



Roma, 8-11 novembre 2018

# NEN del pancreas: stato dell' arte



ITALIAN CHAPTER



*REAL CLINICAL PRACTICE*

**Laura Rizza**

Roma - AO San Camillo-Forlanini\_UOSD di Endocrinologia  
lrizza@scamilloforlanini.rm.it



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:

- IBSA



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



R.A.  
casalinga  
47 aa

**An Familiare:** nega familiarità per patologie neoplastiche, cardiovascolari e dismetaboliche

**An Fisiologica:** menarca 13 aa, cicli regolari, 1 gravidanza a termine. Nega tabagismo. Alvo regolare, diuresi fisiologica, minzione valida.

**Allergie:** nega allergie a farmaci e/o alimenti.

**An Patologia Remota:**

- 29 aa, colecistectomia per calcolosi
- da circa 10 aa, tireopatia multinodulare normofunzionante



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



## 2012



*Caso clínico*



**An Patologica Prossima:** 2 episodi di perdita di coscienza associata ad **ipoglicemia grave** con accesso in PS

Diagnosi di **INSULINOMA PANCREATICO**



Intervento di enucleazione laparoscopica





Roma, 8-11 novembre 2018

# Epidemiologia insulinoma



ITALIAN CHAPTER



**Incidenza annuale:** 1/1.000.000-1/250.000

**Rapporto M/F:** 1:2

**Picco d'incidenza:** V-VI decade



Roma, 8-11 novembre 2018

# Epidemiologia insulinoma



ITALIAN CHAPTER



**Maligno:** 7-10% (incidenza annuale di 0.01/100.000 in Europa)

**In associazione alla MEN1:** 10% dei casi

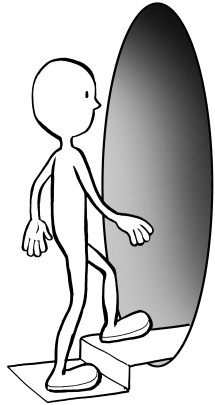
**Rischio di recidiva:** > nei pz con MEN1 (21% a 10 aa e 20 aa) vs pz senza MEN1 (5% a 10 aa e 7% a 20 aa)

- 1) Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Mayo Clin Proc. 1991 Jul;66(7):711-9.
- 2) Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Thakker, R.V.; Newey, P.J.; Walls, G.V. et al; Endocrine Society. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012, 97, 2990-3011.



# Contesto clinico

**Gli episodi ipoglicemici compaiono principalmente a digiuno ma il 18% dei pazienti può sviluppare i sintomi durante la fase post-prandiale**



**TRIADE DI  
WHIPPLE**

Segni e sintomi legati all' ipoglicemia (neuroglucopenici e neurologici)

