

Insulinoma pancreatico occulto: chirurgia radio-guidata con 111 In-octreotide.



Ann. Ital. Chir., LXXI, 1, 2000

Case report e revisione della letteratura in tema di diagnosi pre ed intraoperatoria

G. Ressetta, O. Geatti*, B. Pozzetto,
M. Sustersich, M. Povolato*, G. Ferretti*,
A. Leggeri

Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
Università degli Studi di Trieste
Direttore: Prof. A. Leggeri

*Servizio di Medicina Nucleare - Azienda Ospedali Riuniti -
Trieste

Introduzione

L'insulinoma è un tumore del pancreas endocrino secernente insulina, in genere benigno, singolo e di piccole dimensioni.

Il quadro clinico con cui più caratteristicamente si presenta è composto da episodi ricorrenti di neuro-ipoglicemia con sudorazione intensa, vertigini, palpitazioni, perdita di coscienza (32).

Poichè l'ablazione chirurgica ne rappresenta il trattamento elettivo ed al contempo radicale, si comprende come siano di fondamentale importanza una diagnosi tempestiva e l'esatta localizzazione preoperatoria del tumore.

Se il riscontro clinico e biochimico d'iperinsulinismo sono relativamente semplici, così non si può dire della diagnostica topografica, che risulta piuttosto difficile, non solo per le spesso esigue dimensioni della neoplasia al momento della diagnosi, ma anche perchè non esiste attualmente a questo livello alcuna metodica strumentale e per immagini sufficientemente sensibile.

Arteriografia selettiva con o senza cateterismo venoso selettivo, ecografia pre ed intraoperatoria, tomocontrastografia (T.C.) e più recentemente risonanza magnetica (R.M.) ed eco-endoscopia, non hanno fornito, anche se associati, i risultati sperati, sì che ancora nel 10-20% dei casi il tumore è diagnosticato ma non localizzato.

Del tutto recentemente risultati confortanti, nella diagnosi di sede dei tumori neuroendocrini, sono stati con-

Abstract

OCCULT PANCREATIC INSULINOMA: 111 IN-OCTREOTIDE RADIOGUIDED SURGERY. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE ON PRE AND INTRAOPERATIVE DIAGNOSIS.

Introduction: pancreatic insulinoma is a small, rare neoplasm; its radical therapy is surgical enucleation or resection. Although clinical diagnosis is simple, instrumental and radiological localization is still difficult (occult insulinoma: 10-20%).

Material and methods: the authors present the case of a 71-year-old patient suffering from relapsing vertigo syndrome, derangement and transient hypothyria after strong physical activity. ECG, encephalic and abdominal C.T., eco-color-Doppler of epiaortic vessels failed to identify any pathological features. Laboratory tests only revealed that basal glycemia was always lower than normal. Insulinoma was strongly suspected following the outcome of dosages of insulina and C-peptide in the serum and was confirmed after a supervised fast test (72 h). Once the biochemical diagnosis had been reached an abdominal eco, C.T., a selective and superselective angiography and ecoendoscopy were carried out to locate the tumor site but results were negative. Only somatostatin-receptor-scintigraphy with 111 In-octreotide detected a catchment area (diameter: 3 cm) to the right of the hypochondrium, anterior to the kidney and caudal to the left hepatic lobe.

Results: during laparotomy a hand-held gamma detecting probe (C-Trak) was used to detect in situ tumour binding of the radiolabelled octreotide and a neoplasm was identified and enucleated from the pancreatic head (diameter: 7 mm), undistinguishable from the surrounding parenchyma. Postoperative signal checks of the surgical field and of the neoplasm revealed, in the first, the absence of captation and, in the second, maximal captation. Histological findings confirmed the nature of the neoplasm: an insulinoma with a ring pattern. Two years after surgery the patient is in good health, with no signs of relapse.

Conclusions: radioguided surgery with labelled octreotide makes it possible to pinpoint small insulinomas, locate occult neoplasm, verify the completeness of surgical excision in the field and in the surgical piece, by comparing the different captation of labelled octreotide and check neoplasm multicentricity and any metastases.

Key words: pancreatic insulinoma, radioguided surgery.

seguiti mediante scintigrafia preoperatoria con analoghi marcati della somatostatina (111 In-octreotide), tecnica che sfrutta l'elevata affinità per tale composto dei numerosi recettori caratteristici degli insulinomi (12, 13, 14, 15, 16, 17, 23, 26).

