

Neuroendokrine svulster i pancreas (pNET)

Roald Flesland Havre

Overlege, Med Klinikk, Seksjon for Fordøyelsessykdommer

Professor II, Klinisk Institutt 1, UiB

Agenda

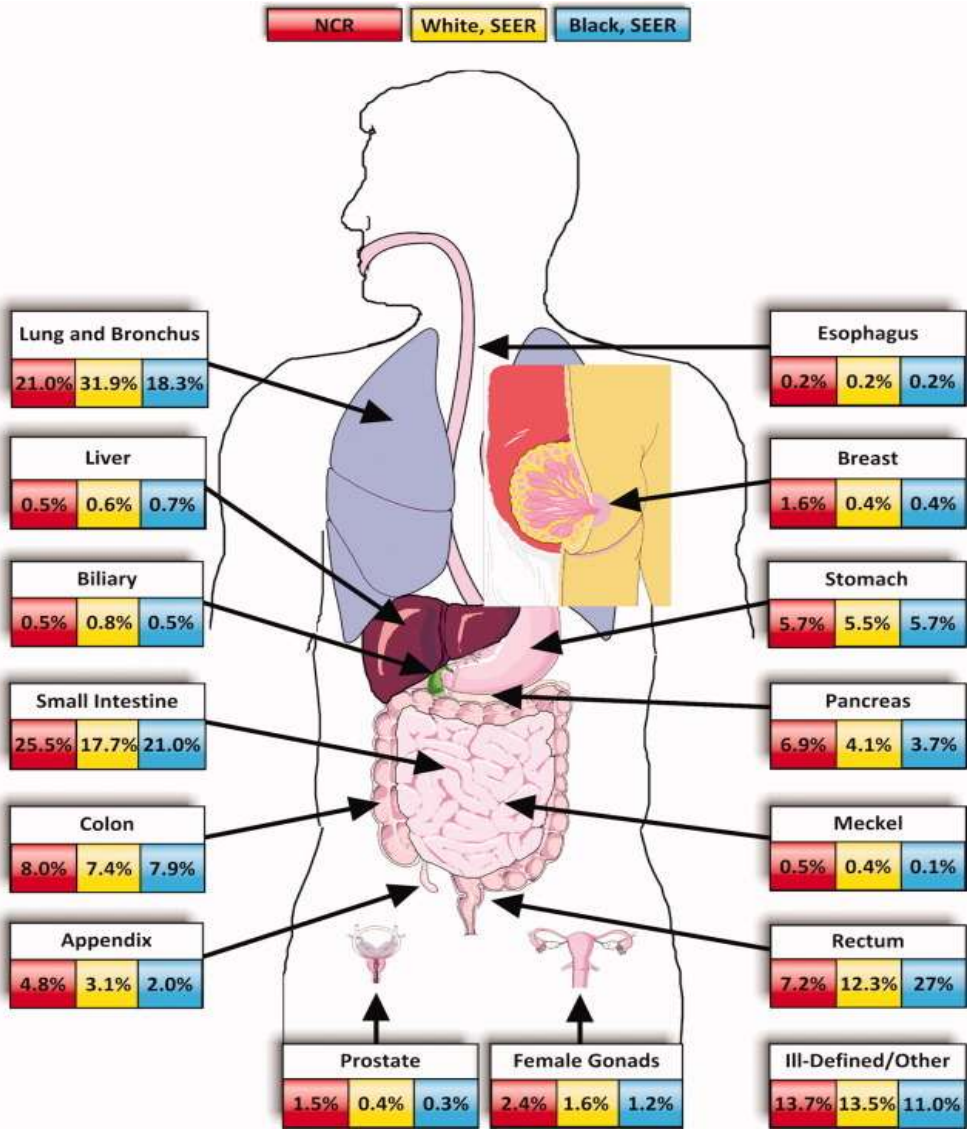
- Forekomst av nevroendokrine svulster
- Inndeling etter WHO
- Utredning ved mistanke om NET i pankreas
- Behandling (- kjemoterapi)
- EUS veiledet radiofrekvensablasjon

