

Malignus insulinoma

Tóth Miklós dr.¹ ■ Szücs Nikolette dr.¹ ■ Jakab Zsuzsa dr.¹
Doros Attila dr.² ■ Nemes Zoltán dr.³ ■ Rácz Károly dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,

²Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet, Debrecen

A szerzők 56 éves férfi kórtörténetét ismertetik, aki visszatérő epigastriális fájdalom miatt fordult orvoshoz. A klinikai vizsgálatok 4 cm átmérőjű pancreasfej-daganatot és szoliter májmetasztázist igazoltak. A sebészileg eltávolított daganat szövettani vizsgálata közepesen differenciált neuroendokrin carcinomát igazolt, a Ki-67-index közepes fokú proliferatív aktivitást jelzett. Rövid ideig tartó kemoterápia, valamint interferon- és szomatostatinanalóg-kezelés ellenére a daganatos betegség gyorsan haladt előre. Octreotid-szcintigráfia bőséges szomatostatinreceptor-expresszióra utalt, a primer és az intrahepaticus áttéti daganatokban is. Külföldi gyógyintézetben 9 hónapon belül 3 alkalommal történt ⁹⁰Y-DOTATOC kezelés (3×200 mCi), amelyek után úgynevezett kevert terápiás választ tapasztaltak. A betegség első 33 hónapjában hormonális aktivitásra utaló tünetet nem tapasztaltak. A rosszindulatú daganatos betegség kórismézését követően 34 hónappal a képalkotó vizsgálatok és a kromogranin-A-meghatározás a betegség gyors progresszióját jelezte. Gyakori és súlyos hypoglykaemiás roszullétek jelentkeztek, a széruminzulin- és C-peptid-meghatározás hyperinsulinismust igazolt. Ekkor a szomatostatinanalóg-kezelést diazoxid adásával egészítettük ki, ezt azonban fokozódó vízviesszatartás miatt fel kellett függeszteni. A hypoglykaemiát bőséges szénhidrát-tartalmú étrend és folyamatos intravénás glükózbevitellel lehetett uralni. További terápiás beavatkozásként az intrahepaticus tumor ismételt kemoembolizációs kezelésére is sor került, ez azonban csak rövid ideig tartó eredményt hozott, és a beteg elhunyt. A boncolást követő szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat megerősítette az inzulintermelő metasztatikus neuroendokrin carcinoma diagnózisát. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 398–402.

Kulcsszavak: malignus insulinoma, neuroendokrin tumor, szomatostatinanalógok, ⁹⁰Y-DOTATOC kezelés

Malignant insulinoma

Authors present the history of a 56-year-old man who was evaluated for recurrent epigastric pain. Clinical investigation revealed a 4-cm tumor in the head of the pancreas and a solitary liver metastasis. Pathological examination of the surgically excised pancreatic tumor indicated a moderately differentiated neuroendocrine carcinoma and Ki-67 labeling index revealed moderate proliferative activity. Despite short-term chemotherapy combined with interferon and somatostatin analogue administration, the metastatic disease rapidly progressed. Octreotide scintigraphy disclosed abundant expression of somatostatin receptors both on primary tumor and hepatic metastases. ⁹⁰Yttrium-DOTATOC treatment was performed in three sessions within 9 months (3×200 mCi) with a mixed therapeutic response. Endocrine symptoms were not observed during the first 33 months of the disease. 34 months after the initial diagnosis of the neoplastic disease, imaging studies and chromogranin A measurement revealed rapidly progressing disease and the patient developed frequent episodes of hypoglycemic attacks. Serum insulin and C-peptide measurements confirmed insulin oversecretion. Continuous administration of somatostatin analogue was supplemented with diazoxide, but the latter therapy was not tolerated because of severe water retention. The high dose oral carbohydrate intake was supplemented with continuous glucose infusion. As a rescue procedure, repeated liver chemoembolisation was performed, which resulted only in a short-term effect. The autopsy and the immunohistochemical investigations confirmed the diagnosis of insulin-producing, metastatic neuroendocrine carcinoma. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 398–402.