In questo "case report" si descrivono i risultati ottenuti mediante un nuovo approccio diagnostico scintigrafico in un paziente con insulinoma della testa del pancreas, utilizzando intraoperatoriamente, previa somministrazione di 111 In-octreotide, una sonda manuale radiogui data.

Materiali e Metodi

A) Caso Clinico

C.S. maschio di razza bianca, di anni 71, accusa da circa un anno episodi di lipotimia transitoria, preceduta da intensa sintomatologia vertiginosa e confusionale, che si verificano durante o al termine di un'intensa attività fisica.

Su indicazione medica effettua un E.E.G., una T.C. encefalica, una T.C. addominale, un eco-color-Doppler dei vasi epiaortici ed una visita vestibolare, esami che risultano del tutto negativi, così come gli ematochimici, eccettuata la glicemia che è inferiore alla norma: 56 mg/dl (valori di riferimento: 65-110 mg/dl).

Un test da carico di glucosio fornisce rilievi normali sia per ciò che concerne le glicemie che la concentrazione ematica dell'insulina.

Ospedalizzato, il sospetto diagnostico di insulinoma pancreatico viene avvalorato dal test del digiuno protratto che risulta nettamente positivo: perdita di coscienza con valori glicemici di 32 mg/dl ed insulinemici di 20,8 e 24 mcr I.U./ml (2-25 mcr I.U./ml).

Il C peptide è di 3,4 ng/ml, entro il range di normalità quindi (0,4-4 ng/ml), ma decisamente orientato verso il suo limite superiore.

Si tenta a questo punto di localizzare la neoplasia, eseguendo, malgrado la precedente negatività, un'ulteriore T.C. addominale e successivamente un'ecografia epato-spleno-pancreatica, il cui esito è però negativo per lesioni focali.

Anche l'angiografia selettiva del tronco celiaco e delle arterie splenica, mesenterica superiore e renale destra non dimostrano accumulo patologico di mezzo di contrasto in ambito addominale.

L'eco-esofagogastroduodenoscopia non evidenzia lesioni a carico del pancreas.

Solamente eseguendo una scintigrafia con 111 In-octreotide si ottengono i primi risultati:

– "con le immagini planari e meglio con l'assunzione SPECT, a 20 e 44 ore dall'iniezione, i rilievi scintigrafici delle regioni addominali, rilevano un'area rotondeggiante del diametro di 3 cm, che concentra in modo

significativo l'indicatore radioattivo a livello dell'ipocordio destro, 5-6 cm anteriormente e medialmente al rene di destra, 7-8 cm caudalmente al margine inferiore del lobo epatico sinistro, in sede paramediana, all'altezza della pelvi renale omolaterale".

Nel sospetto di una sindrome poliendocrina si eseguono anche un'ecografia del collo ed una scintigrafia tiroidea, che evidenziano entrambe un nodulo ipoecogeno e rispettivamente ipocaptante del terzo caudale del lobo tiroideo sinistro, del diametro di 1 cm, asintomatico, compatibile con la diagnosi di adenoma colloidale.

Vengono testati, risultando nella norma, il PTH intatto: 56 pg/ml (11-64 pg/ml) e la gastrina: 55,4 pg/ml (0-115 pg/ml).

B) Note Tecniche

L'identificazione scintigrafica preoperatoria della neoplasia pancreatico è stata effettuata ad uno e due giorni dall'iniezione endovenosa di 111 MBq di In-octreotide (Byk Gulden), assumendo, a livello addominale, immagini planari (anteriori e posteriori) e tomografiche su 360°, mediante gamma camera rettangolare a grande campo, munita di collimatore per medie energie (Sophia, D.S.X.).

Il giorno successivo all'ultima identificazione, il paziente è stato operato e la cavità addominale esplorata con una sonda per localizzazione radio-guidata, costituita da un cristallo di ioduro di sodio e da un fotomoltiplicatore (C-Trak, Care Wise Medical Products Corporation, Morgan Hill, California, distribuito in Italia da Amersham-Sorin, Saluggia (Vercelli).

L'apparecchio C-Trak è dotato di un ratemeter che emette un segnale sonoro, le cui variazioni di intensità si correlano, in tempo reale, alla quantità di radioattività rilevata (l'attenzione del chirurgo pertanto non viene distolta dal campo operatorio).

Esso è fornito inoltre di un display analogico e digitale sul quale è possibile "leggere" il numero di fotoni misurati nel punto esaminato, il che permette di verificare, anche dal punto di vista statistico, la significatività di quell'informazione, nei confronti delle rilevazioni effettuate in altri distretti.

