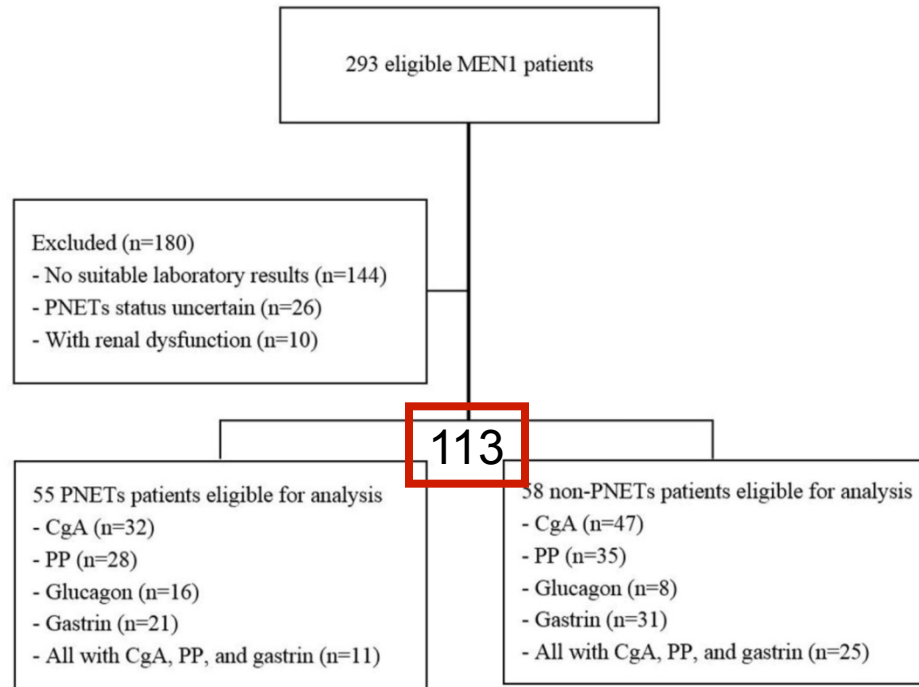


Lo studio dimostra che raramente severe manifestazioni d'organo compaiono in pazienti MEN1 prima dei 16 anni. Pertanto se consideriamo l'efficacia dello screening e il burden psicologico, dovremmo posticiparlo almeno fino a questa età.

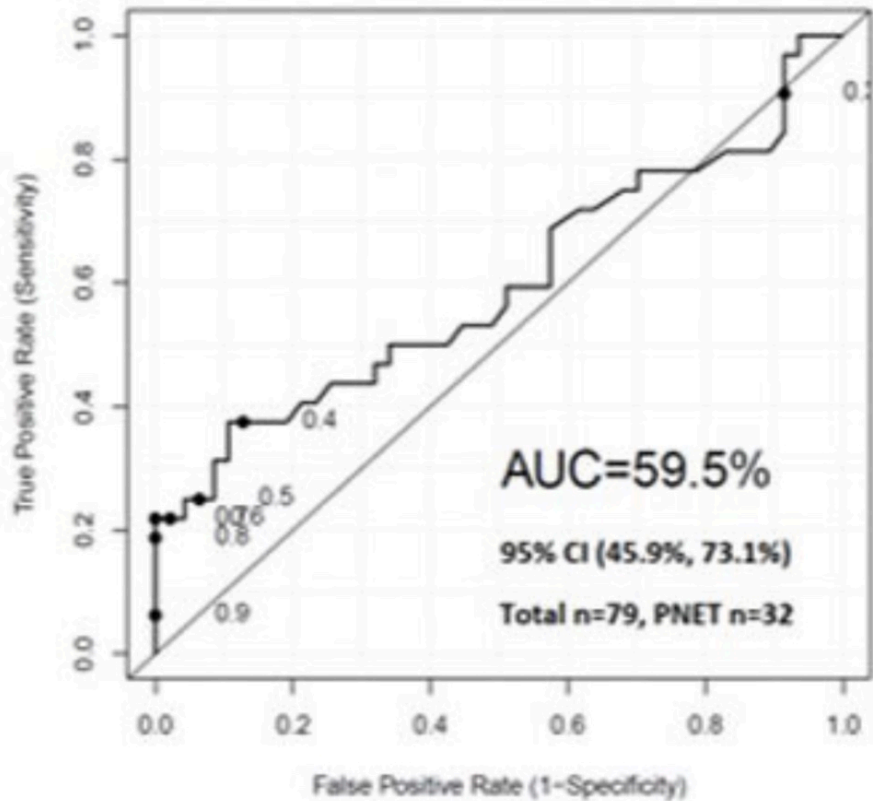
Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon, and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients

Wei Qiu^{1,2}, Ioannis Christakis¹, Angelica Silva¹, Roland L. Bassett Jr³, Liyun Cao⁴, Qing H. Meng⁴, Elizabeth Gardner Grubbs¹, Hua Zhao⁵, James C. Yao⁶, Jeffrey E. Lee¹, D. Perrier¹

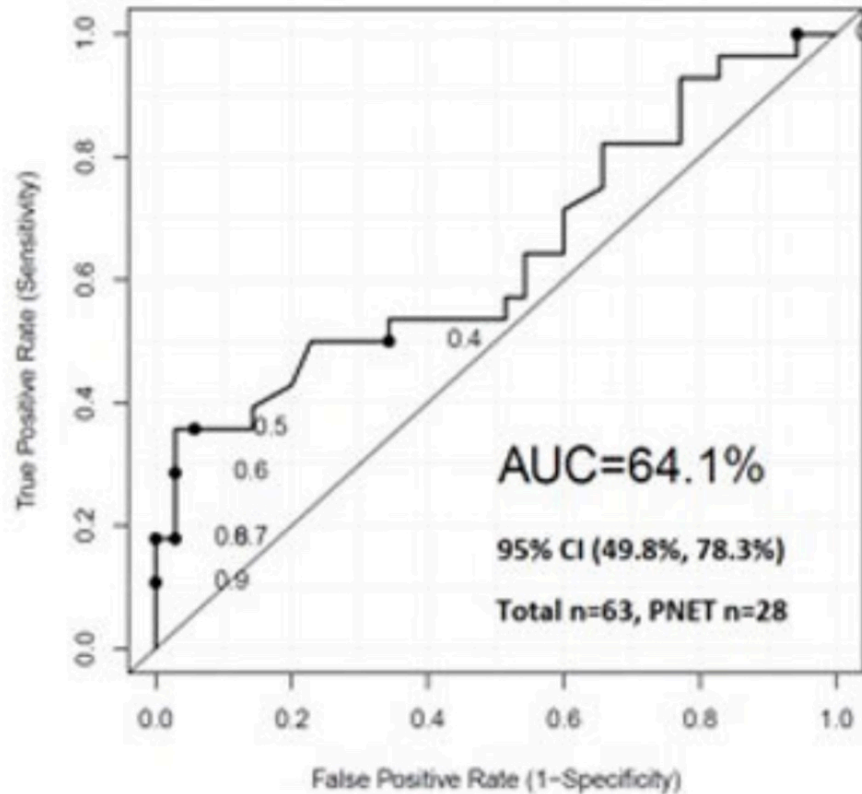
Studio retrospettivo
condotto dal 1980 al 2015
Valutati 113 pazienti MEN1
Scopo: definire il valore
diagnostico singolo e combinato
dei marcatori biochimici (CgA,
PP, glucagone, gastrina) nella
diagnosi di pNEN



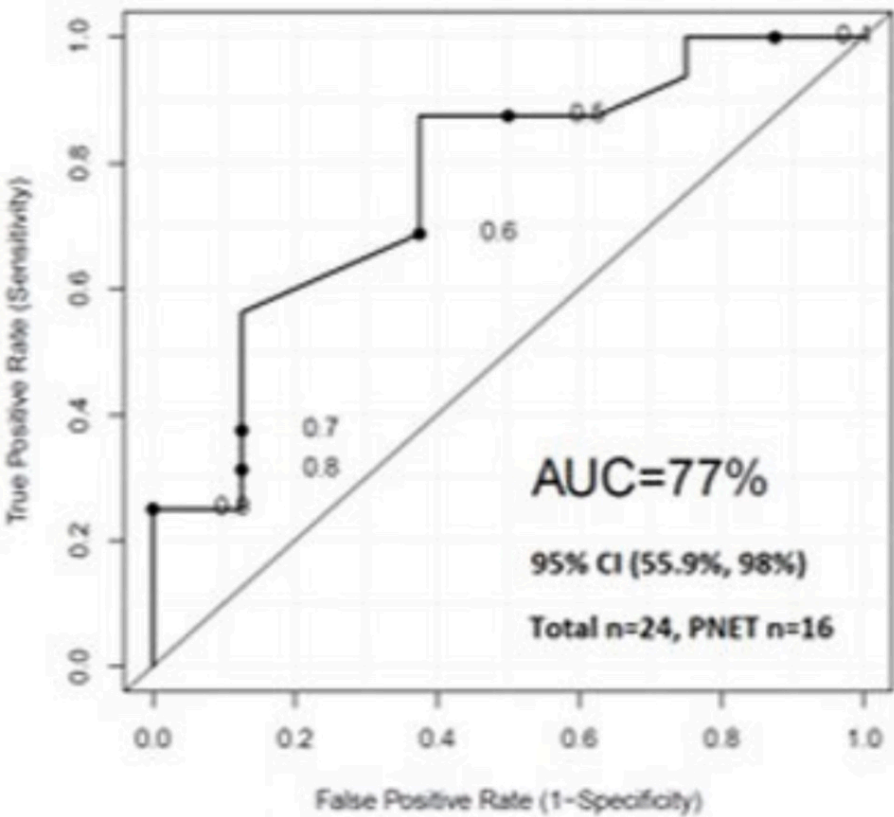
ROC Curve for CgA



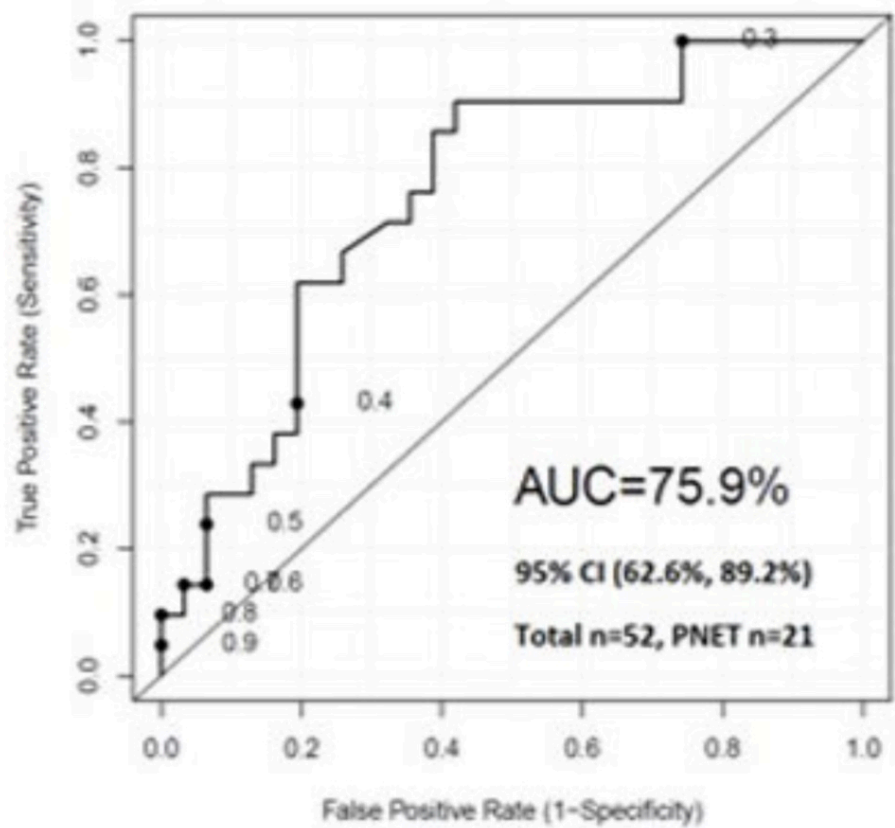
ROC Curve for PP



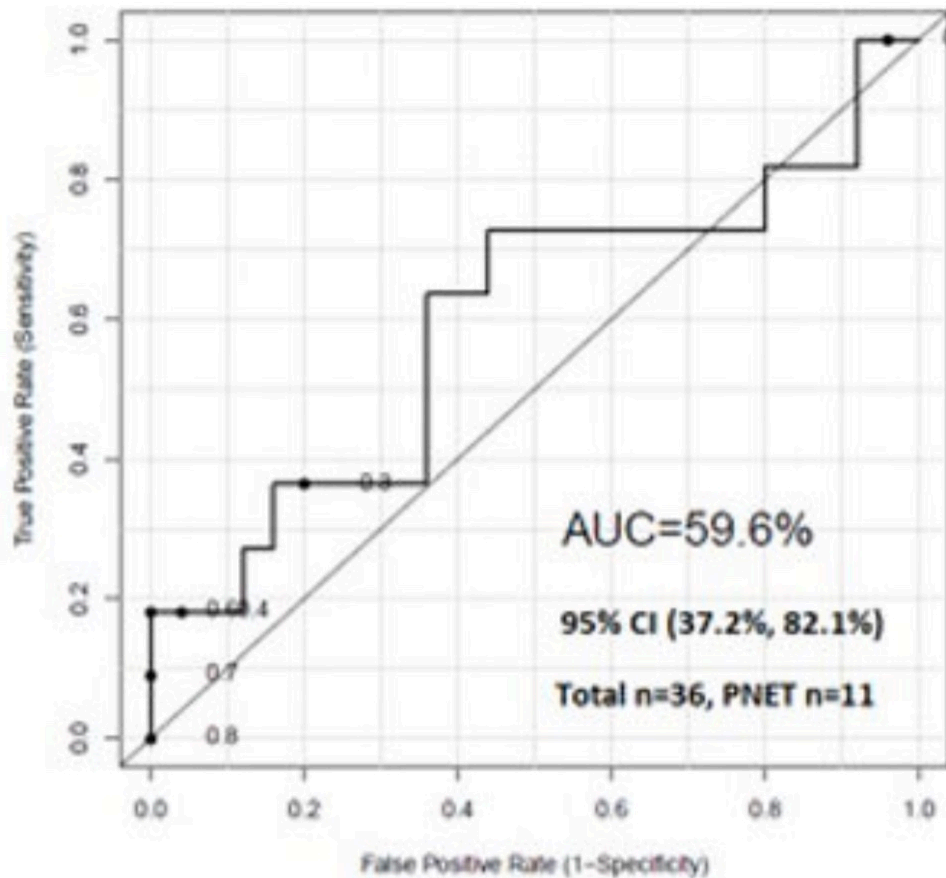
ROC Curve for Glucagon



ROC Curve for Gastrin



ROC Curve for Combination of CgA, PP and Gastrin





Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



ITALIAN CHAPTER



I risultati dello studio indicano il basso valore predittivo dei marcatori biochimici, sia singolarmente che in associazione, per la diagnosi di PNENs; in attesa di identificare nuovi markers, la biochimica non può sostituirsi alla diagnostica per immagine.

