

YOUNG PRACTICE CASO 1

Dott. Alberto Ragni

SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
AOU SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di
Alessandria



Disclosures

- Il Dott. Alberto Ragni dichiara di **NON** aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche
- Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Anamnesi



- F, 89 anni
- Anamnesi: ipertensione arteriosa, iperuricemia
- **Diabete mellito tipo 2** noto da 20 anni circa, in Gestione Integrata con Curante
- Terapia in atto: **Metformina 500 mg x 2**; Olmesartan, Allopurinolo



Prima visita – 6/2024



- Esami recenti:
 - **Glicata 9.6%**
 - **Glicemia a digiuno 212 mg/dl**
- Buone condizioni generali, asintomatica, quadro cognitivo indenne.
 - Nega terapia steroidea, infezioni, ricoveri recenti
- Esame obiettivo: nei limiti. BMI 25, peso 60 Kg
- Sintomi catabolici dubbi
 - Non polidipsia/poliuria
 - Calo ponderale di 2-3 Kg

Prima visita – 6/2024



- Si propone terapia insulinica: la paziente **rifiuta**
- In assenza di altri esami, si opta al momento per:
 - Avvio **DPP4i**
 - Prosecuzione metformina
 - **Monitoraggio glicemico capillare** intensivo
 - **Rivalutazione** a breve con ulteriori accertamenti

A

Ematochimici comprensivi di anti-GAD, c-peptide, TSH-reflex

B

Ematochimici comprensivi di c-peptide, CA 19-9 + ecografia addome

C

Ematochimici comprensivi di c-peptide, CA 19-9 + RM addome superiore

D

Ematochimici comprensivi di c-peptide, CA 19-9 + TC addome con mdc

**COSA AVRESTE
CHiesto COME
ESAMI DI
APPROFONDIMENTO?**

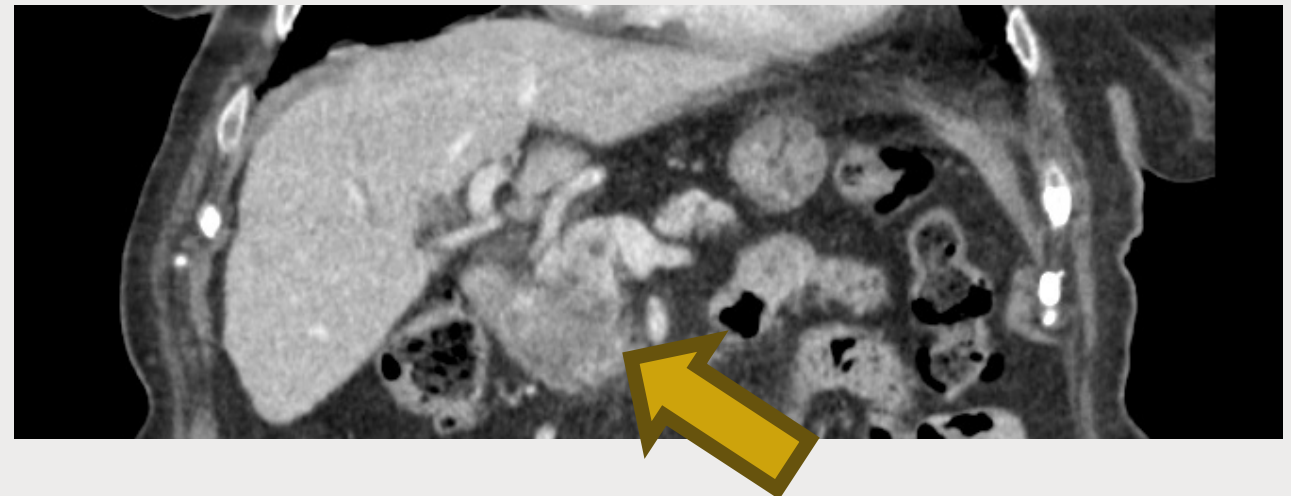
Seconda visita – 7/2024



- ETG addome: non lesioni pancreatiche o epatiche o delle vie biliari; Wirsung non virtuale (2.5 mm)
- Rx torace: negativo
- Esami: CEA nei limiti, c-peptide 1.30 ng/ml, glicemia 232 mg/dl, **CA19.9 445* U/ml (vn <38)**
- Glucometro: persistenza di glicemie elevate
- Indicazioni:
 - Avvio di **insulina basale**
 - **TC addome** con mdc

TC addome con mdc 7/2024

«[...] lesione
cefalopancreatica
sospetta per primitività
[...]»