Forekomst hormonproduserende pNET

Symptomer ved NET i pankreas og duodenum, avhengig av type hormonproduksjon NET	Aktiv substans	Insidens*	Assosiert til MEN %	Symptomer
Insulinom	Insulin	1–3	4–5	Hypoglykemi
Gastrinom	Gastrin	0.5–2	20–25	Ulcus sykdom, refluks, diaré
Somatostatinom	Somatostatin	–	45	Diabetes, gallestein, diaré
VIPom	Vasoaktivt intestinal peptid	0.05–0.2	6	Diaré, hypokalemi
Glukagonom	Glukagon	0.01–0.1	1–20	Erytem, diabetes

* Nye tilfeller/10⁶ innb./år. Etter Jensen RT (15)

Neuroendocrine tumor epidemiology



pNET: ca 1-2% av alle tumores i pankreas
 Ca 7-14 per år

Utredning

- Blodprøver ved mistanke om nevroendokrin svulst.
 - hematologisk status, samt nyre- og leverprøver
- Kromogranin A
 - 60-80 % av NET
 - Kan være forhøyet ved PPI, atrofisk gastritt, hjerte- og nyeresvikt, annen cancer
 - fastende prøve gir mer stabile verdier
- Hormoner:
 - gastrin, insulin, c-peptid, pro-insulin, glukagon, VIP, pankreatisk polypeptid (PP), somatostatin, ACTH og kalsitonin.
- 5-HIAA
 - Nedbrytingsprodukt av Serotonin (oftest tynntarms NET)
 - Ved ukjent fokus
 - Diettrestriksjoner før prøve(lavt serotonininnhold)