Qui W et al. Clin Endocrinol 2016, 85(3):400

Limited Value of Ga-68-DOTATOC-PET-CT in Routine Screening of Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Max B. Albers¹ · Damiano Librizzi² · Caroline L. Lopez¹ · Jerena Manoharan¹ ·
Jonas C. Apitzsch³ · Emily P. Slater¹ · Carmen Bollmann¹ · Peter H. Kann⁴ ·
Detlef K. Bartsch¹

Studio osservazionale che per primo confronta CI con Ga-68-DOTATOC-PET
Scopo dello studio valutare sensibilità e specificità di Ga-68-DOTATOC nello screening dei pz MEN1

	No. of patients (%)
Total cohort	33
Age, years, median (range)	44 (19–74)
Previous unremarkable screening	0 (0%)
GEP–NEN	31 (94%)
ZES	6 (18%)
Insulinoma	2 (6%)
NF–pNEN	31 (94%)
Previous pancreatic surgery	22 (67%)
Known malignant GEP–NEN disease	9 (27%)
Known adrenal lesion	5 (15%)
Known bronchial NET	6 (18%)
Known thymic NET	0 (0%)
Previously operated pHPT	28 (85%)
Lesion anterior pituitary gland	18 (55%)

Limited Value of Ga-68-DOTATOC-PET-CT in Routine Screening of Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Max B. Albers¹ · Damiano Librizzi² · Caroline L. Lopez¹ · Jerena Manoharan¹ ·
 Jonas C. Aplitzsch³ · Emily P. Slater¹ · Carmen Bollmann¹ · Peter H. Kann⁴ ·
 Detlef K. Bartsch¹

Imaging	Conventional imaging ^a	EUS	MRI	CT thorax	EGD	Ga68-DOTATOC-PET-CT
Thymic	0	–	–	0	–	0
Bronchial	6	–	–	6	–	0
Pancreaticoduodenal NEN	117	116	30	–	3	44
Stomach	1	1	0	–	1	1
Abdominal lymph node metastases	2	1	2	–	–	3
Liver metastases	0	–	0	–	–	4
Adrenal lesions	5	5	4	–	–	1
Other abd. lesions (e.g., SI–NEN)	0	0	0	0	0	1 (SI) ←
Pituitary adenoma	14	–	14	–	–	1
totale	145 (82%)	123	50	6		55 (sensibilità 37%)

Limited Value of Ga-68-DOTATOC-PET-CT in Routine Screening of Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Max B. Albers¹ · Damiano Librizzi² · Caroline L. Lopez¹ · Jerena Manoharan¹ ·
Jonas C. Apitzsch³ · Emily P. Slater¹ · Carmen Bollmann¹ · Peter H. Kann⁴ ·
Detlef K. Bartsch¹

Parameter	Conventional imaging ^a	EUS	MRI	Ga-68-DOTATOC-PET-CT	
Number of patients with pNEN	27	27	20	21	
Number of pNENs/patient, median (range)	4 (0–10)	4 (0–10)	1 (0–5)	1 (0–5) [*]	
pNEN 0–5 mm	29	29	5	0 [*]	EUS p=0.001 diametro lesione numero di lesioni
pNEN 5–10 mm	54	53	12	18 [*]	
pNEN 10–20 mm	23	23	8	20	
pNEN >20 mm	6	6	5	6	
Patients with liver metastases	0	0	0	3	DOTATOC p=0.352 metastasi epatiche metastasi linfonodi
Number of liver metastases	0	0	0	4	
Patients with lymph node metastases	2	1	2	3	
Number of lymph node metastases	2	1	2	3	
Number of patients with bronchial NENs	6 ^b	–	–	0	
Number of bronchial NENs	7 ^b	–	–	0 [*]	
Pituitary adenomas	14	–	14	1	
Other significant lesions	1	1	0	3	



Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



ITALIAN CHAPTER

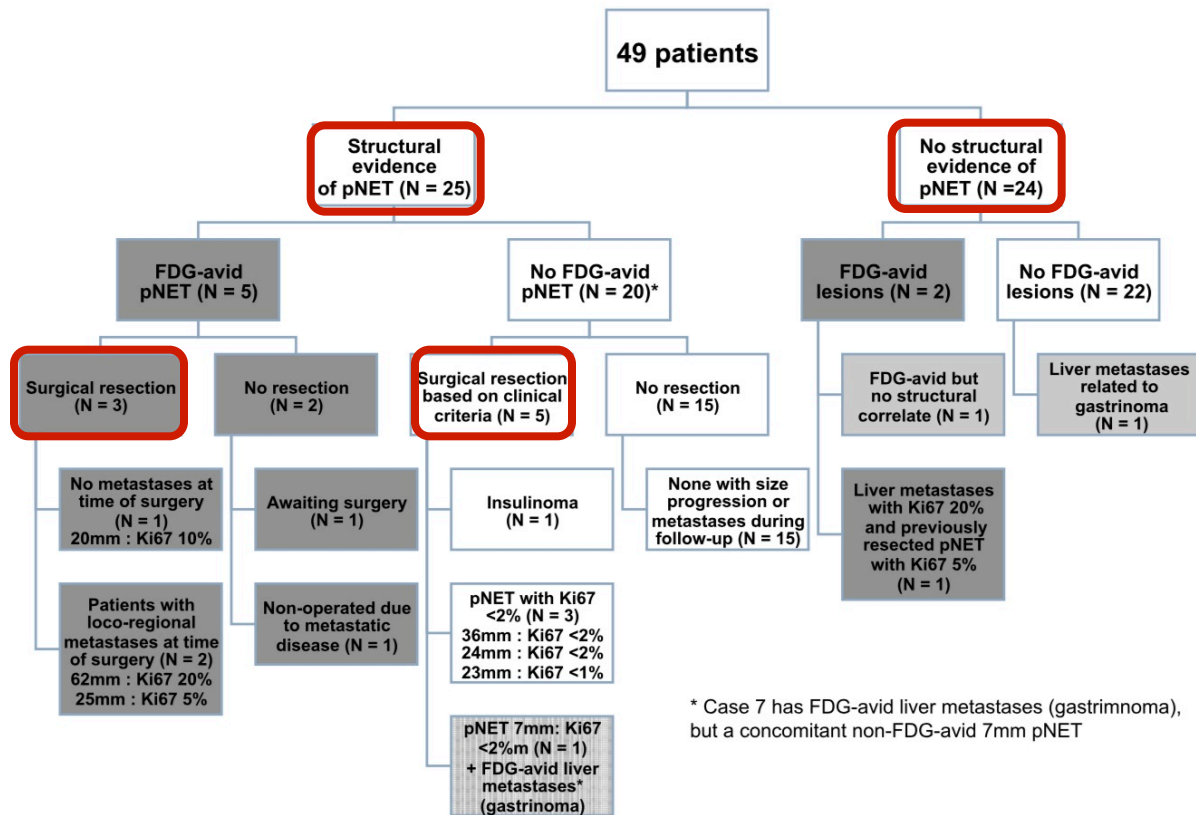


L'uso del Ga-68-DOTATOC-PET-CT per lo screening di pazienti MEN1 asintomatici non è giustificato, può essere considerato qualora si sospetti di malattia metastatica.

Utility of FDG-PET Imaging for Risk Stratification of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in MEN1

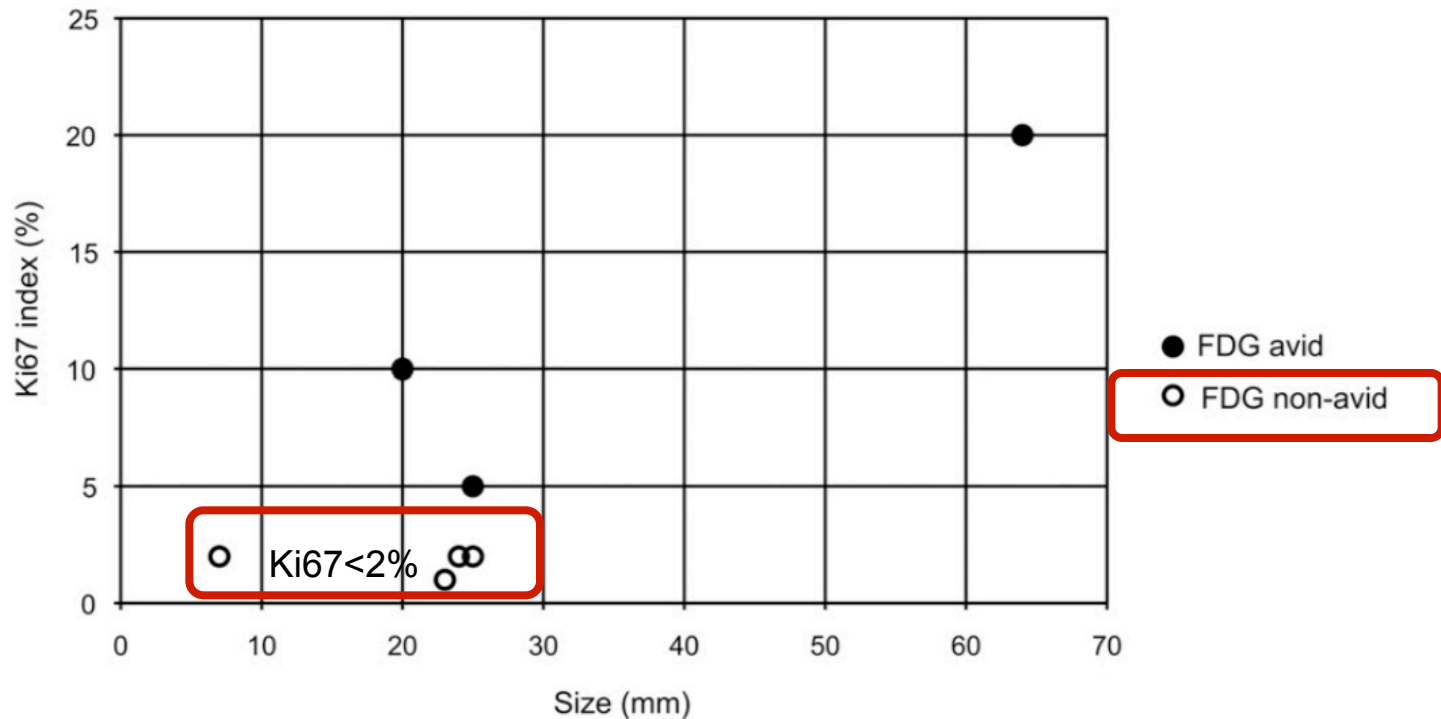
Elena R. Kornaczewski Jackson,¹ Owen P. Pointon,² Robert Bohmer,³ and John R. Burgess^{1,4}

Studio retrospettivo
osservazionale
condotto da gennaio
2010 a settembre 2016
Scopo: definire utilità di
FDG-PET/TC nel predire
lesioni a potenziale
maligno rispetto alle CI
(CT, RMN, EUS)



Utility of FDG-PET Imaging for Risk Stratification of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in MEN1

Elena R. Kornaczewski Jackson,¹ Owen P. Pointon,² Robert Bohmer,³ and John R. Buraess^{1,4}





Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



ITALIAN CHAPTER



Lo studio suggerisce l'uso della 18-F-FDG PET/CT come modalità di screening solo per pazienti MEN1 con pNENs con alto potenziale maligno e data la correlazione tra avidità del tracciante e Ki-67 viene consigliata la rimozione chirurgica dei pNENs con alta captazione.

