

Lokalisatie van een verborgen insulinoom met [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT

M. Boss PhD¹; M. Bex, MD, PhD²; Prof. V. Vandecavede, MD, PhD³; Prof. M. Gotthardt, MD, PhD¹

¹Afdeling Beeldvorming, Nucleaire Geneeskunde, Radboud University Medical Center Nijmegen, ²Afdeling Endocrinologie en ³Afdeling Radiologie, Universitair Ziekenhuis Leuven

Abstract

In this case report we describe the localisation of an occult insulinoma by [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4, a tracer which targets the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R). Multiple other imaging methods had failed to detect this small neuroendocrine tumor. By localising this insulinoma, the patient could be treated and cured after years of suffering from severe hypoglycemic episodes. This case demonstrates the potential of this novel technique to become an important diagnostic imaging method for insulinoma.

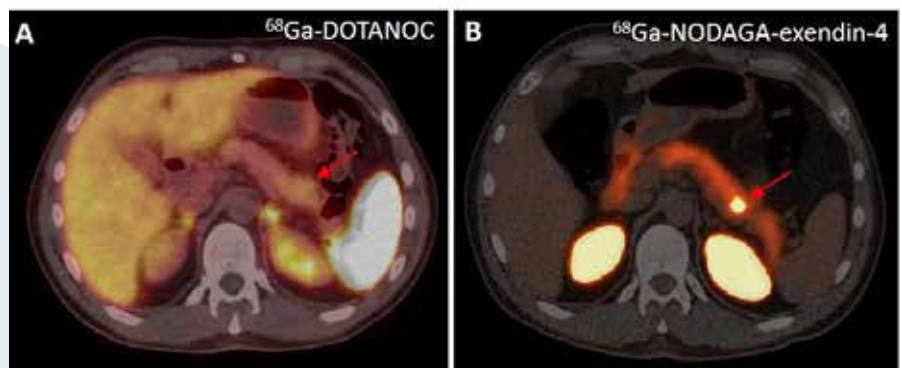
Introductie

Insulinomen zijn insuline-secreterende neuro-endocriene tumoren in het pancreas. Met een incidentie van 1-4 per miljoen mensen per jaar zijn ze de meest voorkomende oorzaak van endogeen hyperinsulinemische hypoglykemie in volwassenen zonder diabetes. Insulinomen zijn goedaardig in ongeveer 90% van de gevallen en patiënten kunnen volledig worden genezen door chirurgische verwijdering van de tumor (1,2). Om dit te kunnen bereiken is nauwkeurige preoperatieve lokalisatie nodig. Dit case report beschrijft de impact van een nieuwe beeldvormingstechniek, [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT, bij het lokaliseren van een insulinoom in een patiënt met terugkerende ernstige hypoglykemieën.