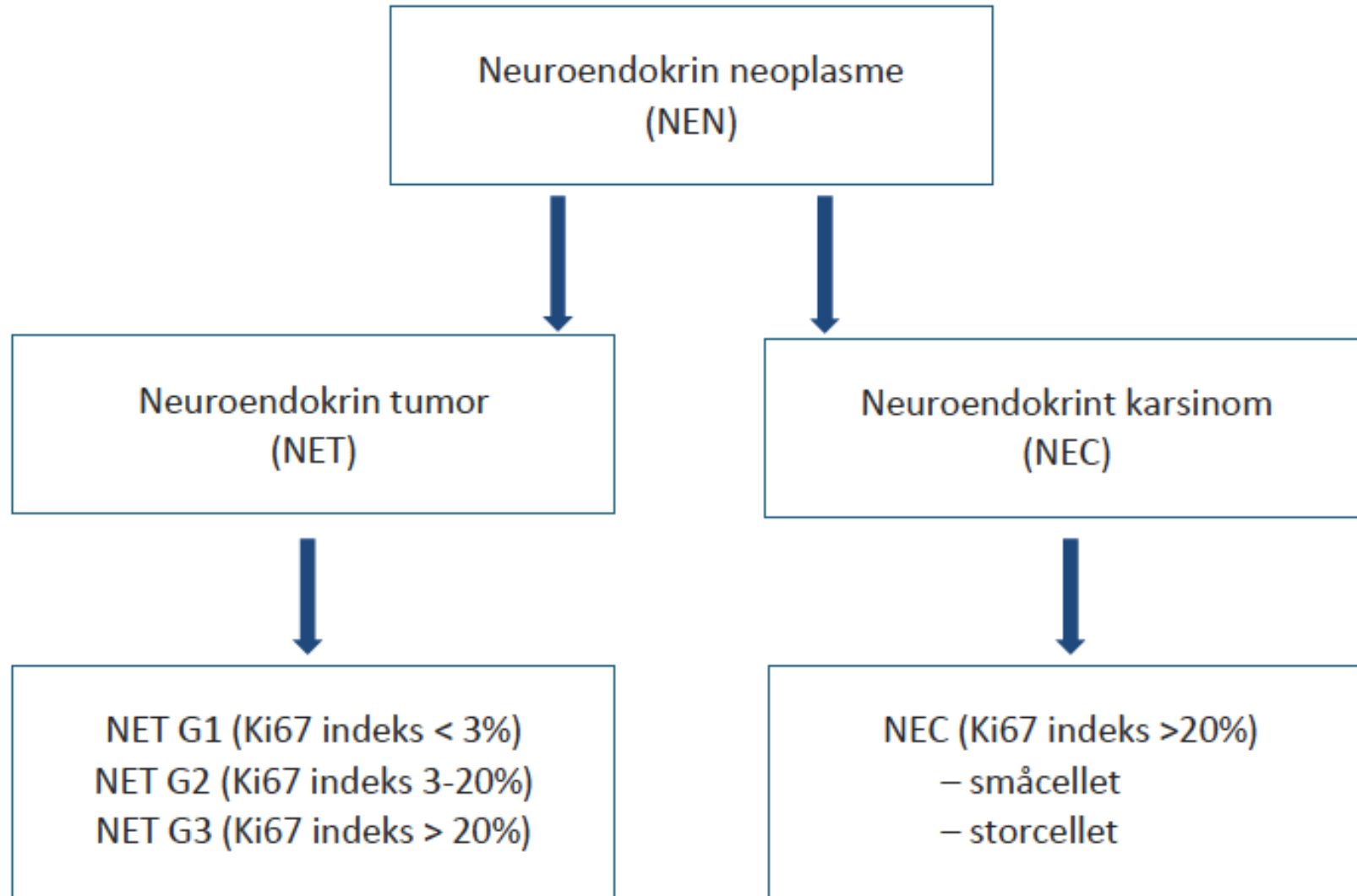
Billeddiagnostikk

- CT (pancreasprotokoll)
- MR (< 50 år)
- ^{68}Ga DOTATOC PET-CT (fremstiller somatostatin receptor 2)
 - Overtatt for octreotide scan
 - ^{18}F FDG PET kan gi tillegsinformasjon ved G3 sykdom eller metastatisk sykdom
- Endoskopisk Ultralyd (EUS)
 - For utredning/kontroll av pNET
 - Ved negativ CT/MR og PET-CT
 - Vevsprøvetaking
 - Behandling med EUS veiledet RFA (protokoller)

Patologisk klassifisering

- Morfologisk beskrivelse med tanke på differensieringsgrad (høyt eller lavt differensiert)
- Immunhistokjemi:
 - Kromogranin A (CgA), Synaptofysin
 - Ki67
 - Ved Ki67 > 20 % skal det også angis cellemorfologi (små-cellet eller stor-cellet).
 - Biopsi eller resektat anbefales for vurdering av proliferasjonsindeks med Ki67.

WHO- klassifisering av Neuroendokrine neoplasmer (NEN) 2019



Syndromer med hyppigere pNET

- **Multippel Endokrin Neoplasi 1 (MEN-1)**
 - Parathyroidea (hyper para)
 - Hypofyse
 - Pancreas (ofte flere små lesjoner, kontroll med EUS)
- **Von Hippel Lindau**
 - Solitære, ofte cystiske
 - CNS/nyre

Behandling

- Kirurgi
 - Ved avgrenset sykdom
- Somatostatin analoger
 - Octreotide LAR
 - Lanreotide autogel
 - BV: Gallesteinsdannelse, diaré, kvalme
- Målrettet peptid receptor radionucleotide terapi (PRRT)
 - Ved somatostatin R-2
 - ^{177}Lu Luthetium 4 x 7.4 GBq, 8 ukers intervall (Luthathera[®])

Complications after surgery for pNET (2000-2013, 62 studies)

Fistulas

- Enucleation: 27-45%
- Distal pancreatic resection: 12-14%
- Pancreadoudenctomy (Whipple): 14%

Postoperative bleeding

- Enucleation: 6-7%
- Distal pancreatic resection: 1%
- Pancreadoudenctomy (Whipple): 7%

Mortality (in hospital)

- Enucleation: 3%
- Distal pancreatic resection: 4%
- Pancreadoudenctomy (Whipple): 6%

Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. Anneke P. J. Jilesen et al. World J Surg. 2016 Mar;40(3):729-48.