^{99m}Tc Labeled Glucagon-Like Peptide-1-
Analogue (^{99m}Tc -GLP1) Scintigraphy in the
Management of Patients with Occult

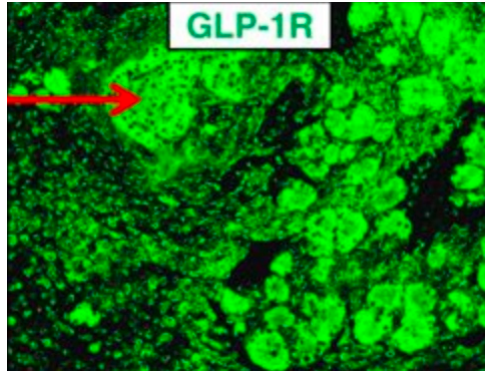
Insulinoma

**Localization of Hidden Insulinomas with ^{68}Ga -DOTA-Exendin-4
PET/CT: A Pilot Study**

Kwadwo Antwi¹, Melpomeni Fani¹, Guillaume Nicolas¹, Christof Rottenburger¹, Tobias Heye¹, Jean Claude Reubi²,
Beat Gloor³, Emanuel Christ^{*4}, and Damian Wild^{*1}

**Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with
 ^{68}Ga -NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized
Insulinoma: A Prospective Cohort Study**

Yaping Luo¹, Qingqing Pan¹, Shaobo Yao¹, Miao Yu², Wenming Wu³, Huadan Xue⁴, Dale O. Kiesewetter⁵, Zhaohui Zhu¹,
Fang Li¹, Yupei Zhao³, and Xiaovuan Chen⁵



exendina-4 è un incretino
mimetico, analogo del GLP1
isolato dal veleno del Heloderma
Suspectum (mostro di Gila)

Il recettore per il GLP-1 è considerato il
recettore con i più alti livelli di espressione
presente sulla superficie delle cellule di
insulinoma benigno



Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study

Yaping Luo¹, Qingqing Pan¹, Shaobo Yao¹, Miao Yu², Wenming Wu³, Huadan Xue⁴, Dale O. Kiesewetter⁵, Zhaohui Zhu¹, Fang Li¹, Yubei Zhao³, and Xiaovuan Chen⁵

Studio prospettico condotto dal febbraio 2014 al luglio 2015 su 52 pz in ipoglicemia iperisulinemica
Scopo dello studio: definire efficacia della PET/CT con ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 nel rilevare insulinoma

52 pz	Characteristic	Data
	Age (y)	9–66
	Sex	23 M, 29 F
	Duration of symptoms	1 mo to 15 y
	Spontaneous hypoglycemia present	42 patients
	Fasting test result	10 patients*
	Glucose level (mmol/L)	0.6–2.8
	C-peptide level (ng/mL)	1.2–10.9
	Insulin level (μIU/mL)	5.53–185.64

*Neuroglycopenia induced after 4–36 h.

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study

Yaping Luo¹, Qingqing Pan¹, Shaobo Yao¹, Miao Yu², Wenming Wu³, Huadan Xue⁴, Dale O. Kiesewetter⁵, Zhaohui Zhu¹, Fang Li¹, Yupei Zhao³, and Xiaovuan Chen⁵

Patient-based analysis

1 G2 falso negativo
11 lesioni < 10mm



Parameter	GLP-1R PET/CT (n = 43)	CT (n = 43)	MR (n = 25)	EUS (n = 25)	SRS (n = 41)
Sensitivity	97.7%	74.4%	56.0%	84.0%	19.5%
95% CI	87.7–99.9	58.8–86.5	34.9–75.6	63.9–95.5	8.8–34.9
<i>P</i>	NA	0.006	0.006	0.125	<0.001
PPV	—	—	—	—	—
95% CI	—	—	—	—	—
<i>P</i>	NA	NA	NA	NA	NA

Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1.

Dreijerink KM¹, Goudet P, Burgess JR, Valk GD; [International Breast Cancer in MEN1 Study Group](#).

Table 1. Characteristics of 10 Patients with Confirmed *MEN1* Germline Mutations and Breast Cancer.*

Patient No.	Age at Diagnosis	Histologic Analysis	Tumor–Node–Metastasis (TNM) Stage	Estrogen Receptor	Progesterone Receptor	HER2	Menin Expression	Loss of Heterozygosity at <i>MEN1</i> Locus
1	55	Ductal	T1N1M0	+	-	-	-	-
2	38	Ductal	T3N1M0	+	+	+	-	-
3	44	Ductal	T1N0M0	-	-	-	+	-
4	61	Ductal	T1N1M0	+	-	-	-	-
5	52	Lobular	T1N0M0	+	+	+	-	-
6	53	Ductal	T1N0M0	+	+	-	-	+
7	45	Micropapillary	T1N1M0	+	-	-	-	+
8	42	Ductal†	T1N0M0	-	+	-	-	+
9	33	Ductal	T1N1M0	+	+	+	+	-
10	46	Ductal	T1N0M0	+	+	-	-	ND

rischio relativo 2.83 versus 2.14 $p < 0.001$

età media 48 +/-8.8 versus 60-65 anni

NEJM 2014, 371:6



Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



ITALIAN CHAPTER



Le donne con MEN1 hanno un aumentato rischio di carcinoma della mammella

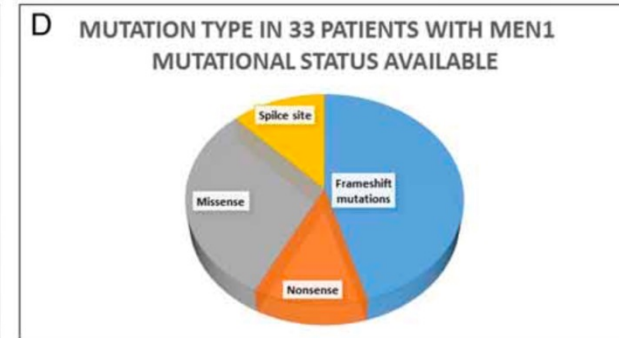
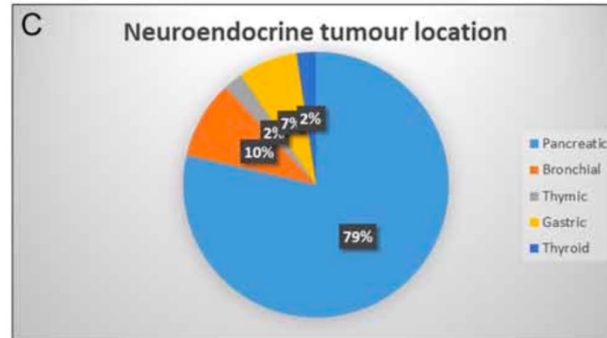
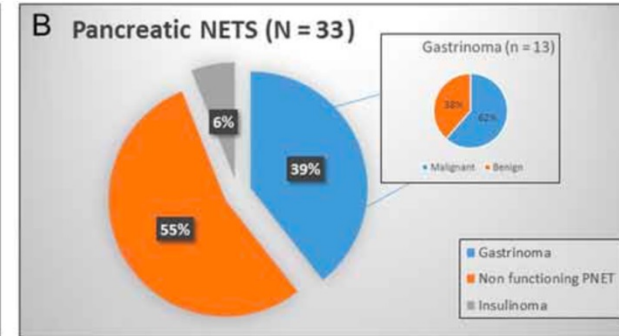
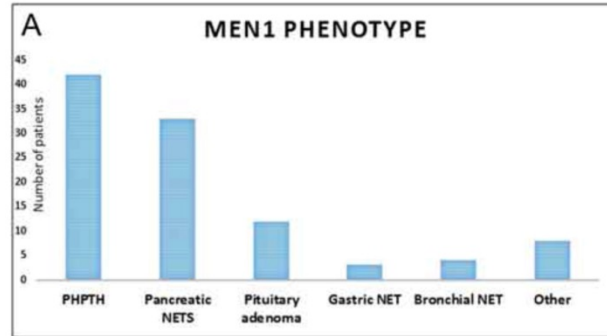


È necessario considerare una intensificazione dello screening, anticipandone la data di inizio

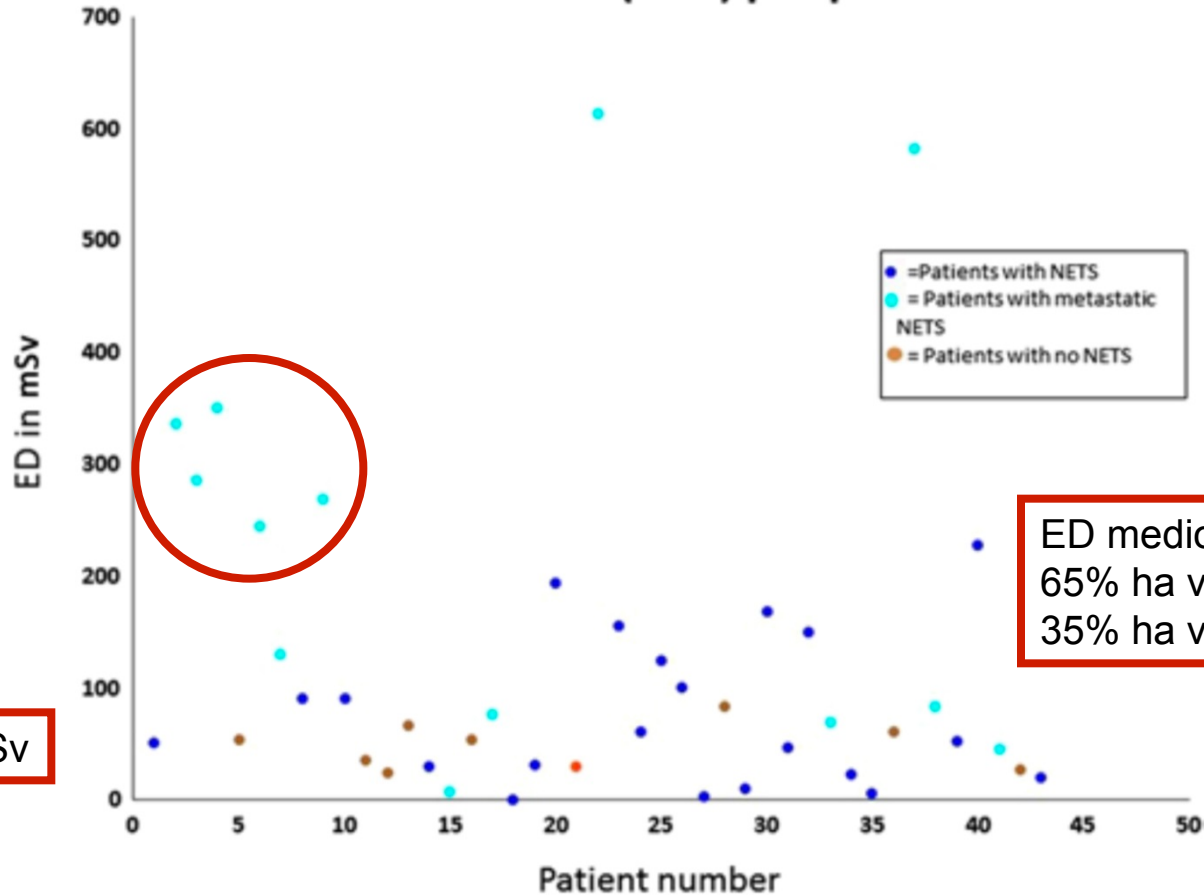
Radiological surveillance in multiple endocrine neoplasia type 1: a double-edged sword?

Ruth Therese Casey¹, Deborah Saunders², Benjamin George Challis¹,
Deborah Pitfield¹, Heek Cheow³, Ashley Shaw³ and Helen Lisa Simpson⁴

Studio retrospettivo
dal 2007 al 2015
Valutati 43 pazienti MEN1
Scopo: calcolare la dose
effettiva
di radiazioni acquisita nel
periodo di follow-up e
stimare il rischio di
sviluppare una neoplasie
solide/leucemie



Mean ED (mSv) per patient





Roma, 8-11 novembre 2018

risultati



ITALIAN CHAPTER



Nel management dei pazienti con malattie ereditarie si raccomanda una maggiore attenzione al rischio apportato dalla dose di radiazioni acquisita.

The future: diagnostic and imaging advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies

valutare



rappporto costo/beneficio
burden psicologico
effetti collaterali

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Reference
Pituitary tumor			
MRI	80–90	90–98	Scarsbrook <i>et al.</i> (2006), de Laat <i>et al.</i> (2015)
Parathyroid hyperplasia			
Ultrasonography	62–82	74–93	Beggs & Hain (2005), Weber <i>et al.</i> (2017)
^{99m} Tc-MIBI scintigraphy	69–98	63–97	
C-11 Met-PET/CT	74–91	~100	
Duodenal gastrinoma and gastric NEN			
MRI	25–75	78–100	Albers <i>et al.</i> (2017), Cavallaro <i>et al.</i>
CT	43–73	~96	(2014), Gibril <i>et al.</i> (1999), Lopez <i>et al.</i>
EUS	40–72	~100	(2013), Pisegna <i>et al.</i> (1993), Proye
Gastro-duodenoscopy	40–100	80–100	<i>et al.</i> (1998), Ruszniewski <i>et al.</i> (2006)
SRS scintigraphy	66–80	~86	
Ga-68-DOTATOC-PET/CT	37–85	83–100	
Pancreatic NEN			
MRI	74–94	78–100	Baumann <i>et al.</i> (2016), Binderup <i>et al.</i>
CT	69–94	80–89	(2010), Christ <i>et al.</i> (2013), Garcia-
EUS	88–100	40–95	Carbonero <i>et al.</i> (2015), Maxwell <i>et al.</i>
SRS scintigraphy	52–96	>95	(2016), Kornaczewski <i>et al.</i> (2017),
Ga-68-DOTATOC-PET/CT (<i>low sensitivity for insulinoma</i>)	37–93	85–100	Partelli <i>et al.</i> (2014)
18F-FDG PET/CT (<i>only for G2/G3 pNEN</i>)	73–92	~95	
GLP-1 scintigraphy (<i>only in insulinoma</i>)	~95	20–25	
Adrenal lesions			
MRI	81–100	94–100	Kann (2016), Langer <i>et al.</i> (2002), Park
CT	66–78	98–100	<i>et al.</i> (2016), Waldmann <i>et al.</i> (2007)
EUS	85–100	96–100	
Bronchial and thymic carcinoid			
MRI	95–100	95–100	Gibril <i>et al.</i> (2003), Goudet <i>et al.</i> (2009),
CT	95–100	95–100	Lococo & Treglia (2014),
Ga-68-DOTATOC-PET/CT	86–100	~99	Lococo <i>et al.</i> (2014)
F-18-FDG PET/CT	14–96	~11	

