

REPORTE DE CASO

Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinooma maligno: reporte de caso y revisión literatura

Diabetes after non-surgical treatment of a malignant insulinoma: Case report and literature review

Luis F. Fierro^a, Mireya Tapiero^a, Andrés Flórez^a, Henry Vargas^b, Jesús O. Sánchez^c, Claudia Córdoba^d

^a Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Médico Internista Oncólogo, Clínica Colombia Colsanitas, Bogotá, D. C., Colombia

^c Médico Internista Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^d Radiología, Imágenes Diagnósticas, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Luis Felipe Fierro Maya Correo electrónico: ffierro@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 22/08/2018 Fecha de aprobación: 12/03/2019

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Insulinooma;
Tumores
neuroendocrinos;
Hipoglucemia;
Capecitabina

Keywords:

Myocutaneous Flap;
Mastectomy;
Mammoplasty

Resumen

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEsP) son un grupo poco frecuente de neoplasias, pueden ser funcionales y causan síndromes clínicos diversos, o no funcionales, con síntomas secundarios a invasión a estructuras cercanas o enfermedad metastásica (1). Se presenta el caso de una paciente de 55 años con insulinooma maligno con compromiso metastásico extenso, no candidata a intervención quirúrgica, hipoglucemia de difícil manejo sin respuesta a tratamiento con diazóxido y prednisolona, y que requirió manejo con quimioterapia y embolización de metástasis hepáticas, con posterior mejoría clínica, estabilidad de la enfermedad por imágenes diagnósticas y retiro de medicamentos para manejo de hipoglucemia. En seguimiento presenta síntomas de hiperglucemia con HbA1c en 12%, con lo cual se diagnosticó diabetes mellitus de novo y se inició manejo con insulina.

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (TNEP) are a rare group of neoplasms, which can secrete peptide hormones causing various clinical syndromes, or be non-secretory, with symptoms secondary to invasion of neighboring or distant structures (1). The case of a 55-year-old patient with malignant insulinoma with extensive metastatic involvement, not operable, with persistent hypoglycemia refractory to treatment with diazoxide and prednisolone, who received management with chemotherapy and embolization of liver metastases, achieving the withdrawal of medications for the management of hypoglycemia and a tumor response of stable disease in the comparison of images during the 12-month follow-up. During the 15th cycle of chemotherapy, he presented symptoms of hyperglycemia with HbA1c in 12%, with which diabetes de novo mellitus was diagnosed and insulin management was initiated.

Introducción

Los TNEsP provienen de células madre multipotenciales que dan origen a todos los tipos de células epiteliales en el páncreas y el tracto gastrointestinal (2). Tienen una incidencia de 1 a 5 por cada millón de personas-año, con una prevalencia del 0,5% a 1,5% (3) y en orden de mayor a menor frecuencia están: los TNEsP no funcionales (25-100%); la insulinoma (30-45%); la gastrinoma (16-30%); la glucagonoma (< 10%); el VIPoma (< 10%) y, otros (4). Son más frecuentes en adultos entre la cuarta y la sexta década de la vida, sin diferencias entre los géneros. La mayoría son esporádicos o hacen parte de síndromes genéticos como neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1), von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa (1). Se clasifican en: funcionales o no funcionales, bien diferenciados o pobremente diferenciados, por grados (1 a 3) según el índice de proliferación (índice mitótico o Ki-67), según el TNM (5) y por estadios teniendo en cuenta el TNM .