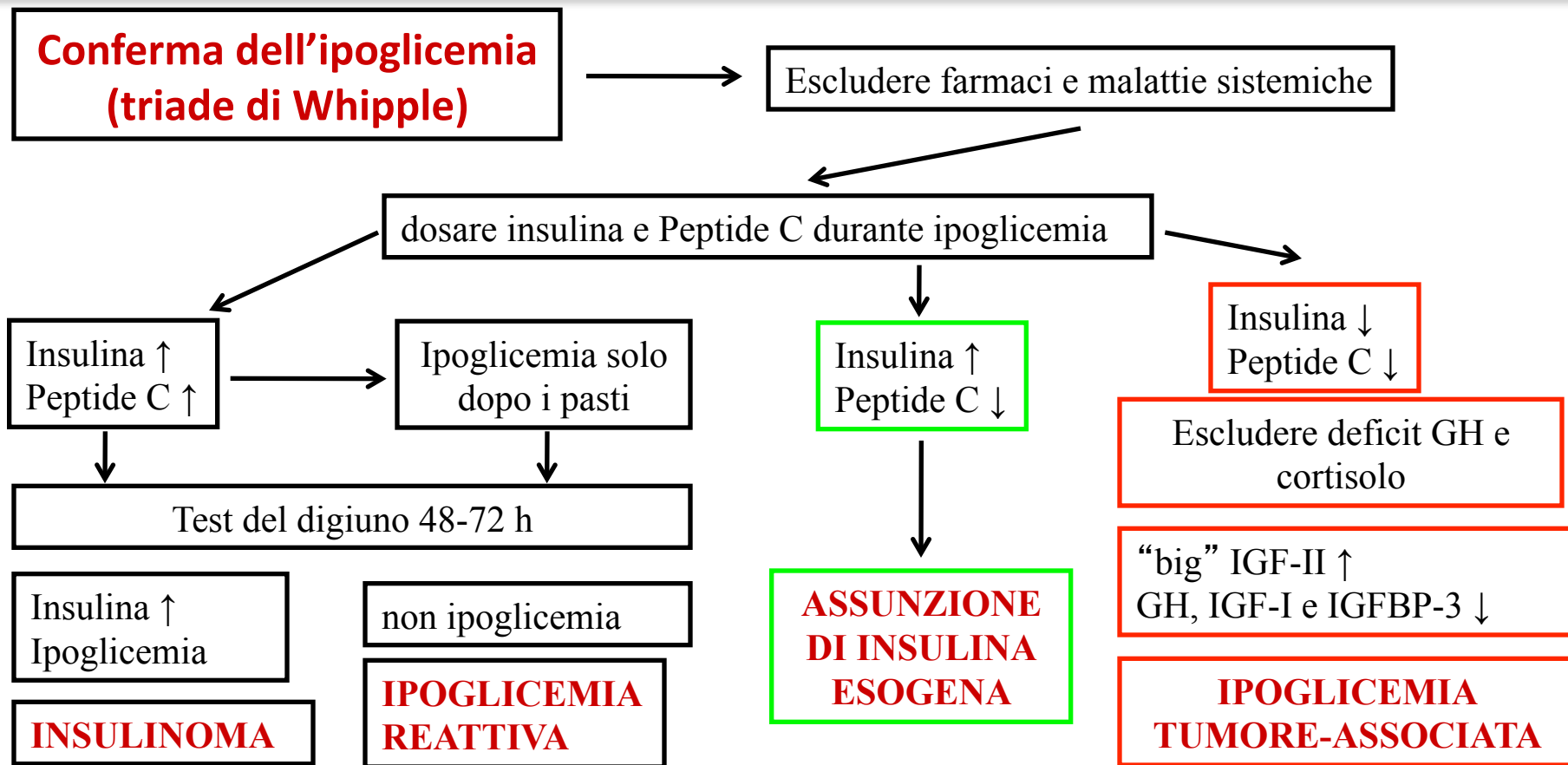
Livelli di glicemia  $< 50$  mg/dL

Scomparsa dei sintomi dopo assunzione di glucosio

- 1) Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. Placzkowski, K.A.; Vella, A.; Thompson, G.B. et al; J. Clin. Endocrinol. Metab., 2009, 94, 1069-1073..
- 2) Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinoma. Toiari, M.; Davi, M.V.; Dalle Carbonare, L. et al; J. Endocrinol. Invest., 2013, 36, 753-758.
- 3) Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) position statement: a stepwise clinical approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Grimaldi F., Fazio N., Attanasio R., et al. J Endocrinol Invest (2014) 37:875–909.



# Ipoglicemie: diagnosi differenziale







Roma, 8-11 novembre 2018



# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



## 2016-2017

Nuovi e ripetuti episodi di ipoglicemia

	Glicemia mg/dL (74-106)	Insulinemia $\mu$ UI/ml (2.5-25)	Peptide C ng/ml (0.8-3.8)
26.07.16	<b>43</b>	10.2	2.24
01.09.16	<b>35</b>		
24.11.16	<b>24</b>		
04.01.17	<b>33</b>	10.4	2.8
21.03.17	<b>59</b>		