Marburg MEN1 screening protocol 2017

tumor frequency	age to begin screening	annual biochemical tests	imaging method
parathyroid adenoma 90%	16	calcium PTH	neck US and sestamibi additionally MRI o Methionine-PET/CT
gastrinoma 40%	20	gastrin, gastric PH, secretin test	EUS and EGDS (annually) In case of ZES Ga-68-DOTATOC-PET/CT
insulinoma 10-30%	16	48h-fasting glucose test, insulin	EUS and MRI (annually) additionally GLP-1 PET/CT
other enteropancreatic tumors 30-70%	16	cromogranina A, PP, glucagon, VIP	EUS and MRI (annually) additionally Ga-68-DOTATOC-PET/CT 18F-FDG PET/CT
anterior pituitary tumours 30-40%	16	PRL IGF1	MRI pituitary (every 3 years)
thymic and bronchial carcinoid 3%	20	none	CT thorax (every 2 years) additionally Ga-68-DOTATOC-PET/CT 18F-FDG PET/CT
adrenal lesions 20%	16	tumor >1 cm: renin, aldosteron, Nugent test, metanephrines	EUS and MRI (annually)
breast cancer	40	none	mammography (every 2 years)



grazie per l'attenzione



Roma, 8-11 novembre 2018

TERAPIA CHIRURGICA: PANCREAS



ITALIAN CHAPTER



In data 08/01/2016 viene eseguito intervento di chirurgia laparoscopica:

- **ENUCLEAZIONE ROBOTICA** di lesione tondeggiante e protrudente localizzata in corrispondenza del margine inferiore della coda del pancreas





Roma, 8-11 novembre 2018

ESAME ISTOLOGICO PANCREAS

15/01/16



ITALIAN CHAPTER



- Neoplasia neuroendocrina ben differenziata (G1), non angioinvasiva, di 16 mm di asse maggiore, con immunohistochimica intensamente positiva alla sinaptofisina e debolmente alla cromogranina A.
- Mitosi pari ad 1 su 10 campi.
- Ki67 pari all'1%



Roma, 8-11 novembre 2018

Esame istologico del pancreas (15/01/2016)



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

FOLLOW-UP POST-CHIRURGICO



ITALIAN CHAPTER



- Dopo l'intervento la paziente presenta normali valori glicemici (90-100 mg/dl) e non presenta più episodi di ipoglicemia.
- Prosegue la terapia domiciliare abituale e con furosemide 12.5 mg/die, iniziata dopo la dimissione dal reparto di Endocrinologia, associata ad idratazione (2-3 litri di acqua al giorno) per l'iperparatiroidismo ipercalcemico di lieve entità.



Roma, 8-11 novembre 2018

Esami di laboratorio (15/03/2016)



ITALIAN CHAPTER



Insulina (mU/L)	10.4
C-peptide (nmol/L)	1.04
Glicemia (mg/dl)	100
PTH (ng/L)	502
Calcio (mg/dl)	10.3
Emoglobina glicosilata	26 nmol/mol



QUESITO



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER



Concordate con il tipo di intervento eseguito?
Nella MEN1 devono essere operati tutti i
pazienti portatori di NEN pancreatico?





Minicorso 6



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

MEN-1: le zone d'ombra

Chirurgia dei NEN pancreatici

Massimo Falconi, MD

Pancreatic Surgery Unit
PANCREAS TRANSLATIONAL & RESEARCH INSTITUTE
Scientific Institute San Raffaele Hospital & University Vita e Salute
Milan (Italy)



Minicorso 6



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

MEN-1: le zone d'ombra

Chirurgia dei NEN pancreatici e duodenali

Massimo Falconi, MD

**Pancreatic Surgery Unit
PANCREAS TRANSLATIONAL & RESEARCH INSTITUTE
Scientific Institute San Raffaele Hospital & University Vita e Salute
Milan (Italy)**



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Novartis,
- Ipsen,
- AAA



Roma, 8-11 novembre 2018

My agenda



ITALIAN CHAPTER

- Identity card
- Epidemiology, Frequency & Pathology
- Current rules for surgery
- Areas of almost overcome debate



Identity card of Du & PanNENs MEN1



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Functioning
 - Gastrinomas (ZES)
 - Identified
 - No identified
 - Insulinomas
 - others

- No Functioning
 - ≤ 2 cm
 - > 2 cm



Roma, 8-11 novembre 2018

My agenda



ITALIAN CHAPTER



- Identity card
- **Epidemiology, Frequency & Pathology**



Epidemiology and frequency



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Author			Age (yrs)	% PanNEN
Goncalves TD, et al	JCEM	2014	10-20	42%
Triponez F, et al	Ann Surg	2006	50	53%
			80	84%

NF-NEN (75%) > Gastrinoma (25%) > Insulinoma (10%)



Roma, 8-11 novembre 2018

WHO classification in surgical series



ITALIAN CHAPTER



WHO	Total (n 69)
G1	59
G2	8
G3	1
Unknown	1

Conemans EB, et al. Pancreatology 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

WHO classification in surgical series



ITALIAN CHAPTER

WHO	Total (n 69)	Insulinoma (n 15)
G1	59	14
G2	8	1
G3	1	0
Unknown	1	0



Roma, 8-11 novembre 2018

WHO classification in surgical series



ITALIAN CHAPTER

WHO	Total (n 69)	Insulinoma (n 15)	NF-PanNET (n 53)
G1	59	14	44
G2	8	1	7
G3	1	0	1
Unknown	1	0	1

Conemans EB, et al. Pancreatology 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

My agenda



ITALIAN CHAPTER



- Identity card
- Epidemiology, Frequency & Pathology
- **Current rules for surgery**



Indication for surgery



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

- Functioning
 - Gastrinomas (ZES)
 - Identified
 - No identified
 - Insulinomas
 - others



But.....



■ Functioning

- Gastrinomas (ZES)
 - Identified
- Insulinomas
- Others

Behaviour

malignant in > 80%

benign in > 90%

malignant in > 80%



Surgery for gastrinoma



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



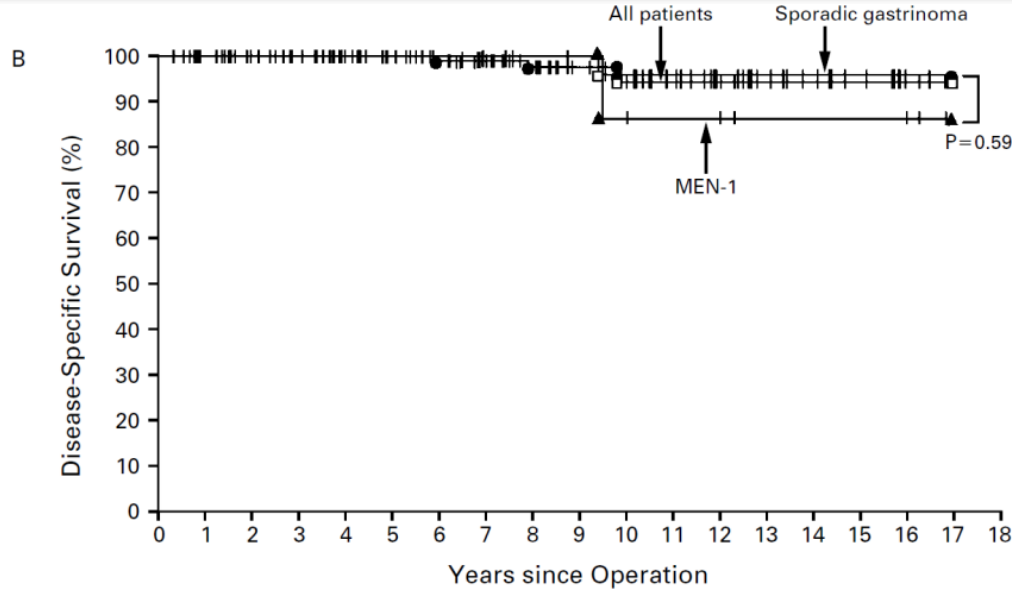


Quite often very slow growing



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



NO. OF PATIENTS AT RISK

Sporadic gastrinoma	117	103	89	72	48	37	21	9	2
MEN-1	28	23	17	12	8	7	4	4	0

Norton J, et al. NEJM 1999

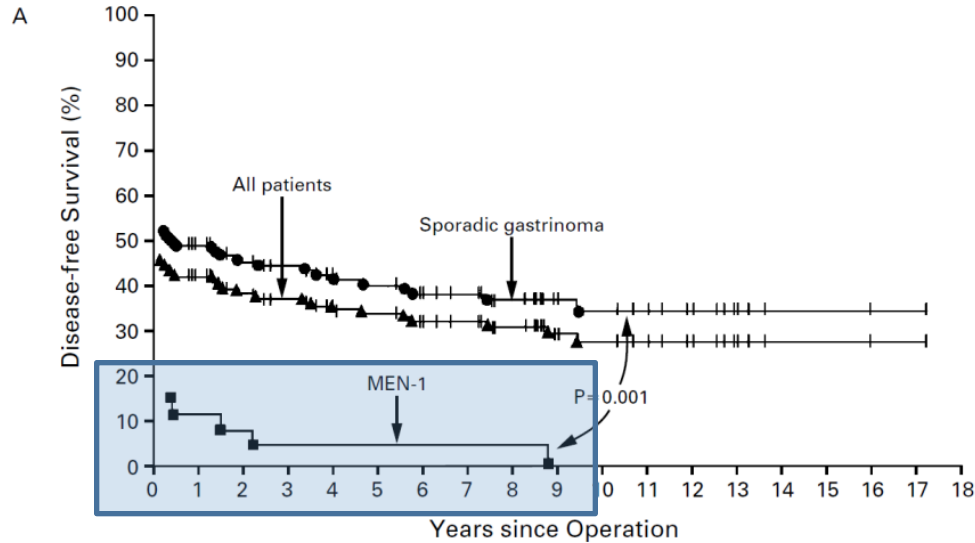


Roma, 8-11 novembre 2018

Limited resection in US with dismal results



ITALIAN CHAPTER



No. of PATIENTS AT RISK

Sporadic gastrinoma	57	45	36	29	16	12	5	2	1
MEN-1	3	1	1	1	0	0	0	0	0

Norton J, et al. NEJM 1999

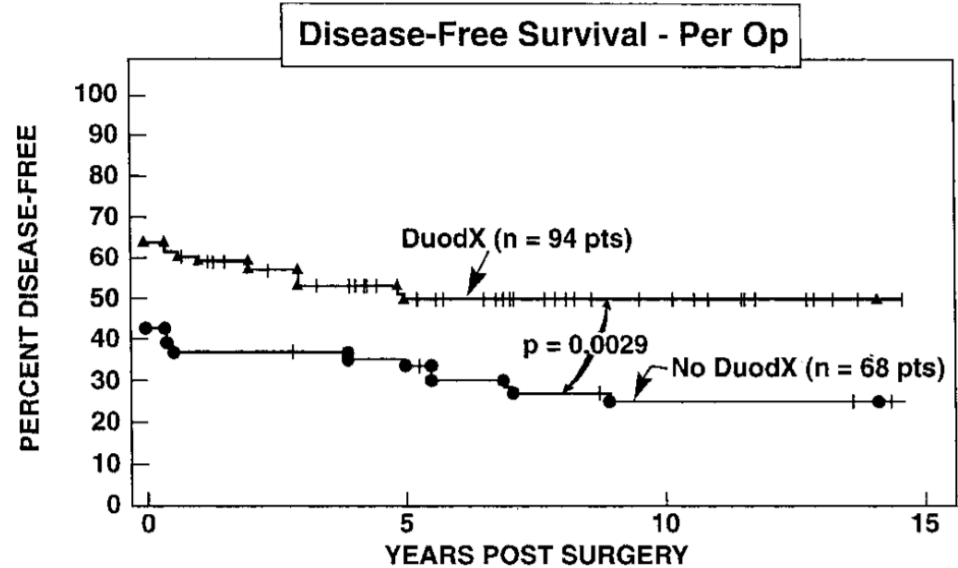
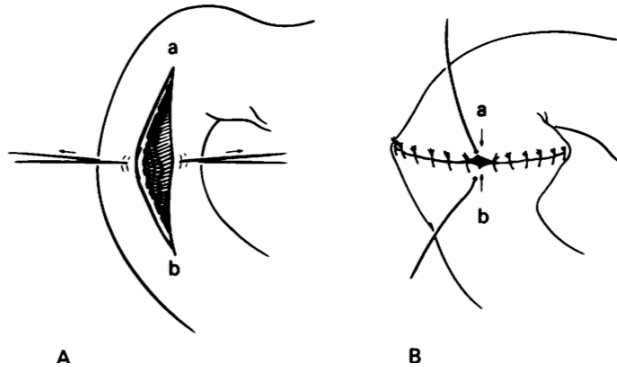


Roma, 8-11 novembre 2018

A little better results with duodenotomy



ITALIAN CHAPTER





Partial Pancreaticoduodenectomy Can Provide Cure for Duodenal Gastrinoma Associated With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1



Caroline L. Lopez, MD,* Massimo Falconi, MD,† Jens Waldmann, MD,* Letizia Boninsegna, MD,†‡
Volker Fendrich, MD,* Peter K. Goretzki, MD,§ Peter Langer, MD,* Peter H. Kann, MD,|| Stefano Partelli, MD,†‡
and Detlef K. Bartsch, MD*

22 patients: 13 PD vs. 9 Local resection + Lymphadenectomy

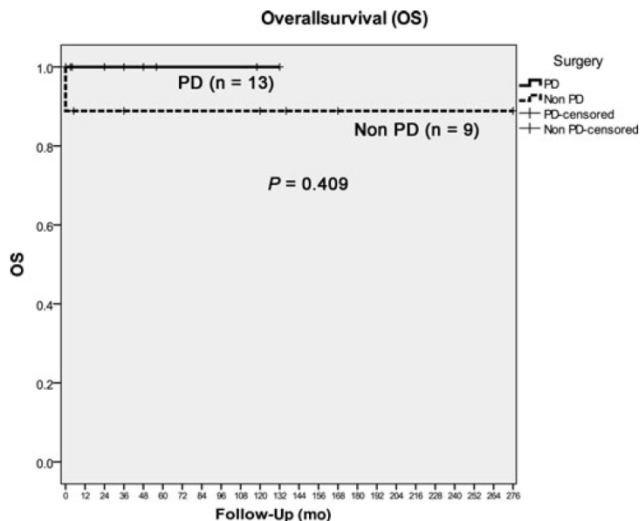


TABLE 4. Results of PD for Duodenal Gastrinoma in MEN1 (Series >3 Patients)

Author	N	Normal Secretin Test	Follow-up (yrs)
Stadil et al ⁴¹	3	3 (100%)	0.5–4
Lairmore et al ³⁶	5	NA	NA
Bartsch et al ¹⁹	4*	4 (100%)	3–6
Tonelli et al ¹⁵	13	10 (77%)	0.5–3
Imamura et al ²⁴	3	3 (100%)	2–10
Present study	13	12 (92%)	0.5–11
All	41	32 (78%)	0.5–11

*Includes 2 patients with PPPD as reoperative procedure for recurrent ZES. NA indicates not available.



