

Antti Piironen

INSULINOMAT VARSINAIS-SUOMEN SAIRAANHOITOPAIIRIN ALUEELLA
VUOSINA 1980–2010

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Antti Piironen

INSULINOMAT VARSINAIS-SUOMEN SAIRAANHOITOPiIRIN ALUEELLA
VUOSINA 1980–2010

Sisätaudit, Kliininen laitos, Lääketieteellinen tiedekunta, TY

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: LT Minna Soinio

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

PIIROINEN, ANTTI JUHANI: Insulinoomat Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirin alueella vuosina 1980–2010

Syventävien opintojen kirjallinen työ 26 s,

Sisätaudit, Kliininen laitos, Lääketieteellinen tiedekunta, TY

Maaliskuu 2019

Tässä opinnäytetyössä tutkittiin harvinaisen haiman neuroendokriinisen kasvaimen, insulinooman, esiintyvyyttä, diagnostiikkaa, hoitoa ja ennustetta Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirin (VSSHP) alueella vuosina 1980–2010. Kasvaimen esiintyvyys on useiden lähteiden mukaan luokkaa 1–4 / 1 000 000. Vastaava tutkimus oli tehty jo Tampereen yliopistollisen sairaalan alueella, ja tutkimus päätettiin laajentaa valtakunnalliseksi. Tämän tutkimuksen aineisto luovutettiin Tampereen osatyön tekijälle valtakunnallista tutkimusta varten. Koko Suomen aineisto on julkaistu International Journal of Endocrinology – lehdessä.

Retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) potilastiedon arkistosta haettiin potilaita insulinooman, haimakasvainten ja hypoglykemian diagnoosikoodeilla. Potilaista seulottiin insulinoomaa sairastavat potilaat Tampereen osatutkimuksessa määritellyin kriteerein. Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli todennettu hypoglykemiakohtaus ja insulinoomaan sopiva histologinen lausunto kasvaimesta ja/tai insulinoomakasvaimeksi sopiva kuvantamislöydös. Lisäksi insulinooman diagnoosikoodeilla haettiin potilaita myös Tyksin patologian arkistosta ja Suomen Syöpärekisterin tietokannoista. Tutkimukseen otettiin mukaan vain VSSHP:n alueella asuvat vähintään 18-vuotiaat potilaat.

Tutkimuksen sisäänottokriteerit täytti 9 potilasta. Ilmaantuvuus koko tutkimusaikana oli 0,64/ 1 000 000 ja keskimääräinen viive oireiden alusta insulinoomadiagnoosin epäilyyn oli 1 v 9 kk. Kaikki potilaat hoidettiin leikkaushoidolla. Hyvänlaatuisia kasvaimia oli 7. Näistä potilaista 6 parantui ja 1 menehtyi leikkauskomplikaatioihin. Kahdella potilaalla kasvain oli maligni, näistä potilaista toinen menehtyi tautiin 15 kk:n kuluttua leikkauksesta. Tutkimuksen perusteella insulinooman ilmaantuvuus vaikuttaisi olevan nousussa. Insulinooman lisääntyminen havaittiin myös valtakunnallisessa tutkimuksessa, eikä sen syytä tiedetä.

Taudin harvinaisuus vaikeuttaa tutkimista pienissä keskuksissa. Tarkka kuvantaminen on tärkeää leikkaushoitoa suunniteltaessa. Tänä päivänä PET-kuvausmenetelmät ovat tärkeimpiä neuroendokriinisten kasvainten kuten insulinoomien kuvantamismenetelmiä.

Asiasanat: Insulinooma, haimakasvain, neuroendokriininen kasvain, endokrinologia.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 HAIMAN NEUROENDOKRIINiset KASVAimet	1
1.2 INSULINOOMAN ESIINTYVYYS	2
1.3 INSULINOOMAN AIHEUTTAMAT OIREET	2
1.4 INSULINOOMAN DIAGNOSTIIKKA	3
1.4.1 Laboratoriodiagnostiikka	3
1.4.2 Kvantamistutkimukset	5
1.4.3 Histologiset tutkimukset	7
1.5 INSULINOOMAN HOITO	8
1.5.1 Kajoamaton hoito	8
1.5.2 Kirurginen hoito	9
1.5.3 Pahanlaatuisen insulinooman hoito	10
1.6 INSULINOOMAN ENNUSTE	10
1.7 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	10
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	11
2.1 INSULINOOMAPOTILAIDEN HAKU POTILASASIAKIRJOISTA	11
2.2 TUTKIMUKSEN SISÄÄNOTTOKRITEERIT	12
2.3 POTILAISTA KERÄTYT TIEDOT	12
3 TULOKSET	13
3.1 OIREET	13
3.2 TUTKIMUKSET	15
3.2.1 Laboratoriodiagnostiikka	15
3.2.2 Kvantamistutkimukset	15
3.3 HOITO	17
3.3.1 Kajoamaton hoito	17
3.3.2 Kirurginen hoito	18
3.3.3 Postoperatiiviset hoidot	19
3.4 HISTOLOGIA	19
3.5 TAUDIN ETENEMINEN, UUSIUTUMINEN JA SEURANTA	20
4 PÄÄTELMÄT	20
LÄHTEET	23

1 JOHDANTO

Neuroendokriinisessä kudoksessa on neuroendokriinisiä soluja, jotka tuottavat ja erittävät hormoneja ja/tai niiden kaltaisia aineita. Neuroendokriinistä kudosta on useassa eri elimessä. (Mäkinen ym. 2012.) Neuroendokriiniseksi kasvaimiksi (NET = neuroendocrine tumour) kutsutaan ylähengitysteiden, keuhkojen tai ruuansulatuskanavan neuroendokriinisestä kudoksesta lähtöisin olevia kasvaimia (Batukbhai ja De Jesus-Acosta 2019). 95 % neuroendokriinisistä kasvaimista sijaitsee ruuansulatuskanavan alueella (Mäkinen ym. 2012).

1.1 Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Haiman hormoneja tuottavasta umpieritysosasta, Langerhansin saarekkeista, lähtöisin olevia NET-kaasvaimia kutsutaan haiman neuroendokriiniseksi kasvaimiksi (PNET = pancreatic neuroendocrine tumours) (Batukbhai ja De Jesus-Acosta 2019). Ne jaotellaan toimiviin ja toimimattomiin sen mukaan, tuottavatko ne jotakin hormonia. Toimivia eli hormonia tuottavia kasvaimia on PNET-kaasvaimista vain alle 15 %. Yleisin toimiva PNET on insuliinia tuottava insulinooma. Muita toimivia PNET-kaasvaimia ovat glukagonia tuottava glukagonooma, gastriinia tuottava gastrinooma, vasoaktiivista suolipeptidiä (VIP = vasoactive intestinal peptide) vipooma ja somatostatiinia tuottava somatostatinooma. (Keutgen ym. 2016.)

Insulinooma on aikuisten yleisin sisäsyntyisen liiallisen insuliininerityksen syy. Muita syitä ovat vieläkin harvinaisemmat haiman saarekesolujen liikakasvu eli nesidioblastoosi ja insulinoomaan liittymätön haiman hypoglykემiasyndrooma (NIPHS = Non-insulinoma pancreatic hypoglycemia syndrome). (Raffel ym. 2007, Cryer ym. 2009.)

Haiman saarekesolujen liikakasvua eli hyperplasiaa kutsutaan nesidioblastoosiksi. Sen taustalla on geneettinen häiriö beetasolujen toimintaa ohjaavissa geneeissä, mikä johtaa insuliinin liikaeritykseen. Tila liittyy erityisesti vastasyntyneiden pitkittyneeseen hypoglykemiaan. (Mäkinen ym. 2012.) Aikuisilla tauti on harvinainen, mutta diffuusaa nesidioblastoosia on havaittu myös heillä. 128:n aikuisen hyperinsulineemisen hypoglykemiapotilaan aineistossa neljällä potilaalla havaittiin nesidioblastoosi histologisessa tutkimuksessa. Lopuilla 124:llä potilaalla oli insulinooma. (Raffel ym. 2007.)

Aikuisilla erittäin harvinainen NIPHS on tila, jolle tunnusomaista on haiman saarekesolujen lisääntyminen eli proliferoituminen (Nayak ym. 2011). NIPHS:n esiintyvyys on paljon

insulinoomaa pienempi, ja hypoglykemia-kohtaukset esiintyvät yleisimmin aterian jälkeen. (Cryer ym. 2009).

1.2 Insulinooman esiintyvyys

Haiman neuroendokriinisistä kasvaimista toimimattomia on valtaosa, noin 85 % (Bilimoria ym. 2007). Toimivista haiman neuroendokriinisistä kasvaimista yleisin on insuliinia tuottava insulinooma, jonka ilmaantuvuus on eri tutkimuksien mukaan 1–4/1 000 000 (Jensen ym. 2012, Okabayashi ym. 2013). Noin 90 % insulinoomista on hyvänlaatuisia. 4–5 %:ssa tapauksista insulinooma on osana MEN1-oireyhtymää (multippeli endokriininen neoplasia tyyppi 1). (Falconi ym. 2016.) Insulinooma havaitaan tyypillisimmin 40–45 vuoden iässä, ja noin 60 % tautitapauksista havaitaan naisilla (Jensen ym. 2012).