Keywords: malignant insulinoma, neuroendocrine tumor, somatostatin analogues, ⁹⁰Yttrium-DOTATOC therapy

(Beérkezett: 2011. január 24.; elfogadva: 2011. február 7.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

⁹⁰Y-DOTATOC = 90-itrium-DOTA-Tyr3-octreotiddal; CT = komputertomográfia; MRI = mágneses rezonanciavizsgálat; UH = ultrahang

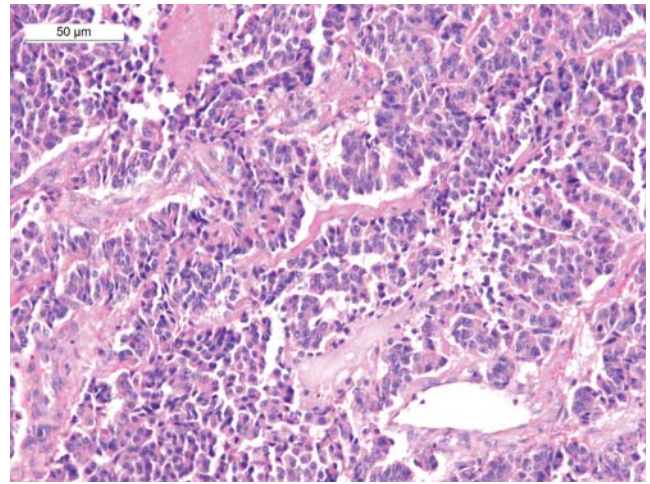
A pancreas szigetsejtjeiből kiinduló neuroendokrin tumorok jellemzően lassan növekvő, többségükben malignus daganatok. Az egyetlen kivétel az insulinoma, amely az esetek többségében benignus. Az insulinoma incidenciája 4/millió/év és mintegy 10%-a malignus [1]. A legnagyobb endokrinológiai intézetek több évtized alatt is csak 10–12 beteg adatai alapján közöltek összefoglaló tanulmányokat [2, 3].

A malignus insulinoma ellátása valódi kihívás a neuroendokrin tumoros beteget kezelő orvos számára. Esetbemutatásunkkal a malignus insulinomák kezelésére rendelkezésre álló terápiás eszköztár bemutatása mellett a neuroendokrin tumorok biológiai sokszínűségére is felkívánjuk hívni a figyelmet.

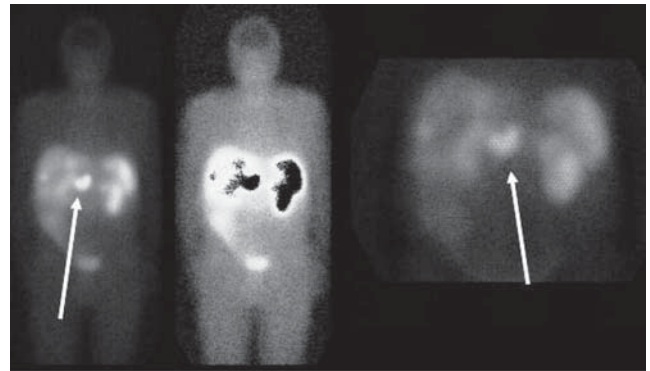
Esetismertetés

Az 56 éves, hypertóniás férfi betegnél 2004-ben hasi fájdalom miatt végzett gasztroszkópia refluxoesophagitist igazolt, fekélybetegséget kizárt. Hasi UH-, CT-, majd MRI-vizsgálat a pancreas fejében 40 mm legnagyobb átmérőjű szolid tumort, a pancreas körül 1–3 cm-es nyirokcsomókból álló konglomerátumot, a máj 6. szegmentumában 20 mm-es szolid tumort jelzett. A laboratóriumi leletekben egyetlen számottevő eltérésként thrombocytopeniát (thrombocytaszám 76 G/l) találtak, amit idiopathiás thrombocytopeniával magyaráztak. A szoliter májdaganatból CT-vezérléssel nyert biopszia szövettani vizsgálata a kromogranin-A-pozitivitás alapján neuroendokrin tumor diagnózisát eredményezte. 2005. januárban a pancreastumor eltávolításra került, ami a szövettani vizsgálat során neuroendokrin carcinomának bizonyult (1. ábra). A kromogranin-A- és szinaptofizinkimutatás pozitív volt, inzulin-immunhisztokémiai vizsgálat nem történt, a Ki-67-index 5–10% közötti volt. Hormonális aktivitásra utaló tünetek és panaszok hiányában a daganatot hormonálisan inaktívnak minősítették. Az első gyógyszeres kezelés 2 ciklus leukovorin-5-fluorouracil kezelés volt, amit a thrombocytopeniás purpura miatt nem folytattak. Ezt követően 6 hónapon át szomatosztatinanalóg (4 hetente 60 mg Somatuline Autogél) és interferon (hetente 2×4,5 ME Roferon-A) adására került sor. A képalkotó vizsgálatok a kezelést követően is a daganat növekedését igazolták.