Roma, 8-11 novembre 2018

Insulinoma & MEN1



ITALIAN CHAPTER

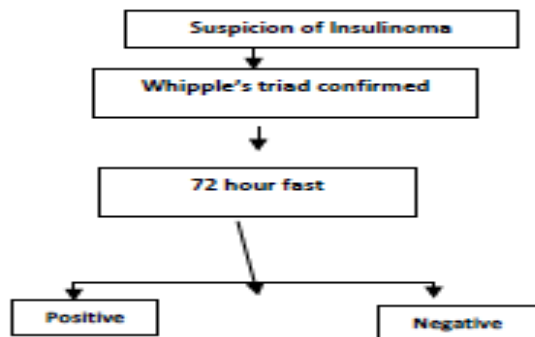
10% of insulinomas are in MEN1
10% of MEN1 have an insulinoma
30% are multiple
Always pancreatic

An endocrinological problem



Roma, 8-11 novembre 2018

The past



Surgical exploration



ITALIAN CHAPTER



2017



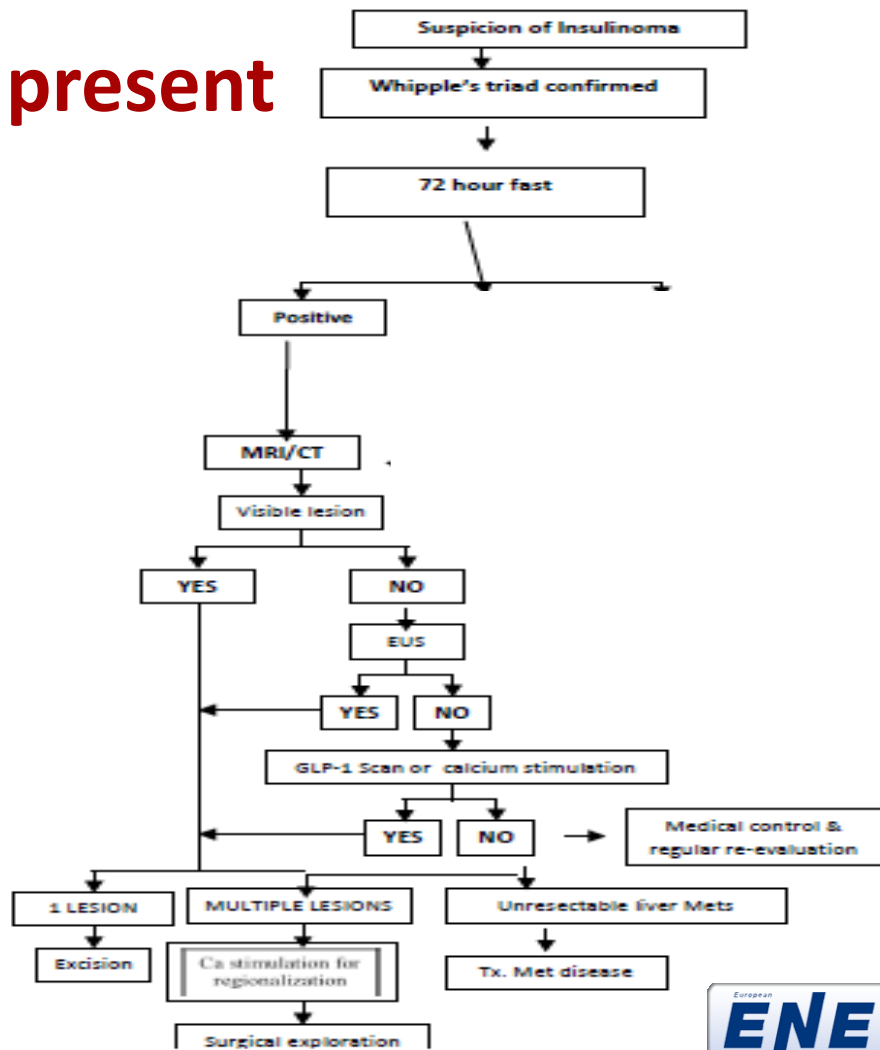


The present

Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





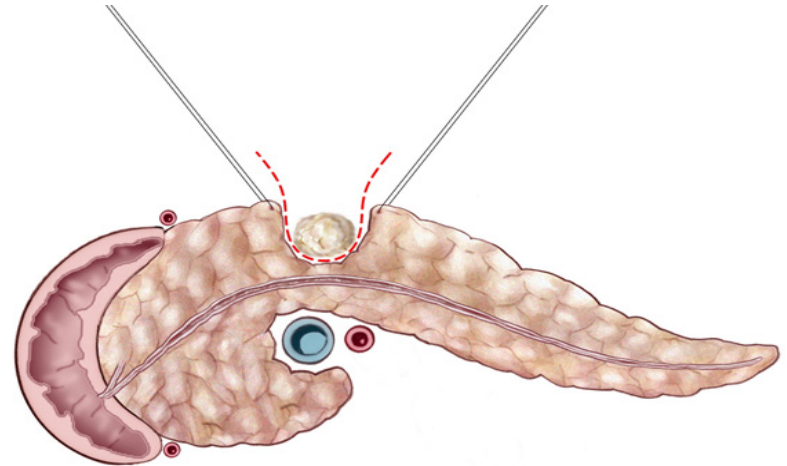
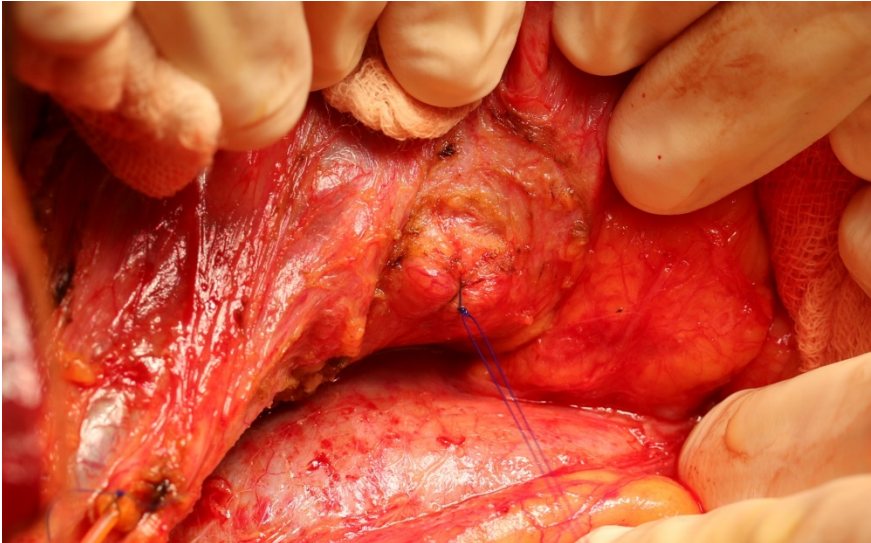
Roma, 8-11 novembre 2018

Surgical approach



ITALIAN CHAPTER

Enucleation is the procedure of choice



Possible in around 50% of cases

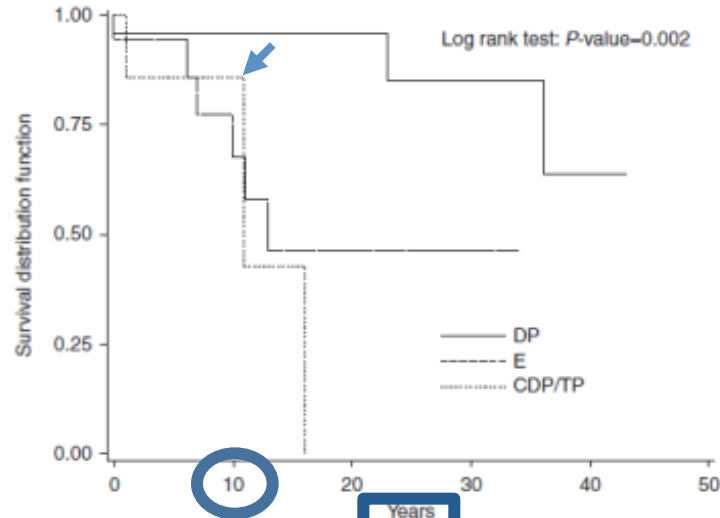


Roma, 8-11 novembre 2018

A French experience about DFS on 73 Insulinoma MEN1 pts



ITALIAN CHAPTER



Number at risk

DP	46	25	11	5	2
CDP/TP	9	2	0	0	0
E	18	7	3	2	0



What approach?



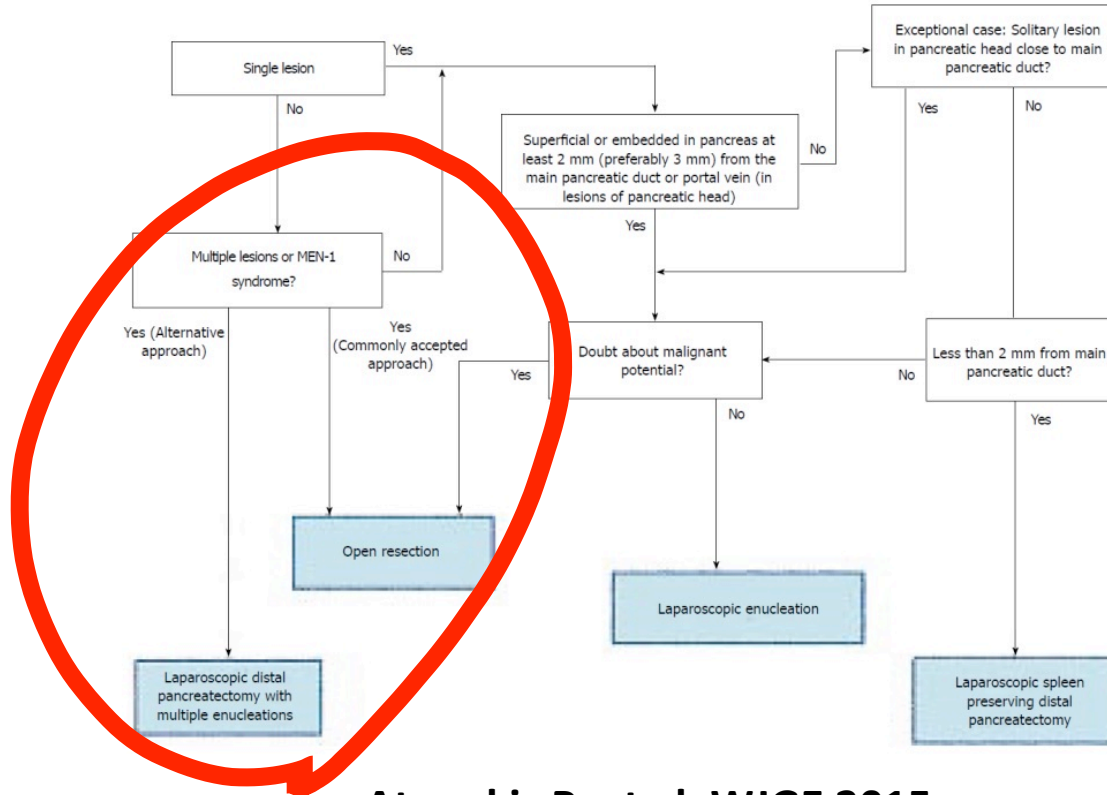
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

	Open surgery	Minimally invasive surgery	<i>p</i> -value
Number of patients	21	12	n.a.
Spleen preserved ^a	09/18 (50 %)	9/9 (100 %)	0.001
Blood loss (ml) median(range)	260 (<100–450)	120 (30–300)	<0.001
Duration surgery (minutes) median (range)	270 (200–407)	200 (120–325)	0.036
Lymph nodes removed Median (range)	6 (4–15)	2 (1–5)	0.033
Hospital stay (days) median (range)	15.5 (10–23)	11 (7–21)	0.034



A possible algorithm



Atonakis P, et al. WJGE 2015



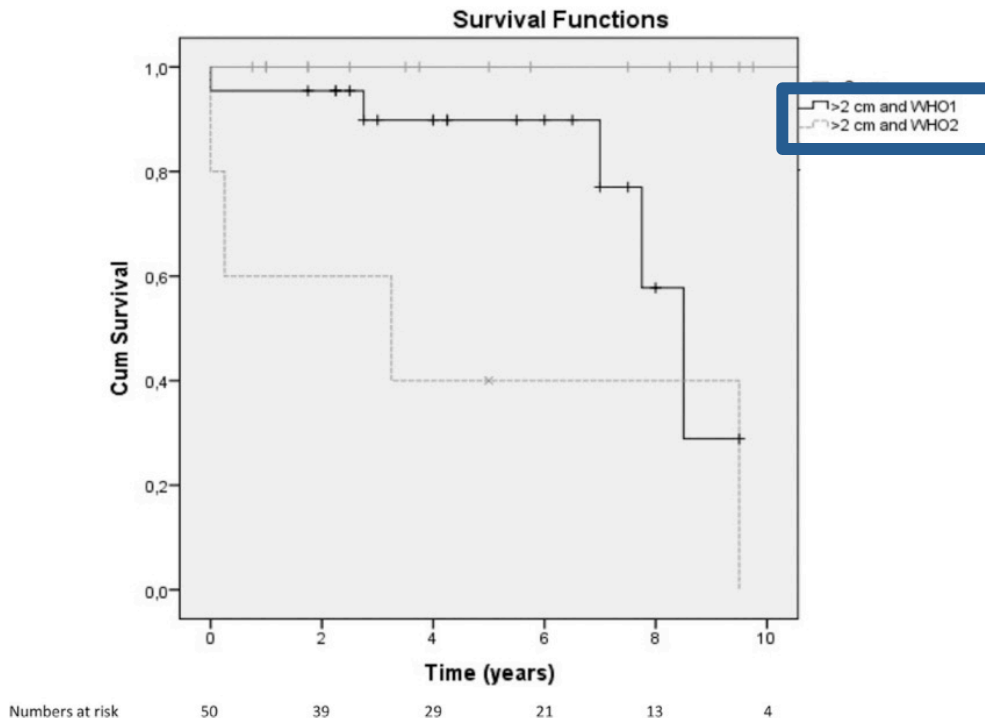
Who must be also operated upon?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Time until development of liver metastases in MEN1-related non-functioning Pan-NETs





What parameters? Size as driven-decision feature



Risk of development of liver metastases at 5-years in patients operated upon for NF-PanNEN in MEN1

	%	p
≤ 2cm	none	0.000
> 2 cm G1	10%	
> 2 cm G2	60%	

Conemans EB, et al. Pancreatology 2017



Who must be also operated upon?