1.3 Insulinooman aiheuttamat oireet

Insulinooma on yleisin sisäsyntyisen eli endogeenisen hyperinsulinismin aiheuttaja (Falconi ym. 2016). Insulinooma aiheuttaa tyypillisesti paastoamiseen liittyviä hypoglykemia-kohtauksia. Oireilu on yleensä kohtauksittaista, koska kasvain erittää insuliinia verenkiertoon jaksoittaisesti. Taudin edetessä hypoglykemia-kohtauksia voi esiintyä tiheämmin tai hypoglykemiasta voi tulla pysyvää. Oireiden voimakkuuden perusteella ei voi kuitenkaan tehdä johtopäätöksiä kasvaimen koosta eikä sen hyvän- tai pahanlaatuisuudesta. (Öberg ja Eriksson 2005.) Aikaisemmin kohtausten on ajateltu liittyvän paastoamiseen, mutta tuoreemmissa tutkimuksissa on huomattu myös aterianjälkeisiä eli postprandiaalisia kohtauksia (Cryer ym. 2009).

Hypoglykemian aiheuttamat oireet voidaan jakaa adrenergisiin eli katekoliamiinien aiheuttamiin ja neuroglukopeenisiin eli hermokudoksen glukoosin puutteen aiheuttamiin. Adrenergisiä oireita alkaa esiintyä plasman glukoosipitoisuuden laskiessa tasolle 2,8–3,0 mmol/l. Tällaisia oireita ovat sydämentykytys, hikoilu, vapina, ihon kalpeus, levottomuus, ärtyneisyys ja näläntunne. Neuroglukopeenisten oireiden kynnyks on terveillä henkilöillä keskimäärin 2,6–2,8 mmol/l. Tällaisia oireita ovat päänsärky, väsymys, aloitekyvyttömyys, keskittymiskyvyn puute, näköhäiriöt, huimaus, muistihäiriöt, käyttäytymishäiriöt, tuntohäiriöt, sekavuus, kouristelu ja tajuttomuus. Yleensä oireet häviävät, kun plasman glukoositaso korjataan. (Välimäki ym. 2009.)

Insulinooman diagnosointiin liittyy viivettä, koska oirekuvan perusteella saattaa herätä epäily psykiatrisesta-, neurologisesta- tai sydäntaudista. Kohtauksiin liittymätön yleinen oire on

painon lisääntyminen. (Kar ym. 2006.) Oireiden alusta insulinoomadiagnoosin varmistumiseen kuluu keskimäärin 3 vuotta (Jensen ym. 2012).

1.4 Insulinooman diagnostiikka

Insulinoomaepäily herää yleensä kliinisen kuvan perusteella. Potilaalla on usein toistuvia hypoglykemia-kohtauksia, joiden erotusdiagnostiseen selvittelyyn voidaan tarvita laajoja tutkimuksia. Kliinisen hypoglykemia-kohtauksen diagnostiikassa Whipplen triadia pidetään edelleenkin luotettavana. Jos potilaalla on hypoglykemiaan sopivia oireita, todetaan hypoglykeeminen verensokeriarvo (P-gluk < 2,2 mmol/l) ja oireet helpottuvat välittömästi sokerin annolla, voidaan hypoglykeeminen häiriö todeta. Ennen nykyaikaisia kuvantamistutkimuksia Whipplen triadin havaitseminen johti usein suoraan haimaleikkaukseen. (Whipple 1938, de Herder ym. 2006.)

1.4.1 Laboratoriodiagnostiikka

Insulinooman laboratoriodiagnostiikka perustuu epätarkoituksellisen korkean insuliinierityksen osoittamiseen hypoglykemia-kohtauksen aikana. Lisäksi insuliinierityksen häiriö osoitetaan sisäsyntyiseksi, eli tila ei johdu esimerkiksi lääkeaineen käytöstä. (Cryer ym. 2009.) Insulinooman biokemiallisen diagnoosin varmistamiseksi tehdään yleensä ensimmäisenä tutkimuksena paastotesti. Paastotestin jäädessä negatiiviseksi voidaan tehdä 5 tunnin sokerirasituskoet. Tämä voi olla hyödyllinen erityisesti silloin, jos matalan sokerin oireita esiintyy aterian jälkeen. Biokemiallisen diagnoosin jälkeen kasvain pyritään paikallistamaan kuvantamistutkimuksilla. (Li ym. 2017.)

Insulinoomadiagnostiikassa käytettäviä laboratoriokeiteitä ovat plasman glukoosi (P-gluk), plasman insuliini (P-insu) ja plasman C-peptidi (P-C-Pept). Näiden tutkimusten perusteella voidaan selvittää tarkemmin jo todetun hypoglykemia-kohtauksen syytä. Kun hypoglykemian (P-gluk < 3,0) aikana insuliinin taso on liiallisen korkea, on potilaalla liiallisen insuliinierityksen aiheuttama hypoglykemia eli hyperinsulineeminen hypoglykemia. Lisäksi tulisi sulkea pois suun kautta otettavien hypoglykemiaa aiheuttavien lääkkeiden mahdollisuus. (Cryer ym. 2009.) Insulinoomapotilailla seerumin insuliinitaso saattaa olla myös normaali hypoglykemian aikana. Tätä herkempi mittari vaikuttaisi olevan seerumin c-peptidipitoisuus. Vezzosin ym. (2007) 32:n insulinoomapotilaan aineistossa hyperinsulinismi todettiin vain 29:llä, mutta korkea c-peptidipitoisuus kaikilla tutkittavilla. C-peptidipitoisuus on myös mukana virallisissa diagnoosikriteereissä (Cryer ym. 2009) (taulukko 1).

Taulukko 1. Hyperinsulineemisen hypoglykemian kriteerit Endocrine Societyn vuoden 2009 hoitosuosituksen mukaan (Cryer ym. 2009.)

Glukoosipitoisuus		< 3,0 mmol/l
Insuliinipitoisuus		≥ 3,0 mU/l
C-peptidipitoisuus		≥ 0,2 nmol/l

Joillain potilailla diagnostinen hypoglykemiakohtauksen aikainen hyperinsulinismi saadaan todettua spontaanisti. Kun spontaania hypoglykemiaa ei ole havaittu, voidaan potilaalle tehdä 72 tunnin paastotesti, jossa seurataan säännöllisesti P-gluk, P-insu ja P-C-pept-pitoisuuksia. Testiä jatketaan, kunnes potilas saadaan hypoglykeemiseksi P-gluk < 3,0 mmol/l, tai määrääikaan 72 tuntia asti. Hyperinsuliinisen hypoglykemian kriteerejä käytetään sekä spontaanin hypoglykemiakohtauksen että paastotestin arvioimisessa. Hypoglykemian aikana todettu epätarkoituksenmukainen liiallinen insuliinintuotanto osoitetaan joko insuliinin tai C-peptidin liiallisella pitoisuudella. Kriteerit siis täyttyvät, jos P-gluk- sekä P-insu- ja/tai P-C-pept-pitoisuudet ovat vaaditulla tasolla. (Cryer ym. 2009.)

72 tunnin paastotestiä pidetään edelleen insulinoomadiagnostiikan kulmakivenä. (Ehehalt ym. 2009). Paastotestiä on tehty vaihtelevan pituisina ja lyhyempää 48 tunnin testiäkin on käytetty, mutta 72 tunnin testi on tutkimusten mukaan lyhyempiä testejä herkempi. 170:tä histologisesti varmistettua insulinoomapotilasta käsittelevässä tutkimuksessa tutkittiin eripituisten paastotestien herkkyyttä insulinoomadiagnostiikassa. 48 tunnin paastolla saavutettiin 93 %:n herkkyys ja 72 tunnin paastolla 99 %:n herkkyys, jolloin vain kahden potilaan kohdalla testi jäi negatiiviseksi. (Hirshberg 2000, Service ja Natt 2000.)

72 tunnin paastotestilläkään kaikkia tapauksia ei saada diagnosoitua. Paastotestin jäädessä negatiiviseksi voidaan potilaalle tehdä viiden tunnin sokerirasituskoete, jossa seurataan P-gluk, P-insu ja P-C-pept-arvoja. Testiä edeltävästi potilas paastoo. Testin alussa potilaalle annetaan suun kautta glukoosiliuosta. Sokerirasituskoeteen etuna on sen helppous. Tutkimus voidaan tehdä yhden päivän aikana, kun taas paastotestiä varten potilas voidaan joutua ottamaan sairaalan osastolle useammaksi päiväksi. (Li ym. 2017.). Sokerirasituskoete ei kuitenkaan korvaa paastotestiä ja usein voidaan joutua tekemään molemmat.

Biokemiallista diagnoosia varten potilaan tulee täyttää hyperinsulineemisen hypoglykemian kriteerit joko spontaanisti tai paastokokeessa. Muut syyt, kuten lääkkeiden käyttö, on

suljettava pois. Lisätutkimuksena käytetään sokerirasituskoetta biokemiallisen diagnoosin tekemiseksi erityisesti, jos oireita esiintyy aterian jälkeen (Cryer ym. 2009.)

1.4.2 Kuvantamistutkimukset

Biokemiallisen diagnoosin jälkeen potilaalle tehdään kuvantamistutkimuksia, joilla pyritään paikallistamaan kasvaimen sijainti haimassa. Kuvantamisen avulla suunnitellaan leikkaushoitoa, ja lisäksi voidaan havaita mahdollisen pahanlaatuisen insulinooman etäpesäkkeet. Usein insulinooman paikallistamiseksi joudutaan käyttämään useaa eri kuvantamismenetelmää. (Mathur ym. 2012.)

Insulinoomakasvaimet paikallistuvat haimassa tasaisesti. Noin yksi kolmasosa kasvaimista on sekä haiman pään (caput), runko-osan (corpus) ja hännän (cauda) alueella. Pienen koon vuoksi kasvain voi olla vaikea havaita kuvantamistutkimuksilla. 82 % kasvaimista on halkaisijaltaan alle 2 cm ja 47 % on halkaisijaltaan alle 1 cm. (Jensen ym. 2012.) Haasteita PNET-kasvainten kuvantamiselle tuottaa yleensä niiden pieni koko (Dromain ym. 2016).