2006 februárjától a Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztálya irányította a beteg kezelését. Szomatosztatinanalóg-kezelés mellett a beteg szérumszintje mérsékelten emelkedett volt (200,4 ng/ml; referencia: 19,4–98,1 ng/ml). Hormonális tünetek ekkor sem mutatkoztak, így specifikus hormonvizsgálat nem történt. A szoma-



1. ábra | Pancreas neuroendokrin tumor. Mirigyes-trabecularis szerkezetű daganat (fénymikroszkópos felvétel, hematoxilin-eozin festés)



2. ábra | Octreotid-szcintigráfia. In-111 Octreoscan beadása után készült felvételek. A pancreasfejében körülírt aktivitáshalmozás (fehér nyilak). Intrahepaticusan, a máj dorsalis részében (vsz. a VII. szegmentumban), valamint elől (vsz. az V. szegmentumban) intenzív aktivitásfelvétel (Dr. Dabasi Gabriella, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest)

tosztatinanalóg-kezelés felfüggesztését követően elvégzett egésztest-octreotidszcintigráfia a pancreasfejnek megfelelő régióban, valamint a máj VII. szegmentumában intenzív dúsulást jelzett (2. ábra). ¹³¹I-metajódbenzilguanidin szcintigráfia nem mutatott ki izotópdúsulást. A progresszív daganatos betegség ⁹⁰Y-DOTA-Tyr3-octreotid (⁹⁰Y-DOTATOC) kezelését javasoltuk. 2006 februárja és szeptembere között tartós szomatosztatinanalóg-kezelést alkalmaztunk.

Az első ⁹⁰Y-DOTATOC kezelésre 2006. októberben került sor. A kezelés során lizin-arginin infúzió adását követően 200 mCi ⁹⁰Y-DOTATOC-ot kapott a beteg (Universitásspital Basel, nukleáris medicina osztály, prof. Jan Müller). A poszterápiás felvételeken a tumor:háttér arány 12-20:1 volt, ami – az octreotidszcintigráfia eredményével egybehangzóan – jó daganatellenes hatás reményére adott okot. Bár a thrombocytaszám tovább csökkent (50 G/l), vérzékenység, egyéb szövdmény nem jelentkezett.



3. ábra | Mágneses rezonanciavizsgálat, frontális síkú rekonstrukció. A máj mindkét lebenyében nagyszámú, 5–35 mm-es, helyenként konfluáló szolid daganatátét (Dr. Sikula Judit, HUNIKO Kft., Nyíregyháza)

2007. januárban végezték el a második ^{90}Y -DOTATOC kezelést (200 mCi). A poszttterápiás felvételeken a korábbinál kisebb aktivitás volt mérhető, úgynevezett vegyes választ (a korábbi intrahepaticus tumorok számának, aktivitásának és méretének csökkenése mellett új intrahepaticus gócek megjelenését) vélelmezték. 2007. júniusban újabb 200 mCi aktivitású ^{90}Y -DOTATOC-ot kapott a beteg. A szérum-kromogranin-A-szint 2007. augusztusban nagyobb mint 1200 ng/ml volt. A 2007. augusztusban elvégzett máj-MR-vizsgálat 5–35 mm-es gócekból álló, igen kiterjedt intrahepaticus disszeminációt jelzett (3. ábra).

A beteg klinikánkon történő első felvételére 2007. október 12-én került sor. Folyamatos szomatostatinanalóg-kezelés ellenére ekkor már hetek óta tartó súlyos, nemritkán eszméletvesztést okozó hypoglykaemiás roszullétekről számolt be a beteg. Felvételkor transzfúziót igénylő anaemiát, enyhe thrombocytopeniát és elsősorban az obstrukciós májenzimek jelentős emelkedését találtuk (gGT: 899 U/l, ALP: 2349 U/L). Tünetekben is megnyilvánuló hypoglykaemia (vércukor: 1,6 mmol/l) alatt vett széruminzulin- (13,2 $\mu\text{E}/\text{ml}$; euglykaemiás állapotra vonatkozó referencia: 2,60–24,90 $\mu\text{E}/\text{ml}$) és C-peptid- (4,75 ng/ml, referencia: 0,8–4,2 ng/ml) szintek nem voltak szupprimáltak. Diazoxidkezelést indítottunk, ami jelentősen fokozta a már felvételkor is kifejezett folyadékretenciót, ezért a diazoxid

elhagyására kényszerültünk. Szájon át napi 220 gramm szénhidrát bevitelle mellett folyamatosan nagy adagú intravénás glükóz adására kényszerültünk. Ekkor az arteria hepaticába vezetett katéteren keresztül több ülésben szelektív kemoembolizációt (Lipiodol, Epirubicin) végeztünk (4. ábra). A kemoembolizáció mindkét esetben a parenterális glükózigény jelentős csökkenését eredményezte (5. ábra).

