








## Revisión

# Abordaje del insulinoma: revisión actualizada de la literatura

Kevin Guillermo Castro-Gomez <sup>1</sup>, Jeiver Aldubar Contreras-Romero <sup>1</sup>,  
Daniela Valentina Afanador Jaimes <sup>1</sup>, Laura Valentina Álvarez Herrera <sup>1</sup>,  
Nicolle Lorena Gaitán Díaz <sup>1</sup>, Harold Felipe Saavedra-López <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Castro-Gomez KG, Contreras-Romero JA, Afanador Jaimes DV, Álvarez Herrera LV, Gaitán Díaz NL, Saavedra-López HF. Abordaje del insulinoma: revisión actualizada de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e822. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.822>

Recibido: 02/Julio/2023

Aceptado: 11/Noviembre/2023

Publicado: 15/Febrero/2024

## Resumen

**Contexto:** el insulinoma se origina en las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, donde la liberación de insulina es autónoma, pues evita los mecanismos de contrarregulación. Hay varios mecanismos fisiopatológicos propuestos, basados en la presencia de variantes patogénicas germinales o somáticas.

**Objetivo:** aportar información sobre etiopatogenia, genética, epidemiología, clínica, diagnóstico, estadificación, localización, tratamiento y pronóstico del insulinoma.

Metodología: revisión de la literatura en la base de datos PubMed, Google académico y literatura gris utilizando los términos MeSH: "insulinoma", "physiopathology", "epidemiology", "signs and symptoms", "diagnosis", "therapeutics", "prognosis", "gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor", y revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.


**Resultados:** el insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcional más frecuente con una clínica inespecífica que debe ser considerado ante la presencia de síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos, para el cual hay una gama de herramientas diagnósticas que se deben usar de manera complementaria dada su sensibilidad limitada, y el tratamiento debe ser orientado de acuerdo con la caracterización y estadificación del tumor.

**Conclusiones:** el diagnóstico del insulinoma se retrasa durante varios años dada su clínica inespecífica, a pesar de su comportamiento mayormente benigno, se asociado a gran morbilidad.

**Palabras clave:** insulinoma, páncreas, hipoglucemia, biología molecular, fisiopatología, diagnóstico, estadificación de neoplasias, tratamiento, tumor neuroendocrino pancreático

## Destacados

- Es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, derivado de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos.
- Tiene síntomas derivados de la secreción inadecuada de insulina: adrenérgicos y neuroglucopénicos.
- Se debe buscar el síndrome MEN-1, controlar los síntomas de hipoglucemia y abordar el tumor de acuerdo con su caracterización y estadificación.

 **Correspondencia:** Kevin Guillermo Castro-Gómez, calle 44 #59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: [kcastrog@unal.edu.co](mailto:kcastrog@unal.edu.co)

## Approaching insulinoma: An updated review of the literature

### Abstract

**Background:** Insulinoma originates in the  $\beta$ -cells of the pancreatic islets, in which insulin release is autonomous, avoiding counter-regulatory mechanisms. There are several proposed pathophysiological mechanisms, based on the presence of germinal or somatic pathogenic variants.

**Objective:** To provide information on the etiopathogenesis, genetics, epidemiology, clinic, diagnosis, staging, localization, treatment, and prognosis of insulinoma.

**Methodology:** Literature review in the PubMed database, Google Scholar and gray literature using the MeSH terms: "insulinoma", "physiopathology", "epidemiology", "signs and symptoms", "diagnosis", "therapeutics", "prognosis", "gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor" and by review of bibliographical references list (in "snowball") of the selected studies.

**Results:** Insulinoma is the most common pancreatic neuroendocrine tumor with a nonspecific clinical presentation, which should be considered in the presence of adrenergic and neuroglycopenic symptoms, for which there is a range of diagnostic tools that should be used in a complementary approach given their limited sensitivity, and treatment should be oriented according to the characterization and staging of the tumor.

**Conclusions:** The diagnosis of insulinoma is delayed for several years due to its nonspecific clinical features, despite its mostly benign behavior, it is associated with great morbidity.