Vatsanpeitteiden läpi tehtävässä ultraäänitutkimuksessa herkkyys on tutkimusten mukaan vain 9,6–33 % (Wu ym. 2017). Ultraäänitutkimusta käytetään silti jonkin verran sen hyvän saatavuuden takia. Ultraäänitutkimus on kajoamaton tutkimus, joka ei aiheuta säteilyhaittaa tutkittavalle.

Tietokonetomografia (TT) on yksi ensilinjan kuvantamistutkimuksista (Falconi ym. 2016). TT:n etuina ovat sen kajoamattomuus, saatavuus ja kohtuullinen hinta. Kuvien tulkintaan vaaditaan asiantuntemusta. Tutkimuksen tulokset voidaan helposti esitellä hoitavalle kirurgille leikkaushoidon suunnittelua varten. (Grant 2005.) Tutkimuksesta aiheutuu säderasitus. TT-kuvauksessa tyypillinen insulinooma on tarkkarajainen, runsaasti verisuonittunut eli hypervaskulaarinen sekä valtimo- että laskimovaiheessa voimakkaasti tehostuva muutos. Tehostuminen on yleensä tasaista, mutta myös reunatehostuma viittaa vahvasti insulinoomaan. (Dromain ym. 2016.)

Magneettikuvaus (MK) on TT:n kanssa toinen yleisesti käytetyistä ensilinjan kuvantamistutkimuksista (Falconi ym. 2006). MK ei aiheuta tutkittavalle säderasitusta. Insulinooma näkyy yleensä paremmin T2W-painotteisessa MK:ssa, jossa on käytetty rasvan vaimennusta (fat suppression). Insulinooman lisäksi MK:ssa näkyvä hypervaskulaarinen ja

pienikokoinen kasvain voi olla myös etäpesäke eli metastaasi tai haimansisäinen lisäperna (intrapancreatic accessory spleen). Myös pernavaltimon (a. splenica) silmukka voi tuottaa erotusdiagnostisen ongelman. (Dromain ym. 2016.) MK ja TT ovat hyödyllisiä tutkimuksia metastaasien löytämisessä. MK:ta pidetään herkempänä tutkimuksena maksametastaasien löytämisessä. (Mathur ym. 2009.)

Endoskooppinen eli tähystyksessä tehtävä ultraäänitutkimus (EUS = Endoscopic ultrasonography) yhdistää ultraäänitutkimuksen ja tähystystoimenpiteen hyvät puolet. Koska ultraäänianturi saadaan lähelle haimaa, saadaan kuvaan vatsanpeitteiden läpi tehtävää tutkimusta huomattavasti laadukkaampi kuva. EUS:n herkkyys insulinooman havaitsemisessa on ollut eri tutkimuksissa luokkaa 65–100 %. (Wu ym. 2017.). EUS vaatii kokeneen tutkijan ja tutkimuksen saatavuudessa voi olla haasteita.

Leikkauksenaikainen ultraäänitutkimus (IOUS = Intraoperative ultrasonography) antaa tietoa anatomiasta leikkauksen aikana. Sen avulla voidaan nähdä kasvaimen sijainti suhteessa tärkeisiin anatomisiin rakenteisiin, kuten yhteiseen sappitiehyeen (d. choledochus), haimatiehyeen (d. pancreaticus). Tutkimuksena se on hyvin tekijäriippuvainen. (Grant 2005.) Vatsan avo- ja tähystysleikkauksissa 86 % insulinoomista on saatu paikallistettua IOUS:n avulla (Brown ym. 1997, Grover ym. 2005).

Somatostatiinireseptorien gammakuvantaminen (Octreoscan) on kuvantamismenetelmä, jossa hyödynnetään neuroendokriinisten kasvainten pinnalla usein sijaitsevia somatostatiinireseptoreita. Menetelmässä käytetään radioaktiivisia merkkiaineita, jotka tarttuvat kyseisiin reseptoreihin. Merkkiaineen tarttuminen reseptoreihin havaitaan gammakameran avulla. PET-kuvauksessa käytännössä syrjäyttänyt kyseisen tutkimusmenetelmän. (Sovijärvi ym. 2018.)

Positroniemissiotomografia eli PET on isotooppikuvantamismenetelmä, jossa käytetään positronisäteileviä isotooppeja. PET-kuvauksen avulla voidaan saada tietoa elimistön aineenvaihdunnasta ja se on perinteistä gammakuvausta tarkempi ja herkempi. PET-kuvauksen tarkkuus parantuu, kun siihen yhdistetään anatominen kuvantaminen samanaikaisella MK- tai TT-kuvantamisella. Tätä kutsutaan fuusiokuvantamiseksi. PET-kuvauksessa käytettäviä merkkiaineita on erilaisia eri indikaatiolla tehtäviä tutkimuksia varten. (Sovijärvi ym. 2018.)

PET-kuvantamisessa voidaan käyttää erilaisia merkkiaineita. Insulinoomadiagnostiikassa käytössä on ollut tehosteaine fluori-18-L-dihydroksifenyylialaniini (18-F-DOPA).

Menetelmässä fluori-18 toimii säteilevänä merkkiaineena. Se on yhdistetty L-DOPA:han, joka toimii ligandina eli kiinnittymiskohtana. Neuroendokriinisten kasvainten tiedetään keräävän L-DOPA:ta. Suomessa tehdyssä tutkimuksessa 18-F-DOPA-PET-tutkimuksella saatiin kymmenen potilaan aineistossa lisähyötyä verrattuna perinteisiin TT- ja MK-tutkimuksiin. (Kauhanen ym. 2007, Kempainen 2019.)

Uudempia kliinisessä käytössä olevia tehosteaineita insulinooman PET-kuvantamisiagnostiikassa ovat DOTA-pohjaiset merkkiaineet, esimerkiksi 68-Ga-DOTANOC (Kempainen 2019). Lupaavimpia tuloksia PET-diagnostiikassa on saatu käyttämällä merkkiaineena GLP-1-reseptoreihin kiinnittyviä merkkiaineita. (GLP-1-R = Glucagon like peptide, receptor type 1). Hiljattain julkaistussa prospektiivisessä, sokkoutetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa saatiin 52 hyperinsulineemisen hypoglykemiapotilaan aineistossa GLP-1-merkkiainetta käyttämällä perinteisiä kuvantamismenetelmiä paremmat tulokset sekä tutkimuksen tarkkuudessa että herkkyydessä. (Antwi ym. 2018.)

1.4.3 Histologiset tutkimukset

Uusimmassa WHO-luokituksessa (WHO = World Health Organization, Maailman Terveysjärjestö) neuroendokriiniset kasvaimet jaetaan neljään histologiseen luokkaan. Luokkien G1 NET, G2 NET ja G3 NET kasvaimet ovat hyvin erilaistuneita. Luokan G3 NEC (NEC = Neuroendocrine carcinoma, neuroendokriininen karsinoma) kasvaimet ovat huonosti erilaistuneita. Erilaistumisasteen lisäksi kasvaimen luokitteluun vaikuttaa mitoosien määrä kymmentä mikroskoopin näkökenttää kohti (HPF = High-power field, näkökenttä) ja proliferaatioindeksi (Ki-67). Proliferaatioindeksi määritetään immunohistokemiallisesti ja ilmaistaan prosenttilukuna. Taulukossa 2 esitetään WHO:n uusimmat neuroendokriinisten kasvainten luokittelukriteerit. (Kim ym. 2017.)

Taulukko 2. Neuroendokriinisten kasvainten WHO-luokitus (Kim ym. 2017).

Luokka	Mitoseja per 10 HPF	Ki-67	Erilaistumisaste
G1 NET	< 2	< 3 %	Hyvin erilaistunut
G2 NET	2–20	3–20 %	Hyvin erilaistunut
G3 NET	> 20	> 20 %	Hyvin erilaistunut
G3 NEC	> 20	> 20 %	Huonosti erilaistunut

Kasvaimen endokriininen luonne pyritään osoittamaan kahdella immunohistokemiallisella merkkiaineella, kromogranini A:lla (CgA) ja synaptofysiinilla. Lisäksi tehdään immunohistokemialliset tutkimukset tapauskohtaisesti hormonierityksen osoittamiseksi. Insuliiniepäilyssä pyritään osoittamaan kasvaimen insuliinineritys insuliinivärjäyksellä. (Välimäki ym. 2009.)

1.5 Insulinooman hoito

Kajoamatonta eli konservatiivista hoitoa voidaan antaa insulinoomapotilaille, jotka odottavat leikkaushoitoa, tai potilaille, joiden kohdalla leikkaushoitoa ei ole mahdollinen. Potilas voi olla rajattu leikkaushoitohenkilökunnan puutteellisen leikkaukseen tai levinneen pahanlaatuisen insulinooman takia. (Mathur ym. 2009.) Ainoa parantava hoito insulinoomaan on kasvaimen kirurginen poisto (Mehrabi ym. 2014). Pahanlaatuisen insulinooman hoitolinjat eroavat hyvänlaatuisesta, ja sen hoito käsitellään omassa kappaleessaan (Crippa 2012).

1.5.1 Kajoamaton hoito

Lääkkeettömänä hoitokeinona toimii säännöllisten, pienten annosten syöminen sekä päivällä ja yöaikaan oireita aiheuttavien hypoglykemiakohtausten välttämiseksi (Mathur ym. 2012).

