

Ινσουλίνωμα

Περιεχόμενα

Ινσουλίνωμα	2
Ιστορική αναδρομή	2
Επιδημιολογία.....	3
Αιτιολογία – Παθογένεια – Επιβίωση.....	4
Κλινική εικόνα.....	7
Διάγνωση	8
ΔΔ υπογλυκαιμίας.....	9
Εντοπισμός.....	15
Μη ανιχνεύσιμο ινσουλίνωμα (occult Insulinoma).....	23
Συνοψίζοντας τον εντοπισμό των ινσουλινωμάτων.....	24
Παθολογική ανατομική.....	26
Γενετική.....	28
Σταδιοποίηση.....	28
Θεραπεία	30
Συντηρητική	30
Χειρουργική	32
Ανοικτή χειρουργική	32
Εκπυρήνιση	34
Παγκρεατεκτομή.....	35
Λαπαροσκοπική χειρουργική	45
Εκπυρήνιση (enucleation).....	45
Λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή (ΛΠΠ).....	46
Νοσηρότητα και θνητότητα.....	50
Τι πρέπει να γίνει όταν ένα ινσουλίνωμα δεν ανευρίσκεται διεγχειρητικά;	51
Κακοήγη ινσουλινώματα	52
Ινσουλίνωμα και MEN1	57
Ινσουλίνωμα και MEN1- Θεραπεία	57
Πρόγνωση και Υποτροπή ινσουλινώματος.....	59

Παρακολούθηση	62
Σύνοψη της χειρουργικής θεραπείας του Ινσουλινώματος.	62
Συμπεράσματα.....	65
Άλλες αιτίες υπερινσουλινισμού	65
Αδενωμάτωση.....	65
Σύνδρομο Νησιδιοβλάστωσης (Nesidioblastosis) (NIPHS, The noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome).....	65
Κλινική εικόνα	66
Βιοχημικές εξετάσεις	67
Παθολογική Ανατομική.....	67
Διαφορική διάγνωση	68
Θεραπεία	69
Μεταγευματική υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία (Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) after RYGB, Νησιδιοβλάστωση μετά Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (RYGB), για νοσογόνο παχυσαρκία.....	72
Βιβλιογραφία	79

Ινσουλίνωμα

Ιστορική αναδρομή

Το ινσουλίνωμα, είναι ο πρώτος σε συχνότητα ορμονοπαραγωγός όγκος του παγκρέατος (F-pNET), με δεύτερο το γαστρίνωμα.

Τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος όπως είπαμε περιεγράφησαν πρώτη φορά από τον Paul Langerhans (Εικ. 11) το 1869, ενώ ακόμα ήταν φοιτητής και ετοίμαζε την διδακτορική του διατριβή ¹. Τότε ο Langerhans δεν μπορούσε να καταλάβει ακριβώς την λειτουργία των κυττάρων, και το 1902, ο Albert George Nicholls πρώτος περιέγραψε έναν όγκο που τον ονόμασε “adenoma” και προερχόταν από αυτά τα κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων ². Το 1921 ο Nicolae Paulescu ³ ανακάλυψε την ινσουλίνη αλλά τα εύσημα αποδόθηκαν σε μια ομάδα канаδών αποτελούμενη από τους Frederick G Banting και Charles H. Best ⁴, με τις οδηγίες του διευθυντή τους John Macleod, στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο. Με τη βοήθεια του James Collip, η ινσουλίνη έγινε διαθέσιμη για την επιτυχή θεραπεία του διαβήτη. Οι Banting και Macleod κέρδισαν το βραβείο Νόμπελ για το έργο τους το 1923.

Ο χειρουργός Seale Harris μετά από μια επίσκεψη στον Banting, είδε τα κλινικά αποτελέσματα της υπερδοσολογίας της ινσουλίνης, και πρώτος περιέγραψε μια περίπτωση ενδογενούς υπερινσουλινισμού το 1924 ^{5,6}. Το 1926, ο William J Mayo (Εικ. 12), πρώτος περιέγραψε έναν 39 ετών ασθενή, ιατρό ορθοπεδικό, με ανεγχείρητο όγκο παγκρέατος και ηπατικές μεταστάσεις μετά από

ερευνητική λαπαροτομία ^{1 7}, και το 1927, ο Russel M. Wilder ⁸ δημοσίευσε τα αποτελέσματα της νεκροτομής αυτού του ασθενούς. Εκχυλίσματα μετάστασης ήπατος αυτού του ασθενούς δόθηκαν σε κουνέλια όπου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της γλυκόζης του αίματος αυτών. Φαίνεται πιθανό ότι ο ασθενής των Mayo & Wilder είχε σύνδρομο MEN1, μια και είχε ο ίδιος νεφρολιθίαση και ο ξάδερφός που είχε πεθάνει πριν από έξι χρόνια, είχε παρόμοια συμπτώματα ⁸.

Το 1954, ο Paul Wermer παρουσίασε ένα σύνδρομο σε 5 μέλη μιας οικογένειας, με προσβολή ενός ή περισσότερων ενδοκρινών αδένων, που το αποκάλεσε σύνδρομο Wermer αλλά είναι σήμερα γνωστό ότι ήταν MEN1 ⁹.

Η πρώτη περίπτωση ίασης από υπερινσουλινισμό με την χειρουργική εξαίρεση ινσουλινώματος έγινε το 1929 από τους Roscoe R. Graham και τον Goldwin Howland ¹⁰ και το 1939, ο ασθενής ήταν ακόμα ζωντανός ελεύθερος νόσου ¹¹.

Ο Allen O. Whipple (Εικ. 13) και η Virginia Kneeland Frantz (Εικ. 13) ήταν οι πρώτοι που ανέδειξαν την διαγνωστική τριάδα του ινσουλινώματος (Whipple 's triad) ¹²:

1. συμπτώματα που είναι γνωστό ή πιθανό ότι προκαλούνται από υπογλυκαιμία
2. χαμηλή γλυκόζη πλάσματος κατά τον χρόνο των συμπτωμάτων και
3. ανακούφιση των συμπτωμάτων όταν τα επίπεδα γλυκόζης επανέρχονται σε κανονικά επίπεδα

Εν συντομία λοιπόν κομβικά πρόσωπα στην ιστορία του ινσουλινώματος υπήρξαν, ο Αμερικανός χειρουργός Seale Harris ήταν ο πρώτος που περιέγραφε τον ενδογενή υπερινσουλινισμό/ινσουλίνωμα το 1924 ¹³, ο Wilder RM ⁸ που το 1927 συσχέτισε τον υπερινσουλινισμό με ένα λειτουργικό όγκο των νησιδίων του παγκρέατος και το 1929, ο Graham που χρεώνεται με την πρώτη επιτυχή χειρουργική θεραπεία ενός τέτοιου όγκου ¹⁴, αφού είχε προηγηθεί η ανεπιτυχής προσπάθεια του Dr. William Mayo το 1927, μια και ανακάλυψε διάχυτες μεταστάσεις ¹⁵.

Επιδημιολογία

Το ινσουλίνωμα αποτελεί το συχνότερο λειτουργικό pNET (60% των λειτουργικών). Η συχνότητά του είναι 1-4/1.000.000 κατά έτος, αφορά ίσως περισσότερο γυναίκες και εμφανίζεται κυρίως στην 5^η με 6^η δεκαετία της ζωής. Στο MEN1 η ηλικία εμφάνισης του ινσουλινώματος, είναι πολύ πιο μικρή (3^η δεκαετία ζωής). Σε μια μεγάλη σειρά 125 ασθενών με F-pNETs, το ινσουλίνωμα αποτελεί την πλειοψηφία των περιπτώσεων (55%), ακολουθούμενο από το γαστρίνωμα (36%), το VIPωμα (5%), και το γλουκαγόνωμα (3%) ¹⁶.

Η μεγάλη πλειοψηφία αυτών των όγκων είναι μεταξύ 0,5 και 2 cm σε διάμετρο και έχουν καλοήγη συμπεριφορά ¹⁷. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην έγκαιρη ανίχνευσή τους, μια και γίνονται ήδη συμπτωματικοί σε μικρό μέγεθος ¹⁸. Περίπου το 8-10% των ινσουλινωμάτων είναι μεγαλύτερα από 2 cm σε διάμετρο και είναι συνήθως κακοήγη ¹⁹⁻²². Περίπου το 4-7% των ασθενών με ινσουλίνωμα πάσχει από MEN1 ²³ και πολύ σπάνια από NF1 ^{24 25}.

Πρόκειται λοιπόν συνήθως για μονήρη όζο, διαμέτρου < 2 cm ο οποίος εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε όλα τα ανατομικά τμήματα του παγκρέατος και μόνον το 8% εκ των ινσουλινωμάτων είναι > 5 cm ²⁶. Σχεδόν όλα τα ινσουλινώματα (98,2%) εντοπίζονται μέσα, ή είναι σε επαφή με το πάγκρεας. Έχουν όμως αναφερθεί περιπτώσεις ινσουλινωμάτων που παρουσιάζονται ως NET στο

¹ Κακόηθες ινσουλίνωμα, δική μας σημείωση.

δωδεκαδάκτυλο, στον ειλεό, στους πνεύμονες αλλά τέτοια περιστατικά είναι σπάνια (1-3%)^{19, 27-30 31}. Τα ινσουλινώματα γενικά, έχουν κάψα, είναι σκληρότερα του παγκρέατος και είναι αγγειοβριθή. Περίπου το 85% είναι μονήρη, το 6-13% είναι πολλαπλά, και 4-6% συνδέονται με MEN1³². Συνεπώς > 90% των ινσουλινωμάτων είναι καλοήγη, το 90% είναι μονήρη, και > 90% εντοπίζονται στο πάγκρεας, και το 90% είναι < 2 cm σε διάμετρο και ακολουθούν το κανόνα του 10% (10% κακοήγη, 10% έκτοπα, 10% σε MEN1)³³⁻³⁶.

Αιτιολογία – Παθογένεια – Επιβίωση

Η αιτιολογία και η παθογένεια του ινσουλινώματος είναι άγνωστη και δεν έχουν προσδιοριστεί γνωστοί παράγοντες κινδύνου. Μελέτες κλωνισμού για pNETs δείχνουν ότι τα ινσουλινώματα είναι πολυκλωνικές ή ολιγοκλωνικές νεοπλασίες, στις οποίες τελικά ένας πιο επιθετικός κλώνος κυττάρων αναπτύσσεται και μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό του όγκου και μεταστάσεις³⁷. Η μοριακή βάση της εκτροπής προς κακοήθεια δεν είναι γνωστή.

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί η κακοήθης φύση ενός ινσουλινώματος με βάση την ιστολογική εξέταση και μόνο³⁸. Κριτήρια που συνδέονται με κακή πρόγνωση είναι παρουσία μεταστάσεων, διήθηση των πέριξ ιστών, μεγαλύτερο μέγεθος του όγκου, υψηλότερο ποσοστό μιτώσεων και δείκτη πολλαπλασιασμού και ki67, και αγγειακή διήθηση^{39, 40}. Η διάκριση μεταξύ κακοήθους και καλοήθους ινσουλινώματος είναι συχνά δύσκολη και βασίζεται γενικά σε προεγχειρητικά και διεγχειρητικά αποδεικτικά στοιχεία (μεταστάσεις στο ήπαρ, λεμφαδενικές μεταστάσεις και τοπική διήθηση³⁹).

Τα ινσουλινώματα εκκρίνουν ινσουλίνη, όμως μερικά εκκρίνουν άλλες ορμόνες, όπως γαστρίνη, 5-υδροξυινδολοξικό οξύ (5-HIAA), φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH), γλυκαγόνη, ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, και σωματοστατίνη. Ο όγκος μπορεί να εκκρίνει ινσουλίνη σε σύντομες εκρήξεις, προκαλώντας μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα ινσουλίνης του αίματος με συνακόλουθες αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Μια *in vitro* μελέτη από τους Henquin et al προσδιόρισε τρία ευδιάκριτα πρότυπα της έκκρισης ινσουλίνης από τα ινσουλινώματα της οποίας η κλινική χρησιμότητα είναι προς το παρόν άγνωστη⁴¹.

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης της mTOR/P70S6K φαίνεται ότι εμπλέκεται στην ογκογένεση των ινσουλινωμάτων και αυτή η ανακάλυψη έχει οδηγήσει σε μελέτες διερεύνησης των αναστολέων της mTOR ως νέες θεραπευτικές επιλογές⁴².

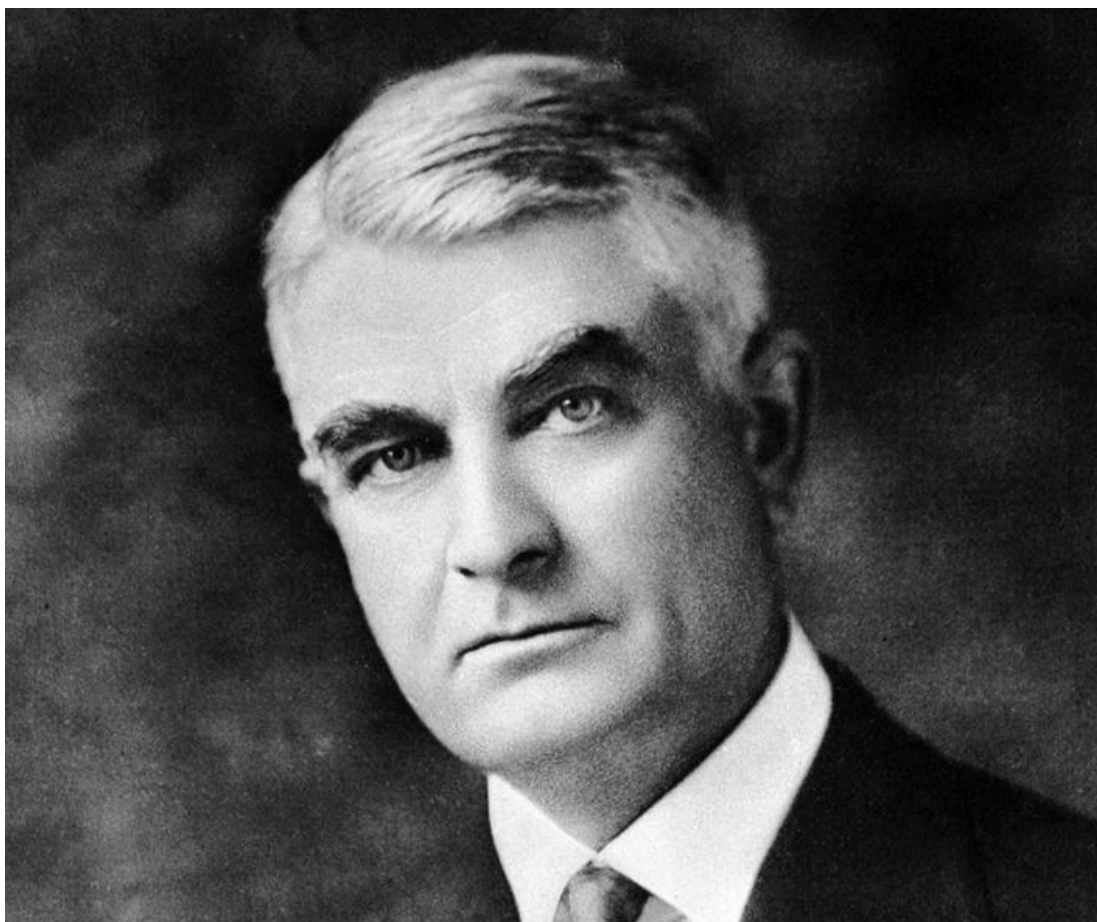
Περίπου το 90-95% είναι καλοήγη και φυσικά αναμένεται, μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση μακρά επιβίωση χωρίς συμπτώματα (95-100%). Συνολικά, η 5-ετής επιβίωση είναι ~ 97%^{43, 44}. Η υποτροπή είναι περίπου 3-5,4% σε μεγάλες σειρές για μακρύ χρονικό διάστημα (4-18,5 έτη)^{45, 46}. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν μεταστάσεις μετά από χειρουργική θεραπεία “καλοήθους ινσουλινώματος” μέχρι και πολλά έτη μετεγχειρητικά^{22, 47}. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη η μικρή αυτή πιθανότητα υποτροπής είναι πιο πιθανή σε G2 όγκους⁴⁵. Τα μη σποραδικά ινσουλινώματα, αυτά δηλαδή σε ασθενείς με MEN1, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να είναι κακοήγη και πολυεστιακά, και έτσι είναι πιο πιθανό να αντιμετωπιστούν με τμηματική παγκρεατεκτομή.

Μόνο το 5-16% των ινσουλινωμάτων είναι κακοήγη (υπάρχουν ή αναπτύσσουν μεταστάσεις). Οι κακοήθεις όγκοι είναι γενικά μεγαλύτεροι στο μέγεθος, που είναι περίπου 6 cm σε μια σειρά, και 5% των ασθενών έχουν μεταστάσεις κατά την διάγνωση της νόσου^{19, 29, 30, 48, 49 31}. Οι μεταστάσεις είναι συνήθως στο ήπαρ (47%) ή στους περιφερικούς λεμφαδένες (30%) ή και στα δύο^{28, 29}. Αν και η επιθετική

χειρουργική θεραπεία είναι η θεραπεία επιλογής του καλοήθους ινσουλινώματος, η 10- ετής επιβίωση των ασθενών με το κακοήθες ινσουλίνωμα είναι μόνο 29% ²²



Εικόνα 11: Ο Paul Langerhans (25 Ιουλίου 1847 - 20 Ιουλίου 1888) ήταν Γερμανός παθολογοανατόμος, φυσιολόγος και βιολόγος.



Εικόνα 12: William J Mayo (1861-1939). Από ¹³.



Εικόνα 13: Allen O. Whipple (1881 - 1963 και η Virginia Kneeland Frantz (1896 - 1967). Από ¹³.

Κλινική εικόνα

Το ινσουλίνωμα είναι ένας νευροενδοκρινής όγκος του παγκρέατος (pNET) και ο οποίος εκκρίνει ινσουλίνη. Η υπερέκκριση ινσουλίνης ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος είναι υπεύθυνη για την κλινική εικόνα του ινσουλινώματος, η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επεισοδίων υπογλυκαιμίας νηστείας. Ο πρώτος που περιέγραψε κλινικά το σύνδρομο ήταν ο Whipple και το όνομά του δόθηκε στη χαρακτηριστική τριάδα του ινσουλινώματος (Whipple's triad) η οποία περιλαμβάνει ^{50, 51}:

1. επεισόδια υπογλυκαιμίας νηστείας
2. επίπεδα γλυκόζης ≤ 40 mg/dl, στα επεισόδια αυτά
3. υποχώρηση των συμπτωμάτων με τη χορήγηση γλυκόζης.

Η τριάδα δεν είναι εξ ολοκλήρου διαγνωστική και ειδική της νόσου, επειδή μπορεί να αναπαραχθεί από εθελουσία χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων, από την παραγωγή ινσουλίνης από όγκους μαλακών μορίων (soft tissue tumors) ή περιστασιακά από μεταγευματική αντιδραστική υπογλυκαιμία που μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό ή ακόμη και η μοναδική εκδήλωση της υπογλυκαιμίας σε ορισμένους ασθενείς ^{49, 52}. Σήμερα η διάγνωση απαιτεί την ανάδειξη υψηλών επιπέδων ινσουλίνης με σύγχρονα χαμηλά επίπεδα γλυκόζη αίματος μετά από νηστεία 72 ωρών ⁵³. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη διάγνωση κυμαίνεται από αρκετούς μήνες έως και δεκαετίες ⁵⁴.

Πιο αναλυτικά, η υπογλυκαιμία προκαλεί ως γνωστόν δύο κατηγορίες συμπτωμάτων (Εικ 14):

1. αυτά που οφείλονται στη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και είναι τρόμος, ευερεθιστότητα, ωχρότητα, κούραση, αδυναμία, εφιδρώσεις, ταχυκαρδία, πείνα (αδρενεργογλυκοπενικά)
2. αυτά που οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης από το κεντρικό νευρικό σύστημα και είναι απάθεια ή αγωνία, ανησυχία, σύγχυση, αλλαγή προσωπικότητας, ενθουσιασμός, αποπροσανατολισμός, θόλωση οράσεως παραλήρημα, καταπληξία, σπασμούς, κώμα δηλαδή γενικά σύγχυση, οπτικές αλλαγές, και ασυνήθιστη συμπεριφορά (νευρογλυκοπενικά).

Συνεπώς απαιτείται η ανεύρεση ενός pNET και ο αποκλεισμός άλλων αιτίων υπογλυκαιμίας που συνδέονται με νηστεία. Μια λεπτομερής διαφορική διάγνωση μπορεί ο αναγνώστης να δει στον πίνακα 4.

Έτσι, σε περιόδους νηστείας, ο ασθενής που πάσχει από ινσουλίνωμα μπορεί να παρουσιάζει και τις δυο ομάδες συμπτωμάτων, συνδυασμούς αλλά κυρίως την πρώτη. Πολύ συχνά τα παραπάνω συμπτώματα δεν είναι ιδιαίτερα έντονα και οι ασθενείς αναζητούν ιατρική βοήθεια κυρίως λόγω διαταραχών στον ψυχισμό και την ιδιοσυγκρασία, κάτι που συχνά τους οδηγεί σε ψυχιατρική διερεύνηση. Όταν οι ασθενείς δεν είναι σε περιόδους νηστείας, τα περισσότερα συμπτώματα στο 82-92% των ασθενών ^{19, 20, 29, 49} οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης από το ΚΝΣ. Οι ασθενείς μαθαίνουν συχνά να αποφεύγουν τα συμπτώματα με το να τρώνε συχνά και η έτσι παχυσαρκία είναι συχνό φαινόμενο στους ασθενείς αυτούς (40%) και ειδικά η πρόσφατη αύξηση του βάρους στην πλειοψηφία των ασθενών. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη διάγνωση είναι μακρά (3 έτη στο 25% των ασθενών και περισσότερο από 5 έτη στο 20%).

Adrenergic symptoms	Palpitations (5%) Diaphoresis (30%) Anxiety (12%) Tremors (12%) Hyperphagia/obesity (44%)	Neurogenic (10) (11)	Neuroglycopenic (10) (11)
Neuroglycopenic symptoms	Visual changes/diplopia (42%) Confusion/altered mental status (67%) Amnesia (8%) Abnormal behavior (16%) Lethargy/weakness/fatigue (28%) Headache (7%) Seizures (16%) Coma	· Adrenergic Palpitations Tremor Anxiety/arousal/nervousness · Cholinergic Sweating/diaphoresis Hunger Paresthesiae Circumpolar tingling	· Blurred Vision · Cognitive impairments · Behavioral changes · Psychomotor abnormalities · Confusion · Disorientation · Memory Loss · Seizure · Stupor

Εικόνα 14: Τα χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα του ινσουλινώματος. Τροποποιημένη από ^{53, 55}.

Διάγνωση

Η αποτυχία της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης να καταστέλλεται από την υπογλυκαιμία είναι το σήμα κατατεθέν ενός ινσουλινώματος. Έτσι, η διαπίστωση ακατάλληλα αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης σε υπογλυκαιμία νήστεως είναι το κλειδί για τη διάγνωση.

Κλασικά, η κλινική εικόνα απαιτείται για την διάγνωση του ινσουλινώματος και σήμερα απαιτούνται και τα ακόλουθα έξι κριτήρια σε νηστεία μέχρι 72 ώρες ⁵⁶:

1. τεκμηριωμένα επίπεδα γλυκόζης αίματος 40 mg/dl) και συγχρόνως
2. επίπεδα ινσουλίνης $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ (normal $< 6 \mu\text{U/mL}$)
3. επίπεδα C-πεπτιδίου $> 2.5 \text{ ng/mL}$ (normal $< 2 \text{ ng/mL}$)
4. επίπεδα προϊνσουλίνης $\geq 22 \text{ pmol/l}$ ή μεγαλύτερα από το 25% (η $>$ το 90% της ανοσοαντιδραστικής ινσουλίνης)
5. επίπεδα β-υδροξυβουτυρικού οξέος $\leq 2.7 \text{ mmol/l}$, και
6. απουσία σουλφονουρίας η/και μεταβολιτών στο πλάσμα ή/και τα ούρα.

Η διάγνωση του συνδρόμου λοιπόν κυρίως γίνεται με την ανεύρεση υψηλών τιμών ινσουλίνης ($\geq 10 \mu\text{U/mL}$) σε συνδυασμό με χαμηλές τιμές γλυκόζης μετά από εποπτευόμενη νηστεία ⁵⁷. Εκτός από την ινσουλίνη μπορεί να μετρηθεί και το C πεπτιδιο, ή η προϊνσουλίνη του ορού που είναι φυσιολογικά ή ελαφρά αυξημένα σε ύπαρξη ινσουλινώματος ⁴⁹. Σήμερα οι μετρήσεις γίνονται με ειδικές για την ινσουλίνη μετρήσεις (immunoradiometric, immunochemiluminescent assays) που δεν κάνουν cross-reactivity με την προϊνσουλίνη και δίνουν χαμηλότερες τιμές ινσουλίνης. Σε μια συγκριτική μελέτη, το πιο ευαίσθητο κριτήριο για τη διάγνωση των ινσουλινωμάτων με τις νέες μεθόδους μέτρησης της ινσουλίνης, ήταν ο συνδυασμός ενός υψηλού επιπέδου προϊνσουλίνης με γλυκόζη νηστείας $< 45 \text{ mg/dl}$ ($< 2.5 \text{ mmol/l}$) ⁵⁸.

Συνεχόμενες διαδοχικές μετρήσεις επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης λαμβάνονται κατά τη διάρκεια των 72 ωρών ⁵⁹ έως ότου ο ασθενής γίνει συμπτωματικός. Κατά αυτήν ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο όπου παραμένει νηστis και γίνονται μετρήσεις της ινσουλίνης, της προϊνσουλίνης και του πεπτιδίου C (C-peptide) και της γλυκόζης του ορού κάθε 4-6 ώρες, υπολογίζεται δε ο λόγος ινσουλίνης ορού (σε $\mu\text{U/mL}$) προς γλυκόζη ορού (σε mg/dl) ^{29, 30, 49, 60}. Επειδή το απόλυτο επίπεδο της ινσουλίνης δεν είναι αυξημένο σε όλους τους ασθενείς με ινσουλινώμα, ένα κανονικό επίπεδο δεν αποκλείει την νόσο. Ωστόσο, ένα επίπεδο ινσουλίνης νηστείας $> 24 \mu\text{U/mL}$ βρίσκεται σε περίπου 50%

των ασθενών με ινσουλίνωμα. Επίπεδα ινσουλίνης $> 7 \mu\text{U/mL}$ μετά από πιο παρατεταμένη νηστεία με γλυκόζη αίματος λιγότερο από 40 mg/dl είναι επίσης ενδεικτικά ινσουλινώματος. Η βελτίωση της ερμηνείας των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης έχει προσδιοριστεί με τον αναλογία των επιπέδων ινσουλίνης (mU/mL) προς το σύγχρονο επίπεδο γλυκόζης (mg/dl). Μια αναλογία ινσουλίνης/γλυκόζης μεγαλύτερη από 0,3 έχει βρεθεί σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που αποδεδειγμένα έχουν ινσουλίνωμα ή άλλη νόσο των νησιδίων με οργανικό υπερινσουλινισμό³⁰. Η ακρίβεια της δοκιμασίας μπορεί να αυξηθεί με τον υπολογισμό της τροποποιημένης αναλογίας ινσουλίνης/γλυκόζης ως εξής: τροποποιημένη αναλογία = $[\text{ινσουλίνη (mU/mL)} \times 100] / [\text{γλυκόζη (mg/dl)} - 30]$ κανονική τιμή < 50 . Εάν η τιμή είναι μεγαλύτερη από 50, τότε η οργανικός υπερινσουλινισμός είναι σίγουρος⁵³.

Με την δοκιμασία αυτή, σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν συμπτώματα έως τις 72 ώρες νηστείας, αν και μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι μια 48-ωρη νηστεία είναι ένα τεστ ικανοποιητικό⁶¹. Αντίθετα, οι Placzkowski et al.⁶² δημοσίευσαν 3 περιπτώσεις ασθενών με αρνητική δοκιμασία νηστείας 72 ωρών που είχαν μεταγευματική υπογλυκαιμία και ινσουλίνωμα και πρέπει να γνωρίζουμε ότι αυτή η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα^{62,63}.

Έτσι, περισσότερο από 95% των περιπτώσεων μπορεί να διαγνωσθεί με βάση τις απαντήσεις που παίρνουμε μετά από μια νηστεία 72-ωρων.

Πρέπει ακόμα να γνωρίζουμε ότι ο λόγος proinsulin/insulin είναι >24 στο 90% των ινσουλινωμάτων και αν είναι >40 υποδηλεί κακοήθεια. Επίσης υψηλή ινσουλίνη και χαμηλό πεπτίδιο C υποδηλεί πλασματική υπογλυκαιμία (factitious insulin administration). Η απόκριση της ινσουλίνης σε διέγερση σεκρετίνης (2 U/kg ενδοφλεβίως, μέγιστη απόκριση σε 1-5 λεπτά) είναι ένα πολύτιμο μέσον για την διαφοροποίηση των πολλαπλών αδενωμάτων από την νησιδιοβλάστωση και τα μονήρη αδενώματα^{53, 64}. Ασθενείς με μονήρη αδενώματα και νησιδιοβλάστωση δεν απαντούν σε διέγερση σεκρετίνης (κανονική μέγιστη αύξηση $< 74 \text{ mU/mL}$) ενώ εκείνοι με τα πολλαπλά αδενώματα ή υπερπλασία έχουν υπερβολική απόκριση ινσουλίνης στη χορήγηση σεκρετίνης (επίπεδα ινσουλίνης 214 και 497 mU/mL , αντίστοιχα).

Μια μελέτη σε καλοήγη και κακοήγη ινσουλινώματα έδειξε ότι ο υποδοχέας σωματοστατίνης 4 πιο συχνά εκφράζεται και σε καλοήγεις και κακοήγεις όγκους (3 από τους 6 κακοήγεις όγκους), αλλά κανένας από τους καλοήγεις όγκους δεν εκφράζουν υποδοχέα σωματοστατίνης 5. Οι άλλοι υπότυποι υποδοχέων εκφράστηκαν σε χαμηλούς αριθμούς χωρίς διαφορά μεταξύ καλοηθών και κακοηθών όγκων⁶⁵.

ΔΔ υπογλυκαιμίας

Η διαφορική διάγνωση της υπογλυκαιμίας θα πρέπει να γίνει με βάση τις πληροφορίες που παρέχονται στον πίνακα 4. Έτσι διάφορες νόσοι εκτός από το ινσουλίνωμα μπορούν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία νηστείας και βασικά είναι ένας έλεγχος που δεν μπορεί να διενεργηθεί ικανοποιητικά από μια χειρουργική ομάδα αλλά από τους ειδικούς ενδοκρινολόγους².

²Οι σπουδαιότερες από αυτές είναι οι κάτωθι και για περισσότερες λεπτομέρειες ο αναγνώστης παραπέμπεται εδώ [Vinik A et al.](#)

1. Επίμονη υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία της βρεφικής ηλικίας (ΡΗΗΙ), η οποία επίσης ονομάζεται, οικογενής υπερινσουλινισμός, ή συγγενής υπερινσουλιναιμία ή νησιδιοβλάστωση (nesidioblastosis) που είναι υπερτροφία των νησιδιακών κυττάρων. Η νόσος είναι μια γενετική διαταραχή που συνήθως κληρονομείται με τον αυτοσωματικό

υπολειπόμενο χαρακτηριστικό, αλλά έχει περιγραφεί και με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο. (βλέπε πιο κάτω για περισσότερες λεπτομέρειες).

2. Σύνδρομο της παγκρεατογενούς υπογλυκαιμίας χωρίς ινσουλίνωμα (NIPHS), που παρουσιάζει σε ενήλικες και συνδέεται επίσης με νησιδιακή υπερτροφία και συχνά ονομάζεται νησιδιοβλάστωση. Ένα ασυνήθιστο χαρακτηριστικό αυτής της διαταραχής είναι ότι η υπογλυκαιμία παρουσιάζεται μετά την λήψη γεύματος (postprandial), δύο έως τέσσερις ώρες μετά το γεύμα. Η υπογλυκαιμία νηστείας, που είναι χαρακτηριστικό του ινσουλινώματος, είναι σπάνια σε αυτή τη διαταραχή. (βλέπε πιο κάτω για περισσότερες λεπτομέρειες).
3. Υπογλυκαιμία με νησιδιοβλάστωση μετά από επέμβαση για νοσογόνο παχυσαρκία(PHH) (post-gastric bypass). Μια σημαντική διάκριση πρέπει να γίνει μεταξύ των ασθενών με ινσουλίνωμα και με την non-insulinoma παγκρεατογενή υπογλυκαιμία και από την υπογλυκαιμία που εμφανίζεται μετά από τις διάφορες γαστρικές επεμβάσεις για νοσηρά παχυσαρκία. Η τελευταία συνήθως δεν είναι υπογλυκαιμία νηστείας, αλλά μεταγευματική, και σε μερικές περιπτώσεις προκαλείται από την **νησιδιοβλάστωση**. Εντούτοις, η αρχική περιγραφή της τριάδας Whipple για να υποψιαστούμε το ινσουλίνωμα παραμένει εν ισχύ 56. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, 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. μια και πολύ σπάνια σε τέτοιες καταστάσεις μπορεί ένα ινσουλίνωμα να είναι συνοδός της νόσου η να είναι αυτό που προκαλεί την υπογλυκαιμία.
4. Πλασματική υπογλυκαιμία (Factitious hypoglycemia) είναι η υπογλυκαιμία που προκαλείται από λήψη σουλφονουριών και άλλων υπογλυκαιμικών παραγόντων (Εικ. 15). Η κατάσταση αυτή πρέπει να διάφορο- διαγιγνώσκεται σε κάθε ασθενή που υποβάλλεται σε έλεγχο για υπογλυκαιμική διαταραχή, ειδικά όταν η υπογλυκαιμία έχει χαοτική εμφάνιση, δηλαδή, καμία σχέση με γεύματα ή νηστεία. Είναι μια ιδιαίτερη κατηγορία υπογλυκαιμίας και η πιο συχνή που συναντάμε στην καθημερινή πράξη, και είναι η αυτοχορήγηση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων όπως οι σουλφονουρίες. Τα άτομα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία, είναι συνήθως εργαζόμενοι στον χώρο της υγείας που έχουν πρόσβαση στην ινσουλίνη ή άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Για να ανιχνεύσουμε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να γίνουν σύγχρονες μετρήσεις της προΐνσουλίνης πλάσματος, του C-πεπτιδίου, των αντισωμάτων στην ινσουλίνη, και των επιπέδων σουλφονουρίας πλάσματος και ούρων 29. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98, 30. Comi RJ GPDJL. Insulinoma. In Go VLW, Lebenthal E, DiMaggio EP, et al (eds): *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. New York, Raven, 1993, p 979, 49. Fajans SS, Vinik AL. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(1):45-74, 60. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 1999; 25(6):477-90, 66. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, et al. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann.Intern.Med.* 1988; 108(2):252-257. Η προΐνσουλίνη πλάσματος είναι υψηλή στο 80-90% των ασθενών με ινσουλίνωμα σε επίπεδο υψηλότερο του 22% του συνολικού επιπέδου ινσουλίνης πλάσματος 30. Comi RJ GPDJL. Insulinoma. In Go VLW, Lebenthal E, DiMaggio EP, et al (eds): *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. New York, Raven, 1993, p 979, 49. Fajans SS, Vinik AL. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(1):45-74, 66. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, et al. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann.Intern.Med.* 1988; 108(2):252-257. Στους ασθενείς όμως με αυτοχορήγηση ινσουλίνης ή υπογλυκαιμικών παραγόντων το επίπεδο προΐνσουλίνης είναι είτε κανονικό είτε μειωμένο 66. Ibid.. Το ίδιο γίνεται και με το C-πεπτίδιο του οποίου η μέτρηση έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση μεταξύ οργανικής υπερέκκρισης της ινσουλίνης όπως στους ασθενείς με το ινσουλίνωμα vs. τους ασθενείς που παίρνουν μόνοι τους την ινσουλίνη 28. Jensen RT NJA. Endocrine tumors of the pancreas. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Gastrointestinal and Liver Disease*, vol 1, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 871, 29. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98, 49. Fajans SS, Vinik AL. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(1):45-74, 66. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, et al. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann.Intern.Med.* 1988; 108(2):252-257. (υψηλό C-πεπτίδιο στο ινσουλίνωμα και χαμηλό η φυσιολογικό στις άλλες περιπτώσεις), επειδή οι εμπορικές συσκευασίες ινσουλίνης δεν περιέχουν C-πεπτίδιο. Το επίπεδο του C-πεπτιδίου δεν διαφοροποιεί τους ασθενείς που παίρνουν λαθραία τους από το στόμα υπογλυκαιμικούς παράγοντες από τους ασθενείς με ινσουλίνωμα δεδομένου ότι και οι δύο καταστάσεις έχουν χαμηλή γλυκόζη αίματος και υψηλό επίπεδο ινσουλίνης και C-πεπτιδίου. Η ΔΔ φαίνεται από την ανίχνευση των υπογλυκαιμικών φαρμάκων στο αίμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις,

Τα κυρίαρχα σημεία του ινσουλινώματος είναι αυτά της εικόνα 16. Σήμερα κυρίαρχη είναι η ΔΔ από την νησιδιοβλάστωση μετά από επεμβάσεις νοσογόνος παχυσαρκίας και δη γαστρικής παράκαμψης (gastric bypass, NIHP Syndrome). Το κύριο χαρακτηριστικό ενός ινσουλινώματος είναι υπογλυκαιμία, αλλά υπάρχουν και άλλες κακοήθειες που μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία όπως φυσικά και η νησιδιοβλάστωση. Η κλινική παρουσίαση, το σύνδρομο, οι τύποι όγκων, οι ανατομικές περιοχές τους και η παραγωγή ορμονών φαίνεται στην εικόνα 17. Έτσι περιστασιακά η Δ.Δ. του ινσουλινώματος από αυτές τις άλλες αιτίες της υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη.

Γενικά τα 2/3 των ασθενων με υπογλυκαιμία έχουν ΣΔ και το ¼ έχουν σήψη^{54, 69, 70}. Φάρμακα, κυρίως ινσουλίνη ή άλλοι αντιδιαβητικοί παράγοντες (όπως σουλφονυλουρία και μεγλιτινίδες) και αιθανόλη, είναι οι πιο συχνες αιτίες της υπογλυκαιμίας^{54, 71, 72}. Βαρειες καταστασεις οπως νεφρική, ηπατική ή η ενδοκρινική ανεπάρκεια (κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία, με την τελευταία να είναι πολυ ασυνήθιστη αιτιολογία^{54, 73, 74}. Υπογλυκαιμία προκαλείται και καμμιά φορά από διάφορους όγκους και σε ασθενείς με GIST όγκους (Εικ. 18). Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (SLE) και υπογλυκαιμία μπορούν να έχουν αντισώματα έναντι της ινσουλίνης. Αυτά τα αντισώματα δεσμεύουν και απελευθερώνουν την ινσουλίνη κατά τρόπο ανεξέλεγκτο, με συνέπεια την υπογλυκαιμία και μπορεί να διαφοροδιαγνωσθούν από τους ασθενείς με ινσουλίνωμα με ένα test anti-insulin antibody⁶⁷.

Πίνακας 4. Αιτίες υπογλυκαιμίας σε ενήλικες ^{30, 50, 53, 60, 75}	
Υπογλυκαιμίες νηστείας	Αντιδραστικές (μετά φαγητό) υπογλυκαιμίες

η κλινική εικόνα μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνη του ινσουλινώματος. Όμως με την κατάλληλη ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων θα αποκλειστεί η χειρουργική διερεύνηση σε αυτούς τους ασθενείς.

5. Αυτοάνοση ινσουλιναιμική υπογλυκαιμία⁶⁷. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5):657-65.. Η υπογλυκαιμία αυτή εμφανίζεται σε ασθενείς που έχουν αντισώματα έναντι της ενδογενούς ινσουλίνης ή έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης. Τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν μετά από γεύμα, ή νηστεία, ή και στις δύο καταστάσεις. Σε ασθενείς με αντισώματα ινσουλίνης, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ινσουλίνη που εκκρίνεται σε απόκριση σε ένα γεύμα ενώνεται με το αντίσωμα και αποκολλάται στη συνέχεια με άναρχο τρόπο προκαλώντας υπερινσουλιναιμία και υπογλυκαιμία. Σε ασθενείς με αντισώματα για τον υποδοχέα της ινσουλίνης, η υπογλυκαιμία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης των υποδοχέων από τα αντισώματα⁶⁸. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(3):141-53.. Η ανεύρεση αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης ή του υποδοχέα της μπορεί να διακρίνει την αυτοάνοση υπογλυκαιμία της ινσουλίνης από το ινσουλίνωμα. Τα αντισώματα δεν χρειάζεται να μετρηθούν κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου της υπογλυκαιμίας.

1. Οργανικός υπερινσουλινισμός a. Νόσος των νησιδίων του παγκρέατος • Ινσουλίνωμα (μονήρες η πολλαπλό) • Μικροαδενώματωση με η χωρίς μακροσκοπικά αδενώματα • Καρκίνωμα • Υπερπλασία • Νησιδιοβλάστωση b. Μη παγκρεατικοί όγκοι * c. Σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια d. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σε σ. διαβήτη τύπου II e. Οικογενής επίμονος υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία f. Non-Insulinoma παγκρεατογενής υπογλυκαιμία 2. Ηπατικές ενζυμικές ανεπάρκειες ή μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης (πρώτιστα στα νήπια και τα παιδιά) • Γλυκογονιάσεις • Ανεπάρκειες της συνθετάσης του γλυκογόνου • Άλλες ελλείψεις ενζύμων (fructose-1,6-	1. Λειτουργική • Μετά από προηγούμενες γαστρικές επεμβάσεις (π.χ. Billroth γαστρεκτομή) • Δευτεροπαθής σε πρώιμο διαβήτη • Ιδιοπαθής • Σ. Dumping • Gastric bypass surgery associated hypoglycemic syndrome (Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia 2. Προ διαβήτη 3. Ιδιοπαθής 4. Φάρμακα (aspirin, pentamidine) 5. Ηπατικές ενζυμικές ανεπάρκειες • Δυσανεξία στη φρουκτόζη (νήπια και παιδιά) • Γαλακτοσαιμία (νήπια και παιδιά) • Οικογενειακή δυσανεξία στην φρουκτόζη και γαλακτόζη (σπάνια) • Ευαισθησία στη λευκίνη.
---	---

diphosphate ανεπάρκειες) 3. Συγγενή ηπατικά νοσήματα 4. Ηπατική ανεπάρκεια 5. Ενδοκρινική υπολειτουργία ή ανεπάρκεια • Πρόσθιας υπόφυσης (στα νήπια και τα παιδιά) • νόσος του Addison 6. Κατανάλωση αλκοόλ 7. Σοβαρή υποθρεψία, 8. Σήψη 9. Λειτουργική υπογλυκαιμία χωρίς ανατομική βλάβη 1. Αυτοαντισώματα στον υποδοχέα της ινσουλίνης 2. Αυτοάνοσο σύνδρομο αντισωμάτων αντί-ινσουλίνης 3. Παροδική υπογλυκαιμία της νηπιακής ηλικίας 10. Υποθυρεοειδισμός (σοβαρός) 11. Νεφρική ανεπάρκεια 12. Βαριά άσκηση 13. Counter regulatory hormone deficiency 14. Substrate deficiency 15. Fanconi syndrome (renal loss of glucose).	• Λευχαιμοειδής (πολυερυθραιμία) αντίδραση
Εξωγενής χορήγηση (factitious) • Αντιδιαβητικά δισκία (Sulfonylureas, biguanides) • Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης • Κατανάλωση φρούτων ackee (hypoglycine).	
* Βλέπε εικόνα 18.	

Comparison of insulinoma and factitious hypoglycemia

Blood measurement	Normal range	Insulinoma range	Factitious hypoglycemia range
Glucose	90-150 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL
Immunoreactive insulin (IRI)	< 5 µU/mL	Increased	Increased (usually > 10 µU/mL)
C-peptide	< 1.7 ng/mL	Increased	Normal range
Direct proinsulinlike component (PLC)	< 0.2 ng/mL	Increased	Normal range
PLC/total IRI	< 25%	Increased	Normal range

Εικόνα 15: Υπογλυκαιμίας ινσουλινώματος vs. εξωγενώς χορηγουμένων φαρμάκων Από ⁷⁶.