Restanti *markers* NE:  
negativi



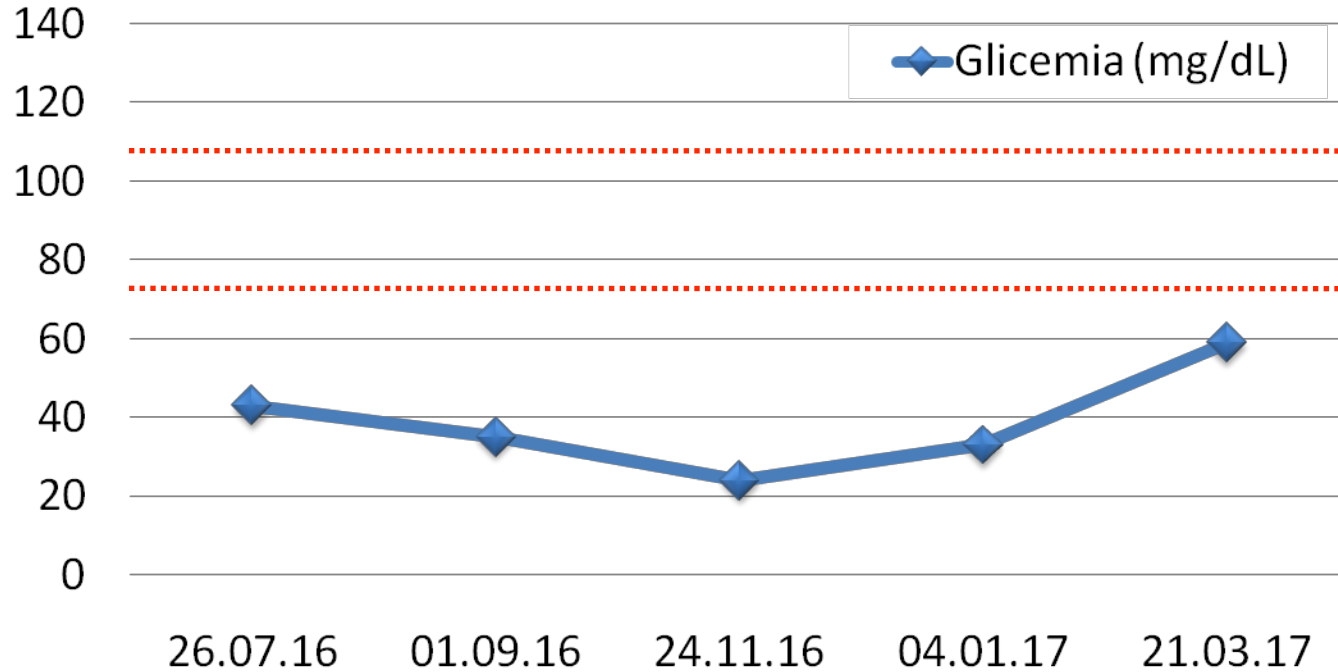
Roma, 8-11 novembre 2018



# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

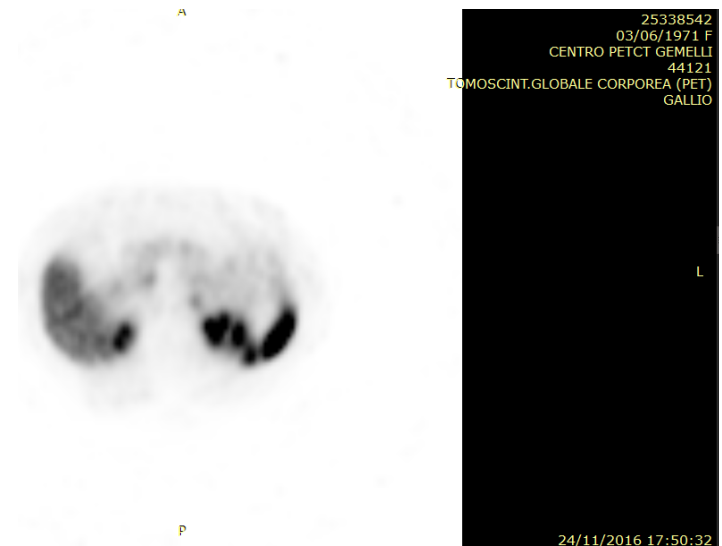
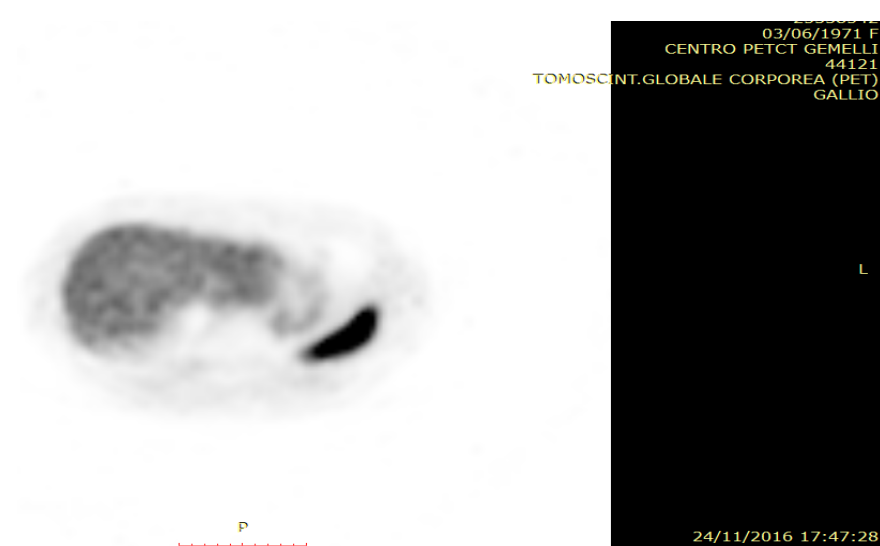
# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



**PET-TC Ga68 (24.11.16):** "... esame **negativo** per patologia neoplastica ad elevata espressione dei recettori della somatostatina ..."





Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



**CEUS (18.02.17):** “... residuo ghiandolare pancreatico senza segni né duttali né parenchimali di PC. DPP di calibro regolare (1.6 mm). **A livello della coda pancreatica presenza di area ipoecogena delle dimensioni di 12 x 15 mm, di consistenza aumentata all’esame di elastosonografia, che mostra rapido iperenhancement all’esame CEUS.** La formazione è circondata da strutture vascolari. VBP e VBIE di calibro regolare. Non linfadenopatie periviscerali e/o del tripode celiaco ...”