Eniten käytettyjä lääkityksiä insulinooman hoidossa ovat diatsoksidi ja somatostatiinianalogit oktreotidi tai lanreotidi. Diatsoksidi estää suoraan insuliinin vapautumista beeta-soluista alfa-adrenergisten reseptoreiden välityksellä, ja se on ensisijainen lääkehoito. Se nostaa verensokeria myös lisäämällä glykogenolyysiä eli glykokeenin hajotusta glukoosiksi. Annos on tyypillisesti 150–400 mg/vrk jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen. Hypoglykeemiset oireet saadaan hallintaan 50–60 %:lla potilaista diatsoksidin avulla. Mahdollisina haittavaikutuksina on mm. natriumin kertyminen elimistöön, turvotukset ja mahasuolikanavan oireet, kuten pahoinvointi. (Mathur ym. 2009.)

Somatostatiinianalogien vaikutuskohta on tyypin 2 somatostatiinireseptorissa, jota esiintyy vaihtelevissa määrin insulinoomakasvaimissa. Tästä johtuu myös lääkitysvasteen suuri potilaskohtainen vaihtelevuus. Aktivoimalla kyseisen reseptorin, lääke laskee seerumin insuliinitasoa ja helpottaa siten oireita. Oireet helpottuvat 40–60 %:lla potilaista. Hoito toteutetaan 4 viikon välein pistettävänä injektiona. Mahdollisina sivuvaikutuksina esiintyy mm. mahasuolikanavan turvotusta, vatsan kouristelua, imeytymishäiriöitä ja sappikivitauteja. (Mathur ym. 2009.)

1.5.2 Kirurginen hoito

Koska suuri osa ei-perinnöllisesti ilmaantuvista eli sporadisista insulinoomista on hyvänlaatuisia ja yksittäisiä kasvaimia, ne voidaan yleensä hoitaa parantavalla eli kuratiivisella leikkauksella. Leikkaustekniikoita on useita. Hyvänlaatuinen insulinoomakasvain on yleensä tiivisrakenteinen ja koteloitunut. Paikallisen uusiutumisen estämiseksi on tärkeää, että kasvain ja sen kapseli poistetaan kokonaisuudessaan. (Mathur ym. 2009)

Hyvänlaatuinen kasvain pyritään poistamaan yleensä haiman sisältä kokonaisuudessaan ja tarkasti ikään kuin kuorimalla eli enukleoimalla, jos mahdollista. Haiman segmentin poistoleikkaus, distaalinen haiman osapoistoleikkaus, tai harvoin pankreatikoduodenektomia eli Whipplen leikkaus voidaan valita hoitomuodoksi kasvaimen sijaitessa haimatiehyen läheisyydessä tai kasvaimen käsittäessä suuren osan haimakudoksesta. (Mathur ym. 2009.) 6222 insulinoomapotilasta käsittävässä systemaattisessa katsauksessa leikkauksella hoidetuista potilaista hieman yli puolet leikattiin enukleatiotekniikan avulla. Toiseksi yleisin distaalinen haiman osapoistoleikkaus tehtiin n. 1/3:lle potilaista. Muita leikkaustyyppisiä käytettiin kutakin 0,4–2,9 %:ssa potilaista. (Mehrabi ym. 2014.)

Insulinoomaleikkaus voidaan tehdä avoleikkauksena eli laparotomiana tai tähystysleikkauksena eli laparoskooppisesti. Ensimmäinen julkaisu insulinooman laparoskooppisesta poistosta tehtiin vuonna 1996. Potilaiden sairaalassaoloaikoja saatiin lyhennettyä hoitamalla valikoitu potilasjoukko laparoskooppisesti vanhan avoleikkaustekniikan sijaan. (Gagner ym. 1996.)

Laparoskooppisessa leikkauksessa kirurgi ei pääse tunnustelemaan eli palpoimaan haimaa toimenpiteen aikana. Yhtä hyviin tuloksiin kasvaimen paikallistamisessa voidaan kuitenkin päästä operaatiota edeltävällä kuvantamisella ja laparoskopian yhteydessä toteutettavalla IOUS:llä. Laparoskopiassa on havaittu komplikaatioina avoleikkausta enemmän haimafisteileitä (24 % vs. 11 %). (Richards ym. 2011.)

Insulinoomaleikkauksiin, kuten kaikkiin toimenpiteisiin, sisältyy riskejä. Kuolema insulinoomaleikkauksen seurauksena on harvinainen, mutta mahdollinen komplikaatio. Lievemmat komplikaatiot ovat paljon yleisempiä. 198:n insulinoomapotilaan aineistossa komplikaatioita tuli 52 %:lle potilaista. Yksikään potilaista ei kuollut leikkauksen seurauksena. Yleisimpiä olivat vatsansisäiset komplikaatiot, joita tuli 57 %:lle leikatuista.

Näistä valtaosa oli haimafisteleitä, mutta myös haimatulehduksia eli pankreatiitteja sekä vatsaontelon sisäisiä nestekertymiä todettiin. Komplikaatioiden määrässä enukleaatio- ja haimaresektiioleikkauksissa ei ollut eroa. Uusintaleikkaukseen päätyi 8,5 % enukleaatioleikkauksella hoidetuista ja 1 % haimaresektiolla hoidetuista potilaista. (Crippa ym. 2012.)

1.5.3 Pahanlaatuisen insulinooman hoito

Pahanlaatuisen insulinooman hoito eroaa hyvänlaatuisesta. Se metastasoi yleisimmin maksaan ja paikallisiin imusolmukkeisiin. Harvinaisempia metastasointipaikkoja ovat vatsaontelo, luut, aivot ja keuhkot. Yksittäinen pahanlaatuinen insulinoomakasvain voidaan poistaa kokonaan, mikäli metastaaseja ei ole havaittu, ja tällaisen taudin ennuste on yleensä hyvä.

Metastasoituneessa taudissa ennuste on huonompi, mutta osalla potilaista hyviäkin tuloksia on saatu. Mahdollisia hoitomuotoja ovat samat konservatiiviset hoidot kuin hyvänlaatuisessakin taudissa, radikaalileikkaus, kasvaimen pienennysleikkaus (debulking), radiotaajuusablaatiohoito sekä onkologiset hoidot. Maksametastaasien hoidossa voidaan käyttää maksan resektiota ja maksansiirrolla ollaan hyvin valikoidussa potilasryhmässä saatu pidennettyä elinaikaa. (Mehrabi ym. 2014.) MEN1-oireyhtymään liittyvät insulinoomakasvaimet ovat muita insulinoomaksavaimia suuremmissa malignisoitumisriskissä (Crippa 2012).

1.6 Insulinooman ennuste

Insulinooman kirurgisen hoidon tulokset ovat uusiutumisen suhteen tyydyttävät, vain noin 3 %:ssa tapauksista kasvain uusii leikkaushoidon jälkeen (Crippa 2012).

Pahanlaatuisen insulinooman ennuste on hyvänlaatuista huonompi. 96:n potilaan aineistossa pahanlaatuista insulinoomaa sairastavien potilaiden mediaanieelossaoloaika diagnoosista oli 12,7 vuotta. Kasvaimen erilaistumisasteen (gradus) ollessa 3–4, pieneni mediaanieelossaoloaika 4,4 vuoteen. Havaitsemisvaiheessa lähes puolet kasvaimista oli jo luokkaa gradus 4. (Keutgen ym. 2016.)

1.7 Tutkimuksen tarkoitus

Suomessa on aikaisemmin julkaistu insulinoomista vuonna 1974 10:n potilaan aineisto ja vuonna 1993 26:n potilaan aineisto (Pelkonen ym. 1974, Ellä ym. 1993). Vuonna 2015 Duodecim-lehdessä julkaistiin Tampereen yliopistollisen keskussairaalan erityisvastuualueella havaittujen insulinoomatapausten aineisto. Tutkimuksessa löydettiin 23

insulinoomatapausta vuosina 1980–2010. Tutkimus laajennettiin valtakunnalliseksi insulinooman ilmaantuvuuden ja taudinkuvan muutosten, tutkimus- ja hoitomenetelmien kehityksen sekä pitkäaikaisseurannan arvioimiseksi. (Uitto ym. 2015).

Tämän opinnäytetyön aineisto kerättiin osana koko Suomeen laajennettua insulinoomatutkimusta. Kaikista viidestä Suomen yliopistosairaalaista rekrytoitiin tutkimushenkilö, joka seuloi rekisterihauilla saaduista henkilöistä todelliset insulinoomatapaukset yhteisten kriteerien mukaan. Tarkemmin potilasvalinnasta kerrotaan kappaleessa aineisto ja menetelmät.

Turussa ja muissa Suomen yliopistosairaaloissa kerättyjen tietojen perusteella koottiin koko Suomen insulinoomatapaukset vuosilta 1980–2010 kattava aineisto, joka julkaistiin *International Journal of Endocrinology* – lehdessä (Peltola ym. 2018).

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä havainnoivana rekisteritutkimuksena. Tässä kappaleessa käydään läpi tietojen keruu. Opinnäytetyön menetelmät ovat Tampereen osatyötä vastaavat (Uitto ym. 2015).

2.1 Insulinoomapotilaiden haku potilasasiakirjoista

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisesti etsimällä rekisterien avulla insulinoomapotilaita Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueelta. Tietoja haettiin sekä paperisista arkistoiduista potilasasiakirjoista että sähköisestä potilastiedon arkistosta hakemalla hyvän- ja pahanlaatuisten haimakasvainten diagnoosikoodeilla. Lisäksi potilaita haettiin Turun yliopistollisen keskussairaalan patologian tietokannasta hakusanoilla ”insulinoma”, ”insulinooma” ja ”insuloma” sekä Suomen Syöpärekisterin tietokannoista ICD-O-3 tautiluokituksen koodeilla 8150 haiman endokriininen kasvain tai 8151 insulinooma.

Kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä (ICD = international classification of diseases) muuttui tutkimusjakson aikana kahdesti. Vuosina 1980–1986 käytössä olleesta ICD-8-tautiluokituksesta potilaita haettiin diagnoosikoodeilla 211,6 Ruoansulatusjärjestelmän muiden osien kasvaimet: haima tai 251 haiman umpierityksen häiriöt, muu kuin sokeritauti ml. 251,0 ja 251,02 insulooma.

Vuosina 1987–1995 käytössä olleesta ICD-9-tautiluokitukselta potilaita haettiin diagnoosikoodeilla 1574 haiman pahanlaatuinen endokriininen kasvain tai 2117 Ruoansulatuselinten muiden osien hyvänlaatuinen kasvain: Langerhansin saarekkeet tai 2511 Hypoglykemia ja haiman umpierityshäiriö, muu kuin sokeritauti ml. 2511a insuliinin liikaeritys.

Vuosina 1996–2010 käytössä olleesta ICD-10-tautiluokitukselta potilaita haettiin diagnoosikoodeilla C25.4& haiman umpirauhasosan syöpä tai D13.6 haiman hyvänlaatuinen kasvain tai D13,7 haiman umpirauhasosan hyvänlaatuinen kasvain tai E16.1 muu hypoglykemia ml. E16.10 hyperinsulinismi.

Nämä hakuehdot täyttäneiden potilaiden sähköiset ja paperiset potilastiedot käytiin läpi, ja tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävät potilaat otettiin mukaan tutkimukseen.

2.2 Tutkimuksen sisäänottokriteerit

Tutkimukseen otettiin mukaan Turun yliopistollisen keskussairaalan alueella asuvat aikuiset (ikä ≥ 18 vuotta) potilaat, joiden kohdalla diagnostiset kriteerit täytyivät.

Sisäänottokriteereiksi tutkimukseen päädyttiin valitsemaan seuraavat diagnostiset kriteerit: potilaalla tulee olla potilasasiakirjoista todennettava Whipplen triadi ja/tai hyperinsulineeminen hypoglykemia ja tämän lisäksi joko insulinoomaan sopiva patologisanatominen diagnoosi eli PAD tai kuvantamistutkimuksessa insulinoomaksi sopiva löydös. Hyperinsulineemisen hypoglykemian raja-arvoina pidettiin P-gluk $< 3,0$ mmol/l ja samanaikaisesti P-insu $\geq 3,0$ mU/l ja/tai P-C-pept $\geq 0,2$ nmol/l.

2.3 Potilaista kerätyt tiedot

Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävistä insulinoomapotilaista täytettiin Tampereen osatutkimusta varten kehitetty tietolomake. Tiedot haettiin sekä paperisista potilasasiakirjoista että sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Tietolomakkeille kerättyjä tietoja hyödynnettiin tässä opinnäytetyössä ja koko Suomen insulinoomatutkimuksessa.

Kerättyjä tietoja olivat mm. potilaan aikaisempi terveydentila, oireilu, tehdyt diagnostiset tutkimukset, annetut hoidot ja leikkauksen jälkeinen seuranta.

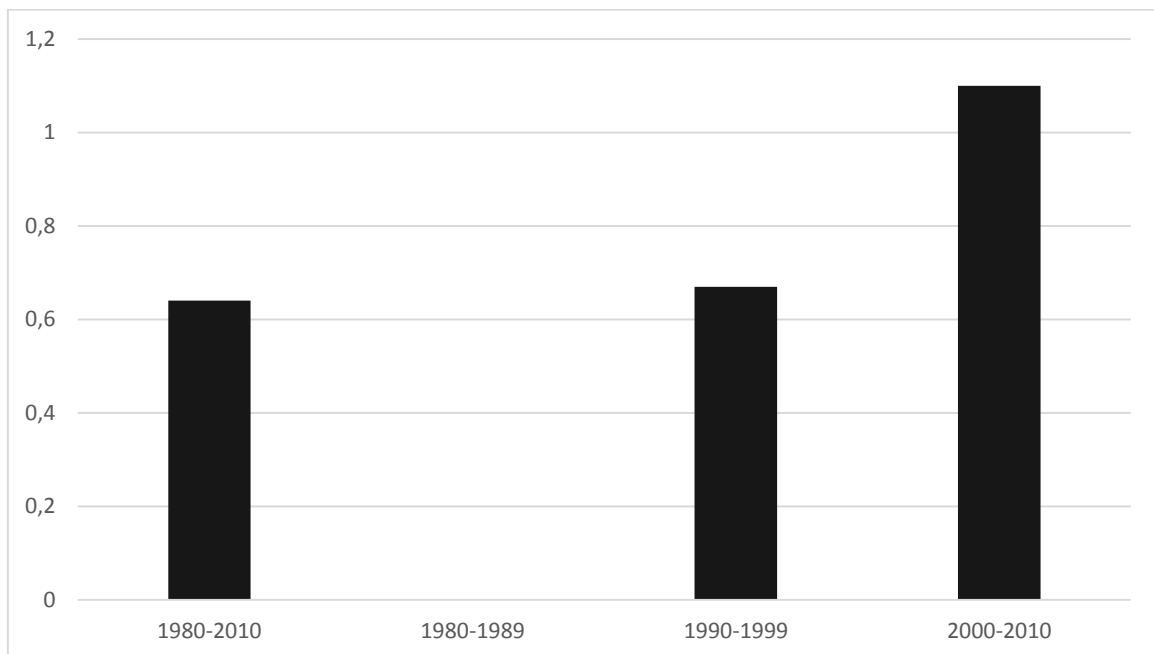
Tutkimuksella on Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen lupa ja Tampereen yliopistollisen sairaalan eettisen toimikunnan hyväksyntä (R14112).

Ilmaantuvuuden laskemiseksi VSSHP:n väestöpohjasta käytettiin vuosina 1980–1989 arviota 425 000, vuosina 1990–1999 arviota 450 000 ja vuosina 2000–2010 nykyistä väestöpohjaa 479 000.

3 TULOKSET

Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttäviä potilaita löydettiin yhdeksän. Myös muualla Suomessa asuvia ja ulkomaalaisia insulinoomatapauksia tuli haussa esille. Näistä muualla Suomessa asuvat otettiin mukaan muihin osatutkimuksiin ja ulkomaalaiset potilaat jätettiin kokonaan pois tutkimuksesta.

Insulinoomista 3 diagnosoitiin vuosina 1990–1999 ja 6 tapausta diagnosoitiin vuosina 2000–2010. Vuosina 1980–1989 ei diagnosoitu yhtäkään tautitapausta. Insulinooman ilmaantuvuus koko tutkimusjakson aikana oli 0,64/1 000 000. Vuosina 1980–1989 ilmaantuvuus oli 0/1 000 000, vuosina 1990–1999 0,67/1 000 000 ja vuosina 2000–2010 1,1/1 000 000. Kuvassa 1 esitetään ilmaantuvuudet graafisesti vuosikymmenittäin ja koko tutkimusjakson ajalta.



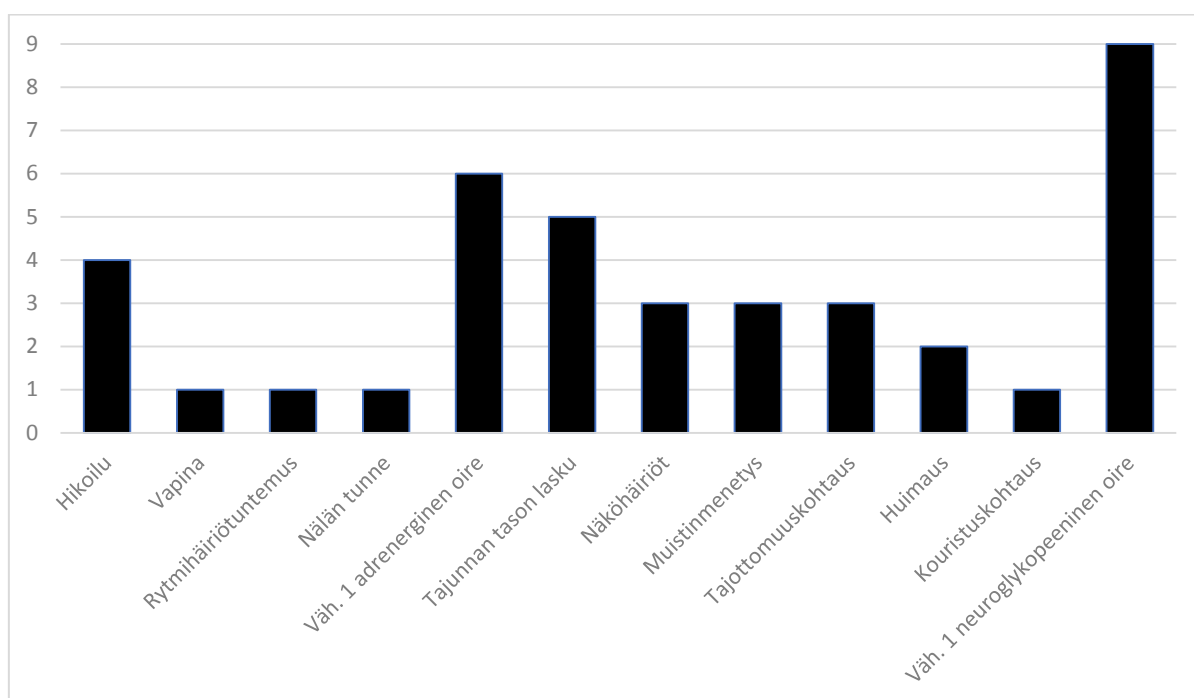
Kuva 2. Insulinooman ilmaantuvuus (/1 000 000).