These lesions ***MUST*** be operated upon!

	%	p
≤ 2cm	none	0.000
> 2 cm G1	10%	
> 2 cm G2	60%	

Conemans EB, et al. Pancreatology 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

My agenda



ITALIAN CHAPTER



- Identity card
- Epidemiology, Frequency & Pathology
- Current rules for surgery
- **Areas of almost overcome debate**



Roma, 8-11 novembre 2018

The issue: NF-PanNET ≤ 2 cm

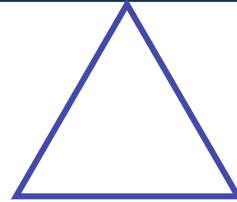


ITALIAN CHAPTER



Observation

Resection



Pro: avoid surgical complication

Cons: surgical complication



Roma, 8-11 novembre 2018

An undeniable truth: surgery can be painful!



ITALIAN CHAPTER

Type	pts	%
Early		
Clavien-Dindo \geq grade 3	18/58	31
Readmission	13/58	23
Mortality	1/58	2
Late (after 2.5 years)	14/61	23

Nell S, Inne HM, et al. Ann Surg 2018

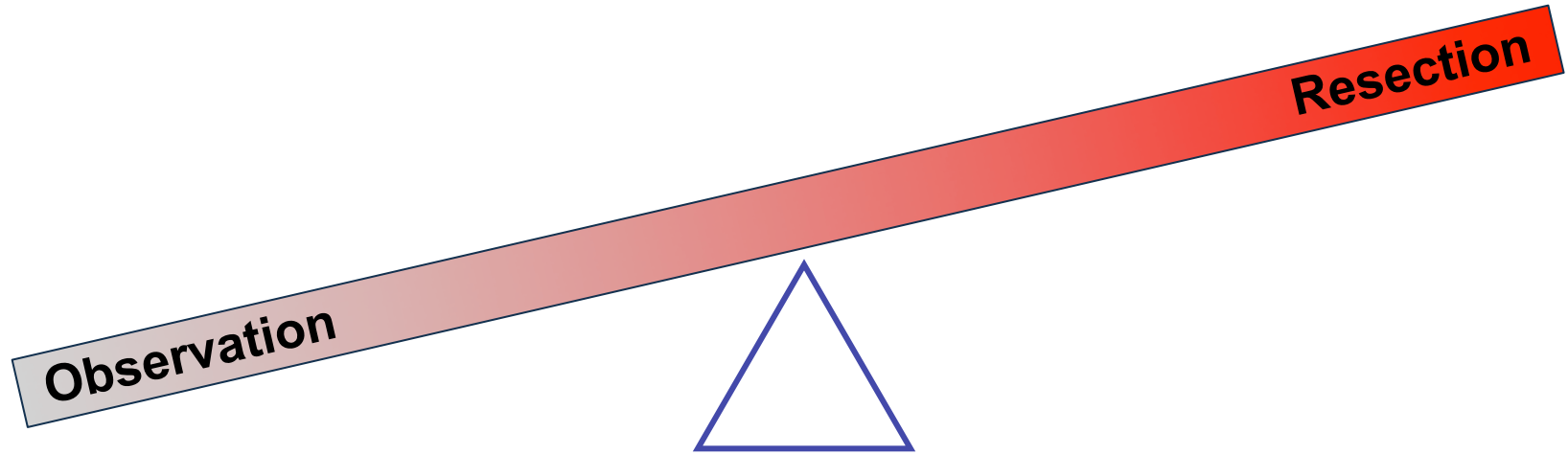


Where the scale pends



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Pro: avoid surgical complication

Cons: surgical complication

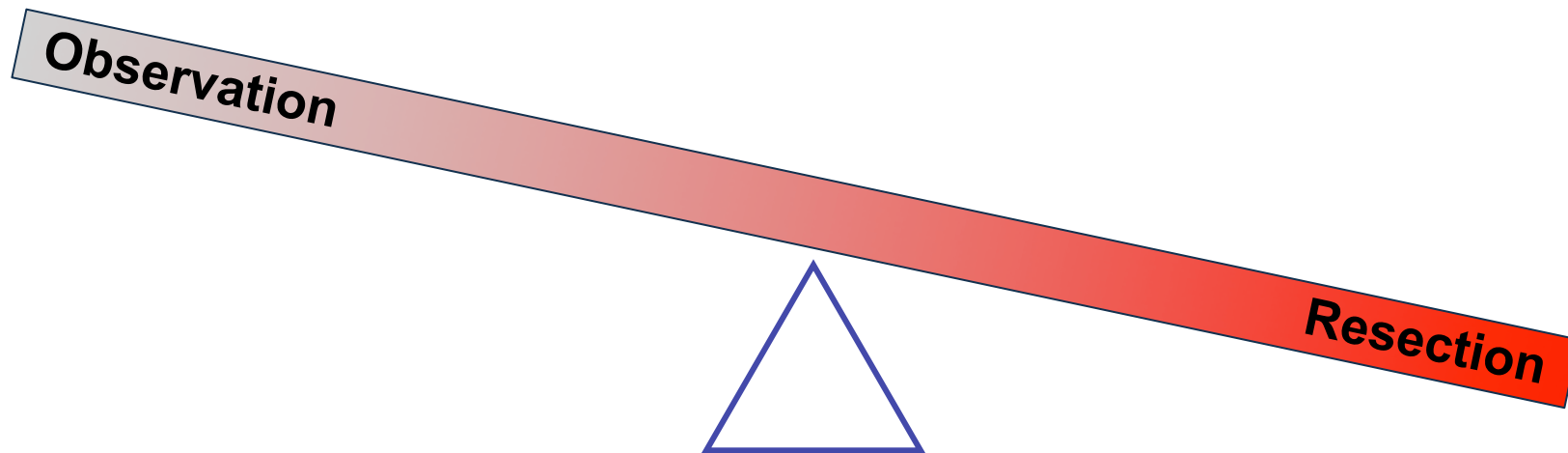


Roma, 8-11 novembre 2018

The potential cons of such a policy



ITALIAN CHAPTER



Pro: avoid surgical complication
Cons: risk of malignancy over the time

Cons: surgical complication
Pro: to avoid progression toward malignancy

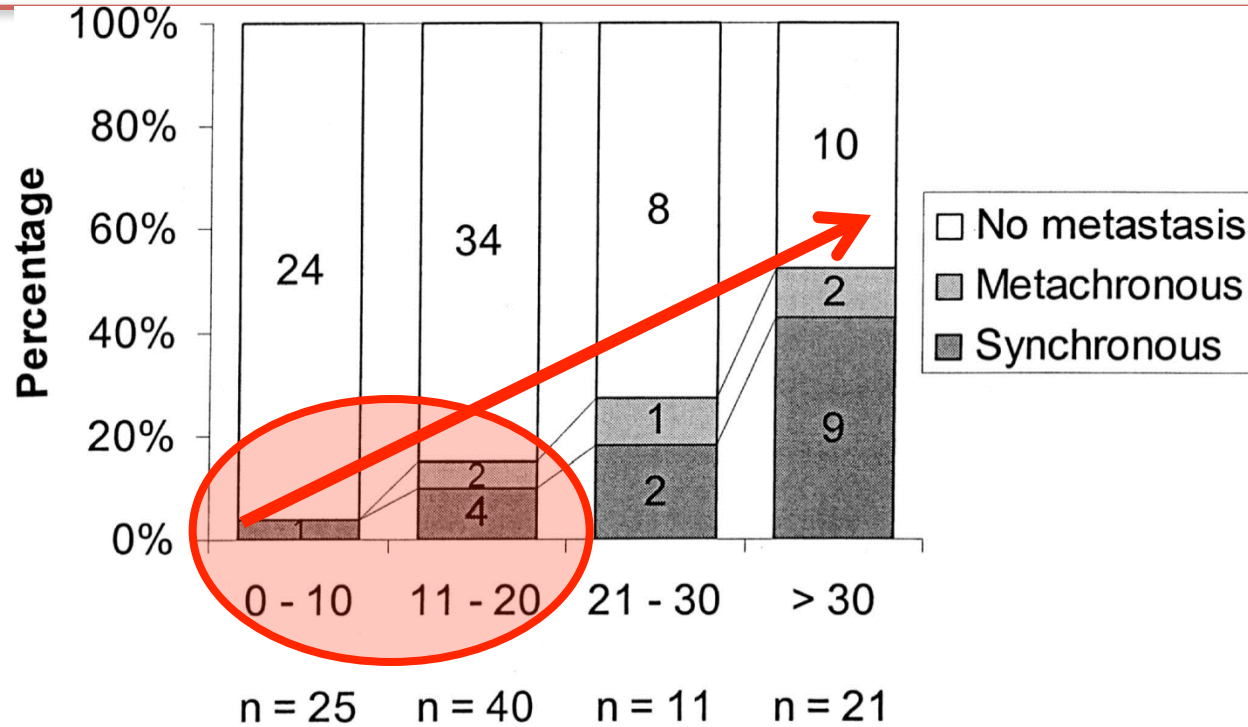


Roma, 8-11 novembre 2018

Where the story starts?



ITALIAN CHAPTER



Triponez F, et al. Ann Surg 2006

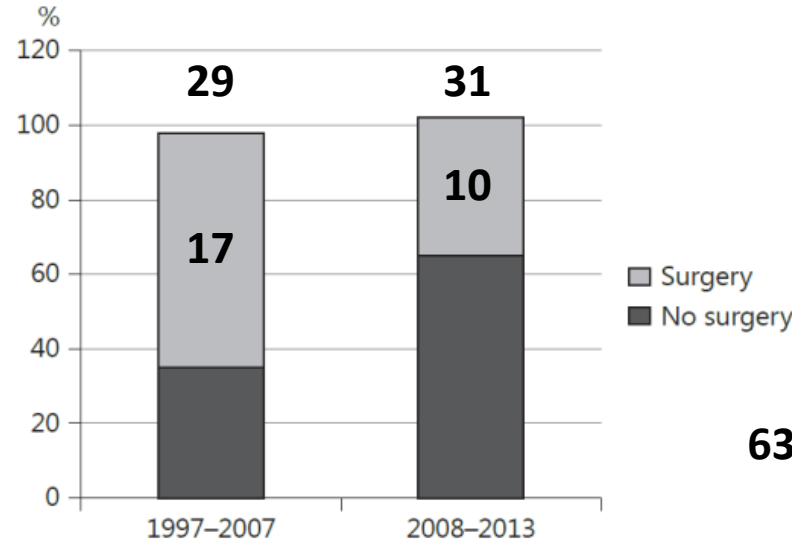


Roma, 8-11 novembre 2018

A change of surgical attitude



ITALIAN CHAPTER



63 vs 37%; p= 0.04

Partelli S, et al. Neuroendocrinology 2016



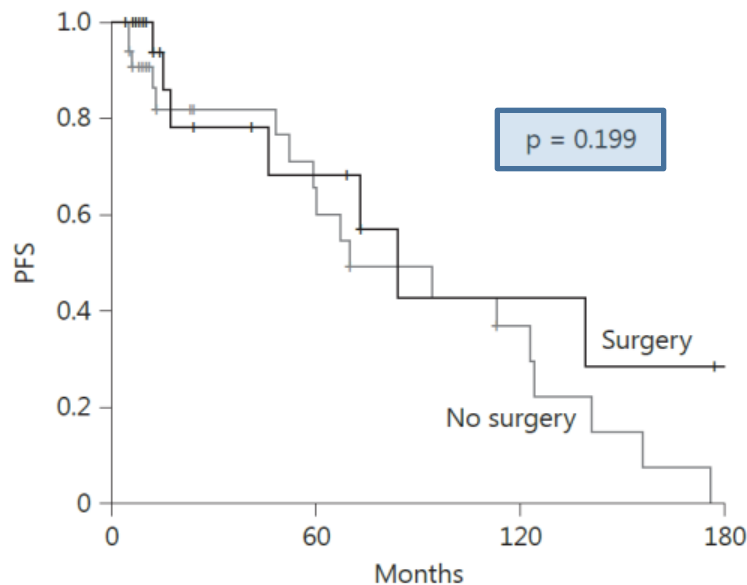
Corroborated by the results!