**Keywords:** Insulinoma, pancreas, hypoglycemia, molecular biology, physiopathology, diagnosis, neoplasm staging, therapeutics, gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor

### Highlights

- The most common pancreatic neuroendocrine tumor, derived from the  $\beta$ -cells of the pancreatic islets.
- Its symptoms are derived from inadequate insulin secretion: adrenergic and neuroglycopenic.
- Search for MEN-1 syndrome, control symptoms of hypoglycemia, and approach the tumor according to its characterization and staging.

## Introducción

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcional (pNET) más frecuente, con una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes. Los insulinomas metastásicos pueden presentarse hasta en un 10 % de los casos, en cualquier etapa de la vida, y muestran una ligera predominancia en el sexo femenino (1). Es derivado principalmente de las células beta de los islotes pancreáticos en donde hay una liberación excesiva de insulina que se escapa de los mecanismos inhibitorios. Puede manifestarse de forma esporádica y es asociado a variantes patogénicas en Yin-Yang 1 (YY1) o al síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN-1) (2, 3). Sus manifestaciones clínicas son producto de episodios de hipoglucemia, que pueden ser inespecíficas y en ocasiones mal interpretadas como alteraciones neurológicas, lo que retrasa el diagnóstico. Aun así, están a disposición diferentes

herramientas diagnósticas que permiten detectar la presencia de los insulinomas en los pacientes que reúnan la sintomatología. Dichas pruebas confirmatorias pueden ser escogidas a elección del personal médico según su criterio teniendo en cuenta la utilidad y limitación de cada una de ellas. Dado que la mayoría de los insulinomas son indolentes, el tratamiento de elección es quirúrgico y la técnica utilizada va a depender de las características de la lesión. Cuando la cirugía no es una opción por el alto riesgo de morbimortalidad perioperatoria, el deseo del paciente o las dificultades en conseguir una resección completa de la lesión, es posible optar por tratamientos médicos para el control de la enfermedad. En pNET funcionales metastásicos, la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (4) recomienda que, para reducir la masa tumoral y controlar la hipoglucemia, se priorice la resección, la terapia dirigida al hígado y la quimioterapia.

## Etiopatogenia y genética

Un insulinoma es un pNET derivado principalmente de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. En estos, la liberación enzimática de insulina es autónoma y escapa a los mecanismos de contrarregulación; de hecho, en algunos insulinomas también está presente la secreción de otras hormonas, como gastrina, hormona adrenocorticotrópica, glucagón, ácido 5-hidroxiindolacético, gonadotropina coriónica humana y somatostatina (5, 6).

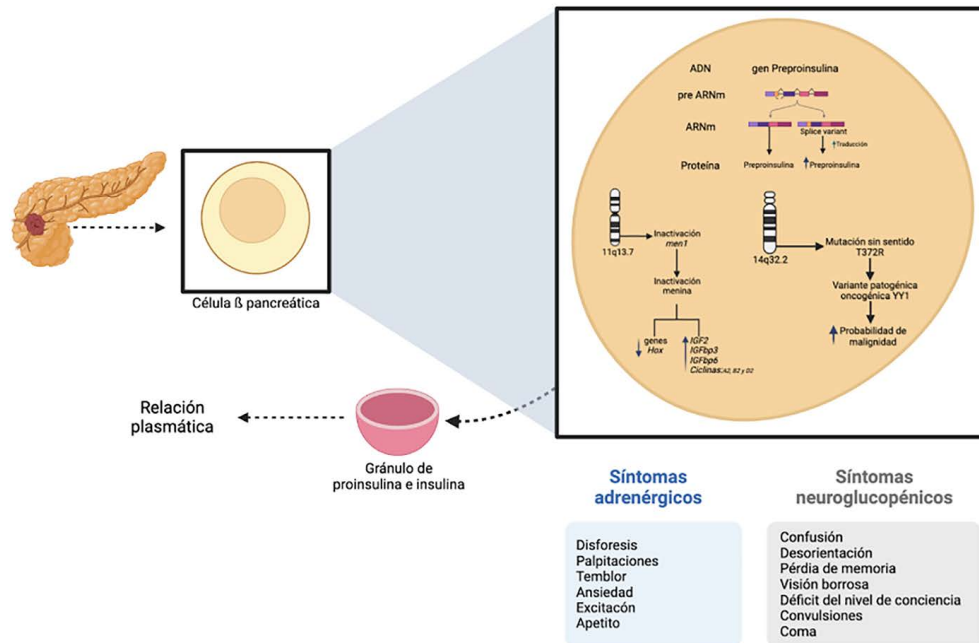
Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la secreción excesiva de insulina es la transcripción anómala de una variante de ARN mensajero (*splice-variant*), con una eficacia de traducción aumentada, en una proporción muy superior (hasta el 90 %) respecto a su expresión en células  $\beta$  normales (<1 %) (7). Existe un procesamiento anómalo de la proinsulina si hay gránulos que contienen simultáneamente esta última junto con la insulina; por lo tanto, la relación plasmática proinsulina : insulina está aumentada (8). Los tumores más grandes y agresivos muestran más alteraciones genéticas que los pequeños y clínicamente benignos, lo que indica que las alteraciones se acumulan durante la progresión tumoral (9).