Predisposta una finestra del 30% sul picco di 172 keV del 111 In, si è utilizzato, dapprima un collimatore grandangolare per localizzare grossolanamente l'area di interesse specifico e successivamente uno estremamente focalizzato, per identificare con precisione la zona di massima concentrazione del radiofarmaco, il che ha permesso l'ablazione mirata della neoplasia.

Risultati

Con la scintigrafia si è potuto identificare, già nelle immagini planari, una piccola area rotondeggiante di

accumulo del radiofarmaco a livello dell'ipocondrio destro, in sede paramediana.

La ricostruzione delle acquisizioni tomografiche, nelle sezioni trasverse, sagittali e coronali, ha permesso una migliore localizzazione della lesione, rispetto alle strutture circostanti, non potendosi tuttavia definire con precisione la sede anatomica.

Alla laparotomia mediana il pancreas appariva di dimensioni aumentate a livello della testa e del corpo. La consistenza era parimenti aumentata, mentre la superficie era disomogenea per la presenza di nodularità multiple, di dimensioni variabili da pochi millimetri al centimetro. Nell'impossibilità di riconoscere il tumore, per evitare una resezione "alla cieca", si procedeva ad esplorazione del parenchima mediante sonda C-Trak, che, a livello della testa pancreatica, rilevava con estrema accuratezza un'area di circa 1-1,5 cm, nella quale massima era la concentrazione recettoriale del radiofarmaco.

In questa sede i valori del segnale rilevati erano significativamente molto elevati, tali da confermare la reale localizzazione della lesione (indice di confidenza: > 95%). Eseguita l'ablazione mirata del nodulo sospetto, elettivamente enucleato dal restante parenchima pancreatico, senza sacrificio di ulteriore tessuto apparentemente sano, i valori delle nuove misurazioni del segnale, singolarmente effettuate sul pancreas residuo e su quanto rimosso, confermavano, per negatività nella prima sede e positività nella seconda, la correttezza della precedente determinazione.

I valori glicemici testati intraoperatoriamente dopo l'enucleazione non hanno mostrato significative variazioni rispetto al range di normalità.

L'insulinemia postoperatoria è scesa, ad una settimana dall'intervento, a valori di 8,8 mcr I.U./ml (2-25 mcr I.U./ml).

Il decorso postoperatorio è stato del tutto regolare e privo di complicanze.

Discussione

Mediamente l'80-90% dei tumori pancreatici endocrini è rappresentato dall'insulinoma; la prevalenza è di circa 1 ogni 100.000 abitanti.

Tale rarità, associata alla non specifica natura dei sintomi, ha determinato spesso un ritardo nella diagnosi, che comunque in questi ultimi anni si è progressivamente ridotto, per l'acquisizione di sempre maggiori conoscenze nel campo della fisiopatologia di queste neoplasie ed il miglioramento delle metodiche diagnostiche.

Il trattamento di scelta è quello chirurgico, di ablazione totale, la cui percentuale di successo è del 90%, con una morbilità media del 3-8%; i risultati sono strettamente correlati alla precisione della localizzazione preoperatoria (22, 25, 26).

Il problema infatti non è rappresentato dalla diagnosi di malattia, che si ottiene facilmente su base clinica (dosag-

gio radioimmunologico di insulina, proinsulina, C peptide sierici, test del digiuno protratto), bensì dalla difficoltà di identificare sia pre che intraoperatoriamente l'esatta sede del tumore.

Nessuna metodica radiologica o strumentale infatti è in grado di fornire una sensibilità ottimale ed in Letteratura viene riportata una variabilità assai ampia per ognuna di esse.

Questo si verifica principalmente perchè l'insulinoma al momento della diagnosi ha un diametro inferiore a 2 cm nell'80% dei casi e nel 30-40% inferiore ad 1 cm, nel 10-12% può essere multicentrico, nel 4-6% può configurarsi nell'ambito di una M.E.N. 1.

Un'accurata localizzazione preoperatoria è d'altra parte fondamentale per la strategia operativa, perchè riduce il numero delle biopsie esplorative e razionalizza il trauma chirurgico.

Il 10-20% degli insulinomi non è però identificabile nemmeno alla laparotomia ed è responsabile di quelle resezioni "alla cieca" più o meno estese, le cui probabilità di successo, proporzionali alla quantità di pancreas resecato, non sono comunque superiori al 30% dei casi. L'ecografia e la T.C. forniscono risultati nel complesso deludenti, specie nei tumori di piccole dimensioni, con una sensibilità media del 30-79% (9, 10, 33) e del 17-68% rispettivamente (4, 7, 9, 10, 18, 21, 33), anche se del tutto recentemente la T.C. spirale sembra consentire risultati migliori (27).