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

DFS\PFS



Patients at risk

No surgery	33	11	5	1
Surgery	27	7	3	1



The fabulous 2018

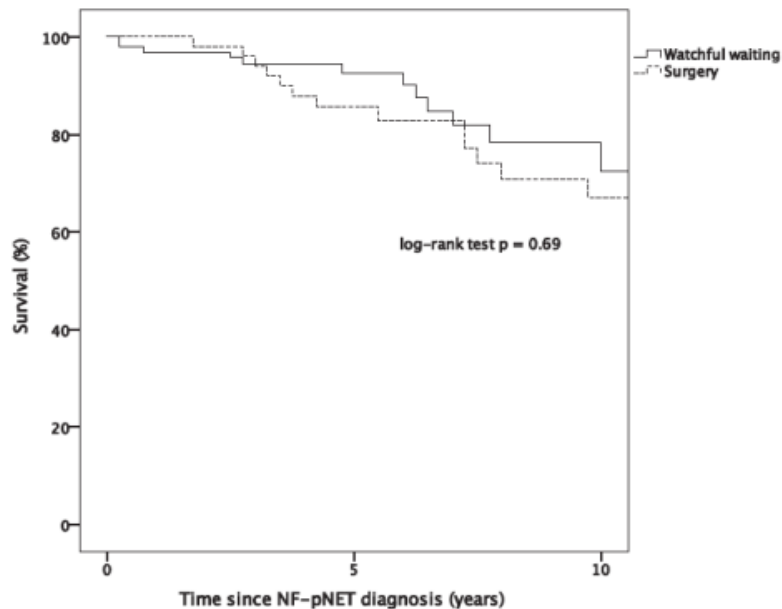


Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

**Liver Metastases
free survival:
n=152 pts**

Overall survival and development of NF-pNET liver metastases



Number at risk

Watchful waiting	99	43	12
Surgery	53	32	16



Nell S, Verkooijen HM et al. Ann Surg 2018



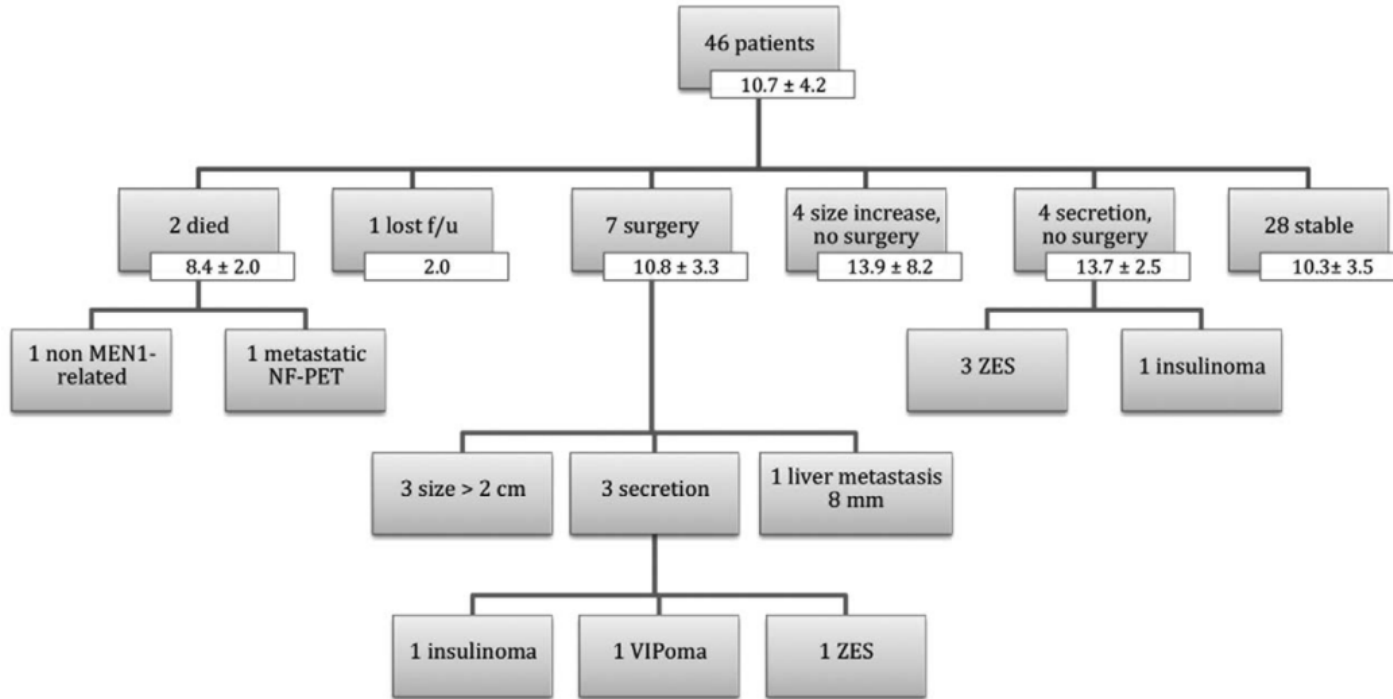


Roma, 8-11 novembre 2018

The fabulous 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

How much do they grow, if they do?



ITALIAN CHAPTER



N 99 pts (115 Pan NET)		95%CI
Median growth per year (mm)	0.4	0.15;0.59



Roma, 8-11 novembre 2018

How much do they grow, if they do?



ITALIAN CHAPTER

N 99 pts (115 Pan NET)		95%CI
Median growth per year (mm)	0.4	0.15;0.59
PanNET stable (%)	70	
PanNET progressive (%)	30	



Roma, 8-11 novembre 2018

How much do they grow, if they do?



ITALIAN CHAPTER



N 99 pts (115 Pan NET)		95%CI
Median growth per year (mm)	0.4	0.15;0.59
PanNET stable (%)	70	
PanNET progressive (%)	30	
Median growth per year (mm) of those which progressed	1.6	1.1;2.0

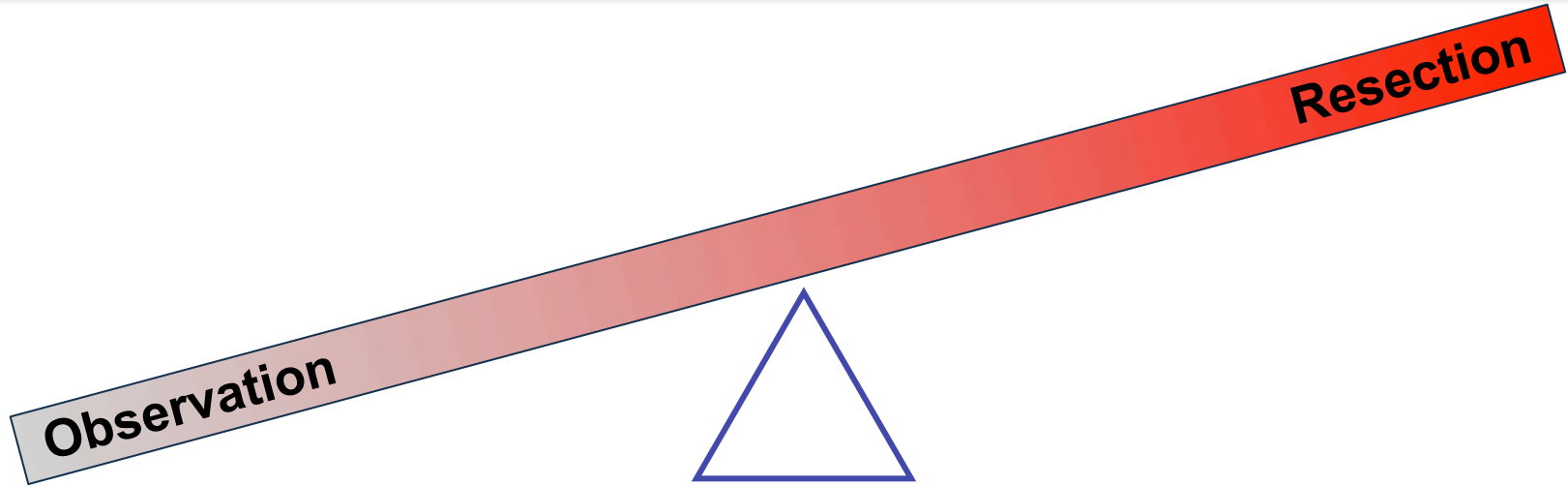


The scale pends still toward observation



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Pro: avoid surgical complication
Cons: risk of malignancy over the time

Cons: surgical complication
Pro: to avoid progression toward malignancy



Roma, 8-11 novembre 2018

Conclusions (I)



ITALIAN CHAPTER



PanNENs in MEN1 represent a high burden in the syndrome and they are:

- Higher frequent than expected
- With different functional behavior
- With different malignant behavior
- With a general indolent course
- Most of them are well differentiated G1



Conclusions (II)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

From surgical standpoint indications exist with different extension for:

- insulinoma (limited resection as much as possible)
- gastrinoma when detected (formal resection in referral centers)
- other functioning forms (formal resection in referral centers)
- NF-PanNET > 2 cm (formal resection in expert centers)
- NF-PanNET \leq 2cm at diagnosis that reaches the 2 cm threshold and/or shows a pattern of growth higher than expected over the time (formal resection in expert centers)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Thank you

falconi.massimo@hsr.it



Roma, 8-11 novembre 2018

INTERVENTO DI CHIRURGIA TORACICA

09/03/16



ITALIAN CHAPTER



- INTERVENTO DI RESEZIONE POLMONARE ATIPICA DEL SEGMENTO ANTERO-BASALE DEL LOBO DESTRO CON TECNICA VIDEOTORACOSCOPICA:
- ➔ NEOPLASIA NEUROENDOCRINA BRONCHIALE (carcinoide tipico)
- Ki67 = 1%
 - Immunoistochimica positiva per Sinaptofisina e TTF1
 - Debole espressione di Cromogranina A e recettore della somatostatina.





SCINTIGRAFIA PARATIROIIDI

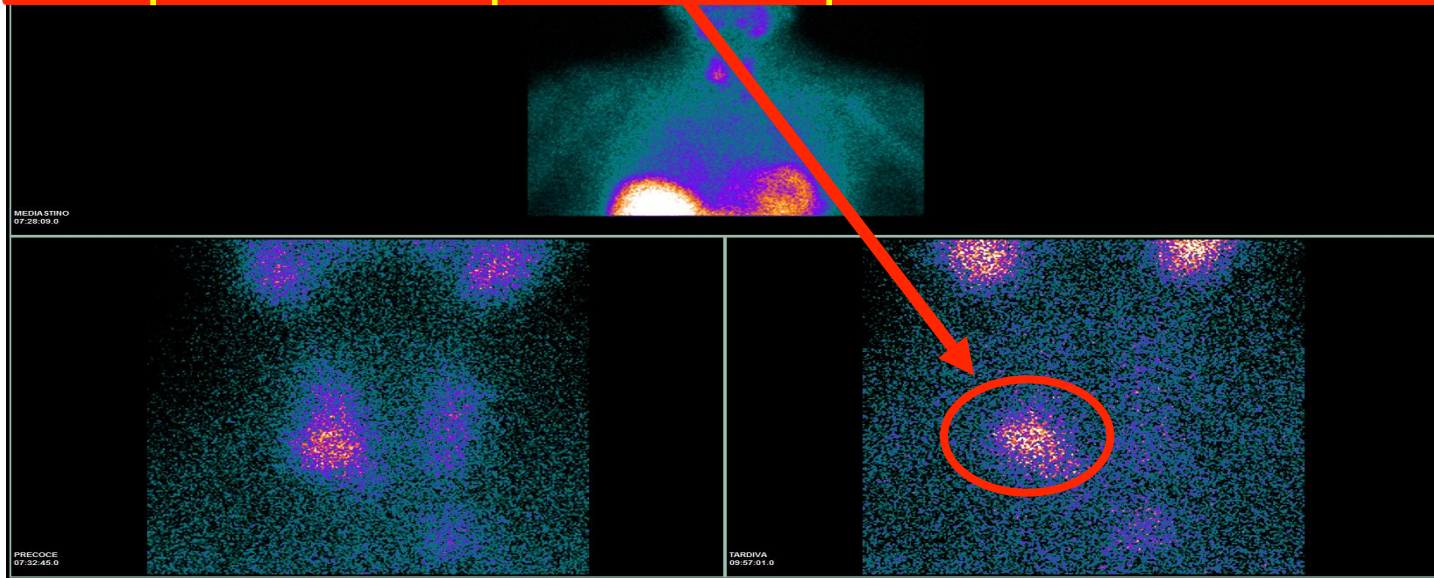
07/10/2015



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Evidenza di area di fissazione del tracciante in corrispondenza del polo inferiore di destra, compatibile con paratiroide iperfunzionante





Roma, 8-11 novembre 2018

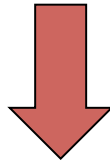
FNA con dosaggio di PTH su liquido di lavaggio (19/07/2016)



ITALIAN CHAPTER



→ Si esegue agoaspirato della 1. formazione polare inferiore sinistra e 2. mediana posteriore di destra, extratiroidee, non visualizzate alla scintigrafia paratiroidea, con dosaggio di PTH su liquido di lavaggio.



1. PTH = 2560 ng/L

2. PTH = 3829 ng/L



Roma, 8-11 novembre 2018

INTERVENTO DI PARATIROIDECTOMIA 13/12/16



ITALIAN CHAPTER



■ PARATIROIDECTOMIA SUBTOTALE:

asportazione di paratiroide inferiore destra, superiore destra ed inferiore sinistra.

Il dosaggio del PTH rapido a 0,10' e 20' mostra valori decrescenti da 560 pg/ml, a 160 e 136 pg/ml





ESAME ISTOLOGICO PARATIROIDI (13/12/2016)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Diagnosi Definitiva

Descrizione	Lett.	Prel	Note
PARATIROIDE	A	1	INFERIORE SN
PARATIROIDE	B	1	SUPERIORE - DX

Diagnosi Estemporanea

paratiroide inf. destra: noduletto brunastro di cm 0,7
diagnosi estemporanea: tessuto paratiroideo

Diagnosi Definitiva

Descrizione	Lett.	Prel	Note
PARATIROIDE		1	INFERIORE DX

Diagnosi

Paratiroide con aspetti iperplasi (iperplasia adenomatosa).