3.1 Oireet

Potilaiden ikä ensimmäisten oletettavasti insulinoomaperäisten oireiden ilmaantuessa oli keskimäärin 56 vuotta. Potilaista kuusi (67 %) oli naisia ja kolme (33 %) miehiä. Oireiden

alkamisen ja insulinoomaepäilyn heräämisen välinen viive oli keskimäärin 1 v 9 kk. Kolmen potilaan kohdalla em. viive oli alle viikon.

Vähintään yksi adrenerginen oire oli kuudella potilaalla yhdeksästä. Näistä yleisin oli liiallinen hikoilu, josta kärsi 4 potilasta. Muita havaittuja adrenergisiä oireita olivat vapina, sydämen rytmihäiriötuntemukset ja nälän tunne. Kaikki potilaat kärsivät neuroglykopenisistä oireista. Näistä yleisin oli tajunnan tason aleneminen, jota havaittiin viidellä potilaalla. Muita havaittuja neuroglykopenisiä oireita olivat lisääntynyt väsymys, näköhäiriöt, muistinmenetykset, tajuttomuuskohtaus ja huimaus. Muita potilaiden kokemia oireita olivat mm. heikkous, puutumisen tunne ja huono tai heikko vointi. Kuvassa 2 esitetään eri oireista kärsivien potilaiden lukumäärät oireittain.



Kuva 2. Insulinooman aiheuttamat oireet.

Paastoaminen provosoi hypoglykeemisten oireiden esiintymistä seitsemällä potilaalla. Myös ruokailun, fyysisen rasituksen, alkoholin nauttimisen ja muiden tekijöiden merkitystä oireiden provosoitumisessa selvitettiin. Yksikään potilaista ei kokenut, että alkoholista tai ruokailusta seuraisi oireiden pahentuminen. Kolmella potilaalla fyysinen rasitus aiheutti oireiden provosoitumisen.

Kahdella potilaalla oireet olivat voimakkaimmillaan aamulla. Muilla potilailla oireilu ei liittynyt mihinkään tiettyyn vuorokaudenaikaan. Viidellä potilaalla (56 %) oirekuva oli ajan

myötä paheneva. Vain yhdellä potilaalla (11 %) oirekuva oli pysynyt stabiilina. Lopuilla kolmella potilaalla (33 %) tarkkaa tietoa oireiden etenemisestä ei ollut saatavilla.

Neljän potilaan kohdalla oireilun esiintymistiheydestä oireiden ollessa pahimmillaan ei ollut tietoa saatavilla. Kolmella viidestä potilaasta oireita oli tiheimmillään päivittäin. Yhdellä potilaalla oireilua oli pahimmillaan viikoittain ja yhdellä kuukausittain.

Viidellä potilaalla paino lisääntyi edeltävän vuoden sisällä diagnoosista. Näistä kahden osalta ei tarkkaa tietoa painon lisääntymisen määrästä ollut saatavilla. Keskimäärin paino oli lisääntynyt 7 kg vuoden aikana niillä potilailla, joilla painon lisääntyminen oli tiedossa. Kahdella potilaalla painossa ei ollut tapahtunut muutosta. Yhden potilaan osalta painon muutoksesta ei ollut tietoa.

3.2 Tutkimukset

Osa potilaista oli käynyt toisen erikoisalan tutkimuksissa ennen sisätauteja. Neljä potilasta kävi ensin neurologin tutkimuksissa. Kaikille neurologialla tutkituille potilaille tehtiin pään kuvantaminen joko TT:llä tai MK:lla. Kolmelle potilaalle tehtiin myös EEG-tutkimus. Kaikilla neurologialla tutkituilla potilailla työdiagnoosina pidettiin epilepsiaa. Näistä potilaista yksi kävi myös kardiologin tutkittavana sydämen rytmihäiriöoireilun takia. Lisäksi yksi potilas kävi silmätaudeilla kaksoiskuvien näkemisen takia. Tälle potilaalle ei tehty konetutkimuksia.

3.2.1 Laboratoriodiagnostiikka

Kuudelle potilaalle tehtiin paastotesti. Paastotestin tavoitteet olivat hyvin vaihtelevia, osassa oli määritelty tavoitepituus (24–72 h) ja yhdessä testissä tavoitteena oli P-gluk < 2,5. Kahdessa testissä tavoitetta ei oltu etukäteen määritelty. Viidellä potilaalla paastotestissä saatiin insulinoomalle diagnostiset laboratorioarvot. Negatiiviseksi jääneellä potilaalla C-peptidipitoisuutta ei ollut määritetty. Viidessä positiivisessa tapauksessa C-peptiditaso oli kaikilla tutkituilla diagnostinen, mutta insuliinipitoisuus vain kolmella viidestä tutkitusta.

3.2.2 Kuvantamistutkimukset

TT-kuvaus oli käytetyin tutkimusmenetelmä preoperatiivisesti. 8 potilasta 9:stä kuvannettiin TT:llä. Kuvantamislöydös oli positiivinen viidellä potilaalla (56 %). Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin TT:llä maksametastaasit, mutta emo- eli primaarikasvain jäi havaitsematta.

Transabdominaalista uä-tutkimusta käytettiin yhdellä potilaalla, jolla kuvauslöydös jäi negatiiviseksi. Samalla potilaalla myös MK-tutkimus ja vatsasuonten kuvantaminen jäivät negatiivisiksi. Kyseisellä potilaalla kasvain paikallistettiin vasta leikkauksessa. MK-tutkimus tehtiin kolmelle potilaalle ja kuvauslöydös jäi kaikilla negatiiviseksi. Yhdellä potilaalla maksametastaasit näkyivät, kuten aiemmin tehdyssä TT-tutkimuksessakin. Parhaat tulokset saatiin 18-F-DOPA-PET-kuvauksella. Tutkimus tehtiin seitsemälle potilaalle, ja kuvantamislöydös oli positiivinen viidellä. Tutkimuksen herkkyys oli siis 71 % tutkittujen potilaiden osalta. Yhdellä potilaalla ensimmäinen PET-kuvauslöydös jäi negatiiviseksi, joten päädyttiin kokeilemaan PET-kuvausta uudelleen 48 tunnin paaston jälkeen. Paaston aikana tehdyssä PET-kuvantamisessa löydös oli positiivinen. Taulukossa 3 käydään läpi kuvantamislöydökset potilaskohtaisesti TT:n, MK:n ja PET:n osalta.

Taulukko 3. Kuvantamislöydökset käytetyimmillä kuvantamismenetelmillä. TT = tietokonetomografia, MK = magneettikuvaus, PET = 18-F-L-DOPA-positroniemissiotomografia, + = positiivinen löydös, - = negatiivinen löydös, tyhjä kenttä = kyseistä tutkimusta ei tehty.

Potilas	TT	MK	PET
1	+		+
2	+		+
3	-	-	+
4	-	-	+
5	+		+
6		-	-
7	+		
8	-		
9	+		+

Muita käytettyjä kuvantamistutkimuksia olivat vatsanpeitteiden läpi tehtävä ultraäänitutkimus (1 potilas), somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus (1 potilas), haiman TT-verisuonikuvaus (2 potilasta) ja vatsan verisuonikuvaus (1 potilas). Nämä tutkimukset jäivät löydöksiltään kauttaaltaan negatiivisiksi.

Tutkimusjakson aikana kaikki PET-kuvaukset tehtiin käyttäen merkkiaineena 18-F-DOPA:ta. Kyseisen merkkiaineen lisäksi nykyään käytössä on myös uudempia DOTA- ja GLP-1-pohjaisia merkkiaineita.

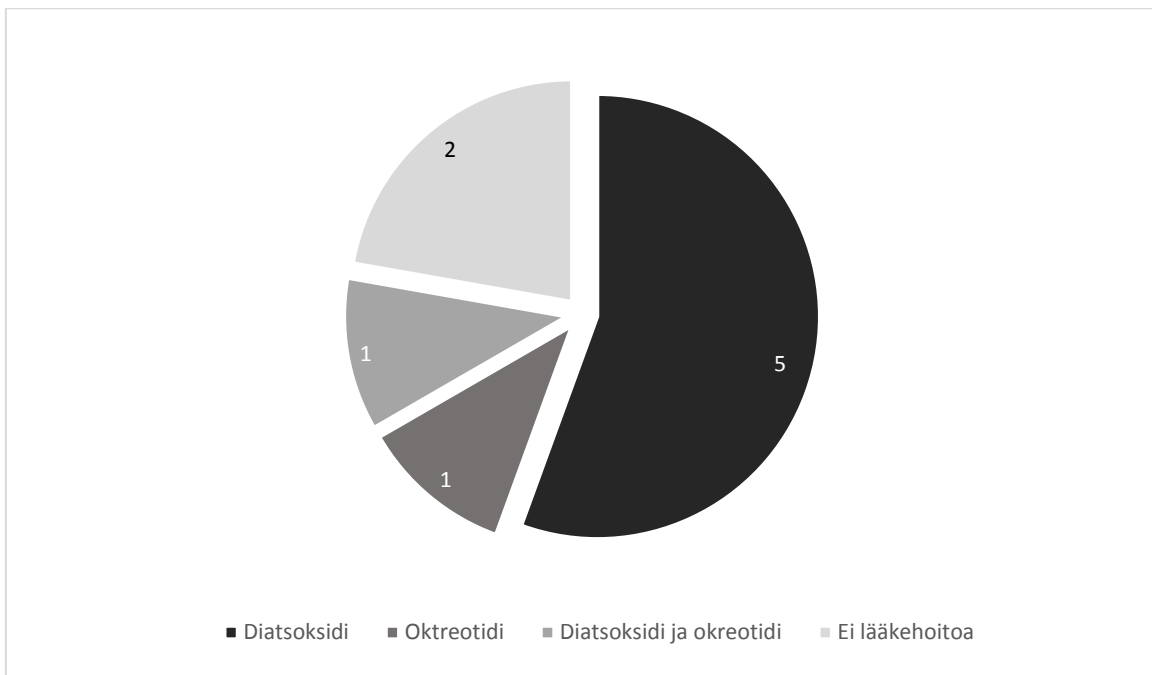
3.3 Hoito

Seitsemän potilasta sai lääkehoitoa insulinooman aiheuttamaan hypoglykemiaan. Kuusi potilasta sai diatsoksidia, yksi potilas sai oktreotidiä ja yksi potilas sai ensin diatsoksidia, joka vaihdettiin oktreotidiin haittavaikutusten takia. Kaikki potilaat hoidettiin lopulta avoleikkauksella. Jonkinlaisen leikkauskomplikaation akuuttivaiheessa sai neljä potilasta. Yksi potilas lopulta menehtyi leikkauskomplikaatioiden seurauksena. Yhdellä malignia insulinoomaa sairastavalla potilaalla hoitoja jatkettiin vielä leikkauksen jälkeenkin, ja hänelle annettiin myös onkologisia hoitoja.