Artefatti da movimento, elevato spessore delle scansioni, effetto di volume parziale e scarsa vascolarizzazione del tumore nella T.C., obesità ed effetto di "mascheramento" da parte di anse intestinali nell'ecografia, sono le principali cause d'insuccesso.

C'è da rilevare comunque, come quest'ultima rappresenti un'alternativa non invasiva, più facilmente ripetibile e meno costosa rispetto alla T.C., anche se i risultati dipendono in gran parte dall'operatore.

L'esperienza con la R.M. è ancora piuttosto limitata. Possiede il vantaggio della non invasività ed è in grado di fornire immagini di buona qualità per l'elevata risoluzione di contrasto.

I lavori recentemente pubblicati, pur con qualche eccezione (20, 33), non riportano risultati significativamente diversi rispetto a quelli ottenibili con l'ecografia e la T.C., anche se alcuni Autori, associandola all'ecografia, hanno ottenuto la diagnosi nel 95% dei casi (33).

Lo scarso potere di risoluzione (cattiva delimitazione del pancreas per scarsità del tessuto adiposo retroperitoneale) e gli artefatti da movimento ne costituiscono i principali limiti (8).

Anche il cateterismo venoso portale transepatico possiede secondo alcuni Autori una buona sensibilità: 55-90% (2, 4, 6, 9, 21, 24, 25, 29).

La metodica, che si basa sulla misurazione dei livelli di insulina in campioni di sangue venoso, ottenuto mediante cateterismo splenico, mesenterico, pancreatico-duode-

nale e portale, oltre ad essere una metodica invasiva, è anche costosa, traumatizzante e gravata da una certa morbilità (28); inoltre non localizza il tumore, ma indica solamente l'area pancreatica da cui deriva l'eccesso insulinico e quindi la parte da ispezionare manualmente e su cui eseguire l'ecografia intraoperatoria (4, 6, 9, 18, 21, 24, 31).

Per tali ragioni molti Autori ricorrono ad essa solo dopo il fallimento di altre metodiche diagnostiche meno invasive o dell'intervento chirurgico (3, 4, 18).

L'arteriografia, vista la scarsa sensibilità (30-61%), è stata quasi ovunque sostituita dalle metodiche non invasive; mantiene ancora un ruolo complementare nella definizione di lesioni dubbie e rimane insostituibile nello studio dell'anatomia vascolare dell'area pancreatica (24). Il cateterismo superselettivo spesso difficoltoso (anomalie vasali), la scarsa vascolarizzazione neoplastica, l'insufficiente collaborazione del paziente, rappresentano le principali cause d'insuccesso nella localizzazione tumorale e del progressivo abbandono di questa metodica, invasiva per eccellenza (2, 4, 5, 25).

Una sua variante più sensibile (50-85%) prevede la stimolazione ghiandolare mediante iniezione selettiva di calcio nelle arterie afferenti al pancreas (splenica, gastroduodenale, mesenterica superiore) e successivo dosaggio insulinico nei campioni venosi epatici (6, 26, 33).

Un aumento elevato dell'insulina indica che il tumore è situato nel territorio tributario del vaso in cui è stato iniettato il calcio; questa metodica si è dimostrata estremamente precisa in alcune casistiche, ma, come per il cateterismo selettivo portale, non identifica elettivamente la sede della neoplasia.

Tra le metodiche più recenti, l'eco-endoscopia sembra quella più promettente per lo studio delle lesioni della testa/corpo del pancreas (positività: 75-80% dei casi), ma non per i tumori della coda (positività: 50% dei casi) (1, 9, 10, 19, 24).

Dimostra una buona sensibilità nel localizzare i tumori, prescindendo dal loro stato funzionale e dalle dimensioni e nelle forme maligne visualizza l'infiltrazione dei tessuti circostanti, specie dei vasi e dei linfonodi (34). Necessita però di un'anestesia generale e soprattutto di un operatore di notevole esperienza.

Poiché le indagini diagnostiche sin'ora analizzate, anche se variamente associate, non raggiungono una sensibilità ottimale, negli ultimi tempi è stata rivalutata l'esplorazione diretta del pancreas, mediante estesa ed accurata preparazione della ghiandola, associata ad una sua meticolosa palpazione.