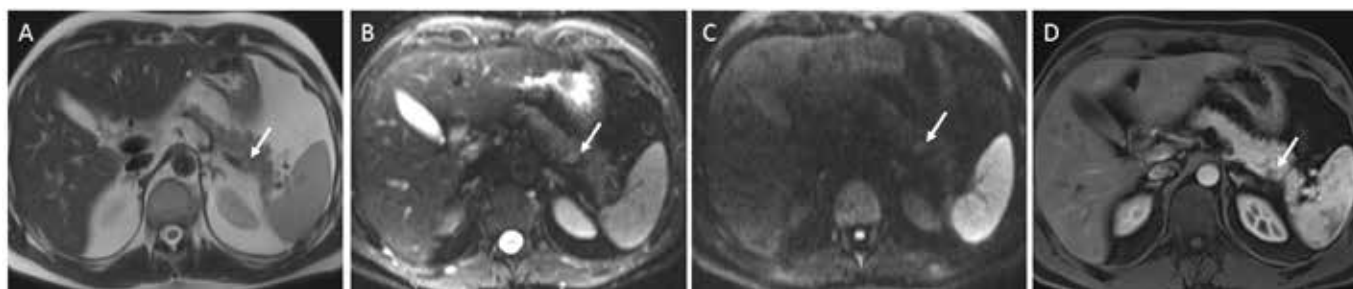
Casus

Een 45 jaar oude man presenteerde met regelmatige aanvallen van hypoglykemie over een periode van 3 jaar. Bij een eerste aanval 3 jaar geleden werd hij badend in het zweet wakker na forse inspanning gedurende de dag. Zijn toestand verbeterde na het nemen van druivensuiker. Hierna bleef hij regelmatige aanvallen hebben zonder belangrijke inspanningen vooraf, met vooral in nuchtere toestand en na acute stresssituaties zeer lage bloedglucosewaarden (tot 1,7 mmol/L). Na 2 jaar werd een glucosesensor geplaatst. Na ongeveer 2,5 jaar ervaart hij geen symptomen meer bij de hypoglykemie tenzij het glucose level lager was dan 2,2 mmol/L. Hiernaast heeft de patiënt een angst ontwikkeld om te sporten en heeft voortdurend veel honger, leidend tot gewichtstoename van 5-10 kg over 2 jaar tijd. Bij een nuchtere glykemie van 2,2 mmol/L werd een insuline van 112,9 pmol/L (16,26 mE/L), C-peptide van 0,915 nmol/L en pro-insuline van

92,5 pmol/L gedocumenteerd. Er was dus duidelijke sprake van een hyperinsulinemische hypoglykemie (3). Vanwege de verdenking op een insulinoom werd een CT met arteriële fase en een MRI pancreas uitgevoerd, die negatief werden verslagen. Ook werd een [⁶⁸Ga]Ga-DOTANOC PET/CT uitgevoerd, die evenmin aanwijzingen toonde voor een neuro-endocriene tumor in het pancreas of elders (figuur 1A). Bij het ontbreken van een duidelijke lokalisatie werd hij universitair verwezen waar een endoscopische echo werd uitgevoerd, waarbij geen focale lesie gevonden kon worden, ook na toediening van het contractmiddel SonoVue. Medicamenteuze behandeling met diazoxide (Proglidem 100 mg 3x daags) werd zonder effect op hypoglykemieën met verschillende bijwerkingen (buikpijn, ructus, winderigheid, snurken, verminderd sportvermogens) na 4 maanden gestaakt. Ook behandeling met Pasireotide (600 ug 2x daags) werd na 5 weken gestaakt vanwege gebrek aan



Figuur 1. [⁶⁸Ga]Ga-DOTANOC PET/CT (A) en [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 (B) PET/CT beelden. Rode pijlen geven de locatie van het insulinoom aan, waar alleen op de [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT focaal verhoogde traceropname te zien is.



Figuur 2. MRI beelden. Witte pijlen geven de locatie van het insulinoom aan. MRI toont een (A) heterogeen T2 intense nodule zichtbaar op (B) b50 diffusie gewogen MRI en met matige doch aanwezige diffusierestictie op (C) b1000. Het letsel is (D) hypocapterend duidelijk aflijnbaar op contrast MRI.

effect en bijwerkingen (borborygmen, diarree).

Omdat met de standaard-beeldvormingstechnieken in eerste instantie geen insulinoom gedetecteerd kon worden, hebben we een [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT scan uitgevoerd. Hiertoe is één uur na injectie van 101 MBq [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 een PET/CT scan van het abdomen (10 min/bp) gemaakt. Deze scan toonde duidelijke focale traceropname dorsaal in de proximale staart van het pancreas, passend bij het beeld van een insulinoom (figuur 1B).

Bij een tweede lezing van de eerder uitgevoerde MRI tijdens het preoperatieve multidisciplinaire overleg werd het negatieve verslag herzien. De radioloog was op dat moment niet op de hoogte van de bevindingen van de PET/CT. Er was op de posterieure boord van de overgang pancreaslichaam en -staart een T2 matig heterogeen, intermediair intense nodule van 1,2 cm die hypo-intens is op de T1 zonder contrast, matig diffusierestictief op diffusiegewogen beeldvorming doch duidelijk aflijnbaar zowel op het b50 en b1000 beeld, zonder arteriële hypercaptatie doch wel met veneuze wash-out, passend bij een klein pNET met goede differentiatie (zoals een insulinoom) (4,5) (figuur 2). De uitslag van de [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT werd naderhand gecorreleerd met de herziene MRI bevinding en gebruikt voor de planning van de chirurgische

behandeling van de patiënt. Chirurgisch werd na lang zoeken een vaag afgelijnd hypodens letsel van ±1,5 cm ter hoogte van de pancreasstaart in nauwe relatie met de vena en arteria lienalis gevonden. Na uitvoeren van een distale pancreatectomie met en-bloc splenectomie werd histologisch een goed omschreven, niet omkapseld, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumor graad 1 aangetoond met een maximale diameter van 1,2 cm, met positieve immunohistochemie voor insuline. De patiënt is sinds de operatie klachtenvrij zonder verdere hypoglykemieën.

