

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V06220416

Radiofrekvensablation af insulinomer i pancreas

Cecilie Jansen¹, Peter Vilmann¹, Lene Brink¹, Mikkel Andreassen², Ulrich Knigge², Carsten Palmæs Hansen³ & Bojan Kovacevic¹

1) Kirurgisk Sektion, Afdelingen for Mave-, Tarm- og Leversygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Center for Kræft og Organsygdomme, Afdeling for Hormon- og Stofskiftesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Afdeling for Organkirurgi og transplantation, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V06220416

HOVEDBUDSKABER

- Endoskopisk UL-vejledt radiofrekvensablation (EUL-RFA) er en mulig, ny, effektiv og sikker minimalt invasiv behandlingsmetode til små insulinomer i pancreas.
- EUL-RFA kan tilbydes alle patienter med symptomgivende insulinomer som alternativ til klassisk kirurgi.
- EUL-RFA af insulinomer i pancreas bør protokolliseres og centraliseres til centre med den nødvendige ekspertise pga. den lave incidens.

Neuroendokrine neoplasmer (NEN) i pancreas er sjældne og udgør 1-2% af pancreastumorerne i Danmark [1-3]. En neuroendokrin tumor består af endokrine celler, der producerer regulatoriske stoffer. NEN i pancreas inddeles i aktivt hormonproducerende (funktionelle tumorer, ca. 25%) og i ikkehormonproducerende tumorer (ikkefunktionelle, ca. 75%) [4]. De funktionelle tumorer opkaldes efter det hormon, de producerer. I pancreas opstår NEN i de langerhanske øer og kan give væsentlige symptomer med nedsat livskvalitet hos patienten til følge alt efter type, størrelse og placering i kirtlen.

Insulinomer udgår fra betacellerne i de langerhanske øer, og sammen med gastrinomer udgør de hovedparten af de hormonproducerende NEN i pancreas med 10-15% hver. De resterende fungerende NEN, bl.a. vasoaktive intestinale peptider, glukagonomer og somatostatinomer, udgør samlet få procent [1, 4]. Insulinomer er overvejende små tumorer, hvoraf hovedparten måler < 20 mm, og ca. 90% er benigne og solitære. Patienter med insulinomer har en tiårsoverlevelse på > 90% [1, 5]. Tumorerne opstår overvejende sporadisk, men kan i 5-10% af tilfældene associeres til multipel endokrin neoplasie type 1-syndrom [1, 5]. Insulinomer kan give svære hypoglykæmiske anfald og hyperinsulinæmi ved faste, hvilket viser sig i form af synsforstyrrelser, konfusion, amnesi, bevidsthedsforstyrrelser, abnorm adfærd, svedtendens, sult, tremor, hjertebanken og angstforfølelse. Disse symptomer ses også ved en lang række andre sygdomme, hvorfor insulinomer typisk er svære at diagnosticere og ofte medfører et langt udredningsforløb [5].

Hos operable patienter er behandlingen i dag primært kirurgisk med enten åben eller laparoskopisk tilgang og med enten enukleation eller resektion af hele eller dele af kirtlen. De fleste insulinomer er beliggende i corpus og cauda pancreatis og bliver typisk behandlet med distal pancreasresektion. Hvis tumor er beliggende i caput pancreatis, har en pankreatikoduodenektomi a.m. Whipple været standardbehandlingen, hvis tumoren ikke kan enukleres pga. for tæt beliggenhed til ductus pancreaticus major. Ved alle kirurgiske indgreb for insulinomer i

pancreas er der en betydelig risiko for fistler, der ses hos mere end 10% af patienterne. Denne behandling er forbundet med høj morbiditet og en lang rekonvalescensperiode [5, 6].

Endoskopisk UL-vejledt alkoholablation (EUL-EA) har tidligere været brugt til behandling af cykliske processer i pancreas, men været associeret med en højere risiko for pankreatitis end radiofrekvensablation (RFA). I et nyt systematisk review beskrives behandlingen med EUL-EA af insulinomer i pancreas som en sikker metode [7].

EUL-RFA er et helt nyt og minimalt invasivt behandlingsalternativ til kirurgi hos patienter med mindre neuroendokrine tumorer i pancreas, herunder insulinomer. Med EUL-RFA kan man lokalisere isolerede forandringer ned til 2 mm diameter i pancreas [6]. Formålet med denne artikel er ved litteraturgennemgang at gøre opmærksom på metoden samt meddele de første erfaringer med EUL-RFA af insulinomer i Danmark.

