

## Un caso di NET del pancreas a comportamento bizzarro

Paziente di 49 anni sottoposto a duodenocefalopancreasectomia secondo Whipple per NET del pancreas non funzionante G2 Ki 67 3% (pT3N1M0) dopo circa 4 anni dall'intervento sviluppa alcune piccole metastasi epatiche 68Ga-PET-DOTATC/TC positive, FDG-PET/TC negative per le quali inizia trattamento con lanreotide 120 mg 1 fl ogni 28 gg ed esegue embolizzazione epatica con stabilità di malattia per circa 18 mesi. Per ulteriore progressione epatica e linfonodale su consiglio dell'oncologo viene prescritto everolimus 10 mg associato a lanreotide 120 mg/28 gg con stabilità di malattia per circa 2 anni. Successivamente il paziente inizia a presentare episodi ipoglicemici sintomatici ingravescenti con necessità di ricovero in medicina interna per approfondimento diagnostico e trattamento dell'ipoglicemia. In corso di una crisi ipoglicemica viene eseguito dosaggio di insulina e c-peptide risultati inappropriatamente elevati per i livelli di glicemia (glicemia 35 mg/dl, insulina 12 mU/L, C-peptide 0,7 ng/ml, cut off di riferimento secondo le Linee Guida 2009 dell'Endocrine Society per la diagnosi di insulinoma glicemia < 55 mg/dl, insulina >3 mcU/mL, C-peptide >0.6 ng/mL). Inoltre, viene eseguita ristadiatione di malattia che evidenzia progressione epatica con elevata espressione dei recettori della somatostatina (SSTR) alla 68Ga-PET-DOTATOC/TC.

### Quale è la strategia terapeutica più idonea in questo caso?

- 1) *proseguo everolimus e riduco l'intervallo terapeutico del lanreotide 120 mg da 28 a 21 gg*
- 2) *sospendo everolimus, inizio terapia con diazossido e richiedo consulenza medico nucleare per avvio terapia radiorecettoriale con Luthatera*
- 3) *sospendo everolimus e avvio chemioterapia con capecitabina e temozolomide*
- 4) *sospendo everolimus e lanreotide LAR e inizio terapia con pasireotide LAR*

La risposta esatta è la n2

Sospendo everolimus, inizio terapia con diazossido e richiedo consulenza medico nucleare per avvio terapia radiorecettoriale con Luthatera

### Perché:

Il caso descritto presenta alcune peculiarità, in particolare il NET del pancreas si presenta inizialmente non funzionante e dopo oltre 5 anni sviluppa una sindrome ipoglicemica iperinsulinemica associata a progressione epatica e linfonodale mantenendo elevata espressione dei SSTR alla ristadiatione con 68Ga-PET-DOTATOC/TC. La comparsa di secrezione di insulina nel decorso di malattia si può verificare in circa il 10% dei casi di NET del pancreas non funzionanti e generalmente si associa ad un comportamento aggressivo di malattia, come osservato anche nello studio italiano multicentrico che ha raccolto 31 casi di insulinoma maligno da 13 centri di riferimento (1).

L'altro aspetto insolito è la comparsa di ipoglicemia in corso di terapia con everolimus, farmaco approvato per il trattamento dei NET del pancreas in progressione con effetto antiproliferativo mediante inibizione di mTOR e che può dare come effetto collaterale iperglicemia. Everolimus è efficace nel trattamento degli insulinomi maligni proprio per l'effetto inibitorio sull'insulina e aumento dell'insulino-resistenza. (2)

La risposta 1 è pertanto errata in quanto non vi è un rationale a proseguire everolimus dato che il paziente ha sviluppato progressione di malattia in corso di tale trattamento. Inoltre gli analoghi della somatostatina hanno un'efficacia in < 50% dei casi di insulinoma nel controllo dell'ipoglicemia quindi non ci si aspetta un vantaggio nel ridurre gli intervalli terapeutici.

Il paziente ha iniziato terapia con diazossido in dosi refratte nel corso della giornata (dose cumulativa 200 mg/die) che insieme alla dieta frazionata ha sortito un parziale controllo delle ipoglicemie. Data l'elevata espressione dei SSTR alla 68Ga-PET-DOTATOC/TC e i dati positivi della letteratura sul controllo della sindrome ipoglicemica negli insulinomi maligni con terapia radiorecettoriale con analogo della somatostatina (PRRT) il paziente è stato trattato con 4 cicli di Luthatera con beneficio sintomatico già dopo il primo ciclo anche dopo sospensione del diazossido e risposta obiettiva alla TAC di controllo a 6 mesi dalla fine del trattamento. (risposta 2 esatta)

La PRRT con Lutezio-177, emettitore di particelle  $\beta$ , è stata approvata in Italia nel 2019 per GEP-NET ben differenziati, G1/G2, in progressione, non asportabili o metastatici, positivi per i SSTR. In un recente studio su 32 casi di insulinoma maligno trattati con PRRT si è ottenuto un controllo di lunga durata dell'ipoglicemia in >80% dei casi. (3)

Il trattamento con capecitabina/temozolomide può essere utilizzato nei NET pancreatici G2 in progressione o sintomatici con Ki 67 elevato e significativa crescita tumorale in quanto maggiormente responsivi alla chemioterapia, mentre non vi sono evidenze sul controllo dell'ipoglicemia (4). La risposta 3 è errata in quanto il NET pancreatico descritto pur essendo G2 ha un Ki 67 relativamente basso (3%) e quindi verosimilmente è meno responsivo alla chemioterapia che alla PRRT. Il pasireotide avrebbe un razionale nel trattamento degli insulinomi maligni per l'elevata affinità per il SSTR 5 responsabile dell'effetto inibitorio sull'insulina (2). Tuttavia, non è registrato per il trattamento dei NET pancreatici. (risposta 4 errata)

### **Bibliografia di riferimento**

1. Veltroni A, Cosaro E, Spada F et al. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2020 Apr;182(4):439-446
2. Davi MV, Pia A, Guarnotta V, Pizza G, Colao A, Faggiano A; NIKE Group The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jan;40(1):9-20
3. Friebe L, Freitag MT, Braun M, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Is Effective for Clinical Control of Symptomatic Metastatic Insulinoma: A Long-Term Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2023 Dec 21: jnumed.123.265894. doi: 10.2967/jnumed.123.265894. Online ahead of print.PMID: 38164592
4. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, et al European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol.* 2023 Dec;35(12): e13343. doi: 10.1111/jne.13343. Epub 2023 Oct 25.

Autori

Maria Vittoria Davi

[mariavittoria.davi@aovr.veneto.it](mailto:mariavittoria.davi@aovr.veneto.it)

UOS di Endocrinologia

ENETS Center of Excellence

Policlinico GB Rossi AOUI Verona