Caso clínico

Paciente de 55 años con cuadro de dos años de evolución consistente en dolor en epigastrio e hipocondrio izquierdo y pérdida de peso involuntaria (10 kg), previo al inicio del cuadro con obesidad sin otros antecedentes de importancia. Tomografía de abdomen con reporte de masa (95 x 45 mm) en cuerpo y cola de páncreas (fig. 1a) y múltiples lesiones focales diseminadas en parénquima hepático (fig. 1b). Fue llevada a biopsia hepática y se reportó un tumor neuroendocrino con inmunohistoquímica positiva para cromogranina, sinaptofisina, focalmente para CK20 y negativa para CK7, TTF1 y CDX2, el índice de proliferación Ki-67 fue del 10% (grado 2 por WHO) y no se observaron mitosis en 10 campos de alto poder (CAP). En la tomografía por emisión de positrones (PET) con Galio 68-DOTATOC (fig. 2) se evidenció una masa en cuerpo y cola de páncreas con elevada sobreexpresión de receptores de somatostatina (Krenning 4/4), y múltiples focos hipercaptantes en los ganglios paraaórticos, el hígado, el peritoneo y en la columna vertebral (T6, L4, L5, S1); en PET-FDG (fig. 3) se observó igualmente compromiso hipermetabólico en páncreas y focos metastásicos descritos. Se consideró no candidata a intervención quirúrgica por la extensión de las lesiones hepáticas. Se inició con lanreotide 120 mg subcutáneos mensuales y ácido zoledrónico 4 mg intravenosos trimestrales por el compromiso óseo. Teniendo en cuenta que hubo progresión de la enfermedad a nivel hepático al tercer mes del tratamiento, se indicó quimioterapia con capecitabina (1.500 mg/m²) desde el día 1 al 14 y temozolamida (200 mg/m²) desde el día 10 al 14, ciclos cada 28 días.

Durante el seguimiento, la paciente presentó síncope con síntomas neuroglucopénicos e hipoglucemia (glucosa sérica 40 mg/dL). Se le realizó test de ayuno que confirmó hipoglucemia hiperinsulinémica (tabla 1) con marcación negativa para insulina en inmunohistoquímica en la biopsia hepática.

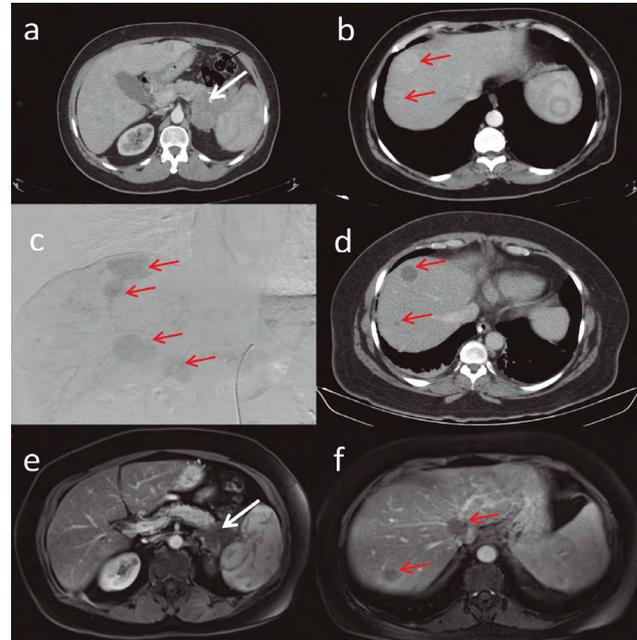


Figura 1. Escanografías abdomen con medio de contraste: (a) Masa lobulada sólida con calcificaciones en cola del páncreas, envuelve vasos esplénicos, diámetros mayores en plano axial de 95 x 45 mm. (b) Metástasis hepáticas la mayoría hipervasculares. (c) Arteriografía embolización: cateterización segmentaria hepática derecha muestra. (d) Imagen postembolización: ausencia de realce como respuesta al tratamiento compromiso metastásico multifocal predominio lóbulo hepático derecho. Resonancia magnética abdomen superior con gadolinio. (e) Masa en cola de páncreas con escaso realce, su tamaño se mantiene. (f) Lesiones focales hepáticas sin realce con gadolinio como respuesta al tratamiento.

