



BÖLÜM 50

İnsülinoma Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Mustafa DÖNMEZ¹

ÖZET

İnsülinoma fonksiyonel pankreas nöroendokrin tümörleri arasında en sık görülen, kontrolsüz insülin salgılanması ve buna bağlı hipoglisemi bulguları ile seyreden bir hastalıktır. Son zamanlarda gerçekleşen teknolojik gelişmelerin yardımıyla hastalığın tespitinde artışlar olmuş, tedavisi ve prognozu hakkındaki öğrenimlerimiz artmıştır. Bununla beraber malign özellik gösteren insülinomların tanı, tedavi ve prognozu hakkındaki bilgilerimiz ise kısıtlı olup detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İnsulinoma Epidemiyolojisi

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan, 70-100 gr ağırlığında, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Endokrin salgı yapan hücreler, Langerhans'ın adacık hücreleri olarak adlandırılırlar. Yetişkin bir pankreas kitlesinin yaklaşık %2'sini kaplarlar ve pankreasa yayılmış olarak bulunurlar. Bu hücrelerin yaklaşık %70 gibi büyük kısmını insülin salgılayan beta hücreleri, %10 ya da biraz fazlasını glukagon salgılayan alfa hücreleri oluşturur. Bunun dışında gastrin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), somatostatin, pankreatik polipeptid (PP) gibi hormonları sal-

gılayan hücrelerde bulunmaktadır. Pankreas, en önemli endokrin görevi olan kan glukoz dengesini korumak için insülin ve glukagon hormonlarının belli bir düzen içinde salgılanmasını sağlar. İnsülin glukozun hücre içine taşınmasını ve protein sentezini uyarırken, bir yandan da glikojenolizi ve yağ asitlerinin parçalanmasını engelleyerek net etki ile kan glukoz düzeyini düşürür, glukagon ise glikojenolizi, lipolizi ve glukoneogenezi uyarak kan şekerinin yükselmesini sağlar. (1-4)

Pankreasın adacık hücreleri ilk olarak 1869 yılında Alman bir tıp öğrencisi olan Paul Langerhans tarafından tanımlanmıştır. James Macleod,

¹ Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DÖNMEZ, , Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.
op.dr.mustafadonmez@gmail.com

bulduğu farmasötik ajanlar başlanır. Diazoksid aslında antihipertansif özelliği olan bir ajan olmakla birlikte beta hücreleri üzerine etki ederek insülin salgılanmasını azaltırken aynı zamanda glikojenolizi de arttırarak hiperglisemiye neden olmaktadır. Ancak bu olumlu etkileri yanında sodyum tutulumuna neden olarak vücutta ödeme, hipokalemiye, hirsutizme ve bulantıya neden olabilmektedir. Yine kalsiyum kanal blokerleri grubundan verapamil ve diltizem de insülin sekresyonu üzerine inhibe edici etki göstererek medikal tedavi basamakları arasında kullanılabilir. Bir somatostatin analogu olan okterotid ise kontrol amacıyla kısa süreli kullanılan bir ajan olup uzun vadeli kullanımında yaygın inhibisyon etkisi nedeniyle growth hormon ve glukagon salınımını da süprese ederek hipogliseminin derinleşmesine, safra kesesi taşı oluşmasına, bulantı-kusma, karın ağrısı, kabızlık gibi sindirim sistemini ilgilendiren şikayetlere neden olabilir. Ayrıca beta adrenerjik blokerlerin (pranolol), bir antikonvulzif ilaç olan difenilhidantoinin, glukokortikoidlerin ve glukagonun medikal tedavide kullanımı ile alaka görüşler de mevcuttur. Sayılan farmasötik ajanların yanında hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden olan everolimus ve sunitinib'in insülin sekresyonunu azalttığı, insülin rezistansına neden olduğu ve hipoglisemi semptomlarını iyileştirdiği yönünde çeşitli çalışmalara ulaşmak da mümkündür. (5-8,11)

Bütün bu tedavi seçeneklerine ilaveten, özellikle cerrahi yapılamayacak (ileri yaş, genel durum bozukluğu vb.), ameliyatı kabul etmeyen, çok sayıda karın ameliyatı olmuş ya da ameliyat sonrası komplikasyon riskinin yüksek olduğu düşünülen, lokalize insülinomalı hastalarda, ablatif tedavi yöntemlerinin denenebileceği bildirilmektedir. Bu yöntemler arasında transkateter arteriyel embolizasyon, alkol ile ablasyon, radyofrekans ile ablasyon, peruktan mikrodalga ablasyonu gibi yöntemler sayılabilir. (9,19,20)