Terza visita – 8/2024



- Glucometro: persistenza di **glicemie elevate dopo i pasti**, buon controllo a digiuno
- Invio a **CAS** per presa in carico

Alba	Colazione		Glicemie Pranzo		Cena		BedTime
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
00:00-06:00	06:00-09:00	09:00-10:45	10:45-13:30	13:30-16:30	16:30-20:30	20:30-22:30	22:30-00:00
		Ø 93		Ø 280			Ø 213
	Ø 61			Ø 299			Ø 386
	Ø 231	Ø 183			Ø 181		Ø 238
	Ø 99			Ø 275			Ø 146
		Ø 139			Ø 223		Ø 190
	Ø 94			Ø 318			Ø 250
	Ø 97			Ø 271			Ø 340
Ø 286	Ø 104				Ø 190		Ø 234
		Ø 172		Ø 194			
		Ø 75		Ø 252			Ø 340
	Ø 190				Ø 249		Ø 261
		Ø 74		Ø 343			Ø 238
Ø 227		Ø 87			Ø 291		Ø 304
	Ø 103						Ø 480
	Ø 84				Ø 224		Ø 310
	Ø 86				Ø 189		Ø 274
		Ø 141			Ø 167		Ø 278
	Ø 79			Ø 312			Ø 184
		Ø 64					Ø 261
	Ø 129			Ø 186			Ø 334
		Ø 76	Ø 208		Ø 231		Ø 254
Ø 234		Ø 116			Ø 273		Ø 321
		Ø 113		Ø 336			Ø 499
		Ø 70		Ø 332			Ø 303
	Ø 58			Ø 335		Ø 282	
		Ø 92			Ø 257		Ø 233
	Ø 162			Ø 263		Ø 352	
		Ø 92	Ø 153		Ø 280		Ø 290

A

Aggiunta di glicosurico

B

Aggiunta di pioglitazone

C

Potenziamento terapia
insulinica con avvio di analogo
rapido prandiale

D

Aggiunta di GLP1-agonista

**PERSISTONO
IPERGLICEMIE
POSTPRANDIALI.
QUALE MODIFICA
TERAPEUTICA È LA
PIÙ CORRETTA?**

REVIEW

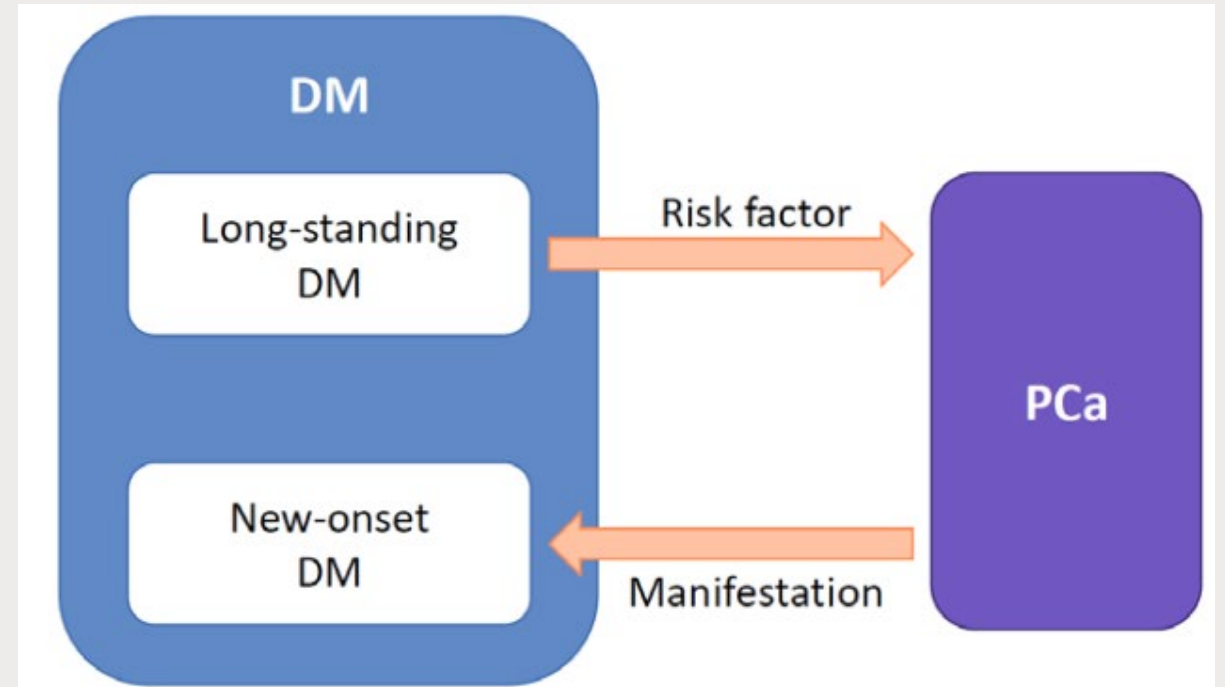
Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper

M. Gallo^{1*}, V. Adinolfi^{2†}, L. Morviducci^{3†}, S. Acquati⁴, E. Tuveri⁵, P. Ferrari⁶, M. C. Zatelli⁷, A. Faggiano⁸, A. Argentiero⁹, A. Natalicchio¹⁰, S. D'Oronzo¹¹, R. Danesi¹², S. Gori¹³, A. Russo¹⁴, M. Montagnani¹¹, G. D. Beretta¹⁵, P. Di Bartolo^{16†}, N. Silvestris^{9,11†} & F. Giorgino^{10†}

ESMO Open. 2021;6(3):100155.
doi:10.1016/j.esmoop.2021.100155

Carcinoma pancreatico (PC) e *new-onset diabetes* (NOD)

- Associazione **bidirezionale** tra DM e PC
 - DM come **fattore di rischio** e come **manifestazione** di PC



REVIEW

Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper

M. Gallo^{1*}, V. Adinolfi^{2†}, L. Morviducci^{3†}, S. Acquati⁴, E. Tuveri⁵, P. Ferrari⁶, M. C. Zatelli⁷, A. Faggiano⁸, A. Argentiero⁹, A. Natalicchio¹⁰, S. D'Oronzio¹¹, R. Danesi¹², S. Gori¹³, A. Russo¹⁴, M. Montagnani¹¹, G. D. Beretta¹⁵, P. Di Bartolo^{16†}, N. Silvestris^{9,11†} & F. Giorgino^{10†}

ESMO Open. 2021;6(3):100155.
doi:10.1016/j.esmoop.2021.100155

Carcinoma pancreatico (PC) e *new-onset diabetes* (NOD)

- Identificazione precoce di PC

Table 3. Pathological conditions associated with increased levels of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) besides pancreatic cancer

Organ/system	Pathologic condition
Pancreatic diseases ^a	Acute pancreatitis Chronic pancreatitis Pancreatic abscess Pseudo-pancreatic cyst
Hepatobiliary diseases ^b	Cholangiocarcinoma Cholangitis Choledocholithiasis Cholelithiasis Cirrhosis of liver Hepatitis Hepatocellular carcinoma Liver cyst Liver abscess Polycystic liver disease
Gastrointestinal malignancies ^c	Colorectal cancer Esophageal cancer Gastric cancer
Miscellaneous ^d	Bronchitis Congestive heart failure Cystic fibrosis Diverticulitis Hashimoto's thyroiditis Lung cancer Ovarian cyst Pleural effusion Renal cyst Rheumatoid arthritis