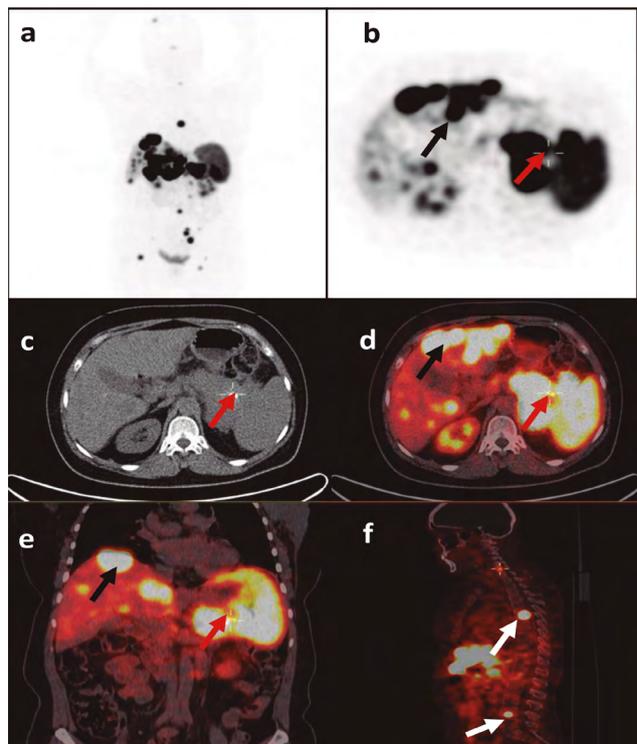


Figura 2. PET Galio 68 - DOTATOC. Representación PET (a, b), TAC (c) e imágenes fusionadas (d, e, f). Se observa masa en cuerpo y cola páncreas (flechas rojas), metástasis hepáticas (flechas negras), metástasis en columna (flechas blancas).

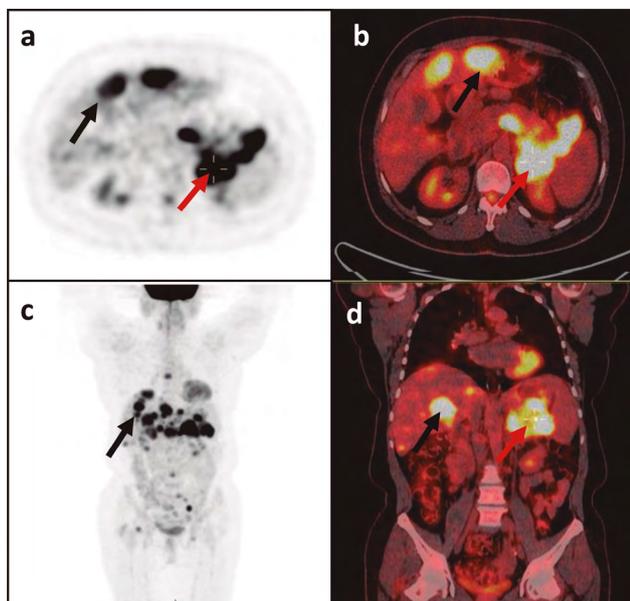


Figura 3. Figura 3. PET/CT 18 F-FDG. Representación PET (a, c) e imágenes fusionadas (b, d). Se observa masa en cuerpo y cola páncreas (flechas rojas) y metástasis hepáticas (flechas negras).

Se inició diazóxido con titulación progresiva en la dosis. Por la persistencia de las hipoglucemias se le adicionó prednisolona (10 mg día) con reducción de la frecuencia de los episodios de hipoglucemia a menos de 3 a la semana. El control tomográfico en el ciclo 5 de quimioterapia demostró enfermedad estable (criterios RECIST 1.1); sin embargo, por la persistencia de hipoglucemias se realizó embolización transarterial de las metástasis hepáticas con microesferas de 100 - 300 micras. En la tomografía de control, se observaron cambios en las características de las metástasis hepáticas de una apariencia sólida a quística y ausencia del realce en la fase arterial como respuesta al tratamiento instaurado (fig. 1c y 1d). En el ciclo 7 de quimioterapia la paciente se mantuvo sin nuevos episodios de hipoglucemia, por lo cual se retiró el diazóxido y la prednisolona de manera gradual.

Tabla 1. Test de ayuno

Glucosa (mg/dL)	Péptido C (nmol/L)	Proinsulina (pmol/L)	Insulina (mUI/mL)	Cortisol (mcg/dL)
40 (VR < 55)	2,4 (VR < 0,2)	151,5 (VR < 5)	13,4 (VR < 3)	20,3

En el ciclo 15 de quimioterapia la paciente presenta poliuria y polidipsia, con glucemia en 329 mg/dL y HbA1c 12%, confirmando el diagnóstico de diabetes mellitus de novo y requiriendo manejo con insulina en esquema basal bolo; las imágenes de control (fig. 1e y 1f) fueron compatibles con enfermedad estable. Se consideró retirar la quimioterapia al obtener una adecuada respuesta clínica.

