

INSULINOMA MALIGNO: STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

L'insulinoma maligno è un raro tumore neuroendocrino pancreatico (panNET), che costituisce solo il 10% circa di tutti i casi di insulinoma.

Il **quadro clinico** è caratterizzato da severa ipoglicemia (spontanea o in corso di test al digiuno), con livelli inappropriati di insulina e peptide C in un paziente affetto da panNET con metastasi regionali e/o a distanza, confermato mediante biopsia del tumore primitivo o della metastasi (1). La sindrome ipoglicemica è generalmente già presente alla diagnosi del tumore, ma può occasionalmente manifestarsi durante il decorso della malattia, costituendo in questo caso spesso un fattore prognostico negativo.

La **gestione terapeutica** dell'insulinoma maligno è complessa, sia per il controllo della sindrome ipoglicemica, spesso refrattaria alla terapia sintomatica, che per il controllo della crescita tumorale (2). Le possibili terapie sono:

- diazossido, il farmaco più utilizzato in prima linea;
- analoghi della somatostatina (SA), in alternativa o in associazione al diazossido, con efficacia dimostrata in circa il 50% dei pazienti;
- everolimus (EVE), indicato nella sindrome ipoglicemica refrattaria, perché inibisce il rilascio di insulina e induce insulino-resistenza;
- chirurgia con approccio curativo, raramente perseguibile a causa della diffusione metastatica, soprattutto al fegato;
- chirurgia a scopo di *debulking*, in casi selezionati, sia per il controllo sintomatico che per aumentare l'efficacia delle terapie sistemiche o loco-regionali;
- terapia radio-metabolica con analoghi caldi della somatostatina (PRRT) nei pazienti con elevata espressione dei recettori della somatostatina, sia per il controllo della sintomatologia che per la crescita tumorale, sebbene l'esperienza negli insulinomi maligni sia molto limitata.

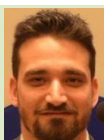
Data la rarità della malattia, sono disponibili in letteratura solo *case report* o studi condotti su casistiche limitate, per cui è difficile stabilire la sequenza di trattamento più efficace in questi casi. Un recente **studio retrospettivo multicentrico italiano** (3), condotto in 13 centri di riferimento, ha analizzato **31 pazienti** affetti da insulinoma maligno, prendendo in esame caratteristiche clinico-patologiche, modalità di trattamento e principali fattori prognostici (tabella).

Nella maggior parte dei casi (77.5%) la diagnosi di sindrome ipoglicemica è stata posta in corso di ipoglicemia spontanea, mentre solo nel 22.5% dei casi è stato necessario eseguire un test al digiuno, interrotto per lo più in prima giornata, a dimostrazione della gravità della sindrome ipoglicemica.

Esami morfologici: la TC è stata la procedura diagnostica radiologica più utilizzata, seguita dalla RM addominale, con una positività nel 100% dei pazienti.

Esami funzionali: 8 pazienti sono stati sottoposti sia a ^{68}Ga -DOTA-peptidi-PET/TC sia a ^{18}F -FDG-PET/TC; in 7 entrambe le procedure sono risultate positive, mentre in uno la ^{68}Ga -DOTA-peptidi-PET/TC era positiva e la ^{18}F -FDG-PET/TC negativa. È importante sottolineare **l'elevata sensibilità (> 90%) della ^{68}Ga -DOTA-peptidi-PET/TC nell'insulinoma maligno rispetto all'insulinoma benigno**, che al contrario presenta recettori della somatostatina in meno del 50% dei casi.

Patologia: tutti i tumori G3 erano ben differenziati dal punto di vista morfologico e classificabili come NET secondo WHO 2017. L'immuno-istochimica per la ricerca di insulina su materiale biotico è risultata positiva in 11/14 (78.4%). La negatività in alcuni casi non è sorprendente, in quanto riflette l'elevata e rapida secrezione di insulina ed è quindi espressione di maggiore aggressività tumorale.



Caratteristiche cliniche e anatomo-patologiche		
Sesso	M = 19 (61.3%), F = 12 (38.7%)	
Età alla diagnosi (media ± DS)	48 ± 15 anni	
Periodo considerato	1988-2017	
Prima diagnosi NET e successiva sindrome ipoglicemica	N = 5 (16.1%) con intervallo di 46 ± 35 mesi	
Diagnosi ipoglicemia e successivo riscontro NET	N = 26 (83.9%), di cui 11 (42.3%) con ritardo diagnostico di 32.7 ± 39.8 mesi	
MEN-1	1 (3.2%)	
Dimensioni tumorali (media ± DS)	41 ± 31 mm (> 20 mm = 65.2%)	
Localizzazione intra-pancreatica del tumore	Corpo-coda = 78.6% Testa = 16% Processo uncinato = 5.4%	
Classificazione anatomo-patologica	NET G1 (Ki-67 = 0-2%): 3/24 (12.5%) NET G2 (Ki-67 = 3-20%): 17/24 (70.8%) NET G3 (Ki-67 ≥ 20%): 4/24 (16.7%)	
Presenza di metastasi	Solo linfonodali: 6/31 (19.4%) Epatiche: 13/31 (41.9%) Diffuse: 12/31 (31.7%)	
Distribuzione metastasi in base alla classificazione	NET G1	Solo linfonodali: 67% Epatiche: 33% Diffuse: 0%
	NET G2:	Solo linfonodali: 29.4% Epatiche: 41.2% Diffuse: 29.4%
	NET G3:	Solo linfonodali: 0% Epatiche: 25% Diffuse: 75%
Valori di laboratorio		
Glicemia minima (media ± DS)	34 ± 8.3 mg/dL	
Insulinemia durante crisi ipoglicemica (media ± DS)	67.2 ± 48.5 μU/mL	
C-peptide durante crisi ipoglicemica (media ± DS)	4.36 ± 4 ng/mL	
Cromogranina-A	Elevata nel 78.6% dei casi	
Esami strumentali		
TC e/o RM addome	Esame positivo in 29/29 (100%)	
Octreoscan	Esame positivo in 8/8 (100%)	
⁶⁸ Ga-PET/TC	Esame positivo in 13/14 (92.9%)	
¹⁸ F-FDG PET/TC	Esame positivo in 8/9 (88.9%)	

