

## İnsülinoma Tanı ve Tedavisi: Güncel Bakış

### Diagnosis and Treatment of Insulinoma: an up-to-date Overview

Esra Ademoğlu<sup>1</sup>, Zehra Candan<sup>2</sup>, Hikmet Tekçe<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bolu

<sup>2</sup>Medikal Park Hastaneleri, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bolu



#### Özet

İnsülinoma, pankreas beta hücrelerinden köken alan nadir görülen bir endokrin tümördür ve organik hiperinsülinemik hipogliseminin en sık nedenidir. Çoğunlukla küçük, soliter, intrapankreatik ve benign bir tümördür. Genellikle sporadik olarak görülür ancak multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN-1) ile de birliktelik gösterebilir. Malign ve benign tümör ayrımını sağlayan spesifik morfolojik, biyokimyasal veya genetik özellikler olmadığı için malignite tanısı lokal ve uzak metastaz varlığı ile konur. Lokalizasyonda girişimsel ve girişimsel olmayan birçok yöntem mevcuttur. Tümör lokalize edildikten sonra cerrahi tedavi ile tümörün çıkarılması olguların %90'ından fazlası benign olduğu için küratiftir ve genelde enükleasyon yeterli olmaktadır. Opere edilemeyen malign insülinomalarda tedavi sistemik kemoterapi, kemoembolizasyon, kriyoterapi ve peptid radyonüklid tedaviyi içerir.

#### Abstract

Insulinoma is a rare endocrine tumor derived from pancreatic  $\beta$ -cells and the most common cause of organic hyperinsulinemic hypoglycemia. It is usually a small, solitary, intrapancreatic, and benign tumor. It is generally seen as sporadic cases, but it can also be associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN-1). Distinction between malignant and benign tumor can only be made by the presence of metastasis as there are no specific morphologic, biochemical or genetic features distinguishing them. Several invasive and non-invasive procedures are present for localization of tumor. Once the localization of tumor is determined, excision can be curative as more than 90% of insulinomas are benign lesions and enucleation is generally sufficient. The treatment includes systemic chemotherapy, chemoembolization, cryotherapy and peptide radionuclide treatment in cases which cannot be operated.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin, C peptid, Hipoglisemi

**Keywords:** Insulin, C peptide, Hypoglycemia

#### GİRİŞ

İnsülinoma pankreasın beta hücrelerinden kaynaklanan, yetişkinlerde organik hiperinsülinemik hipogliseminin en sık nedeni olan fonksiyonel bir neoplazidir. Toplum bazlı bir çalışmaya göre genel popülasyonda yıllık insidansı dört milyon kişide birdir (1). Bu tümörlerin %90'ı benign, sporadik, intrapankreatiktir ve boyutları 2 cm'in altındadır. Tüm yaşlarda insülinoma vakaları bildirilmekle birlikte görülme sıklığı 30 ve 60 yaş arasında artmaktadır ve kadın erkek oranı 3:2'dir (2). Çoklu insülinomalar daha az sıklıkla (%10) görülür ve Multipl Endokrin Neoplazi-1 (MEN-1) sendromuyla ilişkilidir. MEN-1 ilişkili insülinoma vakaları daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve rekürrensler daha sıktır (3).

#### TARİHÇE

İlk kez 1869 yılında Paul Langerhans tarafından adacık hücresi tanımlanmıştır (4). İlk insülinoma operasyonu ise 1922'de Wilder tarafından

yapılmıştır ve fonksiyonel adacık hücre tümörü ve hiperinsülinemi arasındaki ilişki ilk defa ortaya konmuştur (5). Bundan 2 yıl sonra Roscoe Graham tarafından ilk başarılı insülinoma operasyonu yapılmış, 1935 yılında ise ilk kez Whipple ve Frantz tarafından düşük plazma glukozu (<50 mg/dl), hipoglisemi semptomları ve glukoz alımıyla semptomların gerilemesi ile karakterize Whipple triyadı tanımlanmıştır (4).

#### Klinik Bulgular ve Tanısal Testler

İnsülinomada hipoglisemi, aşırı insülin salınımına bağlıdır ve insülin salınımı intermittant olduğundan klinik tablo ataklar halinde ortaya çıkar. Hipoglisemi nöroglukopenik ve adrenerjik semptomlarla kendini gösterir. 55 mg/dl'nin altındaki glukoz seviyeleri adrenerjik sistem aktivasyonu ile birlikte titreme, çarpıntı, terleme, anksiyete ve baygınlık hissi gibi semptomlara neden olur. Uzun süren açlıkta konfüzyon, görme bulanıklığı, koma, konvülsiyon gibi nöroglukopenik

semptomlar ortaya çıkar. Semptomlar çoğunlukla açlıkta oluşmasına rağmen postprandiyal de oluşabilir. Karbonhidrat alımını takiben bu Őikayetler geriler. Literatürde insülinoma hastalarının ilk semptomdan yıllar sonra tanı aldığı belirtilmektedir. Dizon ve ark.larının bir çalışmasında insülinoma tanı hastaların %53'ünün ilk semptomdan sonraki beş yıl içinde içinde tanı aldığı bildirilmiştir (6).