Discusión

Los insulinomas son los TNEsP funcionales más comunes, con una incidencia de 1 a 3 por cada millón de personas-año, se presentan generalmente en la quinta década de la vida, entre 4% a 14% son malignos, 10% son múltiples y 5% son asociados a NEM1 (1, 6, 7). La mayoría son menores de 2 cm y se distribuyen en igual frecuencia en cualquier parte del páncreas, aunque el 3% son ectópicos y se ubican generalmente en la mucosa duodenal (8). El diagnóstico se basa en el hallazgo clínico de la tríada de Whipple con la confirmación bioquímica de hipoglucemia hiperinsulinémica y el hallazgo por imágenes de una lesión tumoral pancreática; la tinción para insulina en inmunohistoquímica puede ser negativa en las biopsias de las lesiones metastásicas, como en este caso que presentamos.

El 97% de los insulinomas malignos son esporádicos, generalmente son bien diferenciados, invaden ganglios linfáticos regionales, presentan compromiso locoregional (bazo, estómago, vía biliar) y hacen metástasis a distancia especialmente al hígado, dado que los síntomas son más severos debido a la mayor secreción de insulina (7, 9). La supervivencia a 5 años en insulinomas malignos con metástasis hepáticas es del 15-25% (9). Los siguientes son predictores de enfermedad metastásica: tamaño ≥ 2 cm, Ki-67 $> 2\%$, inestabilidad cromosómica, pérdida de cromosomas 3p o 6q y ganancia cromosómica en 7q, 12q o 14q (4, 6).

En cuanto a la tumorigénesis de los TNEsP, se han descrito múltiples vías de señalización intracelular que se encuentran alteradas, dentro de las principales tenemos PI3K-Akt, Notch-1, Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase [MEK]/extracelular signal-regulated kinase [ERK], RET, mTOR; (10) por lo cual se han propuesto varias posibilidades terapéuticas dirigidas tales como los inhibidores mTOR. El panorama es aún más complejo, ya que se han descrito diferentes aberraciones genéticas, hasta en el 65% de los TNEsP pueden estar sobreexpresados los niveles de ciclina D1, además de otras aberraciones tales como p16, alteraciones en el gen de la ciclooxigenasa 2, o inactivación (mutaciones o metilación) del gen de la trombospondina 1, que tiene una notable actividad antiangiogénica (11).

Una de las características especiales de este tipo de tumores es la importante vascularización tumoral, relacionada con una alta expresión de moléculas y factores proangiogénicos, tales como: factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y angiopoyetina 2, además una mayor expresión de receptores (tirosina quinasa, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR1) y factor de crecimiento epidérmico (EGFR)) (12).

Dentro de las dificultades terapéuticas adicionales a las moleculares y genéticas previamente expuestas, se suma el estroma tumoral como una barrera que protege a las células tumorales de los tratamientos oncológicos, y que podrían estar directamente implicadas en la transformación maligna de células no tumorales. El estroma tumoral está compuesto por

los fibroblastos, las células vasculares, las células inmunológicas y la matriz extracelular (13).

El manejo quirúrgico es el tratamiento de elección en insulinomas, sin embargo, las lesiones localmente avanzadas con compromiso de la arteria mesentérica superior y/o tronco celiaco y/o arteria hepática común son consideradas irresecables (14). La cirugía de las metástasis hepáticas mejora la sobrevida y el control de síntomas y se recomienda realizarla en lesiones tipo I (unilobares) o tipo II (bilobares, con lesión dominante en un lóbulo hepático) (ENETS 2016). En lesiones tipo III (enfermedad metastásica diseminada) no debe realizarse cirugía (como en el caso de la paciente del estudio) y tampoco está indicado realizar pancreatoduodenectomía paliativa (14) dado que solo es útil cuando se reseca un 90% a 95% de la masa tumoral (7).