Il **trattamento chirurgico** è stato eseguito in 21/31 (67.7%) pazienti (52.4% curativo e 47.6% di *debulking*). La chirurgia è stata eseguita:

- da sola, come prima linea di trattamento in 7/21 casi (33%);
- in associazione a SA in 8/21 casi (38%);
- in associazione a SA ed embolizzazione (TAE)/chemio-embolizzazione (TACE) in 3/21 casi (14%);
- in associazione a SA ed EVE in 2/21 casi (9%);
- in associazione a SA e chemioterapia in 1/21 casi (5%).

La chirurgia da sola o associata ad altri trattamenti ha determinato un **controllo dell'ipoglicemia nel 42.9%** dei pazienti.

La maggioranza dei pazienti (25/31, 80.6%) ha eseguito **ulteriori linee di trattamento** con differenti sequenze, tra cui PRRT (12 casi), EVE (19 casi), chemioterapia (8 casi), TACE/TAE/ablazione con radio-frequenza (3 casi), radioterapia (2 casi). Un paziente è stato sottoposto a trapianto epatico.

La PRRT è stata effettuata in 14 pazienti: in 2/14 (14%) come prima opzione insieme a SA, in 8/14 (57%) come seconda linea di terapia e in 4/14 (28%) come terza o quarta linea di terapia. Due pazienti hanno ricevuto la PRRT in associazione con EVE a basse dosi per il controllo della sindrome ipoglicemica. Tra i pazienti trattati con PRRT, 6/14 (42.9%) hanno ottenuto un completo controllo dell'ipoglicemia e 7/14 (50%) una riduzione degli episodi di ipoglicemia.

Il **follow-up** mediano (dalla diagnosi all'ultima valutazione) è stato di 60 mesi (*range* 3 – 194).

Il tasso di **sopravvivenza** a 3 anni era del 76%, a 5 anni del 62% e a 10 anni del 49%. La sopravvivenza globale mediana è stata di 40 mesi. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è risultato associato a:

- Ki-67 $\leq 10\%$ vs $> 10\%$ (87% vs 43%, $p = 0.03$; nessun paziente con Ki-67 $> 10\%$ era vivo dopo 10 anni);
- valore di insulinemia alla diagnosi ≤ 60 vs > 60 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (78% vs 31%, $p = 0.015$);
- chirurgia vs trattamento non chirurgico (76% vs 31.7%, $p = 0.006$).

Conclusioni e commento

Lo studio mostra come le linee di trattamento per l'insulinoma maligno varino molto da paziente a paziente e tra i vari centri, riflettendo la complessità del trattamento della malattia.

La sindrome ipoglicemica può insorgere anche dopo molti anni in un panNET originariamente non funzionante o può essere misconosciuta, determinando così un ritardo nella diagnosi del tumore.

I più importanti fattori prognostici associati a migliore sopravvivenza sono stati il trattamento chirurgico e il Ki-67 $\leq 10\%$, mentre livelli di insulina > 60 $\mu\text{U}/\text{mL}$ erano associati a prognosi peggiore.

La chirurgia, sia con intento curativo che di *debulking*, è stata la prima scelta di trattamento nella maggioranza dei casi e ha determinato un aumento significativo del tasso di sopravvivenza e un efficace controllo sintomatico. La casistica riportata è la prima che include solo insulinomi maligni e dimostra il ruolo positivo della chirurgia nel miglioramento della prognosi, del controllo glicemico e possibilmente dell'efficacia delle successive linee di trattamento.

Lo studio ha dimostrato inoltre come la PRRT sia un trattamento efficace nel controllare la sindrome ipoglicemica nella maggioranza dei pazienti, potendo dunque essere presa in considerazione anche nelle fasi iniziali di progressione. A differenza degli insulinomi benigni, che presentano una bassa espressione dei recettori della somatostatina di tipo 2 (SSTR-2), gli insulinomi maligni hanno un'alta avidità alla ^{68}Ga -PET/TC. Questa osservazione è clinicamente rilevante, considerando che l'espressione tumorale dei recettori SSTR-2 rende il paziente un potenziale candidato alla PRRT.

Data la rarità dell'insulinoma maligno e la complessità della sua gestione, è fondamentale un approccio multidisciplinare in centri di riferimento.

Bibliografia

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* [1991, 66: 711-9](#).
2. Davì MV, Pia A, Guarnotta V, et al. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *J Endocrinol Invest* [2017, 40: 9-20](#).
3. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, et al. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* [2020, 182: 439-46](#).
4. Andreassen M, Ilett E, Wiese D, et al. Surgical management, preoperative tumor localization, and histopathology of 80 patients operated on for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 6129-38](#).