YY1 es un factor de transcripción implicado en la homeostasis metabólica de la glucosa, la función oxidativa mitocondrial, el crecimiento celular, el desarrollo embrionario, la regulación transcripcional, la dinámica cromosómica a gran escala y la angiogénesis; posee dos componentes que pueden actuar como represores o activadores transcripcionales, y se localiza en la región telomérica del cromosoma 14 del segmento q32.2 (10). Se han relacionado algunas variantes patogénicas con el desarrollo de insulinoma, la más conocida es la mutación sin sentido p.T372R, en la cual se sustituye una treonina neutra por una arginina cargada positivamente, lo que altera la actividad transcripcional de unión al ADN de YY1, asociada con la edad de aparición de los pacientes con insulinoma, por lo que se cree que es una variante patogénica oncogénica (11).

La intensidad de expresión de YY1 en el insulinoma metastásico y el indolente es diferente; hay una correlación positiva entre

estas: entre mayor es el nivel de expresión de YY1, mayor es el potencial maligno del insulinoma, ya que, al igual que en otros tipos de neoplasias, la sobreexpresión y activación de YY1 se relacionan con proliferación celular descontrolada, tumorigénesis y mayor potencial de malignidad (12, 13). Además, se sospecha que la alteración YY1-T372R esté relacionada con el origen étnico; por ejemplo, un estudio reciente identificó una prevalencia mucho menor (13 %) de mutaciones en insulinomas esporádicos en la población caucásica a comparación de la asiática (12).

El insulinoma puede aparecer de forma esporádica en el 90 % de los casos o junto con el síndrome MEN-1 en el otro 10 %, y del total de pacientes con MEN-1, el 10-18 % desarrollan insulinoma en los siguientes cinco años. Este es un síndrome de herencia autosómico dominante que se caracteriza por hiperplasia paratiroidea, adenomas hipofisarios anteriores y tumores endocrinos de páncreas y duodeno, debido a la inactivación del gen *men1* en el cromosoma 11q13.7 (2, 3, 6, 14, 15). El gen *men1* consta de diez exones que codifican un producto proteico de 610 aminoácidos denominado menina. Esta se expresa tanto en tejidos endocrinos como no endocrinos, funciona como un regulador transcripcional y se sugiere que la pérdida de la heterocigosidad de este puede estar implicada en múltiples vías biológicas que conducen a la formación de tumores (2). Varios investigadores han propuesto otras teorías de plausibilidad biológica asociada a la tumorigénesis de MEN-1: desregulación a la baja de la familia de genes *Hox*, y sobreexpresión alterada de IGF2, IGFbp3 e IGFbp6, ciclinas A2, B2 y D2 (16). En la figura 1 se ilustran los mecanismos fisiopatológicos. Los insulinomas asociados al síndrome MEN-1 con frecuencia son multicéntricos y tienen mayor riesgo de recurrencia; además, en caso de identificar alguna variante patogénica hereditaria se puede considerar una realización de tamizaje en cascada familiar (2). Si bien MEN-1 se parece fenotípicamente a MEN-4, en este último no se han reportado casos de insulinoma, sino que usualmente estos pacientes desarrollan gastrinomas (17).