El tratamiento sintomático se basa en el control de la secreción excesiva de insulina. El diazóxido inhibe la liberación de insulina, por medio de la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP (8), promueve la glicogenólisis (4) y aumenta la producción hepática de glucosa (15) para disminuir entre un 50-60% la frecuencia y la severidad de los episodios de hipoglucemia, por lo que es considerado el medicamento de elección en el tratamiento sintomático de los insulinomas (8, 16). Los análogos de somatostatina (ASST) pueden inhibir los efectos del diazóxido, por lo que no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos (7) y por esta razón el lanreotide fue retirado en la paciente.

Los ASST inhiben la secreción de insulina por su efecto principalmente sobre los receptores SST2, aunque podrían tener un efecto paradójico inhibiendo la producción de glucagón. Se recomienda tener una imagen positiva para receptores de somatostatina (gammagrafía o PET-Galio 68) para iniciar los ASST (8) y realizar un test corto con ASST para evaluar respuesta. Los ASST controlan los síntomas de hipoglucemia en el 35-50% de los pacientes (6) y puede considerarse de primera línea en insulinomas malignos dado su efecto antiproliferativo (9), aunque para TNEsP solo el lanreotide ha sido probado para este fin en estudios de fase 3 (17). Con el tiempo, los ASST se asocian a taquifilaxis, lo que genera pérdida de efectividad en la mayoría de los pacientes (18). Una opción que requiere más estudios podría ser el uso de pasireotide dado su efecto multirreceptor, principalmente sobre el receptor SSTR5 y que implica disminución en la producción de insulina. Hasta el momento solo hay dos reportes de caso en pacientes con insulinoma maligno e hipoglucemia refractaria (19, 20) y que documentan la disminución de los episodios de hipoglucemia, sin impacto en tamaño tumoral.

Los glucocorticoides incrementan la resistencia a la insulina, estimulan la gluconeogénesis y disminuyen la producción de insulina. El más utilizado es la prednisolona, con una rápida acción, pero resultados a largo plazo diversos (7). Estos podrían considerarse como terapias de segunda o tercera línea en el manejo de la hipoglucemia. Como se observó en el presente caso, el uso de lanreotide y la terapia combinada de diazóxido

y prednisolona no fueron efectivos para controlar la hipoglucemia; en estos casos, tratamientos de tercera línea como terapia ablativa, terapias con radionucléidos de receptores peptídicos (TRRP) o everolimus, pueden ser considerados.

En pacientes con metástasis hepáticas no operables la embolización arterial hepática parece ser un enfoque de tratamiento óptimo y varios reportes han demostrado que la embolización arterial hepática puede reducir el tamaño del tumor y la producción hormonal mejorando los síntomas en el 70% al 100% de los pacientes y la supervivencia libre de progresión en TNEsP (21-25).

Las TRRP, como ^{177}Lu -Dotatate, han demostrado una disminución del 69% en el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en pacientes con tumores neuroendocrinos de intestino delgado (HR 0,21; IC95%: 0,13 - 0,33; $P < 0,001$) (26), pero hasta el momento la evidencia en el tratamiento de pacientes con TNEsP proviene de reportes de casos y estudios retrospectivos (27, 28). Reportes de casos (27, 29) y una serie de casos reciente (30) de manejo con ^{177}Lu -Dotatate en insulinoma maligno con hipoglucemia refractaria, reportaron disminución de los episodios de hipoglucemia y el control del tamaño tumoral, por lo que esta sería una terapia de tercera línea en TNEsP que expresen receptores de somatostatina.

El everolimus puede reducir la producción y la secreción de insulina e incrementar la resistencia a la insulina (disminución GLUT1) (7, 8). Teniendo en cuenta que uno de los efectos secundarios reportados en los estudios RADIANT fue la hiperglucemia (13 %) y según reportes de casos (18) y estudios retrospectivos (31) que observaron mejoría de la hipoglucemia, podría considerarse como tratamiento de tercera línea en hipoglucemia refractaria y como primera línea en insulinomas malignos en progresión, dada la mejoría en la supervivencia libre de progresión (11,4 meses vs. 4,6 meses con placebo) demostrada en el estudio RADIANT-3, que incluyó 98/410 pacientes con TNEsP funcionales (32).