İnsülinoma tanısı, whipple triyadı görülen hastalarda spontan veya 72 saatlik uzamış açlık testi sırasında yüksek serum insülin, C-peptide and proinsülin seviyelerinin dokümente edilmesi ile konur. Hipoglisemi yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve serumda sülfolüre saptanmaması gerekir. 72 saatlik uzun açlık testinde plazma glukozu başlangıçta her 6 saatte bir; plazma glukozu 60 mg/dl altına düşünce her bir veya iki saatte bir ölçölür. Plazma glukozu 60 mg/dl'nin altına düştüğünde plazma glukozu ile beraber insülin, C-peptid, proinsülin düzeyleri için de kan alınır. Hipoglisemi yakınmaları veya bulguları oluştuğunda ve serum glukozu 45 mg/dl'in altına düştüğünde veya testin başlangıcından itibaren 72 saat geçtiğinde test sonlandırılır. Son kan örneklerinde plazma glukoz, insülin, C-peptide, B-hidroksibütirat ve sülfolüre ölçümü için alınır ve 1 mg glukagon intravenöz enjekte edilir. 10, 20, 30. dakikalarda plazma glukoz düzeyleri ölçölür. Ayırıcı tanı açısından insülin otoantiklorları da ölçölmelidir; ancak test sırasında ölçümü gerekli değildir. Test sonrası insülinoma tanı kriterleri Tablo-1 de gösterilmiştir (7).

**Tablo 1.** 72 saatlik uzun açlık testi sonrası insülinoma tanı kriterleri

Plazma glukoz	<45 mg/dL
Plazma insülin (RIA)	>6 uU/mL
Plazma insülin (ICMA)	>3 uU/mL
Plazma C peptid	> 200 pmol/l (0.2 nmol/L)
B-hidroksibütirat	<2.7 nmol/L
Sülfolüre taraması (repaglinid ve nateglinidi içerir Őekilde)	Negatif

## Lokalizasyon alışmaları

Biyokimyasal olarak insülinoma tanısı konduktan sonra preoperatif görüntölleme yapılmalıdır. Bunlar arasında girişimsel olmayan yöntemler ultrasonografi, kontrastlı komputerize tomografi (CT), manyetik rezonans görüntölleme (MRG) ve somatostatin reseptör sintigrafisidir. Girişimsel yöntemler selektif anjiyografi, transhepatik portal venöz örnekleme, endoskopik ultrasonografi ve selektif arteriyel kalsiyum stimölasyonu. Öte yandan, literatürde cerrahi eksplorasyon ve intraoperatif ultrasonun insülinomayı lokalize etmede daha güvenilir yöntemler olduğunu bildiren veriler mevcuttur (8). BT, USG, MRG'nin lokalizasyonu saptamada sensitiviteyi %30-70 arasında değişmektedir. 2 cm'nin üzerindeki lezyonlarda görüntölleme yöntemlerinin sensitivitesi daha yüksektir. Dinamik CT kullanımının konvansiyonel CT'ye göre daha hassas olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Küçük insülinomalar için MRG'nin daha sensitif olduğu bildirilmiştir. Fakat literatürde bu yöntemlerin başa baş karşılaştırıldığı çalışmalar mevcut değildir (9, 10).

Oktreotid sintigrafisi yeterince somatostatin subtip-2 reseptörü bulunmadığı için insülinomaların sadece %60'ını görüntölleyebilir (11). Çoğu insülinomada glukagon benzeri peptid (GLP-1; glucagon like peptide-1) reseptörleri bulunur. Bazı küçük çalışmalarda GLP-1 sintigrafisinin insülinomayı başarılı olarak lokalize ettiği gösterilmiş, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara gerek olduğu belirtilmiştir (12).