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos y clínica

**Fuente:** elaboración propia.

### Epidemiología

El insulinoma es una neoplasia poco frecuente (1-2 % de las neoplasias pancreáticas) con una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes. Sin embargo, es el pNET funcional más frecuente, pues representa a cerca del 55 %. Puede presentarse en cualquier época de la vida y tiene una leve predominancia en el sexo femenino (57 %) (18). La mayoría de insulinomas son benignos, únicos y esporádicos, menores a dos centímetros de diámetro y se presentan con igual frecuencia en los sitios anatómicos del páncreas. La incidencia de insulinoma metastásico es cercana al 6 % de los casos (19).

Durante un periodo de sesenta años en Mayo Clinic se determinó en pacientes con insulinoma un rango de edad de diagnóstico de 47 años, siendo el 59 % pacientes mujeres. En la cohorte estudiada, el 7,6 % de los pacientes tenían MEN-I, que a su vez se asoció con un mayor riesgo de recurrencia (21 % a los 10 y 20 años) (20). Un estudio retrospectivo evaluó los datos clínicos de pacientes con insulinoma maligno durante treinta años y se evidenció metástasis al

momento del diagnóstico en el 53 % de los casos, y el otro 46,67% de los pacientes desarrolló una enfermedad metastásica durante el seguimiento de control. La supervivencia fue de 55,6 % a cinco años y de 29 % a diez años (21). Una revisión sistemática reportó enfermedad metastásica en el 6,5 % de los pacientes, las localizaciones más frecuentes son el hígado y los ganglios linfáticos regionales con un 37,8 y 18,4 %, respectivamente (22).

En Colombia la serie más grande publicada corresponde a un estudio descriptivo retrospectivo realizado en tres hospitales de Medellín, el cuál observó durante quince años a diecinueve pacientes con insulinoma. Se obtuvo una edad media de diagnóstico de 43 años con un 52,6 % correspondiente a mujeres, y se evidenció insulinoma multifocal en un 21,1 % de los casos, 15,8 % asociado a MEN-1 y un 10 % correspondiente a insulinoma maligno (23). Estos resultados locales permiten determinar una similitud epidemiológica con lo descrito en la literatura.

## Clínica

La triada de Whipple, descrita por primera vez en 1930, es una característica clínica representativa de los insulinomas y está constituida por síntomas causados por hipoglucemia, documentación de niveles de glucosa plasmática baja durante los episodios y resolución de los síntomas cuando la glucosa es restablecida a los niveles basales del paciente (24).

La principal manifestación bioquímica es la hipoglucemia, estos episodios ocasionados por la producción alterada e inadecuada de insulina y la consecuente liberación de hormonas de contrarregulación pueden provocar dos tipos de presentaciones clínicas clasificados en síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos (25). Los síntomas adrenérgicos son causados por el sistema nervioso simpático ante la liberación de catecolaminas, manifestados por diaforesis, temblor, palpitaciones, ansiedad, excitación, nerviosismo e incremento del apetito, y aparecen en glucemias <55–60 mg/dL. Por otro lado, los síntomas neuroglucopénicos son más frecuentes y se producen por la baja suplencia de glucosa al sistema nervioso central, ocurren en niveles de glucemia <45–50 mg/dL, e incluyen alteraciones del estado mental y cognitivo del paciente, déficits neurológicos focales transitorios, convulsiones e incluso coma (9). Estos síntomas pueden ser más evidentes o ser desencadenados por largos períodos de ayuno, durante el ejercicio o posterior a la ingesta de alimentos (hipoglucemia reactiva); este último se presenta en el 5 % de los pacientes y su abordaje diagnóstico debe realizarse con la prueba de comida mixta (26).

En los pacientes con insulinoma se presenta una alteración del umbral de respuesta de los mecanismos de contrarregulación, lo que genera tolerancia a niveles bajos de glucosa, en los cuales la sintomatología es poca e inespecífica; razón por la cual el diagnóstico en estos pacientes puede demorar incluso décadas (9). En individuos con metástasis hepática, además de la clínica

ya descrita, puede ocurrir dolor abdominal por efecto masa e incluso elevación de niveles de alfafetoproteína (27).

En gestantes, las manifestaciones clínicas pueden ser confundidas con los cambios asociados al embarazo. Una revisión sistemática reportó síntomas como náuseas y vómitos en el 10,8 % de las pacientes, pérdida del estado de conciencia en un 75,7 % y síntomas neurológicos en el 64,9 % de los casos. Por lo tanto, es importante el seguimiento de episodios hipoglucémicos en ausencia de supresión fisiológica de insulina en mujeres embarazadas y en el puerperio temprano para el diagnóstico oportuno del insulinoma (28).

## Diagnóstico y estadificación: bioquímica

En pacientes con sintomatología concordante con la triada de Whipple y evidencia de hipoglucemia espontánea (<2,5 mmol/L) se debe realizar una evaluación bioquímica que incluya la medición de niveles de insulina, péptido C, proinsulina y cuerpos cetónicos bajo condiciones de hipoglucemia (test de ayuno y de glucagón) (29); esto permite diferenciar la hipoglucemia endógena de la exógena. Según las recomendaciones de la ENETS (The European Neuroendocrine Tumor Society), en casos de sospecha de hipoglucemia facticia o de presencia de autoanticuerpos se requerirá la medición de niveles de sulfonilureas o de anticuerpos anti-insulina, respectivamente (26).

El estándar de oro diagnóstico es el test de ayuno en 72 horas que permite hacer el diagnóstico del 99 % de los insulinomas (30); en este se miden los niveles de glucosa cada treinta minutos a dos horas, de acuerdo a la clínica de los pacientes. Una vez se confirmen niveles plasmáticos <55 mg/dL, se deberán medir también insulina, péptido C y proinsulina (15). En la tabla 1 se observan los posibles resultados diagnósticos del test de ayuno (31).

**Tabla 1.** Patrones de hallazgo en el test de ayuno y su significado diagnóstico

Síntomas de hipoglucemia	Glucosa	Insulina	Peptido C	Proinsulina	BHOB*	Diferencia de glucosa después del glucagón	Consideración	Diagnóstico
No	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	<3 uU/ml (20,8 pmol/L)	<0,2 nmol/L	<5 pmol/L	>2,7 mmol/L	< 25 mg/dL	No	Normal
Solo en ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	No	Insulinoma
Postprandial	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	Cirugía bariátrica	PGBH*
Más a menudo	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	No	NIPHS*
Principalmente en ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	Hipoglucemiante oral +	Administración de compuestos exógenos
En ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	<0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	No	Administración exógena de insulina
Principalmente postprandial	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>>0,2 nmol/L	>>5 pmol/L	>2,7 mmol/L	>25 mg/dL	Anticuerpos anti-insulina ++	Síndrome de anticuerpos anti-insulina
En ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	<3 uU/ml (20,8 pmol/L)	<0,2 nmol/L	<5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	IGF-22	Hipoglucemia no insulinica

**Fuente:** Tomado y adaptado de Hofland J *et al.* (26) y Martens P., Tits J. (31).

\*BHOB: betahidroxibutirato.

\*NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma.

\*PGBH hipoglucemia post bypass gástrico.

La guía ENETS propone realizar el test de comidas mixtas en pacientes sintomáticos postprandiales. Esta prueba consiste en la administración de una comida no líquida (desayuno) que esté asociada a síntomas hipoglucémicos en el paciente, y la recolección de muestras para el análisis de glucosa, insulina, péptido C y proinsulina tanto al inicio como cada treinta minutos después de la ingesta, hasta evidenciar la hipoglucemia sintomática o, como máximo, durante cinco horas (26). Además de lo anterior, es necesaria la medición de  $\beta$ -hidroxibutirato, que se ve disminuido por los efectos anticetogénicos de la insulina. Opcionalmente, pueden revisarse los niveles de glucosa cada diez minutos después de un suministro intravenoso de glucagón (test de glucagón) (32), que en el caso de insulinoma aumentarán de acuerdo con la reserva de glucógeno presente en esta condición. Se debe tener en cuenta que la ausencia de síntomas durante las 72 horas de ayuno permite hacer la exclusión diagnóstica de un insulinoma (15, 18, 33).