Alcuni Autori, partendo proprio da questi presupposti, hanno negato l'utilità di una qualsiasi diagnosi strumentale preoperatoria (3, 11, 28); se un discreto numero di insulinomi è palpabile intraoperatoriamente con facilità (Daggett: 95%), è pur vero che altre casistiche riportano percentuali a dir poco sconcertanti (Boettger: 21,4%) (2, 3).

Al momento dell'intervento grande importanza riveste la

diagnostica intraoperatoria, sia nel caso di un insulinoma occulto, che della conferma di una neoplasia già localizzata preoperatoriamente.

L'ecografia intraoperatoria permette a volte di identificare il tumore con una sensibilità del 90-95%, rendendo inutile, secondo alcuni, qualsiasi tentativo di localizzazione preoperatoria (11). Tali risultati sono stati ottenuti solo dopo l'introduzione di sonde ad alta risoluzione (7,5-10 Mhz).

Boettger e Norton non hanno osservato però differenze densitometriche tra insulinoma e tessuto pancreatico normale e concludono provocatoriamente che l'ecografia intraoperatoria non dimostra il tumore, se prima non lo si è palpato (2, 18).

Comunque raggiunta, la conferma intraoperatoria di tumore palpabile, evita inutili e pericolose biopsie, definisce i rapporti tra l'adenoma ed il parenchima circostante, specie con i dotti principali, contribuisce, in taluni casi, alla scelta dell'intervento chirurgico più razionale.

Più recentemente i metodi radioisotopici basati sulle nuove conoscenze della fisiopatologia dei recettori cellulari pancreatici per la somatostatina, sembrano in grado di modificare sia l'approccio diagnostico (capacità di localizzazione preoperatoria) che terapeutico dei tumori endocrini del pancreas.

La scintigrafia con analoghi marcati della somatostatina (111 In-octreotide) si è dimostrata una metodica semplice, sensibile e specifica, superiore all'angiografia, all'ecografia ed alla T.C. per la localizzazione preoperatoria degli insulinomi (specie occulti) e delle loro metastasi in caso di malignità (14, 16, 34).

A differenza dell'ecografia, della T.C., della R.M. e dell'eco-endoscopia, non risente della diversa localizzazione del tumore nell'ambito pancreatico, ma è condizionata notevolmente dalle sue dimensioni e dalla responsività recettoriale per la somatostatina (12, 17).

La spiccata variabilità nell'identificazione degli insulinomi (sensibilità: 46-100%; media: 61%) sarebbe dovuta secondo alcuni Autori alla presenza/assenza nella cellula di diversi subsiti recettoriali per la somatostatina, di cui solo alcuni sarebbero in grado di sviluppare un'elevata affinità per gli analoghi marcati della stessa (12, 17, 26, 29).

Per supplire a tale problematica, ha preso piede, in questi ultimi tempi, una variante più sofisticata di quest'ultima metodica, che prevede, a 24 ore dalla somministrazione endovenosa dell'analogo marcato della somatostatina, una prima definizione grossolana della sede di captazione del tracciante, seguita da una verifica intraoperatoria, a 24 ore di distanza, mediante "lettura" sul campo chirurgico della radio-attività tessutale, ottenuta con una sonda manuale dotata di collimatore.

La diagnostica scintigrafica con In-octreotide, seguita dalla precisa localizzazione intraoperatoria dell'adenoma con sonda radioguidata, come qui descritto, rappresenta vero-

similmente la migliore integrazione tra la diagnostica per immagini e la tattica operatoria.

Ciò è particolarmente vero nelle forme "occulte", nelle quali è possibile realizzare una chirurgia radioguidata estremamente selettiva, in grado di rimuovere esclusivamente il tumore endocrino, con completo risparmio del tessuto sano e sequenziale riduzione di morbilità e mortalità, derivanti da improprie resezioni pancreatiche "alla cieca" (17, 26).

Conclusioni

La diagnostica degli insulinomi ha compiuto in questi ultimi anni notevoli progressi, soprattutto per quanto riguarda la corretta identificazione della sede della neoplasia.

Il cosiddetto "insulinoma occulto" costituisce ancora una sfida dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

La variante scintigrafica da noi proposta, sembra risolvere questo problema, specie nel caso le altre indagini diagnostiche siano risultate inconcludenti.