3.3.1 Kajoamaton hoito

Diatsoksidi (Proglycem) oli yleisin hyperinsulinemiaan kohdistettu lääkehoito. Kuudella potilaalla kokeiltiin diatsoksidia. Yksi potilaista joutui lopettamaan lääkkeen käytön ihottuman ja maksa-arvojen nousun takia. Lääkettä sietäneistä potilaista kolmella vaste oli hyvä eikä uusia hypoglykemioita ilmaantunut lääkkeen aloittamisen jälkeen. Yhdellä potilaalla vaikeat hypoglykemit jatkuivat. Kahden potilaan kohdalla vastetta lääkitykseen ei potilasasiakirjoissa sanallisesti arvioitu, mutta merkintöjä uusista hypoglykemiakohtauksista ei löydetty. Diatsoksidin vuorokausiannokset vaihtelivat välillä 75–300 mg jaettuna kolmeen annokseen.

Oktreotidia (Sandostatin) käytettiin kahdella potilaalla. Toisella potilaalla se oli ensisijaisena lääkkeenä, jonka vaste ja haitat jäivät vähäisiksi. Toisella potilaalla Oktreotidi oli mukana osana tehokkainta mahdollista hypoglykemian hoitoa. Oktreotidin vaikutusta tämän potilaan hypoglykemian hoidossa on vaikea arvioida. Kuvassa 3 esitellään potilaille annettuja lääkehoitoja.



Kuva 3. Potilaiden saamat lääkehoidot.

Kahdella potilaalla käytettiin myös muita hoitokeinoja. Potilaalla, jolle diatsoksidi ei haittojen takia sopinut, aloitettiin prednisoloni annoksella 10 mg kerran vrk:ssa iltaisin yöaikaisia hypoglykemia-kohtauksia estämään. Vaste oli riittävä ja lääkitys päästiin purkamaan leikkauksen jälkeen. Toisella potilaalla oli vaikeasti hallittavissa oleva hypoglykemia, jota hoidettiin tehokkaimmalla mahdollisella hypoglykemian hoidolla. Potilas sai samanaikaisesti diatsoksidia 300 mg/vrk, oktreotidia, 30 mg/kk ja prednisonia 10 mg/vrk. Lisäksi yöaikaisten hypoglykemioiden estämiseksi potilas sai öisin suonensisäisenä tiputuksena 20-prosenttista glukosiliuosta 100 ml/h. Riittävä vaste saatiin vasta, kun yöaikaiset sokeritiputukset aloitettiin. Vaikeahoitoisella potilaalla todettiin myöhemmin pahanlaatuinen insulinooma.

3.3.2 Kirurginen hoito

Vaikka laparoskooppinen leikkaustekniikka onkin tullut maailmalla myös osaksi insulinooman hoitoa, olivat kaikki aineistoon valitut potilaat avoleikkauksella hoidettuja. Leikkaus tehtiin kaikille potilaille.

Kasvaimen paikallistamiseksi IOUS:ää käytettiin yhdellä potilaalla, jolla kasvain löydettiin menetelmän avulla. Tällä potilaalla kaikki muut käytetyt kuvantamismenetelmät olivat jääneet negatiivisiksi.

Neljälle potilaalle (44 %) tehtiin kasvaimen enukleaatio (JLC00 haimakasvaimen poisto, enukleaatio), neljälle potilaalle (44 %) tehtiin haiman distaalinen osapoisto. (JLC10 haiman hännän ja mahdollisesti rungon poisto) ja yhdelle potilaalle (11 %) tehtiin Whipplen leikkaus (JLC 30 haiman ja pohjukaissuolen poisto). Kaikilla potilailla havaittiin leikkauksessa yksittäinen tuumori. Kasvainten halkaisija mitattiin paksuimmasta kohdasta. Halkaisija vaihteli välillä 10–35 mm, ollen keskimäärin 17 mm. Malignien insulinoomien halkaisijat olivat 20 ja 35 mm, ja suurimman benignin insulinooman halkaisija oli 27 mm.

Viidellä potilaalla leikkaukseen ei liittynyt lainkaan varhaisvaiheen komplikaatioita. Kolme potilasta sai leikkauksen jälkeen keuhkokuumeen. Vain yhdellä potilaalla ilmeni leikkauksalueeseen liittyviä komplikaatioita. Tällä potilaalla todettiin pian sairaalasta kotiuttamisen jälkeen vatsaontelon nestekertymä ja sappitiehyen kurouma eli striktuura. Striktuura hoidettiin stenttaamalla eli asettamalla tiehyen sisäinen laskuputki ERCP-toimenpiteessä (endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatografia). Tilannetta vaikeutti myös sienen aiheuttama yleisinfektio eli sepsis. Potilaalla todettiin myös haimafisteli. Hoidossa päädyttiin kahteen kertaan uusintalaparotomiaan, joista jälkimmäinen keskeytettiin toivottomana. Potilas menehtyi leikkaukskomplikaatioihin ja infektiin viisi kuukautta leikkauksen jälkeen. Lisäksi kahdella potilaalla todettiin myöhäiskomplikaatioina kiinnikkeiden aiheuttamia suolitukoksia vuosien päästä leikkauksesta.

3.3.3 Postoperatiiviset hoidot

Leikkauksen jälkeisiä eli postoperatiivisia hoitoja sai vain yksi potilas. Kyseisellä potilaalla myös preoperatiivinen verensokeritason hoito oli vaatinut tehokkainta mahdollista hoitoa. Leikkausta edeltäneet diatsoksidi-, okreetidi-, prednisoni- ja glukoositiputushoidot jatkuivat myös leikkauksen jälkeen. Lisäksi potilas sai leikkauksen jälkeen säde- ja solusalpaajahoitoa. Solusalpaajana käytettiin streptozotosiini-5-fluorourasiilia, jolle saatiin hyvä vaste noin kuuden kuukauden ajan. Myös interferonipistoksia käytettiin.

3.4 Histologia

Kaikilla potilailla lopullinen patologisanatominen diagnoosi eli PAD oli insulinooma. Seitsemällä (78 %) potilaalla insulinooma oli benigni ja kahdella (22 %) maligni. Toisella malignia insulinoomaa sairastavista tauti oli levinnyt maksaan.

Kaikkien potilaiden näytteille tehtiin immunohistokemiallisia värjäyksiä. Näistä insuliinivärjäys oli positiivinen kaikilla. CgA-värjäys tehtiin viidelle potilaalle ja se oli

kaikilla tutkituilla positiivinen. Synaptofysiinivärjäys tehtiin myöskin viiden potilaan näytteille ja se oli kaikilla positiivinen. Ki-67-värjäys tehtiin viiden potilaan näytteille. Näistä kolme oli hyvänlaatuisia insulinoomia, ja Ki-67 oli kaikissa tapauksissa <3 % sopien WHO-luokan 1 kasvaimen. Maligneissa insulinoomissa Ki-67 värjäyksen tulokset olivat 9 ja 50 % eli ko. kasvaimet olivat hyvin erilaistuneita WHO-luokan 3 kasvaimia. Glukagonivärjäys tehtiin kahden potilaan näytteille ja se jäi molemmissa tapauksissa negatiiviseksi.

3.5 Taudin eteneminen, uusiutuminen ja seuranta

Taudin eteneminen eli progressio leikkauksesta huolimatta todettiin yhdellä potilaalla, joka sai liittänohoitoja. Taudin uusiutumista ei havaittu seuranta-aikana yhdelläkään potilaista. Malignin insulinooman seuranta Tyksissä oli pidempikestoista kuin benignin taudin.

Potilaalla, jonka tauti eteni hoidoista huolimatta, hoito järjestettiin Tyksin onkologian klinikalla oireenmukaiseen hoitolinjaan siirtymiseen asti. Toisella malignia insulinoomaa sairastavalla taudin uusiutumista seurattiin Tyksin onkologian klinikalla viiden vuoden ajan.

Kun tietoja kerättiin vuonna 2016, potilaista 7 oli hengissä ja 2 menehtynyt. Toinen potilaista menehtyi leikkauskomplikaatioihin 5 kuukautta leikkauksen jälkeen ja toinen edenneeseen maligniin insulinoomaan 15 kuukauden kuluttua leikkauksesta.

4 PÄÄTELMÄT

Insulinooman ilmaantuvuudeksi arvioidaan kirjallisuudessa usein 1–4/1 000 000 (Jensen ym. 2012, Okabayashi ym. 2013). Tässä tutkimuksessa ilmaantuvuus jäi tämän arvon alle.