DIAGNOSTIK AF INSULINOMER I PANCREAS

Insulinomer diagnosticeres ved fremprovokation af hypoglykæmiske tilfælde med samtidig hyperinsulinæmi under superviseret fastetest i op til 72 t. Biokemisk ses lavt niveau af S-blodglukose samt forhøjede niveauer af S-insulin, proinsulin og C-peptid. Dette sammenholdes med relevant billeddiagnostik og biopsi til histologibestemmelse til bekræftelse af diagnosen samt lokalisering af tumoren [5]. Af de noninvasive billeddiagnostiske metoder har magnetisk resonans den højeste sensitivitet, men EUL synes dog at være bedre egnet til identifikation af små insulinomer. Derudover kan tumorerne også ofte påvises ved PET-CT med radioaktivt gallium bundet til en somatostatinanalog (⁶⁸Ga-dotatate-PET-CT og Ga-dotatoc PET-CT), da 50-75% af alle neuroendokrine tumorer har somatostatin 2-receptorer og dermed er synlige på PET. Alternativt kan man benytte ⁶⁸Ga-dota-exendin PET-CT, der udnytter, at insulinomer ofte udtrykker glukagonlignende peptid 1. Denne procedure udføres dog kun få steder i verden og ikke i Danmark. Insulinomer kan dog stadigvæk være svære at visualisere, da de ofte er meget små (5-10 mm i diameter).

Ved mistanke om NEN i pancreas foretages der endoskopisk UL-vejledt finnålsbiopsi (EUL-FNB) for at fastslå diagnosen og bestemme Ki-67-indekset. Ki-67 er et kerneprotein, som er associeret med cellulær proliferation. NEN inddeles i grad 1 (lavt Ki-67; < 3%), grad 2 (mellem Ki-67; 3-20%), grad 3 (højt Ki-67; > 20%) og grad 4, som tilhører gruppen for de neuroendokrine karcinomer (NEC G3), alt efter hvor hurtigt tumorcellerne deler sig, hvilket giver vigtig information om malignitetsrisikoen og det forventede sygdomsforløb [1]. Langt hovedparten af insulinomerne har Ki-67 på < 10%.

ENDOSKOPISK UL-VEJLEDT RADIOFREKVENSABLATION AF INSULINOMER I PRAKSIS

EUL-RFA i pancreas er først beskrevet i 2016 som et minimalt invasivt alternativ til klassisk kirurgi hos få udvalgte højmorbid patienter, men indikationerne er siden udvidet til også at omfatte benigne symptomgivende tumorer hos ellers operable patienter [8].

Metoden består af induktion af lokal vævsnekrose ved at lede højfrekvent strøm gennem en vandafkølet nål, hvilket medfører opvarmning af vævet til ca. 85 °C. Proceduren foregår i enten dyb sedation eller generel anæstesi. Til EUL-RFA benyttes en dedikeret 19 G-nål, som indføres EUL-vejledt via ventriklen eller duodenum ind i læsionen (**Figur 1**).

FIGUR 1 Ablationsnålen, der bruges til endoskopisk UL-vejledt radiofrekvensablation af insulinomer.



Selve ablationen foregår fra den yderste del af nålespidsen, mens den resterende del af nålen er isoleret. Ved at benytte Dopplerfunktionen identificeres de vaskulære strukturer, således at risikoen for accidentiel karlæsion minimeres. Nålen føres derefter under direkte visualisering ind i insulinomet, hvorefter der sendes 30-50 W radiofrekvent strøm igennem ablationsnålen. Dette foretages i cykler af 1-5 gange af maks. 10 s varighed, til vævsimpedansen har nået 100 ohm, eller indtil der ses synlig effekt på UL-billedet ved fremkomst af små hyperekkoiske forandringer («bobler») langs nålen. Ablationsnålen er tilkoblet et kølingssystem, som giver cirkulerende køling med kold saltvandsopløsning, som dermed sikrer, at der ikke sker overophedning af det omkringliggende væv [9-11]. Hermed opnås en minimalt invasiv, præcis og sikker behandling af tumoren, samtidig med at man undgår at beskadige nærliggende væv og andre vigtige strukturer under ablationen [9].

For at forebygge mulig post-RFA-pankreatitis gives der peroperativt NSAID (f.eks. supp. 100 mg diclofenac). Postoperativt er patienten indlagt et døgn til observation for eventuelle komplikationer, herunder akut pankreatitis, hypoglykæmi og mavesmerter, hvilket i litteraturen er beskrevet som nogle af de få mulige bivirkninger i forbindelse med proceduren [9]. Succeskriteriet for behandling af insulinomer er, at patienten postoperativt ikke længere oplever symptomer associeret til insulinomet, herunder daglige invaliderende hypoglykæmiske anfald. I tilfælde af ikkekomplet ablation kan proceduren gentages 1-2 gange. Kontrolforløbet efter vellykket procedure består af tæt endokrinologisk kontrol mhp. sikring af euglykæmi og af opfølgende EUL-skanning med ekkokontrast tre måneder postoperativt, hvor ablationsstedet undersøges for restperfusion.