Girişimsel preoperatif lokalizasyon tekniklerinden selektif dijital substraksiyon anjiyografi, lokalizasyonda %90 başarılı görünmekle birlikte teknik olanaklar ve maliyet kullanımını kısıtlamaktadır (13). Transhepatik portal venöz örnekleme ile birlikte insülin ölçümü de konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan insülinomaların tanısında güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (14). Endoskopik ultrasonografi ve selektif arteriyel kalsiyum stimölasyonu birçok diğer

yönteme göre önemini korumaktadır. Girişimsel olmayan yöntemlerle lokalize edilemeyen küçük tümörlerde deneyimli kişiler tarafından yapılan endoskopik ultrasonografinin sensitivitesi %94, spesifitesi %95'lere ulaşmaktadır. Ancak pankreas distali ve kuyruğundaki lezyonların varlığında bu yöntem yetersiz kalabilmektedir (15).

Selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu (SACS), kalsiyumun insülinoma hücrelerinden insulin salınımını uyarması ve normal beta hücrelerinde bu etkinin görülmemesi prensibine dayanır. Mayo klinik serisinde SACS'ın insulinoma lokalizasyonunda duyarlılığı %93 bulunmuştur. Selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu sırasında gastroduodenal, superior mezenterik, hepatic proper ve splenik arter kateterize edilir ve bu arterlere kalsiyum glukonat infüzyonu yapılır, sağ ve sol hepatic venden infüzyondan 30, 60 ve 120 saniye sonra kan örnekleri alınır. İnsülin düzeylerinde iki kat artış görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. İnsülin artışı gastroduodenal arterde ise pankreas başı, superior mezenterik arterde ise unsinat proses, splenik arterde ise pankreas orta kısım ve kuyruğu insülinoma odağı olarak kabul edilir. Bir arterde pozitif odak tek insülinoma odağını gösterirken birden fazla arterde pozitif test varsa ya tümör birçok arterden besleniyordur ya da multipıl insülinoma söz konusudur veya diffüz adacık hiperplazisi (nesidioblastosis) mevcuttur. Testin sensitivitesi %100'e yakın olsa da, invaziv bir işlem olması ve teknik olarak gerektirmesi nedeniyle bu yöntem çok sık kullanılmamaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri ile odak bulunamayan hastalarda insülinoma şüphesi yüksekse SACS kullanılabilir (16).

### **Diyabet ve İnsülinoma Birlikteliği**

Literatürde nadir de olsa diyabet ve insülinoma birlikteliği bildirilmiştir. Japonya'da yapılmış 443 insülinoma vakasının alındığı bir çalışmada sadece bir hastada eş zamanlı diyabet saptanmıştır (17). Literatür incelendiğinde tip 1 ve tip 2 diyabet ile birlikte insülinomanın

görüldüğü sporadik vaka raporları göze çarpmaktadır. Ayrıca, diyabet nedeniyle oral antidiyabetik (OAD) kullanırken hipoglisemi atakları olan ancak OAD'lerin kesilmesine rağmen hipoglisemilerin devam etmesi üzerine yapılan ileri tetkikler neticesinde insülinoma tanısı konan olgular da bildirilmiştir (18-20). Olive ve ark., 78 yaşında 6 yıldır insülin kullanan tip 2 diyabetli bir hastada sık tekrarlayan hipoglisemi atakları nedeniyle insülin tedavisinin kesildiği bir olguda koinsidental malign insülinoma varlığı bildirmişlerdir (21).

### **Malign insülinoma**

İnsülinomaların %10'nundan azı maligndir (1). Malign insulinomayı benign insulinomadan ayıracak belli bir morfolojik, biyokimyasal veya genetik özellik yoktur. Malignite tanısı ekstrapankreatik lokorejyonel, lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığı ile konur (22). Patolojik bulguların baz alınarak yapıldığı bir diğer tanım da tümör çapının 2 cm'in üzerinde, Ki67 indeksinin %3-20 ve 20'nin üzerinde olduğu, 2-20 arasında veya daha fazla mitotik indeksin görüldüğü, vasküler ve/veya perinöral invazyon ya da nekrozun görüldüğü "prognozu belirsiz insülinoma"dır. Bunun dışında kalanlar benign insülinoma kabul edilir (23).