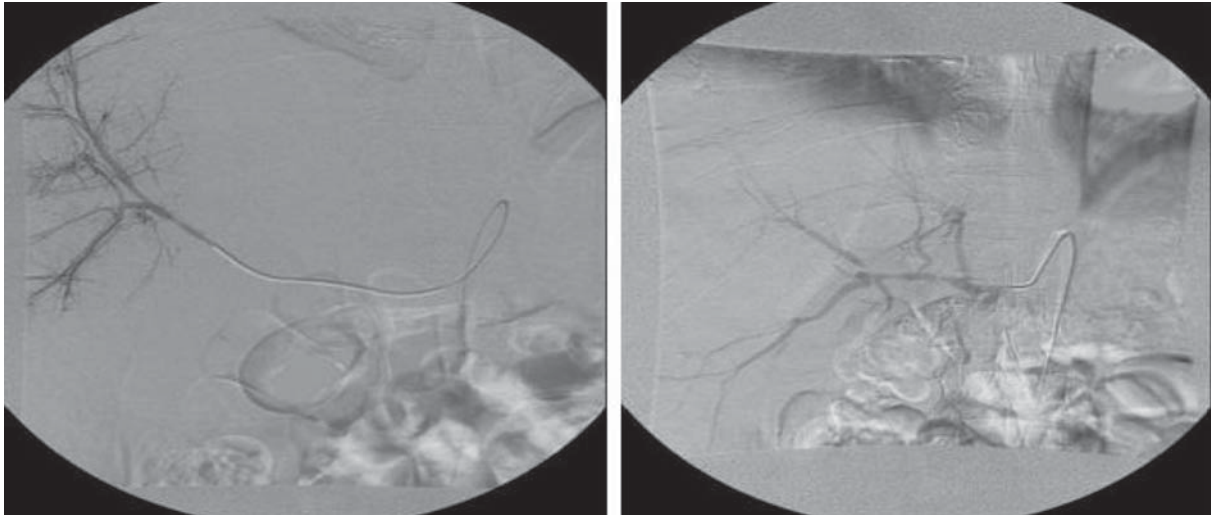
A fentebb felsorolt kezelések ellenére a folyamatos parenterális glükózbevitelt elhagyni nem tudtuk. A beteg általános állapota folyamatosan hanyatlott, az utolsó hetekben thrombocytopeniás vérzékenység (nehezen csillapítható orrvérzés) nehezítette a beteg kezelését. A beteget pneumonia miatt veszítettük el. A kórboncolás és az azt követő kórszövettani vizsgálat a pancreasban residualis daganatot, multiplex máj-, tüdő-, csont- és hasi nyirokcsomóáttétet tárt fel. Az immunhisztokémiai vizsgálat a pancreasdaganat-szövetben inzulin-, kromogranin-A- és szinaptofizinpozitivitást igazolt.