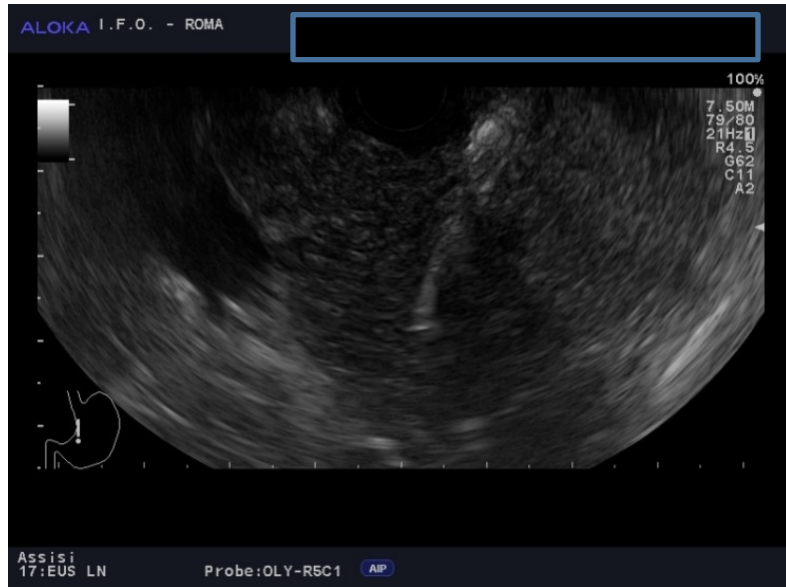


Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



**EUS-FNA (18.02.17):** “Materiale ematico e aggregati ipercellulati costituiti da cellule con nucleo ingrandito e lievemente polimorfo, con alterata distribuzione della cromatina (a tipo “sale e pepe”) privo di evidente nucleolo. L’indagine immunohistochemica ha documentato **marcata positività per sinaptofisina e per cromogranina**, rendendo il quadro indicativo per **neoplasia a differenziazione neuroendocrina. Frazione proliferante (anticorpo Dako Ki 67 clone Mib1) positiva in meno dell’1%** delle cellule neoplastiche. **Assente necrosi di accompagnamento.** **DIAGNOSI: quadro citologico riferibile e tumore neuroendocrino (NET) G1 sec. WHO 2010”**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



**TC torace-addome (18.03.17):** “**TORACE:** millimetrica formazione nodulare nel segmento latero-basale sinistra; millimetrico ispessimento pleurico peri-scissurale nel segmento apicale del LIS di 4 mm. **ADDOME:** ... esiti del pregresso intervento chirurgico in sede pancreatica a livello del corpo ...”

**RM addome (12.04.17):** “... alterazione morfo-intensitometrica del parenchima del corpo-coda del pancreas, irregolarmente assottigliato e sede di ectasia duttale, ipointenso in T1, debolmente iperintenso in T2- e interessato da precoce potenziamento post-contrastografico (reperti più pronunciati rispetto a precedenti RM di *follow-up*). In tale contesto **non risultano tuttavia identificabili aree di alterato segnale sospette per fenomeni di ipercellularità focale ...**”



# Diagnosi Radiologica



	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	
TC	73%	96%	NET PANCREATICI
	82%	92%	METASTASI EPATICHE
	75%	99%	METASTASI ADDOMINALI EXTRAEPATICHE
RMN	93%	88%	NET PANCREATICI
	95%	73%	METASTASI EPATICHE
	89%	100%	METASTASI ADDOMINALI EXTRAEPATICHE
EUS	95%	98%	NET PANCREATICI

- Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. Van Essen, M. et al. Nat. Rev. Endocrinol. 10, 102–114 (2014);
- Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. Uehara H. et al. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Aug;26(8):1256-61.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

# Real Clinical Practice



*Caso clínico*



12.04.2017

Pancreasectomia distale laparoscopica



**Diagnosi intra-operatoria:** neoformazione di cm 1.7 compatibile con tumore neuroendocrino

**Diagnosi:** tumore neuroendocrino del pancreas, moderatamente differenziato, G2 sec. WHO 2010. L'indagine immunoistochimica ha mostrato positività delle cellule neoplastiche per Cromogranina, Sinaptofisina e CD56. Quota proliferativa valutata mediante Ki67 è di circa il 5% (hot spot). Neoplasia in gran parte circondata da parenchima pancreatico indenne.