Whipples triad

- Symptoms of hypoglycemia
- Low blood glucose relieved by ingestion of glucose
- Benign 90%

Rule of 10s

- 10% malignant
- 10% ectopic
- 10% MEN syndrome
- Nesidioblastosis rare in adults, more common now with gastric bypass (NIHPPS)

Εικόνα 16: Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά του ινσουλινώματος. Από ⁵³.

Clinical Presentation	Syndrome	Tumor Type	Sites	Hormones
Hypoglycemia	Whipple's triad	Insulinoma, sarcoma, hepatoma, nesideoblastosis	Pancreas, retroperitoneal liver	Insulin, IGF1, IGF11

Εικόνα 17: Τα χαρακτηριστικά των υπογλυκαιμικών όγκων και της νησιδιοβλάστωσης. Από ⁵³.

Mesenchymal Mesothelioma Fibrosarcoma
· Rhabdomyosarcoma
· Leiomyosarcoma
· Hemangiopericytoma
Carcinoma Hepatic
· Hepatoma
· Biliary carcinoma
· Adrenocortical carcinoma
Genitourinary
· Hypernephroma
· Wilms'
· Prostate
Reproductive
· Cervical
· Breast carcinoma
Neurologic/neuroendocrine Pheochromocytoma Carcinoid
· Neurofibroma
Hematologic Leukemia Lymphoma
· Myeloma

Εικόνα 18: Μη παγκρεατικοί όγκοι που προκαλούν υπογλυκαιμία νηστείας. Από ⁵³.

Εντοπισμός

Έτσι αφού λοιπόν τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου, σειρά έχει η ανατομική εντόπιση της νεοπλασίας και η διερεύνηση της ύπαρξης ή όχι μεταστάσεων. Τα ινσουλινώματα είναι μικρά, μονήρη, (μόνο το 10% είναι πολλαπλά και εκείνα συνδέονται συνήθως με το σύνδρομο MEN1), συνήθως καλοήγη (μόνο το 5-10% είναι κακοήγη), με ομοιόμορφη κατανομή στο πάγκρεας (Εικ. 19) και συνήθως δύσκολα ανευρίσκονται. Συνεπώς αφού επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ινσουλινώματος, θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για τον εντοπισμό του όγκου στο πάγκρεας. Ο προεγχειρητικός εντοπισμός είναι σημαντικός μια και περίπου το 30% των ινσουλινωμάτων είναι < 1 cm και το 10% είναι πολλαπλά. Επιπλέον, 10 έως 15% είναι κακοήγη και ένα 10% θα έχει είτε υπερπλασία των νησιδιακών κυττάρων ή νησιδιοβλάστωση και κανέναν όγκο ^{53, 77-80}.

Η επιτυχία στον εντοπισμό παραλληλίζει συχνά το βαθμό δυσκολίας της μελέτης (πίνακας 7, Γενικό μέρος). Οι AT και MRI και φυσικά το Υπερηχογράφημα, αναδεικνύουν το 50-60% των όγκων με την MRI να υπερέχει (Εικ. 20) και φυσικά το EUS (Εικ. 21) ⁸¹. Μια και τα ινσουλινώματα σπάνια έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης τύπου 2 το SRS δεν είναι ιδιαίτερα επιτυχές (< 47%) ^{54, 82, 83} (Πίνακας 5), όμως οι σύγχρονες τεχνικές όπως το ⁶⁸Ga PET/CT (68Gallium DOTA-(Tyr3)-octreotate (Ga-DOTATATE)) πρέπει σήμερα να γίνονται μια και η ανίχνευση ανεβαίνει σε ποσοστά > 90% (Εικ. 22) ^{81, 84}. Οι σχετικά

παλιότερες αναφερόμενες ευαισθησίες των εξετάσεων αυτών στον εντοπισμό των ινσουλινωμάτων είναι 69%-94,4% για AT, 63% για MRI και 89%-93,5% για EUS⁵³. EUS είναι καλύτερη σε θέση να ανιχνεύσει βλάβες στο κεφάλι του παγκρέατος (ευαισθησία 92,6%) σε σύγκριση με την ουρά (40%). Τα πράγματα βελτιωθήκαν ελαφρά σε νεότερες μελέτες (Πίνακας 5)⁵⁴.

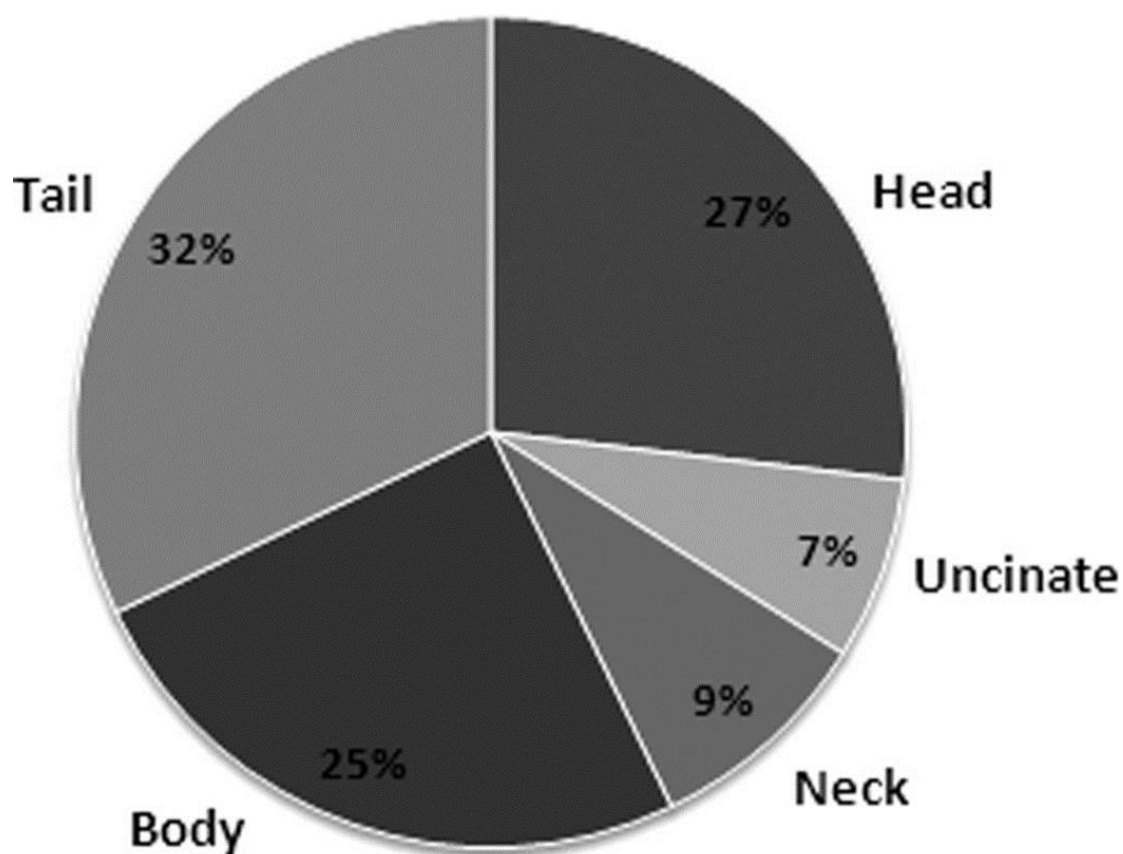
Οι επεμβατικές τεχνικές μας οδηγούν στον εντοπισμό > 90% των όγκων και κυρίαρχη θέση εδώ έχει σήμερα το EUS^{33, 67, 85, 86} (Εικ. 22). Μέχρι και tattooing ενός μικρού ινσουλινώματος μπορεί να κάνουμε με το EUS για να το βρούμε στο χειρουργείο⁸⁷. Το EUS (και FNA βιοψία που είναι απαραίτητη) έχει ευαισθησία μέχρι και 94% (57%-94%) και ειδικότητα 95%^{33, 67, 86, 87} και ο συνδυασμός του με μια καλή AT (MDCT) ή MRI μπορεί να μας δώσει διαγνωστική ευαισθησία μέχρι και 100%⁸⁸ παρόλο που δεν ανιχνεύει πολύ καλά όγκους την ουρά του παγκρέατος κοντά στις πύλες του σπληνός όπως είπαμε ήδη^{53, 67}. Λαπαροσκοπική υπερηχογραφία (IOUS) με ενδεχόμενη βιοψία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν άλλες τεχνικές εντοπισμού απέτυχαν.

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια η κλασσική ψηφιακή αγγειογραφία (DSA) εθεωρείτο το “gold standard” για τον εντοπισμό του ινσουλινώματος⁶⁷. Σήμερα όμως δεν την χρησιμοποιούμε πλέον τόσο συχνά ή μάλλον την χρησιμοποιούμε στα πλαίσια του SASI test (ASVS) που θα δούμε πιο κάτω παρόλο που σε συνδυασμό με MDCT μπορεί να αποβεί πολύ χρήσιμη⁸⁹ (Εικ. 23). Όμως και εδώ με τις σύγχρονες πρακτικές απεικόνισης (MDCT και MRI), η DSA όλο και πιο σπάνια χρησιμοποιείται πλέον.

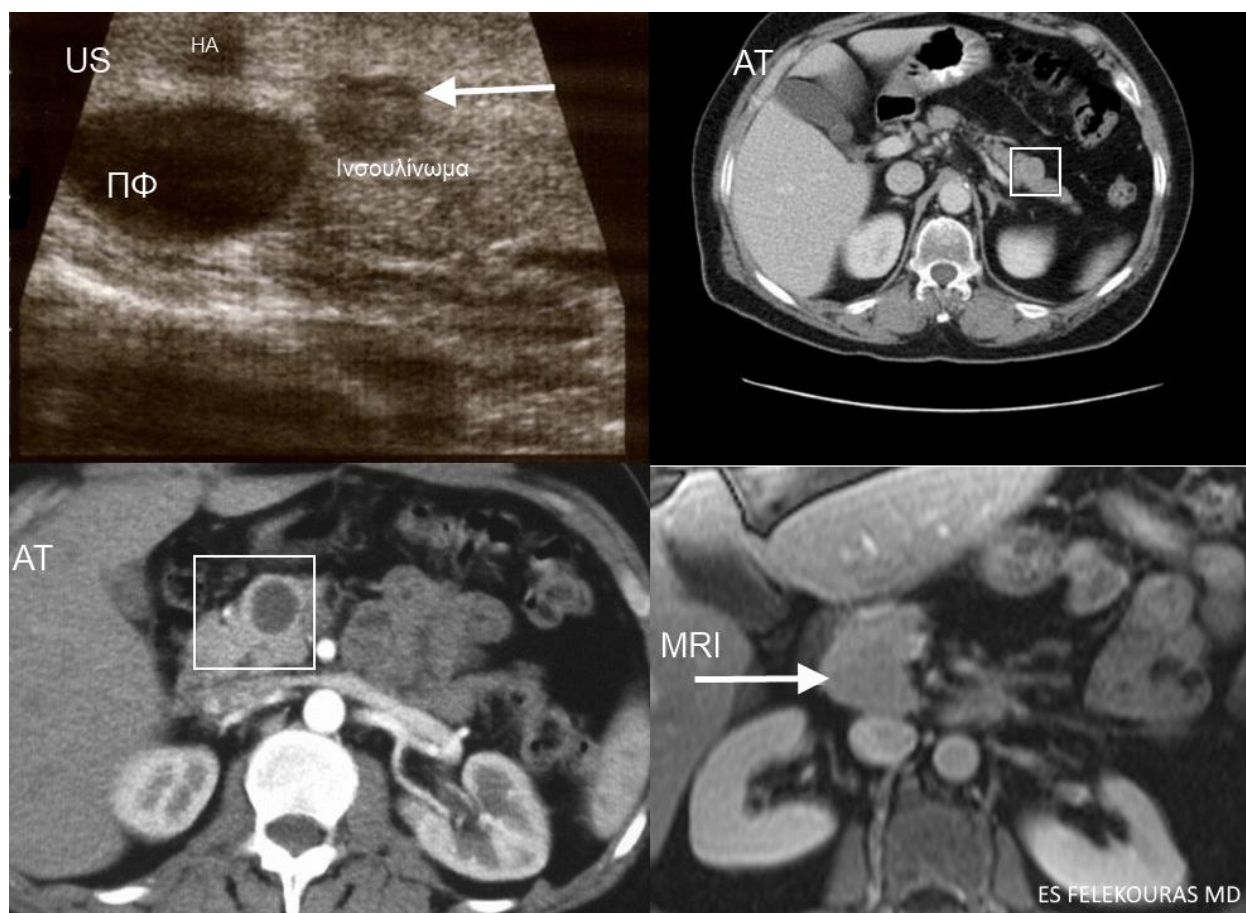
Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να κάνουμε στο SASI test (θα αναπτυχτεί παρακάτω στο γαστρίνωμα). Αυτή η εξέταση είναι βασισμένη στην αρχή ότι η ενδοκυτταρική απελευθέρωση ασβεστίου είναι σημαντική στην απελευθέρωση ινσουλίνης από τα κύτταρα του ινσουλινώματος που εκτίθενται σε ένα υψηλό επίπεδο εξωκυτταρίου ασβεστίου. Ο ανθρώπινος παραθυρεοειδικός υποδοχέας ασβεστίου (HPCR) μπορεί να συμμετέχει σε αυτόν τον μηχανισμό. Η εξέταση αυτή, με την εκλεκτική ενδοαρτηριακή χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου που απελευθερώνει ινσουλίνη, και σύμφωνα με μελέτες όπως είπαμε είναι πιθανότατα, η πιο ακριβής μέθοδος εντοπισμού των ινσουλινωμάτων (94%) και αν συνδυασθούν όλες οι μέθοδοι τότε σχεδόν όλα τα ινσουλινώματα μπορεί να ανιχνευθούν προεγχειρητικά^{79, 80, 90}.

Παρόλα αυτά, πολλά ινσουλινώματα (παλιότερα 20-50% από τα ινσουλινώματα) δεν ανιχνεύονται προεγχειρητικά⁵⁰. Ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι ο προεγχειρητικός εντοπισμός μπορεί να μην χρειάζεται^{91, 92} μια και φαίνεται ότι ένας συνδυασμός διερευνήσης και IOUS μπορεί να ανιχνεύσει πάνω από το 90% των ινσουλινωμάτων. Θα πρέπει όμως να τονίσουμε ότι αυτά τα ποσοστά δεν είναι εύκολα αναπαραγώγιμα μια και προέρχονται από centers of excellence (εδώ το NIH). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 2.379 ασθενών με ινσουλίνωμα μας έδωσε ευαισθησία 85%, 76%, 58% και 54% στην ακριβή ανίχνευση του ινσουλινώματος με ASVS (SASI test), EUS, MRI και CT, αντίστοιχα⁵⁴, αναφέροντας ότι υπάρχει ακόμα μια ακάλυπτη ανάγκη για ένα πιο ευαίσθητο μη επεμβατικό εργαλείο.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, στις επεμβατικές εξετάσεις προχωρούμε μόνον όταν οι κλασσικές μέθοδοι δεν έχουν αναδείξει τον όγκο και ακόμη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ερευνητική λαπαροτομία και με την χρήση IOUS, δεν ανευρέθει ο όγκος.



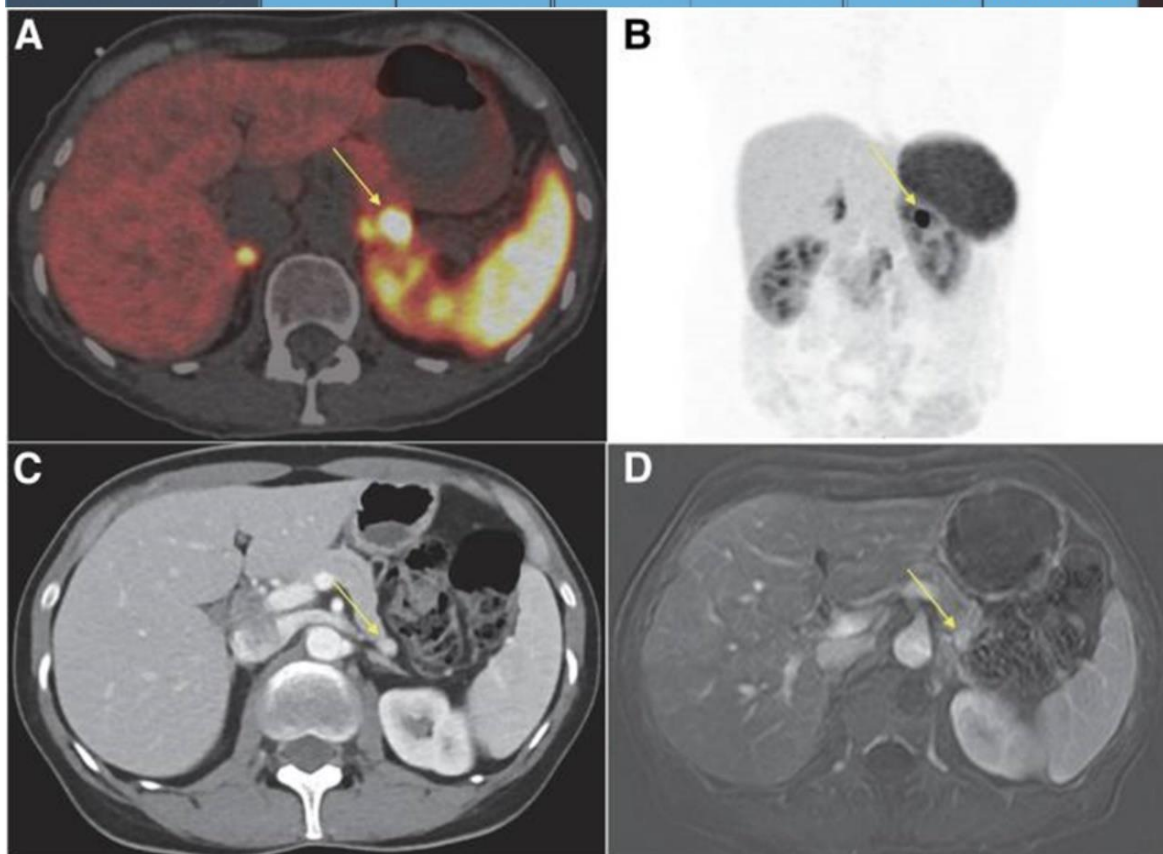
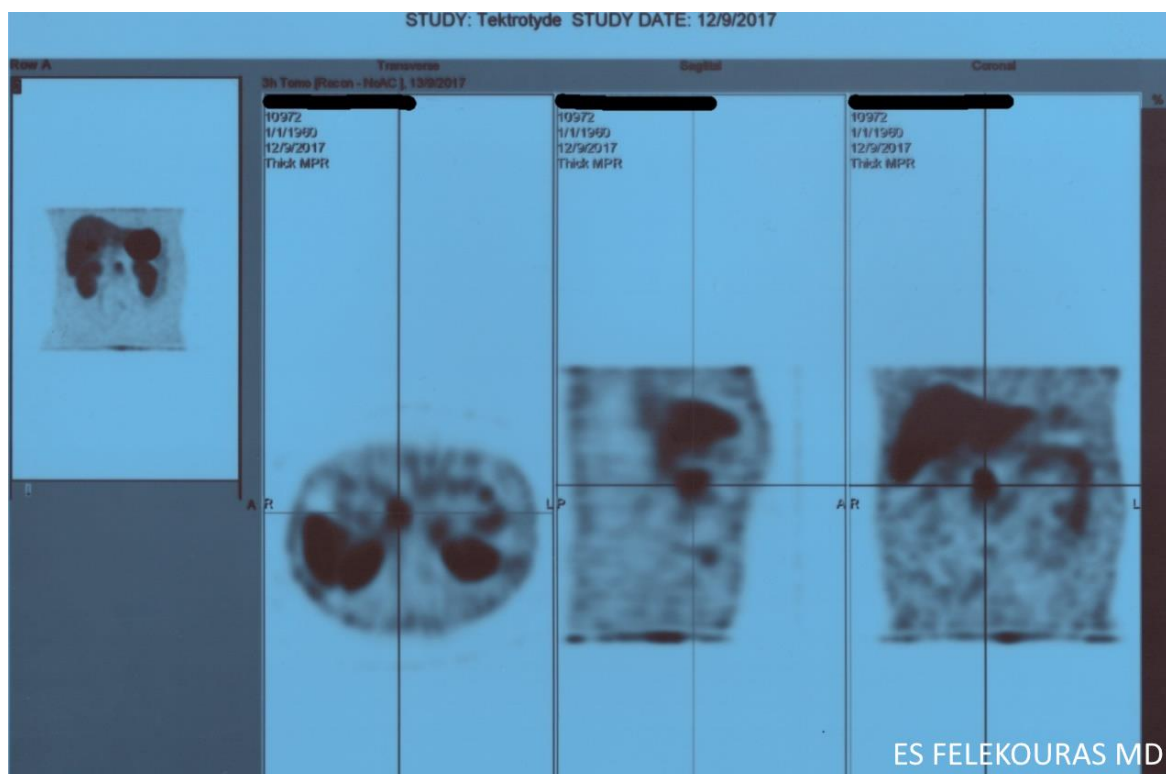
Εικόνα 19: Τα σποραδικά ινσουλινώματα εντοπίζονται σε όλο το πάγκρεας σχεδόν ομοιόμορφα κατανεμημένα σύμφωνα με μια μελέτη ⁵⁵.



Εικόνα 20: Εντοπισμός διαφόρων ινσουλινωμάτων στο περιφερικό πάγκρεας και στην κεφαλή του παγκρέατος με US, AT και MRI.



Εικόνα 21: EUS-FNA ενός μικρού παγκρεατικού όγκου που αποδείχθηκε ότι είναι ινσουλίνωμα ⁸⁷.



Εικόνα 22: Άνω: OctreoScan (Tekrotyde) ασθενούς με ινσουλίνωμα στην κεφαλή του παγκρέατος (διασταυρώσεις μαύρων γραμμών) σε δικό μας ασθενή. Κάτω: Ινσουλίνωμα σε (A) Axial 68Ga-

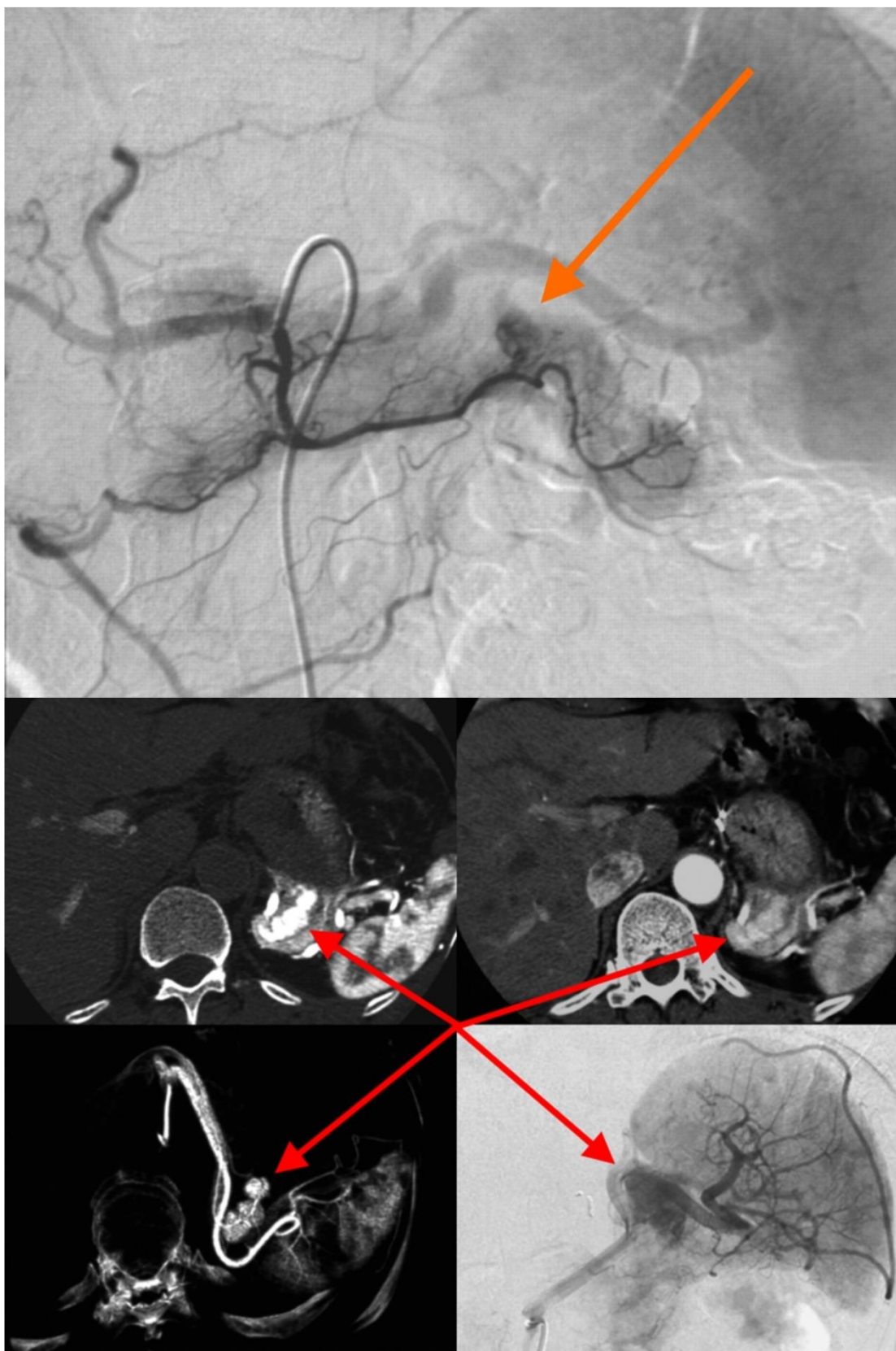
DOTATATE fused PET/CT, (B) 68Ga-DOTATATE anterior 3-dimensional maximum intensity projection, (C) Axial arterial phase CT, (D) MRI axial 3-dimensional with arterial contrast imaging. Όλα τα τόξα δεικνύουν το ινσουλινώμα. Από ⁸⁴.

Πίνακας 5: Μέθοδοι εντοπισμού του ινσουλινώματος. Από ⁵⁴					
Methods	Rate of Application, %	Rate of Correct Localization, %	No. Studies	Range of Sensitivity, %	Mean of Sensitivity, %
Preoperative (noninvasive)					
US	53.3	39.6	29	0-86.5	34.4
CT	52.7	54.9	42	2-95.3	53.7
MRI	18.2	54.1	30	0-100	57.7
Preoperative (invasive)					
Angiography	31.5	64.6	23	16.7-100	58.2
EUS	26	74.3	32	27-100	75.5
THPVS *	2.7	84.4	7	0-100	88.7
SACS test [§]	10.9	82.2	18	62.5-100	85.3
SRS	1.6	29.7	3	0-47	32.3
Intraoperative					
Inspection + palpation	25	82	11	41.7-96.4	81.1
IOUS	26.5	92.4	25	62.5-100	90
IOGM [#]	1.8	77.3	2	25.8-100	71.9

* THPVS (Transhepatic Portal Venous Sampling) ⁵⁴: Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει διαδερμικό διηπατικό καθετηριασμό της πυλαίας φλέβας ακολουθούμενη από ενσφήνωση του καθετήρα στο μικρές φλέβες παγκρέατος ^{93, 94}. Επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος μετρούνται από αυτές τις φλέβες, και ένα υψηλό επίπεδο ινσουλίνης καθορίζει τη θέση του όγκου. Γίνεται και διεγχειρητικά.

§ SACS test = SASI test κλπ.

IOGM=intraoperative glucose monitoring.

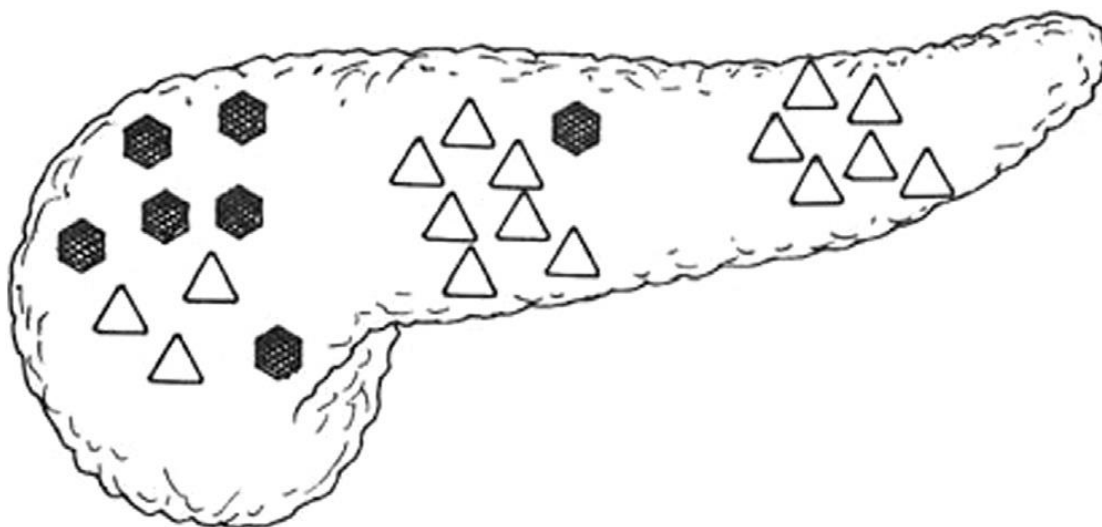


Εικόνα 23: (Α) Κλασσική αγγειογραφική απεικόνιση ενός ινσουλινώματος στο σώμα του παγκρέατος. (Β) Αγγειογραφία σε συνδυασμό με MDCT με ανάδειξη ογκιδίων (ινσουλινωμάτων) στην ουρά του παγκρέατος και συγκριτικά η κλασσική ψηφιακή αγγειογραφία (τελευταία εικόνα). Τροποποιημένη από ⁸⁹.

Μη ανιχνεύσιμο ινσουλίνωμα (occult Insulinoma).

Το ινσουλίνωμα συνεχίζει να είναι διαγνωστική πρόκληση για ενδοκρινολόγους, χειρουργούς και ιδία τους ακτινολόγους. Με τις νέες προεγχειρητικές τεχνικές εντοπισμού, και ειδικά τον συνδυασμό λεπτής τομής διφασικών ελικοειδών ΑΤ, MRI και του EUS, έχουμε διαγνωστική ευαισθησία 100%, και πολύ λίγες πλέον περιπτώσεις occult ινσουλινωμάτων υπάρχουν ακόμα ^{53, 67, 89}.

Οι τυφλές παγκρεατεκτομές έχουν πλέον εγκαταλειφθεί δεδομένου ότι οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι μη ανιχνεύσιμοι όγκοι βρίσκονται συχνότερα μέσα στην κεφαλή του παγκρέατος (Εικ. 24) ^{67, 95}. Δεδομένου ότι τα ινσουλινώματα είναι μικρά και η κεφαλή του παγκρέατος παχιά, οι περισσότεροι μη εμφανείς όγκοι είναι εκεί. Το ΙΟΥΣ διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον προσδιορισμό αυτών των μη εμφανών όγκων. Σε μια σειρά από τους Norton et al. ⁹⁵ μόνο το 33% των ινσουλινωμάτων της παγκρεατικής κεφαλής ήταν ψηλαφητά, όμως το ΙΟΥΣ ανίχνευσε το 100% αυτών. Εάν ο όγκος δεν εντοπιστεί παρά μια προσεκτική εξερεύνηση με το ΙΟΥΣ, πρέπει η επέμβαση να σταματήσει και ο ασθενής να σταλεί σε ειδικό κέντρο ^{67, 95} όπου και πιθανότατα θα επιβεβαιωθεί η διάγνωση με περαιτέρω εξετάσεις και ο εντοπισμός θα γίνει και με την χρήση του SASI test. Στην επανεπέμβαση, εάν ακόμα κανένας όγκος δεν προσδιοριστεί, η περιοχή του παγκρέατος που προτείνεται από το SASI test πρέπει να αφαιρεθεί χωρίς αυτό όμως να θεωρείται τυφλή παγκρεατεκτομή.



Εικόνα 24: Κατανομή σποραδικών ινσουλινωμάτων στο πάγκρεας. Στη σποραδική μορφή, τα ινσουλινώματα γενικά κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλο το πάγκρεας. Τα τρίγωνα δείχνουν όγκους που ήταν ψηλαφητοί στη ερευνητική λαπαροτομία, τα σκοτεινά εξάγωνα δείχνουν μη ψηλαφητούς όγκους που βρέθηκαν μόνο με τη χρήση του ΙΟΥΣ. Από ⁷⁶.

Συνοψίζοντας τον εντοπισμό των ινσουλινωμάτων

Τα ινσουλινώματα είναι μικρά ($82\% < 2 \text{ cm}$, $30\text{-}47\% < 1 \text{ cm}$) και είναι έτσι δύσκολο να εντοπιστούν. Οι κλασσικές μέθοδοι απεικόνισης (υπέρηχοι, CT, και MRI) είναι θετικές σε $> 80\%$ περίπου των περιπτώσεων, και είναι οι πρώτες εξετάσεις που πρέπει να κάνουμε για να ανιχνεύσουμε τον όγκο και τις πιθανές μεταστάσεις του ($< 10\%$) ⁵⁶. Το SRS είναι θετικό μόνο στο 50% των ινσουλινωμάτων λόγω χαμηλής πυκνότητας ή έλλειψης υποδοχέων σωματοστατίνης (sst2,sst5) ⁵⁶. Το EUS είναι θετικό στο $70\text{-}95\%$ των περιπτώσεων και έτσι είναι η εξέταση επιλογής, εάν οι άλλες προηγούμενα αναφερθείσες απεικονιστικές εξετάσεις είναι αρνητικές ⁵⁶. Ακόμα, το EUS μπορεί να καθορίσει εάν ο όγκος μπορεί να υποβληθεί σε εκπαρηκτική και μπορεί να καθορίσει, την σχέση του όγκου με τον παγκρεατικό πόρο. Τα ινσουλινώματα όπως και άλλα pNETs είναι υπεραγγειούμενοι όγκοι και η εκλεκτική αγγειογραφία είναι θετική στο 60% των περιπτώσεων, όμως η λειτουργική της έκδοση, το αποκαλούμενο SASI test είναι θετικό στο $88\text{-}100\%$ των περιπτώσεων ⁵⁶ όμως μπορεί να γίνει μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα. Το IOUS είναι η διεγχειρητική εξέταση επιλογής και μας βοηθά στην διεγχειρητική απόφαση επιλογής της επέμβασης.

Το PET και το PET/CT με ^{18}F -FDG **δεν** είναι εξέταση γενικά με καλά αποτελέσματα λόγω της φύσεως του όγκου (χαμηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού, G1/G2), όμως καινούργιοι ανιχνευτές όπως τα ^{11}C -5-HTP, και ^{68}Ga -DOTA- D -Phe 1 -Tyr 3 -octreotide (^{68}Ga -DOTATOC) ίσως βελτιώσουν την ευαισθησία. Έτσι, αν και το PET/CT παραμένει ακόμη υπό έρευνα στα ινσουλινώματα, σε μικρό ποσοστό των ασθενών με αρνητική απεικόνιση με τις άλλες μεθόδους ($2\text{-}10\%$), το PET/CT με ^{68}Ga -DOTATOC είναι απαραίτητη ⁵⁶ ή με ^{68}Ga -NOTA-exendin-4 μια και σωστά ανιχνεύει ινσουλινώματα ($42/43$) όπως φαίνεται από μια καινούργια μελέτη ⁹⁶.

Καινούργιες εξελίξεις είναι ότι τα ινσουλινώματα έχουν αποδειχθεί ότι έχουν μια πολύ υψηλή πυκνότητα των υποδοχέων glucagon-like peptide-1 receptors (GLP-1R ³, γλουκαγονικούς υποδοχείς), και μπορεί να σημανθούν με ένα ^{111}In -labeled GLP-1R αγωνιστή (^{111}In -DOTA-exendin-4) που έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τον εντοπισμό μικρών ινσουλινωμάτων τόσο προεγχειρητικά όσο και, με τη χρήση γάμμα κάμερας, διεγχειρητικά ^{77, 97-100} (Εικ. 25, 26) όμως οι μελέτες αυτές είναι ακόμα σχετικά πρώιμες και η εξέταση δεν είναι ακόμα διαθέσιμη στην Ελλάδα.

Το SRS για sst-2 (Somatostatin receptor target imaging) μπορεί να ανιχνεύσει κακοήγη ινσουλινώματα αρνητικά σε GLP-1 υποδοχείς επειδή αυτές οι κακοήθειες συχνά δεν διαθέτουν υποδοχείς του GLP-1 ⁹⁸.

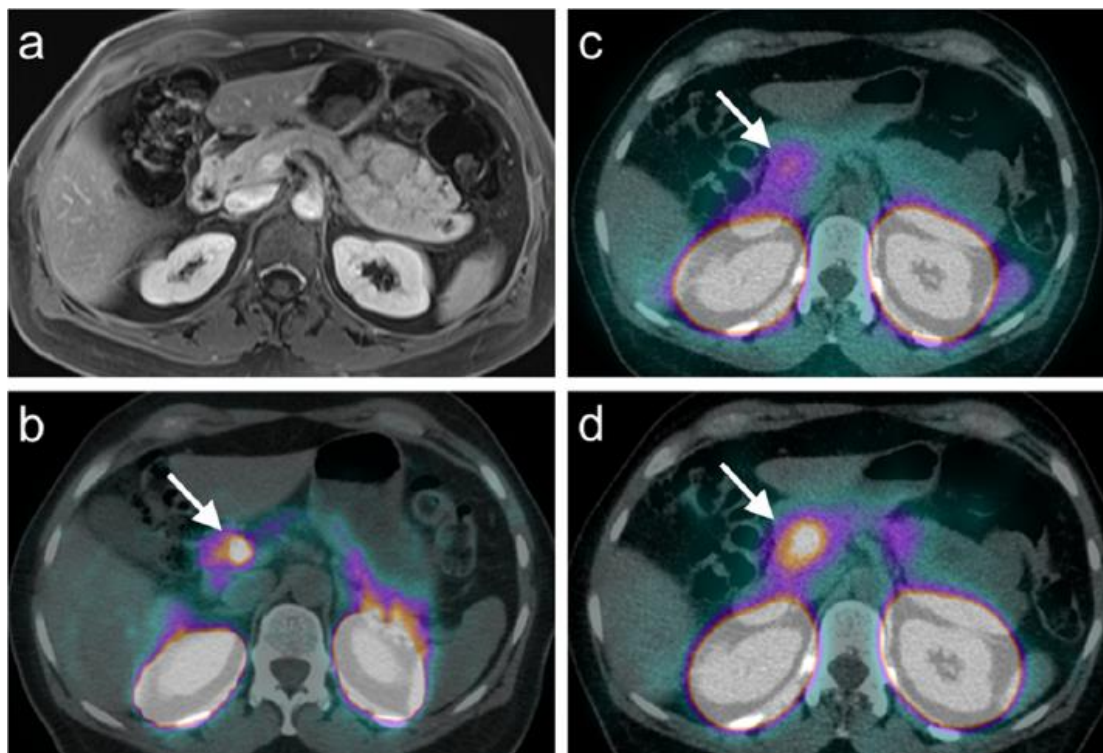
Φαίνεται λοιπόν ότι ο συνδυασμός μιας δοκιμής σεκρετίνης για να προσδιοριστεί η φύση της υπερινσουλιναϊμίας (ΕΕΗ) (π.χ., διάκριση της υπερπλασίας από αδένωμα ή πολλαπλή αδενωμάτωση) με SASI test για την εντόπιση της πηγής της υπερινσουλιναϊμίας, παρέχει τα καλύτερα μέσα για την ανίχνευση της αιτίας της οργανικής υπερινσουλιναϊμίας με μεγάλη βεβαιότητα ⁵³ ειδικά αν οι νεότερες λειτουργικές τεχνικές αποδειχθούν ευαίσθητες και ακριβείς. Απαιτείται λοιπόν μια εξειδικευμένη ομάδα επεμβατικών ακτινολόγων και προσεκτική ανάλυση των ορμονικών δεδομένων σε σχέση με τη φλεβική ανατομία σε κάθε περίπτωση ασθενούς με ινσουλινώμα.

Παρόλα αυτά η διεγχειρητική διερεύνηση και ψηλάφηση όλου του παγκρέατος σε συνδυασμό με IOUS είναι σε πολλές περιπτώσεις πολύ αποτελεσματική (91% και 93% αντίστοιχα ακρίβεια

³ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

εντοπισμού)^{39, 101} όταν γίνεται από χειρουργούς με μεγάλη εμπειρία στο ΙΟΥΣ και την νόσο^{53, 54} (Εικ. 27). Όμως είναι σαφές ότι το υπερηχογράφημα **δεν** αναδεικνύει την υπερπλασία ούτε την νησιδιοβλάστωση και φυσικά η ευαισθησία του είναι υποκειμενική για τον χρήστη και το μηχάνημα.

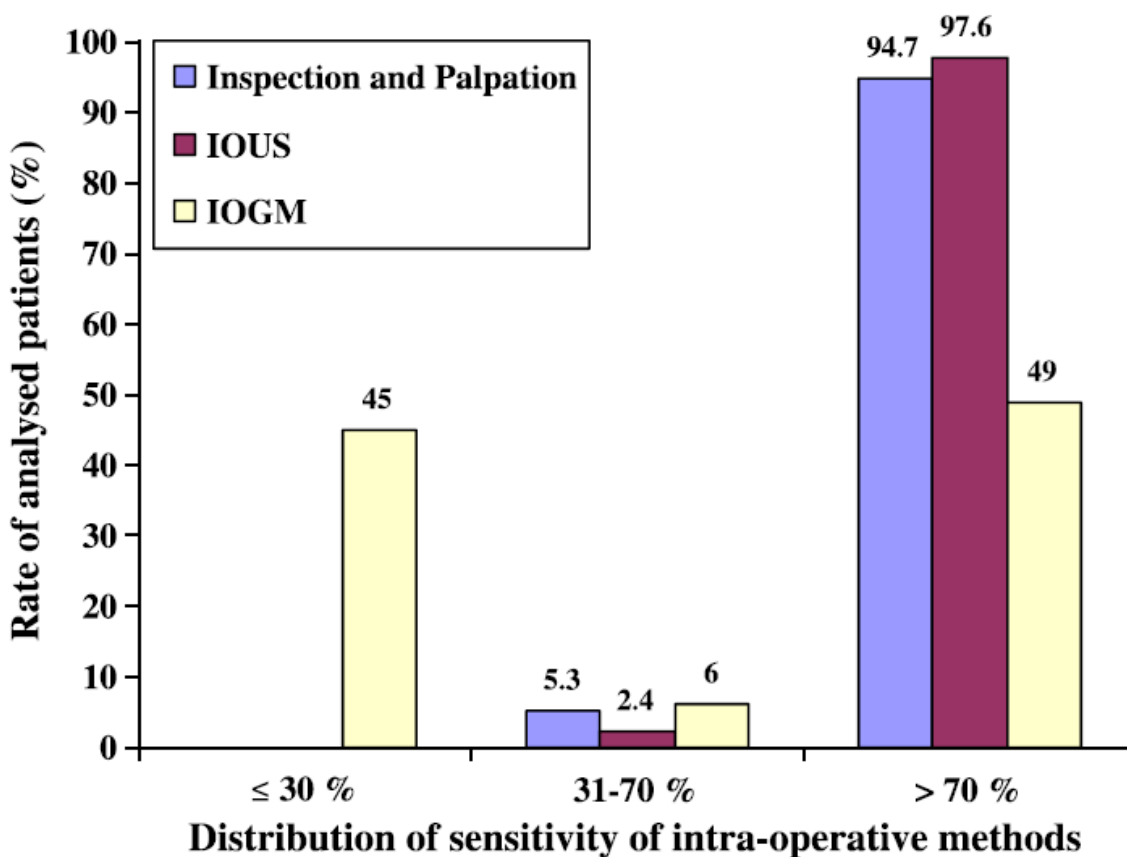
Όλες οι μέθοδοι που σήμερα χρησιμοποιούνται στο εντοπισμό του ινσουλινώματος παρατίθενται στον πίνακα 5 με τα διαθέσιμα ποσοστά ακριβείας και ευαισθησίας .



Εικόνα 25: Ασθενής με ενδογενή υπερινσουλιναιμία υπογλυκαιμία (endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia (ΕΗΗ), αλλά χωρίς αποδείξεις για ένα ινσουλίνωμα σε MRI, 18F-DOPA PET/CT) (a), αναδεικνύεται να έχει ινσουλίνωμα 9 mm σε PET/CT με ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4 (b), SPECT/CT (c) και (d) μετά έγχυση ¹¹¹In-DOTA-exendin-4. Οι μελέτες MRI (a) και 4-h SPECT/CT (c) διεγνώσθησαν ως αρνητικές. Το PET/CT (b) δείχνει μια σαφή εστιακή πρόσληψη στην κεφαλή του παγκρέατος και το 72-h SPECT/CT (d) δείχνει μια πιο διάχυτη αλλά πιο έντονη απορρόφηση στην ίδια θέση από το 4-h SPECT/CT (c) (βλέπε βέλη). Βάσει των ευρημάτων του PET/CT, πραγματοποιήθηκε χειρουργική επέμβαση και η ιστολογική επιβεβαίωσε ένα καλοήθες ινσουλίνωμα 9 mm. Από⁹⁹.

	⁶⁸ Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT (n = 38)	¹¹¹ In-DOTA-exendin-4 SPECT/CT ^a (n = 38)	Study MRI (n = 37)	Prior external CT/MRI (n = 35)	Test for superiority ^b
Accuracy	93.9% (87.8–97.5)	67.5% (58.1–76.0)	67.6% (58.0–76.1)	40.0% (23.9–57.9)	<i>P</i> < 0.001
Sensitivity	94.6% (88.6–98.0)	68.5% (59.0–77.0)	69.4% (59.8–77.9)	38.2% (22.2–56.4)	<i>P</i> < 0.001
Positive predictive value (PPV)	99.1% (94.9–100)	97.4% (91.0–99.7)	96.2% (89.2–99.2)	100% (75.3–100)	<i>P</i> > 0.2
Percentage reading agreement	89.5%	75.7%	71.1%	NA	NA
Impact for surgery planning	42.3%	32.7%	33.3%	–	–

Εικόνα 26: Σύγκριση GLP-1R imaging με MRI και CT/MRI σε ασθενείς με υποψία ινσουλινώματος και διαθέσιμα πρότυπα αναφοράς (χειρουργική επέμβαση και ομαλοποίηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα). Από ⁹⁹.



Εικόνα 27: Η κατανομή των ποσοστών ευαισθησίας της διεγχειρητικής διερεύνησης του ινσουλινώματος σε όλες τις δημοσιευμένες περιπτώσεις (n = 6222) διατεταμένη σε τρεις ομάδες, low (≤ 30%), moderate (31-70%), and high (> 70%). Από ⁵⁴.

Παθολογική ανατομική

Τα ινσουλινώματα είναι μονήρη στο 90% των ασθενών. Στο σύνδρομο MEN1, ανευρίσκονται πολλαπλά μικρο- και μακρο- ινσουλινώματα αλλά η υπογλυκαιμία μπορεί να οφείλεται μόνο στο ένα από αυτά. Οι όγκοι κατανέμονται σε όλο το πάγκρεας και το μέγεθος του όγκου δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων.

Δεν υπάρχουν μέχρι τώρα σαφή ιστολογικά κριτήρια διάκρισης μεταξύ καλοηθών και κακοηθών ινσουλινωμάτων (βλέπε κακοήγη ινσουλινώματα). Τα κακοήγη ινσουλινώματα είναι συνήθως μεγαλύτερα (μέσο μέγεθος 6, 2 cm), και το 1/3 από αυτά έχουν κάνει μετάσταση στο ήπαρ. Τα κύτταρα των ινσουλινωμάτων περιέχουν λιγότερη ινσουλίνη και εκκριτικούς κόκκους από ό, τι τα φυσιολογικά β κύτταρα αλλά υψηλότερα επίπεδα προϊνσουλίνης. Άτυπα κοκκία, ή ακόμη και χωρίς

κόκκους κύτταρα, είναι συχνά. Η κλινική ανταπόκριση σε διαζοξίδη και σωματοστατίνη συσχετίζεται με τη συχνότητα και το είδος των κόκκων.

Η ιστολογική έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή περιγραφή των μακροσκοπικών, μικροσκοπικών και ανοσοϊστοχημικών συμπερασμάτων, προκειμένου να υποστηριχθεί η διάγνωση του ινσουλινώματος και να επιτρέψει τη σωστή ταξινόμησή του στην τρέχουσα ταξινόμηση WHO και TNM⁵⁶, όπως φυσικά σε κάθε pNET. Η χρώση HE, με συνοδό ανοσοϊστοχημεία για χρωμογρανίνη A, συναπτοφυσίνη, και ινσουλίνη μαζί με τον μιτωτικό δείκτη και τον δείκτη Ki67 είναι απαραίτητες, για να κατηγοριοποιηθούν αυτοί οι όγκοι ως G1 ή G2 ή G3 σύμφωνα με την τελευταία κατάταξη της WHO¹⁰².

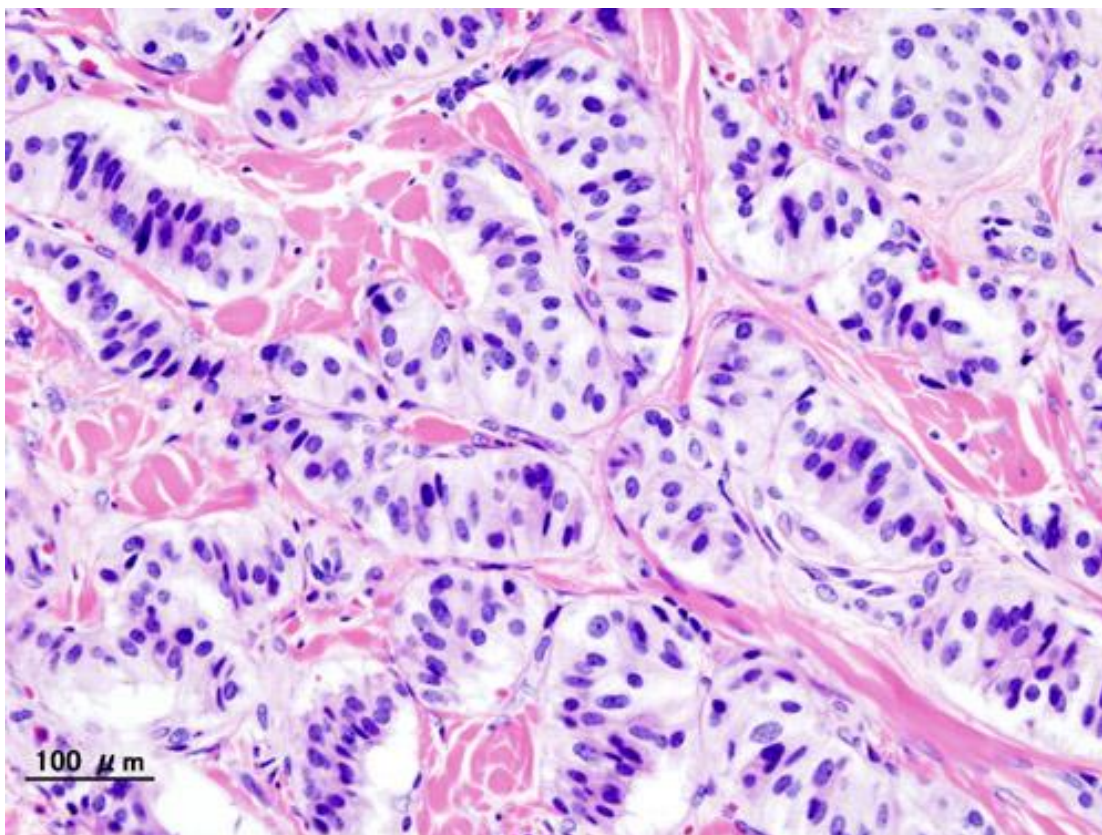
Τυπικά, η ιστολογική εξέταση μετά την εκτομή του όγκου είναι αυτή που “τυπικά” επιβεβαιώνει την διάγνωση σε κάθε όγκο και εδώ για το ινσουλίνωμα είναι η ανοσοϊστοχημική χρώση για ινσουλίνη. Όμως το 20% των ινσουλινωμάτων δεν βάφονται με την ινσουλίνη παρά τη σωστή διάγνωση και παρόλο που τα συμπτώματα τους υποχωρούν με την χειρουργική εξαίρεση της βλάβης⁵⁹. Αυτό μπορεί να προκαλείται από τη γρήγορη απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα κύτταρα του όγκου που την παράγουν⁵⁶. (Εικ. 28). Έτσι η ανοσοϊστοχημική επιβεβαίωση, ότι τα κύτταρα του όγκου εκφράζουν ινσουλίνη, δεν είναι απολύτως απαραίτητη για τη διάγνωση, συνεπώς για την διάγνωση του ινσουλινώματος **δεν απαιτείται η επιβεβαίωση από τον παθολογοανατόμο** με ανοσοϊστοχημεία και αρκεί μόνο η ιστολογική διάγνωση “παγκρεατικό NET με συμπτώματα ινσουλινώματος” για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ινσουλινώματος⁵⁹.

Φυσικά στους ασθενείς με MEN1 και ινσουλινώματα, όλοι οι πρωτοπαθείς όγκοι του παγκρέατος και οι (πιθανές) μεταστάσεις πρέπει να ελεγχθούν αν εκφράζουν ινσουλίνη ανοσοϊστοχημικά, ενώ η ανοσοϊστοχημεία για PP, γλουκαγόνο, και σωματοστατίνη για να καθοριστεί η πλήρη έκφραση των ορμονών τους, καθώς επίσης και για p53, SRS, και για τους λεμφαγγειακούς δείκτες είναι προαιρετική. Στους ασθενείς χωρίς MEN1 αλλά με πολλαπλά ινσουλινώματα ή πολλαπλές υποτροπές τότε πρέπει να υποψιαστούμε την ινσουλινωμάτωση⁵⁶.

Γενετικός έλεγχος για κληρονομούμενα σύνδρομα (Germline DNA testing), σε περιπτώσεις ινσουλινώματος, πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις που:

1. έχουμε οικογενειακό ιστορικό ή κλινικά/εργαστηριακά συμπεράσματα ύποπτα για MEN1, VHL, οζώδης σκλήρυνση ή
2. παρουσία πολλαπλών όγκων ή
3. ακόμα αν ευρεθούν προκαρκινικές βλάβες στον περί το ινσουλίνωμα περιπαγκρεατικό ιστό.

Η ανάλυση (μετά βέβαια από ενημερωμένη συγκατάθεση) πρέπει να περιλαμβάνει tests για menin, VHL ή τις μεταλλάξεις της οζώδους σκληρύνσεως Πριν από τον γενετικό έλεγχο πρέπει να παρέχονται γενετικές συμβουλές (genetic counseling) υποχρεωτικά⁵⁶.



Εικόνα 28: Ιστολογική εξέταση ινσουλινώματος. Από <http://en.wikipedia.org/wiki/insulinoma>.

Γενετική

Οι γενετικές μεταβολές των νευροενδοκρινικών όγκων είναι υπό συνεχή διερεύνηση¹⁰³ και το γονίδιο του συνδρόμου MEN1 (menin1) και ευρίσκεται στο 11q13. Το γονίδιο αυτό πιστεύεται ότι λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Στοιχεία υποδηλώνουν ότι το γονίδιο MEN1 επίσης εμπλέκεται στην παθογένεση τουλάχιστον του 1/3 των σποραδικών ινσουλινωμάτων¹⁰⁴. Άλλοι μοριακοί δείκτες όπως ο Islet 1 (Isl1, 349 αμινοξέα, 39 kD) είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που συνδέεται με έναν enhancer, στο γονίδιο της ινσουλίνης στο β-κύτταρο και απαιτείται για την ανάπτυξη του μεσεγχύματος του ραχιαίου παγκρέατος και για τη διαφοροποίηση των νησιδίων του παγκρέατος¹⁰⁵. Εκφράζεται στην πλειονότητα των β-κυττάρων που προέρχονται από pNETs και στις μεταστάσεις τους¹⁰⁶.

Σταδιοποίηση

Όλα σχεδόν τα ινσουλινώματα είναι pNETs, αν και έχουν αναφερθεί και έκτοπες εστίες¹⁰⁷⁻¹¹³, όπως υπάρχουν και άλλοι όγκοι που μπορούν να παράγουν υπογλυκαιμία με διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως την παραγωγή του insulin-like growth factor-II (Εικ. 18). Τα pNETs (έτσι και τα ινσουλινώματα) σταδιοποιούνται με το σύστημα TNM (AJCC και UICC 8th edition) (Εικ. 29). Η επιβίωση των ασθενών με pNETs (έτσι και για τα κακοήγη ινσουλινώματα) που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία για pNETs (συμπεριλαμβανομένων των καρκινοειδών του παγκρέατος) είναι αυτή της εικόνας (AJCC 6th edition)¹¹⁴ (Εικ. 30). Η επιβίωση των ασθενών με καλοήγη ινσουλινώματα είναι ίδια με αυτή του γενικού πληθυσμού¹¹⁵.

Neuroendocrine tumors of the pancreas TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Tumor cannot be assessed		
T1	Tumor limited to the pancreas,* <2 cm		
T2	Tumor limited to the pancreas,* 2 to 4 cm		
T3	Tumor limited to the pancreas,* >4 cm; or tumor invading the duodenum or common bile duct		
T4	Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery)		
* Limited to the pancreas means there is no invasion of adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery). Extension of tumor into peripancreatic adipose tissue is NOT a basis for staging. NOTE: Multiple tumors should be designated as such (the largest tumor should be used to assign T category): ▪ If the number of tumors is known, use T(#); eg, pT3(4) N0 M0. ▪ If the number of tumors is unavailable or too numerous, use the <i>m</i> suffix, T(m); eg, pT3(m) N0 M0.			
Regional lymph nodes (N)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node involvement		
N1	Regional lymph node involvement		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastases		
M1a	Metastasis confined to liver		
M1b	Metastases in at least one extrahepatic site (eg, lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)		
M1c	Both hepatic and extrahepatic metastases		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T4	N0	M0	III
Any T	N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer control.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. Corrected at 4th printing, 2018.

Εικόνα 29: Σταδιοποίηση των pNETs και επιβίωση των pNETs σύμφωνα με την κατά TNM σταδιοποίηση AJCC 8th Edition. Τροποποιημένο από ^{115, 116}.

Stages	Prognostic stages	Observed survival*		Relative survival [¶]		Median survival (months)
		5-year %	10-year %	5-year %	10-year %	
I	T1 no MO	61.0	46.0	75.6	71.1	112
II	T2 no MO	52.0	28.8	64.3	45.8	63
	or T3					
III	T4 no MO	41.4	18.5	60.5	33.1	46
IV	Any T M1	15.5	5.1	19.9	8.9	14

*Comparisons between each stage group are significant to $p < 0.0001$. From Bilimoria et al (61)

[¶]Survival adjusted for patient age by matching against 1990 United States Census Bureau data.

Εικόνα 30: Η επιβίωση των pNETs σύμφωνα με την κατά TNM σταδιοποίηση AJCC 6th edition ^{53, 114}.

Θεραπεία

Η θεραπεία του ινσουλινώματος είναι χειρουργική και στην μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων, παρέχει πλήρη ίαση. Θα πρέπει δε να γίνεται μόνο όταν η διάγνωση είναι βέβαιη, και μόνο από έναν χειρουργό ο οποίος είναι ειδικευμένος στη χειρουργική Η.Π.Χ.. Η χειρουργική προσέγγιση του ινσουλινώματος είναι σχετικά απλή όταν ο όγκος είναι εντοπισμένος. Τα ινσουλινώματα συνήθως αφαιρούνται με εκπυρήνιση του όγκου και σπάνια απαιτείται πιο συνθετή επέμβαση όπως Whipple ή περιφερική παγκρεατεκτομή ⁵³. Η τυφλή παγκρεατεκτομή δεν είναι σήμερα μια επιλογή ^{53, 117}. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση ⁵⁴ το 95,6% των ασθενών υπεβλήθησαν σε χειρουργική θεραπεία (93,2% ανοικτά και 6,8% λαπαροσκοπικά), και το υπόλοιπο 4,4% συντηρητικά (Εικ. 38).

Όμως, ένα ποσοστό ασθενών με καλοήγη ινσουλινώματα θα πρέπει να αντιμετωπισθούν συντηρητικά για τον έλεγχο της υπογλυκαιμίας, πριν φθάσουν στην χειρουργική επέμβαση, όπως φυσικά και στην μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με κακοήγη ινσουλινώματα επειδή μόνο περιστασιακά μπορούν να ιαθούν με την χειρουργική επέμβαση.

Συντηρητική

Περίπου το 4,4% των ασθενών με ινσουλινώματα έχουν ανάγκη συντηρητικής θεραπείας για τον έλεγχο της συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Αυτοί είναι συνήθως ασθενείς των οποίων η νόσος δεν ανευρέθει στο χειρουργείο με επίμονα συμπτώματα, εκείνοι που αρνούνται τη χειρουργική επέμβαση, ή δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση, π.χ., οι ασθενείς με κακοήγη ινσουλίνωμα που δεν μπορούν να χειρουργηθούν ή/και έχουν ανεγχείρητο μεταστατική νόσο. Η συντηρητική θεραπεία είναι επίσης κατάλληλη σε επείγουσα βάση και για προεγχειρητική προετοιμασία.

Η συντηρητική θεραπεία των υπογλυκαιμικών διαταραχών περιλαμβάνει 2 ευδιάκριτα μέρη: την ανακούφιση των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων με την αποκατάσταση του επιπέδου γλυκόζης στο πλάσμα και τη διόρθωση της υποκείμενης αιτίας.

Συνεπώς μόλις ένας ασθενής με ινσουλίνωμα διαγνωσθεί, μεγίστη προσοχή πρέπει να δοθεί στην πρόληψη βαριάς μορφής υπογλυκαιμίας που μπορεί να προκαλέσει απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων. Η διατροφή του ασθενούς πρέπει να τροποποιηθεί για να περιλάβει συχνά γεύματα, ξυπνώντας ακόμη και τη νύχτα για γεύμα.

Το τυπικό φάρμακο αντιμετώπισης αυτής της υπογλυκαιμίας είναι η διαζοξίδη (diazoxide) (50–300 mg/d, μέχρι και 600 mg/d), το οποίο είναι χρήσιμο περίπου σε 2/3 των ασθενών στην πρόληψη της υπογλυκαιμίας, αλλά πρέπει να διακοπεί μια τουλάχιστον εβδομάδα πριν από την χειρουργική επέμβαση, επειδή μπορεί να προκαλέσει διεγχειρητική υπόταση^{30, 118}. Η Diazoxide σχετίζεται με το θειαζιδικά διουρητικά και μειώνει την έκκριση ινσουλίνης με δράση επί των β κυττάρων που την παράγουν, και ενισχύει την γλυκογονόλυση¹¹⁸⁻¹²¹. Η επιτυχία της είναι στο 50-60% των ασθενών και πολλές φορές είναι δραστική για πάνω από 20 έτη σε μερικούς ασθενείς με ινσουλίνωμα^{118, 120, 121}. Παρενέργειες είναι το περιφερικό οίδημα με κατακράτηση νατρίου και αυξημένο κίνδυνο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η αύξηση του βάρους και η υπερτρίχωση και άλλες όπως υπόταση, ναυτία και ανορεξία, μείωση των ουδετεροφίλων, shock και κολπική ταχυκαρδία²⁰. Συνοδευτικό φάρμακο της diazoxide είναι η υδροχλωροδιαζίδη για να αντιμετωπιστεί το οίδημα, η υπερκαλιαιμία, και να αυξηθεί η υπεργλυκαιμική δράση της diazoxide.

Τα κορτικοστεροειδή είναι άλλη μια επιλογή, αλλά η χρήση τους έχει περιοριστεί λόγω των ανεπαρκών και παροδικών επιπτώσεών τους και των επιπλοκών όπως η παχυσαρκία κλπ. Υπάρχουν ακόμη φάρμακα όπως η στρεπτοζοτοκίνη, ένα αντιβιοτικό παράγωγο της στρεπτομυκίνης, το οποίο αναστέλλει τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης στα β κύτταρα και μερικές άλλες επιλογές όπως η βεραπαμίλη και η φαινυτοΐνη⁵⁴. Η ιντερφερόνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετική σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Τα SSAs όπως η οκτρεοτίδη και η λαντρεοτίδη είναι χρήσιμα στα παιδιά με νησιδιοβλάστωση (nesidioblastosis), αλλά ο ρόλος της στους ενήλικες με ινσουλινώματα δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος παρόλο που υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές μια και καμιά φορά μπορεί η υπογλυκαιμία να χειροτερεύσει^{30, 56, 122-124}. Φαίνεται όμως ότι τελικά, η οκτρεοτίδη και τα άλλα SSAs, ελέγχουν τα συμπτώματα και την υπογλυκαιμία στο 40-60% των ασθενών^{30, 123, 125}. Η ανταπόκριση των ινσουλινωμάτων στην οκτρεοτίδη και τα άλλα ανάλογα είναι μικρότερη των άλλων pNETs, πιθανόν λόγω του διαφορετικού status των υποδοχέων στα ινσουλινώματα^{122, 126, 127}. Μόνο το 50% των ασθενών με ινσουλίνωμα ωφελούνται από την οκτρεοτίδη όσον αφορά την πρόληψη της υπογλυκαιμίας¹²⁸. Η δράση της οκτρεοτίδης εξαρτάται από την παρουσία υποδοχέων υποτύπου 2 στα κύτταρα του ινσουλινώματος, όμως το OctreoScan δεν είναι απαραίτητο πριν την έναρξη της θεραπείας με οκτρεοτίδη όπως φαίνεται από το εύρημα της ανταπόκρισης σε ασθενείς με ινσουλίνωμα και αρνητικό OctreoScan. Η σωματοστατίνη ελαττώνει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια σημαντικά. Έτσι σήμερα η οκτρεοτίδη [long-acting release (LAR)^{122, 129}] χορηγείται σε δόση 30 mg, im άπαξ τον μήνα. Οι κύριες παρενέργειες της οκτρεοτίδης περιλαμβάνουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμό και κοιλιακό άλγος, και οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες περιλαμβάνουν δυσσαπορόφηση, χολολιθίαση, και ίσως επιδείνωση της ανοχής στην γλυκόζη^{122-124, 130}. Εκτός από τη βελτίωση των συμπτωμάτων, η οκτρεοτίδη μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος στο 65% των ασθενών¹³⁰ και επειδή τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSA) μειώνουν επίσης το γλουκαγόνο και την έκκριση των αυξητικών ορμονών περιστασιακά, η χορήγηση τους μπορεί να επιδεινώσει την υπογλυκαιμία

αναστέλλοντας αντίθετους ρυθμιστικούς μηχανισμούς^{120, 131-134}, συνεπώς πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Πρόσφατα, ο αναστολέας της Rapamycin (mTOR), everolimus (Afinitor), έχει αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματικός παράγων στον έλεγχο της υπογλυκαιμίας και φαίνεται να ελέγχει την έκκριση της ινσουλίνης⁵⁶, σε ασθενείς με κακοήγη ινσουλινώματα ή ανεγχείρητα¹³⁵⁻¹⁴¹. Το everolimus ένας αναστολέας της mTOR, έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του μεταστατικού ινσουλινώματος με καλά αποτελέσματα, με το θεραπευτικό αποτέλεσμα (διόρθωση της ανθισταμένης υπογλυκαιμίας) να διατηρείται για 6,5 μήνες διάμεση διάρκεια (εύρος 1-35 + μήνες)^{142 53, 140, 143}.

Νέα φάρμακα όπως οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (sunitinib malate) έχουν επίσης δοκιμασθεί με σχετική επιτυχία και ίσως έχουν κάποιο ρόλο^{53, 144}, και ακόμα πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε με τις ίδιες ενδείξεις και η πασιρεοτίδη¹⁴⁵.

Η συντηρητική θεραπεία είναι επιβεβλημένη στους ασθενείς με κακοήγη ινσουλίνωμα και σε εκείνους που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Η υπό ΑΤ καταστροφή με RFA έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την θεραπεία ενός ινσουλινώματος σε έναν ηλικιωμένο ασθενή ο οποίος είχε υπογλυκαιμία που ήταν ανθεκτική στην diazoxide, και που δεν ήταν κατάλληλος για χειρουργική επέμβαση λόγω άλλων προβλημάτων υγείας¹⁴⁶. Άλλες νεότερες μέθοδοι που έχουν αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματικές στον έλεγχο της υπογλυκαιμίας σε ινσουλίνωμα περιλαμβάνουν την καταστροφή του με αιθανόλη^{15, 141}, το PRRT¹⁴¹ και ίσως τη ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία¹⁴⁷ και το CyberKnife¹⁴⁸ και ίσως στο μέλλον το IRE¹⁴⁹.

Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς δεν απαντούν άμεσα στην χορήγηση γλυκόζης, σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, είναι σαφές ότι η λήψη με την τροφή υδατανθράκων κάθε 2-3 ώρες είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί η ευγλυκαιμία. Το γλουκαγόνο είναι απαραίτητο ως επείγον φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας. Πρέπει να σημειώσουμε ότι αυτή η δίαιτα οδηγεί σε παχυσαρκία και η άσκηση δυστυχώς, επιδεινώνει την υπογλυκαιμία σε ασθενείς με ινσουλίνωμα. Η συντηρητική θεραπεία δεν είναι θεραπευτική αλλά μόνο παρηγορητική και όχι για αρκετά χρόνια¹³⁴. Σε ασθενείς με κακοήγη ινσουλινώματα, η διαιτητική θεραπεία με συχνά γεύματα μπορούν να ελέγξει ήπια συμπτώματα υπογλυκαιμίας¹³³. Οι ασθενείς συνιστάται να αποφεύγουν την παρατεταμένη νηστεία και να λαμβάνουν τακτικά γεύματα και σνακς, συμπεριλαμβανομένων των σύνθετων υδατανθράκων.

Χειρουργική

Ανοικτή χειρουργική

Η κύρια θεραπεία του ινσουλινώματος είναι χειρουργική, και παρά την ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, η ανοικτή προσέγγιση είναι η πιο δημοφιλής μέθοδος (90%)⁵⁴ (Εικ. 38). Πριν προχωρήσουμε στο χειρουργείο δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι πρέπει να αποκλείσουμε το σύνδρομο MEN1 (υπερπαραθυρεοειδισμός και όγκοι υπόφυσης). Όταν έχουμε ινσουλίνωμα σε ασθενή με MEN1, η πιθανή υπερασβεστιαμία πρέπει να αντιμετωπιστεί πρώτα με παραθυροειδεκτομή πριν την εκτομή του ινσουλινώματος¹⁵⁰ αν και αυτό σήμερα αμφισβητείται λόγω ύπαρξης φαρμακευτικής θεραπείας.

Στην προεγχειρητική διαχείριση των ασθενών με ινσουλίνωμα, απαραίτητη, για αρκετούς συγγραφείς^{54, 150, 151}, είναι η χορήγηση diazoxide την ημέρα του χειρουργείου σε ασθενείς που απαντούν στο φάρμακο μια και ελαττώνει τις ανάγκες σε γλυκόζη και ελαττώνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας διεγχειρητικά. Μια προεγχειρητική δοκιμή με diazoxide είναι απαραίτητη για να δούμε αν ο ασθενής ανταποκρίνεται στο φάρμακο, (5-10% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται), έτσι αν στον

ασθενή διεγχειρητικά δεν βρεθεί το ινσουλίνωμα ή έχει μια ατελή επέμβαση πρέπει θα έχουμε πληροφορίες να διαχειριστούμε την υπογλυκαιμία του. Το σάκχαρο πρέπει να παρακολουθείται τακτικά σε όλη την διάρκεια της επέμβασης με τον ασθενή να παίρνει αρκετές ποσότητες γλυκόζης διεγχειρητικά (Dextrose 10% in water με ρυθμό 100 mL/h).

Τα προβλήματα αρχίζουν εάν δεν έχει καταστεί εφικτή η προεγχειρητική εντόπιση του όγκου όποτε αυτή γίνεται κατά την επέμβαση, με την ψηλάφηση του οργάνου και με τη χρησιμοποίηση του διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος (IOUS), όπως περιγράψαμε στην ερευνητική λαπαροτομία για pNETs.

Έτσι μετά από μια τομή κατάλληλη για χειρουργική παγκρέατος, ολόκληρη η περιτοναϊκή κοιλότητα πρέπει να διερευνηθεί, με ιδιαίτερη προσοχή στον έλεγχο για πιθανές μεταστάσεις ήπατος αλλά και αλλαχού. Εν συνεχεία, ο έλασσων επιπλοϊκός θύλακος διανοίγεται (Εικ. 31A, B). Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διερεύνησης, ολόκληρο το πάγκρεας θα πρέπει να εκτεθεί πλήρως και να γίνει προσεκτικά ορατό και προσβάσιμο ψηλαφητικά (Εικ. 31C). Η αμφισβητήσιμη περιοχή πρέπει να ψηλαφάται αμφίχειρα. Για την ακριβή ψηλάφηση, το πάγκρεας θα πρέπει να κινητοποιηθεί, ειδικά η κεφαλή του παγκρέατος (Εικ. 32A) και εδώ ο χειρισμός Kocher είναι πολύτιμος (Εικ. 32B). Λόγω της ύπαρξης της πλειοψηφίας των εκτόπων ινσουλινωμάτων στο τοίχωμα του 12/λου, το δωδεκαδάκτυλο πρέπει να είναι παρασκευασθεί πλήρως από τους πέριξ ιστούς (Εικ. 32B) και να ψηλαφηθεί αμφίχειρα. Επιπλέον, η κινητοποίηση του σπλήνα και της ουράς του παγκρέατος και ο διαχωρισμός του από το μεσόκολο είναι σημαντικός χειρισμός (Εικ. 32 E, F, G) και πάντα ψάχνουμε για κάτι πιο σκληρό από το παγκρεατικό παρέγχυμα⁵⁴. Όταν λοιπόν μπούμε στην περιτοναϊκή κοιλότητα ψάχνουμε για έναν γκρίζο-κοκκινωπό-καφετί σε χρώμα μικρό όγκο, όταν είναι ορατός στην επιφάνεια του παγκρέατος (Εικ. 33), με μεγαλύτερη σκληρία/πυκνότητα σε σχέση με το γύρω παρέγχυμα. Φαίνεται ότι η διερεύνηση και η ψηλάφηση μπορούν να εντοπίσουν το ινσουλίνωμα σε πάνω από το 80% των περιπτώσεων με ευαισθησία που κυμαίνεται από 41,7-96,4% (Πίνακας 5).

Έτσι η διεγχειρητική ψηλάφηση του παγκρέατος από έναν έμπειρο χειρουργό και το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS), είναι και τα δύο ευαίσθητα εργαλεία (> 80%) για τον εντοπισμό των ινσουλινωμάτων^{93, 152} όπως επισταμένως έχουμε τονίσει (Εικ. 32 C, D, G). Οι όγκοι αυτοί στο IOUS ανιχνεύονται ως υπερηχογενείς μάζες, συνήθως ομοιόμορφης συστάσεως και η βοήθεια του IOUS είναι καθοριστική^{93, 152-155} (Εικ. 31, 32). Έχει παρατηρηθεί ότι, παρά τον εντοπισμό ενός ινσουλινώματος προεγχειρητικά, μερικές φορές κατά τη διάρκεια της επέμβασης ο όγκος δεν βρίσκεται στην αναμενόμενη θέση, αλλά σε άλλη, με την διεγχειρητική ψηλάφηση και το IOUS και επιπλέον, σε περίπου 8% των περιπτώσεων, ανευρίσκονται πολλαπλοί όγκοι⁵⁴. Επίσης το 10% περίπου των ινσουλινωμάτων δεν είναι ούτε ορατά ούτε ψηλαφητά^{20, 156, 157}, ως εκ τούτου, πολλοί από τους όγκους στην κεφαλή ή στην αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος παραμένουν μη ανιχνεύσιμοι με αυτές τις μεθόδους. Επιπλέον η διάκριση των όγκων από την κανονική λοβίωση του παγκρέατος με την ψηλάφηση είναι δύσκολη και η εκτεταμένη ψηλάφηση του παγκρέατος απαιτεί την εκτεταμένη κινητοποίηση του, που μπορεί και να είναι προβληματική λόγω του εύθραυστου ιστού του παγκρέατος¹⁵⁸. Με βάση τους προαναφερθέντες λόγους, το IOUS προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στον διεγχειρητικό εντοπισμό των ινσουλινωμάτων (επιτυχία > 90%). Επίσης, το IOUS μας επιτρέπει την αξιολόγηση των σχέσεων του αδενώματος με τον πέριξ παγκρεατικό ιστό και τον ΜΠΠ (μείζον παγκρεατικός πόρος) και τον ΧΠ (χοληδόχο πόρο), και τα παρακείμενα μείζονα αγγειακά στελέχη, πληροφορίες που είναι πολύ καθοριστικές για την απόφαση επιλογής του είδους της χειρουργικής επέμβασης^{54, 159-161}. Έτσι, το IOUS

παραμένει η πιο αξιόπιστη τεχνική στον ακριβή εντοπισμό ενός ινσουλινώματος και προσδιορίζει τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, λόγω της επιτυχίας των 2 μεθόδων της (ψηλάφηση και ΙΟΥS) ποσοστό μέχρι 100%, εφαρμόζοντας αυτές τις δυο μεθόδους μαζί, είναι η πρόπουσα προσέγγιση^{162, 163}.

Έτσι λοιπόν σύμφωνα με τα ανωτέρω είναι πολύ δύσκολο η διάγνωση του ινσουλινώματος να μην ακολουθείται και από τον εντοπισμό του είτε προεγχειρητικά είτε διεγχειρητικά. Έτσι παρόλο που η νησιδιοβλάστωση των ενηλίκων είναι υπαρκτή νόσος (adult nesidioblastosis)^{164, 165} πολύ σπάνια πλέον είναι απαραίτητη η τυφλή μερική παγκρεατεκτομή, και αν καμία φορά γίνεται την επιβάλλουν οι μελέτες εντοπισμού με το SASI test ιδιαίτερα σε ασθενείς με ινσουλίνωμα και MEN1¹⁶⁶. Ο λόγος για την αδυναμία ανίχνευσης του όγκου διεγχειρητικά είναι πιθανόν ότι ο όγκος είναι μικρός, και ότι η πυκνότητα του ιστού του ινσουλινώματος μπορεί να είναι παρόμοια με αυτή του γύρω παρεγχύματος του παγκρέατος, μειώνοντας έτσι την ευαισθησία της διεγχειρητικής ψηλάφησης και του ΙΟΥs στην ανίχνευση του όγκου.

Η επιλογή της επέμβασης θα εξαρτηθεί, από τον κίνδυνο κακοηθείας του ινσουλινώματος που βασίζεται σε παραμέτρους όπως ο τύπος, το μέγεθος, και τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του όγκου. Πρέπει να πούμε ότι ο μιτωτικός δείκτης Ki67 δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστος στα ινσουλινώματα¹⁶⁷. Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία ενός καλοήθους ινσουλινώματος συνδέεται με φυσιολογική διάρκεια ζωής.

Εκπυρήνιση

Μόλις ο όγκος βρεθεί, αν είναι τεχνικά εφικτό, η **εκπυρήνιση** του όγκου, που έγινε πρώτη φορά το 1931¹⁶⁸, είναι η προτιμώμενη μέθοδος αντί της παγκρεατεκτομής, ειδικά για τα μικρά (< 2-2,5 cm), καλοήγη, μονήρη και επιφανειακά ινσουλινώματα και δεν έρχονται σε επαφή (απέχουν 2-3 mm), ή είναι αρκετά μακριά από τον κύριο παγκρεατικό πόρο και τα μείζονα αγγειακά στελέχη¹⁶⁹⁻¹⁷⁶, για να αποφευχθεί το παγκρεατικό συρίγγιο⁹⁴. Η εκπυρήνιση ή η τμηματική ή κεντρική παγκρεατεκτομή έχουν το πλεονέκτημα ότι διασώζουν παγκρεατικό παρέγχυμα όσο το δυνατόν περισσότερο, και με αυτόν τον τρόπο μειώνεται ο κίνδυνος της απώτερης ενδοκρινούς/εξωκρινούς παγκρεατικής ανεπάρκειας. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν έχει καθιερωθεί ακόμα ως τμήμα της επέμβασης¹⁶⁹⁻¹⁷³ σε ασθενείς με καλόηθους ινσουλίνωμα, όμως είναι απαραίτητος για το κακόηθους ινσουλίνωμα που εκεί όμως η παγκρεατεκτομή είναι πολύ πιο επιθετική. Η επέμβαση μπορεί να γίνει και λαπαροσκοπικά και στις δυο όμως μεθόδους (ανοικτή ή λαπαροσκοπική) (Εικ. 33, 34), πρέπει να γίνεται επιμελής αιμόσταση και να δίδεται μεγάλη προσοχή στην αποφυγή τραυματισμού του παγκρεατικού πόρου που αν συμβεί πρέπει να συρράπτεται και φυσικά η παροχέτευση είναι απαραίτητη^{54, 94}. Αυτές οι βλάβες περιβάλλονται από κάψα (Εικ. 33, 34, 35) η οποία πρέπει επιμελώς να αφαιρείται μαζί με τον όγκο για την αποφυγή της τοπικής υποτροπής^{54, 177}. Η εκπυρήνιση είναι μια τυποποιημένη διαδικασία και πρέπει να αποφεύγεται η ευρεία χρήση της διαθερμίας (Εικ. 34,) για να μειωθεί εξαιρετικά το τραύμα στον παγκρεατικό ιστό. Η εκπυρήνιση είναι λιγότερο βαρεία επέμβαση συγκριτικά με τις τυπικές παγκρεατεκτομές, λόγω μικροτέρου χειρουργικού τραύματος (λιγότερες απώλειες αίματος) με συνέπεια λιγότερες ημέρες νοσηλείας στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο. Όμως η συχνότητα του παγκρεατικού συριγγίου μετά από εκπυρήνιση είναι υψηλότερη από αυτή μιας επίσημης παγκρεατεκτομής (18-38%)⁵⁵ (Εικ. 36). Τις επιπλοκές της παγκρεατικής χειρουργικής λοιπόν τις έχει και η απλή εκπυρήνιση παρόλο που δεν είναι εύκολο στους ασθενείς και τους ιατρούς να το καταλάβουν,

πως μια σχετικά μικρή επέμβαση μπορεί να έχει επιπλοκές και αυτό πρέπει να γίνει κατανοητό από όλους (ασθενείς και ιατρούς). Σήμερα η εκπυρήνιση εκτελείται στο 56% περίπου των περιπτώσεων, οι διαφόρων τύπων περιφερικές παγκρεατεκτομές στο 32%, η Whipple στο 3% και η υφολική παγκρεατεκτομή σε < 3%. Ένα 0,5%, των περιπτώσεων είναι ερευνητική λαπαροτομία και βιοψία ⁵⁴ (Εικ. 38).

Όταν η βλάβη είναι στο σώμα του παγκρέατος η και κοντά στον κύριο παγκρεατικό πόρο του Wirsung, η κεντρική παγκρεατεκτομή (Εικ. 39), ίσως να είναι μια επιλογή μια και η εκπυρήνιση θα είχε πολύ υψηλό κίνδυνο για μετεγχειρητικό παγκρεατικό συρίγγιο, όμως δεν είναι μια επέμβαση δημοφιλής μεταξύ των χειρουργών παγκρέατος σήμερα. Παρόλο που το ινσουλίνωμα και τα μικρά NF-pNETs είναι οι πιο υποδεδειγμένες περιπτώσεις για την επέμβαση αυτή, δεν πρέπει να ξεχνάμε, ότι και αυτή η επέμβαση έχει ποσοστό δημιουργίας συριγγίων και από τις δυο πλευρές (κεντρική και περιφερική) μέχρι και 44% ¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Παγκρεατεκτομή

Στις περιπτώσεις που ο όγκος είναι αρκετά μεγάλος, εάν ο όγκος βρίσκεται βαθιά στο πάγκρεας και ανατομικά είναι ακατάλληλος για εκπυρήνιση ή η εκπυρήνιση απέτυχε ή δεν είναι εφικτή, τότε πραγματοποιείται τυπική τμηματική παγκρεατεκτομή (Whipple ή περιφερική παγκρεατεκτομή ανάλογα με την εντόπιση του όγκου) που όμως είναι επεμβάσεις πολύ πιο σπάνιες (3%). Η περιφερική παγκρεατεκτομή (με διάσωση του σπληνός, spleen preserving distal pancreatectomy) ^{54, 181-184} (Εικ. 44), η ανάλογα μια επέμβαση Whipple PPBD (pylorus preserving pancreatoduodenectomy) είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές εναλλακτικές λύσεις ⁵⁴, ανάλογα με την θέση του όγκου.

Για όγκους με σοβαρή υποψία κακοήθειας ή μεγάλους όγκους που αφορούν μεγάλο τμήμα του παγκρέατος, και φυσικά σε ανάδειξη μεταστάσεων που βεβαιώνει την κακοήγη υφή του όγκου, η επίσημη παγκρεατεκτομή ή και όχι εκπυρήνιση είναι η επέμβαση εκλογής ^{29, 174}. Σε ολιγομεταστατική νόσο την παγκρεατεκτομή μπορεί να συνοδεύει, σύγχρονη εκτομή ή/και καταστροφή των βλαβών με RFA η MWA (Εικ. 40). Σε σύγκριση με την Whipple η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι λιγότερο επεμβατική και έχει χαμηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα με συνέπεια οι όγκοι, που βρίσκονται στο σώμα ή την ουρά του το παγκρέατος, είναι πιθανότερο να αντιμετωπιστούν με τμηματικές ή αριστερές (περιφερικές) παγκρεατεκτομές από ότι όγκοι στην κεφαλή του παγκρέατος, αν και το μέγεθος και η εμφάνισή τους δεν διαφέρουν από αυτούς που ανευρίσκονται στην κεφαλή του οργάνου ¹⁷⁴. Η κεντρική παγκρεατεκτομή είναι μια καλή επιλογή για τους όγκους στον ισθμό ή το πλησίον σώμα του παγκρέατος με σκοπό την διαφύλαξη του παγκρεατικού παρεγχύματος και διατήρηση της ενδοκρινικούς και εξωκρινούς λειτουργίας του οργάνου ^{59, 185}. Σε ασθενείς με τυπικές παγκρεατεκτομές τα όρια εκτομής εξετάζονται ιστολογικά με ταχεία βιοψία για να εξασφαλιστεί η R0 εκτομή.

Σε περιπτώσεις πολλαπλών αδενωμάτων, η ολική ή η υφολική παγκρεατεκτομή είναι μια πολύ καλή λύση που οι περισσότεροι αποφεύγουν όμως όπως και μια λύση είναι η εκπυρήνιση των αδενωμάτων της κεφαλής ή/και περιφερική παγκρεατεκτομή ^{54, 186}.

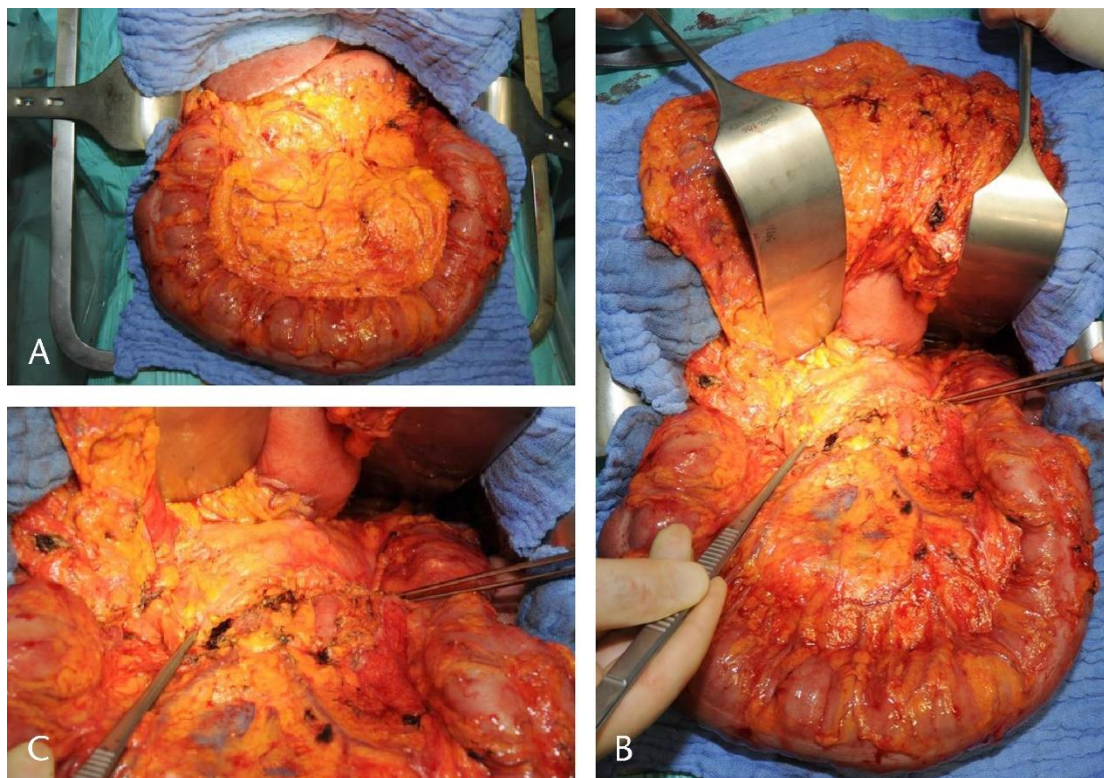
Είναι σαφές ότι πρέπει να αποφεύγουμε την ολική παγκρεατεκτομή σε περιπτώσεις ινσουλινώματος, μια και παραδοσιακά ως επέμβαση συνοδευόταν από μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα όμως όχι και σήμερα (μόνο το 0,6% των περιπτώσεων ινσουλινωμάτων αντιμετωπίζονται με ολική παγκρεατεκτομή) ⁵⁴. Εάν η βλάβη δεν ανευρεθεί στο χειρουργείο, θα πρέπει να λαμβάνεται

βιοψία παγκρέατος για να αποκλειστεί η νησιδιοβλάστωση, στην οποία περίπτωση μια υφολική παγκρεατεκτομή μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα ¹⁸⁷ αλλά όχι τυφλή παγκρεατεκτομή σε πρώτο χρόνο.

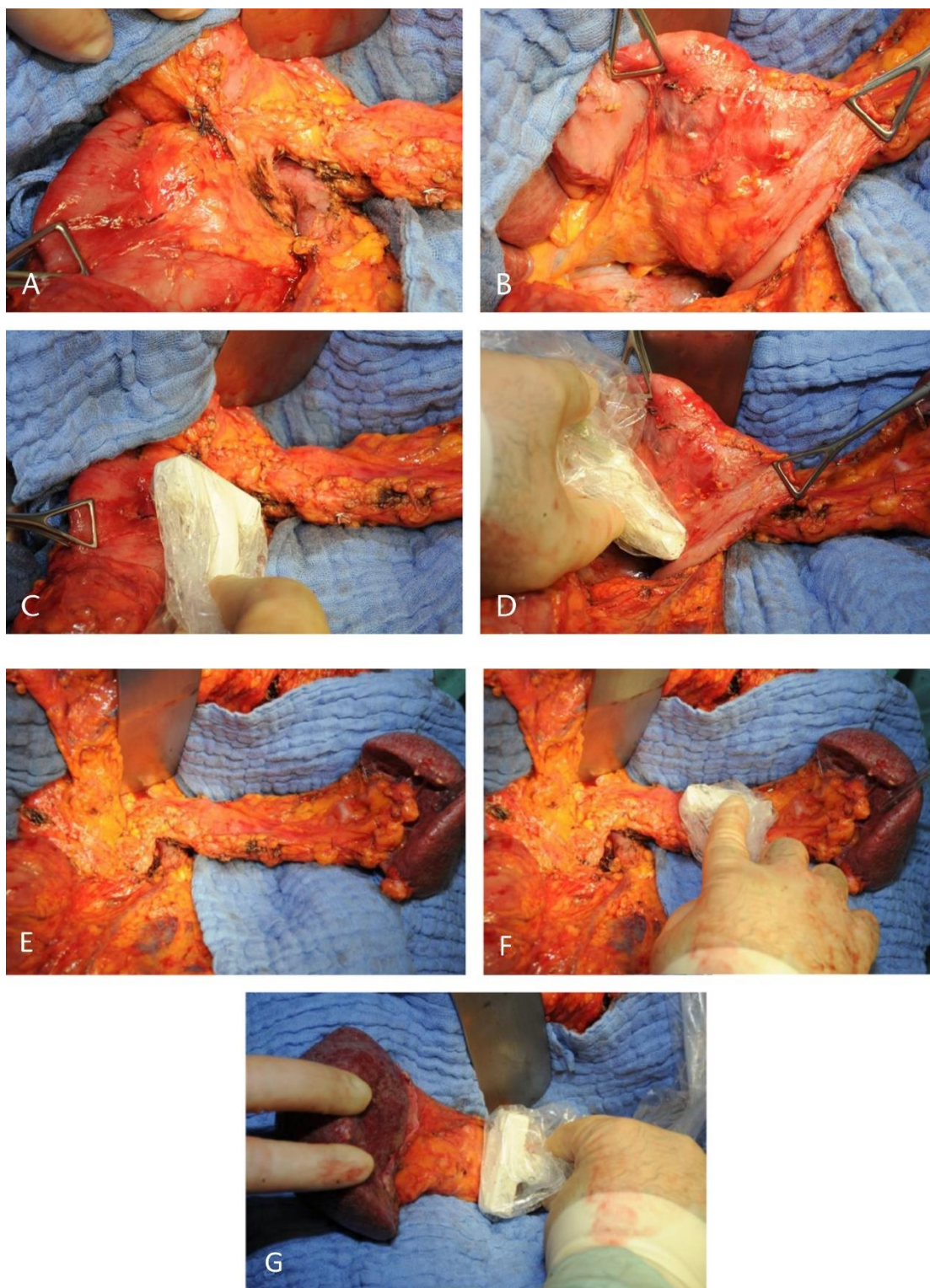
Υπάρχουν ακόμα καταστάσεις, κατά τις οποίες δεν μπορούμε να χειρουργήσουμε ασθενείς λόγω άλλων συνοδών προβλημάτων ή λόγω αδυναμίας χειρουργικής εκτομής της νόσου που έχει υποτροπιάσει. Μια μέθοδος που ίσως θα μπορούσε να βοηθήσει, είναι η καταστροφή του πρωτοπαθούς όγκου με οινόπνευμα (αιθανόλη) (Εικ. 41). Η μέθοδος μπορεί να γίνει με έγχυση οινόπνευματος υπό καθοδήγηση με EUS ή IOUS και ίσως στο μέλλον και διαδερμικά και τα αποτελέσματα φαίνεται ότι σιγά-σιγά βελτιώνονται ^{15, 188} και φαίνεται ότι διορθώνει την υπογλυκαιμία του ασθενούς και ίσως έχει και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η χρήση των RFA και IRE στην αντιμετώπιση αυτών των όγκων υπό τις ιδιαίτερες συνθήκες αυτές έχει αρχίσει και αναμένεται να διερευνηθεί περαιτέρω ^{189 149}.

Μετά από μια επιτυχημένη χειρουργική εξαίρεση ενός ισσουλινώματος, το επίπεδο γλυκόζης αίματος αυξάνεται συνήθως γρήγορα, φθάνοντας 120-140 mg/dL, ενώ ο ασθενής είναι ακόμα στην ανάνηψη. Στην συνέχεια το επίπεδο γλυκόζης αίματος ακολουθεί την πορεία που έχει η πλειονότητα των ασθενών μετεγχειρητικά και καμιά φορά ανέρχεται σε 180-230 mg/dL ²⁹. Τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να ελέγχονται συχνά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και μία φορά την ημέρα μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο ⁵⁴. Μετά από την χειρουργική εξαίρεση ενός ισσουλινώματος, η υπεργλυκαιμία μπορεί να εμμένει για 48-72 ώρες λόγω του χρόνιου down-regulation των υποδοχέων της ινσουλίνης, αποτόκου των: προηγουμένως υψηλών κυκλοφορούντων επιπέδων ινσουλίνης που εκκρίνονται από τον όγκο, και από την καταστολή των κανονικών παγκρεατικών β κυττάρων. Μικρές υποδόριες δόσεις ινσουλίνης κάθε 3-6 ώρες μπορεί να χρειαστούν, εάν το επίπεδο γλυκόζης πλάσματος υπερβαίνει 300 mg/dl. Οι περισσότεροι ασθενείς εξέρχονται με επίπεδα γλυκόζης νηστείας στα φυσιολογικά όρια (90-115 mg/dL) και μπορεί αντιδραστικά και για μερικές εβδομάδες να ανέλθουν στο 200-400 mg/dL, και ανάλογα με το τύπο της επέμβασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να χορηγούνται μικρές δόσεις ινσουλίνης ^{190, 191}. Είναι σαφές ότι ασθενείς με μεγάλες παγκρεατεκτομές μπορεί να αναπτύξουν Σ. Διαβήτη.

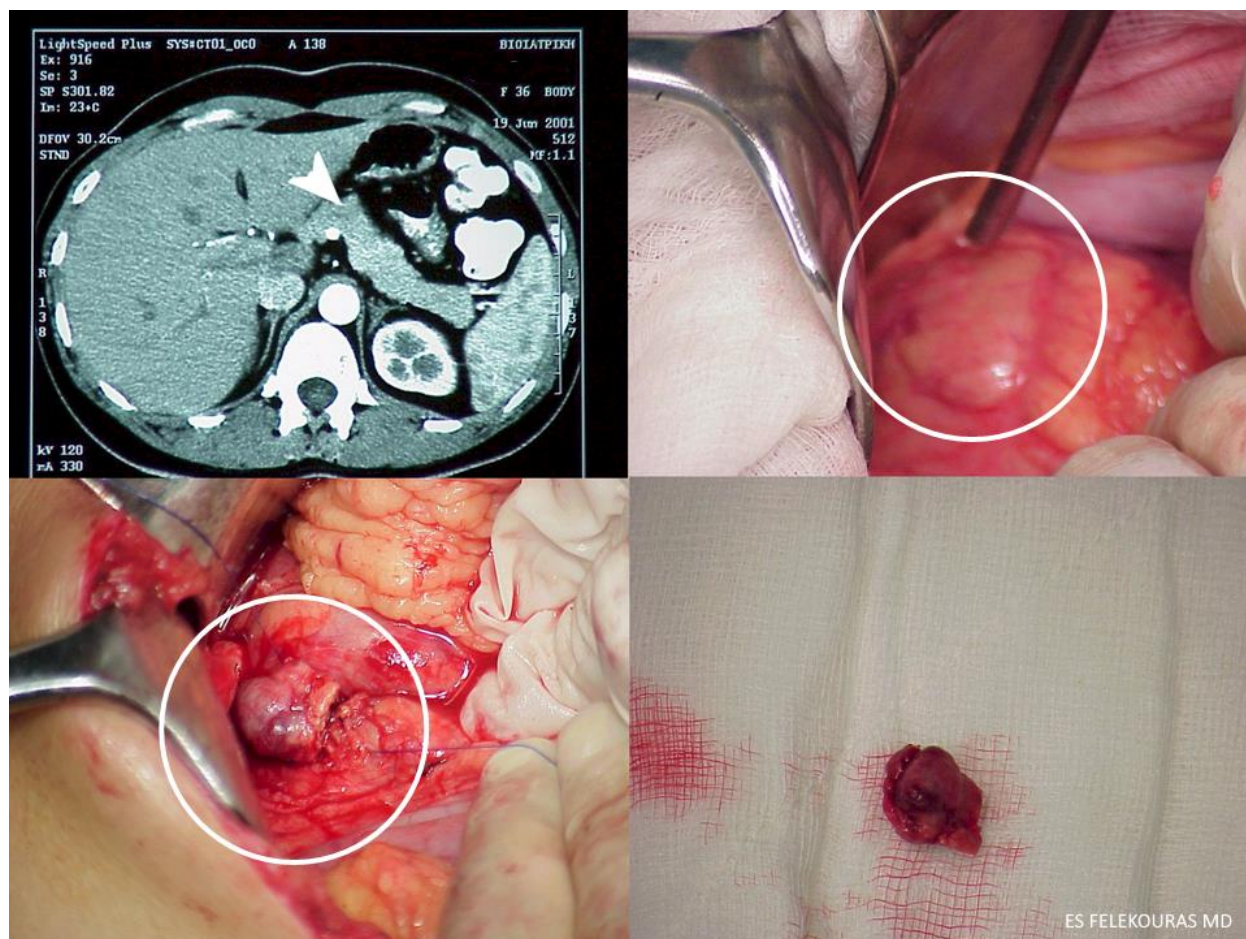
Σε περιπτώσεις υπολειμματικής νόσου με εμμονή των συμπτωμάτων χορηγείται διαζοξίδη σε δόσεις 300 mg έως και 1.000 mg/d, συνολικά σε τρεις δόσεις από το στόμα ¹¹⁸. Η ουσία αυτή αναστέλλει την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και μπορεί έτσι να ελέγξει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία για επιτυχή θεραπεία της μη ανταποκρινόμενης υπογλυκαιμίας σε άλλα μέσα, με per os χορήγηση rapamycin (sirolimus), 2 mg/d ¹⁹², και άλλων φαρμάκων όπως προ είπαμε στην συντηρητική θεραπεία.



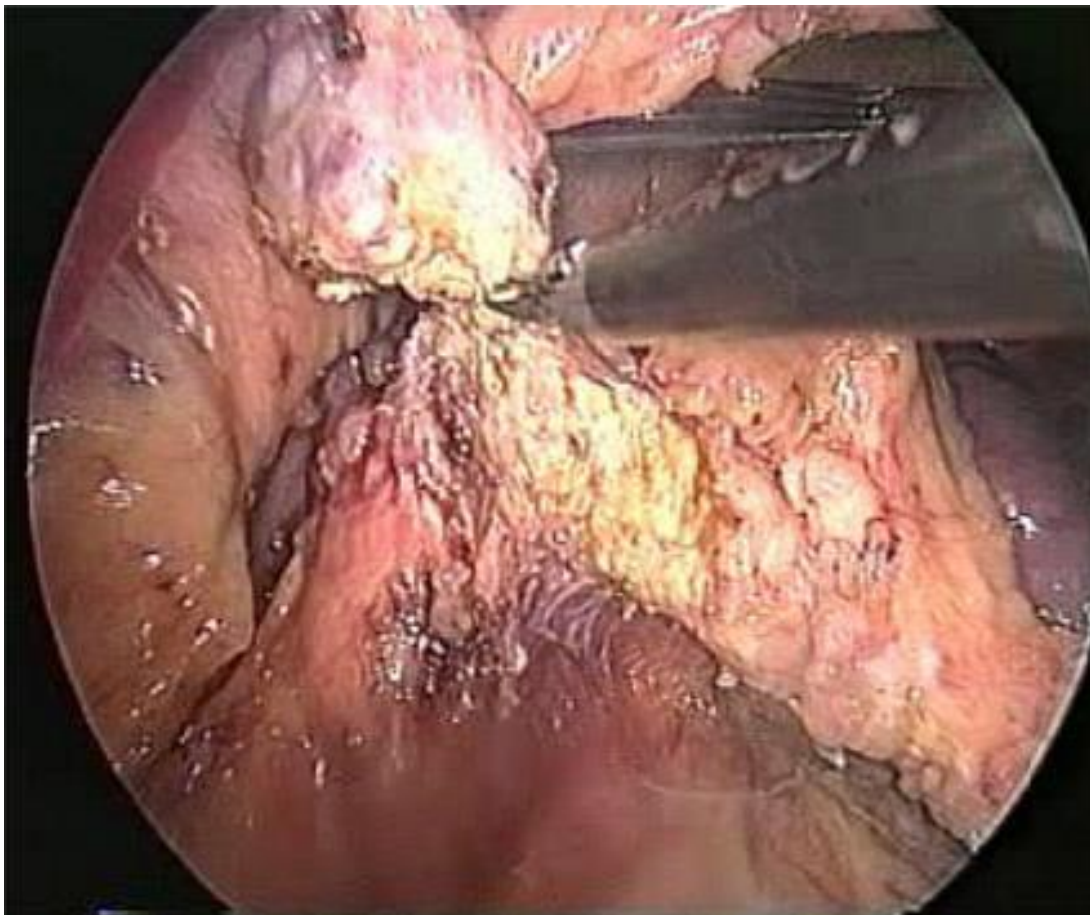
Εικόνα 31: Διεγχειρητική άποψη της κινητοποίησης του παχέος εντέρου, του εγκαρσίου και του μείζονος επιπλόου (Α), με τον μείζονα επιπλοϊκό θύλακο ανοικτό και το μείζον επίπλου ανώ (Β), και επισκόπηση του σώματος και της ουράς του παγκρέατος (C). Από ⁵⁴.



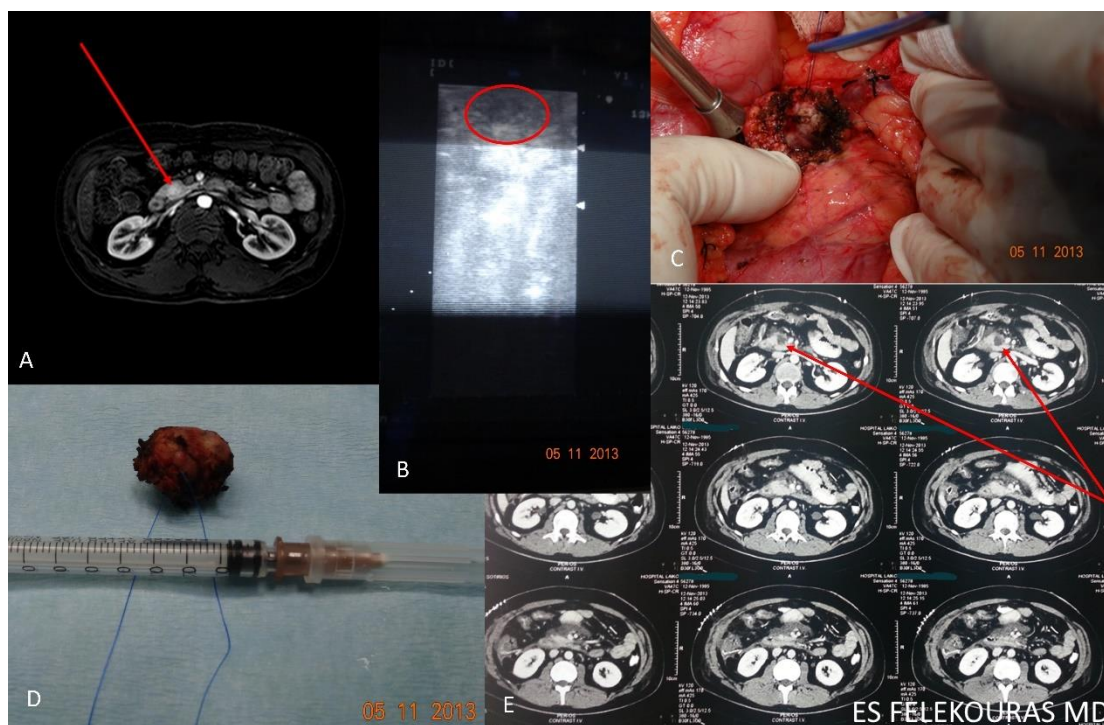
Εικόνα 32: Άνω. Κινητοποίηση της κεφαλής του παγκρέατος μετά χειρισμό Kocher (A), η ραχιαία άποψη της κεφαλής του παγκρέατος (B), IOUS της κεφαλής του παγκρέατος κοιλιακά (C), και ραχιαία (D). Κάτω Η άποψη του σώματος και της ουράς του παγκρέατος με τον σπλήνα, με πλήρη κινητοποίηση ante situm (E), IOUS στην ουρά του παγκρέατος κοιλιακά (F) και ραχιαία (G). Τροποποιημένη από ⁵⁴.



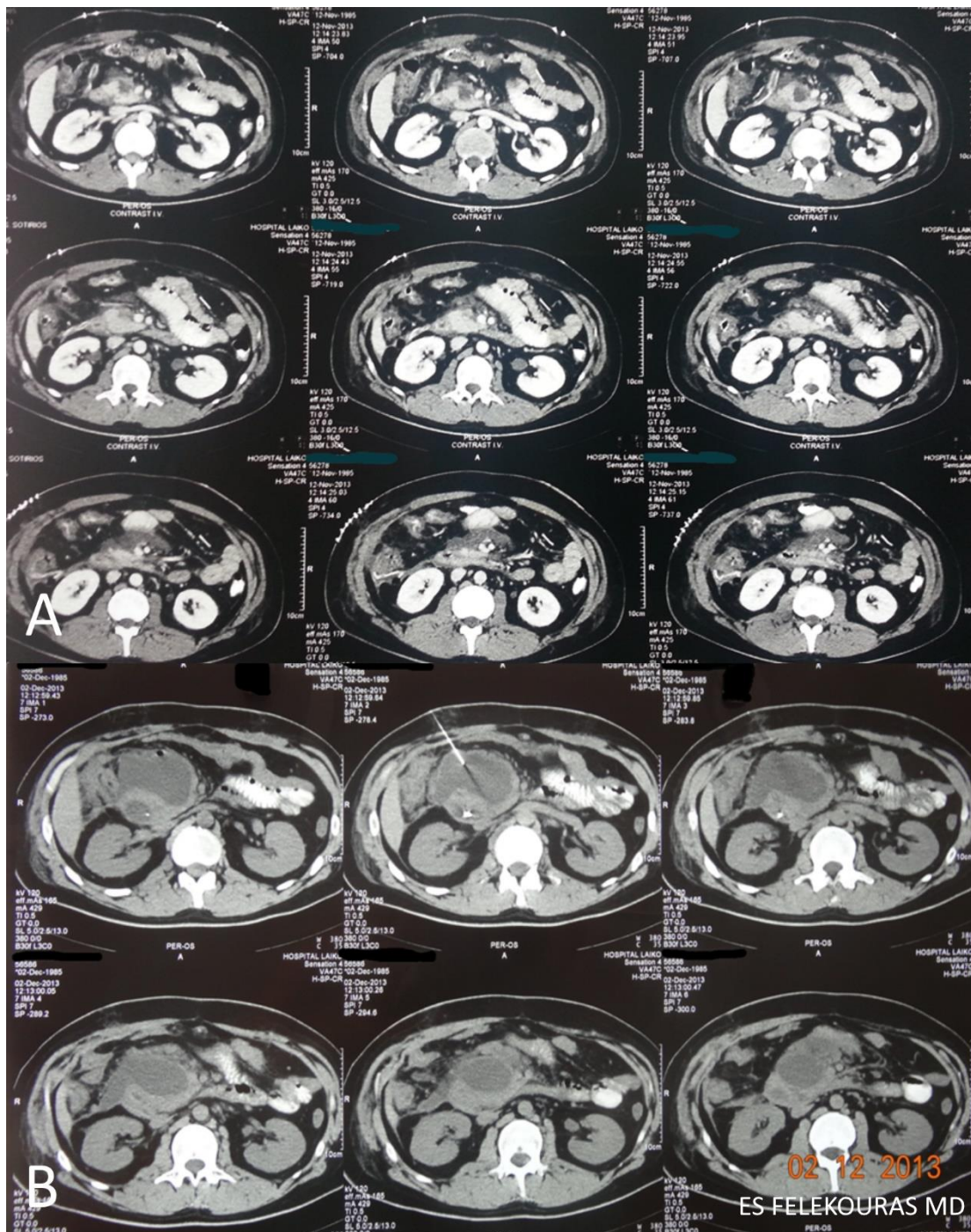
Εικόνα 33: Ανοικτή εκπυρήνιση ινσουλινώματος στο σώμα του παγκρέατος σε ασθενή που είχε προηγηθεί ανάδειξη της βλάβης με ΑΤ. Διακρίνεται η ανάδειξη ενός μικρού γκρίζο-κοκκινωπού όγκου μετά την εκτομή του και διατομή του



Εικόνα 34: Λαπαροσκοπική εκπυρήνιση ινσουλινώματος στην ουρά του παγκρέατος. Από ¹⁹³.

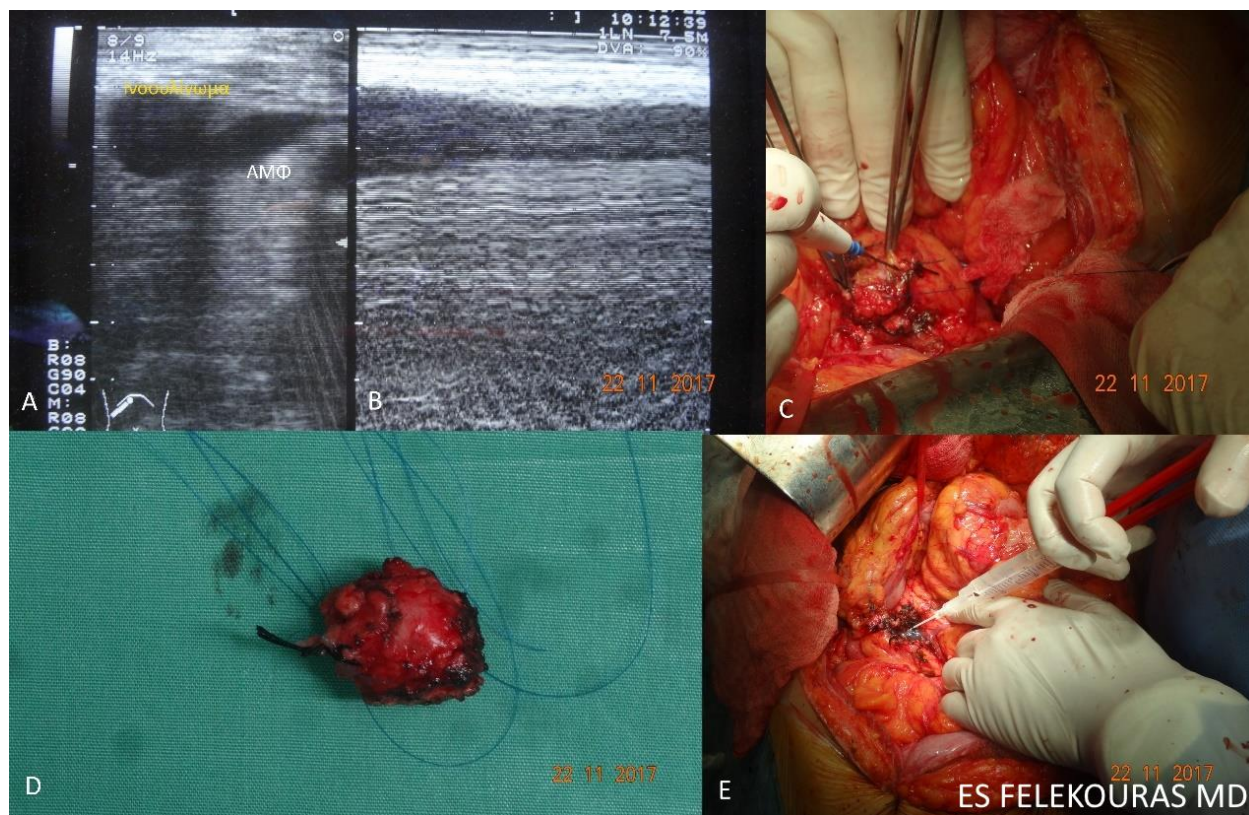


Εικόνα 35: Ασθενής με ινσουλίνωμα κεφαλής παγκρέατος υπεβλήθει σε εκπυρήνιση αυτού. Η ανεύρεση του αδενώματος έγινε διεγχειρητικά με αμφίχειρη ψηλάφηση και ΙΟΥΣ (Α, Β, C, D). Η μετεγχειρητική ΑΤ ανέδειξε το κενό εντός της κεφαλής του παγκρέατος Ε.



Εικόνα 36: Ο ασθενής της εικόνας 39, με ινσουλίνωμα κεφαλής παγκρέατος που υπεβλήθει σε εκπυρήνιση αυτού (Α), μετεγχειρητικά και μετά την σίτιση του ασθενούς ανέπτυξε οξεία παγκρεατίτιδα

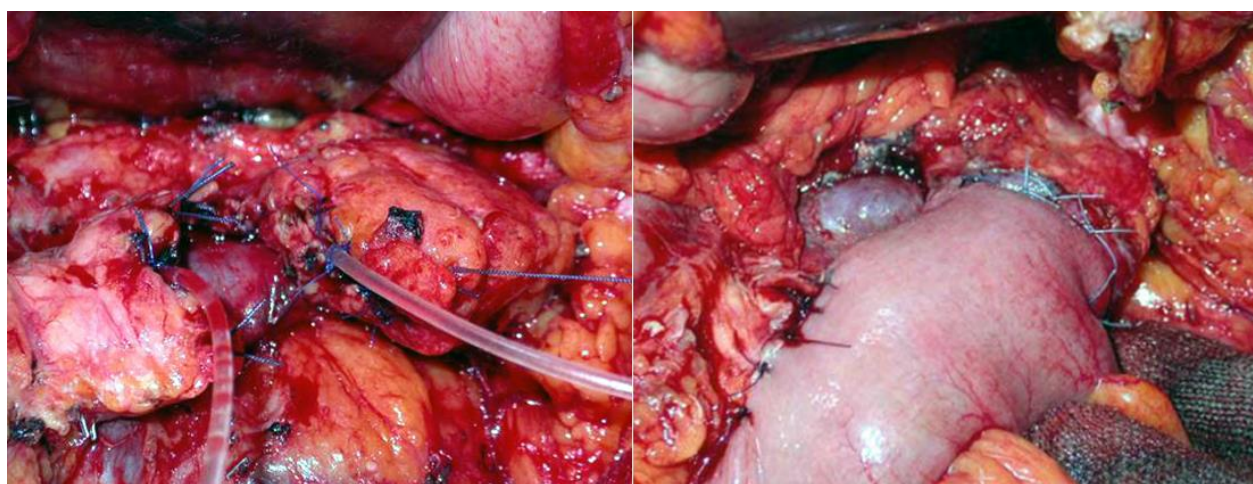
και εν συνεχεία διαπυηθείσα συλλογή υγρού υπέρθεν της κεφαλής του παγκρέατος που παροχετεύθηκε διαδερμικά υπό ΑΤ (Β), με ανάπτυξη παγκρεατικού συριγγίου που αντιμετωπίσθηκε συντηρητικά. Η Α είναι ίδια με την εικόνα 39 Ε.



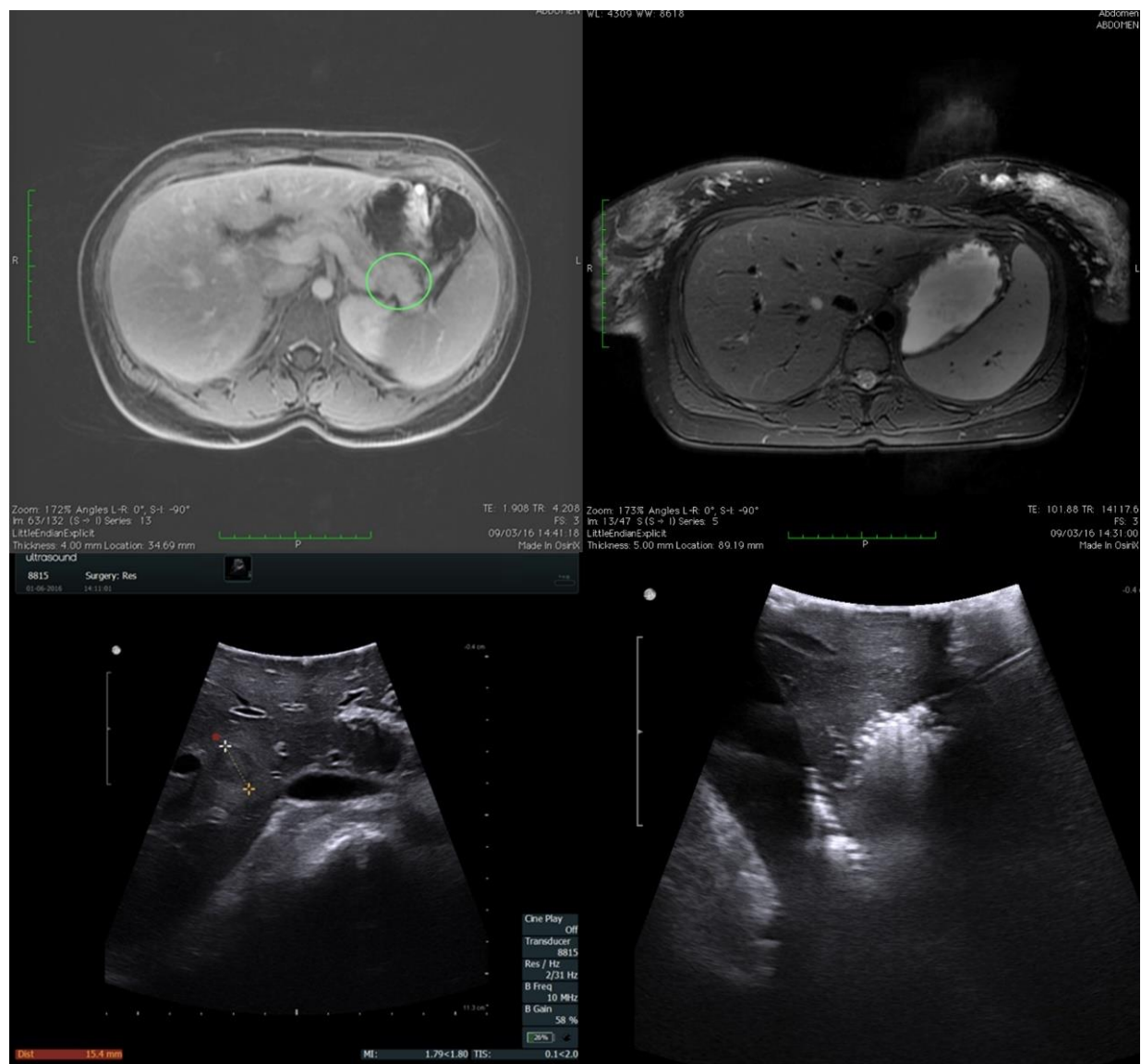
Εικόνα 37: Ασθενής με ινσουλίνωμα κεφαλής παγκρέατος που διεγχειρητικά αναδείχθηκε με IOUS κοντά στην ΑΜΦ (Α) και εν συνεχεία υπεβλήθει σε εκπυρήνιση (C, D) και η απώλεια ιστού καλύφθηκε με fibrin glue σε μια επιτυχή προσπάθεια αποφυγής του παγκρεατικού συριγγίου.

Method of Treatment	Type of Treatment	Rate, %
Surgical open approach (90.1%)	Enucleation	56
	Distal pancreatectomy	31.5
	Whipple procedure	2.9
	Partial pancreatectomy	2.6
	Subtotal pancreatectomy	2.5
	Total pancreatectomy	0.6
	Central pancreatectomy	0.4
	Not specified	3.5
Surgical laparoscopic approach (5.5%)	Enucleation	65.6
	Distal pancreatectomy	33.6
	Central pancreatectomy	0.4
	Whipple procedure	0.4
Medical therapy (4.4%)	Diazoxide, verapamil, phenytoin, glucocorticoids, somatostatin (octreotide, lanreotide)	4.4

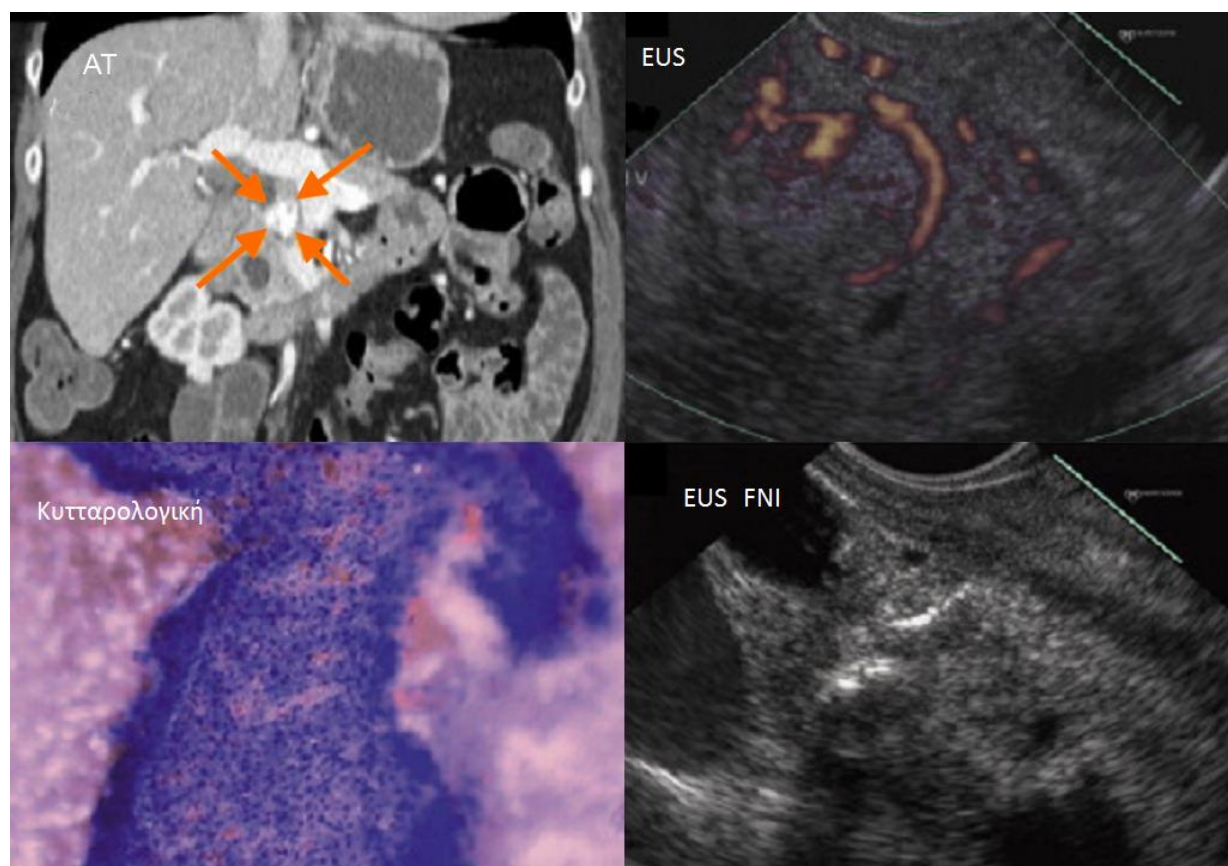
Εικόνα 38: Τα είδη των επεμβάσεων για ινσουλίνωμα σε 6.222 περιπτώσεις. Από ⁵⁴.



Εικόνα 39: Κεντρικό και περιφερικό κολόβωμα παγκρέατος μετά από κεντρική παγκρεατεκτομή. Οι καθετήρες είναι εντός των κολοβωμάτων του κύριου παγκρεατικού αγωγού, και ακολουθούν οι παγκρεατονησιδικές αναστομώσεις. Από ¹⁹⁴.



Εικόνα 40: Ασθενή με κακόηθες ινσουλίνωμα παγκρέατος (πράσινος κύκλος) (όγκος στο σώμα του παγκρέατος και ηπατική μετάσταση) που υπεβλήθει σε περιφερική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή και MWA της βλάβης του παγκρέατος (Courtesy John Karavokyros, Ass. Professor of Surgery, First Department of Surgery, NKUOA MS, Laiko GH, Athens, Greece).



Εικόνα 41: Σε ασθενή με επεισόδια υπογλυκαιμίας η ΑΤ κοιλίας αποκάλυψε ένα μórφωμα 15-17 mm στην κεφαλή του παγκρέατος (βέλη). Το EUS από το δωδεκαδάκτυλο αποκαλύπτει τον όγκο και η FNA με κυτταρολογική δίνει εικόνα συμβατή με νευροενδοκρινή όγκο. Εγένετο έγχυση 0,12 mL καθαρού οιοπνεύματος 98% x 2 με FNI και η νέκρωση από το οινόπνευμα παρήγαγε υπερηχογενή περιοχή. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε συνολικά 3 συνεδρίες EUS FNI και εξαφανίστηκαν όλες οι κλινικές του εκδηλώσεις μέσα σε 11 μήνες, με συνοδό δόση diazoxide 50 mg/d. Τροποποιημένη από ¹⁵.

Λαπαροσκοπική χειρουργική

Εκπυρήνιση (enucleation)

Λόγω της μικρής πιθανότητας ένας όγκος που παρουσιάζεται χωρίς μεταστάσεις να είναι κακοήθης, τα ινσουλινώματα μπορούν να υποβληθούν σε εκπυρήνιση, με αποφυγή διάσπαση της κάψας τους για την ελάττωση της πιθανότητας υποτροπής όπως έχουμε ήδη προαναφέρει.

Οι Gagner et al. ήταν οι πρώτοι που ανακοίνωσαν την λαπαροσκοπική εκπυρήνιση ινσουλινώματος το 1996 ¹⁹⁵ (Εικ. 34, 42). Οι Sa Cunha et al. με μια μελέτη τους αξιολόγησαν την λαπαροσκοπική προσέγγιση συγκριτικά με την κλασσική ανοικτή επέμβαση ¹⁹⁶. Στη μελέτη αυτή οι επιπλοκές, όπως το παγκρεατικό συρίγγιο, μετά από λαπαροσκοπική εκπυρήνιση ήταν στατιστικά χαμηλότερες συγκριτικά με την ανοικτή εκπυρήνιση (14% vs. 100%, $P < 0,015$). Η μέση μετεγχειρητική διάρκεια νοσηλείας ήταν $13 \pm 5,9$ ημέρες για την λαπαροσκοπική προσπέλαση και $17,6 \pm 7,5$ ημέρες για την ανοικτή εκπυρήνιση (καμία σημαντική διαφορά) ευρήματα που επιβεβαιωθήκαν και από άλλες μελέτες ^{59, 197}. Η μελέτη αυτή όπως και αρκετές άλλες αποδεικνύουν την σκοπιμότητα και την ασφάλεια

της λαπαροσκοπικής εκπυρήνισης των ινσουλινωμάτων¹⁹⁸⁻²⁰⁷, ιδιαίτερα στο περιφερικό πάγκρεας^{59, 208}. Αν και η λαπαροσκοπική εκπυρήνιση των ινσουλινωμάτων στη ραχιαία πλευρά του παγκρέατος ή εκείνων βαθιά μέσα το κεφάλι του παγκρέατος έχει αναφερθεί²⁰⁹, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν με μια ανοικτή προσέγγιση σε αυτές τις περιπτώσεις^{54, 59}. Όμως δεν θα πρέπει να ξεχνούμε ότι ένα ποσοστό μέχρι και 17-25% των περιπτώσεων των λαπαροσκοπικών εκτομών ινσουλινώματος τελικά μετατρέπονται σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση λόγω δυσκολιών στην προσπέλαση, ή μη ανίχνευσης του ινσουλινώματος (βαθεία μέσα το πάγκρεας ή στην οπισθία επιφάνεια του) ή λόγω αιμορραγίας και κυρίως από τα μείζονα αγγεία της περιοχής (ΠΦ και ΣΦ)^{54, 59, 198, 199}, αν και γενικά δεν υπάρχουν μείζονες διαφορές μεταξύ ανοικτής και λαπαροσκοπικής εκπυρήνισης όσον αφορά την διάρκεια της επέμβασης, την απώλεια αίματος, και την νοσηρότητα σύμφωνα με μια μελέτη²⁰⁸. Ένας από τους σημαντικότερους λόγους για μετατροπή σε ανοικτή προσέγγιση είναι η εγγύτητα του όγκου στον χοληδόχο πόρο ή/και την ΠΦ/ΑΜΦ (49,2%)⁵⁴ (Εικ. 37, 43). Άλλοι λόγοι μετατροπής σε μια μελέτη είναι, η αδυναμία εντοπισμού με LIOUS (27%), θέση εντός της κεφαλής του παγκρέατος (8,5%), συμφύσεις (8,5%), κακοήθεια (1,7%), πολλαπλά αδενώματα και pNETs (1,7%), αιμορραγία από την ΣΦ (1,7%), και εγγύτητα σε αυτήν (1,7%)⁵⁴. Σε αυτή την μελέτη το 5,5% των επεμβάσεων για ινσουλίνωμα έγινε λαπαροσκοπικά και στο 65,6% των ασθενών έγινε εκπυρήνιση και στο άλλο 33,6%, περιφερική παγκρεατεκτομή, κεντρική παγκρεατεκτομή και Whipple, με ποσοστό περίπου 0,4% για κάθε μία, ήταν οι άλλες επεμβάσεις στις επόμενες θέσεις (Εικ. 38)⁵⁴.

Η προεγχειρητική εντόπιση του όγκου είναι ιδιαίτερα σημαντική σε όλες τις επεμβάσεις αλλά ιδιαίτερα στις λαπαροσκοπικές μια και η ψηλάφηση του παγκρέατος είναι αδύνατη λαπαροσκοπικά^{71, 209}. Το LIOUS διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, και η ευαισθησία του είναι συγκρίσιμη με αυτή του IOUS κατά τη διάρκεια ανοικτής επέμβασης^{210, 211}.

Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι στην εκπυρήνιση των ινσουλινωμάτων έχει έρθει και η ώρα της ρομποτικής χειρουργικής με αρκετά περιστατικά να αναφέρονται ήδη στην διεθνή βιβλιογραφία^{200-202, 212-216}.

Είναι σημαντικό να παρακολουθούνται διεγχειρητικά τα επίπεδα σακχάρου του αίματος και ινσουλίνης πριν και μετά την λαπαροσκοπική εκτομή και ειδικά μετά την εκπυρήνιση του ινσουλινώματος. Πιστεύουμε ότι αυτό είναι πολύ σημαντικό για την εκτίμηση της πλήρους εξαιρεσιμότητας των όγκων όταν φυσικά υπάρχει αυτή η δυνατότητα μέτρησης. Αν τα επίπεδα γλυκόζης του ορού ήταν καλά διεγχειρητικά, τα επίπεδα ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα που μπορούν να παρθούν διεγχειρητικά (THPVS), παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για το αν η εκτομή μας ήταν R0 αλλά αυτά τα πράγματα είναι ακόμη δύσκολα στην Ελλάδα σε ανοικτή επέμβαση κατά πόσο δε λαπαροσκοπικά.

Λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή (ΛΠΠ)

Η ιστορία της ελάχιστη επεμβατική χειρουργικής περιφερικής παγκρεατεκτομής όπως ήδη αναφέραμε είναι πρόσφατη²¹⁷ (1992) και έκτοτε και άλλοι έχουν δημοσιεύσει την εμπειρία τους. Οι Sussman et al.²¹⁸ δημοσίευσαν μια σειρά σποραδικών ινσουλινωμάτων που αντιμετωπίστηκαν με λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή, και για τον εντοπισμό χρησιμοποιήθηκε LIOUS και η διατομή και απολίνωση του παγκρεατικού παρεγχύματος έγινε με συρραπτικό (Εικ. 44). Αν και η κλινική εμπειρία με την επέμβαση αυτή παραμένει ακόμη περιορισμένη, φαίνεται να υπάρχει συναίνεση για την χρήση της μεθόδου^{183, 219-221}. Από την άλλη πλευρά, ακόμα πιο πολύ περιορισμένη

φαίνεται να είναι η εμπειρία με την λαπαροσκοπική Whipple και ίσως να είναι πολύ νωρίς ακόμη για να αναδειχθεί ότι υπάρχει κάποιο όφελος από την επέμβαση αυτή για pNETs της κεφαλής του παγκρέατος.

Τα καλοήθη ισουλινώματα είναι σε γενικές γραμμές μονήρη, μικρά, και τα 2/3 των βλαβών που βρίσκεται στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν ευνοϊκή για τα ισουλινώματα την λαπαροσκοπική προσέγγιση. Όλο και περισσότεροι συγγραφείς δημοσιεύουν μελέτες για την λαπαροσκοπική εκτομή του ισουλινώματος του παγκρέατος^{54, 55, 196, 199, 222-225}.

Πράγματι, σε επιλεγμένους ασθενείς και σε έμπειρα χέρια, η λαπαροσκοπική χειρουργική (εκπυρήνιση και περιφερική παγκρεατεκτομή) φαίνεται να σχετίζεται με μικρή μετεγχειρητική παραμονή στο νοσοκομείο και ταχεία ανάρρωση σε συνδυασμό με αποδεκτή περιεγχειρητική νοσηρότητα²²². Η διατήρηση των αγγείων του σπλήνα και του ιδίου του σπλήνα κατά τη διάρκεια της περιφερικής παγκρεατεκτομής είναι συχνά εφικτή. Ο κίνδυνος παγκρεατικών συριγγίων, όμως, δεν μειώνεται σημαντικά ούτε οι επανεισαγωγές λόγω επιπλοκών.

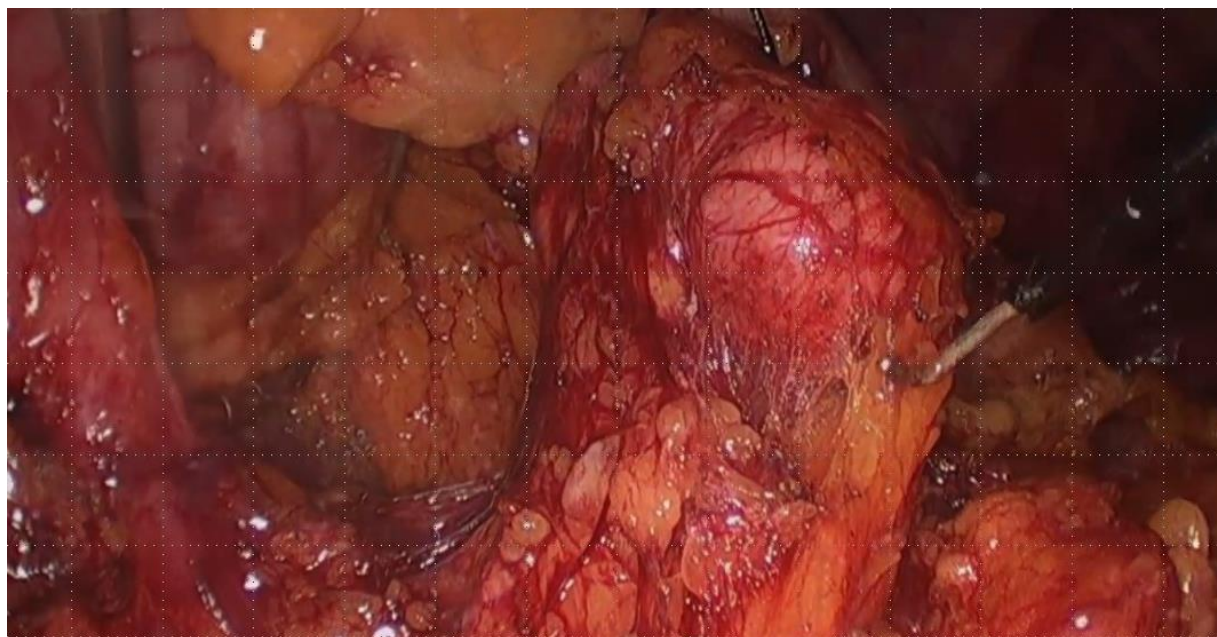
Τα πρώτα αποτελέσματα με λαπαροσκοπική περιφερική παγκρεατεκτομή είναι ενθαρρυντικά σε σύγκριση με την ανοικτή περιφερική παγκρεατεκτομή. Σε μια μελέτη²²⁶, με 25 περιπτώσεις (οι 23 ολοκληρώθηκαν λαπαροσκοπικά), η περιεγχειρητική θνητότητα ήταν μηδενική, και η νοσηρότητα ήταν 16%. Η μέση διάρκεια της επέμβασης ήταν 3,7 ώρες, η μέση απώλεια αίματος ήταν 270 mL, και η μέση μετεγχειρητική διάρκεια της παραμονής (LOS) στο νοσοκομείο ήταν 4,1 ημέρες. Από την άλλη πλευρά, οι Lillemoe et al. δημοσίευσαν την εμπειρία τους με 235 περιπτώσεις ανοικτής προσέγγισης, για όγκους του περιφερικού παγκρέατος, που έγιναν σε έναν κέντρο σε μια περίοδο 14-ετών²²⁷. Η περιεγχειρητική θνητότητα ήταν 0,9%, και η νοσηρότητα ήταν 31%. Ο μέσος χειρουργικός χρόνος σε αυτήν την σειρά ήταν 4,7 ώρες (διάμεση 4,3 ώρες), η μέση απώλεια αίματος ήταν 879 mL (μέσος όρος 450 mL), και η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 15 ημέρες.

Οι Fernandez-del Castillo et al. ανακοίνωσαν την εμπειρία τους με 71 περιπτώσεις ανοικτών συμβατικών περιφερικών παγκρεατεκτομών με περιεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 1,4% και ποσοστά νοσηρότητας 20%²²⁸. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει την σκοπιμότητα της διατήρησης του σπληνός στην διάρκεια ειδικά της λαπαροσκοπικής περιφερικής παγκρεατεκτομής²²⁶. Τα πλεονεκτήματα για τον ασθενή, συμπεριλαμβανομένης της εξάλειψης του κινδύνου σήψη μετά από σπληνεκτομή είναι προφανή. Κυρίαρχο πρόβλημα στην ΛΠΠ για pNETs και ειδικά για ισουλινώματα που δεν έχουν εντοπισθεί προεγχειρητικά είναι η αδυναμία ψηλάφησης στου παγκρέατος. Η υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική χειρουργική (hand assisted) έχει βοηθήσει σημαντικά στην εξάλειψη του μειονεκτήματος αυτού και ίσως η νέα γενιά των ρομποτικών συστημάτων θα μπορέσει να εξαλείψει το σοβαρό αυτό μειονέκτημα της καθαρά λαπαροσκοπικής χειρουργικής^{229, 230}.

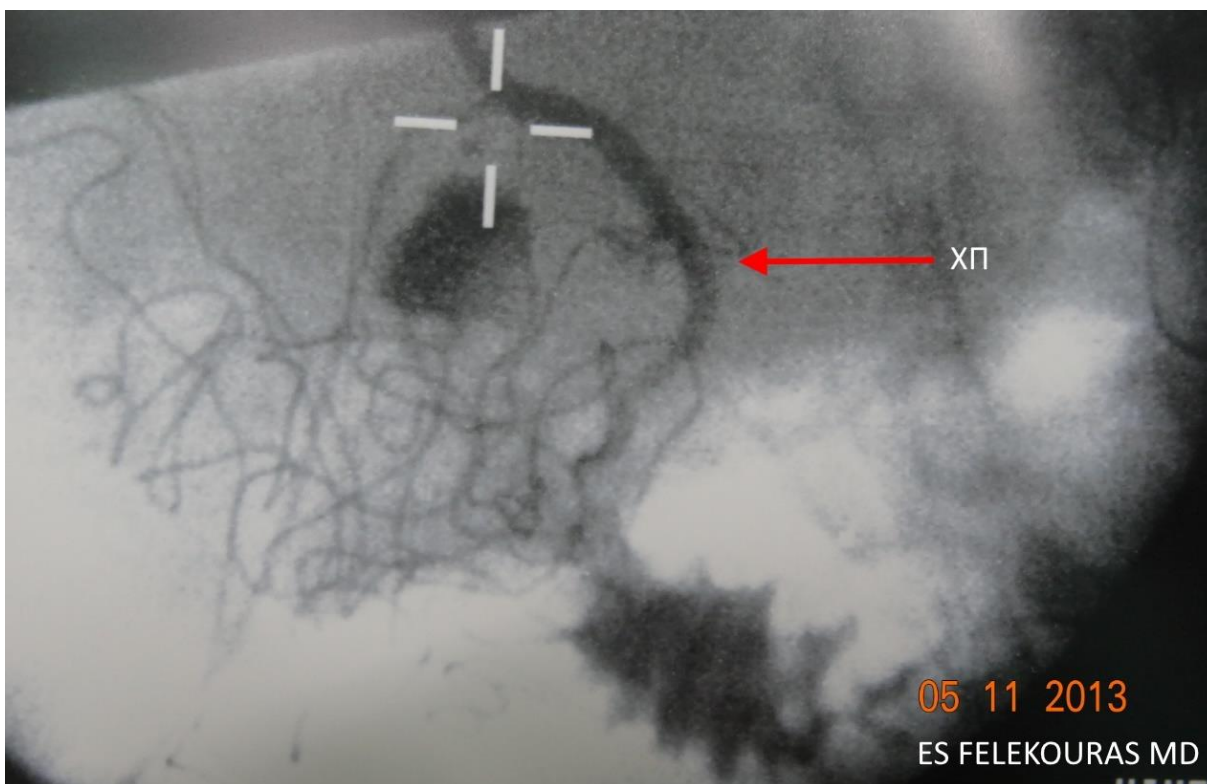
Όμως η πιο πάνω αναφερόμενη εμπειρία με λαπαροσκοπικές εκτομές παγκρέατος εξακολουθεί να περιορίζεται σε αναφορές περιστατικών ή μικρές σειρές ασθενών⁵⁴ (Εικ.38). Μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη, που διεξήχθη σε 25 ευρωπαϊκά χειρουργικά κέντρα, διαπραγματεύεται τις λαπαροσκοπικές εκτομές του παγκρέατος²³¹. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 127 ασθενείς με νεοπλάσματα του παγκρέατος χειρουργήθηκαν με το 89% των όγκων να βρίσκονταν στο περιφερικό πάγκρεας. Λαπαροσκοπικά επιτυχημένες εκπυρήνισεις ήταν 21, έγιναν 24 περιφερικές σπληνοπαγκρεατεκτομές, 58 περιφερικές παγκρεατεκτομές με διατήρηση του σπλήνα, και 3 Whipple. Το συνολικό ποσοστό μετατροπής σε ανοικτή επέμβαση ήταν 14%. Δεν υπήρξαν μετεγχειρητικοί θάνατοι. Η συνολική νοσηρότητα ήταν 31%, συμπεριλαμβανομένου ενός ποσοστού 17% των κλινικών

παγκρεατικών συριγγίων. Επανεγχείρηση χρειάστηκε σε ποσοστό 6,3%. Σε λαπαροσκοπικά επιτυχημένες επεμβάσεις, η μέση μετεγχειρητική διάρκεια νοσηλείας ήταν 7 ημέρες (εύρος 3-67 ημέρες).

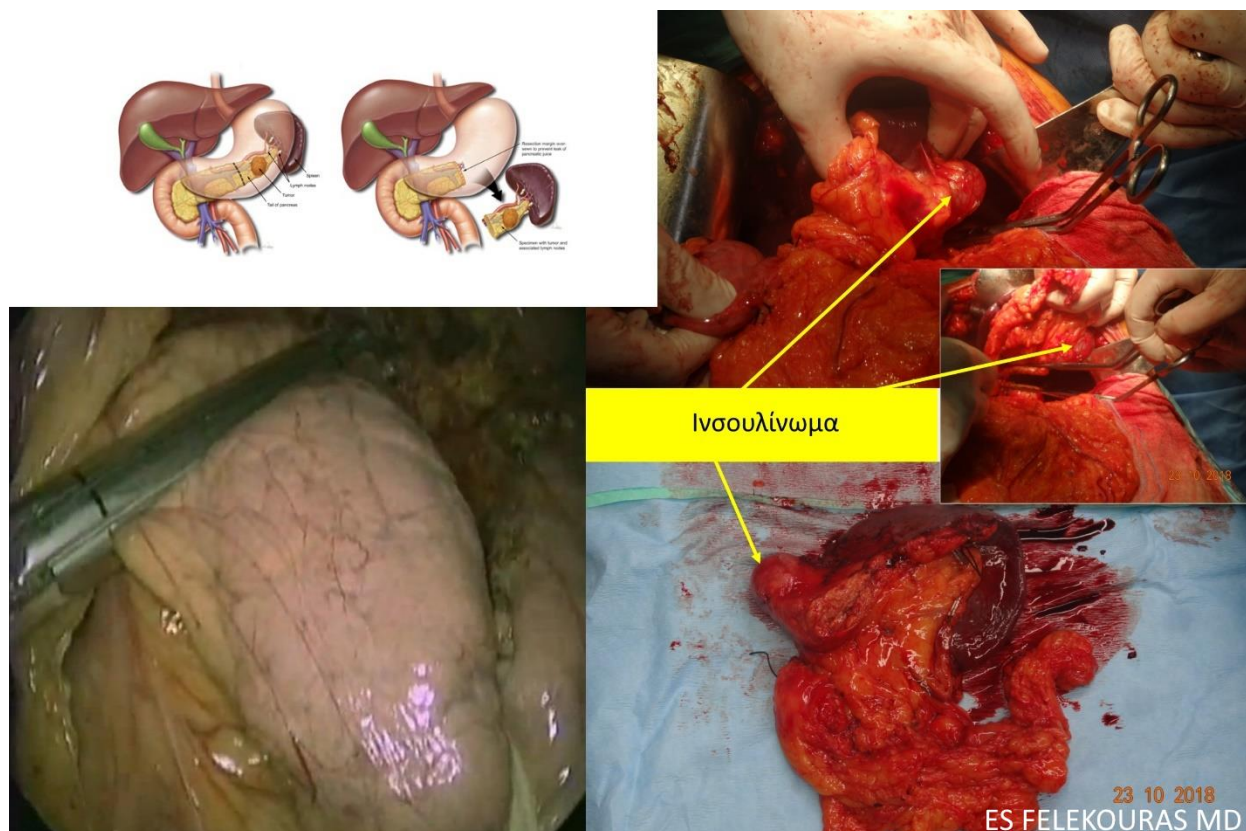
Όλα αυτά τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική του παγκρέατος είναι εφικτή και ασφαλής σε επιλεγμένους ασθενείς με καλοήθεις όγκους του περιφερικού παγκρέατος. Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία ενός καλοήθους ινσουλινώματος συνδέεται με φυσιολογική διάρκεια ζωής.



Εικόνα 42: Λαπαροσκοπική εκπυρήνιση ινσουλινώματος.



Εικόνα 43: Διεγχειρητική χολαγγειογραφία για την επιβεβαίωση της ακεραιότητας της ενδοπαγκρεατικής μοίρας του ΧΠ μετά από ανοικτή εκπυρήνιση ινσουλινώματος της κεφαλής του παγκρέατος στον ασθενή της εικόνας 35.



Εικόνα 44: Περιφερική παγκρεατεκτομή για ινσουλίνωμα (λαπαροσκοπική αρ. και ανοικτή δεξ.)

Νοσηρότητα και θνητότητα

Όπως αναφέρθηκε, τα ινσουλινώματα μπορεί να αντιμετωπιστούν με ανοικτή ή λαπαροσκοπική επέμβαση. Οι Mehrabi A et al⁵⁴, έδειξαν σχεδόν ίση νοσηρότητα 35,4% και 32,8% και για τις δύο προσεγγίσεις, αντίστοιχα. Το παγκρεατικό συρίγγιο ήταν η συχνότερη χειρουργική επιπλοκή της θεραπείας του ινσουλινώματος στην μελέτη αυτή, είτε ανοικτά ή λαπαροσκοπικά, με συχνότητα 14,6% και 7,2%, αντίστοιχα, με την συχνότητα αυτή να ανέρχεται σε άλλες μελέτες μεταξύ 3% και 60%²³²⁻²³⁴. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει τα ίδια ποσοστά συρίγγιου σε ανοικτές και λαπαροσκοπικές επεμβάσεις^{59, 231, 235}. Είναι λογικό όμως ότι τα ποσοστά θα είναι υπέρ της λαπαροσκοπικής προσέγγισης μια και λαπαροσκοπικά αντιμετωπίζονται οι πιο εύκολες περιπτώσεις π.χ. αδενώματα μακριά από τον ΠΠ ή την σπληνική ή την πυλαία φλέβα.

Όμως είναι γνωστό ότι η στενή εγγύτητα του όγκου στον κύριο ΠΠ, η ανάγκη περισσότερων χειρισμών του παγκρεατικού ιστού για να εντοπισθεί ο όγκος ή/και η αδυναμία ασφαλούς σύγκλεισης μικροτέρων παγκρεατικών πόρων, συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο σχηματισμού συρίγγιου. Το πρόβλημα του σχηματισμού συρίγγιου εμφανίζεται σε εκπυρήνιση, περισσότερο από τους άλλους τύπους εκτομής^{39, 236}. Φαίνεται όμως ότι τα συρίγγια μετά εκπυρήνιση είναι λιγότερο περίπλοκα, από τα συρίγγια συνδεδεμένα με άλλες εκτομές¹⁷⁴. Ο λόγος είναι από την μια πλευρά ότι αποφεύγεται μια παγκρεατονησιδική ή παγκρεατογαστρική αναστόμωση που είναι απαραίτητες μετά από παγκρεατεκτομές²⁰ και από την άλλη πλευρά η πλειονότητα των συρίγγιων μετά εκπυρήνιση, είναι συρίγγια χαμηλής παροχής και δεν απαιτούν άλλη παρέμβαση ή επανεπέμβαση και ιώνται

συντηρητικά σε περίπου 6 εβδομάδες^{39, 208, 237}. Άλλες εναλλακτικές λύσεις στη θεραπεία των συριγγίων περιλαμβάνουν διαδερμική παροχέτευση, παρεντερική διατροφή και SSAs, για να μειωθεί η παροχή, με τις σοβαρότερες περιπτώσεις να χρειάζονται ERCP με σφικτηροτομή ή καμιά φορά και επανεπέμβαση^{54, 238}. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν αποστήματα, διαπύση τραύματος, ψευδοκύστες, και αιμορραγία. Ορισμένες γενικές επιπλοκές που συνήθως εμφανίζονται μετά από παγκρεατεκτομή για ινσουλίνωμα, όπως ΣΔ (κυρίως σε μεγάλες παγκρεατεκτομές), παγκρεατίτιδα, και πνευμονική εμβολή. Υπάρχουν επίσης κάποιες άλλες σπάνιες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης, στένωση χοληφόρων, φλεβική θρόμβωση, ουρολοιμώξεις, πλευριτικές συλλογές και ειλεός (Εικ. 45).

Η θνητότητα σε αυτήν την ανασκοπική σειρά⁵⁴ ήταν 3,7% για τις ανοικτές επεμβάσεις και προερχόταν κυρίως επεμβάσεις για καοήθη ινσουλινώματα με μεταστάσεις, με άλλους σημαντικούς λόγους να είναι σοβαρές επιπλοκές, όπως περιτονίτιδα και σήψη λόγω συριγγίου, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, παγκρεατίτιδα, και αποστήματα, και μέχρι στιγμή, δεν έχει αναφερθεί θνητότητα σε λαπαροσκοπική μελέτη⁵⁴.

Τι πρέπει να γίνει όταν ένα ινσουλίνωμα δεν ανευρίσκεται διεγχειρητικά;

Η επίπτωση των ινσουλινωμάτων είναι σχεδόν ίδια σε όλο το πάγκρεας (Εικ. 24), και τα περισσότερα ινσουλινώματα που δεν εντοπίζονται, είναι στην πραγματικότητα στο παχύτερο τμήμα του παγκρέατος, την κεφαλή και την αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος, θέσεις που είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθούν με ακρίβεια και προεγχειρητικά και διεγχειρητικά. Περίπου το 42% των ινσουλινωμάτων εντοπίζονται στην κεφαλή και τον ισθμό του παγκρέατος, όμως έχει αναφερθεί ότι, το 67% των ινσουλινωμάτων της κεφαλής του παγκρέατος είναι μη ψηλαφητά⁹⁵. Η λανθασμένη παλιότερη γνώση ότι τα β κύτταρα είναι περισσότερα στο σώμα και την ουρά γέννησε τη σκέψη ότι η τυφλή περιφερική παγκρεατεκτομή θα οδηγούσε σε μεγαλύτερη επιτυχία στην θεραπεία των ινσουλινωμάτων σε περίπτωση μη ανίχνευσης τους, όμως αποδείχθηκε λανθασμένη¹⁶⁶. Η τυφλή παγκρεατεκτομή οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και φυσικά δημιουργεί περισσότερους διαβητικούς ασθενείς^{166, 239}. Αυτή η στρατηγική έχει εγκαταλειφθεί λόγω των προηγμένων τεχνικών εντοπισμού των ινσουλινωμάτων και της βελτίωσης των χειρουργικών τεχνικών διατήρησης του παγκρέατος. Η επιλογή της ταχείας εκτέλεσης διεγχειρητικής επιλεκτικής φλεβικής δειγματοληψίας χρησιμοποιώντας μια ταχεία δοκιμασία ινσουλίνης μπορεί να βοηθήσει αλλά δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα κέντρα, ειδικά στην Ελλάδα σε κανένα^{240, 241}.

Μερικές φορές μετά από όλες τις πιο πάνω μεθόδους προεγχειρητικού και διεγχειρητικού εντοπισμού, όπως προαναφέρθηκε, ο όγκος δεν μπορεί να εντοπισθεί. Σε τέτοιες καταστάσεις, οι περισσότεροι χειρουργοί προτιμούν να σταματήσουν την επέμβαση. Η διάγνωση και ο εντοπισμός πρέπει να επιβεβαιωθούν ξανά, χρησιμοποιώντας προεγχειρητικές, δυναμικές επεμβατικές μεθόδους, όπως το SASI test (SACS test). Θα πρέπει επίσης να συζητηθεί η μεταφορά του ασθενούς σε ένα πιο έμπειρο κέντρο, το συντομότερο δυνατό που αυτά όλα μπορεί να γίνουν και να χειρουργηθεί ο ασθενής ξανά σε 24-48 ώρες^{159, 166, 190}, και εάν ο όγκος δεν βρεθεί πάλι, τότε ο ασθενής δικαιούται να παρακολουθηθεί και να αντιμετωπιστεί συντηρητικά.

		Complications	Open Approach (n = 4780)	Laparoscopic Approach (n = 288)
Morbidity	Surgical	Fistula	14.6	7.2
		Abscess	4.8	2
		Wound infection	4.5	0
		Pseudocyst	3	3.2
		Bleeding	2	0
	Medical	DM	7.5	0
		Pancreatitis	3.1	0
		Pulmonary embolism	1.8	0
	Other		6.9	4.3
Mortality			3.7	0

Εικόνα 45: Νοσηρότητα και θνητότητα της χειρουργικής θεραπείας του ινσουλινώματος από μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε 6.222 ασθενείς ⁵⁴.

Κακοήγη ινσουλινώματα

Τα ινσουλινώματα θεωρούνται κακοήγη, όταν διηθούν τα περίξ ή τους περιοχικούς λεμφαδένες ή όταν υπάρχουν ηπατικές μεταστάσεις ^{29, 242} (Εικ. 46). Η αναφερόμενη επίπτωση των κακοήγων ινσουλινώματα κυμαίνεται μεταξύ 7-10%, και είναι χαμηλότερο από κάθε άλλο pNET ^{22, 29, 61, 119, 243, 244}. Το ινσουλίνωμα έχει μεταστάσεις κατά την διάγνωση μόνο στο 5-10% των ασθενών. Είναι εξαιρετικά σπάνιες οι μεταστάσεις σε ασθενείς με μονήρη ινσουλινώματα κατά την διάγνωση. Οι κυρίες περιοχές μετάστασης ή υποτροπής είναι το ήπαρ και οι περιοχική λεμφαδένες και σπάνια τα οστά (Εικ. 40, 46). Οι όγκοι συνδέονται κυρίως με μετάσταση στο ήπαρ και τους λεμφαδένες ¹³³ και συνήθως διαγιγνώσκονται προεγχειρητικά ή κατά το χρόνο της χειρουργικής επέμβασης ²⁴⁵. Η μεταστατική νόσος του ινσουλινώματος παρατηρήθηκε σε 6,5% από τους αναλυθέντες ασθενείς μια πρόσφατης ανασκόπησης ⁵⁴ με το ήπαρ και τους λεμφαδένες να είναι οι πιο συχνές μεταστατικές θέσεις σε ποσοστό 37,8% και 18,4%, αντίστοιχα. Στο άλλο 43,8% των περιπτώσεων, οι μεταστάσεις παρατηρήθηκαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα, τα οστά τον εγκέφαλο και τους πνεύμονες.

Σε περίπτωση μεταστάσεων, εάν ο ασθενής ανταποκρίνεται στη diazoxide για το έλεγχο της υπογλυκαιμίας, πρέπει να την συνεχίσει. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη diazoxide (5-10%) ή εάν υπάρχει δυσανεξία στο φάρμακο και δεν υπάρχει νόσος εκτός ήπατος-παγκρέατος, και δεν έχει αναδειχθεί η πρωτοπαθής εστία με τις βασικές εξετάσεις, τότε πρέπει να προχωρήσουμε σε ερευνητική λαπαροτομία ή στις επεμβατικές μεθόδους. Η ερευνητική λαπαροτομία σε παρουσία μεταστατικής νόσου γίνεται με σκοπό intention to cure και σπάνια με σκοπό την R0 εκτομή παρόλο που η προσπάθειά μας είναι η R0 εκτομή ή τουλάχιστον η R1. Όγκοι που δεν εντοπίζονται στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, βρίσκονται στην κεφαλή του παγκρέατος (54%), στο σώμα (20%), και στην ουρά (14%).

Τα κακοήγη ινσουλινώματα είναι σπάνια και συνήθως μονήρη και μεγάλα (μέση διάμετρος 6 cm) έτσι δεν γνωρίζουμε πολλά για την πρόγνωση τους, αν και η επιβίωση είναι σχετικά μακρά ακόμη και με ηπατικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις (Εικ. 47). Στις περιπτώσεις κακοήθους ινσουλινώματος με τοπική διασπορά ή/και ηπατικές μεταστάσεις ο στόχος της χειρουργικής θεραπείας είναι η αφαίρεση όσο περισσότερου όγκου είναι δυνατόν (R0 ή R1 εκτομή) ώστε να ελεγχθούν αποτελεσματικά τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Δεν υπάρχουν οριστικοί ιστοπαθολογικοί δείκτες για τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και καλοήθων ινσουλινωμάτων επειδή τα κακοήθη ινσουλινώματα δείχνουν γενικά ήπια δομική ατυπία. Ιστολογικά κριτήρια λοιπόν δεν είναι διαθέσιμα για τη διαφοροποίηση μεταξύ των καλοήθων και καλοήθων ινσουλινωμάτων¹⁵⁰, και το Ki-67 δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διάκρισης μεταξύ καλοήθων και κακοήθων ινσουλινωμάτων, μια και G1, G2 και G3 όγκοι μπορεί να είναι (συμπεριφέρονται) ως καλοήθεις ή κακοήθεις^{167, 246}, παρόλα αυτά ένα υψηλό Ki67 μπορεί να επηρεάσει την απόφαση μας για μια πιο ριζική εκτομή σε έναν όγκο που δεν είναι κακοήθης με τα μέχρι σήμερα κριτήρια (μεταστάσεις κλπ.).

Ωστόσο, μερικά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, τα οποία μπορεί να είναι χρήσιμα στο θέμα αυτό και μπορεί να μας βοηθήσουν στον διαχωρισμό ενός καλοήθους από ένα κακοήθες ινσουλινώμα. Κανονικά οι καλοήθεις όγκοι δεν είναι μεγάλοι ($80\% < 2\text{ cm}$) και μεγαλώνοντας δεν διηθούν τους πέριξ ιστούς. Τα περισσότερα από τα καλοήθη ινσουλινώματα δεν μπορούν να ανιχνευθούν εύκολα με την ΑΤ και το διακοιλιακό US. Σε αντίθεση τα κακοήθη ινσουλινώματα συνήθως διαγιγνώσκονται με υψηλή μιτωτική δραστηριότητα και νέκρωση, αγγειακή διήθηση και διήθηση πέριξ ιστών και λεμφαδενικές μεταστάσεις ή/και ΜΝΗ^{247, 248}. Η ανεξέλεγκτη έκκριση ινσουλίνης και προϊόντων που σχετίζονται με την προ-ινσουλίνη και προκαλούν σοβαρή υπογλυκαιμία, είναι επίσης ένα από τα άλλα χαρακτηριστικά των κακοήθων ινσουλινωμάτων⁶¹. Τα κακοήθη ινσουλινώματα είναι και συμπεριφέρονται λοιπόν πρακτικά ως NF-pNETs ογκολογικά αλλά με συνοδό μετάχρονη υπερινσουλιναϊκή υπογλυκαιμία. Υψηλά επίπεδα προ-ινσουλίνης και υψηλή μοριακή αναλογία προ-ινσουλίνης/ινσουλίνης μπορεί να είναι ενδεικτική κακοήθους ινσουλινώματος²⁴⁶. Σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη μελέτη οι ακόλουθοι παράγοντες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους ινσουλινώματος²⁴⁹:

1. διάρκεια συμπτωμάτων < 24 μήνες,
2. χρόνος νηστείας για την εμφάνιση της υπογλυκαιμίας $< 8\text{ H}$,
3. συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος $\geq 28\text{ mU/mL}$ και
4. συγκέντρωση C-πεπτιδίου $\geq 4.0\text{ ng/mL}$ στο γλυκαιμικό χαμηλότερο και
5. μέγεθος όγκου $\geq 2.5\text{ cm}$

Άλλοι υποστηρίζουν ότι ο πιο χρήσιμος τρόπος διάκρισης των καλοήθων και κακοήθων ινσουλινωμάτων είναι η μέτρηση της α-υπομονάδας της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης που είναι αυξημένη σε $>50\%$ των περιπτώσεων κακοήθων ινσουλινωμάτων^{54, 243, 250}.

Η βιολογική συμπεριφορά τους (όπως και όλων των pNETs) δεν ανταποκρίνεται πάντα στα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά και ακόμη και κακοήθεις όγκοι, δείχνουν μικρή ή καθόλου κυτταρική πλειομορφία, υπερχρωμία ή αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Έτσι, διάφορα συστήματα σταδιοποίησης και διαφοροποίησης (grading) έχουν αναπτυχθεί για την καλύτερη μελέτη και πρόβλεψη των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, η WHO (ΠΟΥ), εκτιμά της δυνατότητας κακοήθους εξαλλαγής των νευροενδοκρινικών όγκων χρησιμοποιώντας ένα σύστημα ταξινόμησης που βασίζεται στο στάδιο που σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου (μέγεθος του όγκου $< 2\text{ cm}$ vs $>2\text{ cm}$) και την παρουσία των μεταστάσεων και συνδέεται με το grade (μιτώσεις, περινευρική και λεμφαδενική διήθηση, δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67)²⁵¹. Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης εκτιμά την κακοήθη δυνατότητα, χρησιμοποιώντας παρόμοια κριτήρια δημιουργίας σταδίων αλλά και ένα απλοποιημένο σύστημα βαθμολόγησης (μιτώσεις και παρουσία νέκρωσης)²⁵². Φυσικά και αυτά όπως

όλα τα pNETs έχουν το ίδιο σύστημα σταδιοποίησης κατά ENETs και AJCC και UICC 8th edition, (Εικ. 29 και 30).

Σε κακοήγη ινσουλινώματα (δηλαδή ινσουλινώματα με μεταστάσεις) ή σε G2 όγκους (όταν έχουμε αυτήν την πληροφορία προεγχειρητικά) και ακόμη σε όγκους > 2-2,5 cm και σε ινσουλινώματα σε σύνδρομο MEN1, πρέπει να είμεθα πιο επιθετικοί στην χειρουργική μας θεραπεία και πρέπει να σκεπτόμαστε (ειδικά σε νέους ασθενείς) με μεγάλη σκεπτικότητα την επιλογή της εκπυρήνισης. Σε τέτοιους όγκους οι πιο προχωρημένες επεμβάσεις είναι πιο πρόσφορες. Έτσι η Whipple και η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι πιο ριζικές (όπως και σε όλα τα pNETs) μια και μας προσφέρουν μια R0 επέμβαση και συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό. Η περιφερική παγκρεατεκτομή με διατήρηση του σπληνός είναι προτιμητέα όταν πρόκειται για μικρές βλάβες με μικρή πιθανότητα κακοηθείας (benign ή low-grade malignant) ως εναλλακτική της εκπυρήνισης ή της τμηματικής παγκρεατεκτομής ^{253, 254}.

Η επιθετική χειρουργική θεραπεία συνιστάται επειδή οι όγκοι αυτοί είναι πολύ λιγότερο κακοήγεις από το πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, όμως τα συμπτώματα τους δεν μπορεί να ελεγχθούν με την συνήθη φαρμακευτική αγωγή. Τοπικές τεχνικές καταστροφής όπως το RFA και το MWA μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την μείωση της μάζας του όγκου στο ήπαρ, μειώνοντας έτσι τα ορμονικά συμπτώματα ^{255, 256}. Ο εκλεκτικός αρτηριακός εμβολισμός, μόνος του ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (TACE) είναι μία καθιερωμένη διαδικασία για τη μείωση των συμπτωμάτων και του μεγέθους των ηπατικών μεταστάσεων. Παρά το γεγονός ότι η εμπειρία είναι περιορισμένη, η μεταμόσχευση ήπατος για πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις από κακοήγη ινσουλινώματα σε ασθενείς χωρίς εξωηπατικές μεταστάσεις μπορεί να παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με σποραδικά κακοήγη ινσουλινώματα ^{257, 258}. Η επιθετική λοιπόν θεραπεία με ποικίλους τρόπους (multimodality treatment) (χημειοεμβολισμός (TACE), RFA και MWA, μεταμόσχευση ήπατος και η ηπατεκτομή) μπορεί να παρατείνει την επιβίωση των ασθενών ²⁵⁹.

Για το 5-13% των ασθενών με μεταστατικό ινσουλίνωμα, η χειρουργική θεραπεία, χημειοθεραπεία ή άλλες πιο σύγχρονες θεραπείες είναι καλό να είναι μέσα στην φαρέτρα μας. Αυτή η τελευταία ομάδα ασθενών με μεταστατικό ινσουλίνωμα με όλους τους θεραπευτικούς της χειρισμούς και ειδικά των επεμβάσεων κυτταρομείωσης της MNH (>70%) εξετάζεται σε μια ιδιαίτερη παράγραφο για την θεραπεία των μεταστατικών NF-pNETs μια και η προσέγγιση είναι ίδια εδώ μόνο μικρή αναφορά. Μια εναλλακτική λύση στη ριζική χειρουργική θεραπεία είναι η μείωση του μεγέθους του όγκου (debulking surgery) και της παραγωγής ορμονών σε μεταστατικούς όγκους, μι προσέγγιση που μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του προσδοκίμου και της ποιότητα ζωής ²⁶⁰⁻²⁶⁷. Στην διάρκεια αυτής της επέμβασης καλό θα ήταν να αποφευχθεί η απολίνωση της ηπατικής αρτηρίας γιατί μπορεί να χρειαστεί σε μελλοντική περιοχική θεραπεία. Σε περίπτωση βαρείας μη εξαιρέσιμης MNH, η εκτομή της πρωτοπαθούς νόσου βελτιώνεται με τα συμπτώματα και την επιβίωση των ασθενών σύμφωνα με πολλές και ιδιαίτερα νέες μελέτες ²⁶¹⁻²⁶⁷ παρόλο που δεν έχουν περιληφθεί στις υφιστάμενες οδηγίες για τα pNETs αλλά και για τα siNENs ²⁶⁸⁻²⁷⁰.

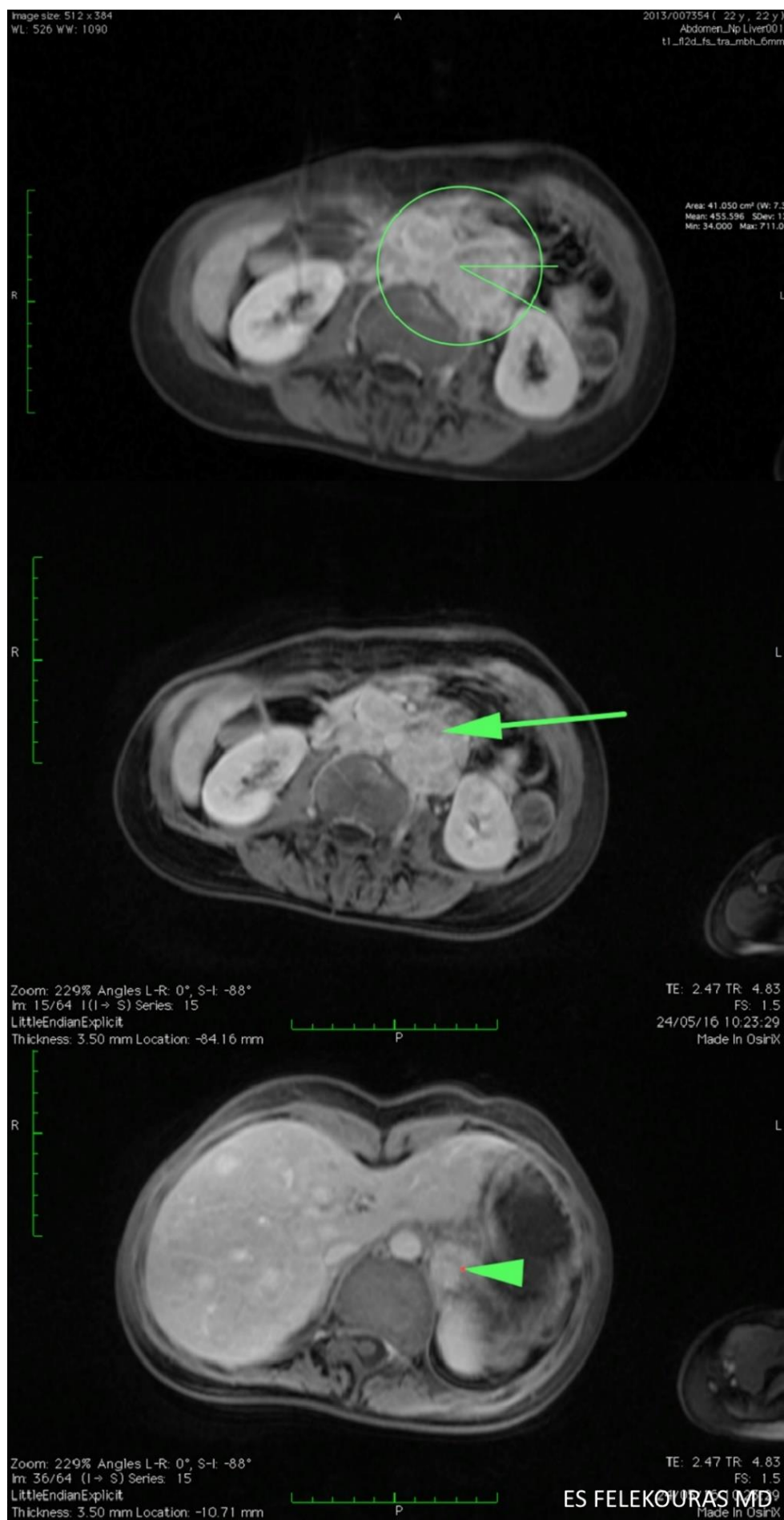
Οι επεμβάσεις επί του παγκρέατος συνοδεύονται και από νοσηρότητα και θνητότητα. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές έχουν συχνότητα 15%. Οι κύριες επιπλοκές είναι το παγκρεατικό συρίγγιο, η παγκρεατική ψευδοκύστη, η οξεία παγκρεατίτιδα και το παγκρεατικό απόστημα. Άλλες γενικότερες επιπλοκές είναι, η πλευριτική συλλογή, η αιμορραγία και φυσικά ο σ. διαβήτης στο 5% των ασθενών μετά από μεγάλες παγκρεατεκτομές.

Σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο ή ανεξέλεγκτα κακοήθη ινσουλινώματα, διάφορες στρατηγικές πρέπει να ληφθούν υπόψη τόσο για τον έλεγχο των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και την βελτίωση της ποιότητας ζωής, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης octreotide και της συνεχής παρακολούθηση του σακχάρου όπως έχουμε ήδη προαναφέρει στην συντηρητική θεραπεία των ινσουλινωμάτων.

Η χρήση νεοτέρων χημειοθεραπευτικών παραγόντων είναι ακόμα σε κλινικές μελέτες (βλέπε προσέγγιση του Νευροενδοκρινολόγου). Η μέχρι πριν λίγα χρόνια η χημειοθεραπεία γινόταν με στρεπτοζοτοκίνη σε συνδυασμό με 5-FU ²⁷¹. Αυτός ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας φαίνεται να είναι τοξικός στα κύτταρα που παράγουν την ινσουλίνη. Τα ανάλογα σωματοστατίνης μικρής διάρκειας μπορούν να δοκιμαστούν για να ελέγξουν την απελευθέρωση ινσουλίνης. Στους ασθενείς με την ανεγχείρητο μεταστατική νόσο στο ήπαρ, όταν η συστηματική χημειοθεραπεία είναι ανεπιτυχής, ο TACE και η ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων στην καταστολή της απελευθέρωσης ορμονών, στην αναστολή της αύξησης των όγκων, και ίσως την βελτίωση της επιβίωσης ²⁷².

Άλλες νέες θεραπείες δοκιμάζονται όπως το OctreoTher (PRRT), και άλλα ανάλογα, που είναι ένα ανάλογο πεπτιδίων σωματοστατίνης, σεσημασμένο με έναν βήτα-εκπομπό (yttrium-90) (ραδιοπεπτίδια). Με τη στοχοποίηση των θετικών σε OctreoScan όγκων (υποδοχείς σωματοστατίνης 2 και 3), γίνεται δυνατή η τοπική καταστροφή του όγκου με μια θεραπευτική δόση ακτινοβολίας ²⁷³⁻²⁷⁵.

Συνοψίζοντας, η χειρουργική θεραπεία ενός κακοήθους ινσουλινώματος συνοδεύεται με μέση επιβίωση 2-4 ετών, ενώ η 10 ετής επιβίωση είναι περίπου 25-30% ²². Η μεταστατική νόσος χειροτερεύει την πρόγνωση ακόμα και μετά R0 εκτομή αυτών και η πρόγνωση είναι σχετικά κακή ¹³³. Όμως η θεραπεία της μεταστατικής νόσου μας δίνει καλύτερη ποιότητα και διάρκεια ζωής συγκριτικά με άλλες θεραπείες ⁵⁴. Διάφοροι τύποι θεραπείας έχουν χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων όλων των θεραπειών που αναφέρουμε στο γενικό μέρος και πιο πάνω (εκτομή, RFA, MWA, TACE, PRRT, χημειοθεραπεία, μεταμόσχευση ήπατος κλπ.) ^{119, 245, 276}. Τα κακοήθη ινσουλινώματα, τα οποία είναι μονήρη και δεν έχουν ενδείξεις μεταστάσεων, συνήθως έχουν καλή πρόγνωση παρόλο που μπορεί να παρουσιάσουν μεταστάσεις και μετά από πολλά χρόνια ²⁷⁷⁻²⁷⁹. Οι μεταστάσεις στο ήπαρ και τους λεμφαδένες δεν είναι πάντα συνδεδεμένες με κακή πρόγνωση ^{54, 61, 119, 243} ακόμη και μετά μεταμόσχευση ήπατος ²⁸⁰.



Εικόνα 46: MRI ασθενούς με βαριά υπογλυκαιμία (υπό διαζοξίδη) που απεικονίζει κακήθες ινσουλίνωμα παγκρέατος (> 6 cm) με λεμφαδενική διασπορά και μεταστάσεις ήπατος.

Ινσουλίνωμα και MEN1

Σε μικρό ποσοστό (< 10%), τα ινσουλινώματα εμφανίζονται ως μια από τις εκδηλώσεις του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN1, και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συχνά πολυεστιακά. Από τους ασθενείς με πολλαπλά ινσουλινώματα το 50% έχουν MEN1. Το 5% των ασθενών με MEN1 έχουν ινσουλινώματα, και από την άλλη πλευρά, το 21% των ασθενών με MEN1 θα αναπτύξουν ινσουλινώματα. Εάν ανευρεθούν λοιπόν πολλαπλά ινσουλινώματα σε έναν ασθενή τότε το σύνδρομο MEN1 πρέπει να διερευνηθεί με γενετικές εξετάσεις στον ασθενή και την οικογένεια του και ίσως αυτός ο έλεγχος πρέπει να επεκταθεί σε όλους τους ασθενείς με ινσουλίνωμα.

Το σύνδρομο MEN1 πρέπει να το υποψιαζόμαστε σε κάθε ασθενή με ινσουλίνωμα με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό οποιασδήποτε άλλης ενδοκρινοπάθειας και ειδικά υπερπαραθυρεοειδισμού ή με συνύπαρξη γαστρινώματος και άλλου RFT⁴, ή ανάπτυξη άλλου pNET στην πορεία της νόσου ή σε συνύπαρξη άλλου NF-pNET ή εάν υπάρχουν πολλαπλά ινσουλινώματα ή η νόσος υποτροπιάσει μετά χειρουργική εξαίρεση του ινσουλινώματος⁵⁶.

Το 10% των ασθενών με υπερινσουλινισμό έχουν σύνδρομο MEN1 και περισσότερο από 50% των ασθενών με MEN1 αναπτύσσει GEP-NETs, και το ινσουλίνωμα είναι το δεύτερο πιο συχνό GEP-NET σε ασθενείς με MEN1. Οι ασθενείς αυτοί έχουν πολλαπλά ινσουλινώματα (αδενώματα, pNETs), διάχυτα κατανεμημένοι στο πάγκρεας, μικρού μεγέθους, ένα από τα οποία είναι συνήθως κυρίαρχος όγκος και αρμόδιος για την υπερβολική παραγωγή ινσουλίνης.

Συγκριτικά με τα άλλα GEP-NETs σε MEN1, το ινσουλίνωμα αναπτύσσεται σε νεότερη ηλικία. Οι όγκοι ανευρίσκονται κυρίως στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Η μέση ηλικία στη διάγνωση είναι $34,8 \pm 16,7$ έτη και είναι σημαντικά νεότερη από αυτή του γαστρινώματος ($50,6 \pm 14,3$ έτη) και των NF-pNETs ($44,7 \pm 13,3$) στους ασθενείς με MEN1²⁸¹. Οι ασθενείς μέσης ηλικίας με ινσουλίνωμα σε MEN1 έχουν μεγάλη περίοδο εμφάνισης υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων πριν την διάγνωση του όγκου. Από μια μελέτη²⁸¹, 13 ασθενείς (24%) εντοπίστηκαν έχοντας ινσουλίνωμα πριν από την ηλικία των 20 ετών χωρίς να συμβαίνει το ίδιο με τα άλλα GEP-NETs. Δεδομένου λοιπόν ότι η ανάπτυξη GEP-NETs κατά τη διάρκεια της εφηβείας είναι αρκετά σπάνια, το ινσουλίνωμα που εντοπίζεται πριν από την ηλικία των 20 ετών, υποδηλεί έντονα την παρουσία MEN1 και πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών tests.

Ινσουλίνωμα και MEN1- Θεραπεία

Για το σποραδικό ινσουλίνωμα όπως είπαμε πιο πάνω η κυρίαρχη μέθοδος θεραπείας είναι η εκκυρήνιση. Εάν το ινσουλίνωμα είναι σε ασθενή με MEN1, τότε η στρατηγική μας αλλάζει μια και σε τέτοιες περιπτώσεις οι όγκοι είναι πολλαπλοί και υπάρχει και η πιθανότητα κάποιος από αυτούς να έχει κακήθες δυναμικό, και φυσικά η πλήρης θεραπεία είναι πολύ σπάνια. Η εκκυρήνιση **δεν** είναι η καλύτερη θεραπεία για αυτούς τους όγκους, μια και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα υποτροπής η παραμονή της υπογλυκαιμίας μετά από εκκυρήνιση²⁸².

⁴ RFTs = Rare Functional Tumors

Η βέλτιστη χειρουργική προσέγγιση για ασθενείς με MEN1 και ινσουλίνωμα - μια σπάνια συνύπαρξη σε ενήλικες ασθενείς και λίγο πιο συχνή σε παιδιά^{216, 283, 284} - είναι αμφιλεγόμενη λόγω των υψηλότερων πιθανοτήτων οι βλάβες να είναι πολλαπλές και κακοήθεις και θα πρέπει να αποφασιστεί μέσα από ογκολογικά συμβούλια^{285, 286} (π.χ. το [Κέντρο Αριστείας του ΓΝΑ Λαϊκό](#)). Μια υφολική 85% παγκρεατεκτομή με διατομή του παρεγχύματος στο ύψος της πυλαίας φλεβός με συνοδό εκπυρήνιση των αδενωμάτων της κεφαλής του παγκρέατος (μέχρι και 0,5 cm), είναι μια πολύ καλή επιλογή προκειμένου να θεραπευτεί η υπερινσουλιναίμία και να αποφευχθεί η κακοήθης εξέλιξη της νόσου^{54, 186, 286-288}. Η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής στο 65% των περιπτώσεων της βιβλιογραφίας²⁸⁶ μετά από εντοπισμό των ινσουλινωμάτων, που μπορεί να χρειαστεί και SASI test που αναδεικνύει και την κατανομή τους εντός του παγκρέατος^{289, 290}, ή εναλλακτικά, σε αδυναμία να έχουμε αυτή την εξέταση, θα μπορούσαμε να διαχειριστούμε αυτούς τους ασθενείς με υφολική περιφερική παγκρεατεκτομή (εκτομή και του ισθμού του παγκρέατος) και εκπυρήνιση των όγκων της κεφαλής του παγκρέατος και της αγκιστροειδούς αποφύσεως μετά από διεγχειρητική ψηλάφηση και ΙΟΥΣ^{186, 282, 290} (Εικ. 47).

Από διάφορες μελέτες, φαίνεται καθαρά ότι η εκπυρήνιση σε αυτούς τους ασθενείς (MEN1) δίνει μικρότερη πιθανότητα ίασης και μεγαλύτερο κίνδυνο επανεπέμβασης λόγω επιμονής ή υποτροπής της υπογλυκαιμίας ή ακόμα και από την πρόοδο των άλλων NF-pNETs που συνοδεύουν το ινσουλίνωμα σε αυτούς τους ασθενείς συγκριτικά με τις τυπικές παγκρεατεκτομές και ιδία την περιφερική παγκρεατεκτομή^{54, 286}. Στους ασθενείς λοιπόν αυτούς προτιμούμε μια τυπική εκτομή ως επέμβαση εκλογής από μια λιγότερο ριζική χειρουργική επέμβαση για να επιτύχουμε υψηλά ποσοστά ίασης^{54, 286, 291}.

Οι πολλαπλοί λοιπόν αυτοί όγκοι είναι καλύτερα να θεραπεύονται με μερική παγκρεατεκτομή. Εντούτοις, σε περιπτώσεις με σημαντική συμμετοχή της κεφαλής του παγκρέατος, η Whipple είναι η επέμβαση εκλογής²⁸². Η παγκρεατεκτομή για ινσουλίνωμα σε ασθενείς με MEN1 έχει πολύ υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της νόσου συγκριτικά με αυτές για το σποραδικό ινσουλίνωμα^{186, 282, 288, 292, 293}.

Το ινσουλίνωμα σε ασθενείς με MEN1 λοιπόν θεωρείται χειρουργικά ίαση νόσος με κύρια σημεία την πρώιμη εκτομή του ινσουλινώματος και των άλλων pNETs που έχουμε σε αυτούς τους ασθενείς και έτσι πρόληψη των μεταστάσεων²⁹⁴.

Η επιβεβαίωση της πλήρους αφαίρεσης όγκων είναι ύψιστης σημασίας. Ο διεγχειρητικός προσδιορισμός των επιπέδων γλυκόζης και ινсуλίνης στον ορό για την αξιολόγηση της υπολειπόμενης παρουσίας όγκου είναι μια βοήθεια αλλά η ακρίβειά των είναι χαμηλή²⁸².

	<i>Enucleation/minimal pancreatic resection</i> 41 pts	<i>DPR ± enucleation</i> 97 pts
Persistence/recurrence hypoglycemia/hyperinsulinemia	16/41 (39%)	8/97 (8%)
Pancreatic fistula/pancreatitis*	3/15 (20%)	4/27 (15%)
Diabetes*	1/38 (3%)	22/88 (25%)
Progression of PNETs*	10/19 (53%)	4/37 (11%)

*The percentages are derived taking into account the articles that refer to such data.

PNETs, Pancreatic neuroendocrine tumors.

Εικόνα 47: Αποτελέσματα και επιπλοκές των διαφορετικών παγκρεατικών χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς με MEN1 και ινσουλίνωμα από μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας²⁸⁶.

Πρόγνωση και Υποτροπή ινσουλινώματος

Περίπου το 90-95% είναι καλοήγη και φυσικά αναμένεται, μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση μακρά επιβίωση χωρίς συμπτώματα (95-100%)⁵⁵ (Εικ. 48). Η υποτροπή είναι περίπου 3-5,4% σε μεγάλες σειρές για μακρύ χρονικό διάστημα (4-18,5 έτη)^{45, 46}. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν μεταστάσεις μετά από χειρουργική θεραπεία “καλοήθους ινσουλινώματος” μέχρι και πολλά έτη μετεγχειρητικά^{22, 47}. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη η μικρή αυτή πιθανότητα υποτροπής, είναι πιο πιθανή σε όγκους grade G2⁴⁵. Τα μη σποραδικά ινσουλινώματα, αυτά δηλαδή σε ασθενείς με MEN1, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να είναι κακοήγη και πολυεστιακά και έτσι είναι πιο πιθανό να αντιμετωπιστούν με τμηματική παγκρεατεκτομή. Αν και η επιθετική χειρουργική θεραπεία είναι η θεραπεία επιλογής του καλοήθους ινσουλινώματος, η 10-ετής επιβίωση των ασθενών με το κακοήδες ινσουλίνωμα είναι μόνο 29%²².

Οι ενδείξεις για χημειοθεραπεία σε περιπτώσεις υποτροπής είναι η πρόοδος της νόσου κατά 25% σε μια περίοδο 12 μηνών ή συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες μεθόδους θεραπείας. Σήμερα οι χημειοθεραπείες στα κακοήγη ινσουλινώματα βασίζονται στο σχήμα capecitabine και temozolomide, όμως το παλιότερο σχήμα που βασιζότανε στην streptozotocin σε συνδυασμό με doxorubicin ή 5-fluorouracil εξακολουθεί να χρησιμοποιείται²⁹⁵. Η Streptozotocin μόνη της μπορεί να μας δώσει μερική ανταπόκριση στο 50% των ασθενών και πλήρη στο 20%. Η μέση επιβίωση είναι περίπου 16 μήνες και εάν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τα άλλα φάρμακα μπορεί να αυξηθεί στους 26 μήνες^{45, 272} (βλέπε Γενικό Μέρος).

Σύγχυση δημιουργεί το γεγονός ότι οι κακοήθεις και καλοήθεις όγκοι είναι δύσκολο να διακριθούν ιστολογικά, και συχνά, η διάγνωση του κακοήθους ινσουλινώματος γίνεται μόνο όταν εμφανισθούν μεταστάσεις²⁹⁶. Η βέλτιστη εκτίμηση της επίπτωσης των κακοήθων ινσουλινωμάτων είναι πιθανώς 4/10⁶/έτος²², το οποίο είναι υψηλότερο από ότι έχει αναφερθεί στο παρελθόν. Τα ινσουλινώματα έχουν χαμηλότερο ποσοστό κακοήθειας²⁹⁷ από ό, τι άλλα pNETs, όπως τα γαστρινώματα²⁹⁸, ή τα γλυκαγονώματα²⁹⁹. Είναι πολύ δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων ινσουλινωμάτων, αφού τα κακοήγη pNETs δείχνουν γενικά ήπια πυρηνική και κυτταροπλασματική ατυπία.

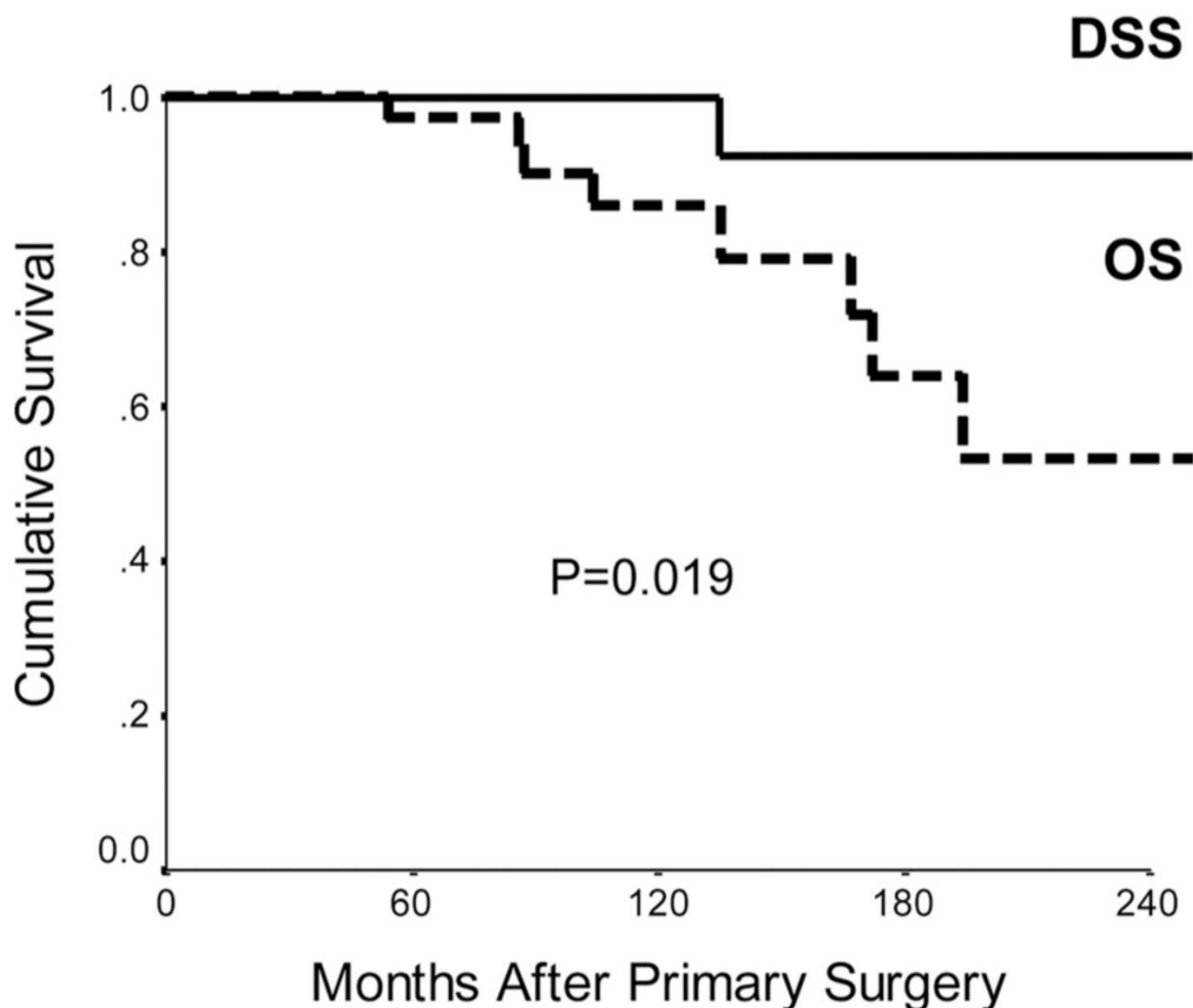
Οι περισσότεροι ασθενείς με κακοήγη ινσουλινώματα έχουν λεμφαδένες ή μεταστάσεις ήπατος^{300, 301}, και μόνο σπάνια άλλες μεταστάσεις όπως οστικές³⁰². Οι Service et al.²² παρακολούθησαν 196 ασθενείς με ινσουλίνωμα για μια μέση περίοδο 20 ετών. Υποτροπές σημειώθηκαν από τα 4 έως 18,5 χρόνια μετά την αρχική χειρουργική εξαίρεση του ινσουλινώματος. Η αθροιστική συχνότητα της υποτροπής ήταν 6% στα 10 χρόνια και 8% στα 20 χρόνια μετά την αρχική χειρουργική εκτομή. Παρά τις διάφορες θεραπείες σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν χρησιμοποιηθεί με κάποια βραχυπρόθεσμα οφέλη, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, της χημειοθεραπείας, του εμβολισμού, της καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RFA), και την χρήση αναλόγων σωματοστατίνης, η πρόγνυσή τους είναι σχετικά χαμηλή, με διάμεση διάρκεια επιβίωσης περίπου 2 χρόνια^{27, 119, 301}. Δεν υπήρχαν διακριτικά μορφολογικά χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών όγκων του παγκρέατος που να προβλέπουν μεταγενέστερη μετάσταση ή μετάσταση στους λεμφαδένες. Όλοι οι ασθενείς είχαν το χαρακτηριστικό εύρημα της αύξησης της ινσουλίνης και προϊνσουλίνης κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αλλά δεν μπορούσε να διακριθεί η επιθετικότητα των όγκων και να ταξινομηθούν οι επιθετικοί όγκοι και οι λιγότερο επιθετικές ομάδες, ούτε θα μπορούσαν να διακριθούν από τις πιο συχνές περιπτώσεις καλοήθων ινσουλινωμάτων. Έτσι λοιπόν ακόμη και αν ο πρωταρχικός

όγκος είναι μικρός και ιστολογικά καλοήθης, τα ινσουλινώματα θα πρέπει να θεωρούνται ως δυνητικά κακοήθεις όγκοι.

Είναι σαφές ότι όταν λαμβάνονται υπόψη όλοι οι ασθενείς με κακοήθες ινσουλινώμα, η αρχική χειρουργική επέμβαση για την εκτομή του όγκου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στη θεραπεία τους. Μετά από αυτό, η βιολογική συμπεριφορά του όγκου είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας για μακρόχρονη επιβίωση. Όλες οι άλλες μέθοδοι θεραπείας έχουν, ως εκ τούτου, παρηγορητική και συνήθως βραχυπρόθεσμη αξία.

Είναι σημαντικό ότι θα πρέπει να αναζητήσουμε άλλους τρόπους για να προβλέψουμε το μεταστατικό δυναμικό του ινσουλινώματος δεδομένου ότι δεν είναι δυνατό να στηριχτούμε μόνο στην ιστοπαθολογία μόνο. Οι Jonkers et al.²⁹⁶ διερεύνησαν 62 περιπτώσεις σποραδικών ινσουλινωμάτων (44 καλοήθεις όγκοι και 18 με μεταστάσεις) για την ανίχνευση αξιόπιστων δεικτών της μεταστατικής νόσου, μέσω της συγκριτικής υβριδοποίησης γονιδιώματος (CGH). Η CGH ανάλυση αποκάλυψε ότι η συνολικός αριθμός εκτροπών ανά όγκο διαφέρει σημαντικά μεταξύ των καλοήθων και κακοήθων ινσουλινωμάτων (4,2 έναντι 14,1, $P < 0,0001$). Μέγεθος του όγκου ≥ 2 cm, Ki67 $> 2\%$ και διάφοροι μοριακοί παράγοντες όπως οι απώλειες του 6q χρωμοσώματος και κέρδη στα 12q, 14q, και 17pq χρωμοσώματα, η χρωμοσωμιακή αστάθεια συνδέονται στενά με μεταστατική νόσο, που έχει ελαττωμένη επιβίωση. Από τους ασθενείς με MNH $< 10\%$ έχουν διάμεση επιβίωση < 2 έτη.

Αντίθετα, η πρόγνωση ενός καλοήθους ινσουλινώματος εξαρτάται από την χειρουργική θεραπεία και μετά R0 εκτομή οδηγεί σε ίαση σχεδόν σε όλους του ασθενείς (93%), με ποσοστό υποτροπής 7,2%⁵⁴. Πρακτικά οι ασθενείς απολαμβάνουν προσδόκιμο ζωής όσο και ο υγιής πληθυσμός.



Predictors of Disease-Free Survival in 61 Patients With Resected Insulinomas

Variable	Univariate Analysis (Log-Rank Test) (<i>P</i>)	Multivariate Analysis		
		(Cox-Proportional Hazard Regression) (<i>P</i>)	Risk Ratio	95% CI (Confidence Interval)
Lymphovascular invasion	<0.001	0.002	58.324	4.212–807.582
Lymph node metastases	<0.001	0.095	11.424	0.654–199.653
MEN-1	0.035	0.205	0.125	0.005–3.119

MEN-1 indicates multiple neuroendocrine neoplasia type 1.

Εικόνα 48: Συνολική επιβίωση (OS) και επιβίωση ειδική της νόσου (DSS) μετά από χειρουργική εκτομή για ινσουλινώματα και οι προγνωστικοί παράγοντες. Από ⁵⁵.

Παρακολούθηση

Περιοδική και τακτική παρακολούθηση των ασθενών μετά από την χειρουργική επέμβαση (3, 6, και 12 μήνες και στη συνέχεια ετησίως) είναι απαραίτητη, ειδικά για ασθενείς με κακοήγη ινσουλινώματα και για ινσουλινώματα σε ασθενείς με MEN1 λόγω υψηλότερου ποσοστού υποτροπής^{22, 54, 56, 191}. Ύφεση της νόσου ορίζεται ως ένα 6-μηνών διάστημα χωρίς συμπτώματα μετά την αρχική εξαίρεση του ινσουλινώματος, και φυσικά εάν δεν εμφανιστεί υποτροπή μέσα σε 20 έτη, τότε η υποτροπή είναι εξαιρετικά απίθανη^{22, 54, 277-279}.

Μετά από αρκετά χρόνια οι περισσότεροι ασθενείς σταματούν την παρακολούθηση εάν όλα είναι καλά, και χρειάζεται να τους δούμε μόνο εάν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν. Αν οι ασθενείς είχαν MEN1 οι πολλαπλά ινσουλινώματα τότε πρέπει να τους βλέπουμε ετησίως και επίσης αν παρουσιάσουν υποτροπή των συμπτωμάτων τους. Το ιστορικό των συμπτωμάτων και ειδικά τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας νηστείας είναι σημαντικά και πρέπει κατά την εξέταση να γίνεται μέτρηση γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, C-πεπτιδίου και προϊνσουλίνης, τους υπολοίπους βιοδείκτες, CT/MRI, και OctreoScan/PET¹⁸⁷.

Σύνοψη της χειρουργικής θεραπείας του Ινσουλινώματος.

Σε αντίθεση με τα γαστρινώματα και κάποια RFTs⁵ (σωματοστατινώματα, GRHomas), τα ινσουλινώματα είναι συχνά μονήρη και είναι καλοήγη (> 90%) και εντοπίζονται παρόμοια με μερικά άλλα RFTs (π.χ. γλυκαγονώματα, > 90% VIPωμάτων) σχεδόν εξ ολοκλήρου μέσα στο πάγκρεας⁵⁶. Αυτή η ενδοπαγκρεατική εντόπιση διευκολύνει τον εντοπισμό με EUS, το οποίο έχει την μεγαλύτερη ευαισθησία/ειδικότητα από άλλες μεθόδους προεγχειρητικού εντοπισμού των pNETs, όσον αφορά το πάγκρεας παρά τις εξωπαγκρεατικές θέσεις. Εντούτοις, όταν τα ινσουλινώματα είναι μικρά (< 1 cm), που δεν είναι σπάνιο, ο προεγχειρητικός εντοπισμός και η ανίχνευση τους στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να είναι δυσχερής. Επιπλέον, τα ινσουλινώματα έχουν ένα χαμηλότερο ποσοστό ανίχνευσης με SRS λόγω των χαμηλότερων πυκνοτήτων των υποδοχέων σωματοστατίνης και επομένως συχνά (> 50%) δεν ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια των μελετών SRS προεγχειρητικά⁵⁶. Τα ινσουλινώματα διαφέρουν επίσης από τα άλλα pNETs δεδομένου ότι είναι κακοήγη σε < 10% των περιπτώσεων και επομένως έχουν μια πολύ υψηλή πιθανότητα της θεραπείας (> 90 %)⁵⁶.

Για το σποραδικό ινσουλίνωμα, η τυποποιημένη ερευνητική λαπαροτομία πρέπει να περιλάβει την διερεύνηση του παγκρέατος με ψηλάφηση και με IIOUS. Η ερευνητική λαπαροτομία για ινσουλίνωμα μπορεί να απαιτήσει, πρόσθετα, την λήψη αίματος για διεγχειρητική μέτρηση ινσουλίνης και φυσικά ταχείες βιοψίες⁵⁶. Όταν ο όγκος ανευρίσκεται σε απόσταση > 3 mm από τον παγκρεατικό πόρο, η εκπυρήνιση προτιμάται από την τμηματική παγκρεατεκτομή, διαφορετικά, μια μερική/τμηματική παγκρεατεκτομή (περιφερική ή και Whipple) είναι απαραίτητη και δεν απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός στο καλόηθες ινσουλίνωμα⁵⁶. Έτσι η εκπυρήνιση και η περιφερική παγκρεατεκτομή με ή χωρίς διατήρηση του σπληνός για ινσουλίνωμα του περιφερικού παγκρέατος³⁰³ είναι πρόσθετες επεμβάσεις λόγω της μικρής πιθανότητας ένας όγκος που κατά την διάγνωση δεν έχει μεταστάσεις, να είναι κακοήγης¹⁶¹. Πρέπει να προσέχουμε μην διανοιχτεί η κάψα του όγκου για την αποφυγή της υποτροπής του όγκου. Εάν το ινσουλίνωμα έχει εντοπισθεί προεγχειρητικά τότε οι

⁵ RFTs = Rare Functional Tumors.

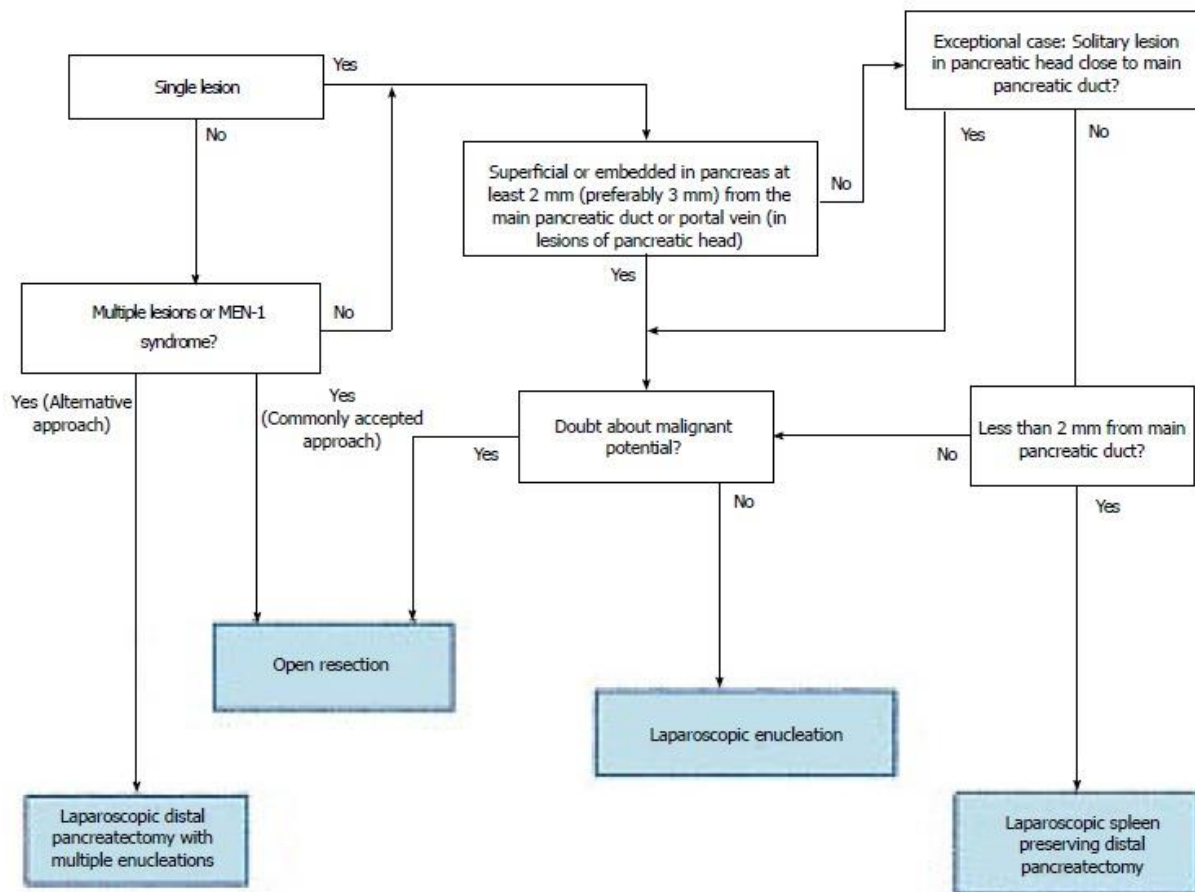
επεμβάσεις αυτές μπορεί να γίνουν και λαπαροσκοπικά εκτός ίσως από την Whipple αν και για αυτή υπάρχουν αναφορές³⁰⁴⁻³⁰⁷. Όταν όμως δεν εντοπίζεται προεγχειρητικά, η ανοικτή ερευνητική λαπαροτομία είναι υποδειγμένη. Στις σπάνιες περιπτώσεις με υποψία κακοήθους ινσουλινώματος, ή σε περίπτωση υποτροπής, η ριζική χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη, μια και πρέπει να εκτάμουμε τον όγκο και τις πιθανές μεταστάσεις. Όπως έχουμε αναφέρει σε περίπτωση μη ανευρέσεως του ινσουλινώματος, η τυφλή περιφερική παγκρεατεκτομή δεν ενδείκνυται⁵⁶ και πρέπει ο ασθενής να μεταφερθεί σε ειδικό κέντρο. Σε αντίθεση με τα άλλα pNETs, η λαπαροσκοπική προσέγγιση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στους ασθενείς με ινσουλινώματα, στους οποίους ο όγκος μπορεί να εντοπιστεί προεγχειρητικά⁵⁶. Σε σύγκριση με τις ανοικτές επεμβάσεις, η λαπαροσκόπηση έχει βρεθεί να είναι μια πολύ καλή επιλογή (ισοδύναμη), με μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο, συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο, καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα και βραχύτερη περίοδο μετεγχειρητικής αποκατάστασης³⁰³. Μια μεγάλη μελέτη από την Ισπανία έδειξε ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε καλοήγη και κακοήγη ινσουλινώματα²²².

Πρέπει να αποφεύγουμε αν είναι δυνατόν την ολική παγκρεατεκτομή λόγω νοσηρότητας και μεγαλύτερης θνητότητας. Σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων ή σε κακόηθες ινσουλίνωμα πρέπει η επέμβαση μας να είναι επιθετική και να εκτέμνουμε όλη την μάζα του όγκου αν είναι δυνατόν.

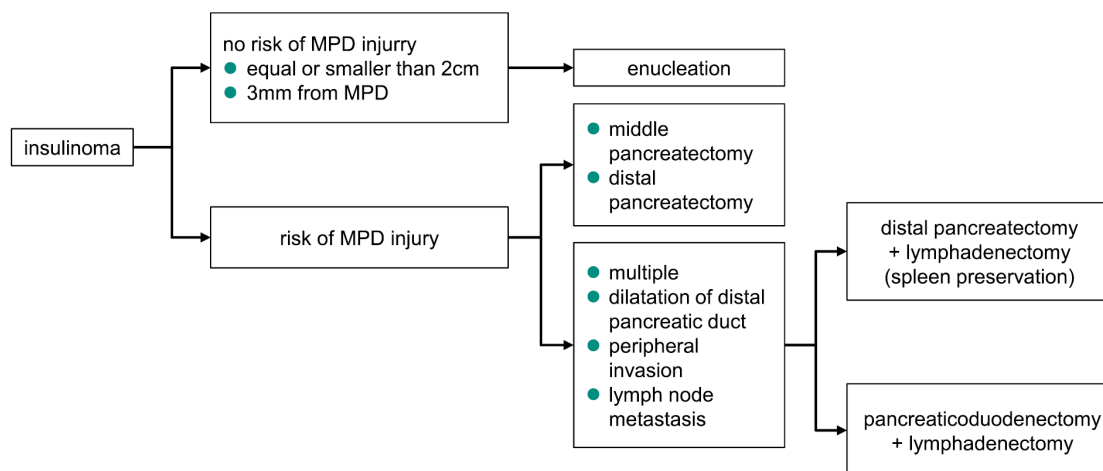
Επί συνδρόμου MEN1, στο οποίο πολλαπλοί όγκοι είναι συχνά παρόντες, διάχυτοι στο σύνολο του παγκρέατος και είναι μικρού μεγέθους, ο στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι να ελεγχθεί η ακατάλληλη έκκριση ινσουλίνης με τη εκτομή όλων των ινσουλινωμάτων (αδενωμάτων, pNETs). Ο προεγχειρητικός εντοπισμός του ινσουλινώματος/ινσουλινωμάτων είναι υποχρεωτικός, επειδή αυτοί οι ασθενείς έχουν συχνά και άλλα pNETs που είναι συνήθως μη λειτουργικά⁵⁶. Σε αυτούς τους ασθενείς, η μελέτη με SASI test προεγχειρητικά και οι διεγχειρητικές μετρήσεις ινσουλίνης, μπορεί να γίνουν απαραίτητες⁵⁶. Έτσι σε αυτούς τους ασθενείς η μόνιμη θεραπεία με χειρουργική επέμβαση είναι σπάνια. Η υφολική παγκρεατεκτομή με συνοδό εκπυρήνιση των όγκων από την κεφαλή του παγκρέατος και την αγκιστροειδή απόφυση είναι η πρόποσα επέμβαση. Η διεγχειρητική μέτρηση της ινσουλίνης μπορεί να μας εξασφαλίσει την βεβαιότητα της πλήρους αφαίρεσης του όγκου. Αυτό μπορεί να είναι σημαντικό, ιδιαίτερα σε ασθενείς με MEN1 που έχουν πολλαπλά ινσουλινώματα³⁰⁸.

Αλγόριθμοι προσέγγισης του ινσουλινώματος και της χειρουργικής θεραπείας αυτού αναφέρονται οι πιο κάτω (Εικ. 49, 50). Είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο να βρούμε μεταστάσεις σε ένα μονήρες ινσουλίνωμα κατά την διάγνωση του. Ασθενείς που ανταποκρίνονται στις διαζοξίδη πρέπει να συνεχίσουν να παίρνουν το φάρμακο και κατά την διάρκεια των περισσότερων επεμβατικών απεικονιστικών εξετάσεων. Έκτοπα ινσουλινώματα μπορούν να βρεθούν στον σύνδεσμο του Treitz, το δωδεκαδάκτυλο, αλλά και αλλαχού^{109, 111-113}.

Ακόμα και όταν βρεθούν μεταστάσεις, η χειρουργική εκτομή συχνά είναι εφικτή ως πρώτη γραμμή θεραπείας με συνδυασμό ηπατεκτομής, παγκρεατεκτομής και RFA ή MWA. Πρέπει να αποφεύγετε απολίνωση της ηπατικής αρτηρίας, μια και θα χρειαστεί περαιτέρω για άλλες θεραπείες (TACE, PRRT, κλπ.).



Εικόνα 49: Ένας ενδεικτικός αλγόριθμος που μπορεί να μας βοηθήσει στην επιλογή του τρόπου και του είδους της χειρουργικής θεραπείας είναι αυτός της εικόνας. Από ³⁰⁹.



Εικόνα 50: Ένας ενδεικτικός αλγόριθμος που μπορεί να μας βοηθήσει στην επιλογή του είδους της χειρουργικής θεραπείας είναι αυτός της εικόνας, σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τους GEP-NETs όγκους στην Ιαπωνία. Από ³⁰⁸.

Συμπεράσματα

Συνοπτικά, το ινσουλίνωμα είναι ένα σπάνιο pNET, και παρουσιάζεται συνήθως τη 5^η δεκαετία της ζωής. Η ίαση επιτυγχάνεται μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση (R0), όμως προαπαιτείται να γίνει προεγχειρητικά ο εντοπισμός του με κάθε διαθέσιμο μέσο όπως προαναφέραμε αλλά κυρίως με AT και MRI. Η διεγχειρητική ψηλάφηση και το IIOUS είναι οι πιο αξιόπιστες τεχνικές που έχουμε μέχρι σήμερα. Η χειρουργική θεραπεία συνήθως είναι η εκπυρήνιση ή άλλες τεχνικές pancreas preserving για την αποφυγή ανάπτυξης μονίμου ΣΔ. Παρά την ανάπτυξη λαπαροσκοπικής χειρουργικής τα πρόσφατα χρόνια, η ανοικτή προσέγγιση είναι η πιο δημοφιλής χειρουργική μέθοδος. Διαφορετικοί τύποι επεμβάσεων εφαρμόζονται σε περιπτώσεις κακοήθειας, πολλαπλών ινσουλινωμάτων, μεγάλων ινσουλινωμάτων, και επίσης για όγκους πολύ κοντά στο ΠΠ ή/και άλλες ζωτικές δομές. Το παγκρεατικό συρίγγιο είναι η πιο συνηθισμένη χειρουργική επιπλοκή τόσο σε ανοιχτές όσο και σε λαπαροσκοπικές προσεγγίσεις. Το ινσουλίνωμα μας δίνει χαμηλό ποσοστό μεταστάσεων που αφορούν κυρίως το ήπαρ και τους λεμφαδένες. Παρά το υψηλό ποσοστό ίασης, εξακολουθεί να υφίσταται υποτροπή και θνησιμότητα. Αναμένεται όμως φυσιολογική διάρκεια ζωής για τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν με καλόηθες ινσουλίνωμα αλλά όχι και για αυτούς με κακόηθες.

Άλλες αιτίες υπερινσουλινισμού

Μεταξύ των ενηλίκων με υπερινσουλινισμό και κάποια νόσο των νησιδίων, οι ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ινσουλίνωμα είναι υπεύθυνο για την νόσο στο 86% των περιπτώσεων, η αδενωμάτωση στο 5-15%, η νησιδιοβλάστωση στο 4%, και η υπερπλασία στο 1% ⁴⁹.

Αδενωμάτωση

Η αδενωμάτωση αποτελείται από πολλαπλά μακροαδενώματα ή μικροαδενώματα και εμφανίζεται ειδικά σε ασθενείς με MEN1 ⁴⁹ και ήδη έχουμε αναφερθεί στην προσέγγιση του ινσουλινώματος σε MEN1 πιο πάνω.

Σύνδρομο Νησιδιοβλάστωσης (Nesidioblastosis) (NIPHS, The noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome)

Μια δεύτερη διάχυτη βλάβη είναι η νησιδιοβλάστωση. Αυτή η διάχυτη υπερπλασία των νησιδιακών κυττάρων, που αποτελείται από τον υπερβολικό και διάχυτο πολλαπλασιασμό των β κυττάρων στα νησίδια, είναι παθολογία που φαινόταν να υπάρχει σχεδόν αποκλειστικά στα νήπια και τα παιδιά, φαίνεται όμως ότι έχει αναγνωριστεί στο 5% των ενηλίκων και των εφήβων με υπερινσουλινισμό ^{49, 164, 310} και πρόσφατα σε ασθενείς μετά από γαστρική παράκαμψη για νοσηρά παχυσαρκία ^{164, 311}.

Η διαφοροποίηση της νησιδιοβλάστωσης από το ινσουλίνωμα είναι συχνά δύσκολη αλλά τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νησιδιοβλάστωσης περιλαμβάνουν την μεταγευματική υπογλυκαιμία και ένα αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας νηστείας 72 ωρών. Αυτοί οι ασθενείς με το σύνδρομο της noninsulinoma παγκρεατογενούς (υπερινσουλιναιμικής) υπογλυκαιμίας (NIPHS) ή όπως παλιότερα ονομαζόταν νησιδιοβλάστωση έχουν κυρίως μεταγευματική υπογλυκαιμία με ευρήματα νησιδιοβλάστωσης με υπερτροφία των νησιδίων του παγκρέατος, ευρήματα διαφορετικά από τους ασθενείς με ινσουλινώματα ^{310, 312}.

Τα ινσουλινώματα είναι σπάνια στην νηπιακή ηλικία ³¹³ και η κύρια αιτία υπερινσουλινισμού είναι στην νεαρή ηλικία η νησιδιοβλάστωση ^{49, 75, 314}, μια υπερπλασία των νησιδιακών κυττάρων όπου δεν υπάρχει τίποτα εμφανώς παθολογικό μια και φαίνεται ότι η νησιδιοβλάστωση είναι μια φυσιολογική φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και φαίνεται ότι υπάρχει διαταραχή στη σύνθεση, αποθήκευση και απελευθέρωση της ινσουλίνης (Εικ. 51). Το πρόβλημα είναι σοβαρό, επειδή η παρατεταμένη υπογλυκαιμία οδηγεί στη διανοητική καθυστέρηση σε πολλά από αυτά τα παιδιά.

Λόγω των διαφορών στη χειρουργική θεραπεία, το ινσουλινώμα πρέπει να διακρίνεται από την νησιδιοβλάστωση, μια συγγενής διαμαρτία θα λέγαμε περισσότερο (dysmaturation ή malregulation) των νησιδίων, που παρουσιάζεται κυρίως σε βρέφη και προκαλεί υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία. Η ηλικία κατά τη στιγμή της παρουσίασης είναι η πιο σημαντική διάκριση από το ινσουλινώμα, μια και η νησιδιοβλάστωση παρουσιάζεται πιο συχνά σε βρέφη ηλικίας κάτω των 18 μηνών.

Περίπου το ήμισυ των βρεφών με νησιδιοβλάστωση απαιτούν υφολική παγκρεατεκτομή (spleen preserving), στην οποία αφαιρείται το 95% του παγκρέατος, επειδή αυτή η διαταραχή επηρεάζει διάχυτα ολόκληρο το πάγκρεας ^{315, 316}. Η σχεδόν ολική (95-98%) παγκρεατεκτομή προσφέρει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα στην διάχυτη μορφή της νόσου, εκτιμώντας ότι οι εστιακές μορφές μπορεί να θεραπευθούν με μερική παγκρεατεκτομή ^{313, 317}, με την οκτρεοτίδη να προσφέρει σημαντική βοήθεια στην προεγχειρητική θεραπεία και σε αυτά τα παιδιά που δεν έγιναν ευγλυκαιμικά μετά από την επέμβαση. Η υπολειμματική νόσος λοιπόν μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με ανάλογα σωματοστατίνης που ελέγχουν αποτελεσματικά την έκκριση ινσουλίνης ⁷⁶.

Η ενδογενής παγκρεατογενής υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των ενηλίκων (non-insulinoma) είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπογλυκαιμία, ενδογενή υπερινσουλιναιμία, και **δεν** προκαλείται από ινσουλινώμα. Η νόσος μπορεί να είναι εστιακή ή διάχυτη ^{318, 319} και είναι πολύ πιο σπάνια από το ινσουλινώμα. Η νησιδιοβλάστωση των ενηλίκων έχει αναφερθεί στο παρελθόν και περιγράφηκε και πρόσφατα σε μια σειρά από ενήλικες ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης για νοσογόνο παχυσαρκία που όμως σήμερα θεωρείται ξεχωριστή νόσος ¹⁶⁴. Ωστόσο, η νόσος σε ενήλικες είναι εξαιρετικά σπάνια ³²⁰. Σε μια μελέτη με περισσότερες από 300 περιπτώσεις υπερινσουλιναιμικής υπογλυκαιμίας στη Mayo Clinic, από το 1927, μόνο 5 ενήλικες ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη νησιδιοβλάστωση ³²¹. Όμως και άλλα περιστατικά συνεχώς ανακοινώνονται όπως για παράδειγμα, κατά την περίοδο από το 1996-2004, 20 ασθενείς με NIPHS (16 αρένες και 4 θήλεις) και 118 ασθενείς με ινσουλινώμα (51 αρένες, 67 θήλεις) χειρουργικά επιβεβαιώθηκαν στη Mayo Clinic ^{389, 391} αλλά και από άλλα κέντρα ^{310, 312, 322-345}.

Αν και τα υποκείμενα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του NIPHS και της υπογλυκαιμίας μετά τη γαστρική παράκαμψη είναι παρόμοια στις περισσότερες περιπτώσεις, υπογλυκαιμία μετά τη γαστρική παράκαμψη θεωρείται ξεχωριστή κλινική οντότητα, και θα αναφερθούμε πιο κάτω.

Κλινική εικόνα

Το κυρίαρχο κλινικό σύνδρομο του NIPHS χαρακτηρίζεται από μεταγευματική υπογλυκαιμία. Σε μια σειρά από 18 ασθενείς (70% αρρένες), τα συμπτώματα παρουσιάστηκαν δύο έως τέσσερις ώρες μετά τα γεύματα, και σπάνια μετά από νηστεία ^{310, 312, 346}. Όλοι οι ασθενείς είχαν νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, και περισσότεροι έχαναν τις αισθήσεις τους ή είχαν γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις. Το 40% των ασθενών είχαν ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στην άνω κοιλία (όχι γαστρική παράκαμψη) ³²². Ωστόσο, και υπογλυκαιμία νηστείας έχει επίσης αναφερθεί ³⁴⁷. Αντίθετα, οι περισσότεροι ασθενείς

με ινσουλινώματα έχουν υπογλυκαιμία νηστείας. Αν και μπορεί περιστασιακά να έχουν επίσης μεταγευματικά συμπτώματα, η εμφάνιση των συμπτωμάτων αποκλειστικά μετά τα γεύματα είναι σπάνια (5% των ασθενών).

Βιοχημικές εξετάσεις

Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων υπογλυκαιμίας, οι ασθενείς με NIPHS έχουν βιοχημικές εξετάσεις που είναι παρόμοιες με εκείνες του ινσουλινώματος, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων συγκεντρώσεων ινсуλίνης, C-πεπτιδίου και προΐνσουλίνης στο πλάσμα, της χαμηλής συγκέντρωσης πλάσματος β-υδροξυβουτυρικού και αρνητικές τιμές για σουλφονουλourίες/μεγλιτινίδη (Εικ. 52).

Όμως, οι βιοχημικές δοκιμασίες (γλυκόζης, ινсуλίνης, και C-πεπτιδίου στο αίμα), δεν μπορούν αξιόπιστα να διακρίνουν το ινсуλίνωμα από την υπερινσουλιναμική υπογλυκαιμία που προκαλείται από την νησιδιοβλάστωση, και ένα ινсуλίνωμα μπορεί να είναι παρών σε έναν ασθενή που έχει στοιχεία υπερπλασίας των νησιδιακών κυττάρων⁷⁶. Ως εκ τούτου, η διάγνωση της νησιδιοβλάστωσης στον ενήλικο, μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη και δεν θα πρέπει να αποκλείει προσπάθειες για τον εντοπισμό ινсуλινώματος. Πρόσφατα μια μελέτη από την Mayo Clinic ανέδειξε ότι η νησιδιοβλάστωση των ενηλίκων μπορεί να διακριθεί από το ινсуλίνωμα βάσει του SASI test (εδώ αποκαλείται SACST (selective arterial calcium stimulation)³³⁴. Έτσι η ενδογενής υπερινσουλιναμική υπογλυκαιμία με αρνητικές απεικονιστικές εξετάσεις για ινсуλίνωμα και το σύνδρομο NIPHS (non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemic syndrome) που είναι απότοκο της νησιδιοβλάστωσης μπορεί να διακριθούν το ένα από το άλλο³³⁴.

Παθολογική Ανατομική

Βιοψίες παγκρέατος από τέτοιους ασθενείς παρουσιάζουν υπερτροφία των β κυττάρων ως κυρίαρχο χαρακτηριστικό, νησίδια με μεγάλους και υπερχρωματικούς πυρήνες, και πολλά νησίδια γύρω από μικρούς πόρους του παγκρέατος^{165, 310, 312} (Εικ. 53). Τα ιστολογικά αυτά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της νησιδιοβλάστωσης, ένας όρος που αναφέρεται σε νέο-σχηματισμό των νησιδίων του Langerhans από το επιθήλιο των παγκρεατικών πόρων³⁴⁸. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε νεογνά και βρέφη με επίμονη υπερινσουλιναμική υπογλυκαιμία (νησιδιοβλάστωση) και έχουν περιγραφεί επίσης στον non-tumor παγκρεατικό ιστό των ασθενών με ινсуλινώματα, σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με ινсуλίνη ή σουλφονουλourίες, και σε ασθενείς με pNETs όπως γαστρινώματα ή και σε σύνδρομο MEN1.

Αυτά τα παθολογοανατομικά ευρήματα κατά πάσα πιθανότητα συσχετίζονται με τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου της υπερινσουλιναμικής υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό υπογλυκαιμίας (σε νεκροτομική σειρά)³⁴⁹. Μερικοί έχουν προτείνει ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της νησιδιοβλάστωσης, μπορεί να είναι μια παραλλαγή του φυσιολογικού και τίποτα άλλο^{320, 349}. Ωστόσο, όπως ανάλογα έχουμε και τα μη λειτουργικά ινсуλινώματα, έτσι και εδώ μπορεί να έχουμε **μη** λειτουργική νησιδιοβλάστωση σε φυσιολογικά άτομα.

Σε μια μελέτη με την νησιδιοβλάστωση με 36 περπτώσεις (27 μετά γαστρική παράκαμψη), ανευρέθηκαν αυξημένη έκφραση insulin-like growth factor 2, insulin-like growth factor 1 receptor alpha, και transforming growth factor receptor beta 3 στα νησίδια ασθενών, σε σχέση με ομάδα control που είχαν καλοήθεις όγκους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος³⁴⁶. Τα ευρήματα αυτά

υποδηλώνουν έναν ρόλο για τους αυξητικούς παράγοντες στην παθογένεση της νησιδιοβλάστωσης σε ενήλικες.

Διαφορική διάγνωση

Η ΔΔ της ενδογενούς υπερινσουλιναιμικής υπογλυκαιμίας στους ενήλικες με αρνητικό έλεγχο για παράγωγα σουλφονουλουρίας/μεγλιτινίδης και αντισώματα έναντι της ινσουλίνης είναι:

1. ινσουλίνωμα
2. μια λειτουργική διαταραχή των β κυττάρων (π.χ. νησιδιοβλάστωση ή σύνδρομο NIPHS, ή υπογλυκαιμία μετά γαστρική παράκαμψη για νοσηρά παχυσαρκία (PHH).

Δεν είναι πολύ δύσκολη η διαφορική διάγνωση από το ινσουλίνωμα όταν ένας ασθενής έχει υποβληθεί σε όλον τον απαραίτητο έλεγχο, που έχουμε ήδη προαναφέρει (στο ινσουλίνωμα) και αυτό μας δίνει την δυνατότητα να ανιχνεύουμε και να εντοπίζουμε μέχρι και το 98% των ινσουλινωμάτων. Εκείνο στο οποίο **δεν** μπορούμε να στηριχτούμε στην διάκριση των δυο νόσων είναι η νηστεία 72 ωρών, μια και σπάνια υπάρχει overlap δηλαδή υπάρχουν ινσουλινώματα με αρνητική δοκιμασία ⁵² και σπάνιες περιπτώσεις NIPHS μπορεί να έχουν θετική δοκιμασία ³²⁴.

Η νόσος δεν πρέπει να συγχέεται με το σύνδρομο Dumping μετά από RYGB, μια και σε αυτό δεν έχουμε υπογλυκαιμία, αλλά 15-30' μετά από κατανάλωση υδατανθράκων ο ασθενής έχει εφίδρωση, αδυναμία, ζάλη και αίσθημα παλμών και οφείλεται σε συρρίκνωση του ενδοαγγειακού όγκου. Αντιθέτως, συμπτώματα λόγω της υπογλυκαιμίας μετά γαστρική παράκαμψη παρουσιάζονται δύο έως τρεις ώρες μετά το γεύμα, και η γλυκόζη πλάσματος είναι χαμηλή, όταν τα συμπτώματα είναι παρόντα.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τον ίδιο αλγόριθμο όπως και το ινσουλίνωμα, με τον έλεγχο αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης που δεν χρειάζεται να τα παίρνουμε την ώρα της υπογλυκαιμίας, και τέλος με τις εξετάσεις εντοπισμού, μια και αυτές είναι αναγκαίες για να γίνει η διάκριση μεταξύ της παρουσίας ενός ινσουλινώματος vs. μίας διάχυτης υπερπλασίας (νησιδιοβλάστωση). Οι εξετάσεις αυτές είναι το διακοιλιακό US, η AT και η MRI. Εν συνεχεία το ¹¹¹In-pentetreotide scanning και το fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography [18F-DOPA PET]), η κλασσική αγγειογραφία αλληρείου τρίποδα και AMA και φυσικά τα EUS και IOUS. Αυτές οι εξετάσεις είναι αρνητικές στο σύνδρομο NIPHS. Όμως αυτές είναι αρνητικές σε περίπτωση της νόσου ενώ θα είναι θετικές για ινσουλίνωμα (συνολική ευαισθησία αρκετά υψηλή). Σε περίπτωση έλλειψης διάγνωσης την λύση την δίνει η δοκιμασία διέγερσης με ασβέστιο (SACST ή SASI test). Αυτή η δοκιμασία είναι σημαντικό να γίνεται σε περιπτώσεις όπου θεωρείται απαραίτητη η χειρουργική διερεύνηση και φυσικά πριν από αυτή ^{334, 350, 351}.

Σε ασθενείς με NIPHS, οι θετικές απαντήσεις παρατηρούνται συνήθως μετά από έγχυση ασβεστίου σε πολλαπλές αρτηρίες, σε αντίθεση με το ινσουλίνωμα όπου η απάντηση είναι θετική σε μία αρτηρία μόνο, εκτός εάν ο όγκος βρίσκεται σε μια περιοχή που τροφοδοτείται από δύο αρτηρίες ή ο ασθενής έχει πολλαπλά ινσουλινώματα, διάσπαρτα σε όλο το πάγκρεας ³¹². Όμως τα ευρήματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή μια και εστιακό vs. διάχυτο θετικό αποτέλεσμα δεν παρέχει αδιάψευστες αποδείξεις υπέρ ή κατά του ινσουλινώματος ή της νησιδιοβλάστωσης, δεδομένου ότι τα ινσουλινώματα μπορεί να είναι πολλαπλά και η νησιδιοβλάστωση μπορεί να επικεντρώνεται σε ένα τμήμα του παγκρέατος (εστιακή) (Εικ. 54).

Η επιβεβαίωση γίνεται με την ιστολογική εξέταση που επιβεβαιώνει την νησιδιοβλάστωση που είναι το τυπικό εύρημα σε ασθενείς με σύνδρομο NIPHS, και περιγράφεται μόνο σπάνια ως συνακόλουθο εύρημα σε ασθενείς με ινσουλίνωμα^{352, 353}.

Θεραπεία

Η συντηρητική θεραπεία ξεφεύγει από τους σκοπούς του κεφαλαίου αυτού όμως στηρίζεται σε ειδικές δίαιτες με λίγους υδατάνθρακες και στην χορήγηση επί μετρίων συμπτωμάτων της acarbose που είναι ένας alpha-glucosidase inhibitor (αρχική δόση 25 mg x3 p.o. με κάθε κύριο γεύμα, όχι πάνω από 100 mg x3 p.o.). Η επιτυχία με αυτή την προσέγγιση πιθανόν να βοηθά στην αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης. Άλλα φάρμακα όπως οι octreotide, verapamil, diazoxide φαίνεται ότι βοηθούν στον έλεγχο της υπογλυκαιμίας³⁴⁰.

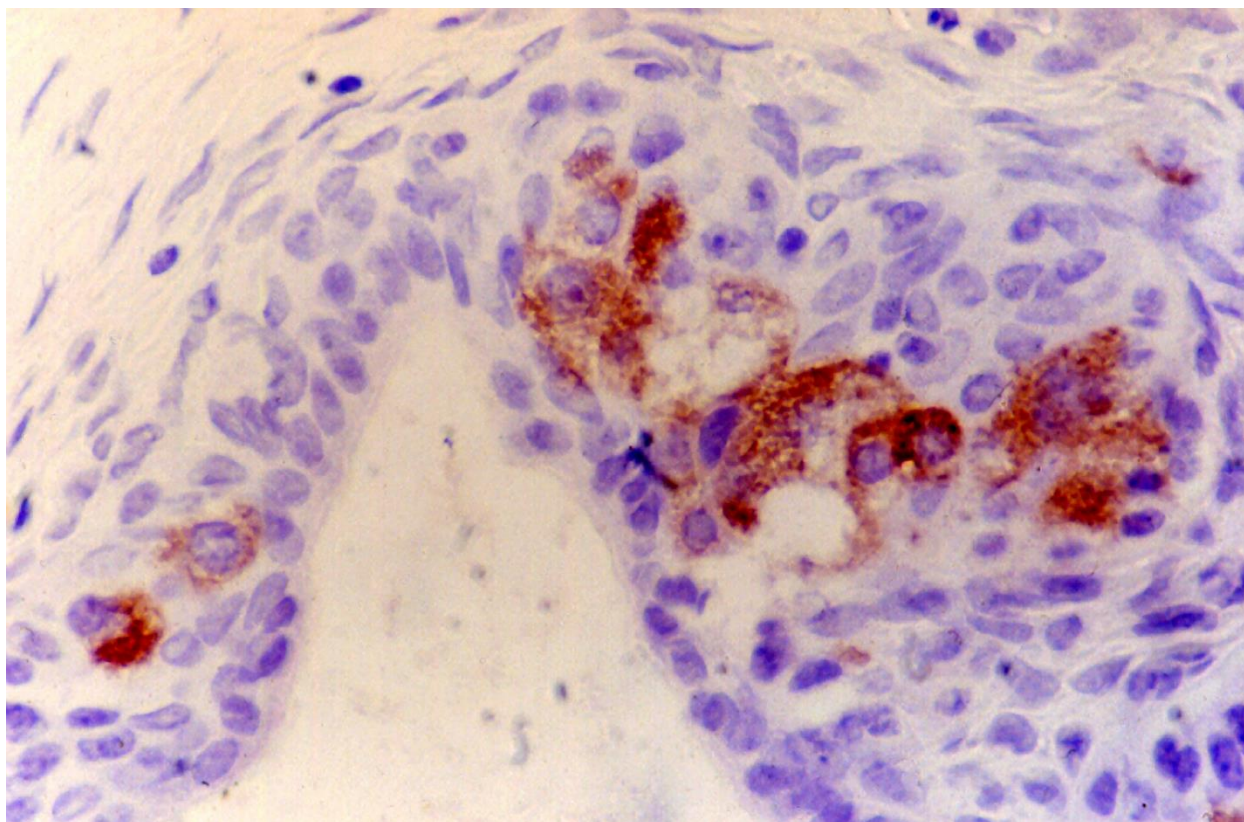
Επί σοβαρών συμπτωμάτων σε ασθενείς με NIPHS και σοβαρή μεταγευματική υπογλυκαιμία (π.χ., νευρογλυκοπενία με απώλεια της συνείδησης) ή με ανθεκτικά συμπτώματα, η νόσος αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τον εντοπισμό της νόσου με την αντίστοιχη παγκρεατεκτομή ειδικά στους ενήλικες. Η μερική ή υφολική παγκρεατεκτομή φαίνεται να έχουν πολύ καλά συμπτώματα στο έλεγχο της υπογλυκαιμίας στην πλειοψηφία των ασθενών με NIPHS και νησιδιοβλάστωσης μετά γαστρική παράκαμψη (ΡΗΗ) αν και στο τελευταίο σύνδρομο η χειρουργική έρχεται ως τελευταία λύση όταν οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει^{312, 354}.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μια εστιακή βλάβη στο πάγκρεας χρειάζονται μια περιορισμένη παγκρεατεκτομή ενώ αυτοί με διάχυτη νόσο μπορεί να χρειάζεται να υποβληθούν σε υφολική παγκρεατεκτομή (80-90%) αν η συντηρητική θεραπεία δεν βελτιώνει τα συμπτώματα τους. Η συντηρητική θεραπεία με diazoxide, octreotide ή verapamil είναι χρήσιμη τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς.

Το μέγεθος της παγκρεατεκτομής καθορίζεται από τα αποτελέσματα της δοκιμασίας διέγερσης ασβεστίου. Το πάγκρεας αριστερά από την ΑΜΦ, εκτέμνεται όταν η δοκιμασία είναι θετική μόνο για την σπληνική αρτηρία, και η εκτομή εκτείνεται δεξιά από την ΑΜΦ όταν το τεστ είναι θετικό και για μια επιπλέον αρτηρία. Το πάγκρεας μπορούμε να το αφαιρέσουμε με 90-95% υφολική παγκρεατεκτομή έστω και εάν η δοκιμασία έχει ευρήματα που να δείχνει ότι η νόσος εμφανίζεται να καταλαμβάνει το σύνολο του παγκρέατος³³⁴.

Η υποτροπή των συμπτωμάτων (επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας μετά μερική παγκρεατεκτομή έχει παρατηρηθεί τόσο στο σύνδρομο NIPHS όσο και στην υπογλυκαιμία μετά τη γαστρική παράκαμψη^{322, 354} σε ποσοστό 87% αλλά με ηπιότερη ένταση³²². Δεδομένου ότι τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, η τροποποίηση του τρόπου ζωής ή τα φάρμακα μπορεί να είναι αρκετά για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Μόνο σπάνια χρειάζεται συμπληρωματική ολική παγκρεατεκτομή³⁴⁶.

Ανακεφαλαιώνοντας η θεραπεία του συνδρόμου NIHPSS (NIHPSS) συνίσταται στην χορήγηση SSAs, Diazoxide και hydrochlorothiazide, Dilantin, Acarbose και mTOR inhibition. Ακολουθεί σπάνια και αν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί η χειρουργική θεραπεία⁵³.



Εικόνα 51: Ιστολογική εικόνα νησιδιοβλάστωσης των νεογνών. Credit: Anne Clark, University of Oxford.

Hypoglycemia: Interpretation of laboratory tests*

Symptoms, signs, or both	Glucose (mg/dL)/ (mmol/L)	Insulin (microU/mL)/ (pmol/L)	C-peptide (nmol/L)/ (ng/mL)	Proinsulin (pmol/L)	Beta-hydroxybutyrate (mmol/L)	Glucose increase after glucagon (mg/dL)/ (mmol/L)	Circulating oral hypoglycemic agent	Antibody to insulin	Diagnostic interpretation
No	<55/3	<3/20.8	<0.2/0.6	<5	>2.7	<25/1.4	No	No	Normal
Yes	<55	>>3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg (Pos)	Exogenous insulin
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PGBH
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Yes	Neg	Oral hypoglycemic agent
Yes	<55	>>3	>>0.2 [†]	>>5 [†]	≤2.7	>25	No	Pos	Insulin autoimmune
Yes	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg	IGF ^Δ
Yes	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	Not insulin (or IGF)-mediated

Neg: negative; Pos: positive; NIPHS: noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome; PGBH: post-gastric bypass hypoglycemia; IGF: insulin-like growth factor.

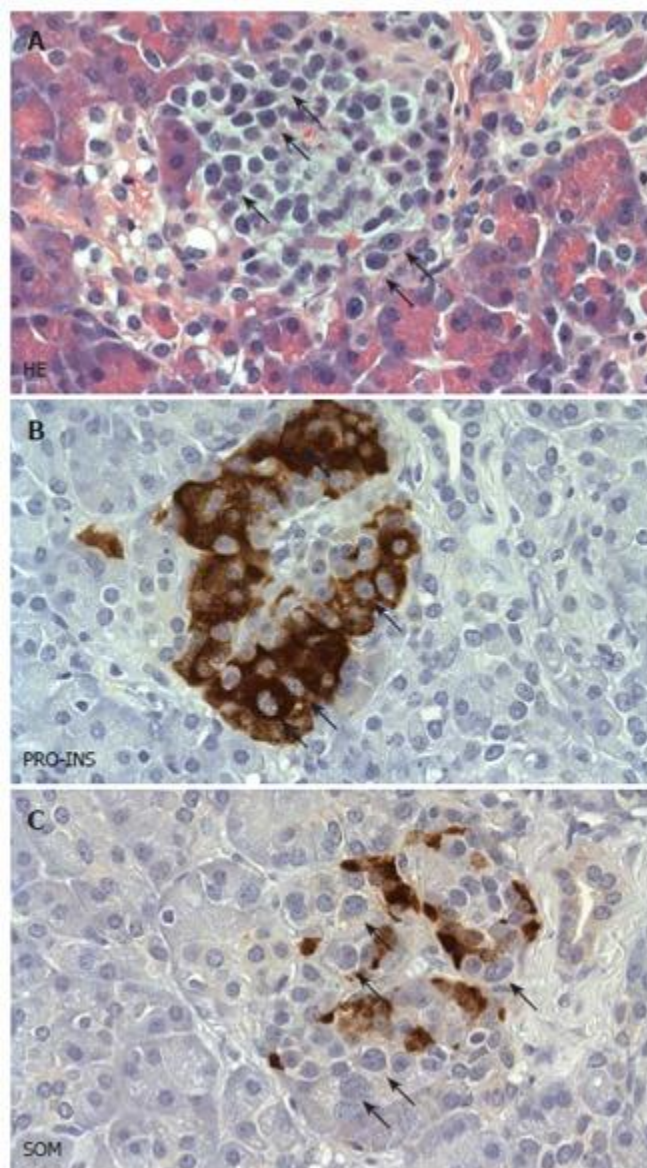
* Patterns of findings during fasting or after a mixed meal in normal individuals with no symptoms or signs despite relatively low plasma glucose concentrations (ie, Whipple's triad not documented) and in individuals with hyperinsulinemic (or IGF-mediated) hypoglycemia or hypoglycemia caused by other mechanisms.

[†] Free C-peptide and proinsulin concentrations are low.

^Δ Increased pro-IGF-2, free IGF-2, IGF-2/IGF-1 ratio.

Original table modified for this publication to include mmol/L equivalent data. Reproduced with permission from: Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:709. Copyright © 2009 The Endocrine Society.

Εικόνα 52: ΔΔ αιτιών υπογλυκαιμίας ανάλογα με τα εργαστηριακά αποτελέσματα.



Εικόνα 53: Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της διάχυτης νησιδιοβλάστωσης. Α: ΗΕ τα χρωματισμένα τμήματα δεικνύουν μια εξέχουσα λοβίωση ενός νησιδίου του παγκρέατος. Μερικά από τα ενδοκρινή κύτταρα δείχνουν υπερχρωματικά και οι διευρυμένοι πυρήνες επισημαίνονται με βέλη. Β, C: ανάλυση που αποδεικνύει την κυτταροπλασματική θετικότητα για proinsulin (PRO-INS) σε εκείνα τα ενδοκρινή κύτταρα με υπερχρωματικό πυρήνα (βέλη στο Β). Αντίθετα, αυτά τα κύτταρα είναι αρνητικό για σωματοστατίνη (SOM) (βέλη στο C). Από ³¹⁹.



Εικόνα 54: Εστιακή νησιδιοβλάστωση ενηλίκων σε ΑΤ (Α) και MRI (Β, C). Από ³¹⁸.

Μεταγευματική υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία (Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) after RYGB, Νησιδιοβλάστωση μετά Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (RYGB), για νοσογόνο παχυσαρκία.

Η μεταγευματική υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία (Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia, PHH) μετά RYGB είναι μια περίπλοκη κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη μεταβλητότητα των τιμών της γλυκόζης πλάσματος, συμπεριλαμβανομένων των υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών τιμών. Η νόσος θεωρούταν σπάνια ^{241, 415, 424}, αλλά με την εντυπωσιακή αύξηση των επεμβάσεων νοσογόνου παχυσαρκίας (RYGB) τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται όλο και πιο συχνά ^{164, 337, 346, 355-363}.

Η συχνότητα της PHH φαίνεται να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή των διαγνωστικών μεθόδων, οι οποίες δεν έχουν ακόμη τυποποιηθεί, όπως ερωτηματολόγια, γλυκόζη από το στόμα, η δοκιμασία ανοχής μεικτού γεύματος και η συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης (CGM), η κάθε μια με τα δικά της πλεονεκτήματα ³⁶³. Επιπλέον, η κατάσταση περιπλέκεται από μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ασυμπτωματικές περιπτώσεις. Ο λόγος για τον οποίο μια μεγάλη ομάδα ασθενών δεν έχει συμπτώματα δεν είναι εμφανής, αλλά μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις, καθώς τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας μπορεί να βλάψουν τις γνωστικές λειτουργίες και να αυξήσουν την θνησιμότητα ³⁶³⁻³⁶⁵ των βαριατρικών επεμβάσεων (RYGB και Duodenal Switch) ³⁶⁴.

Τα άτομα με συμπτώματα του PHH μετά από γαστρική παράκαμψη χαρακτηρίζονται από υπερβολική ανταπόκριση της ινσουλίνης αίματος και του GLP-1, σε σύγκριση με ασυμπτωματικούς ασθενείς ^{345, 363, 366}. Οι αντιρυθμιστικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας φαίνεται να αλλοιώνονται. Οι παθολογικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν την PHH εξακολουθούν να μην είναι πλήρως κατανοητές, αλλά περιλαμβάνουν ταχύτερη απορρόφηση γλυκόζης, μεγαλύτερη γλυκαιμική μεταβλητότητα, υπερβολική μεταγευματική ανταπόκριση της ινσουλίνης και του GLP-1, μαζί με μια τροποποιημένη αντιρυθμιστική απόκριση (Εικ. 55). Άλλες πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν την παράκαμψη του κεντρικού λεπτού εντέρου, ή μειωμένη γρελίνη, ή υπερινσουλιναιμία με ταχεία απώλεια βάρους ^{367, 368}. Επιπλέον, εξακολουθεί να μην είναι σαφές γιατί μόνο ένα μέρος των ατόμων που υπεβλήθησαν σε RYGB αναπτύσσουν PHH ³⁶³. Η αιτία αυτών των αλλαγών δεν είναι εντελώς κατανοητή και παραμένει δύσκολο να εντοπιστούν οι ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης του συνδρόμου (υπογλυκαιμία). Γνωστοί παράγοντες κινδύνου είναι το θήλυ φύλο, μακρύς χρόνος από τη χειρουργική επέμβαση και η έλλειψη προηγουμένως ΣΔ. Η διαγνωστική μας προσέγγιση

στην υπογλυκαιμία μετά γαστρική παράκαμψη είναι δύσκολη και ένας αλγόριθμος (Εικ. 56) ίσως μας βοηθήσει³⁶⁹.

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη³⁴⁶ από τους 36 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παγκρεατεκτομή για νησιδιοβλάστωση οι 27 είχαν υποβληθεί σε προηγούμενο RYGB και το 92% ήταν γυναίκες. Αν και η νόσος έχει μερικά κοινά στοιχεία με την NIPHS π.χ., υπερινσουλιναϊκή μεταγευματική υπογλυκαιμία, αρνητική ακτινολογικές εξετάσεις εντοπισμού αλλά θετική δοκιμασία διέγερσης με ασβέστιο (SASI test) και τα ιστολογικά ευρήματα της νησιδιοβλάστωσης, φαίνεται ότι είναι διαφορετικές ασθένειες.

- Το NIPHS είναι πολύ πιο σπάνιο σύνδρομο από την υπογλυκαιμία μετά τη γαστρική παράκαμψη (RYGB).
- Οι ασθενείς με NIPHS ποτέ δεν έχουν υποβληθεί σε γαστρική παράκαμψη (RYGB) και είναι κυρίως άρρενες, σε αντίθεση με το γυναικεία επικράτηση στην υπογλυκαιμία μετά από γαστρική παράκαμψη.
- Ασθενείς με NIPHS σχεδόν ποτέ δεν έχουν ινσουλίνωμα και σχεδόν ποτέ δεν έχουν υπογλυκαιμία νηστείας, στοιχεία που και τα δυο μπορεί να παρατηρηθούν σπάνια σε υπογλυκαιμία μετά τη γαστρική παράκαμψη³⁷⁰.

Έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις για την αιτιολογία της νόσου (δηλαδή την υπερπλασία των νησιδίων) όπως

- ορμονικές αλλαγές (που περιλαμβάνουν το insulin-stimulating glucagon-like peptide-1 [GLP-1], glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP], ή την γρελίνη).
- αγνώστους παράγοντες από το εγγύς έντερο.
- διαταραχές στην ομοιόσταση της αντίστασης ινσουλίνης μετά την επέμβαση και υπερινσουλιναϊμία με ταχεία απώλεια βάρους^{371, 372}.
- Μετά την ανάταξη της γαστρικής παράκαμψης, υπογλυκαιμία μπορεί να επιμένει ή να βελτιωθεί^{373, 374}.

Η διαχείριση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας είναι δύσκολη και μόνο διαιτητικές τροποποιήσεις που αποτελούνται από, συχνά και λιγότερα πλούσια σε υδατάνθρακες γεύματα φαίνεται να είναι αποδοτικά μέτρα. Συντηρητικές θεραπείες και χειρουργικές επεμβάσεις έχουν επιχειρηθεί σε λίγες μελέτες αλλά πρέπει να αξιολογούνται με περίσκεψη^{345, 366, 372, 375-379}. Ένας αλγόριθμος προσέγγισης των θεραπευτικών μας χειρισμών είναι αυτός της Εικ. 57.

Ορισμένοι ασθενείς επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τα εβδομαδιαία ή ίσως ακόμη και καθημερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια και απαιτείται μια αποτελεσματική θεραπεία που να σταθεροποιεί τη γλυκόζη του αίματος και μειώνει τον διαρκή φόβο της υπογλυκαιμίας. Μέχρι στιγμής μόνο οι διαιτητικές παρεμβάσεις φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στη μείωση της υπογλυκαιμίας, αλλά πολλά άτομα που υπεβλήθησαν σε RYGB δυσκολεύονται να συμμορφωθούν με τη διατροφική αυτή αλλαγή και αυτό μπορεί να οφείλεται σε προϋπάρχουσες διατροφικές διαταραχές³⁶³.

Η χειρουργική είναι η έσχατη λύση αν όλες οι παραπάνω θεραπείες αποτύχουν και η σοβαρή υπογλυκαιμία ειδικά με τα νευρολογικά συμπτώματα (σπασμούς κλπ.) επιμένει. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση έχει κινδύνους και το ποσοστό επιτυχίας στη διόρθωση της υπογλυκαιμίας δεν είναι ιδανικό³⁸⁰. Οι χειρουργικές επιλογές περιλαμβάνουν αντιστροφή της RYGB, εκτομή του γαστρικού κολοβώματος και εκτομή του παγκρέατος³⁸¹.

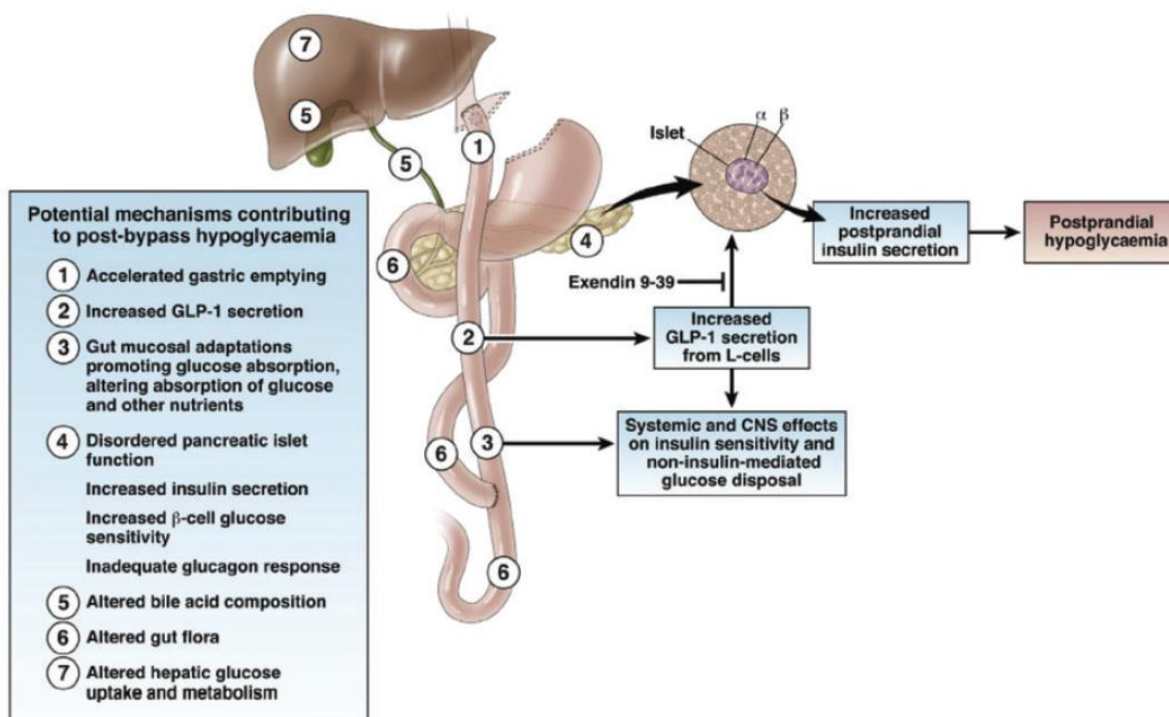
Η αντιστροφή της γαστρικής παράκαμψης έχει προταθεί ως εναλλακτική της παγκρεατεκτομής για ασθενείς με σοβαρή υπογλυκαιμία μετά γαστρική παράκαμψη. Μετά την αντιστροφή, μπορεί να βελτιωθεί ή και να επιμένει^{373, 374}. Η μετατροπή της RYGB σε γαστρεκτομή μανίκι (sleeve) είναι η τρέχουσα επιλογή στην Mayo Clinic. Ωστόσο, εάν δεν υπάρχει καμία βελτίωση, η μερική παγκρεατεκτομή μπορεί να είναι αναγκαία. Για τον ασθενή με υπογλυκαιμία μετά τη γαστρική παράκαμψη λόγω ινσουλινώματος, η χειρουργική επέμβαση είναι η προτιμητέα θεραπεία με την θεραπεία να είναι αυτή του ινσουλινώματος. Σε μια ανασκόπηση³⁶⁰, 75 ασθενείς με τεκμηριωμένη ΡΗΗ υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας επιλύθηκαν στο 34 των 51 παγκρεατεκτομών, 13 από τις 17 αναστροφές της Roux-en-Y και σε 9 από τις 11 εκτομές του γαστρικού κολοβώματος αλλά με μικρό χρόνο παρακολούθησης.

Οι δοκιμάσεις διέγερσης Ca^{++} (SASI test κλπ.) ενδείκνυνται να γίνουν μόνο για σοβαρές περιπτώσεις ΡΗΗ, όταν η χειρουργική επέμβαση θεωρείται ότι θα βοηθήσει στην ανεύρεση της αιτίας του υπερινσουλινισμού για τον οποίον η μερική παγκρεατεκτομή θα ήταν επωφελής³⁸¹. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει εντοπισμός σε πολλές περιπτώσεις και η επιτυχία της παγκρεατεκτομής είναι ελαφρά καλύτερη της αναστροφής της Roux-en-Y, η επέμβαση αυτή (αναστροφή της Roux-en-Y), φαίνεται ότι ίσως είναι προτιμητέα της μερικής ή ολικής παγκρεατεκτομής^{354, 358, 360}.

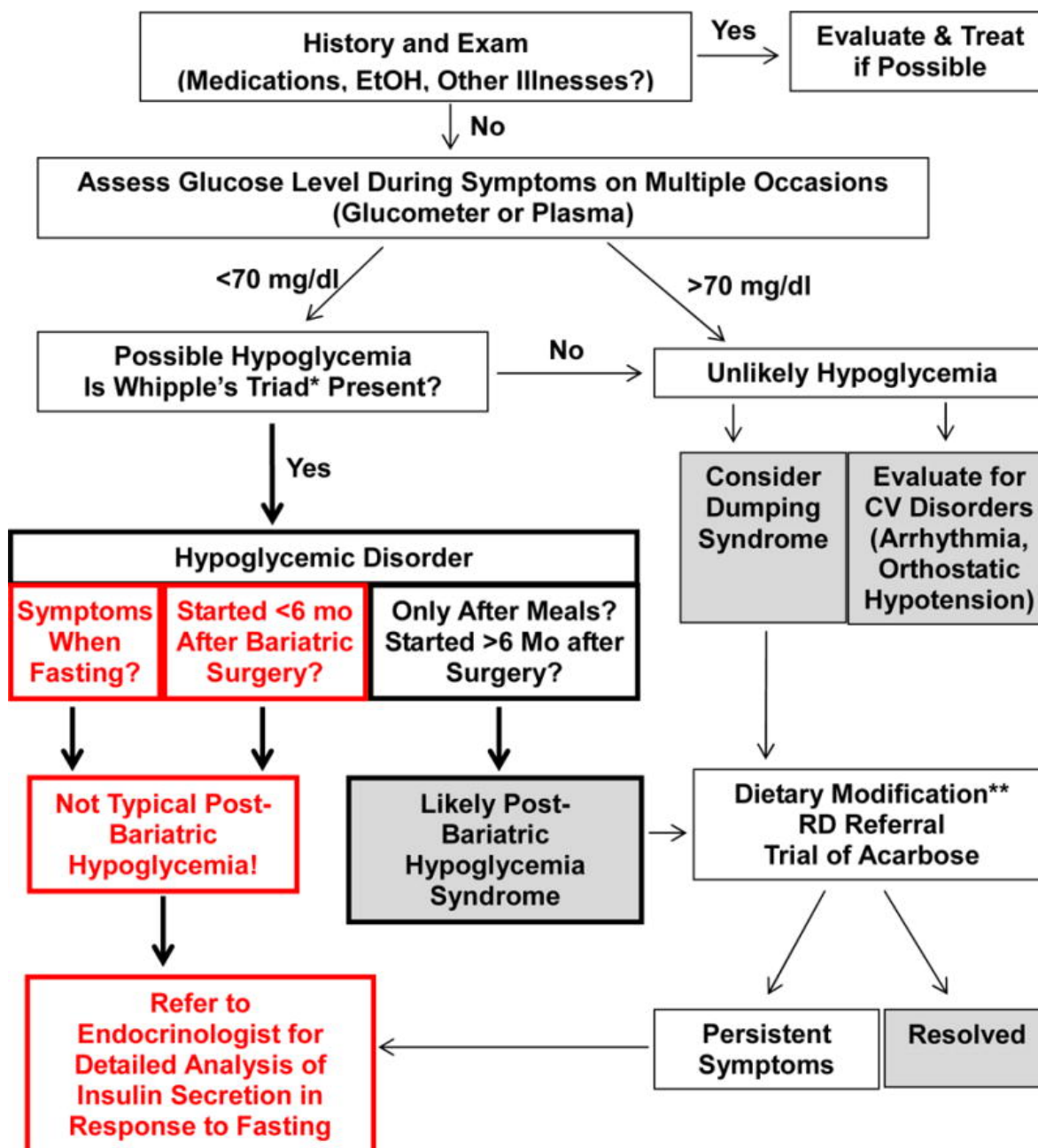
Δεδομένων των αυξημένων επιπέδων GLP-1 και των ισχυρών ανταπόκριση ινσουλίνης στις μεταβολές της γλυκόζης που παρατηρείται στην ΡΗΗ, ο αποκλεισμός της GLP-1 μπορεί να παρέχει σημαντική κλινική βοήθεια. Οι Salehi et al³⁶⁶ διαπίστωσαν ότι ένας ανταγωνιστής του GLP-1 προλαμβάνει τις υπεραυξήσεις του GLP-1 και μειώνει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με ΡΗΗ αλλά δυστυχώς, το φάρμακο που χρησιμοποίησαν χορηγείται ως συνεχής έγχυση και δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμο.

Αντιστρόφως, ένας αγωνιστής του GLP-1 έδειξε οφέλη σε μια σειρά 5 περιπτώσεων ΡΗΗ³⁸². Επιπλέον, ένα αντίσωμα υποδοχέα ινσουλίνης υποβάλλεται σε κλινικές μελέτες φάσης 2 και έχει αποδειχθεί ότι αναστρέφει την ινσουλίνη-προκληθείσα υπογλυκαιμία σε τρωκτικά και ανθρώπους και μπορεί να είναι μια νέα θεραπεία στο μέλλον για την υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία³⁸³.

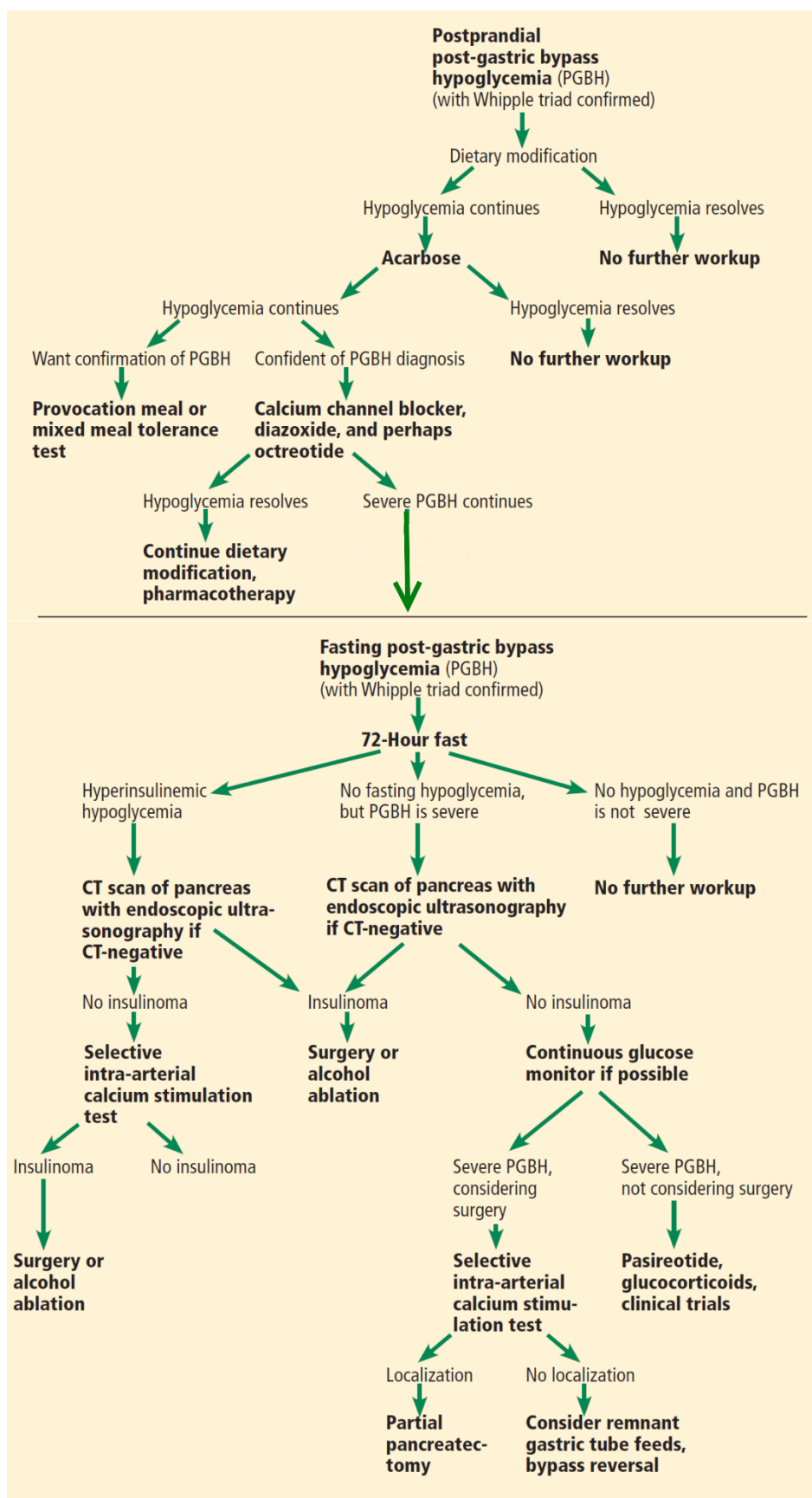
Καθώς ο επιπολασμός της παχυσαρκίας συνεχίζει να αυξάνεται και περισσότεροι άνθρωποι επιλέγουν την βαριατρική χειρουργική για την επιθυμούμενη απώλεια βάρους και την ρύθμιση του ΣΔ II, πιθανότατα θα συνεχίσουμε να βλέπουμε αύξηση της ΡΗΗ, μια και η έναρξη της ΡΗΗ μπορεί να καθυστερήσει για πολλά χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση³⁸⁴. Δυστυχώς, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου (ΡΗΗ) δεν είναι καλά κατανοητοί. Έτσι, εναλλακτικές στρατηγικές θεραπείας μέσα από πιο μεγάλης κλίμακας μελέτες είναι αναγκαίες³⁶³.



Εικόνα 55: Ενσωμάτωση των μηχανισμών που οδηγούν σε υπογλυκαιμία σύμφωνα με τους Patti and Goldfine³⁸⁵. CNS, central nervous system; GLP-1, glucagon-like peptide-1. Από^{380, 385}.



Εικόνα 56: Προτεινόμενη προσέγγιση για την αξιολόγηση της υπογλυκαιμίας σε κατά τα άλλα υγιή άτομα με ιστορικό γαστρικής βαριατρικής χειρουργικής. *Whipple's triad: 1) συμπτώματα, 2) γλυκόζη πλάσματος < 55 mg/dl, και 3) βελτίωση των συμπτωμάτων με ομαλοποίηση της γλυκόζης στο αίμα. **Ελεγχόμενες μερίδες πολύπλοκων υδατανθράκων, με επαρκή πρωτεΐνη και υγιή λίπη με συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών. Από ³⁶⁹.



Εικόνα 57: Αξιολόγηση και θεραπεία της ΡΗΗ (Άνω) συντηρητικά, (Κάτω) επεμβατικά. Τροποποιημένη από ³⁸¹.

Βιβλιογραφία

1. Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Berlin. *Gustav Lange* 1869.
2. Nicholls AG. Simple Adenoma of the Pancreas arising from an Island of langerhans. *J Med Res* 1902; 8(2):385-95.
3. Paulescu N. Recherche sur le role du pancr eas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol (Li ege)* 1921(7):85-109.
4. Banting FG BC. The internal secretion of the pancreas. *J Laboratory Clin Med* 1922(7):465-80.
5. Harris S. HYperinsulinism and dysinsulinism. *Journal of the American Medical Association* 1924; 83(10):729-733.
6. Harris S. Hyperinsulinism, a definite disease entity. Etiology, pathology, symptoms, diagnosis, prognosis and treatment of spontaneous insulinogenic hypoglycemia (Hyperinsulinism). *J Am Med Assoc* 1933(101):195-65.
7. van Heerden JCM. Dr Dickinson Ober Wheelock - a Case of Sporadic Insulinoma or Multiple Endocrine Neoplasia Type 1? *Mayo Clinic Proceedings*; 74(7):735-738.
8. Wilder RM AF, Power MH, et al. . Carcinoma of the islands of the pancreas. 1927;89:348e55. *J Am Med Assoc* 1927(89):348-55.
9. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16(3):363-71.
10. Howland G CW, Maltby EJ, et al. Dysinsulinism: convulsions and coma due to islet-cell tumor of the pancreas with operation and cure. *J Am Med Assoc* 1929(93):674-9.
11. Campbell WR GR, Robinson WL. Islet cell tumors of the pancreas. *Am J Med Sci* 1939(198):445-54.
12. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. *Ann Surg* 1935; 101(6):1299-335.
13. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, et al. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):3-17.
14. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5):1105-21.
15. Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, et al. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(1):200-6.
16. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, et al. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J.Gastrointest.Surg.* 1998; 2(5):472-482.
17. Solcia E CCRR, et al. Disorders of the endocrine system. In: Ming SC, Goldman H, eds. *Pathology of the Gastrointestinal Tract* . 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998:295-322.
18. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 1998; 17(1):3-12.
19. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17(4):379-88.
20. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, et al. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974; 75(4):597-609.
21. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1:S1-16.
22. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, et al. Functioning Insulinoma - Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival of Patients - a 60-Year Study. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66(7):711-719.

23. Bresler L, Boissel P, Conroy T, et al. Pancreatic islet cell carcinoma with hypercalcemia: complete remission 5 years after surgical excision and chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(5):635-8.
24. Fung JW, Lam KS. Neurofibromatosis and insulinoma. *Postgrad Med J* 1995; 71(838):485-6.
25. Perren A, Anlauf M, Henopp T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007; 92(3):1118-1128.
26. Bret PM, Reinhold C. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1997; 29(6):472-86.
27. Rothmund M, Angelini L, Brunt LM, et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J Surg* 1990; 14(3):393-8; discussion 398-9.
28. Jensen Rt NJA. Endocrine tumors of the pancreas. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Gastrointestinal and Liver Disease*, vol 1, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 871.
29. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98.
30. Comi Rj GPDJL. Insulinoma. In Go VLW, Lebenthal E, DiMagno EP, et al (eds): *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. New York, Raven, 1993, p 979.
31. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(3):273-98.
32. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19(5):753-781.
33. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007; 31(3):238-41.
34. Doi R, Komoto I, Nakamura Y, et al. Pancreatic endocrine tumor in Japan. *Pancreas* 2004; 28(3):247-52.
35. Mittendorf EA, Liu YC, McHenry CR. Giant insulinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):575-80.
36. Kondo T, Tomita S, Adachi H, et al. A case of hyperinsulinemia of undetermined origin, successfully treated with long-acting octreotide. *Endocr J* 2005; 52(5):511-7.
37. Perren A, Roth J, Muletta-Feurer S, et al. Clonal analysis of sporadic pancreatic endocrine tumours. *J Pathol* 1998; 186(4):363-71.
38. Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(3):324-6.
39. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008; 247(1):165-72.
40. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, et al. Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(1):67-71.
41. Henquin JC, Nenquin M, Guiot Y, et al. Human Insulinomas Show Distinct Patterns of Insulin Secretion In Vitro. *Diabetes* 2015; 64(10):3543-53.
42. Zhan HX, Cong L, Zhao YP, et al. Activated mTOR/P70S6K signaling pathway is involved in insulinoma tumorigenesis. *J Surg Oncol* 2012; 106(8):972-80.
43. Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K, et al. Is the New Classification of Neuroendocrine Pancreatic Tumors of Clinical Help? 2000; 24(11):1312-1318.
44. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9(3):234-41.
45. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg* 2012; 147(3):261-6.

46. Lo CY, Chan WF, Lo CM, et al. Surgical treatment of pancreatic insulinomas in the era of laparoscopy. *Surg Endosc* 2004; 18(2):297-302.
47. Gonzalez-Gonzalez A, Recio-Cordova JM. Liver metastases 9 years after removal of a malignant insulinoma which was initially considered benign. *JOP*. 2006; 7(2):226-229.
48. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, et al. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51(7):417-29.
49. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(1):45-74.
50. Thompson JC. Endocrine Pancreas. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed., Copyright © 2004 Elsevier pp 1001-1022. In CM.Jr. T, ed.
51. Whipple AO FV. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: A review. *Ann Surg* 101:1299-1335,. 1935.
52. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1069-73.
53. Vinik A, Feliberti E, Perry RR. Insulinomas. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
54. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 2014; 43(5):675-86.
55. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann.Surg.* 2008; 247(1):165-172.
56. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, 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.
57. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(1):46-55.
58. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(1):75-83.
59. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011; 103(2):169-74.
60. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 1999; 25(6):477-90.
61. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3222-6.
62. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2009; 94(4):1069-1073.
63. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009; 14(5):456-67.
64. Glaser B, Shapiro B, Glowniak J, et al. Effects of secretin on the normal and pathological beta-cell. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(6):1138-43.
65. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, et al. Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas - predominance of receptor subtype 4. *Endocr Pathol* 2007; 18(2):79-85.
66. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, et al. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann.Intern.Med.* 1988; 108(2):252-257.

67. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5):657-65.
68. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(3):141-53.
69. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. *N Engl J Med* 1986; 315(20):1245-50.
70. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol* 1985; 17(5):421-30.
71. Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5(2):217-227.
72. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(1):163-83.
73. Kwong PY, Teale JD. Screening for sulphonylureas in the investigation of hypoglycaemia. *J R Soc Med* 2002; 95(8):381-5.
74. Service FJ. Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(8):467-70; quiz following 470.
75. Jensen RT. Pancreatic Endocrine Tumors Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed., Copyright © 2002 Saunders, pp 988-1016, 2002. In JA. N, ed.
76. Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg* 2013; 50(11):509-45.
77. Edis AJ, McIlrath DC, Van Heerden JA, et al. Insulinoma--current diagnosis and surgical management. *Curr Probl Surg* 1976; 13(10):1-45.
78. Glowinski JV, Shapiro B, Vinik AI, et al. Percutaneous transhepatic venous sampling of gastrin: value in sporadic and familial islet-cell tumors and G-cell hyperfunction. *N Engl J Med* 1982; 307(5):293-7.
79. Millan VG, Urosa CL, Molitch ME, et al. Localization of occult insulinoma by super-selective pancreatic venous sampling for insulin assay through percutaneous transhepatic catheterization. *Diabetes* 1979; 28(3):249-51.
80. Kinoshita Y, Nonaka H, Suzuki S, et al. Accurate localization of insulinoma using percutaneous transhepatic portal venous sampling--usefulness of simultaneous measurement of plasma insulin and glucagon levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23(5):587-93.
81. Zhu L, Xue H, Sun Z, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46(6):1648-1655.
82. Mirallie E, Pattou F, Malvaux P, et al. [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.
83. Kisker O, Bartsch D, Weinell RJ, et al. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Am Coll Surg* 1997; 184(5):487-92.
84. Nockel P, Babic B, Millo C, et al. Localization of Insulinoma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(1):195-199.
85. Patel KK, Kim MK. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(5):638-42.
86. Atiq M, Bhutani MS, Bektas M, et al. EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience. *Dig Dis Sci* 2012; 57(3):791-800.
87. Zografos GN, Stathopoulou A, Mitropapas G, et al. Preoperative imaging and localization of small sized insulinoma with EUS-guided fine needle tattooing: a case report. *Hormones (Athens)* 2005; 4(2):111-6.

88. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(4):987-92.
89. Takeshita K, Kutomi K, Takada K, et al. 3D pancreatic arteriography with MDCT during intraarterial infusion of contrast material in the detection and localization of insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(3):852-4.
90. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery* 1997; 122(6):1189-93; discussion 1193-4.
91. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *Journal of the American College of Surgeons* 1999; 189(4):368-373.
92. Lo CY, Lam KY, Kung AW, et al. Pancreatic insulinomas. A 15-year experience. *Arch Surg* 1997; 132(8):926-30.
93. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991; 110(6):989-96; discussion 996-7.
94. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):775-85.
95. Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:182-4.
96. Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med* 2016; 57(5):715-20.
97. Christ E, Wild D, Forrer F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11):4398-405.
98. Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med* 2011; 52(7):1073-8.
99. Antwi K, Fani M, Heye T, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(13):2318-2327.
100. Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(2):115-22.
101. Ravi K, Britton BJ. Surgical approach to insulinomas: are pre-operative localisation tests necessary? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(3):212-7.
102. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC, Lyon, France., 2017.
103. Schmitt J, Boullu-Sanchis S, Moreau F, et al. Association of malignant insulinoma and type 2 diabetes mellitus: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69(1):69-72.
104. Bhatti TR, Ganapathy K, Huppmann AR, et al. Histologic and Molecular Profile of Pediatric Insulinomas: Evidence of a Paternal Parent-of-Origin Effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3):914-22.
105. Dong J, Asa SL, Drucker DJ. Islet cell and extrapancreatic expression of the LIM domain homeobox gene *isl-1*. *Mol Endocrinol* 1991; 5(11):1633-41.
106. Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M, et al. Islet 1 (*Isl1*) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(3):420-5.
107. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, et al. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small-cell carcinoma of the cervix. *N Engl J Med* 1999; 341(10):733-6.
108. Elvestad K, Henriques UV, Kroustrup JP. Insulin-producing islet cell tumor in an ectopic pancreas of a red fox (*Vulpes vulpes*). *J Wildl Dis* 1984; 20(1):70-2.

109. La Rosa S, Pariani D, Calandra C, et al. Ectopic duodenal insulinoma: a very rare and challenging tumor type. Description of a case and review of the literature. *Endocr Pathol* 2013; 24(4):213-9.
110. Ramkumar S, Dhingra A, Jyotsna V, et al. Ectopic insulin secreting neuroendocrine tumor of kidney with recurrent hypoglycemia: a diagnostic dilemma. *BMC Endocr Disord* 2014; 14:36.
111. Liu J, Zhang CW, Hong DF, et al. Laparoscope resection of retroperitoneal ectopic insulinoma: a rare case. *World J Gastroenterol* 2015; 21(14):4413-8.
112. Liu Q, Duan J, Zheng Y, et al. Rare malignant insulinoma with multiple liver metastases derived from ectopic pancreas: 3-year follow-up and literature review. *Onco Targets Ther* 2018; 11:1813-1819.
113. Li TN, Liu Z, Zhang Y, et al. Ectopic insulinomas in the pelvis secondary to rectum neuroendocrine tumour. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
114. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, et al. Application of the pancreatic adenocarcinoma staging system to pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4):558-63.
115. Strosberg JR NM, Whitcomb CD. Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms 2018. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/classification-epidemiology-clinical-presentation-localization-and-staging-of-pancreatic-neuroendocrine-neoplasms>.
116. Bergsland EK WE, Rindo G. . Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.407. Corrected at 4th printing, . 2018.
117. Pasiaka JL, McLeod MK, Thompson NW, et al. Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization. *Arch Surg* 1992; 127(4):442-7.
118. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997; 73(864):640-1.
119. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005; 104(2):264-72.
120. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, et al. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10(4):586-92.
121. Cohen MS, Bower RH, Fidler SM, et al. Inhibition of insulin release by diphenylhydantoin and diazoxide in a patient with benign insulinoma. *Lancet* 1973; 1(7793):40-1.
122. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4):368-77.
123. Dunne Mj ERFT, et al. Therapeutic considerations in Sandostatin in the treatment of GEP endocrine tumors. In O'Dorisio TM (ed): Sandostatin and Gastroenteropancreatic Endocrine Tumors. Berlin, Springer-Verlag, 1989, p 93.
124. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334(4):246-54.
125. Jensen RT. Presence of somatostatin receptors on gastro-enteropancreatic endocrine tumors (GEPs): Impact on clinical management with somatostatin receptor imaging and other uses of somatostatin analogues. In Lamberts SWJ (ed): Octreotide: The Next Decade. Bristol, UK, Bioscientific, 1999, p 149.
126. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:416-24.
127. Reubi JC, Laissue J, Waser B, et al. Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:122-37.
128. Capella C. Endocrine tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and Genetics - Tumours of the digestive System. Lyon: IARC Press, 2000: 214-216. In Solcia E SL, Arnold R., ed.

129. Gillis JC, Noble S, Goa KL. Octreotide long-acting release (LAR). A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. *Drugs*. 1997; 53(4):681-699.
130. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors. *Dig. Dis. Sci*. 1989; 34(3 Suppl):28S-39S.
131. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1469-92.
132. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(5):757-67.
133. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:84-91.
134. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332(17):1144-52.
135. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009; 360(2):195-7.
136. Cuesta Hernandez M, Gomez Hoyos E, Marcuello Foncillas C, et al. Advanced malignant insulinoma. Everolimus response and toxicity. *Endocrinol Nutr* 2014; 61(1):e1-3.
137. Asayama M, Yamada-Murano T, Hara H, et al. Everolimus dramatically improves glycemic control in unresectable metastatic insulinoma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(2):186-90.
138. Matej A, Bujwid H, Wronski J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens)* 2016; 15(4):489-499.
139. Yanagiya S, Cho KY, Nakamura A, et al. The Effect of Everolimus on Refractory Hypoglycemia in a Patient with Inoperable Metastatic Insulinoma Evaluated by Continuous Glucose Monitoring. *Intern Med* 2018; 57(17):2527-2531.
140. Fiebrich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH, et al. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist* 2011; 16(6):783-7.
141. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol* 2012; 47(9):941-60.
142. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(5):665-74.
143. Nahmias A, Grozinsky-Glasberg S, Salmon A, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors with transformation to insulinoma: an unusual presentation of a rare disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015:150032.
144. Chen J, Wang C, Han J, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13(6):737-43.
145. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens)* 2016; 15(2):271-276.
146. Limmer S, Huppert PE, Juette V, et al. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(9):1097-101.
147. Strosberg J, Hoffs S, Gardner N, et al. Effective treatment of locally advanced endocrine tumors of the pancreas with chemoradiotherapy. *Neuroendocrinology* 2007; 85(4):216-20.
148. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Image-guided robotic radiosurgery (CyberKnife) for pancreatic insulinoma: is laparoscopy becoming old? *Surg Innov* 2012; 19(1):NP14-7.
149. Papamichail M, Ali A, Pizani M, et al. Irreversible electroporation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2016; 20(3):116-20.

150. Lo CY, Lam KY, Fan ST. Surgical strategy for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg* 1998; 175(4):305-7.
151. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR, et al. Malignant insulinoma: is combined treatment with verapamil and the long-acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) more effective than single therapy with either drug? *Neth J Med* 1989; 35(1-2):86-94.
152. Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, et al. Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Ann Surg* 1990; 212(5):615-20.
153. Huai JC, Zhang W, Niu HO, et al. Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Am J Surg* 1998; 175(1):18-21.
154. Norton JA, Cromack DT, Shawker TH, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Ann Surg* 1988; 207(2):160-8.
155. Ambacher T, Kasperk R, Schumpelick V. [Rational preoperative diagnosis of insulinoma]. *Chirurg* 1999; 70(3):298-301.
156. Kaplan EL, Lee CH. Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am* 1979; 59(1):119-29.
157. May GR, James EM, Johnson CM. The radiologist's role in acute endocrine problems. *World J Surg* 1982; 6(6):725-34.
158. Aldrete JS, Han SY, Henao F. Arteriography with simultaneous gastric distention to detect insulin-secreting tumors of the pancreas. *South Med J* 1983; 76(12):1524-9.
159. Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(4):512-5.
160. Iihara M, Kanbe M, Okamoto T, et al. Laparoscopic ultrasonography for resection of insulinomas. *Surgery* 2001; 130(6):1086-91.
161. Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(3):533-54.
162. Fendrich V, Bartsch DK, Langer P, et al. [Diagnosis and surgical treatment of insulinoma--experiences in 40 cases]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(17):941-6.
163. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology* 1988; 166(2):405-8.
164. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353(3):249-54.
165. Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(4):524-33.
166. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6):761-4.
167. Wu H, Zhao D, Mei M, et al. Expression and significance of Ki-67 in insulinoma *Chinese Journal of Gastroenterology* 2008; 13(4):209-212.
168. Stamatakis M, Safioleas C, Tsaknaki S, et al. Insulinoma: a rare neuroendocrine pancreatic tumor. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104(6):669-73.
169. Beger HG. Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy. In Matsuno S. CJE, ed., 2008.
170. Beger HG, Gansauge F, Siech M, et al. Duodenum-preserving total pancreatic head resection for cystic neoplastic lesions in the head of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15(2):149-56.
171. Beger HG, Rau B, Gansauge F, et al. Pancreatic cancer--low survival rates. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(14):255-62.

172. Beger HG, Rau BM, Gansauge F, et al. Duodenum-preserving subtotal and total pancreatic head resections for inflammatory and cystic neoplastic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(6):1127-32.
173. Beger HG, Rau BM, Gansauge F, et al. Duodenum-preserving total pancreatic head resection for cystic neoplasm: a limited but cancer-preventive procedure. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(4):589-98.
174. Hackert T, Hinz U, Fritz S, et al. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(8):1197-203.
175. Sperti C, Pasquali C, Ferronato A, et al. Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2000; 190(6):711-6.
176. Proye C. [Surgery of insulinoma]. *Acta Chir Belg* 1991; 91(2):82-7.
177. Glickman MH, Hart MJ, White TT. Insulinoma in Seattle: 39 cases in 30 years. *Am J Surg* 1980; 140(1):119-25.
178. Crippa S, Bassi C, Salvia R, et al. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg* 2007; 94(10):1254-9.
179. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Ann Surg* 2007; 246(1):69-76.
180. Crippa S, Salvia R, Falconi M, et al. Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB (Oxford)* 2007; 9(1):8-15.
181. Hu MG, Xiao YH, Song DD, et al. First experience of robotic spleen-preserving distal pancreatectomy in a child with insulinoma. *World J Surg Oncol* 2017; 15(1):199.
182. Ueda J, Nakamura Y, Aimoto T, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy preserving spleen and splenic vessels for pancreatic insulinoma. *J Nippon Med Sch* 2010; 77(3):175-80.
183. Sciuto A, Abete R, Reggio S, et al. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy for insulinoma: experience of a single center. *Int J Surg* 2014; 12 Suppl 1:S152-5.
184. D'Ambrosio G, Quaresima S, Balla A, et al. Spleen preserving laparoscopic distal pancreatectomy for treatment of pancreatic lesions. *Ann Ital Chir* 2015; 86(3):273-8.
185. Hirono S, Tani M, Kawai M, et al. Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. *Arch Surg* 2009; 144(4):345-9; discussion 349-50.
186. Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, et al. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(39):854-8.
187. Chiruvella A, Kooby DA. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2):401-21.
188. Deprez PH, Claessens A, Borbath I, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71(3):333-7.
189. Prochazka V, Hlavsa J, Andrasina T, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of functioning pancreatic insulinoma: video case report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22(5):e312-5.
190. Grant AG, Grant DA. The identification of a novel NCA-related pancreatic tumour-associated antigen, DD9-antigen: a comparison with the expression of other tumour antigens by the pancreatic tumour cell line GER. *Pancreas* 1991; 6(2):132-41.
191. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. Review of 41 cases. *Am J Surg* 1980; 139(5):682-90.
192. van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, 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.

193. Fendrich V. Sporadic Pancreatic Endocrine Tumors. Chapter: 8 in Book: Pancreatic Cancer. Book DOI: 10.1007/978-0-387-77498-5 Chapter DOI: 10.1007/978-0-387-77498-5_8. In Langer P B, Detlef K., ed., 2010.
194. Chirletti P, Peparini N, Caronna R, et al. Roux-en-Y end-to-end and end-to-side double pancreaticojejunostomy: application of the reconstructive method of the Beger procedure to central pancreatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395(1):89-93.
195. Gagner M PAHMF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 120:1051-1054. 1996.
196. Sa Cunha A. Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma. *Surg Endosc* 21:103–108. In Beau C RA, Catargi B, Collet D, Masson B, ed., 2007.
197. Ayav A, Bresler L, Brunaud L, et al. Laparoscopic approach for solitary insulinoma: a multicentre study. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(2):134-40.
198. Balcom JHT, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001; 136(4):391-8.
199. Gumbs AA, Gres P, Madureira F, et al. Laparoscopic vs open resection of pancreatic endocrine neoplasms: single institution's experience over 14 years. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(3):391-5.
200. Belfiori G, Wiese D, Partelli S, et al. Minimally Invasive Versus Open Treatment for Benign Sporadic Insulinoma Comparison of Short-Term and Long-Term Outcomes. *World J Surg* 2018; 42(10):3223-3230.
201. Lopez CL, Albers MB, Bollmann C, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatic Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg* 2016; 40(7):1729-36.
202. Ore AS, Barrows CE, Solis-Velasco M, et al. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors. *J Vis Surg* 2017; 3:151.
203. Dalvi AN, Garale MN, Takalkar YP, et al. Laparoscopic surgery for solitary insulinoma in the absence of IOUS. *J Minim Access Surg* 2018; 14(1):9-12.
204. Sahakyan MA, Rosok BI, Kleive D, et al. The European Experience in Laparoscopic Pancreatic Resections. *J Am Coll Surg* 2018; 226(1):104.
205. Burghardt K, Kaemmerer D, Michael A, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a symptomatic sporadic insulinoma in a patient with severe comorbidities not suitable for pancreatic surgery. *Diabetes Metab* 2018; 44(1):84-86.
206. Di Benedetto F, Magistri P, Ballarin R, et al. Ultrasound-Guided Robotic Enucleation of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Innov* 2018:1553350618790711.
207. Sa Cunha A, Beau C, Rault A, et al. Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma. *Surg Endosc* 2007; 21(1):103-8.
208. Liu H, Peng C, Zhang S, et al. Strategy for the surgical management of insulinomas: analysis of 52 cases. *Dig Surg* 2007; 24(6):463-70.
209. Isla A, Arbuckle JD, Kekis PB, et al. Laparoscopic management of insulinomas. *Br J Surg* 2009; 96(2):185-90.
210. Grover AC, Skarulis M, Alexander HR, et al. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery* 2005; 138(6):1003-8; discussion 1008.
211. Berends FJ, Cuesta MA, Kazemier G, et al. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000; 128(3):386-91.
212. Andronesi D, Andronesi A, Tonea A, et al. [Insulinoma of the pancreas: analysis of a clinical series of 30 cases]. *Chirurgia (Bucur)* 2009; 104(6):675-85.

213. Han X, Wu W, Wang M, et al. [Combination of intraoperative ultrasonography for localizing insulinoma under Da Vinci robotic surgical system: experience of a single center in 50 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2016; 54(1):30-3.
214. Tian F, Hong XF, Wu WM, et al. Propensity score-matched analysis of robotic versus open surgical enucleation for small pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2016; 103(10):1358-64.
215. Holzer K. [Surgical strategies for small sporadic neuroendocrine pancreatic tumors]. *Chirurg* 2018; 89(6):422-427.
216. Liang M, Jiang J, Dai H, et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review. *BMC Surg* 2018; 18(1):44.
217. Gagner M PA. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 1:20-26. 1997.
218. Sussman LA. Laparoscopic excision of distal pancreas including insulinoma. *Aust NZ J Surg* 66:414–416. In Christie R WD, ed., 1996.
219. Nakamura Y, Matsushita A, Katsuno A, et al. Clinical outcomes of 15 consecutive patients who underwent laparoscopic insulinoma resection: The usefulness of monitoring intraoperative blood insulin during laparoscopic pancreatectomy. *Asian J Endosc Surg* 2015; 8(3):303-9.
220. Villacreses DE, Stauffer JA, Horacio J, et al. Laparoscopic central pancreatectomy for insulinoma (with video). *J Visc Surg* 2016; 153(6):473-474.
221. Aggeli C, Nixon AM, Karoumpalis I, et al. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: an update. *Hormones (Athens)* 2016; 15(2):157-169.
222. Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, et al. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J.Surg.* 2008; 32(5):904-917.
223. Anlauf M, Bauersfeld J, Raffel A, et al. Insulinomatosis: a multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am.J.Surg.Pathol.* 2009; 33(3):339-346.
224. Casadei R, Ricci C, Rega D, et al. Pancreatic endocrine tumors less than 4 cm in diameter: resect or enucleate? a single-center experience. *Pancreas* 2010; 39(6):825-8.
225. DiNorcia J, Lee MK, Reavey PL, et al. One hundred thirty resections for pancreatic neuroendocrine tumor: evaluating the impact of minimally invasive and parenchyma-sparing techniques. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(10):1536-46.
226. Park Ae HBT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 236:149-158. 2002.
227. Lillemoe Kd KSCJL, et al. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 229:673_700. 1999.
228. Fernandez-del CC, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch.Surg* 1995; 130(3):295-299.
229. Choi SH, Kang CM, Lee WJ, et al. Robot-assisted spleen-preserving laparoscopic distal pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(13):3623.
230. Addeo P, Marzano E, Nobili C, et al. Robotic central pancreatectomy with stented pancreaticogastrostomy: operative details. *Int J Med Robot* 2011; 7(3):293-7.
231. Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS, et al. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137(6):597-605.
232. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138(1):8-13.
233. Molinari E, Bassi C, Salvia R, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 2007; 246(2):281-7.

234. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, et al. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg* 2010; 34(1):121-5.
235. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248(3):438-46.
236. Luo Y, Liu R, Hu MG, et al. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: a single-institution experience of 29 cases. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(5):945-50.
237. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1621-7.
238. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol* 2010; 6(2):229-37.
239. Thompson GB, Service FJ, van Heerden JA, et al. Reoperative insulinomas, 1927 to 1992: an institutional experience. *Surgery* 1993; 114(6):1196-204; discussion 1205-6.
240. Proye C, Pattou F, Carnaille B, et al. Intraoperative insulin measurement during surgical management of insulinomas. *World J Surg* 1998; 22(12):1218-24.
241. Amikura K, Nakamura R, Arai K, et al. Role of intraoperative insulin monitoring in surgical management of insulinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11(4):193-9.
242. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19(6):829-37.
243. Danforth DN, Jr., Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery* 1984; 96(6):1027-37.
244. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, et al. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40(1):30-40.
245. Starke A, Saddig C, Mansfeld L, et al. Malignant metastatic insulinoma-postoperative treatment and follow-up. *World J Surg* 2005; 29(6):789-93.
246. Yu R, Nissen NN, Hendifar A, et al. A Clinicopathological Study of Malignant Insulinoma in a Contemporary Series. *Pancreas* 2017; 46(1):48-56.
247. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med* 2000; 44(1):13-21.
248. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002; 20(11):2633-42.
249. Camara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatol* 2018; 18(3):298-303.
250. Bordi C, Pilato FP, D'Adda T. Comparative study of seven neuroendocrine markers in pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 413(5):387-98.
251. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
252. Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J, et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25(35):5609-15.
253. Kimura W, Tezuka K, Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Today* 2011; 41(10):1332-43.
254. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, et al. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 2002; 137(2):164-8.
255. Gillams A, Cassoni A, Conway G, et al. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005; 30(4):435-41.

256. Scott A, Hinwood D, Donnelly R. Radio-frequency ablation for symptom control in a patient with metastatic pancreatic insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(4):557-9.
257. Le Treut YP, Delperio JR, Dousset B, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225(4):355-64.
258. Olausson M, Friman S, Cahlin C, et al. Indications and results of liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26(8):998-1004.
259. Al-Toubah T, Partelli S, Cives M, et al. Local treatment for focal progression in metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2019.
260. Goretzki PE, Starke A, Akca A, et al. [Surgery for neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system (GEP-NET)]. *Internist (Berl)* 2012; 53(2):152-60.
261. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2018.
262. Lewis A, Raoof M, Ituarte PHG, et al. Resection of the Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Improves Survival with or without Liver Treatment. *Ann Surg* 2018.
263. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(10):1808-1815.
264. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2016; 159(1):311-8.
265. Huttner FJ, Schneider L, Tarantino I, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(6):715-23.
266. Bertani E, Fazio N, Botteri E, et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach. *Surgery* 2014; 155(4):607-14.
267. Hung JS, Chang MC, Lee PH, et al. Is surgery indicated for patients with symptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor and unresectable hepatic metastases? *World J Surg* 2007; 31(12):2392-7.
268. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017; 46(6):715-731.
269. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017; 46(6):707-714.
270. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42(4):557-77.
271. 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.
272. Moscetti L, Saltarelli R, Giuliani R, et al. Intra-arterial liver chemotherapy and hormone therapy in malignant insulinoma: case report and review of the literature. *Tumori* 2000; 86(6):475-9.
273. Smith MC, Liu J, Chen T, et al. OctreoTher: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:69-72.
274. Giovacchini G, Nicolas G, Forrer F. Peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12(5):526-42.

275. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(10):1100-6.
276. Norton JA, Kivlen M, Li M, et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2003; 138(8):859-66.
277. Gonzalez-Gonzalez A, Recio-Cordova JM. Liver metastases 9 years after removal of a malignant insulinoma which was initially considered benign. *Jop* 2006; 7(2):226-9.
278. Sata N, Kimura W, Kanazawa T, et al. Malignant insulinoma causing liver metastasis 8 years after the initial surgery: report of a case. *Surg Today* 1995; 25(7):640-2.
279. Yardimci S, Ozer I, Dalgic T, et al. Symptomatic hepatic metastasis of insulinoma 15 years after pancreatic resection. *Turk J Surg* 2018; 34(3):240-242.
280. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146(8):953-8.
281. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J* 2012; 59(10):859-66.
282. Machado MC. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 Suppl 1:145-8.
283. Akhtar Y, Verardo A, Crane JL. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting with concurrent insulinoma and prolactinoma in early-adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol* 2018; 2018:7.
284. Gamboa-Jimenez TI, Juarez-Aguilar FG. Multicentric insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1: One case report. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018; 56(3):316-319.
285. Fischer L, Mehrabi A, Buchler MW. [Neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas. Surgical strategy]. *Chirurg* 2011; 82(7):583-90.
286. Tonelli F, Giudici F, Nesi G, et al. Operation for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1: When pancreatoduodenectomy is appropriate. *Surgery* 2017; 161(3):727-734.
287. O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, et al. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1994; 18(4):488-93; discussion 493-4.
288. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery* 1991; 110(6):998-1004; discussion 1004-5.
289. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 1994; 31(2):77-156.
290. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(36):4519-25.
291. Giudici F, Nesi G, Brandi ML, et al. Surgical management of insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas* 2012; 41(4):547-53.
292. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004; 43(7):626-36.
293. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann. Oncol.* 2004; 15(6):966-973.
294. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, et al. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(8):1187-96.

295. Karatas F, Sahin S, Aytekin A, et al. Durable complete response with a short course of streptozotocin plus doxorubicin combination in malignant metastatic insulinoma. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(5):1149-1151.
296. Jonkers YM, Claessen SM, Perren A, et al. Chromosomal instability predicts metastatic disease in patients with insulinomas. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(2):435-47.
297. Broughan Ta LJDSJMHRE. Pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 99:671-678. 1986.
298. Deveney CW. The Zollinger–Ellison syndrome – 23 years later. *Ann Surg* 188:384–891. *In* Deveney KS WL, ed., 1978.
299. Prinz Ra BKBMSMDTRLAM. Operative and chemotherapeutic management of malignant glucagon-producing tumors. *Surgery* 90:713-719. 1981.
300. Sarmiento Jm QFGGCSTGBFMBNDM. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery* 132:976-982. 2002.
301. Danforth DN Jr. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery* 96:1027-1037. *In* Gorden P BM, ed., 1984.
302. Hesdorffer Cs SMJJ. Aggressive insulinoma with bone metastases. *Am J Clin Oncol* 12:498-501. 1987.
303. Fernandez Ranvier GG, Shouhed D, Inabnet WB, 3rd. Minimally Invasive Techniques for Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(1):195-215.
304. Vibert E, Denet C, Gayet B. Major digestive surgery using a remote-controlled robot: the next revolution. *Arch Surg* 2003; 138(9):1002-6.
305. Gumbs AA, Gayet B, Hoffman JP. Video: laparoscopic Whipple procedure with a two-layered pancreatojejunostomy. *Surg Endosc* 2011; 25(10):3446-7.
306. Kendrick ML. Laparoscopic and robotic resection for pancreatic cancer. *Cancer J* 2012; 18(6):571-6.
307. Winer J, Can MF, Bartlett DL, et al. The current state of robotic-assisted pancreatic surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(8):468-76.
308. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(8):610-7.
309. Antonakis PT, Ashrafian H, Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: Laparoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(16):1197-207.
310. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery* 2000; 128(6):937-44;discussion 944-5.
311. Limongelli P, Belli A, Cioffi L, et al. Hepatobiliary and pancreatic: nesidioblastosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(9):1538.
312. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1582-9.
313. Thomas CG, Jr., Cuenca RE, Azizkhan RG, et al. Changing concepts of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. *World J Surg* 1988; 12(5):598-609.
314. Heitz PU, Kasper M, Polak JM, et al. Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 1982; 13(3):263-71.
315. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993; 123(4):637-43.
316. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993; 123(4):644-50.

317. Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg* 2004; 28(12):1227-30.
318. Qin H, Li Z, Qu L, et al. A rare case of focal nesidioblastosis causing adult-onset hypoglycemia. *Exp Ther Med* 2015; 10(2):723-726.
319. Raffel A, Anlauf M, Hosch SB, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to adult nesidioblastosis in insulin-dependent diabetes. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(44):7221-7224.
320. Goudswaard WB, Houthoff HJ, Koudstaal J, et al. Nesidioblastosis and endocrine hyperplasia of the pancreas: a secondary phenomenon. *Hum Pathol* 1986; 17(1):46-54.
321. Grant CS. Insulinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(4):819-44.
322. Vanderveen KA, Grant CS, Thompson GB, et al. Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery* 2010; 148(6):1237-45; discussion 1245-6.
323. Manning PJ, Espiner EA, Yoon K, et al. An unusual cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia syndrome. *Diabet Med* 2003; 20(9):772-6.
324. Won JG, Tseng HS, Yang AH, et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5):566-78.
325. Christesen HB, Brusgaard K, Beck Nielsen H, et al. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68(5):747-55.
326. Bernard B, Kline GA, Service FJ. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:77.
327. Branstrom R, Berglund E, Curman P, et al. Electrical short-circuit in beta-cells from a patient with non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemic syndrome (NIPHS): a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4:315.
328. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J Gastroenterol* 2011; 17(2):137-43.
329. Batra CM, Saluja SS, Bajaj R, et al. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:256-8.
330. Then C, Nam-Apostolopoulos YC, Seissler J, et al. Refractory idiopathic non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia in an adult: case report and review of the literature. *Jop* 2013; 14(3):264-8.
331. Gupta RA, Patel RP, Nagral S. Adult onset nesidioblastosis treated by subtotal pancreatectomy. *Jop* 2013; 14(3):286-8.
332. Pathak R, Karmacharya P, Salman A, et al. An unusual cause of hypoglycemia in a middle-aged female after bariatric surgery. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2014; 4.
333. Fountoulakis S, Malliopoulos D, Papanastasiou L, et al. Reversal of impaired counterregulatory cortisol response following diazoxide treatment in a patient with non insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: Case report and overview of pathogenetic mechanisms. *Hormones (Athens)* 2015; 14(2):305-11.
334. Thompson SM, Vella A, Thompson GB, et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11):4189-97.
335. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine* 2016; 53(1):47-57.
336. Nessa A, Rahman SA, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia - The Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7:29.

337. Zorron R, Branco A, Sampaio J, et al. One-Anastomosis Jejunal Interposition with Gastric Remnant Resection (Branco-Zorron Switch) for Severe Recurrent Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* 2017; 27(4):990-996.
338. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(1):R37-r47.
339. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocr Pract* 2014; 20(4):331-40.
340. Nadelson J, Epstein A. A rare case of noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; 2012:164305.
341. Qintar M, Sibai F, Taha M. Hypoglycemia due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna J Med* 2012; 2(2):45-7.
342. Sahloul R, Yaqub N, Driscoll HK, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: quantitative and immunohistochemical analyses of islet cells for insulin, glucagon, somatostatin, and pancreatic and duodenal homeobox protein. *Endocr Pract* 2007; 13(2):187-93.
343. Tsujino M, Sugiyama T, Nishida K, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: a rare case of adult-onset nesidioblastosis. *Intern Med* 2005; 44(8):843-7.
344. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, et al. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(6):488-92.
345. Craig CM, Liu LF, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia* 2017; 60(3):531-540.
346. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009; 22(2):239-45.
347. Starke A, Saddig C, Kirch B, et al. Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome. *World J Surg* 2006; 30(5):670-9.
348. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14(2):125-134 5.
349. Karnauchow PN. Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol* 1982; 78(4):511-3.
350. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995; 123(4):269-73.
351. O'Shea D, Rohrer-Theurs AW, Lynn JA, et al. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1623-7.
352. Campbell IL, Harrison LC, Ley CJ, et al. Nesidioblastosis and multifocal pancreatic islet cell hyperplasia in an adult. Clinicopathologic features and in vitro pancreatic studies. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(4):534-41.
353. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 1-1983. A 37-year-old schizophrenic woman with hypoglycemic episode. *N Engl J Med* 1983; 308(1):30-7.
354. Mathavan VK, Arregui M, Davis C, et al. Management of postgastric bypass noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia. *Surg Endosc* 2010; 24(10):2547-55.
355. Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005; 48(11):2236-40.
356. Clancy TE, Moore FD, Jr., Zinner MJ. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(8):1116-9.

357. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1554-9.
358. Z'Graggen K, Guweidhi A, Steffen R, et al. Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2008; 18(8):981-8.
359. Reubi JC, Perren A, Rehmann R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors are not overexpressed in pancreatic islets from patients with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia following gastric bypass. *Diabetologia* 2010; 53(12):2641-5.
360. Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10(6):1220-5.
361. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract* 2016; 10(1):1-14.
362. Raverdy V, Baud G, Pigeire M, et al. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg* 2016; 264(5):878-885.
363. Ohrstrom CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13(2):345-351.
364. Abrahamsson N, Eden Engstrom B, Sundbom M, et al. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(1):91-100.
365. Pigeire M, Vaurs C, Raverdy V, et al. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11(3):573-7.
366. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology* 2014; 146(3):669-680.e2.
367. Vinik A, Perry RR, Casellini C, et al. Pathophysiology and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): New Developments. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
368. Vinik A CC, Perry RR, et al. . Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs) [Updated 2015 Nov 11]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279074/>.
369. Mulla CM, Storino A, Yee EU, et al. Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. *Obesity surgery* 2016; 26(4):874-881.
370. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab* 2011; 37(4):274-81.
371. Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia--primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):4563-5.
372. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):4678-85.
373. Lee CJ, Brown T, Magnuson TH, et al. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7):E1208-12.
374. Himpens J, Verbrugghe A, Cadiere GB, et al. Long-term results of laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass: evaluation after 9 years. *Obes Surg* 2012; 22(10):1586-93.
375. McLaughlin T, Peck M, Holst J, et al. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1851-5.
376. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, et al. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg* 2012; 22(4):582-6.

377. Qvigstad E, Gulseth HL, Risstad H, et al. A novel technique of Roux-en-Y gastric bypass reversal for postprandial hyperinsulinemic hypoglycaemia: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016; 21:91-4.
378. Craig CM, Liu LF, Nguyen T, et al. Efficacy and pharmacokinetics of subcutaneous exendin (9-39) in patients with post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2):352-361.
379. Smith EP, Polanco G, Yaqub A, et al. Altered glucose metabolism after bariatric surgery: What's GLP-1 got to do with it? *Metabolism* 2018; 83:159-166.
380. Ritz P, Vaurs C, Barigou M, et al. Hypoglycaemia after gastric bypass: mechanisms and treatment. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(3):217-23.
381. Millstein R, Lawler HM. Hypoglycemia after gastric bypass: An emerging complication. *Cleve Clin J Med* 2017; 84(4):319-328.
382. Abrahamsson N, Engstrom BE, Sundbom M, et al. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol* 2013; 169(6):885-9.
383. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs* 2014; 6(1):262-72.
384. Szollosi A, Nenquin M, Henquin JC. Pharmacological stimulation and inhibition of insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3):669-77.
385. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycemia after gastric bypass: the dark side of GLP-1. *Gastroenterology* 2014; 146(3):605-8.