Megbeszélés

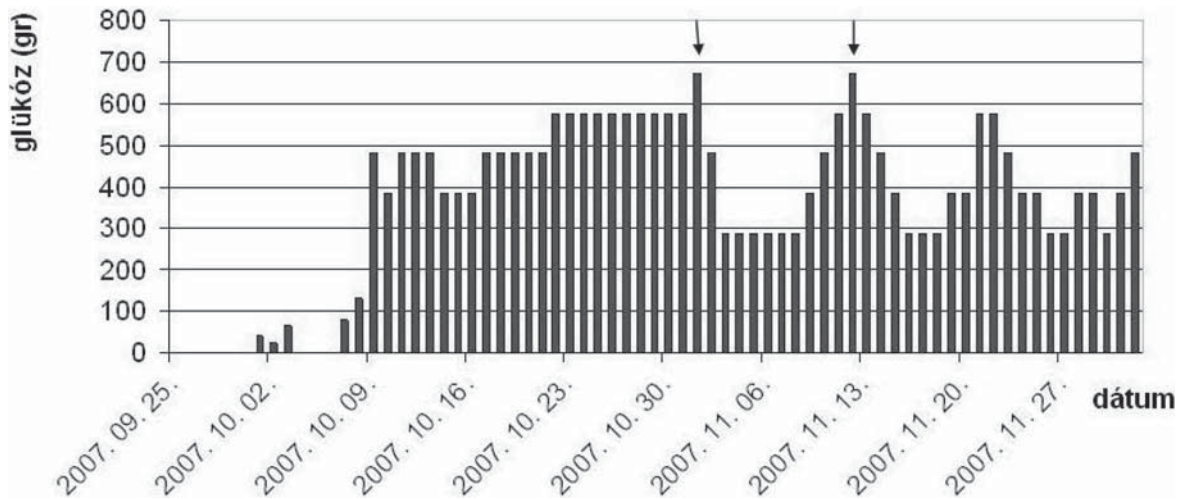
A malignus, metasztatikus insulinoma ma még nem gyógyítható betegség. A betegség kezelése során a malignus neuroendokrin tumorok kezelésében alkalmazott eljárásokat alkalmazzuk, és emellett kiemelt teendő az euglykaemia biztosítása. Az inzulintermelés csökkentésére az elsőként választandó gyógyszer a diazoxid, ami az esetek 50–60%-ában hatékony [4, 5]. A diazoxid alkalmazását nemritkán a gyógyszer mellékhatásai korlátozzák, mint azt betegünk esetében is tapasztaltuk. A pancreasból kiinduló többi hormontermelő neuroendokrin tumortól eltérően az insulinomák ritkábban expresszálnak sejtfelszíni szomatostatinreceptort, ezzel magyarázhatóan a szomatostatinanalógok csak az esetek 35–50%-ában szüntetik meg a hypoglykaemiás roszulléteket [4].

Betegünk progresszív, már a betegség felismerésekor regionális nyirokcsomó- és májáttétet adó malignus insulinomában szenvedett. A betegséggel egy időben felismert idiopathiás thrombocytopenia nagymértékben korlátozta a szisztémás daganatellenes kezelés tartós alkalmazását (kemoterápia, interferon).

A daganatsejtek felszínén expresszáldó szomatostatinreceptorok nemcsak az inzulinszekréció gátlására nyújtanak potenciális lehetőséget, hanem daganatellenes kezelés célmolekulájaként is szerepelhetnek. Egyetlen jól dokumentált esetismertetést találunk az irodalomban, ahol a metasztatikus insulinoma szomatostatinanalóg-kezelésével nemcsak teljes hormonális, hanem 1 év után teljes tumorremissziót is elértek, ami további 2 éven át (az eset publikálásáig) fennállt [6, 7]. A szomatostatinanalógok antiproliferatív hatását az első közlések óta [8, 9] számos további vizsgálat bizonyította, a neuroendokrin tumorok növekedésére gyakorolt in vivo hatásának objektív kimutatása azonban sokáig váratott magára. A 2009-ben publikált PROMID vizs-



4. ábra | Bal kép: szelektív arteriahepatica-angiográfia – kóros parenchymás telődés jeleivel. Jobb kép: artériás kemoembolizációt követően a kóros parenchymás telődés megszűnt



5. ábra | Napi parenterális glükózbevitel a beteg életének utolsó 2 hónapjában

gálat fontos előrelépés az octreotid in vivo antiproliferatív hatásának igazolásában [10]. Betegünk esetében a peptid-receptor radionuklid terápia előfeltételeként szolgáló octreotidszintigráfia igazolta, hogy a daganat bőségesen expresszál szomatosztatinreceptort. Ezt erősítette meg a ^{90}Y -DOTATOC poszterápiás felvételeken látott magas tumor/háttér arány is. A 2. és 3. kezelés során elvégzett felvételek igazolták, hogy a korábban kimutatott tumoros góccok számban és méretben is csökkentek. Ennek ellenére a tumor progresszivitása következtében új daganatgócok jelentek meg a májban. Ma még kevés a tapasztalat a malignus insulinomák peptid-receptor radioligand terápiájával kapcsolatban. Egy 2010-ben megjelent közlés szerint egy minden kezeléssel dacoló, folyamatos parenterális glükózbevitelre szoruló beteg lutécium-177-octreotát kezelést követően euglykaemiássá vált [11].