INTERNATIONALE ERFARINGER

De internationale erfaringer med EUL-RFA af insulinomer er sparsomme, og evidensen udgøres af ganske få

retrospektive caseserier, hvor der er risiko for publikationsbias, hvor negative resultater eller erfaringer med alvorlige komplikationer ikke publiceres (Tabel 1). Data fra tilgængelige studier (Tabel 1) viser, at morbiditeten og mortaliteten ved proceduren er lav. Samtidig er EUL-RFA forbundet med en høj teknisk og klinisk succes med effektiv symptomlindring i form af euglykæmi umiddelbart efter en enkelt procedure. Der er ikke beskrevet hverken endo- eller eksokrin pancreasinsufficiens efter behandlingen. Generelt er bivirkningsprofilen god, og den hyppigste komplikation ved proceduren er mild pankreatitis, som forekom hos 10%. Desuden beskrives lette øvre abdominalsmerter og feber hos 7% samt moderate abdominalsmerter hos 3,5%. Procedurerelateret blødning ses sjældent og opdages peroperativt, men behandles i langt de fleste tilfælde konservativt. Disse komplikationer beskrives alle som milde og/eller moderate, fraset et enkelt tilfælde af større retrogastrisk ansamling og død hos en ældre og svækket patient. Vedrørende klinisk respons har man hos langt hovedparten af patienterne opnået euglykæmi efter en enkelt behandling med EUL-RFA fraset hos *Waung et al* [12], hvor euglykæmi først blev opnået efter tredje behandling med EUL-RFA hos en enkelt patient. Den gennemsnitlige postoperative indlæggelsestid var ca. to døgn.

TABEL 1 Oversigt over internationale retrospektive casestudier der har benyttet endoskopisk UL-vejledt radiofrekvensablation som behandling til insulinomer.

Reference	Patienter, n	NEN-størrelse, gennemsnit (spændvidde), mm	Effektivitet, %	Alvorlige komplikationer	Opfølgningstidspunkt, mdr.
<i>Lakhtakia et al</i> , 2016 [11]	3	16,7 (14-22)	100	-	11,7
<i>Waung et al</i> , 2016 [12]	1	18,0	100	-	10,0
<i>Bas-Cutrina et al</i> , 2017 [13]	1	10,0	100	-	10,0
<i>Choi et al</i> , 2018 [14]	1	12,0	100	-	13,0
<i>de Mussy et al</i> , 2018 [15]	1	12,0	100	-	2,0
<i>Oleinikov et al</i> , 2019 [16]	7	14,8 (12-19)	100	-	9,7
<i>de Nucci et al</i> , 2020 [17]	5	12,8 (9-16)	100	-	12,0
<i>Furnica et al</i> , 2020 [18]	4	12,0 (6,5-22)	100	-	22,0
<i>Marx et al</i> , 2022 [9]	7	13,4 (8-20)	100	1 patient med stor retrogastrisk ansamling	21,0