En cuanto a la quimioterapia, la mejor evidencia disponible proviene de estudios fase II empleando agentes alquilantes como la estreptozocina, la temozolamida, la dacarbazina, los fluorinados (5 flurouracilo-5FU), la capecitabina, y la doxorubicina (33-38). Teniendo en cuenta la alta vascularización peritumoral también se ha intentado el tratamiento con bevacizumab (39). A continuación, se comentarán los resultados de los estudios considerados más importantes.

El primer agente alquilante utilizado para TNEsP fue la estreptozocina, hacia los años setenta y ochenta, con una tasa de respuesta del 63% en combinación con 5 FU (33) y del 69% en combinación con doxorubicina (34). Estos estudios han sido criticados ya que la evaluación de la respuesta fue realizada basada en mediciones por examen clínico y no por criterios de respuesta imagenológica.

En el 2004 se publicó un estudio retrospectivo cuyo objetivo era evaluar la eficacia de estreptozocina/5FU/doxorubicina en 84 pacientes con carcinoma pancreático neuroendocrino, en el que se demostró una tasa de respuesta del 39% evaluada

con TAC o RMN mediante criterios RECIST, una mediana de duración de respuesta de 9,3 meses, una supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años del 41% y una tasa de supervivencia global (SG) a 2 años del 74%, con importante toxicidad principalmente neutropenia grado 3-4 (36).

En Colombia no se dispone de estreptozocina, por lo que se utilizan otros agentes alquilantes. La dacarbazina fue evaluada en un estudio fase II con una tasa de respuesta del 33% (35). La temozolamida (TMZ), un agente alquilante del grupo de los triazenos, fue evaluada en un estudio fase II con 11 pacientes y demostró que la combinación con talidomida generaba una tasa de respuesta del 45% (37).

En el 2011, teniendo en cuenta los datos *in vitro* de un efecto sinérgico antitumoral con la combinación de capecitabina y temozolamida (CAPTEM) se evaluó esta dupla en un análisis retrospectivo en 30 pacientes con carcinomas neuroendocrinos pancreáticos bien o moderadamente diferenciados, con el fin de evaluar la tasa de respuesta imagenológica (criterios RECIST), SLP y SG. En este estudio se utilizó la capecitabina a dosis de 750 mg/m² dos veces al día desde el día 1 al 14 y temozolamida 200 mg/m² diariamente durante los días 10 al 14 de un ciclo de 28 días. La tasa de respuesta fue del 70%, 21 pacientes (70%) con respuesta parcial, 8 pacientes (27%) enfermedad estable y 1 paciente con enfermedad en progresión. La SG a 2 años se estimó en 92% y la mediana de SLP a 18 meses. En este estudio se encontró un perfil de toxicidad mejor que en los estudios anteriores con eventos adversos grado 3 y 4 en 3 pacientes (38).

En nuestro caso, teniendo en cuenta que se trataba de un TNEsP bien diferenciado grado 2, se decidió tratar con CAPTEM, tras 15 ciclos de tratamiento se alcanzó enfermedad estable, en cambio, en el estudio referido anteriormente la mediana de duración de tratamiento fue de 8 ciclos con una máxima de 23 ciclos. En el momento la paciente tiene estabilidad de la enfermedad, sin toxicidad limitante, se consideró máxima respuesta, teniendo en cuenta la poca información y falta de consenso a nivel internacional se decidió suspender la quimioterapia y continuar en vigilancia clínica.

También se ha estudiado la combinación de temozolamida y bevacizumab en un estudio fase II, con una tasa de respuesta del 33% (39). El estudio xelbevoct (bevacizumab/octreotide/capecitabina metronósmica) demostró un beneficio en tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, tasa de respuesta global (TRG) del 83%, respuesta parcial de 17,8% y enfermedad estable de 64,4%, SLP de 14,9 meses y SG no alcanzada (40). Más recientemente se publicó un estudio fase II evaluando la combinación de 177 Lu-Octreotate/capecitabina/temozolamida, demostrando una TRG de 80%, con una tasa de remisión completa del 13%, con una impresionante SLP de 48 meses y SG no alcanzada en un periodo de seguimiento de 33 meses, siendo hasta el momento la mejor respuesta observada en los estudios (41). Al revisar los estudios y los efectos adversos referidos, no se han descrito casos de hiperglucemia

o diabetes con relación a CAPTEM y tampoco a otros agentes de quimioterapia o combinaciones.