EUS-veiledet radiofrekvensablasjon av pNET

- Som alternativ til kirurgisk behandling
 - Organbevarende, kort sykehusopphold
 - Protokoller: RH-senter for Nevroendokrine svulster, RAPNEN (Roma)
- G1-2, funksjonelle eller non-funksjonelle pNET
 - Ki67 \leq 5%, 2-3 cm i diameter
 - Ki67 \leq 10%, 1.5-2.5 cm i diameter
 - Ki67 \leq 5%, \leq 2 cm hvis progresjon
- RFA med RFA probe (Starmed[®]) 5-10 mm ablasjonslengde
 - Kontrastforsterket EUS før og etter

Inclusion criterias Rapnen- study

Distance from the main pancreatic duct $\geq 2\text{mm}$

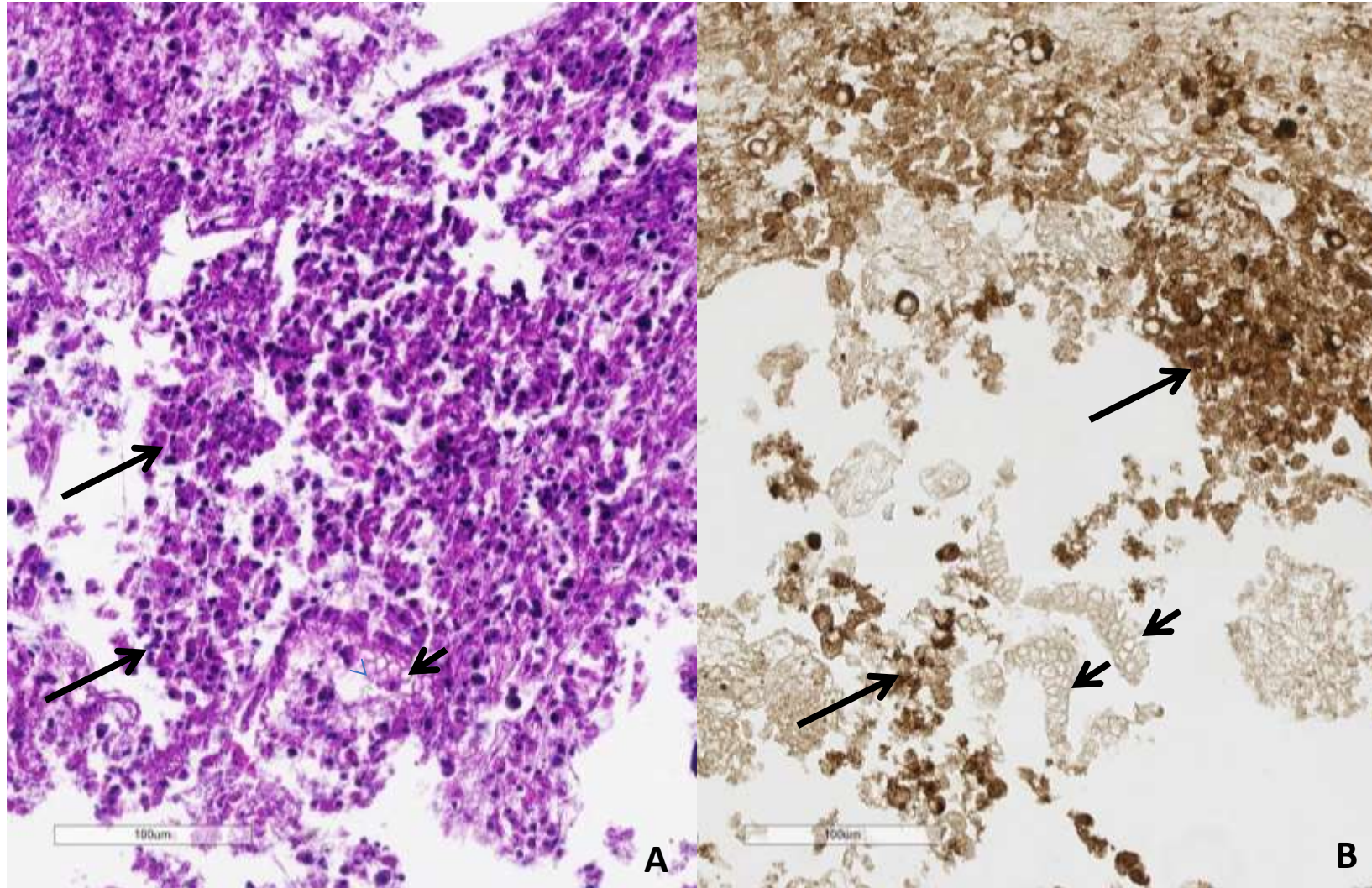
Homogeneous enhancement at contrast harmonic EUS (CH-EUS)