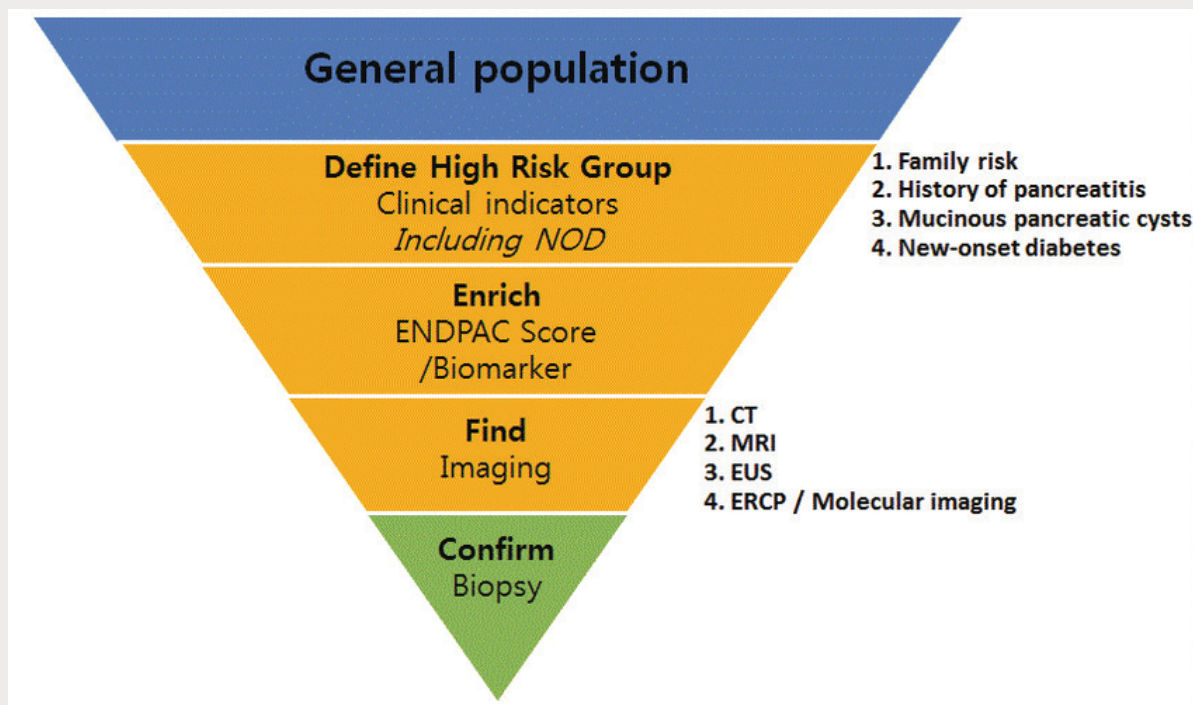
Screening Strategy of Pancreatic Cancer in Patients with Diabetes Mellitus

Suguru Mizuno ¹, Yousuke Nakai ^{1,2,*} , Kazunaga Ishigaki ¹, Kei Saito ¹, Hiroki Oyama ¹, Tsuyoshi Hamada ¹ , Yukari Suzuki ¹, Akiyuki Inokuma ¹, Sachiko Kanai ¹, Kensaku Noguchi ¹, Tatsuya Sato ¹, Ryunosuke Hakuta ^{1,2}, Tomotaka Saito ¹, Naminatsu Takahara ¹, Hirofumi Kogure ¹, Hiroyuki Isayama ³ and Kazuhiko Koike ¹

Diagnostics (Basel). 2020;10(8):572.
doi:10.3390/diagnostics10080572

Carcinoma pancreatico (PC) e new-onset diabetes (NOD)

- Identificazione di sottogruppi a rischio
 - NOD
 - Familiarità
 - Storia di pancreatite/lesioni pancreatiche note
- Integrazione dei dati clinico-biochimici
 - Score clinici
 - Biomarkers



Validation of the ENDPAC model: Identifying new-onset diabetics at risk of pancreatic cancer

Salman Khan ^a  , Rudi Fnu Safarudin ^{b c}, Justin T. Kupec ^d

Pancreatology. 2021;21(3):550-555.
doi:10.1016/j.pan.2021.02.001

ENDPAC clinical score



- **Limiti**
 - **Necessità di dati glicemici pregressi** (validato su valori di glicata/glicemia a digiuno un anno prima della diagnosi)
 - **Incidenza di PC** nella coorte ad alto rischio 1.9-3.6%
 - Screening generale non sostenibile
 - Numero di PC nella coorte dello studio originale **molto limitato** (n=9)

REVIEW

Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper

M. Gallo^{1*}, V. Adinolfi^{2†}, L. Morviducci^{3†}, S. Acquati⁴, E. Tuveri⁵, P. Ferrari⁶, M. C. Zatelli⁷, A. Faggiano⁸, A. Argentiero⁹, A. Natalicchio¹⁰, S. D'Oronzo¹¹, R. Danesi¹², S. Gori¹³, A. Russo¹⁴, M. Montagnani¹¹, G. D. Beretta¹⁵, P. Di Bartolo^{16†}, N. Silvestris^{9,11†} & F. Giorgino^{10†}