Ainoastaan vuosina 2000–2010 ilmaantuvuus oli 1,1/1 000 000 eli edellä mainitulla alueella. Osasyynä matalaan ilmaantuvuuteen voi olla se, ettei kaikkia alueen insulinoomapotilaita ole löydetty. Suomessa yksittäisen sairaanhoitopiirin kuten VSSHP:n alueen suhteellisen pieni väestömäärä aiheuttaa myös epävarmuutta näin harvinaisen taudin tutkimuksessa. Taudin harvinaisuuden takia insulinoomaa koskevat tutkimukset tuleekin tehdä suurissa keskuksissa tai monikeskustutkimuksina. Myös seuranta-aikaa pidentämällä tuloksista voidaan saada luotettavampia. Jotta potilasmäärää saatiin lisättyä, tämän tutkimuksen aineisto kerättiin koko Suomen kattavaan valtakunnalliseen insulinoomatutkimukseen, jotta tutkimusasetelmasta saataisiin luotettavampi. Valtakunnallisessa insulinoomatutkimuksessa havaittu ilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin tässä osatutkimuksessa ja ilmaantuvuus kasvoi

tilastollisesti merkitsevästi myöhemminä vuosikymmeninä. Koko tutkimusjakson huomioonottaen ilmaantuvuus oli 0,6/1 000 000.

Paastotestin tulos oli positiivinen kaikilla viidellä potilaalla, joille testi tehtiin, ja plasman C-peptidipitoisuus saatiin mitattua. Näistä vain kolmella insuliinipitoisuus nousi diagnostiseksi. C-peptidipitoisuus vaikutti insuliinipitoisuutta herkemältä mittarilta hypoglykeemisen hyperinsulinismin osoittamisessa.

Insulinoomakasvaimen paikallistaminen haimassa biokemiallisen diagnoosin varmistumisen jälkeen on usein haastavaa ja yleensä potilaalle joudutaan tekemään useampia kuvantamistutkimuksia kasvaimen löytämiseksi. Kasvaimen tarkka paikallistaminen on kuitenkin tärkeää leikkaushoitoa suunniteltaessa.

Kuvantamismenetelmien käytössä eri sairaaloissa on paljon eroa Suomen sisällä ja maailmanlaajuisestikin. Ero keskusten välillä johtuu pitkälti eri kuvantamismenetelmien saatavuudesta. Maailmalla paljon käytettyä EUS-tutkimusta tehdään Suomessa vain Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa. Tyksin aineistossa PET-kuvauksen käyttö on korostunutta muuhun Suomeen ja ulkomaisiin aineistoihin verrattuna sen hyvän saatavuuden takia. Tyksin yhteydessä sijaitsee Turun yliopiston, Åbo Akademin ja Tyksin yhteinen, valtakunnallinen PET-keskus.

Tutkimusjakson aikana ja sen jälkeen kuvantamiskäytännöt ovat muuttuneet paljon kuvantamismenetelmien kehityksen takia. Kehitystä on tullut menetelmien herkkyydessä sekä turvallisuudessa. Tyksin alueella invasiivisista menetelmistä on päästy eroon noninvasiivisten kuvantamismenetelmien kehityttyä. Jotkin menetelmät ovat jääneet vanhentuneina pois käytöstä. Esimerkiksi somatostatiinireseptorikuvaus (Octreoscan) ja angiografiamenetelmät ovat jääneet käytännössä kokonaan pois kliinisestä käytöstä. TT ja MK ovat säilyttäneet alkuvaiheen kuvantamisena asemansa niiden hyvän saatavuuden takia.

Tutkimusjakson aikana ainoa käytetty PET-tutkimus oli 18-F-DOPA-PET, jonka rinnalle on tullut myös uusia PET-kuvausmenetelmiä. Nykyään insulinoomadiagnostiikassa on käytössä myös 68-Ga-DOTA- ja GLP-1-reseptori-PET-kuvaukset. Näistä edeltävä on jo laajassa kliinisessä käytössä, mutta jälkimmäisen käyttö on vasta yleistymässä. Joskus insulinoomapotilaalle joudutaan tekemään useampia PET-kuvauksia, koska välttämättä insulinooma ei tule esiin jokaisella merkkiaineella. Erilaisia kuvantamismenetelmiä tutkitaan

maailmalla aktiivisesti. Uusista kuvantamismenetelmistä voidaan saada lisähyötyä tilanteissa, joissa perinteisillä menetelmillä kasvainta ei saada kuvannettua. Leikkaushoidon kannalta hyvät kuvantamistulokset ovat ensiarvoisen tärkeitä. Kun kasvain on saatu luotettavasti kuvannettua, leikkaustulokset ja potilaan ennuste ovat yleensä hyvät benignissä taudissa. Malignissa taudissa hoitotulokset ovat luonnollisesti huonompia.

LÄHTEET

- Antwi, K., Fani, M., Heye, T. ym. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localization of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *EJNMMI*. 2018;45:2318–2327.
- Batukbhai, B.D.O., De Jesus-Acosta, A. The Molecular and Clinical Landscape of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2019;48(1):9–21.
- Bilimoria, K.Y., Tomlinson, J.S., Merkow, R.P. ym. Clinicopathologic Features and Treatment Trends of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Analysis of 9,821 patients. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1460–1469.
- Brown, C.K., Bartlett, D.L., Doppman, J.L. ym. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery*. 1997;122(6):1189–94.
- Crippa, S., Zerbi, A., Boninsegna, L. ym. Surgical Management of Insulinomas. *Arch Surg*. 2012;147(3):261-6.
- Cryer, P.E., Axelrod, L., Grossman, A.B. ym. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–728.
- de Herder, W.W., Niederle, B., Scoazec, J. ym. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84:183–188.
- Dromain, C., Déandréis, D., Scoazec, J. ym. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97:1241–57.
- Ehehalt, F., Saeger, H.D., Schmidt, M. ym. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist*. 2009;14:456–467.
- Ellä, K., Sane, T., Huikuri, K. ym. Insulinooma – edelleen vaikeasti tunnistettava sairaus. *Suom Lääkäril*. 1993;48:1514-4.

Falconi, M., Eriksson, B., Kaltsas, G. ym. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103:153–171.

Gagner, M., Herrera, M.F. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery*. 1996;120(6):1051–4.

Grant, C.S. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):783–98.

Grover, A.C., Skarulis, M., Alexander, H.R. ym. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery*. 2005;138(6):1003–8

Hirshberg, B., Livi, A., Bartlett, D.L. ym. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3222–6.

Jensen, R.T., Guillaume, C., Brandi, M.L. ym. ENETS Consensus Guidelines for the management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95:98–119.

Kar, P., Price, P., Sawers, S. ym. Insulinomas May Present with Normoglycemia after Prolonged Fasting but Glucose-Stimulated Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4733–4736.

Kauhanen, S., Seppänen, M., Minn, H. ym. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1237–44.

Kim, J.Y., Hong, S-M., Ro, J.Y. Recent updates on grading and classification on neuroendocrine tumors. 2017;29:11–6.

Kemppainen, Jukka. Valtakunnallinen PET-keskus. Taulukko. Endokriinisten kasvainten PET-kuvantamisessa käytettävät merkkiaineet ja niiden indikaatiot. 1.3.2019.

Keutgen, X.M., Nilubol, N., Kebebew, E. Malignant-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: A survival analysis. *Surgery*. 2016;159:1382–9.

Li, x., Zhang, F., Chen, H. ym. Diagnosis of insulinoma using the ratios of serum concentrations of insulin and C-peptide to glucose during a 5-hour oral glucose tolerance test. *Endocr J*. 2017;64(1):49-57.

Mathur, A., Gorden, P., Libutti, S.K. Insulinoma. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1105–21.

Mehrabi, A., Fischer, L., Hafezi, M. ym. A Systematic Review of Localization, Surgical Treatment Options, and Outcome of Insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675–86.

Mäkinen, M., Carpén, O., Kosma, V-M., ym. Stenbäck, F. (toim.) *Patologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012.

Nayak, H.K., Sothwal, A., Raizaida, N. ym. A rare case of non-insulinoma pancreatic hypoglycemia syndrome (nips) in an adult due to localized islet cell hyperplasia–successfully managed by enucleation. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0720114554.

Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T. ym. Diagn
osis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829–837.

Pelkonen, R. Taskinen M.R., Rauste, J. Insulooma – diagnostisia näkökohtia. *Duodecim* 1974;90:22-33.

Peltola, E., Hannula, P., Huhtala, H., ym. Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland. *International Journal of Endocrinology* vol. 2018, Article ID 2059481, 10 pages, 2018.

Raffel, A., Krausch, M., Anlauf, M. ym. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: A diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery*. 2007;141:179–84

Richards, M.L., Thompson, G.B., Farley, D.R. ym. Setting the Bar for Laparoscopic Resection of Sporadic Insulinoma. *World J Surg*. 2011;35:785–9.

Service, F.J., Natt, N. The Prolonged Fast. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3973–4.

Sovijärvi, A., Hartiala, J., Knuuti, J., Malmberg, P. (toim.) *Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen perusteet.* Helsinki. Kustannus Oy Duodecim 2018.

Uitto, E., Hannula, P., Metso, S., ym. Insulinoomat Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella 1980–2010. *Duodecim.* 2015;131:1598-604.

Vezzosi, D., Bennet, A., Fauvel, J. ym. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypocycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:75–83.

Välimäki, M., Sane, T., Dunkel, L. (toim.) *Endokrinologia.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009.

Whipple, A. The Surgical therapy of hyperinsulinism. *J int chir.* 1938;237–76.

Wu, M., Wang, H., Zhang, X. ym. Efficacy of laparoscopic ultrasonography in laparoscopic resection of insulinoma. *Endosc Ultrasound.* 2017;6(3):149–155

Öberg, K., Eriksson, B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):753–781.