A daganatos betegség utolsó stádiumában – a gyógyszeresen nem uralható hypoglykaemia miatt – az arteria

hepatica katéterezésével több alkalommal kemoembolizációt végeztünk. A beavatkozás eredményes volt, de hatása csak rövid ideig tartott.

Esetünk egyben újabb bizonyítékként szolgál arra, hogy a neuroendokrin daganatok körlefordulása során a hormontermelő képesség változhat. A betegség felismerése után 3 éven keresztül a daganat hormonálisan inaktív volt, majd a végső stádiumban, a beteg életének utolsó 5 hónapjában az inzulin túlermelés legsúlyosabb klinikai tüneteit okozta. A neuroendokrin tumorok hormontermelésének minőségi változása ritka, de az irodalomban nem ismeretlen jelenség. Előfordul, hogy hormonálisan inaktív pancreas neuroendokrin tumor a későbbiekben insulinomaként viselkedik [12], máskor az ismert insulinoma megszűnteti az inzulintermelést [2]. Az is előfordul, hogy a sikeresen eltávolított insulinoma májbeli áttéte hormonálisan inaktív [13]. Két eset is ismert, amikor az inzulintermelés glükagontermelésbe váltott át [14, 15]. Egy közölt esetben

metasztatikus gastrinomában szenvedő, streptozotocin-terápiával tünetmentessé tett betegen insulinoma tünete alakultak ki [16]. Az is előfordul, hogy a pancreas multifokális primer daganatai közül az egyik inzulint, a másik pedig glukagont termel [17].

Irodalom

- [1] *Service, F. J., McMahon, M. M., O'Brien, P. C. és mtsai:* Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin. Proc.*, 1991, 66, 711–719.
- [2] *Hirschberg, B., Cochran, C., Skarulis, M. C. és mtsai:* Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer*, 2005, 104, 264–272.
- [3] *Bégu-Le Corroller, A., Valéro, R., Moutardier, V. és mtsai:* Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: a retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabetes Metab.*, 2008, 34, 343–348.
- [4] *Metz, D. C., Jensen, R. T.:* Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*, 2008, 135, 1469–1492.
- [5] *De Herder, W. W., Niederle, B., Scoazec, J. Y. és mtsai:* Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*, 2006, 84, 183–188.
- [6] *Romeo, S., Milione, M., Gatti, A. és mtsai:* Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogue in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. *Horm. Res.*, 2006, 65, 120–125.
- [7] *Appetecchia, M., Baldelli, R.:* Somatostatin analogues in the treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2010, 29, 19.
- [8] *Mascardo, R. N., Barton, R. W., Sherline, P.:* Somatostatin has an antiproliferative effect on concanavalin A-activated rat thymocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1984, 33, 131–138.
- [9] *Wagner, H., Hengst, K., Zierden, E. és mtsai:* Investigations of the antiproliferative effect of somatostatin in man and rats. *Metabolism*, 1978, 27, 1381–1386.
- [10] *Rinke, A., Müller, H. H., Schade-Brittinger, C. és mtsai:* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 4656–4663.
- [11] *Ong, G. S., Henley, D. E., Hurley, D. és mtsai:* Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 1001–1008.
- [12] *Sugiyama, T., Kouyama, R., Tani, Y. és mtsai:* Giant malignant insulinoma which developed from a non-functioning pancreatic tumor over a long period of time. *Intern. Med.*, 2010, 49, 1573–1579.
- [13] *Kobayashi, M., Kawa, S., Kobayashi, M. és mtsai:* Malignant insulinoma presenting a non-functioning metastatic liver tumor 14 years after resection of the primary tumor. *J. Gastroenterol.*, 1998, 33, 891–894.
- [14] *D'Arcangues, C. M., Awoke, S., Lawrence, G. D.:* Metastatic insulinoma with long survival and glucagonoma syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 233–235.
- [15] *Obneda, A., Otsuki, M., Fujiya, H. és mtsai:* A malignant insulinoma transformed into a glucagonoma syndrome. *Diabetes*, 1979, 28, 962–969.
- [16] *Bar, M., Burke, M., Isakov, A. és mtsai:* Insulinoma after streptozotocin therapy for metastatic gastrinoma: natural history or iatrogenic complication? *J. Clin. Gastroenterol.*, 1990, 12, 579–580.
- [17] *Dunn, P. J., Sheppard, M. C., Heath, D. A. és mtsai:* Recurrent insulinoma syndrome with metastatic glucagonoma. *J. Clin. Pathol.*, 1983, 36, 1076–1080.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: totmik@bel2.sote.hu)