Anche se la metodica necessita ulteriori e più ampie conferme, crediamo si possa affermare che l'uso intraoperatorio, previa somministrazione di 111 In-octreotide, di una sonda manuale radioguidata, consente di:

- 1) identificare con estrema precisione insulinomi di dimensioni molto ridotte, altrimenti non visibili né palpabili;
- 2) localizzare tumori recettorialmente ipocaptanti l'octreotide marcato;
- 3) verificare l'effettiva adeguatezza dell'ablazione chirurgica sul campo e sul pezzo operatorio, confrontando la diversa captazione del tracciante;
- 4) determinare l'eventuale multicentricità della neoplasia e/o la presenza di metastasi locoregionali ed a distanza, in caso di malignità.

In questi specifici casi, quantizzare sul campo operatorio la reale "capacità recettoriale" della neoplasia potrebbe concretizzare una terapia mirata nelle forme ad elevata captazione, indirizzando le altre ad un più appropriato programma terapeutico, con sequenziale miglioramento prognostico e riduzione dei costi gestionali.

Riassunto

Introduzione: l'insulinoma pancreatico è una neoplasia rara, di piccole dimensioni, la cui terapia radicale consiste nell'ablazione chirurgica. Se la diagnosi clinica è nel complesso semplice, la localizzazione strumentale e radiologica è a tutt'oggi ancora indaginosa (insulinomi "occulti": 10-20%).

Materiali e metodi: gli Autori presentano il caso di un paziente di 71 anni, con quadro clinico recidivo di sindrome vertiginosa, stato confusionale e lipotimia transi-

toria, ad insorgenza dopo intensa attività fisica. ECG, T.C. encefalica ed addominale, eco-color-Doppler dei vasi epiaortici, non evidenziarono alcunchè di patologico. Gli esami biumorali risultarono negativi, tranne le glicemie a digiuno, costantemente al di sotto del range di normalità. Il sospetto di neoplasia secernente insulina venne avvalorato dai dosaggi sierici dell'insulina e del peptide C e confermato dal test del digiuno protratto. Ottenuta la diagnosi clinica, la sede tumorale fu cercata eseguendo un'ecografia, una T.C., un'angiografia selettiva e superselettiva ed un'ecoendoscopia addominali, indagini che però non portarono ad alcun risultato. Solamente la scintigrafia con octreotide marcato (111 In) rivelò un'area di radiocaptazione, del diametro di 3 cm, a livello dell'ipocondrio destro, anteriore al rene e caudale al lobo epatico sinistro.

Risultati: alla laparotomia, mediante sonda manuale per localizzazione radioguidata (C-Trak), si identificò ed asportò, enucleandola, una neoplasia della testa pancreatica, del diametro di 7 mm, indistinguibile dal parenchima circostante, captante in modo elettivo il radio-tracciante. Le rilevazioni postoperatorie del radiosegnale sul campo e sulla neoplasia asportata, evidenziarono rispettivamente una captazione pressochè nulla ed un massimale. L'esame istologico confermò trattarsi di una insulinoma a pattern "giriforme". A due anni dall'intervento il paziente gode buona salute, senza segni di recidiva neoplastica.

Conclusioni: la chirurgia radio-guidata con analoghi marcati della somatostatina permette di identificare con precisione insulinomi di ridotte dimensioni, localizzare tumori ipocaptanti l'octreotide marcato, verificare la completezza dell'ablazione chirurgica sul campo e sul pezzo operatorio, confrontando la diversa captazione del tracciante, determinare la multicentricità della neoplasia e le eventuali metastasi.

Parole chiave: Insulinoma pancreatico, chirurgia radioguidata.

Bibliografia

- 1) Bansal R., Kochman M.L., Bude R.: *Localization of neuroendocrine tumors utilizing linear-array endoscopic ultrasonography*. Gastrointest Endosc, 42:76-79, 1995.
- 2) Boettger T.C., Weber W., Beyer J., Junginger T.: *Value of tumor localization in patients with insulinoma*. World J Surg, 14:107-114, 1990.
- 3) Daggett P.R., Goodburn E.A., Kurtz A.B.: *Is preoperative localization of insulinomas necessary?* Lancet, 1:483-486, 1981.
- 4) Doherty G.M., Doppman J.L., Shawker T.H., Miller D.L., Eastman R.C., Gorden P., Norton J.A.: *Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas*. Surgery, 110:989-997, 1991.