Malign insülinomaların %99'ü intrapancreatiktir. İntrapancreatik odak yoksa küçük çapta insülinoma varlığı açısından ekstrapankreatik odaklar düşünülmelidir. Klinik bulgular malign ve benign insülinoma için belirgin farklılık göstermez fakat metastatik tümör kitlesi tarafından daha fazla insülin ve proinsülin salınımına bağlı olarak daha ciddi ve uzamış semptomlar görülebilir (16). Klinik prezentasyonda senkron metastazlar görülebilirken metakron karaciğer metastazları %8 oranında bildirilmiştir. Malign insülinomada C-peptid düzeyleri daha yüksektir ve 72 saatlik uzun açlık testinde daha hızlı pozitifliğe ulaşılır. Chromogranin A, malign insülinomada %50 vakada artmıştır ve herhangi bir nöroendokrin tümördeki olduğu gibi insülinoma düşünülen

vakalarda da bakılması önerilmektedir. Malign insülinoma multipl olabilir. Evreleme için morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yapılmalıdır. Karaciğer metastazı prognozun en önemli belirleyicisidir. Kontrolsüz hipoglisemi, karaciğer hacminin %30'undan fazla karaciğer metastazı, Kİ67 indeksinin yüksek olması kötü prognostik kriterlerdir. Beş yıllık survival oranları malign insülinoma için %55.6'dır (23).

### Tedavi

İnsülinomada tedavi cerrahidir. Çoğu insülinoma benign ve soliter olduğu için enükleasyon seçilecek cerrahi yöntemdir. Anatomik olarak enükleasyona uygun olmayan tümörlerde pankreas segmental rezeksiyonu, distal pankreatektomi ya da pankreatiko-duodenektomi yapılır. Enükleasyon dışı yöntemler sert, infiltran, pankreatik kanal genişlemesi yapan lezyonlarda önerilir (24). Pankreatiko-duodenektomi, kapsülsüz ve 4 cm'in üzerinde, multifokal, pankreatik kanala yakın tümörlerde uygulanır. Laparoskopik cerrahi halen gelişmekte olan bir yöntemdir. Preoperatif lokalizasyonu yapılabilen, pankreas yüzeyine yakın, pankreatik kanala uzak tümörlerde laparoskopik yöntemle minimal invaziv cerrahi yapılabilir (25). Laparoskopik intraoperatif ultrason tümör lokalizasyonu için kullanılabilir. Kan glukozunun operasyon sonrası 30 mg'dan fazla yükselmesi başarılı cerrahi gösterir. Cerrahi sonrası kür %90'nın üzerindedir (26). Nüksler malign insülinoma ve MEN-1 sendromu ile ilişkilidir.

Metastatik malign insülinomada transarteryel hepatik kemo-embolizasyon yapılabilir. En iyi yanıt hepatik parankimin %30'undan azının tutulduğu, vaskülarize ve 3-5 cm'den küçük metastazlarda görülmüştür (27). Metastazlar için inoperabl hastalarda radyofrekans ablasyonu, perkütan alkol enjeksiyonu ve kriyoterapi de kullanılabilir (28). Ağrılı kemik lezyonları, kutanöz ve serebral metastazlar eksternal radyoterapi gerektirebilir. Malign insülinomada sistemik kemoterapi (streptozosin, doksorubisin ve 5-Flourourasil),

peptid reseptör radyonüklid tedavi de tedavi alternatifleri arasındadır (29, 30).

### Medikal tedavi

Cerrahi için bekleyen veya cerrahi adayı olmayan hastalara uzun açlık hipoglisemisinden kaçınmak için medikal tedavi ve diyetel önlemler uygulanmalıdır. 1950'lerde hipertansiyon tedavisinde kullanılan diazoksidin hiperglisemi yan etkisinden insülinomada yararlanılmıştır (31). Diazoksid alfa adrenejik stimülasyonla insülin salınımını baskılar, glikojenolizi inhibe eder. %50 hastada etkindir ancak ödem, hirsutismus gibi yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. Ocreotide ve lantreotid medikal tedavide kullanılacak diğer iki önemli ilaçtır. İnsülinomadaki somatostatin reseptörleri subtip-2 ve 5'e bağlanarak plazma insülin seviyelerini azaltırlar. Bir çalışmada %59 hastada hipoglisemi kontrol altında tuttukları gösterilmiştir (32). Malign insülinomada oktreotidin pankreatik nöroendokrin tümörlerdeki tümör stabilize edici etkisinden faydalanılmıştır. Medikal tedavide kullanılan diğer ajanlar fenitoin, verapamil, propranolol, glukokortikoidler ve glukagondur (33).