QUESITO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Anche voi avreste indicato questo tipo di intervento?

Per i pazienti con iperparatiroidismo primitivo in MEN1 quale atteggiamento chirurgico si segue nei vostri Centri?





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

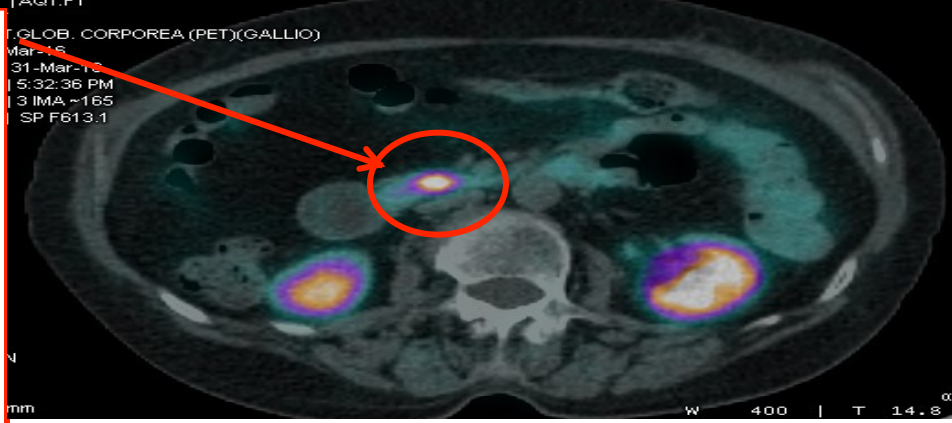
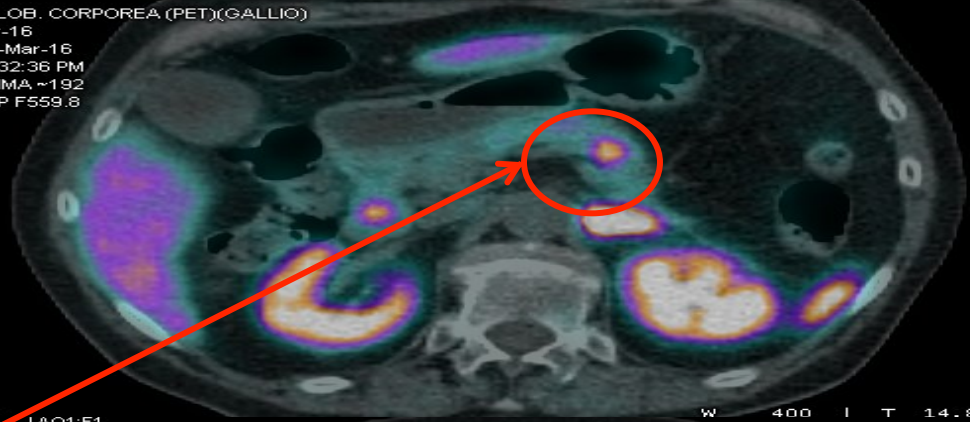
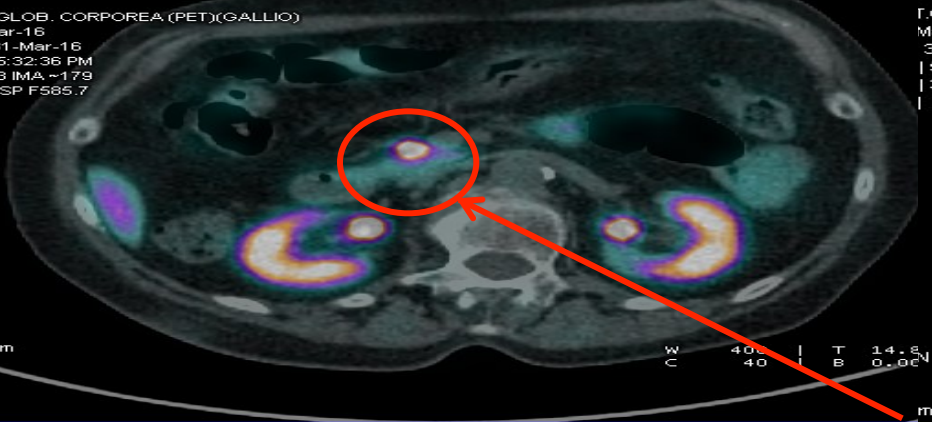


Chirurgia dell'iperparatiroidismo

Celestino Pio Lombardi



PET con ^{68}Ga Gallio DOTATOC (31/03/16)



Multiple aree di intensa fissazione del tracciante recettoriale a livello del processo uncinato (SUV = 53), a livello del profilo posteriore del corpo pancreatico (SUV = 15) e della coda del pancreas (SUV = 37), sospette per recidiva di NEN



- ESAME CONDOTTO FINO ALLA III PARTE DEL DUODENO CON ECOENDOSCOPI A SCANSIONE LINEARE: a livello del parenchima pancreatico si documentano piccole lesioni rotondeggianti:
 - a. Al passaggio corpo-coda, 2 lesioni adiacenti di 6 mm di diametro massimo
 - b. Nel processo uncinato lesione di 7 mm di diametro massimo e di 5 mm in adiacenza della parete duodenale
 - c. Nel corpo formazione di 10 mm di diametro massimo



QUADRO COMPATIBILE CON NEN MULTIPLI DEL PANCREAS



Roma, 8-11 novembre 2018

Esami di laboratorio (15/06/2016)



ITALIAN CHAPTER



Insulina (mU/L)	7.4
C-peptide (nmol/L)	0.87
Glicemia (mg/dl)	131
Gastrina (ng/L)	53
Cromogranina A (mcg/L)	57
PTH (ng/L)	347
Calcio (mg/dl)	10.1



Gruppo Multidisciplinare Tumori Neuroendocrini Luglio 2016



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



- **Endocrinologo**
- **Oncologo**
- **Chirurgo**
- **Medico Nucleare**
- **Anatomopatologo**
- **Radiologo**
- **Gastroenterologo**



1. Nuovo intervento chirurgico pancreatico?
2. Terapia radiorecettoriale con DOTATOC?
3. Terapia medica con analoghi della somatostatina?



Roma, 8-11 novembre 2018

TRATTAMENTO



ITALIAN CHAPTER



- Octreotide LAR 30 mg, 1 fiala ogni 28 gg
- Follow-up clinico, biochimico e radiologico ogni 6 mesi



FOLLOW-UP



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

- In novembre 2017 riscontro di ipercalcemia lieve pari a 10.7 mg/dl, con PTH normale.
- Prosegue la terapia domiciliare abituale con furosemide 12.5 mg/die ed idratazione (2-3 litri di acqua al giorno) per l'iperparatiroidismo ipercalcemico.
- Sviluppo di diabete mellito di lieve entità
- Riscontro di ipotiroidismo primitivo autoimmune, per il quale inizia L-tiroxina, 50 mcg/die.



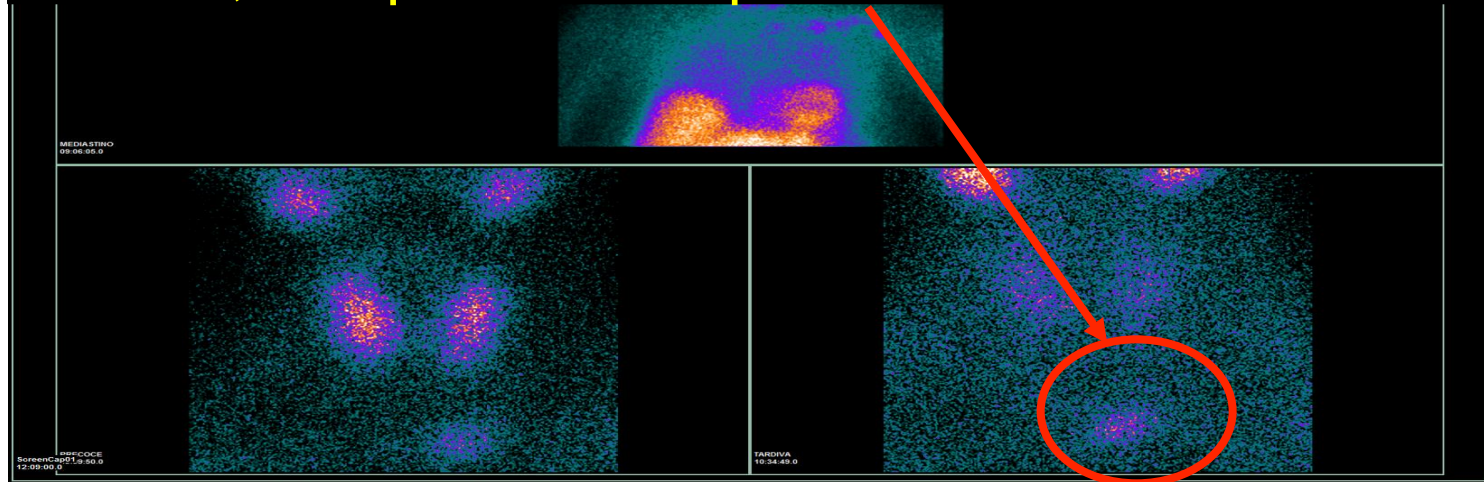
SCINTIGRAFIA PARATIROIIDI (22/01/2018)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Area circoscritta di persistente captazione del radioindicatore che si proietta in corrispondenza della regione mediastinica superiore paramediana sinistra, compatibile con paratiroide mediastinica





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso 6

9,11 Novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



MEN 1: le zone d'ombra

Take Home Messages

Nadia Cremonini

Clinica Privata Villalba
Bologna



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento (iscrizione a congressi) con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Eisai
- Ipsen
- Novartis



Roma, 8-11 novembre 2018

THM



ITALIAN CHAPTER



- La diagnosi di MEN1 non coinvolge solo il paziente, ma la sua intera famiglia
- La gestione dei nostri pazienti MEN 1 è cambiata drasticamente negli ultimi 20 anni, comportando una riduzione significativa di mortalità



Roma, 8-11 novembre 2018

THM – Genotipo - Fenotipo



ITALIAN CHAPTER



- Variabilità clinica intra-familiare
- Penetranza variabile delle patologie della sindrome
- Segnalazioni di maggiore aggressività di P-NEN in pazienti MEN1 con specifiche mutazioni, o di aumentata mortalità per neoplasie in pazienti MEN1 con mutazioni nel dominio di interazione con JunD
- 2018: non possiamo ancora parlare di una correlazione genotipo-fenotipo per MEN1
- Non disponiamo di dati certi per modificare lo screening e la terapia in relazione alle diverse mutazioni MEN1
- **MA**: maggiore attenzione, specie per GEP-NEN, in presenza di alcune mutazioni troncanti



THM – Screening e Follow-up



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- **MEN1**: screening complesso, ancora incertezze su età di inizio e intervallo temporale degli esami di imaging
- **Portatori mutazione gene MEN1, asintomatici**: possiamo considerare di iniziare lo screening di routine solo a 16 anni?
- Valutare tale suggerimento: le forme sintomatiche o severe raramente si manifestano prima dei 16 anni
- Raccomandare ai genitori dei bimbi MEN1 di porre attenzione ai sintomi di ipoglicemia
- **Donne con MEN1**: aumentato rischio di carcinoma mammella (esordio anticipato vs popolazione generale)
 - suggerita sorveglianza a partire dai 40 anni, con controlli biennali
- **Follow-up dei pazienti**: personalizzato in base all'espressione clinica e aggressività delle patologie MEN1-relate



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Durante il percorso di follow-up dei nostri pazienti e di screening dei portatori di mutazione gene MEN1:
 - porre attenzione all' aspetto psicologico
- La qualità di vita di questi nostri pazienti è inficiata non solo dalle patologie MEN1-relate e dai frequenti controlli, ma anche dal timore di esordio di patologie MEN1–relate per se e per i propri familiari



Roma, 8-11 novembre 2018

THM- Chirurgia iperparatiroidismo



ITALIAN CHAPTER



- **Chirurgia**: terapia di elezione per controllare l'ipercalcemia
- **Timing chirurgia**: va stabilito in base alle caratteristiche cliniche di ogni singolo paziente
- **Quale tipo di intervento?**
- Punto ancora controverso
 - Exeresi delle paratiroidi ingrandite (con dosaggio di PTH intraoperatorio)
 - Paratiroidectomia subtotale (suggerita da LG 2012)
 - Paratiroidectomia totale + autotrapianto tessuto paratiroideo in casi selezionati (suggerita da LG 2012)
- **Timectomia**: raccomandata nello stesso tempo operatorio, specie negli uomini o pazienti con storia familiare di NEN timico



Roma, 8-11 novembre 2018

THM-Chirurgia NEN duodeno-pancreatici



ITALIAN CHAPTER



- **Gastrinoma/s. Zollinger-Ellison**
 - **terapia medica** (PPI) x controllo ipersecrezione gastrica
 - **chirurgia** se lesione/i individuata/e con certezza (DCP)
 - **Società scientifiche**: chirurgia o terapia medica? Tematica dibattuta e controversa per lesioni < 1.5-2 cm
- **Insulinoma**: enucleoresezione -> maggiore quota di recidiva, MA minore morbilità vs pancreasectomia distale
- **Non Funzionanti**
 - **approccio conservativo** se:
 - ≤ 2 cm
 - basso indice di proliferazione
 - non aspetti radiologici di malignità
 - **chirurgia** se alla diagnosi > 2 cm, o se durante FU crescita rapida, o raggiunge 2 cm



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



I pazienti MEN 1 devono essere seguiti in centri con team multidisciplinari esperti



Celestino Pio Lombardi, Massimo Falconi,
Erica Solaroli, Andreas Tartaglia,
Maria Chiara Zatelli, Nadia Cremonini

Grazie per la partecipazione