- 5) Doppman J.L., Chang R., Fraker D.L.: *Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium*. Ann Intern Med, 123:269-273, 1995.
- 6) Doppman J.L., Brennan M.F., Dunnick N.R., Kahn C.R., Gorden P.: *The role of pancreatic venous sampling in the localization of occult insulinomas*. Radiology, 138:557-562, 1981.
- 7) Fedorak I.J., Ko T.C., Gordon D., Flisak M., Prinz R.A.: *Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques*. Surgery, 113:242-249, 1993.
- 8) Frucht H., Doppman J.L., Miller D.L.: *Prospective study of the ability of MR imaging compared with other imaging modalities to localize gastrinoma*. Radiology, 171:713-717, 1989.
- 9) Geoghegan J.G., Jackson J.E., Lewis M.P.N., Owen R.T.C., Bloom S.R., Lynn J.A., Williamson R.C.N.: *Localization and surgical management of insulinoma*. Br J Surg, 81:1025-1028, 1994.
- 10) Glover J.R., Shorvon P.J., Lees W.R.: *Endoscopic ultrasound for localization of islet cell tumors*. Gut, 33:108-110, 1992.
- 11) Grant C.S., Van Heerden J.A., Charboneau J.W., James E.M., Reading C.C.: *Insulinoma: the value of intraoperative ultrasonography*. Arch Surg, 123:843-847, 1988.
- 12) Krausz Y., Bar-Ziv J., de Jong R.B.J., Ish-Shalom S., Chisin R., Shibley N., Glaser B.: *Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors*. Am J Gastroenterol, 93(1):66-70, 1998.
- 13) Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A.P.: *Localization of endocrine related tumor with radioiodinated analogue of somatostatin*. Lancet, 1:242-244, 1989.
- 14) Krenning E.P., Kwakkeboom D.J., Oei H.Y.: *Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors: an overview of European results*. Ann NY Acad Sci, 733:416-424, 1994.
- 15) Kvols L.K., Brown M.L., O'Connor M.K.: *Evaluation of a radio-labeled somatostatin analog (123 I-octreotide) in the detection and localization of carcinoid and islet cell tumors*. Radiology, 187:129-133, 1993.
- 16) Lamberts S.W.J., Bakker W.H., Reubi J.C., Krenning E.P.: *Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors*. Engl J Med, 323:1246-1249, 1990.
- 17) Meko J.B., Doherty G.M., Siegel B.A., Norton J.A.: *Evaluation of somatostatin-receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors*. Surgery, 120:975-984, 1996.
- 18) Norton J.A., Shawker T.H., Doppman J.L.: *Localization and surgical treatment of occult insulinomas*. Ann Surg, 212:615-620, 1990.
- 19) Palazzo L., Roseau G., Chaussade S.: *Tumeurs endocrines pancréatiques: apport de l'échoendoscopie au diagnostic de localisation*. Ann Chir, 47:419-424, 1993.
- 20) Pavone P., Mitchell D.G., Leonetti F.: *Pancreatic beta-cell tumors: MRI*. Comp Assist Tomogr, 17(3):403-407, 1993.
- 21) Pedrazzoli S., Pasquali C., Alfano D'andrea A.: *Surgical treatment of insulinoma*. British J Surg, 81:672-676, 1994.
- 22) Porzio O., Rossi G., Biscardi A., Lombardi V., Lombardi A., Amori A., Blandamura V., Listorti N., Pesaresi D., Porzio R.: *Insulinoma. Considerazioni clinico-chirurgiche su di un caso*. Minerva Chir, 52, 3:289-293, 1997.
- 23) Reubi J.C., Haecki W.H., Lamberts S.W.J.: *Hormone-producing gastrointestinal tumors contain a high density of somatostatin receptors*. Endocrinol Metab, 65:1127-1134, 1987.
- 24) Reznik Y., Coffin C., Schletzer-Mari A., Roland-Billecart D.R., Mahoudeau J.: *Diagnostic topographique d'insulinome du pancreas. Intérêt du test de perfusion calcique intra-artérielle*. Presse Med, 26:848-851, 1997.
- 25) Rothmund M., Angelini L., Bruntt L.M., Farndon J.R., Geelhoed G.: *Surgery for benign insulinoma: an international review*. World J Surg, 14:393-399, 1990.
- 26) Schirmer W.J., O'Dorisio T.M., Schirmer T.P., Mojzizik C.M., Hinkle G.H., Martin E.W.: *Intraoperative localization of neuroendocrine tumors with 125 I-TYR (3)-octreotide and a hand-held gamma detecting probe*. Surgery, 114:745-752, 1993.
- 27) Stipa V., Chirletti P., Caronna R.: *Stratégie diagnostique et thérapeutique des insulinomes. A propos d'une expérience personnelle de 21 cas*. Chirurgie, 121, 667-671, 1996.
- 28) Trede M., Rumstadt B., Wendl K., Gaa J., Tesdal K., Lehmann K.J., Meier Willersen H.J., Pescatore P., Schmoll J.: *Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors*. Ann of Surg, 226, 4:393-407, 1997.
- 29) Vallabhajosula S., Moyer B.R., Lister-James J., McBride B.J., Lipszyc H., Lee H., Bastidas D., Dean R.T.: *Preclinical evaluation of technetium-99m-labeled somatostatin receptor-binding peptides*. Nucl Med, 37:1016-1022, 1996.
- 30) Van Heerden J.A., Grant C.S., Czako P.F., Service F.J., Charboneau J.W.: *Occult functioning insulinomas: which localizing studies are indicated?* Surgery, 112, 6:1010-1015, 1992.
- 31) Vinik A.I., Delbridge L., Moattari R., Cho K., Thompson N.: *Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten year experience*. Surgery, 109:1-11, 1991.
- 32) Whipple A.O.: *Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors*. Surgery, 16:289-305, 1944.
- 33) Zerbi A., Pennacchioli E., Angeli E., Beretta E., Carlucci M., Del Maschio A., Staudacher C., Di Carlo V.: *Diagnosi e terapia degli insulinomi. Esperienza in 28 casi*. Chirurgia, 7:256-262, 1994.
- 34) Zimmer T., Ziegler K., Baeder M., Fett U., Hamm B., Riecken E.O., Wiedenmann B.: *Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract*. Gut, 35:471-475, 1994.