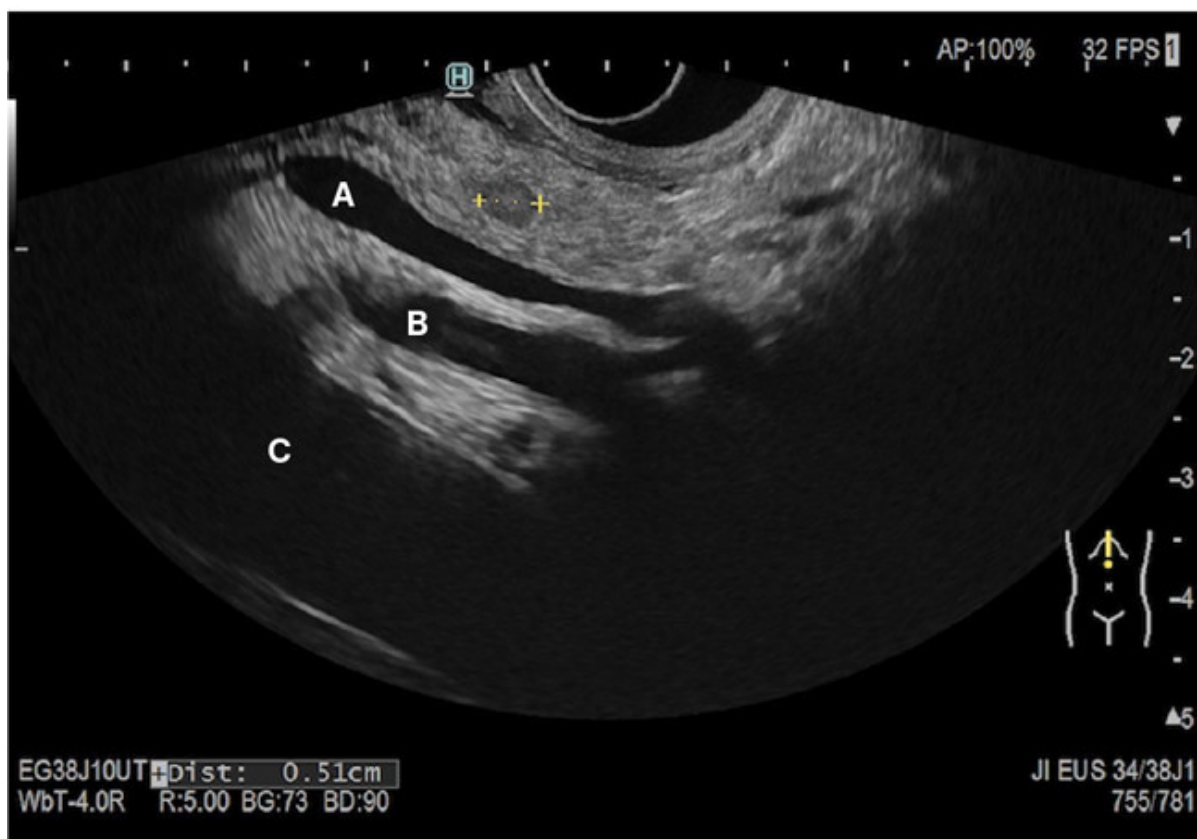
NEN = neuroendokrin neoplasme.

ERFARINGER FRA DANMARK

På Herlev og Gentofte Hospital blev de fire første patienter, to kvinder og to mænd i alderen 31-68 år, behandlet med EUL-RFA i foråret 2022. Patienterne var henvist fra Rigshospitalet. De fire patienters primære symptom var hypoglykæmi. Alle patienter fik forud for proceduren foretaget EUL-FNB mhp. histologisk verificering og bestemmelse af Ki-67-indeks, der i alle fire tilfælde viste et G1-insulinom i pancreas. Ved EUL-skanning med ekkokontrastundersøgelse påviste man i alle fire tilfælde en hypervaskulær tumor på 9-18 mm i diameter, hvilket var foreneligt med diagnosen NEN. Herefter blev der udført EUL-RFA som beskrevet ovenfor, hvor der blev lavet 3-4 ablationscykler a 50 W. Proceduren forløb i alle tilfælde ukompliceret, og patienterne blev udskrevet dagen efter med euglykæmi og i fuldstændigt velbefindende. Ved en efterfølgende kontrol i form af EUL-skanning tre måneder postoperativt blev der i alle tilfælde påvist en ekkofattig proces, som nu var reduceret i størrelse til 5-10

mm, hvilket var foreneligt med arvæv. Der var intet aktivt tumorvæv (Figur 2). I efterforløbet sås umiddelbar effekt på blodsukkerværdierne, som siden procedurerne har ligget på 5-6 mmol/l.

FIGUR 2 Endoskopisk UL-vejledt skanning af læsion i collum pancreatis efter ablation viser det resterende arvæv.



A: v. mesenterica superior; B: a. mesenterica superior;
C: aorta abdominalis.

DISKUSSION

På trods af den sparsomme evidens synes EUL-RFA at være en lovende minimalt invasiv behandlingsmetode, som er både skånsom og sikker til behandling af benigne insulinomer og dermed et godt alternativ til klassisk kirurgi. På sigt vil denne type behandling formentligt også kunne benyttes til behandling af andre solide symptomgivende NEN i pancreas og evt. også nonbenigne små tumorer som et alternativ til klassisk kirurgi hos patienter, som ikke er operationskandidater, som tillæg til den onkologiske behandling. Internationalt er der allerede publiceret enkelte studier, der beskriver EUL-RFA-behandling af andre NEN i pancreas.