### Sonuç

İnsülinoma nadir görülen fonksiyonel bir nöroendokrin tümördür. Hastalar genellikle hipoglisemi semptomları başladıktan birkaç yıl sonra tanı almaktadırlar. Klinik şüphe halinde whipple triadının saptanması, 72 saatlik uzun açlık testi yol göstericidir. Biyokimyasal tanı konduktan sonra preoperatif lokalizasyon testleri yapılmalıdır. Tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi uygulanamayan metastatik malign insülinomalarda medikal tedavi, sistemik kemoterapi ve transarteryel hepatik kemoembolizasyon, peptid reseptör radyonüklid tedavi düşünülebilir. Çoğunluğu benign olan ve cerrahi tedavi ile kürün sağlanabildiği insülinomada, klinik şüphe duyulduğunda uygun testlerin yapılması ve tanı konması hayat kurtarıcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma, incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991 Jul;66(7):711-9.
2. Dixon E, Pasiëka JL. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol.* 2007 Jan;19(1):30-5.
3. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, Duh QY, Clark OH. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery.* 1991 Dec;110(6):998-1004.
4. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: A review. *Ann Surg.* 1935 Jun;101(6):1299-335.
5. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson H.E. Carcinoma of the islets of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. *J Am Med Assoc,* 89 (1927), pp. 348–55.
6. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med.* 1999 Mar;106(3):307-10.
7. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28.
8. Grant CS, van Heerden J, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Insulinoma. The value of intraoperative ultrasonography. *Arch Surg.* 1988 Jul;123(7):843-8.
9. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, Norton JA. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery.* 1991 Dec;110(6):989-96.
10. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;19(2):195-211.
11. Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, Palazzo L, Lefebvre J, Huglo D, Paris JC, Carnaille B, Proye C. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(4):360-6.
12. Christ E, Wild D, Forrer F, Brändle M, Sahli R, Clerici T, Gloor B, Martius F, Maëcke H, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4398-405.
13. Chee YC, Heng A, Tan KP, Singh GD. A case of insulinoma diagnosed by plasma insulin, selective pancreatic angiography and computerised tomography. *Ann Acad Med Singapore.* 1981 Apr;10(2):221-5.
14. Kinoshita Y, Nonaka H, Suzuki S, Kondo T, Chihara K, Chiba T, Fujita T, Kotoura Y, Yamamura T. Accurate localization of insulinoma using percutaneous transhepatic portal venous sampling--usefulness of simultaneous measurement of plasma insulin and glucagon levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985 Nov;23(5):587-93.
15. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S, Stölzel U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:45-50.
16. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1069-73.
17. Ishii H, Ito T, Moriya S, Horie Y, Tsuchiya M. Insulinoma a statistical review of 443 cases in Japan. *Nihon Rinsho.* 1993 Jan;51 Suppl:199-206.
18. Sakurai A, Aizawa T, Katakura M, Sato Y, Kaneko G, Yoshizawa K, Hashizume K. Insulinoma in a patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J.* 1997 Aug;44(4):473-7.
19. Ravnik-Oblak M, Janez A, Kocijanic A. Insulinoma induced hypoglycemia in a type 2 diabetic patient. *Wien Klin Wochenschr.* 2001 Apr 30;113(9):339-41.
20. Lablanche S, Chobert-Bakouline M, Risse O, Laverrière MH, Chabre O, Benhamou PY. Malignant insulinoma may arise during the course of type 1 diabetes mellitus: A case report. *Diabetes Metab.* 2015 Jun;41(3):258-61.
21. Campos-Olive N, Ferrer-Garcia JC, Safont MJ. Malignant insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endo (Buc).* 2010, 6 (1): 103-9.
22. Hirshberg B, Cochran C., Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, Chang R, Kleiner DE, Gorden P. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005 Jul;104(2):264-72.
23. Baudin E, Caron P, Bohas CL, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D. Malignant insulinoma: Recommendations for characterisation and treatment *Ann Endocrinol (Paris).* 2013 Dec;74(5-6):523-33.
24. Nikfarjam, M., Warshaw, A.L., Axelrod, L.V et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Annals of Surgery,* 2008 Jan;247(1):165-72.
25. Shimizu S, Tanaka M, Konomi M, Mizumoto K, Yamaguchi K. Laparoscopic pancreatic surgery: Current indications and surgical results. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques.* March 2004, Volume 18, Issue 3, pp 402-6.
26. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am.* 2004;84:775-85.
27. Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, Boige V, Schlumberger M, Ruffie P. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepato-*

- gastroenterology 2004, 51(60):1751-56.
28. Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, Percutaneous Alcohol Injection, and Radiofrequency Ablation for Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *World Journal of Surgery*. 2001 Jun;25(6):693-6.
  29. Van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan S, Kamp K, Valkema R, van Nederveen FH, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, de Herder WW. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3381-9.
  30. Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the Treatment of Neuroendocrine Malignant Tu-mors. *Digestion*. 2000;62(suppl 1):73-8.
  31. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J*. 1997 October; 73(864): 640-41.
  32. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, Buscail L, Susini C, Caron P. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Oc-treoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005 May;152(5):757-67.
  33. Okabayashi T1, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hana-zaki K. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 14;19(6):829-37.