

Bölüm 14

İNSÜLİNOMA: TANI VE TEDAVİ

Alper AYTEKİN¹

GİRİŞ

Pankreasın nöroendokrin tümörleri(PNET) tüm pankreas tümörlerinin % 3'ünden daha azını oluşturan ve oldukça nadir görülen tümörlerdir (1). Yapılan otopsi çalışmalarında ileri yaşlı bireylerde %10'lara varan oranlar bildirilmektedir (2). Kadın ve erkek cinsiyette eşit oranlarda ve en sık 30 ile 60'lı yaşlar arasında görülmektedir (3).

PNET fonksiyonel (hormon üreten) ve non-fonksiyonel (hormon üretmeyen) olarak ikiye ayrılmaktadır. En az % 70'i non-fonksiyonel, %30'u fonksiyoneldir ve fonksiyonel tümörler arasında en sık karşımıza İnsülinoma, ikinci sıklıkta Gastrinomalar çıkmaktadır (4). Daha az sıklıkta ve nadiren görülen fonksiyonel PNET ise Vipoma, Glukagonoma ve Somatostatinomadır (4). Hormon üretim durumuna ve farklılaşma derecesi durumuna göre farklı biyolojik davranış göstermektedirler.

Pankreasın nöroendokrin tümörlerinin pankreastaki adacık hücreleri ve pankreasın duktal epitelinde yer alan kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). PNET çoğunlukla sporadiktir ancak bazen Tip-1 Multiple Endokrin Neoplazi (MEN-1), von Hippel-Lindau (VPL) sendromu, Tip-1 Nörofibromatozis (NF-1), Tüberoskleroz gibi kalıtsal endokrino-patolojik hastalıkların bir parçası olarak karşımıza çıkabilmektedirler (5). MEN-1'li hastaların %80'ninden fazlasına PNET eşlik etmektedir (5).

Salgıladıkları hormonlara bağlı oluşan klinik bulgular nedeniyle, fonksiyonel tümörler genellikle henüz tümör küçük boyutlarda iken erken dönemlerde tanı alırlar (6). Fonksiyonel olmayan tümörler ise genellikle erken dönemde klinik bulgu vermeyip tümör büyük boyutlara ulaştıklarında, komşu yapılar üzerinde bası etkisi oluşturduklarında veya herhangi bir organa metastaz yaptıklarında tanı alırlar (6). 2017 yılında dünya sağlık örgütü (WHO) tarafınca insülinoma-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
e-posta: aytেকinalper83@hotmail.com

nında içinde olduğu gastro-enteropankreatik nöroendokrin tümör sınıflamasının güncel hali tanımlanmıştır (Tablo-1)(7). Bu sınıflama tümörün differansiyasyonu, mitoz sayısı ve Kİ-67 indeksine göre yapılmıştır. Kötü differansiyasyon, artmış mitoz sayısı ve artmış Kİ-67 indeksi malignite riskini arttıran faktörlerdir.

Tablo 1. Nöroendokrin tümörlerin histolojik sınıflaması (WHO 2017)(7).

Klasifikasyon	Grade	Proliferasyon indeksi	Mitotik indeks
İyi differansiye nöroendokrin tümör	Grade 1	<3 %	<2
	Grade 2	3-20%	2-20
	Grade3	>20%	>20
Az differansiye nöroendokrin karsinom	Grade 3	>20%	>20

İNSÜLİNOMA

Epidemiyoloji

Pankreatik adacık hücreleri ilk kez 1869 yılında Paul Langerhans tarafınca tanımlanmıştır (8). 1922 yılında Banting ve Best bir köpeğin pankreasından insülini izole etmişlerdir (9). 1923 yılında Harris hiperinsülinizm kliniğini öne sürerek bunu diyabetis mellitustaki hipoinsülinizm ile karşılaştırmıştır ve devam eden süreçte hastaların kliniğini inceleyerek bu durumu doğrulamıştır (9). 1927 yılında Wilder yaptığı operasyonla hiperinsülinizm ve adacık hücre tümörü arasındaki ilişkiyi ilk kez kurmuştur (8). Bir adacık hücre tümörünün cerrahi tedavisi ilk kez 1929 yılında Graham tarafınca yapılmıştır. Bu süreçten birkaç yıl sonra Whipple, insülinoma tanısında hala günümüzde kullanılan Whipple Triadı tanımlamasını yapmıştır (9).

İnsidans

Pankreasta fonksiyonel nöroendokrin tümörler içerisinde en sık görülen nöroendokrin tümör İnsülinomadır (10). Pankreastaki beta hücrelerinden kaynaklanmaktadır. İnsidans olarak milyonda 1-4 düzeylerinde görülmektedir ve pankreastaki neoplastik kitlelerin %1-2 sini oluşturmaktadır (11, 12). Etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir (10). Herhangi bir yaşta görülebilmektedir ve cinsiyetler arası dağılımı kadın cinsiyette hafif oranda daha fazla görülmekle birlikte birbirine çok yakındır (10). İnsülinomaların %90 kadarı benign, %90'ı

soliter, %90'ı 2 santimden küçük ve %90'ı sporadik olarak görülmektedir (12, 13). Çoğunlukla pankreasta yer alırlar veya pankreasa temas halinde bulunurlar (10). Ekstrapankreatik insülinoma çok seyrek görülmektedir (insidans < %2) ve çoğunlukla duodenum duvarında yerleşiktir (11).

Büyük kısmı sporadik olarak görülür iken %10 Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1(MEN-1) 'in bir parçası olarak görülebilmektedir (14). MEN-1; primer hiperparatiroidizm, hipofiz adenomu ve pankreas veya duodenum endokrin tümöründen oluşan, otozomal dominant genetik bir hastalıktır (14). Adacık hücre tümörlerinden en sık Gastrinoma, ikinci sıklıkta İnsülinoma ile birlikte görülmektedir (15). İnsülinoma MEN-1'li hastaların yaklaşık %10-15 'ine eşlik etmektedir (15). Sporadik insülinomaların aksine daha erken yaşta gelişmektedir ve çoğunlukla pankreas boyunca multifokal olarak yerleşmektedirler (15)

KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular içerisinde en sık artmış insülin sekresyonuna bağlı olarak gelişen hipoglisemi semptomları görülmektedir. Tümör tarafından aralıklı olarak salgılanan insülin nedeniyle epizodik hipoglisemi atakları görülmektedir (11). Klinik bulgular olarak terleme, çarpıntı, titreme ve bilinç bulanıklığı, davranış ve kişilik değişiklikleri, görme bozuklukları, nöbet, koma gibi nörolojik semptomlar yer almaktadır (16). Ayrıca hipoglisemi sonucunda adrenarjik sistem aktivasyonu meydana gelmekte ve çarpıntı, terleme ve anksiyete ile sonuçlanmaktadır (5, 17). Oluşan bu klinik tablo nedeniyle hatalı nörolojik ve psikiyatrik tanılar çok fazladır ve tanıda gecikmelere neden olmaktadır (8).

TANI

İnsülinomanın tanı aşamasında klinik bulgular ile şüphe duyulan hastalarda biyokimyasal testler, görüntüleme işlemleri ve girişimsel tanısal işlemler ile tanısal doğrulama yapılmaktadır.

BİYOKİMYASAL TESTLER

İnsülinoma tanısında Whipple triadı tanımlanmıştır. Whipple Triadı hasta açken hipoglisemi semptomlarının olması, plazma kan şekeri seviyesinin 55 mg/dl (3 mmol/l)' den düşük olması ve semptomların şeker verilmesi ile düzelmesinden oluşmaktadır (18). Bu bulguların saptandığı hastalarda insülinoma tanısı için altın standart olarak tanımlanmış 72 saatlik açlık testi uygulanır. Bu teste göre

hipoglisemi semptomları gelişen hastada açlık kan şekeri 45 mg/dl'nin altına düşünce veya açlık süresi 72 saati bulunca alınan kanda;

- Plazma glukoz seviyesi ≤ 45 mg/dl
- Plazma insülin (RIA) > 6 uU/ml
- Plazma insülin (ICMA) > 3 uU/ml
- Plazma C peptide > 200 pmol/l (0,2 nmol/l)
- β -hidroksibütürat $< 2,7$ nmol/l
- Sülfonilüre ölçümü: Negatif

saptanması durumunda ve hipoglisemi yapan diğer etyolojik nedenler ekarte edildiğinde insülinoma tanısı düşünülmelidir (19).

İnsülinomalarda malignite oranı %10'dan daha az olarak görülmektedir (20). Diğer pankreatik nöroendokrin tümörlerin aksine çoğunlukla benignidir (21). Metastatik insülinomanın oranı yıllık bir milyonda 0,17 kişide saptanmaktadır ve bu toplam insülinomaların yaklaşık % 4'ünü oluşturmaktadır (21). Metastatik insülinomaların 1/3 'ünde lokal lenf nodu metastazı mevcuttur (22). Malign insülinomanın benign insülinomadan ayrımı açısından net bir morfolojik özelliği olmayıp görüntülemelerde ortaya çıkan lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varlığı ile veya ameliyat sonrası patolojik inceleme ile yapılmaktadır (23). Ayrıca preoperatif değerlendirmelerde tümör boyutu büyük olduğunda, yüksek insülin ve pro-insülin seviyesinde de maligniteden şüphelenilmelidir (24).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Klinik bulgular ve biyokimyasal testlerle insülinoma tanısı yönünden şüpheli hastalar da hem tanı hem de lokalizasyonu belirlemek için çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Girişimsel olmayan görüntüleme yöntemi olarak en sık abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi kullanılmaktadır (25). İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle lokalize edilemeyen insülinomalarda girişimsel görüntüleme yöntemleri olarak endoskopik ultrasonografi, selektif arteriyal kalsiyum situmulasyonu testi, selektif anjiografi, transhepatik portal venöz örnekleme gibi tetkikler yapılmaktadır (25).

Transabdominal ultrasonografi (USG); insülinomanın lokalizasyonunu belirlemede spesifitesi %9-64 aralığında olup tanısal değeri diğer görüntüleme yöntemlerine göre düşüktür (10, 26). Çoğu zaman intestinal gaz nedeniyle pankreas gövde ve kuyruktaki lezyonları saptamada ki sensitivitesi düşük olmaktadır (27).

Lezyonların büyük kısmının vaskülaritesinin yüksek olduğundan kontrast kullanımı ile birlikte yapılan kontrastlı abdominal USG'nin pankreatik nöroendokrin tümörlerde sensitivitesi yükselmiştir (28). USG ile lezyon saptansa dahi ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT); günümüzde pankreatik nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde ilk basamak tetkik olarak kabul edilmektedir. Dinamik bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntülemenin pankreatik nöroendokrin tümörler için sensitivitesi %64-81 olarak saptanmıştır (29, 30). Multidedektör bilgisayarlı tomografinin kullanımı ile insülinomaların görünürlüğü %94'lere ulaşmaktadır (31). BT ile lezyonun lokalizasyonu ile birlikte vasküler yapılarla olan ilişkisi, metastaz olup olmadığı da gösterilebilmektedir (32). Güncel yapılan çalışmalarda bilgisayarlı tomografi bulguları ile tümörün patolojik derecesi arasındaki ilişki ortaya konarak, prognostik özellikleri belirlemede de önemli bir yer almıştır (33-36).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG); BT gibi invaziv olmayan, güvenli, hızlı ve metastazları gösterme kabiliyeti olan; insülinoma ve pankreatik nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemidir (10). Özellikle bilgisayarlı tomografide olduğu gibi lezyonun patolojik derecelendirme ile prognostik özelliklerini belirlemede etkin bir tetkiktir (37, 38). Yumuşak dokudaki karakterizasyonu BT'den daha üstün saptama özelliğine sahiptir (39). Tipik bir nöroendokrin tümör T1 sekansta koyu, T2 sekansta parlak olarak görülmektedir (40). Güncel yapılan retrospektif analizde T2 ve Difüzyon Ağırlıklı sekansın nöroendokrin tümörleri saptamada daha doğru sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (41). Ayrıca MRG'nin kolonjiografi özelliği sayesinde biliyer sistem ve pankreatik kanal daha iyi görüntülenerek lezyonla olan ilişkisi de gösterilebilmektedir (40). 1,5 santimetrenin altındaki lezyonlarda hem bilgisayarlı tomografi hem de magnetik rezonans görüntüleme de sensitivite azalırken, lezyon boyutu arttıkça sensitivite artmaktadır (25). İnsülinomaların büyük kısmının boyutunun küçük olması nedeniyle bu tetkiklere ek olarak diğer tetkiklere ihtiyaç duyulabilmektedir.

Moleküler görüntüleme yöntemlerinin yıllar içerisinde daha fazla kullanılmaya başlanması ile nöroendokrin tümör lokalizasyonlarının saptanması daha mümkün hale gelmiştir. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde Somatostatin Reseptörlerinin (SSTR) ve özellikle Somatostatin alt tip-2 reseptörlerinin (SSTR-2) yüksek insidans ve yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (42). Ancak yapılan çalışmalarla insülinomaların diğer nöroendokrin tümörlere göre daha az SSTR salgıladığı saptanmıştır (43, 44). Tip-2 Diyabetis

Mellitus medikal tedavisinde kullanılan Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) ve Glukagon-Like Peptide Reseptör-1 (GLP-1R) ile ilgili ortaya konan çalışmalar ve sonuçları neticesinde GLP-1R'nin insülinomalarda daha fazla salgılandığı saptanmıştır (45, 46). GLP-1R'nin insülinomalar da yüksek salınımından yola çıkarak SPECT (single-emission photon computed tomography-tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi) ve PET (pozitron emisyon tomografisi) gibi GLP-1R hedefli görüntüleme yöntemleri ortaya çıkmıştır (47-49). Bu durum diğer non-invaziv yöntemlerle görüntüleme zorluğu olan 2 santimden küçük lezyonların büyük kısmının invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmadan görüntülenmesini mümkün hale getirmektedir (45, 50).

İNVAZİV TANISAL YÖNTEMLER

Endoskopik Ultrasonografi (EUS); en sık kullanılan invaziv görüntüleme yöntemidir. Pankreatik nöroendokrin tümörlerin değerlendirilmesinde ve bunları diğer pankreatik lezyonlardan ayırt etmede önemli özelliklere sahiptir (25). Çapı 0,5 cm'e kadar olan küçük lezyonları tespit edebilir iken, >1,5 cm lezyonların çoğunu tespit edebilmektedir (51). Yapılan meta-analiz çalışmalarında EUS ile pankreatik nöroendokrin tümörleri saptamada % 87-97 duyarlılık, %98 özgüllük saptanmıştır (52, 53). Ayrıca lezyon derinliği, invazyon durumu ve lenf nodu varlığının değerlendirilmesi avantajının yanında işlem esnasında ince iğne aspirasyon biyopsisi de yapılarak histo-patolojik değerlendirme imkanı sağlamaktadır (54). İlave olarak cerrahi tedavi yapılamayan insülinoma gibi lezyonlara EUS eşliğinde etanol gibi sitotoksik ajanların enjeksiyonu ile fonksiyonelliğin tedavi edilebiliyor olması da terapötik bir seçenek olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (55).

Selektif Arteriyal Kalsiyum Situmulasyonu (SACS), Selektif Anjiyografi ve Transhepatik Portal Venöz Örnekleme; fonksiyonel nöroendokrin tümörler için tanı konulması ve tümör lokalizasyonun belirlenmesi için intra-vasküler girişimsel yolla gerçekleştirilen diğer invaziv tetkiklerdir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilemeyen insülinomalarda SACS testinin insülinomayı lokalize edebilme oranı yapılan çalışmalar ile %94 ile %100 aralığında bildirilmiştir (56, 57). SACS ile daha doğru bir cerrahi yaklaşım olmakta ve re-operasyon olasılığı en aza indirilmiş olmaktadır (58). SACS testi splenik, gastroduodenal, süperior mezenterik ve hepatic arter kanülüze edilerek damar içerisine sırayla yüksek doz kalsiyum glukonat verilmesi ve 30, 60 ve 120. saniyelerde sağ ve sol hepatic venlerden kan örneği alınarak yapılmaktadır (10). İnsülin düzeyinde iki kat artış testin pozitif olduğunu göstermektedir (10). Hangi artere kalsiyum glukonat enjeksiyonu sonrası insülin seviyelerinde yükseklik elde edildiğine bakılarak in-

sülinomanın lokalizasyonuna karar verilmektedir (10). Hepatik artere kalsiyum glukonat infüzyonu sonrası insülin seviyesinde yükseklik tespiti malign insülinomanın karaciğer metastazının bulgusu olabilmektedir (57). Testin birden fazla arterde pozitif olması durumunda multiple insülinoma odakları veya diffüz adacık hücre hiperplazisi (Nesidioblastozis) olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tüm bu görüntüleme yöntemlerine ilave olarak insülinomalarda deneyimli bir cerrah tarafınca operasyon esansında yapılan pankreasın manuel palpasyonla muayenesi ve intraoperatif ultrasonografi bir çok çalışma ile etkin bir yöntem olarak gösterilmiştir (59-61).

TEDAVİ

İnsülinoma için tanımlanmış birincil ve en etkin tedavi modeli tümörün cerrahi rezeksiyonudur (62, 63). Tek, sporadik insülinoma cerrahi ile tamamen tedavi edilebilir bir hastalıktır (64). Cerrahi uygulanamayan hastalarda medikal tedavi ve girişimsel tedavi seçenekleri tanımlanmıştır.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi insülinoma için ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Cerrahi teknik olarak açık cerrahi, laparoskopik cerrahi ve robotik cerrahi uygulanan seçenekler arasında yer almaktadır. Açık cerrahi ile operasyon esnasında palpasyonla kitlenin palpe edilmesi ve eş zamanlı intraoperatif ultrasonografi ile homojen ve hipoekeoik kitlenin tanımlanması insülinomaların %80'inden fazlasına tanı koymak için yeterli olarak gösterilmiştir (65, 66). Günümüzde açık cerrahiye göre hastanede daha kısa kalış süresi ve benzer olumlu sonuçlar neticesinde laparoskopik cerrahiye eğilim artmaktadır (67). İnsülinoma tedavisinde açık cerrahi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda nüks, hastanede kalış süresi, morbidite, mortalite ve komplikasyon oranları laparoskopik cerrahiyle benzer saptanmıştır (67). Preoperatif lokalizasyonu iyi yapılan insülinomalar da kısa ve uzun dönem sonuçlarla robotik cerrahinin de elde ettiği olumlu sonuçlarla teknik olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (68, 69).

Kitlenin yerleşimine, boyutuna ve patolojik özelliklerine göre bir çok cerrahi tedavi seçeneği tanımlanmıştır. İnsülinomalarda en sık uygulanan cerrahi tedavi enükleasyon ve parsiyel distal pankreatektomidir (70). Özellikle boyutu < 2,5 cm olan, benign özellikler taşıyan, uniloküler, yüzeysel yerleşimli, ana pankreatik kanala ve ana damarlara 2,5 milimetreden daha uzak olan insülinomalar için enükleasyon ilk tercih olmaktadır (71-75). Lenf nodu diseksiyonu malign vakalarda daha geniş pankreas rezeksiyonu ile birlikte önerilmektedir (72)

Büyük tümör boyutu, ana pankreatik kanala yakın yerleşimli tümör, yüksek malignite şüphesi veya metastaz varlığı gibi durumlar eşlik ettiğinde cerrahi prosedür olarak enükleasyon yerine pankreatektomi prosedürlerinden birisi tercih edilmektedir (63, 73). Tümör yerleşimine bağlı olarak distal pankreatektomi, subtotal pankreatektomi, pankreatikoduodenektomi veya santral pankreatektomi uygulanan cerrahi prosedürlerdir (63). Pankreas kuyruk ve gövde yerleşimli tümörlerde distal pankreatektomi uygulanır ve Whipple prosedürüne göre daha az invazivdir, düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (73). Santral pankreatektomi fonksiyonel açıdan pankreas parankimini korumak amacıyla pankreas gövde ve isthmus yerleşimli tümörlerde tercih edilebilmektedir (76). Multiple adenom varlığında subtotal veya total pankreatektomi yerine pankreas başındaki lezyonların enükleasyonu ile birlikte distal pankreatektomi alternatif bir prosedür olarak uygulanabilmektedir (77). Total pankreatektomi yüksek morbidite ve mortalite sebebi ile insülinoma tedavisinde yalnızca % 0,6 hastada uygulanmaktadır (72).

Cerrahi Dışı Tedavi

İnsülinoma tanısı konulan tüm hastalarda tedavide ilk seçenek cerrahi tedavi olsa da cerrahi öncesi hazırlık döneminde veya cerrahi için uygun olmayan hastalarda cerrahi dışı tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Tanı konulan hastalarda cerrahiye hazırlık döneminde hipoglisemi ataklarını önlemek amacıyla sık beslenme ve insülin seviyesini azaltarak antihipoglisemik etki oluşturan diazoksid (50-300 mg/gün) gibi ilaçlar önerilmektedir (78, 79). Periferik ödem, konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, hipertrikozis gibi yan etkileri diazoksidin kullanımını kısıtlayabilmektedir (79).

Oktreotid ve Lantreotid gibi somatostatin reseptör analogları insülinomadaki somatostatin reseptörlerine bağlanarak plazma insülin seviyelerini azaltır ve antihipoglisemik etki yaparlar (78, 80-82). Yapılan çalışmalarda %40-60 oranında etkili oldukları gösterilmiştir (78, 80, 81). Ayrıca oktreotid; antiproliferatif ve anti-tümöral etkisi sayesinde malign insülinoma ve diğer pankreatik endokrin tümörlerin tedavisinde de kullanılmaktadır (83).

Everolimus, Sunitinib Malate gibi ilaçlar opere olamayan veya metastatik malign insülinomalarda hipogliseminin önlenmesinde etkinliği gösterilmiş, tirozin kinaz inhibitörü ajanlardır (84-86). İnsülin biyosentez veya salınımını inhibe eden ilaçlar olarak fenitoin, streptozisin, verapamil, propranolol, glukokortikoidler ve glukagon gibi ajanların kullanımı ile ilgili literatür çalışmaları mevcuttur (10, 72).

Cerrahi için yüksek riskli hastalarda veya karaciğer metastazlı malign insülinomalarda hipoglisemi kontrolü ve tedavi için girişimsel invaziv yöntemler de kullanılmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi eşliğinde Radyofrekans Ablasyon (RFA), Endoskopik Ultrasonografi (EUS) veya Ultrasonografi eşliğinde Etanol ablasyonu, Selektif Anjiyografik Embolizasyon gibi girişimsel yöntemler cerrahi ile birlikte kombine edilerek veya tek başlarına uygulandıklarında etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleridir (87-90). Metastatik malign insülinomada metastaz için operasyon ile rezeksiyon önerilir. Ancak inoperable hastalarda hepatik transarteriyel kemo-embolizasyon yapılabilir ve en iyi yanıt karaciğerin %30'undan daha azının tutulduğu, kanlanması yüksek, 3-5 santimden daha küçük metastazlarda görülmüştür (91).

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

İnsülinomada cerrahi tedavi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon pankreatik fistüller olarak saptanmıştır (72). Enükleasyon ile yapılan cerrahi müdahalelerde diğer cerrahi prosedürlere oranla pankreatik fistül riski daha yüksek saptanmaktadır (92, 93). Daha az görülen diğer komplikasyonlar operasyon lojunda abse, psödokist, diyabetes mellitus, pankreatit ve pulmoner embolidir (72).

PROGNOZ VE TAKİP

İnsülinomaların yaklaşık %90-95 'i benignidir ve cerrahi tedavi ile 5 yıllık yaşam süresi %95-100'lere ulaşmaktadır (92). Büyük serili çalışmalarda nüks oranları %3,5-4 olarak bildirilmiştir (94). Başlangıçta iyi huylu olduğu düşünülen insülinomalarda eksizyondan birkaç yıl sonra metastaz gelişebilir iken, bu risk Grade 2 tümörlerde daha olasıdır (94, 95). Cerrahi ve ek tedavi müdahalelerine rağmen malign insülinomalarda prognoz kötü seyretmektedir ve medyan sağkalım yaklaşık 2 yıldır (23).

İnsülinoma tedavisi olan hastaların, özellikle malignite ilişkili veya MEN-1 ilişkili hastalığı olanlarda nüks oranı daha yüksek olduğu için ameliyat sonrası ilk yıl 3,6 ve 12. ayda, sonrasında yıllık kontrolleri yapılmalıdır (20, 72, 85). Takiplerde hipoglisemi ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır. Kan tetkiki olarak açlık kan glukozu, C-peptid düzeyi, insülin ve pro-insülin seviyesi ölçümleri yapılır iken görüntüleme yöntemi olarak sıklıkla bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme yapılmaktadır (63, 96).

KAYNAKÇA

1. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(10):1727-33.
2. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(7):933-42.
3. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Current opinion in oncology*. 2012;24(1):46-55.
4. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Surgical clinics of North America*. 2019;99(4):793-814.
5. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5): 1469-92.
6. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren EM. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical oncology clinics of North America*. 2016;25(2):375-400.
7. Yang M, Zeng L, Ke NW, Tan CL, Tian BL, Liu XB, et al. World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large Chinese institution. *BMC cancer*. 2020;20(1):906.
8. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *The Surgical clinics of North America*. 2009;89(5):1105-21.
9. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma Of Islet Cells With Hyperinsulinism: A Review. *Annals of surgery*. 1935;101(6):1299-335.
10. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(6):829-37.
11. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19(5):753-81.
12. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine*. 2007;31(3):238-41.
13. Mittendorf EA, Liu YC, McHenry CR. Giant insulinoma: case report and review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):575-80.
14. Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *The Surgical clinics of North America*. 2008;88(4):863-95, viii.
15. Zhao Y, Yu J, Liu Y, Lyu L, Ping F, Xu L, et al. Analysis of 55 patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated insulinoma from a single center in China. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022;17(1):219.
16. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Insulinoma with early-morning abnormal behavior. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2007;46(7):405-8.
17. Boukhman MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Insulinoma--experience from 1950 to 1995. *The Western journal of medicine*. 1998;169(2):98-104.
18. Desimone ME, Weinstock RS. Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.
19. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):709-28.
20. Service FJ, McMahan MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clinic proceedings*. 1991;66(7): 711-9.
21. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histology and histopathology*. 2021;36(4):367-82.
22. Sada A, Glasgow AE, Vella A, Thompson GB, McKenzie TJ, Habermann EB. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. *World journal of surgery*. 2020;44(7): 2288-94.

23. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer*. 2005;104(2):264-72.
24. Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, Thompson GB, Lyden ML, et al. Comparison of benign and malignant insulinoma. *American journal of surgery*. 2021;221(2):437-47.
25. Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. Expert review of anticancer therapy. 2018;18(9):837-60.
26. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *The British journal of surgery*. 2006;93(3):264-75.
27. Singh A, Hines JJ, Friedman B. Multimodality Imaging of the Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2019;40(6):469-82.
28. Serra C, Felicani C, Mazzotta E, Piscitelli L, Cipollini ML, Tomassetti P, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas*. 2013;42(5):871-7.
29. Zilli A, Arcidiacono PG, Conte D, Massironi S. Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(1):6-14.
30. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, Lee JM, Han JK, Choi BI. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *European radiology*. 2016;26(5):1338-47.
31. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;181(4):987-92.
32. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clinical radiology*. 2005;60(10):1039-50.
33. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M, Ideue J, Umanodan T, Hakamada H, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *European journal of radiology*. 2015;84(8):1436-43.
34. Kim DW, Kim HJ, Kim KW, Byun JH, Song KB, Kim JH, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour. *European radiology*. 2015;25(5):1375-83.
35. Choi TW, Kim JH, Yu MH, Park SJ, Han JK. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2018;59(4):383-92.
36. Yamada S, Fujii T, Suzuki K, Inokawa Y, Kanda M, Nakayama G, et al. Preoperative Identification of a Prognostic Factor for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Using Multiphase Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Pancreas*. 2016;45(2):198-203.
37. Toshima F, Inoue D, Komori T, Yoshida K, Yoneda N, Minami T, et al. Is the combination of MR and CT findings useful in determining the tumor grade of pancreatic neuroendocrine tumors? *Japanese journal of radiology*. 2017;35(5):242-53.
38. Lotfalizadeh E, Ronot M, Wagner M, Cros J, Couvelard A, Vullierme MP, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumour grade with MR imaging features: added value of diffusion-weighted imaging. *European radiology*. 2017;27(4):1748-59.
39. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000;214(2):483-90.
40. Refardt J, Hofland J, Wild D, Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Current oncology reports*. 2021;23(12):143.
41. Verde F, Galatola R, Romeo V, Perillo T, Liuzzi R, Camera L, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Diagnostic Value of Different MRI Sequences. *Neuroendocrinology*. 2021;111(7):696-704.

42. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrine reviews*. 2003;24(4):389-427.
43. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(5):781-93.
44. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394-424.
45. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocrine-related cancer*. 2020;27(4):R79-r92.
46. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016;18(3):203-16.
47. Wild D, Béhé M, Wicki A, Storch D, Waser B, Gotthardt M, et al. [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH₂]exendin-4, a very promising ligand for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor targeting. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(12):2025-33.
48. Kimura H, Ogawa Y, Fujimoto H, Mukai E, Kawashima H, Arimitsu K, et al. Evaluation of (18) F-labeled exendin(9-39) derivatives targeting glucagon-like peptide-1 receptor for pancreatic β -cell imaging. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2018;26(2):463-9.
49. Murakami T, Fujimoto H, Inagaki N. Non-invasive Beta-cell Imaging: Visualization, Quantification, and Beyond. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:714348.
50. Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(13):2318-27.
51. Ito T, Jensen RT. Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *International journal of endocrine oncology*. 2016;3(1):53-66.
52. James PD, Tsolakis AV, Zhang M, Belletrutti PJ, Mohamed R, Roberts DJ, et al. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(4):848-56.e1.
53. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(23):3678-84.
54. Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(27):4847-55.
55. Park DH, Choi JH, Oh D, Lee SS, Seo DW, Lee SK, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study. *Clinical endoscopy*. 2015;48(2):158-64.
56. Tseng LM, Chen JY, Won JG, Tseng HS, Yang AH, Wang SE, et al. The role of intra-arterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(7):2121-7.
57. Gimm O, König E, Thanh PN, Brauckhoff M, Karges W, Dralle H. Intra-operative quick insulin assay to confirm complete resection of insulinomas guided by selective arterial calcium injection (SACI). *Langenbeck's archives of surgery*. 2007;392(6):679-84.
58. Morita S, Machida H, Kuwatsuru R, Saito N, Suzuki K, Iihara M, et al. Preoperative localization of pancreatic insulinoma by super selective arterial stimulation with venous sampling. *Abdominal imaging*. 2007;32(1):126-8.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

59. Wong M, Isa SH, Zahiah M, Azmi KN. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intra-arterial calcium stimulation test in localising insulinoma. *World journal of surgery*. 2007;31(3):586-92.
60. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;189(4):368-73.
61. Shin LK, Brant-Zawadzki G, Kamaya A, Jeffrey RB. Intraoperative ultrasound of the pancreas. *Ultrasound quarterly*. 2009;25(1):39-48; quiz
62. Pasioka JL, McLeod MK, Thompson NW, Burney RE. Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1992;127(4):442-7.
63. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras DI, Karaolanis G, Papalampros A, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020;25(3):1302-14.
64. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsniwski P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):71-3.
65. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery*. 1991;110(6):989-96; discussion 96-7.
66. Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, Miller DL, Fraker DL, Cromack DT, et al. Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Annals of surgery*. 1990;212(5):615-20.
67. Su AP, Ke NW, Zhang Y, Liu XB, Hu WM, Tian BL, et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *The Journal of surgical research*. 2014;186(1):126-34.
68. Liang M, Jiang J, Dai H, Hong X, Han X, Cong L, et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review. *BMC surgery*. 2018;18(1):44.
69. Belfiori G, Wiese D, Partelli S, Wächter S, Maurer E, Crippa S, et al. Minimally Invasive Versus Open Treatment for Benign Sporadic Insulinoma Comparison of Short-Term and Long-Term Outcomes. *World journal of surgery*. 2018;42(10):3223-30.
70. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
71. Stamatakos M, Safioleas C, Tsaknaki S, Safioleas P, Iannescu R, Safioleas M. Insulinoma: a rare neuroendocrine pancreatic tumor. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. 2009;104(6):669-73.
72. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-86.
73. Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W, et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(8):1197-203.
74. Sperti C, Pasquali C, Ferronato A, Pedrazzoli S. Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(6):711-6.
75. Proye C. [Surgery of insulinoma]. *Acta chirurgica Belgica*. 1991;91(2):82-7.
76. Hirono S, Tani M, Kawai M, Ina S, Nishioka R, Miyazawa M, et al. Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2009;144(4):345-9; discussion 9-50.
77. Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, Bacchella T, Penteado S, Abdo EE, et al. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepato-gastroenterology*. 2001;48(39):854-8.
78. Maggio I, Mollica V, Brighi N, Lamberti G, Manuzzi L, Ricci AD, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43(2):139-48.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

79. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgraduate medical journal*. 1997;73(864):640-1.
80. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *European journal of endocrinology*. 2005;152(5):757-67.
81. Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Vagios S, Karamitros A, Karaolani G, et al. Update on Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Anticancer research*. 2018;38(3):1267-78.
82. Reubi JC, Laissue J, Waser B, Horisberger U, Schaer JC. Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;733:122-37.
83. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*. 2002;94(2):331-43.
84. Chen J, Wang C, Han J, Luan Y, Cui Y, Shen R, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2013;13(6):737-43.
85. 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.
86. Cuesta Hernández M, Gómez Hoyos E, Marcuello Foncillas C, Sastre Valera J, Díaz Pérez J. Advanced malignant insulinoma. Everolimus response and toxicity. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*. 2014;61(1):e1-3.
87. Jürgensen C, Schuppan D, Nesser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(7):1059-62.
88. Limmer S, Huppert PE, Juette V, Lenhart A, Welte M, Wietholtz H. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(9):1097-101.
89. Gillams A, Cassoni A, Conway G, Lees W. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdominal imaging*. 2005;30(4):435-41.
90. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(9):941-60.
91. Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepato-gastroenterology*. 2004;51(60):1751-6.
92. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Annals of surgery*. 2008;247(1):165-72.
93. Luo Y, Liu R, Hu MG, Mu YM, An LC, Huang ZQ. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: a single-institution experience of 29 cases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009;13(5):945-50.
94. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;147(3):261-6.
95. Gonzalez-Gonzalez A, Recio-Cordova JM. Liver metastases 9 years after removal of a malignant insulinoma which was initially considered benign. *JOP : Journal of the pancreas*. 2006;7(2):226-9.
96. Chiruvella A, Kooby DA. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical oncology clinics of North America*. 2016;25(2):401-21.