Discussie

Preoperatieve lokalisatie van insulinomen is een uitdaging. Vanwege de vaak beperkte grootte van insulinomen (82% < 2 cm, 47% < 1 cm) hebben de non-invasieve anatomische beeldvormingstechnieken CT en MRI een beperkte gevoeligheid van respectievelijk 44% en 53% (6). Een mogelijke verklaring is dat goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren met weinig tot geen maligne potentieel in regel niet-diffusierestictief zijn (4,5), waardoor men zich op de beelden verkijkt, zoals in deze case. Somatostatine-receptor (SSTR)-PET ([⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE/TOC/NOC) is de standaard nucleaire beeldvormingstechniek voor neuro-endocriene tumoren, met een hoge gevoeligheid door de vaak hoge expressie van de SSTR in de meeste

subtypes van neuro-endocriene tumoren. In de meerderheid van goedaardige insulinomen is de SSTR expressie echter beperkt (7). Hierdoor is de gevoeligheid van deze techniek voor de detectie van insulinomen beperkt en zijn gevoeligheden tussen 33% en 85% beschreven (8,9), waarschijnlijk afhankelijk van de aard van de tumoren.

Voor endoscopische echo wordt een relatief hoge gevoeligheid voor detectie van insulinomen beschreven van ongeveer 75% (8), maar deze techniek is invasiever en daardoor meer belastend voor de patiënt.

In tegenstelling tot de lage expressie van de SSTR, wordt in 92% van de goedaardige insulinomen een hoge expressie van de glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) gevonden (7). Exendin is een stabiel analoog van het hormoon GLP-1. Dit peptide bindt de GLP-1R specifiek met een hoge affiniteit. De mogelijkheid om insulinomen te detecteren met behulp van radioactief gelabeld exendin is in klinische studies aangetoond voor SPECT met ¹¹¹In-gelabeld exendin en PET met [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-exendin-4 (8,10-13). Door NODAGA als chelator te gebruiken in plaats van DOTA kunnen we een hogere specifieke activiteit verkrijgen waardoor we lagere, subfarmacologische peptidedoses kunnen gebruiken. Dit komt de beeldkwaliteit ten goede en voorkomt bekende bijwerkingen van radioactief exendin, zoals misselijkheid en braken (14).

[⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 wordt momenteel in een prospectieve multicenterstudie vergeleken met alle huidige standaard non-invasieve beeldvormingstechnieken (CT, MRI, SSTR PET) voor de lokalisatie van insulinomen (NCT03189953). Deze casus laat een bewijs zien van detectie van een verborgen insulinoom met deze nieuwe tracer en daarmee de potentie van deze techniek om een belangrijke diagnostische procedure te worden voor detectie van insulinomen. Hiernaast illustreert deze casus de grote waarde die deze techniek kan hebben voor patiënten met verborgen insulinomen. Door de uitdagende detectie van insulinomen lopen patiënten vaak lang met klachten rond waardoor ze zeer beperkt worden, voordat ze adequaat behandeld kunnen worden. In deze casus heeft de correlatie van [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT met de MRI de succesvolle chirurgische behandeling en daarmee genezing van de patiënt mede mogelijk gemaakt. Betere lokalisatie van insulinomen kan dus leiden tot snellere behandeling en genezing van patiënten waardoor hun kwaliteit van leven in hoge mate verbeterd wordt.

marti.boss@radboudumc.nl ♦

Referenties

- Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35(4):589-601
- Kinova MK. Diagnostics and treatment of insulinoma. *Neoplasma*. 2015;62(5):692-704
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):709-28
- Guo C, Zhuge X, Chen X, Wang Z, Xiao W, Wang Q. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting World Health Organization grade in G1/G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4141-6
- Lotfalizadeh E, Ronot M, Wagner M, Cros J, Couvelard A, Vullierme MP, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumour grade with MR imaging features: added value of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1748-59
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-86
- Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(5):781-93
- Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(13):2318-27
- Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, Plockinger U, Denecke T, Pape UF, et al. Role of (68)Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(9):1593-600
- Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(2):115-22
- Christ E, Wild D, Forrer F, Brändle M, Sahli R, Clerici T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(11):4398-405
- Wild D, Mäcke H, Christ E, Gloor B, Reubi JC. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult insulinomas. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):766-8
- Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T, Reubi JC, et al. Localization of Hidden Insulinomas with Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1075-8
- Fani M, Del Pozzo L, Abiraj K, Mansi R, Tamma ML, Cescato R, et al. PET of somatostatin receptor-positive tumors using 64Cu- and 68Ga-somatostatin antagonists: the chelate makes the difference. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1110-8