El 90% de los pacientes presentan hiperglucemia transitoria (duración aproximada 9 días) tras la resección quirúrgica del insulinoma (42, 43), el 33% la presentan en las primeras 24 horas (44) y el 41,6% en las primeras 48 horas (45). Esta hiperglucemia podría ser secundaria a supresión crónica de las células β normofuncionantes o efectos locales (edema o necrosis) del tejido cercano al área quirúrgica (46, 47). Tres casos reportados de hiperglucemia persistente posterior a cirugía de insulinoma con criterios diagnósticos de diabetes están descritos; una mujer de 44 años con NEM1 manejada con insulina (46); una mujer de 74 años con obesidad manejada con metformina y sitagliptina (43), y una mujer de 45 años manejada con metformina (47). Dos series de casos han reportado diabetes mellitus posterior cirugía de insulinoma que han requerido manejo con insulina: Akca et al. (1 de 77 pacientes) (45) y Nockel et al. (4 de 33 pacientes) (44). Existe un caso previamente reportado tratado en esta misma institución (25) de un paciente con insulinoma maligno no manejado quirúrgicamente, que presentó hiperglucemia posterior a embolización de metástasis hepáticas.

Este es el segundo caso descrito de diabetes posterior a manejo no quirúrgico de un insulinoma. Posiblemente la necrosis del tumor primario secundaria a la quimioterapia y de las metástasis hepáticas secundarias a la embolización, en contexto de una paciente previamente obesa, desenmascaró una diabetes mellitus tipo 2. Otra hipótesis es la coexistencia de secreción de glucagón, menos probable es que la quimioterapia originara necrosis tumoral y de las células β normofuncionantes desencadenando diabetes secundaria.

Conclusiones

El insulinoma maligno es una patología poco frecuente, pero con un reto terapéutico grande dada la frecuencia mayor de hipoglucemia refractaria y el compromiso metastásico. Cuando no es posible la intervención quirúrgica, el tratamiento médico de la hipoglucemia y el control tumoral con quimioterapia y/o embolización de metástasis hepáticas son fundamentales. Este es el segundo caso descrito de diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma y es importante tener en cuenta los antecedentes del paciente y factores de riesgo dada la posibilidad de desenmascarar con el tratamiento una diabetes mellitus de base.

Bibliografía

1. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(2):363-74. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.12.003>
2. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine

- and colon by marker gene Lgr5. *Nature*. 2007;449(7165):1003-7. <https://doi.org/10.1038/nature06196>
3. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469-92. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.047>
 4. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract* (1995). 2016;44(3):109-19. <https://doi.org/10.1080/21548331.2016.1210474>
 5. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition ed. Chicago: American College of Surgeons; 2017.
 6. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119. <https://doi.org/10.1159/000335591>
 7. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, et al. Malignant insulinoma: Recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(5-6):523-33. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.001>
 8. Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016;15(4):489-99. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1706>
 9. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829-37. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
 10. Zarebczan B, Chen H. Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(4):801-10. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.08.002>
 11. Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin IM. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2005;104(11):2292-309. <https://doi.org/10.1002/cncr.21451>
 12. Oberg K, Casanovas O, Castaño JP, Chung D, Delle Fave G, Denèfle P, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*. 2013;19(11):2842-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3458>
 13. Grisendi G, Bussolari R, Veronesi E, Piccinno S, Burns JS, De Santis G, et al. Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. *Am J Cancer Res*. 2011;1(6):787-805.
 14. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: Surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-65. <https://doi.org/10.1159/000464292>
 15. Altszuler N, Moraru E, Hampshire J. On the mechanism of diazoxide-induced hyperglycemia. *Diabetes*. 1977;26(10):931-5. <https://doi.org/10.2337/diab.26.10.931>
 17. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):183-8. <https://doi.org/10.1159/000098010>
 18. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):266-80. <https://doi.org/10.1159/000471880>
 19. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009;360(2):195-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0806740>
 20. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, Elnekave E, Saeger W, Ravkin Y, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016;15(2):271-6. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1639>
 21. Hendren NS, Panach K, Brown TJ, Peng L, Beg MS, Weissler J, et al. Pasireotide for the treatment of refractory hypoglycaemia from malignant insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):341-3. <https://doi.org/10.1111/cen.13503>
 22. Del Prete M, Fiore F, Modica R, Marotta V, Marciello F, Ramundo V, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33:43. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-43>
 23. Kennedy AS. Hepatic-directed Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):193-207. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.010>
 24. Moscetti 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(6):475-9. <https://doi.org/10.1177/030089160008600609>
 25. Berwaerts J, Verhelst J, Hubens H, Kunnen J, Schrijvers D, Joosens E, et al. Role of hepatic arterial embolisation in the treatment for metastatic insulinoma. Report of two cases and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 1997;52(5):263-74. <https://doi.org/10.1080/17843286.1997.11718588>
 26. María GCA, Felipe FML, Santiago GV, Alejandro LS, Leonardo RM, Arturo CCA. Embolización de metástasis hepáticas en insulinoma maligno: de la hipoglicemia a la hiperglicemia. *Revista Colombiana de Cancerología*: 2016; 2016. p. 1-5.
 27. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
 28. Costa R, Costa R, Bacchi CE, Almeida Filho P. Metastatic insulinoma managed with radiolabeled somatostatin analog. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:252159. <https://doi.org/10.1155/2013/252159>
 29. van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan S, Kamp K, et al. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide

- receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3381-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1563>
30. 29. Novruzov F, Mehmetbeyli L, Aliyev JA, Abbasov B, Mehdi E. Metastatic Insulinoma Controlled by Targeted Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in a Patient With Solitary Kidney and MEN-1 Syndrome. *Clin Nucl Med.* 2019;44(6):e415-e7. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002500>
31. Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G, Bogalho P, Martins-Branco D, Santos R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(3):249-60. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0911-3>
32. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruzsniowski P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):665-74. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1101>
33. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290>
34. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980;303(21):1189-94. <https://doi.org/10.1056/NEJM198011203032101>
35. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326(8):519-23. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202203260804>
36. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, Haller DG. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol.* 2001;12(8):1139-43. <https://doi.org/10.1023/A:1011632713360>
37. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4762-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.024>
38. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):401-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6046>
39. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011;117(2):268-75. <https://doi.org/10.1002/cncr.25425>
40. Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2963-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3147>
41. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer.* 2014;14:184. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-184>
42. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic neuroendocrine tumor control: Durable objective response to combination ¹⁷⁷Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide radiopetide chemotherapy. *Neuroendocrinology.* 2016;103(5):432-9. <https://doi.org/10.1159/000434723>
43. Yu JC. [Continuous monitoring for blood glucose after surgery of insulinoma and the use of insulin]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1993;31(6):352-4.
44. Ahn J, Lee SE, Choi YS, Tan AH, Kim J, Chung YJ. Overtly manifested diabetes mellitus after resection of insulinoma. *Intern Med.* 2009;48(24):2105-7. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2526>
45. Nockel P, Tirosh A, El Lakis M, Gaitanidis A, Merkel R, Patel D, et al. Incidence and management of postoperative hyperglycemia in patients undergoing insulinoma resection. *Endocrine.* 2018;61(3):422-7. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1633-1>
46. Akka A, Starke AAR, Dobek A, Ulrich A, Goretzki PE. Early Postoperative Fasting Serum Glucose Levels are Useful in Depicting Future Diabetes Mellitus in Patients with Curative Insulinoma Surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019. <https://doi.org/10.1055/a-0892-4157>
47. Botella-Carretero JI, Valero-González MA, de Luis Román DA, Varela da Costa C. [Diabetes mellitus after the resection of an insulinoma]. *Rev Clin Esp.* 2000;200(3):180-1. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(00\)70599-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(00)70599-6)
48. Ademoğlu E, Unlütürk U, Ağbaht K, Karabork A, Corapçioğlu D. Type 2 diabetes mellitus in a patient with malignant insulinoma manifesting following surgery. *Diabet Med.* 2012;29(7):e133-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03603.x>