ESMO Open. 2021;6(3):100155.
doi:10.1016/j.esmoop.2021.100155

Imaging nel PC



Altamente
disponibile
Costo contenuto
Buona
accuratezza

Esposizione a
radiazioni
ionizzanti
Necessità di
mdc



Non
esposizione a
radiazioni
Buona
accuratezza

Alto costo
Limitata
disponibilità



Ottima
accuratezza

Invasiva
Limitata
disponibilità



E il futuro?

Ruolo della AI?

Nuovi biomarcatori?

Review

Can AI Be Useful in the Early Detection of Pancreatic Cancer in Patients with New-Onset Diabetes?

Maja Mejza ¹, Anna Bajer ¹, Sora Wanibuchi ² and Ewa Malecka

Study	AI	
	Models	Results
Cichosz et al. (2024) [87]	RF	AUROC: 0.78
Harrell's C index: 0.650 slope: 1.855 index: 0.723 slope: 1.180 : 0.180		

REVIEW

Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket?

C: 0.800
n: 0.012
l: 0.750
0.750

Table 3 Serum based 'liquid biopsy' biomarkers implicated in the diagnosis of pancreatic cancer

Table 1 Serum

Class	Exosome
Glycolipids and proteins	ctDNA
Table	Protein

Table 6 Pancreatic cyst fluid biomarker studied in relation to high grade dysplasia and pancreatic cancer diagnosis

Table 8 Biliary fluid diagnostic biomarkers studied with relation to pancreatic cancer

Type	Candidate marker
Protein	VEGF[217,429], CA19-9[431], CA125[432], CA72-4[432], CEA[432,433], sLR11[434], MUC4[435], IGF-1[217,430], NCAL[436,430], CEA-M[436,440], IC3BP[436], MMP7[436], MUC5B[436], MCM5[441,442],

Table 9 Faecal diagnostic biomarkers implicated in pancreatic cancer

Type	Candidate marker
Protein	Adnab-9[450,451]
RNA	MiRNA: miR-181b[452], miR-210[452], miR-155[453], miR-216a[453], miR-196a[452,453], miR-143[453]
Liquid biopsy	Mutant KRAS[454,455], mBMP3[456]

292,445], miR-

377],
NDRG4

29c[297], 1 [377], IKZF1[377], PRKCB[377], MUC1[378], MUC2[378], MUC4[378]

Visite successive



- Valutazione chirurgica e GLC: **non indicazioni terapeutiche** in considerazione dell'asintomaticità (rapporto rischio-benefici sfavorevole per opzione chirurgica)
- Andamento diabete:
 - **Avvio analogo rapido** con miglioramento del compenso
 - Rifiutato **sensore**
- Persa al follow-up da 2/2025

Diagnosi precoce di PC nel NOD

Poche certezze

NOD come possibile
manifestazione
precoce di PC

Bassissima incidenza
di PC in pazienti con
NOD (0.6-0.8%)

Tanti dubbi

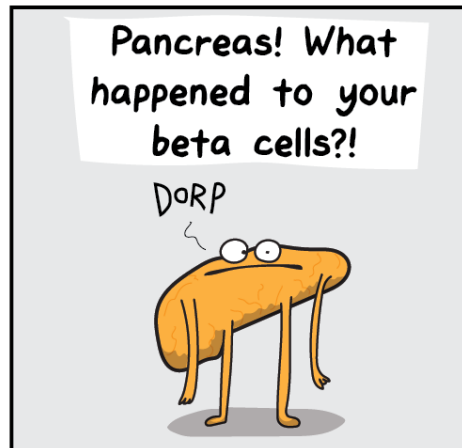
Biomarcatori poco
affidabili

Approccio imaging non
codificato

Score clinici con molti limiti
e con dubbio impatto

Un po' di buonsenso?

L'integrazione di dati clinici,
biochimici, radiologici è, al
momento, l'unica strategia
promettente per
l'identificazione precoce del
PC



©2015 The Awkward Yeti



theAwkwardYeti.com



theAwkwardYeti.com

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE