

Kombinácia systémovej liečby a transarteriálnej chemoembolizácie v liečbe symptomatických hepatálnych metastáz malígneho inzulinómu

MUDr. Abdullah Dammak¹, MUDr. Viera Skarbová¹, MUDr. Andrej Klepanec, PhD.², MUDr. Iveta Kopecká, PhD.³,
MUDr. Marian Streško, PhD.¹

¹Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

²Rádiologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

³Patologicko-anatomické oddelenie, Fakultná nemocnica Trnava

Ciel: Cieľom nášho článku je na prípade pacientky demonštrovať využitie kombinácie systémovej liečby a transarteriálnej chemoembolizácie v paliatívnej liečbe hepatálnych metastáz malígneho inzulinómu u symptomatických pacientov refraktérnych na systémovú liečbu. **Kazuistika:** Opisujeme prípad 52-ročnej pacientky iniciálne liečenej pre adenokarcinóm chvosta pankreasu s metastázami v pečeni. Po 6 rokoch na základe klinického obrazu onkológ vyslovil podozrenie na malígnu inzulinóm. Patológom po prehodnotení pôvodnej histologickej vzorky stanovená diagnóza malígnu inzulinóm pankreasu stupňa 2. Následne bola pacientka liečená somatostatínovými analógmi a mTOR inhibítorom. Napriek liečbe došlo k progresii metastáz v pečeni, čoho výsledkom bola životohrozujúca hypoglykémia závislá od kontinuálneho podávania glukózy a refraktérna na liečbu oktreotidom. V spolupráci s intervenčným rádiológom sa zrealizovala transarteriálna chemoembolizácia pečenných metastáz. Už po prvej aplikácii došlo k zmierneniu hypoglykémie a zlepšeniu efektivity lanreotidu v následnej liečbe.

Záver: Intervenčná rádiológia je v súčasnosti jednou z možných terapeutických postupov v liečbe pacientov s malígnym postihnutím heparu. Endovaskulárne liečebné možnosti sa stali metódou voľby u pacientov s progresívnym ochorením a príznakmi refraktérnymi na medikamentóznou liečbu.

Kľúčové slová: malígnu inzulinóm, transarteriálna chemoembolizácia (TACE), somatostatínové analógy, ťažká symptomatická hypoglykémia.

The combination of systemic therapy and transarterial chemoembolization in the treatment of symptomatic hepatic metastases of malignant insulinoma

Purpose: The objectives to present the case of a patient with malignant insulinoma and to show the feasibility of the combination of systemic treatment and transarterial chemoembolization of liver metastases in malignant insulinoma, for symptomatic patients with severe hypoglycemia, who are resistant to systemic treatment.

Case: We describe the case of 52-year-old patient, initially treated from pancreatic adenocarcinoma with liver metastasis. After 6 years, based on clinical characteristics, an oncologist raised suspicion on malignant insulinoma. After re-evaluation of the original histological sample, diagnosis of malignant insulinoma was concluded. Consequently, the patient was treated with somatostatin analogs and mTOR inhibitor. Despite of the treatment, a progression of liver metastasis was observed, which resulted in life-threatening hypoglycemia, dependent on continual glucose dosing, and was refractory to the treatment with octreotide. In collaboration with radiologist, transarterial chemoembolization of liver metastasis was performed. As soon as after the first application, improvement of hypoglycemia occurred, in addition to improvement of efficacy of lanreotide in the following treatment.

Conclusion: Intervention radiology currently one of the possible therapeutic approaches in the treatment of patients with liver malignancies. Endovascular treatment possibilities became the method of choice for patients with progressive disease and symptoms with no benefit of systemic treatment.

Key words: malignant insulinoma, transarterial chemoembolization (TACE), somatostatin analogs, severe symptomatic hypoglycemia.

Úvod

Inzulinóm patrí do podskupiny pankreatických neuroendokrinných tumorov (pNET), ktoré tvoria približne 10 % všetkých gastro-entero-pankreatických NET-ov. Ide o pomerne zriedkavé ochorenie s incidenciou 4/1 000 000/rok. Približne 90 % inzulinómov tvoria sporadické a zväčša solitárne (83 – 92 %) benígne adenómy. Hereditárne formy inzulinómu (10 %) sú súčasťou mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie typu

1 (MEN-1). Malígne inzulinómy tvoria len 5 – 15 % všetkých inzulinómov. Charakteristické sú indolentným priebehom, pomalým rastom a horšou prognózou. Medián prežívania sa pohybuje okolo 24 mesiacov. Desiatročné prežívanie je približne 29 % (1). Neexistujú špecifické morfológické, biochemické alebo genetické znaky odlišujúce benígnu a malígnu inzulinóm. Pri ich rozlišovaní je v klinickej praxi rozhodujúca prítomnosť metastáz.

V klinickom obraze dominujú dve základné charakteristiky, a to produkcia hormónov (hyperinzulinizmus) a sklon k metastázovaniu (2). Inzulinóm predominantne metastázuje do pečene, na druhom mieste sú regionálne lymfatické uzliny a peritoneum (3), zriedkavo boli opísané aj prípady metastáz v skelete (4). Prítomnosť hepatálnych metastáz je spojená s horšou prognózou (5). V prípade hormonálne aktívneho tumoru dochádza k nekontro-

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(6): 385–388

lovanaj produkcii inzulínu a jeho prekurzorov, čo následne vedie k ťažkej až život ohrozujúcej hypoglykémii. Typickými sprievodnými príznakmi sú neuroglykopenické symptómy ako zmätenosť, poruchy zraku, poruchy správania, amnézia, poruchy vedomia (6) a vegetatívne symptómy zahŕňajúce tras, palpitácie, návaly tepla, potenie (7). U viac ako 70 % pacientov sa vyskytuje hypoglykémia len nalačno, v 6 % len postprandiálne a približne u 21 % je prítomná kombinovaná hypoglykémia nalačno aj postprandiálne (8).

V diagnostike inzulínového štandardom zostáva 72-hodinový hladový test, počas ktorého monitorujeme hladiny glykémie a stanovujeme nadmernú koncentráciu inzulínu a C-peptidu v sére počas hladom navodenej hypoglykémie. Lokalizáciu tumoru a staging ochorenia umožňujú stanoviť zobrazovacie metódy ako ultrasonografia (USG), počítačová tomografia (CT), endoUSG, magnetická rezonancia.

Liečba malígneho inzulínového nie je štandardizovaná. Vzhľadom na nízku incidencia doteraz neexistujú žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií týkajúce sa špecifickej liečby metastatického inzulínového. Jedinou potenciálne kurabilnou metódou ostáva chirurgická resekcia primárneho tumoru pri lokalizovanom ochorení. Všetky ostatné modalities liečby sú paliatívne (2). Po resekcii často dochádza k recidíve ochorenia. Neexistujú žiadne prediktívne faktory určujúce riziko recidívy a metastázovania.

Medzi paliatívne modalities terapie patrí liečba somatostatínovými analógmi (SSA), využitie inhibície dráhy mTOR, napríklad everolimus, TKI inhibitory – sunitinib a systémová chemoterapia. Pri dobre diferencovaných pNEToch je dnes liečbou prvej voľby použitie somatostatínových analógov. Výsledky štúdie fázy III CLARINET potvrdili antiproliferatívny účinok lanreotidu pri lokálne pokročilých i metastázujúcich funkčných aj nefunkčných pNEToch stupňa 1 a 2 (9). Predpokladá sa aj synergický účinok kombinovanej liečby SSA s everolimom pri liečbe pNET-ov. V štúdií fázy II RADIANT-1 bol čas do progresie v ramene s everolimom 9,7 mesiaca v porovnaní so 16,7 mesiaca v ramene s everolimom a oktreetidom v kombinácii. V štúdií fázy III RADIANT-2 taktiež signifikantné zlepšenie času do progresie v prospech kombinácie oktreetid LAR + everolimus (10). Systémová chemoterapia (CHT) je indikovaná u pacientov s pokročilými inoperabilnými a metastatickými pNET-mi stupňa 1 a 2. Štandardom sú chemoterapeutické režimy na báze streptozocínu a doxorubicínu, fluoro-

uracilu, a to aj napriek chýbaniu presvedčivých údajov na zlepšenie celkového prežívania a času do progresie. Ďalšou alternatívou je využitie cytotoxického účinku temozolomidu na bunky Langerhansových ostrovčekov. Pri nízkodiferencovaných a nediferencovaných pNET-och možno použiť aj kombináciu cisplatina + etopozid. Možnosti chemoterapie v liečbe malígneho inzulínového sú zatiaľ značne obmedzené pre jej krátkotrvajúci benefit pri relatívne vysokej miere toxicity.

Liečba hypoglykémie u symptomatických neresekabilných pacientov zahŕňa medikamentóznou liečbu a lokálne paliatívne metódy. V medikamentóznej liečbe hypoglykémie sa od roku 1963 využíva diazoxid. Jeho hyperglykemizujúci efekt spočíva v stimulácii adrenergných receptorov beta-buniek, čo vedie k zníženiu sekrécie inzulínu. Priemerná denná dávka je 150 mg à 8 hodín (11). Jeho použitie je limitované zlou dostupnosťou na trhu a nežiaducimi účinkami, ako sú hirzutizmus a výrazné edémy, nezriedka vyžadujúce podávanie vysokých dávok kľúčkových diuretik. Ďalšou alternatívou liečby sú somatostatínové analógy (SSA) oktreetid a lanreotid. SSA sú vysokoefektívne v liečbe symptómov pNET-ov (glukogonómy, VIP-ómy, karcinoidy), avšak ich účinnosť pri liečbe inzulínovým navodenej hypoglykémie je výrazne nižšia, čo môže byť následok zníženej expresie somatostatínových receptorov na povrchu buniek inzulínového v porovnaní s inými typmi pNET-ov. Oktreetid je metódou voľby u pacientov s hypoglykémiou, ktorí netolerujú diazoxid alebo sú naň rezistentní (2, 12). V praxi boli pri vyšších dávkach oktreetidu opisované aj prípady zhoršenia hypoglykémie. Príčinou je pravdepodobne supresia vylučovania kontraregulačných hormónov – TSH, glukagónu a rastového hormónu (13). Okrem medikamentóznej liečby sa u pacientov s metastázami v pečeni v praxi využívajú lokálne paliatívne metódy zamerané na zlepšenie kontroly príznakov ochorenia. Patrí sem chirurgická liečba – resekcia hepatálnych metastáz alebo cytoredukcia primárneho tumoru, rádiofrekvenčná ablácia, kryoablácia, rádioembolizácia pomocou rádioaktívnych izotopov – napríklad yttrium-90 [90-Y] a transarteriálna chemoembolizácia (TACE) hepatálnych metastáz. Cieľom týchto metód je redukcia nádorovej masy a tým zníženie produkcie inzulínu u pacientov s nezládnuteľnou hypoglykémiou. Na základe dostupných údajov je najúčinnjšou lokálnou metódou v liečbe hypoglykémie transarteriálna chemoembolizácia (14, 15).

Kazuistika

V roku 2005 bol u 52-ročnej pacientky diagnostikovaný tumor tela a chvosta pankreasu. Klinicky boli prítomné len nešpecifické príznaky – nechutenstvo, chudnutie, pocit tlaku v epigastriu. V januári 2005 bola realizovaná resekcia tela a chvosta pankreasu so splenektómiou a omentektómiou. Z resektátu bol histologicky potvrdený adenokarcinóm tela a chvosta pankreasu stupňa 2. Od februára do mája 2005 bola podaná adjuvantná chemoterapia gemcitabín v monoterapii. Po ukončení adjuvantnej CHT na kontrolnom CT opisovaná recidíva ochorenia v oblasti hlavy pankreasu a suspektné metastázy v pečeni. Podali sme paliatívnu chemoterapiu 6-krát FAC (fluorouracil, adriamycín, cyklofosfamid ako súčasť experimentálnej liečby), po ktorej došlo k regresii pečenej metastázy. Po dvoch rokoch došlo znova k progresii veľkosti aj počtu metastatických ložísk v pečeni. Metastázy neboli vhodné na rádiofrekvenčnú abláciu ani alkoholizáciu a tvorili približne 10 % parenchýmu pečene. Pacientka bola subjektívne bez ťažkostí, v dobrom výkonnostnom stave, avšak nespocovala a odmietala ďalšiu liečbu. Neskôr po súhlase pacientky podané štyri cykly 2. línie paliatívnej CHT na báze cisplatina, 5-fluorouracil a leukovorin, po ktorej došlo k stabilizácii ochorenia v trvaní 14 mesiacov. Pre progresiu ochorenia boli podané dva cykly mitomycínu C v monoterapii ako 3. línia paliatívnej CHT. Ďalšiu liečbu pacientka odmietla. Po šiestich rokoch trvania choroby sa pacientka v marci 2011 dostavila na dispenzárnú kontrolu. Na magnetickej rezonancii bola opisovaná veľkostná progresia metastáz v hepate. Stav pacientky sa postupne zhoršoval a v septembri 2011 sa objavili ataky ťažkej hypoglykémie s poruchou vedomia až na úrovni hypoglykemickéj kómy. Objektívne bol prítomný hmotnostný prírastok 28 kg za 6 mesiacov. Na základe klinického obrazu opakovaných ťažkých hypoglykémii, prírastku hmotnosti a dlhodobého prežívania pacientky pri histologicky verifikovanom metastatickom adenokarcinóme pankreasu bolo onkológom vyslovené podozrenie na malígne inzulínové pankreasu. Na žiadosť onkológa patológ znova prehodnotil histologickú vzorku resektátu z januára 2005, kde bol v tumore zachytený invazívny rast do okolitého tukového tkaniva a väziva, perivaskulárne šírenie, bez nekroz a cievej invázie, Ki-67 index 5 %, mitotický index 4 mf/10 HPF. Na základe tohto nálezu patológ potvrdil supponovanú diagnózu inzulínového chvosta pankreasu stupňa 2. Laboratórne sme okrem hypoglykémii stanovili aj zvýšenú

Obrázok 1. CT nález mnohopočetných hypervaskulárných metastáz inzulínómu do pečene napriek systémovej chemoterapii



sérovú hladinu C-peptidu. V spolupráci s endokrinológom sme v novembri 2011 začali liečbu oktreotidom LAR s postupnou úpravou glykémii a stabilizáciou ochorenia v trvaní 25 mesiacov. V januári 2013 sme indikovali zmenu liečby pre opakujúce sa ťažké hypoglykémie pri progresii hepatálnych metastáz podľa magnetickej rezonancie. Po schválení zdravotnou poisťovňou sme v marci 2013 začali kombinovanú liečbu na báze lanreotid + everolimus. Po piatich mesiacoch však došlo znova k progresii hepatálnych metastáz (obrázok 1). Vzhľadom na progresiu ochorenia ako aj intoleranciu everolimu sme pokračovali len v liečbe lanreotidom v monoterapii. V decembri došlo opäť k zhoršeniu klinických prejavov, prítomné permanentné ťažké hypoglykémie s poruchou vedomia a nutnosťou dlhodobej hospitalizácie za účelom kontinuálneho podávania glukózy. U pacientky sme zvažovali použitie diazoxidu, ktorý však v tom čase nebol na Slovensku dostupný. Pre urgentnosť podania účinnej liečby sme ako druhú voľbu zvolili podávanie oktreotidu v dávke 3-krát 0,2 mg denne spolu s lanreotidom à štyri týždne, avšak dlhodobo bez efektu na tumorom navodenú hypoglykémiu. Na základe dostupných údajov o efekte lokálnej terapie pečene metastáz pri kontrole príznakov ochorenia sme v spolu-

Obrázok 2. Digitálna subtrahčná angiografia v priebehu transarteriálnej chemoembolizácie



práci s intervenčným rádiológom u pacientky indikovali paliatívnu transarteriálnu chemoembolizáciu pečene metastáz pomocou embolizačných častíc s naviazaným chemoterapeutikom, takzvaným DEB-TACE.

Transarteriálna chemoembolizácia

Vo februári 2014 z pravostranného transfemorálneho prístupu po kanylácii arteria femoralis communis vpravo Seldingerovou technikou bol selektívne pomocou katétra a vodiča sondovaný truncus coeliacus s verifikovaním anatomickej variácie samostatného odstupu a.hepatica I. sin. z truncus coeliacus (obrázok 2). Následne za použitia mikrovodiča a mikrokatétra bola superselektívne nasondovaná a.hepatica vpravo a postupne realizovaná embolizácia metastáz v pravom laloku pečene pomocou embolizačných častíc (DEB) (Hepashere) s naviazaným chemoterapeutikom 100 mg doxorubicínu – drug eluting beads (DEB).

Klinicky pretrvávali ľahké hypoglykémie, avšak zaznamenali sme zlepšenie glykemického profilu aj bez potreby kontinuálneho podávania glukózy a zníženie frekvencie epizód ťažkej hypoglykémie. Mesiac po výkone sme vykonali kontrolné CT vyšetrenie s nálezom početných

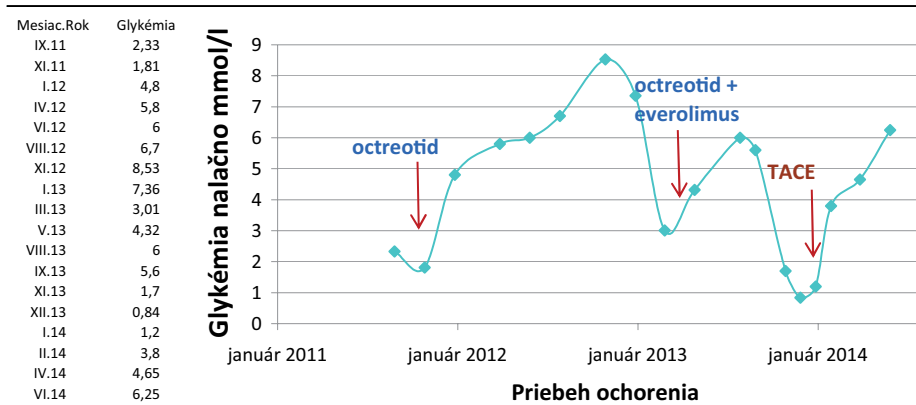
metastáz, v S8/7 prevažne subkapsulárne uložených, s nekrotickým lemom a menším postkontrastným vysycovaním v porovnaní s CT obrazom pred TACE. Následne bola pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti a pokračovali sme v udržiavacej liečbe lanreotidom à 4 týždne. Celkovo pacientka absolvovala ešte tri podania do mája 2014. Počas tohto obdobia boli glykémie v pásme normy, bez hypoglykemických atakov vyžadujúcich intervenciu (graf 1). Predpokladáme, že TACE nepriamo zvýšila účinnosť SSA podávaných po výkone, čo viedlo k zlepšeniu kontroly glykémie u našej pacientky. Na ďalšiu kontrolu a podanie liečby sa už pacientka nedostavila a v auguste 2014 zomrela. Celkové prežívanie pacientky pri uvedenej liečbe bolo 9,5 roka, prežívanie od klinickej manifestácie malígneho inzulínómu (nádorom indukované hypoglykémie) bolo 42 mesiacov.

Diskusia

Malígne inzulínóm je veľmi zriedkavé ochorenie charakteristické tvorbou metastáz a nadprodukcii inzulínu. Má zväčša indolentný priebeh a je pomerne rezistentný na systémovú liečbu. Dosiaľ neexistujú údaje z kontrolovaných klinických štúdií, ktoré by dokázali efektivitu chemoterapie alebo cielej liečby u pacientov s neresekabilným metastatickým inzulínómom a symptomatickým priebehom ochorenia na celkové prežívanie a zlepšenie času do progresie ochorenia. Dostupné údaje s menším počtom pacientov však poukazujú na význam a účinnosť kombinácie systémovej a lokálnej paliatívnej liečby pri liečbe nádorom indukovanej nezvládnuteľnej hypoglykémie. Maiza et al. (16) opísali účinnosť kombinácie oktreotidu a TACE u piatich pacientov s metastatickým inzulínómom pri liečbe ťažkej hypoglykémie závislej od kontinuálneho podávania glukózy. Predpokladá sa, že chemoembolizácia pečene metastáz môže zvýšiť účinok oktreotidu.

Transarteriálna chemoembolizácia v liečbe malignít heparu sa využíva viac ako 20 rokov. Využíva kombináciu embolizácie a lokoregionálnej chemoterapie s vysokým stupňom odpovede nádoru ako aj zlepšenia klinických symptómov (17). U pacientov s neuroendokrinnými metastázami do pečene je indikovaná pri neresekabilných metastázach s progredujúcim ochorením, alebo u pacientov s príznakmi refraktérnymi na medikamentóznou liečbu. Najlepšie výsledky je možné dosiahnuť u pacientov s menej ako 60 % postihnutím pečene a dobrým klinickým stavom (ECOG 0-1).

Graf 1. Sérové hodnoty glykémie nalačno v závislosti od podávanej liečby



Publikované práce s konvenčnou chemoembolizáciou (cTACE) s použitím zmesi doxorubicínu, lipiodolu a embolizačnej látky ukázali odpoveď príznakov od 73 do 100 %, lokálnu odpoveď od 55 do 80 % (17). V poslednej dekáde boli publikované práce s novou embolizačnou látkou, ktorá má schopnosť naviazať chemoterapeutikum – takzvané častice uvoľňujúce liečivo (drug eluting beads – DEB). Táto forma chemoembolizácie, transarteriálna chemoembolizácia s použitím embolizačných častíc uvoľňujúcich liečivá (DEB-TACE), preukázala vhodný farmakokinetický profil (18). Štúdie na zvieratách ukázali vyššiu koncentráciu chemoterapeutika priamo v nádore ako aj nižšiu hladinu chemoterapeutika v systémovej cirkulácii v porovnaní s konvenčnou chemoembolizáciou (19). De Baere et al. (20) publikovali výsledky u 20 pacientov, s 80 % kontrolou ochorenia, odpoveďou nádoru, času do progresie ochorenia 15 mesiacov a veľmi nízkym stupňom toxicity chemoterapeutika. DEB-TACE sa využíva v paliatívnej liečbe pacientov s hepatocelulárnym karcinómom, metastázami kolorektálneho karcinómu, u pacientov s cholangiocelulárnym karcinómom, metastázami malígneho melanómu i u pacientov s inými primárnymi ochoreniami s metastázami v hepate (21).

Záver

Intervenčná rádiológia je v súčasnosti jednou z možných terapeutických postupov v liečbe pacientov s malígnym postihnutím heparu. Endovaskulárne liečebné možnosti sa stali metódou voľby u pacientov s progresívnym ochorením a príznakmi refraktérnymi na medikamentóznú liečbu. Lokálna liečba pečenej metastáz metódami intervenčnej rádiológie

nielenže vedie k zmenšeniu nádorovej masy, a tým k zmierneniu symptómov ochorenia, ale navodením ischémie nádorového tkaniva môže následne zvýšiť citlivosť nádoru na systémovú liečbu (SSA, chemoterapia, targetová liečba). V manažmente pacientov s malígnym postihnutím heparu je nutná úzka multidisciplinárna spolupráca medzi klinickým onkológom, onkochirurgom a intervenčným rádiológom – takzvaná tumor board.

Literatúra

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:711–719.
2. Hirschberg B, Cochran C, Skaruli MC, et al. Malignant insulinoma-spectrum of Unusual Clinical Features [online]. *Wiley Inter Science*. Published: 3 June 2005 Available from: <www.interscience.wiley.com>.
3. Zeng XJ, Zhong S, Zhu Y, et al. Insulinoma: 31 years of tumor localization and excision. *J Surg Oncol.* 1998;39:274–278.
4. Hesdorffer CS, Stoopler M, Javitch J. Aggressive insulinoma with bone metastases. *Am J Clin Oncol.* 1989;12:298–501.
5. Danforth DN Jr., Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery.* 1984;96:1027–1037.
6. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc.* 1976; 51:417.
7. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999; 106:307.
8. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1069.
9. Caplin M, Ruszniewski P, Pavel M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Lanreotide antiproliferative response in patients with gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (CLARINET). *Eur J Cancer.* 2013;49 (Suppl 3):LBA3.
10. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs. placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIAN-2). *Ann Oncol* 21: wii4, 2010 (abstr).

11. Gill GV, Rauf IA, MacFarlane IA: Diazoxide treatment for insulinomas: a national UK survey. *Postgrad Med J.* 1997;73:640–641.
12. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2001;37:1014.
13. Longnecker SM. Remission of symptoms of chemotherapy-refractory metastatic insulinoma using octreotide. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988;22:136–138.
14. Moschetti L, Saltarelli R, Giuliani R, Fornarini G, Bezzi M, Cortesi E. Intra-arterial liver chemotherapy and hormone therapy in malignant insulinoma: case report and review of the literature. *Tumori.* 2000;86:475–479.
15. Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms. *J Vasc Interv Radiol.* 1999; 10:397-403.
16. Maiza JC, Vezzosi D, Grunewald S et al. Treatment with somatostatin analogs and chemoembolization of liver metastases for severe hypoglycemia in malignant insulinomas. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:253–258.
17. Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion.* 2000;62:79–83.
18. Lewis A, Taylor RR, Hall B, et al. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicine luting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(8):1335–1343.
19. Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(8):2563–2567.
20. de Baere T, Deschamps F, Teriitheau C, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicine luting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(6):855–861.
21. Carter S, Martin RCG II. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver HPB (Oxford). 2009;11(7):541–550.

MUDr. Abdullah Dammak

Onkologická klinika FN Trnava
A. Žarnova 11, 917 75 Trnava
dammak.abdul@gmail.com