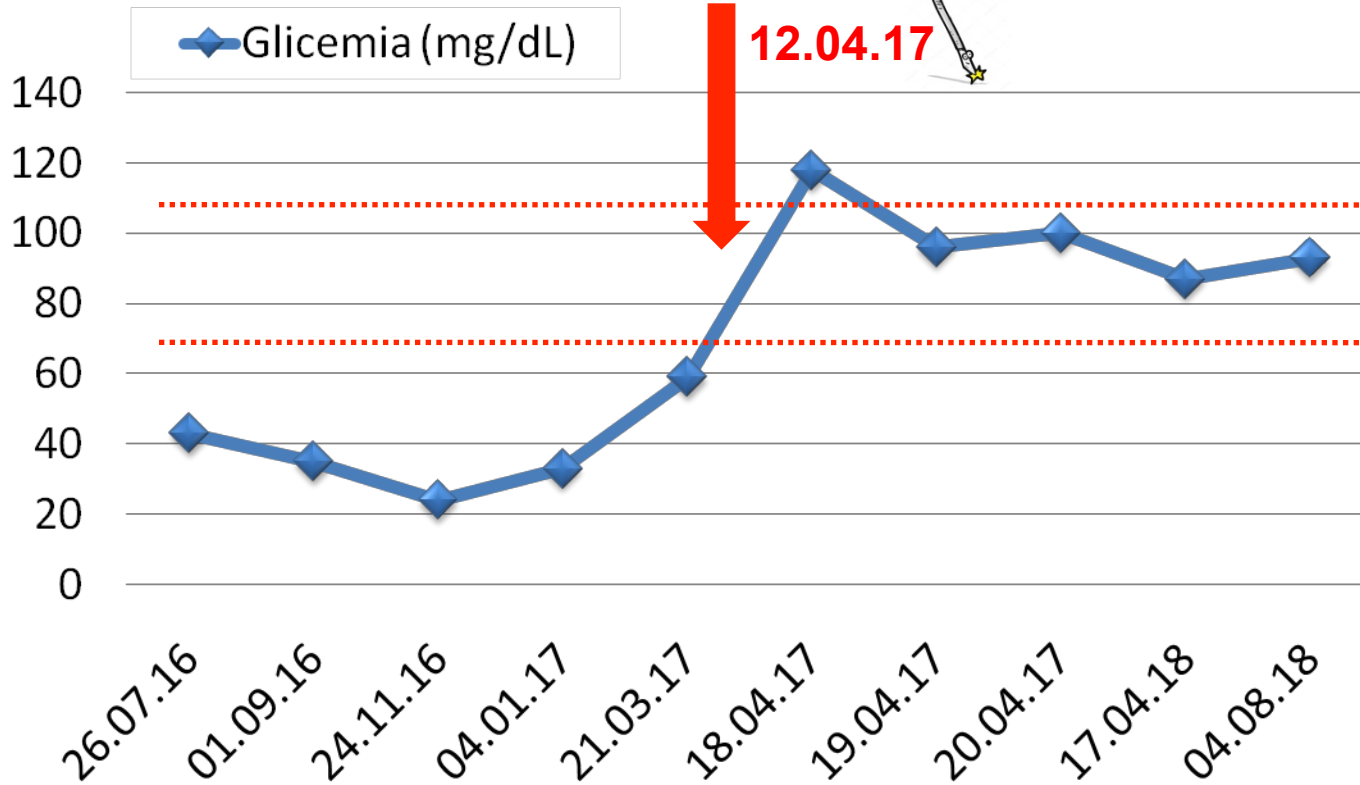
Roma, 8-11 novembre 2018



# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



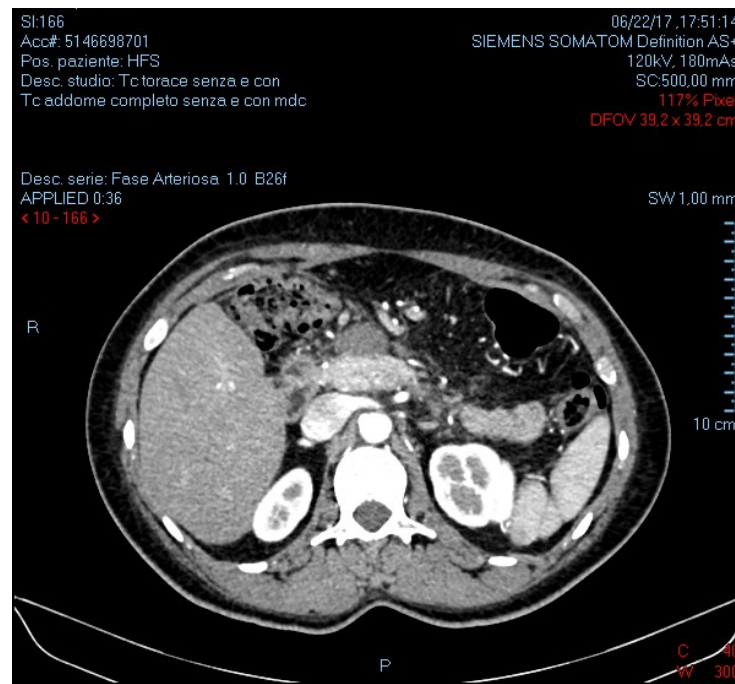
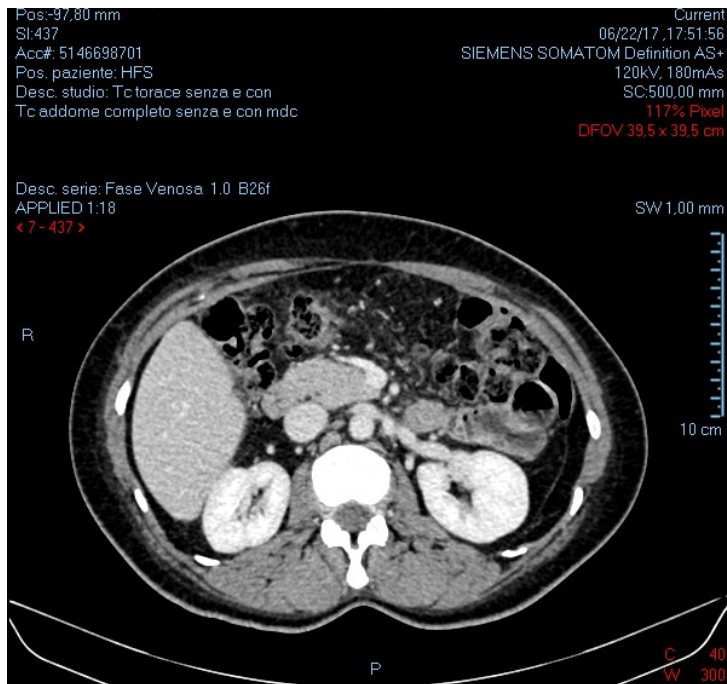


Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(5):419-449. doi: 10.2174/1871530318666171213145803.



ITALIAN CHAPTER

## Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian AAACE Chapter Position Statement for Clinical Practice: Assessment of Response to Treatment and Follow-Up in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms.

Grimaldi F<sup>1</sup>, Fazio N<sup>2</sup>, Attanasio R<sup>3</sup>, Frasoldati A<sup>4</sup>, Papini E<sup>5</sup>, Cremonini N<sup>6</sup>, Davi MV<sup>7</sup>, Funicelli L<sup>8</sup>, Massironi S<sup>9</sup>, Spada F<sup>2</sup>, Toscano V<sup>10</sup>, Versari A<sup>11</sup>, Zini M<sup>4</sup>, Falconi M<sup>12</sup>, Oberg K<sup>13</sup>.