EUL-RFA er en ny procedure, og der mangler derfor langtidsresultater for behandlingen, da patienterne indtil videre i gennemsnit kun er blevet fulgt i et år efter endt behandling. Desuden er proceduren i øjeblikket kun anbefalet til små tumorer (op til ca. 2 cm i diameter), da man ved større tumorer ikke med sikkerhed kan opnå effektiv og total ablation. Der kræves større erfaring med denne patientkategori inden en endelig konklusion.

Indlæggelsestiden er kort, men set i lyset af at komplikationerne er få og oftest milde, vil proceduren i fremtiden formentlig kunne tilbydes ambulant efter grundig information af patienterne.

Incidensen af insulinomer i Danmark er lav og ligger på 1-2 pr. million årligt, hvilket svarer til ca. ti nye tilfælde om året [1, 4]. I lyset af dette samt at der kræves stor erfaring med EUL, herunder interventionel EUL, bør behandlingen derfor centraliseres og desuden ligge et sted med en tværfaglig tilgang, hvor endokrinologer, pancreaskirurger, onkologer og avancerede endoskopører er samlet om behandling af patienterne. De få resultater, der er beskrevet internationalt, tyder – sammenholdt med vores præliminære erfaringer – på, at EUL-RFA er en ny, sikker og lovende minimalt invasiv metode til behandling af insulinomer i pancreas og et godt alternativ til større kirurgi. Det er ønskværdigt, at der indhentes større erfaring med metoden bl.a. med længere opfølgning samt større prospektive studier, men det er i lyset af den traditionelt kirurgiske bivirkningsprofil svært at finde argumenter for en randomiseret undersøgelse.

Korrespondance *Cecilie Jansen*. E-mail: cecilie.jansen.01@regionh.dk

Antaget 14. september 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. november 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V06220416

SUMMARY

Radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas

Cecilie Jansen, Peter Vilmann, Lene Brink, Mikkel Andreassen, Ulrich Knigge, Carsten Palnæs Hansen & Bojan Kovacevic

Ugeskr Læger 2022;184:V06220416

Insulinomas are rare neoplasms which may cause significant symptoms and substantially reduce quality of life. In operable patients, the current treatment is primarily surgery with either enucleation or resection of all or parts of the gland. This treatment is associated with high morbidity and long convalescence. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation is a new and minimally invasive treatment for patients with insulinomas. The purpose of this review is to draw attention to the method and to communicate our preliminary experience with this procedure in Denmark.

REFERENCER

1. Kræftens Bekæmpelse. Symptomer på NET i bugspytkirtlen. <https://www.cancer.dk/neuroendokrine-tumorer-net/net-specifikke-organer/bugspytkirtel-neuroendokrin-tumor/net-bugspytkirtel-symptomer/> (8. nov 2021)
2. Janson ET, Knigge U, Dam G et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol.* 2021;60(7):931-941.
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-71.
4. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/ovrigt-sygdomme/insulinom/> (15. dec 2021).
5. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of

insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-86.

6. Imperatore N, de Nucci G, Mandelli ED et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endosc Int Open*. 2020;8(12):E1759-E1764.
7. El Sayed G, Frim L, Franklin J et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol and radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas: a systematic literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211042171.
8. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S et al. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointestinal Endosc*. 2016;83(2):440-3.
9. Marx M, Trosic-Ivanisevic T, Caillol F et al. EUS-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: experience in 2 tertiary centers. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(6):1256-1263.
10. Jonica ER, Wagh MS. Endoscopic treatment of symptomatic insulinoma with a new EUS-guided radiofrequency ablation device. *VideoGIE*. 2020;5(10):483-485.
11. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2016;83(1):234-9.
12. Waung JA, Todd JF, Keane MG, Pereira SP. Successful management of a sporadic pancreatic insulinoma by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Endoscopy* 2016;48 Suppl 1:E144-5..
13. Bas-Cutrina F, Domingo Bargalló, Gornals JB. small pancreatic insulinoma: successful endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation in a single session using a 22-G fine needle. *Dig Endosc*. 2017;59(5):636-638.
14. Choi J-H, Seo D-W, Song TJ et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of benign solid pancreatic tumors. *Endoscopy*. 2018;50(11):1099-1104.
15. de Mussy PG, Lamine F, Godat S et al. A case of benign insulinoma successfully treated with endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation. *20th European Congress of Endocrinology*. 2018;56:110.
16. Oleinikov K, Dancour A, Epshtein J et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: a new therapeutic approach for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2637-2647.
17. de Nucci G, Imperatore N, Mandelli ED et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a case series. *Endosc Int Open*. 2020;8(12):E1754-D1758.
18. Furnica RM DP, Maiter D, Vandeleene B, Borbath I. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: an effective and safe alternative for the treatment of benign insulinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(6):567-571.