Yapılan çalışmalar ve teknolojik gelişmeler benign insülinomalar hakkında ayrıntılı bilgilere sahip olunmasına neden olurken, malign insülinoma oranının düşük olması, teşhisi, tedavi se-

çenekleri ve prognozu hakkında değerlendirme yapılmasında zorluklar oluşturmaktadır. Malign insülinomaların boyutlarının daha büyük, insülin, proinsülin ve c-peptid seviyelerinin beklenenden daha yüksek olduğu, lokal invazyon ya da metastatik hastalığa sahip oldukları ve bu anlamda çoğunlukla lenf nodu ve karaciğere yayılımın görüldüğü belirtilmektedir. (11,12,21) Benign insülinomalar ile karşılaştırıldıklarında sürveylerinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Malign insülinomalarda da en uygun tedavi yaklaşımının cerrahi olduğu, enükleasyonun önerilmediği, çıkartılabilirse kitlenin tamamının rezeksiyonu ile beraber lenf nodlarının ve varsa karaciğer metastazlarının da eksize edilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir. İleri evre vakalarda tümör dokusunun %90'dan fazlası rezeke edilebiliyorsa palyasyon amacıyla da yine cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır. Cerrahi tedaviye kombine olarak hepatic arteriyel embolizasyon, sistemik kemoterapi, ablatif tedavi gibi yöntemler kullanılabileceği gibi rezeke edilemeyen tümör varlığında semptomları kontrol etmek amacıyla diazoksid ya da okterotid tedavisinin uygulanabileceği bildirilmektedir. Ancak ortak kanı malign insülinomalarla ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu yönündedir. (5,7,9,11,12,21)

Kaynaklar

1. Arrington AK, Riall TS. (2021), 21st Edition, Endocrine Pancreas. In: Sabiston Textbook of Surgery-The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Ed: Townsend CM, Elsevier, p:978-1000
2. van Heerden JA. (2004), 3. Baskı, Pankreasın Adacık Hücre Tümörleri. İçinde: Temel Cerrahi. Ed: Sayek İ, Güneş Kitapevi, Ankara, s:1417-1428.
3. Bozboru A. (2002) Metabolizma ve Beslenme. İçinde: Genel Cerrahi Cilt 1. Ed: Kalaycı G, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, s:125-137
4. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. Hosp Pract. 2016;44(3):109-19.
5. de Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. 2020 Oct 25. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet].

- South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905215.
6. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol.* 2010;6(2):229-37.
 7. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg.* 2006;93(3):264-75.
 8. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):657-65.
 9. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T ve ark. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-37.
 10. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(2):363-74.
 11. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. 2021 Jul 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31335019.
 12. Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE ve ark. Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg.* 2021;221(2):437-447.
 13. Doherty GM. (2011), 5. Baskı, Pankreatik Nöroendokrin Tümörler (Çeviri: Erbil Y). İçinde: *Mastery of Surgery Cilt 1*. Ed: Fischer JE, (Çeviri Ed: Özmen MM), Güneş Kitap Evleri, Ankara, s: 469-479
 14. Qu Y, Li H, Wang X ve ark. Clinical Characteristics and Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single Institution 20-Year Experience with 286 Patients. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1030518.
 15. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer.* 2013;32(6):312-24.
 16. Zhao K, Patel N, Kulkarni K ve ark. Essentials of Insulinoma Localization with Selective Arterial Calcium Stimulation and Hepatic Venous Sampling. *J Clin Med.* 2020;9(10):3091.
 17. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A ve ark. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics.* 2020;40(5):1240-1262.
 18. Ravi K, Britton BJ. Surgical approach to insulinomas: are pre-operative localisation tests necessary? *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(3):212-7.
 19. Mele C, Brunani A, Damascelli B ve ark. Non-surgical ablative therapies for inoperable benign insulinoma. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(2):153-162.
 20. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G ve ark.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-71.
 21. Sada A, Glasgow AE, Vella A ve ark. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2020;44(7):2288-2294.