### Monitoring recurrent or malignant insulinoma

Timing	Clinics	Biochemistry*	Imaging	
			Morphologic	Functional <sup>o</sup>
3 mos	x	x	x	
6 mos	x	x		
9 mos	x	x	x	
12 mos	x	x		
15 mos	x	x	x	
18 mos	x	x		
21 mos	x	x	x	
24 mos	x	x		(x)

\* Glucose, insulin, C-peptide.

<sup>o</sup> If positive at baseline.

Follow up!



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation



Organ	Status	F-U	Every	CgA	Markers <sup>a</sup>	Endoscopy	CT/MRI/US <sup>b</sup>	SRI <sup>c</sup>	FDG-PET	Comments
Pancreas Insulinoma solitary G1-G2 NET <sup>n</sup>	resected	yes	once 3-6 m	yes <sup>d</sup>	fasting BS insulin C-peptide pro-insulin	no	no	no		fasting test performed if symptoms recur; EUS may be required if recurrence is suspected
Insulinoma localized or metastases G1-G2 NET <sup>n</sup>	nonresected	yes	3-6 m	yes <sup>d</sup>	fasting BS insulin C-peptide pro-insulin	no	3-6 m	12 m <sup>e</sup>		EBUS may be required if progression is suspected
Gastrinoma G1-G2	resected	yes	3-6 m	yes	gastrin, B <sub>12</sub> , Ca <sup>2+</sup> , PTH		6-12 m	12- 24 m <sup>e</sup>		gastric pH measurement or secretin test may be performed if symptoms recur; EUS may be required if recurrence is suspected
Gastrinoma G1-G2	nonresected	yes	3-6 m	yes	gastrin, B <sub>12</sub> , Ca <sup>2+</sup> , PTH		3-6 m	12- 24 m <sup>e</sup>		EUS may be required if progression is suspected
Functional pNET G1-G2 localized or metastases <sup>n</sup>	resected/ nonresected	yes	3-6 m	yes	relevant tumor hormones <sup>d</sup>	no	3-6 m	12- 24 m <sup>e</sup>		EUS may be required if recurrence or progression is suspected
Nonfunctional pNET G1-G2 <sup>n</sup>	resected/ nonresected	yes	3-6 m	yes	none	no	3-6 m	12- 24 m <sup>e</sup>		EBUS may be required if recurrence or progression is suspected

Follow up!



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice

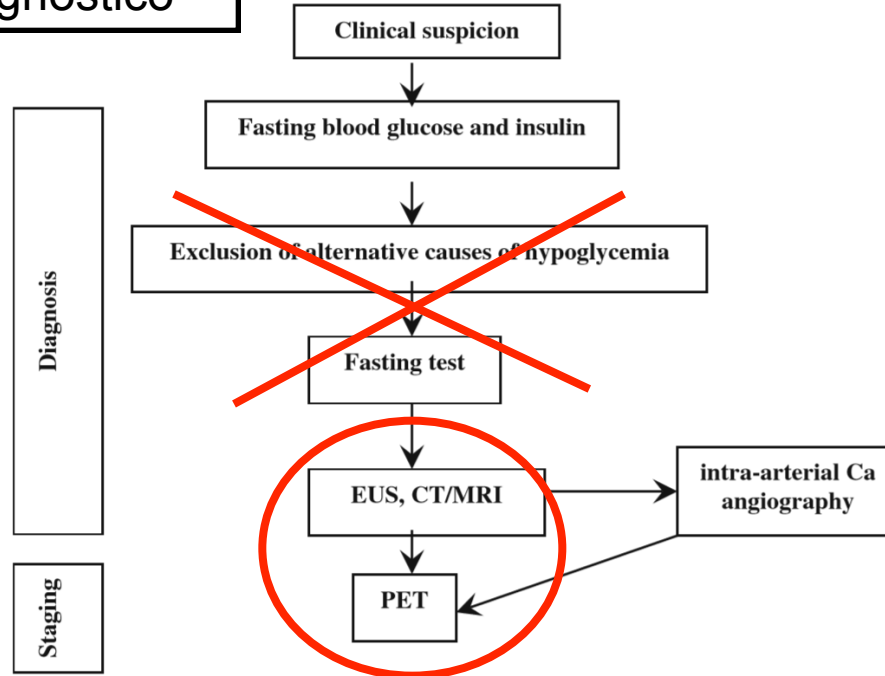


ITALIAN CHAPTER



Spunti di riflessione

## 1) Iter diagnostico





# Real Clinical Practice



Spunti di  
riflessione

## 2) *Follow-up*



- 2012: diagnosi di insulinoma
- 2017: prima recidiva

Paziente asintomatica

Glicemia, Insulina, Peptide C: nella norma

*Imaging* negativo per ripresa di malattia

**18 mesi**

Follow up!





Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



P.P.  
pensionato  
78 aa





# Real Clinical Practice



P.P.  
pensionato  
78 aa

## Anamnesi:

- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Diabete mellito tipo II
- **IMA anteriore (1987)**
- **Vasculopatia polidistrettuale con pregresso TIA (1991) e successivo ictus cerebellare (1992)**
- **Aneurismectomia e CABG con aa mammaria interna sn per il secondo ramo diagonale**
- Colecistectomia per colecistite acuta (1995)
- 3 interventi di **PTCA** (2006, 2007, 2012) con impianto di **multipli stent a rilascio di farmaco sulla discendente anteriore, sul secondo ramo diagonale, sul tratto prossimale e medio del ramo discendente posteriore della coronaria dx**





Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



P.P.  
pensionato  
78 aa

## **Tp domiciliare:**

- Congescor 2.5 mg ( $\frac{1}{2}$  cp x 2)
- Lasix 25 mg (1 cp a giorni alterni)
- Plavix 1cp/die
- Enalapril ( $\frac{1}{2}$  cp x 2)
- Cardirene 160 mg (1 bustina/die)
- Eskim 1000 mg (1 cp/die)
- Torvast 10 mg (1 cp/die)
- Norvasc 5 mg 1 cp/die)
- Pletal 1 cp/die
- Mittoval 1 cp/die
- Metforal 500 mg (1 cp/die)
- Raniben 1 cp/die



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



Gennaio 2018

Comparsa di *claudicatio intermittens*  
ad interessamento bilaterale



P.P.  
pensionato  
78 aa

**Angio TC (10.01.18):** "... ateromasia diffusa critica degli assi iliaco-femoropoplitei bilateralmente"

**Angiografia (08.03.18):** "... nota arteriopatia diffusa calcifica degli arti inferiori bilateralmente. **Dilatazione aneurismatica sacciforme dell'aa iliaca interna dx, stenosi critica calcifica aa femorale comune dx coinvolgente l'origine dell'aa femorale profonda.** Malattia calcifica critica multilesionale di entrambe le aa femorali superficiali ..."



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



P.P.  
pensionato  
78 aa

**Angio TC (10.01.18):** "... manifestazione espansiva di 1.4 cm riccamente vascolarizzata, localizzata in corrispondenza della coda del pancreas ..."

**RM addome (11.01.18):** "... nodulo neoformato di 1.4 cm localizzato in corrispondenza della coda del pancreas, con orletto periferico ipervascolarizzato dopo mdc e componente necrotica centrale. Il nodulo è ben capsulato e non presenta aspetti infiltrativi nei confronti dell'aa e della vena splenica"

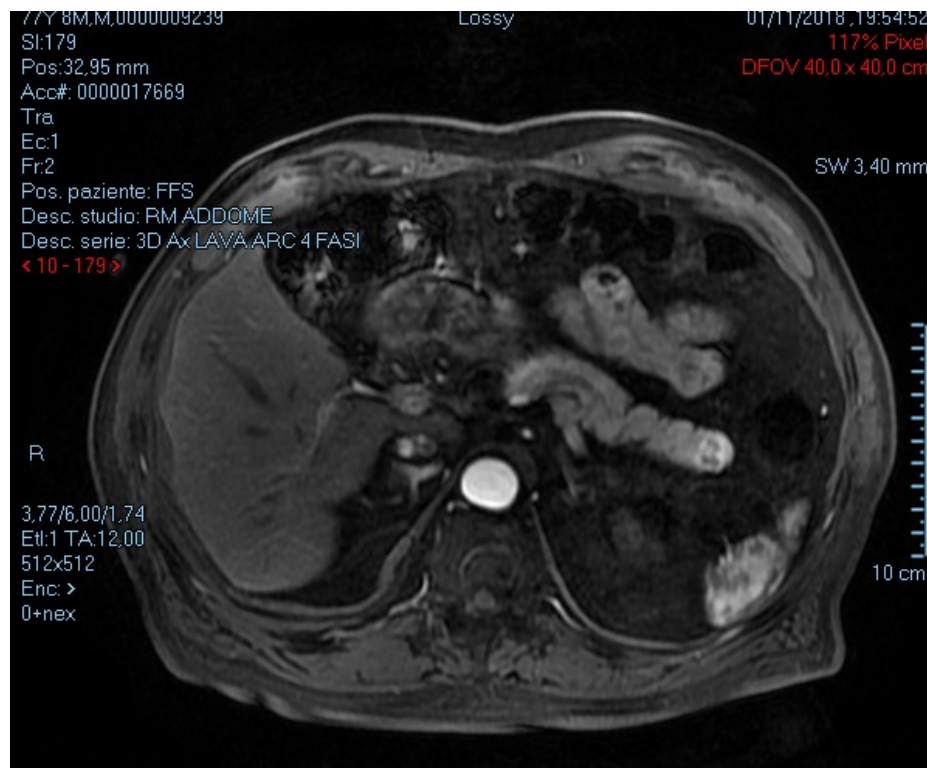
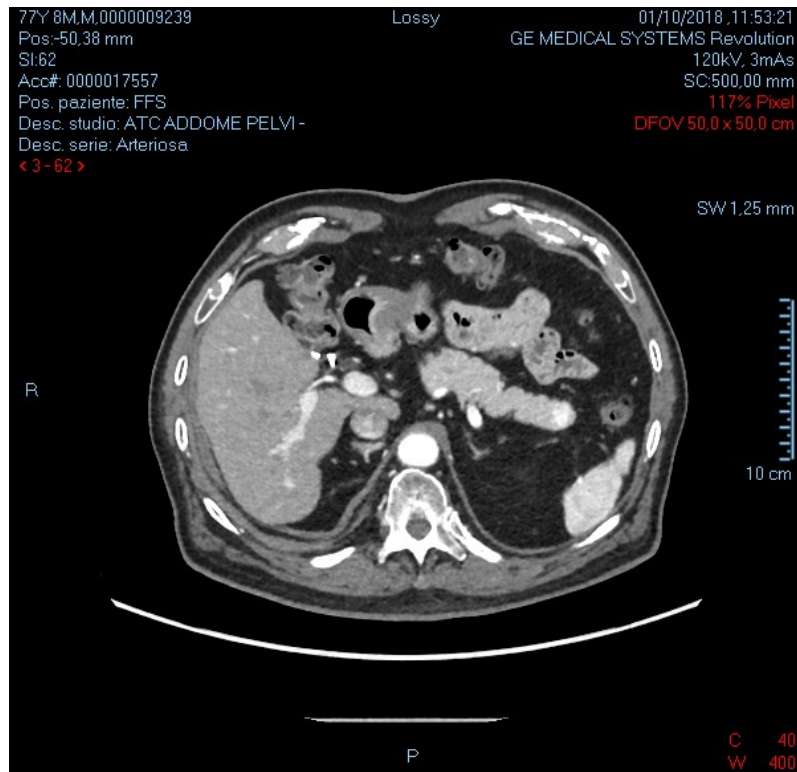


Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER





# Real Clinical Practice



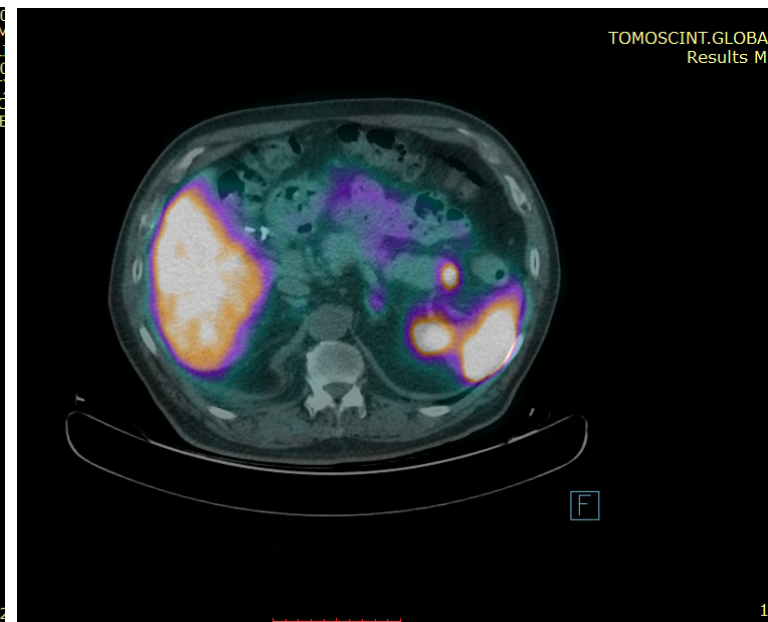
**PET-TC Ga-68 (19.03.18):** “... lesione pancreaticata caratterizzata da elevata espressione dei recettori per la somatostatina, compatibile con lesione di natura neuroendocrina ...”



P

19/03/2018 19:35:02

09034000  
16/04/1940 M  
CENTRO PETCT GEMELLI  
50310  
TOMOSCINT.GLOBALE CORPORA (PETI  
PET WB\_GALLIC  
AC CT WB



TOMOSCINT.GLOBALE  
Results MM



Roma, 8-11 novembre 2018

# Real Clinical Practice



ITALIAN CHAPTER



Spunti di  
riflessione

Paziente asintomatico

*Markers NE* **NEGATIVI**

- Sorveglianza attiva
- EUS-FNA
- Laparoscopia diagnostica/terapeutica





# NET PANCREATICI < 2 CM NON FUNZIONANTI

Roma, 8-11 novembre 2018



Spunti di riflessione

## Clinical evaluation and diagnostics

- Clinical presentation
- Biology
  - Chromogranin A, PP
- Imaging
  - CT/MRI
  - EUS (+/- EUS-guided biopsy)
  - Somatostatin receptor imaging
    - Somatostatin receptor scintigraphy (e.g., Octreoscan<sup>®</sup>) or <sup>68</sup>Gallium PET/CT

Resectable  
No distant metastases

## Treatment

Tumor <2 cm

Option 1. Surveillance

G1, low G2, asymptomatic, mainly in the head, no radiological signs suspicious for malignancy, patient factors (personal wishes, age, comorbidities,...);

Option 2. Surgery

G2, symptoms, patient wishes

Tumor >2 cm

Surgery<sup>b</sup>

Limited resection only if conditions favorable to preserve organ function (otherwise, oncological resection)

## FOLLOW-UP

- EUS, MRI (or CT) every 6 to 12<sup>a</sup> months
  - No change, surveillance
  - Increase in size (>0.5 cm) or final  $\phi$ >2cm, surgery



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**



**Ringraziamenti:**

Dott. P. Zuppi

Dott. R. Baldelli

Dott.ssa F. Rota

Dott.ssa P. Di Giacinto