For patients with **F-PanNENs** (almost all insulinomas)

- Size $< 20\text{mm}$
- clinical syndrome related to excessive insulin secretion
- Single lesion at imaging (CT, MRI, EUS)

For patients with **NF-PanNENs**

- Diameter between 15mm and 25mm
- G1 or G2 ($\text{Ki67} \leq 5\%$) (EUS-FNB)
- ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, CT, MRI negative for LN and other MTX
- Hyper-/Iso-enhancing pattern at MRI/CT, without calcifications
- Absence of symptoms



A: Cytomorphological features in a section prepared from a cell block: Loosely cohesive uniform plasmacytoid tumor cells (long arrows) and some contaminant gastric epithelium (short arrow) (Hematoxylin-Eosin). B: Immunohistochemical staining for **Synaptophysin** demonstrates diffuse and strong positivity in the tumor cells (long arrows). Contaminant gastric epithelium is negative (short arrows). (Scale bars 100 µm).

Results of 6 cases of EUS RFA for histologically confirmed insulinoma in the pancreas

Patient no.	Date	location	Size, mm	Doppler	Probe No of ablations	Amyl (25-120)/ Lipase (20-73)	PD drain	Follow up	Post procedure imaging
1	22.05.19	collum	7 x 5	Basket sign	5mm 50W x3	Amyl: 59 Lipase:76	-	Euglycemic	EUS: no lesion
2 (RH)	17.06.20	corpus	13	Basket sign CEUS pos	50Wx6	Amyl: 138 Lipase: 250	5F	Hyper- /Euglycemic	RH
3	16.12.20	tail	15	Basket sign CEUS pos	50Wx3	Amyl: 31 Lipase: 45	-	Hyperglycemic (DM2)	-
4	18.05.21	collum	13	Basket sign CEUS pos	40Wx3	Amyl: 110 Lipase: 87	-	Euglycemic	EUS: Decreased 8 mm, CEUS neg.
5	25.05.21	caput	13 x 5	Basket sign CEUS pos	7mm 50Wx3	Amyl: 368 Lipase: 549	5 F	Euglycemic	CT: neg
6	03.11.21 (RAPNEN)	collum	11	Basket sign CEUS pos	50x3	Amyl 215 Lipase 444	5F	Hyperglycemic/ euglycemic	EUS 2 weeks: no lesion detected

Main results meta-analysis

- 12 studies, 61 patients, 73 lesions treated (2014-2020)
- Functional pNETs 22/Non-functional pNETs: 51
- No of RFA ablations: 1.3 (range 1–3) per session
- Complete ablation: 96 % (75 %–100 %)
 - Functional: 100%
 - Non-Functional: 93%
- Mean follow-up: 11 months (range 1–34 months)
- No difference in efficacy between Habib[®] probe and StarMed[®] probe
- Mean size in non-response group 21.8 mm ±4.71 vs. 15.07 mm ±7.34 in the response group ($p=0.048$)
- Size cut-off: size ≤ 18 mm of P-NET at EUS was associated with a positive response to EUS-RFA with a sensitivity of 80 %, a specificity of 78.6 %
- Adverse events: 13,7% mild AE, 1.6% moderate AE, no serious AE. More common in head lesions

Imperatore, Nicola et al. "Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature." *Endoscopy international open* vol. 8,12 (2020)

Sammendrag

- Nevroendokrine svulster i pancreas utgjør 1-2 % av alle pankreassvulster
- De ofte en langsommere vekst og mindre aggressive enn adenocarcinomer
- Insulinomer er vanligste entitet, oftest benigne < 3 cm
- Størrelse er viktig for prognose og risiko
- WHO: G1, G2, G3 og Nevroendocrint carcinom (NEC)
 - Basert på Ki67 i biopsi eller resektat
- Kirurgi, somatostatinanaloger, PRTT, kjemoterapi
- EUS veiledet RFA for G1-2 lokalisert til pankreas i studieprotokoll