Commento

Commentary

Prof. Antonio MUSSA
Ordinario Chirurgia Generale
Università di Torino

Particolarmente difficoltosa risulta la diagnostica topografica di neoplasie pancreatiche insulino-secernenti, in quanto la diagnostica per immagini, anche più attualmente evoluta, non è in grado di fornire l'esatta localizzazione in un 15-20% dei casi. Per contro, la neoplasia in questione è passibile di trattamento chirurgico radicale con ottimo successo sul controllo della malattia, e morbilità ed efficacia terapeutica sostanzialmente limitati dalla precisione nella localizzazione pre- ed intra-operatoria.

Il case report in questione ripercorre l'esperienza fatta da alcuni Autori relativa alla radiolocalizzazione di tali formazioni neoplastiche mediante analoghi della somatostatina marcati, ed in particolare propone l'utilizzo di rivelatori portali di uso intraoperatorio.

L'uso della SPECT nel preoperatorio risulta di estrema importanza al fine di localizzare e quindi "mirare" la rilevazione durante il tempo chirurgico.

Il brillante risultato ottenuto in questo studio ed in altri analoghi permette di considerare la opzione scintigrafica di sicuro interesse nel percorso diagnostico di tali formazioni, qualora la diagnostica convenzionale non contribuisca ad identificare pre-operatoriamente tali neoplasie, e per controllare l'eventualità di malattia residua dopo ablazioni limitate e/o multicentricità della stessa.

Topographic diagnosis insulin-secreting pancreatic neoplasia is particularly difficult because in the 15-20% of cases we are unable to detect the exact localization of this neoplasia, also with the most advanced diagnostic techniques. On the other hand, the exact localization of this neoplasia, before and during the surgical act, allows a radical surgical treatment with an excellent control of the disease.

This case report comes through the experiences of several Authors. On radiolocalization of these neoplastic lesions using marked substances similar to somatostatina. This study suggests the use of the intraoperative detection by handy detectors.

Using SPECT before the surgical act is extremally important in order to localize and then detect the lesion during the surgical act with more precision.

The positive outcomes of this study stresses the importance of the scintigraphic technique in the diagnostic fase; in addition SPECT has an important role in evaluating residual and/or multicentric diseases.

Bibliografia

- 1) Hofland L.J., Breeman W.A., Krenning F.P., Dejong M., Waaijers M., van Koetsveld P.M., Macke H.R., Lamberts S.W.: *Internalization of [Dota degrees, 125 I-Tyr3] Octreotide by somatostatin receptor-positive cells in vitro and in vivo: implication for somatostatin receptor-targeted radio-guided surgery.* Proc Assoc Am Physicians, 111(1):63-9, 1999.
- 2) Jensen R.T., Gibril F., Termanini B.: *Definition of the role somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization.* Yalc J Biol Med, 70(5-6):481-500, 1997.

Autore corrispondente:

Dott. G. RESSETTA
Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
dell'Università di Trieste
Ospedale di Cattinara
Strada per Fiume
340149 TRIESTE