Los niveles normales de insulina no son excluyentes de la presencia de insulinoma, puesto que no en todos los pacientes se mantienen cifras elevadas. En contraste, los niveles de proinsulina son usados más como un marcador de diagnóstico (2, 30, 32), debido a que la cantidad secretada por el tumor es significativamente mayor que la producida por las células  $\beta$  pancreáticas (15). La medición del  $\beta$ -hidroxibutirato es útil en pacientes con daño renal o hepático debido a que en ellos se ve alterada la depuración de insulina y péptido C, dando así niveles séricos en rangos que no permiten hacer el diagnóstico de insulinoma (30). Aunque el protocolo tiene estandarizado el ayuno durante 72 horas, la mayoría de los pacientes (90–95 %) presentan sintomatología en 48 horas, sin necesidad de completar el tiempo estipulado, con una sensibilidad del 93,3 % en combinación con el test de glucagón (34), por lo que se han desarrollado propuestas para bajar el tiempo de la prueba; sin embargo, para evitar falsos negativos, continúa la recomendación de completar las 72 horas (2, 15, 29, 35).

La presencia de hemoglobina glicada <4 % soporta el diagnóstico de insulinoma y,

aunque la medición de la cromogranina A y la enolasa neuronal específica son usadas en el diagnóstico de pNETs, el insulinoma no las secreta significativamente y no son usadas como marcadores (36). Se sugiere la realización de estudios genéticos para pacientes con insulinoma asociados a endocrinopatía (especialmente hiperparatiroidismo e hiperprolactinemia), recurrencia tumoral o múltiples insulinomas (37).

## Estadificación

En 2017 se publicó la octava edición del manual de estadificación de cáncer del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el cual se actualizó el sistema TNM/AJCC para los pNET (tabla 2) (38); esta clasificación es necesaria para la estratificación pronóstica. Además, siempre se debe realizar una biopsia y hacer una medición precisa de la proliferación celular por medio del índice Ki-67. Esto se podrá clasificar según el esquema aprobado por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales y pancreáticas (39).

## Localización del tumor

Teniendo en cuenta que cerca del 30 % de los insulinomas miden menos de 1cm, el método para localizar el tumor y su extensión sigue siendo controversial (18). Existen herramientas de localización invasiva y no invasiva. Dentro de los no invasivos están el ultrasonido (US) con una sensibilidad de 9 % a 64 %, la tomografía computarizada (TC) con una sensibilidad de 33 % a 64 % y la resonancia magnética (RM) con una sensibilidad de 40 % a 90 %, siendo esta actualmente la mejor opción para el diagnóstico preoperatorio (15, 29). La gammagrafía de receptores (GM) detecta altas concentraciones de receptores de somatostatina (SSTR) en NET, usando el octreotide como análogo de somatostatina, llamado Octreoscan (29, 32); desafortunadamente, el insulinoma presenta baja densidad de SSTR, con una baja sensibilidad del 50 % para los benignos y de 70 % para los malignos (32, 40).

**Tabla 2.** Sistema de estadificación TNM/AJCC

<b>Definición de tumor primario (T)</b>
<p>TX: tumor no evaluable.                      T1: tumor limitado al páncreas*, &lt;2 cm.                      T2: tumor limitado al páncreas*, 2-4 cm.                      T3: tumor limitado al páncreas*, &gt;4 cm, o tumor que invade el duodeno o el conducto biliar común.                      T4: tumor que invade órganos adyacentes (estómago, bazo, colon, glándula suprarrenal) o la pared de grandes vasos (tronco celíaco o arteria mesentérica superior).</p> <p>*Limitado al páncreas significa que no hay invasión de órganos adyacentes o de la pared de grandes vasos. La extensión del tumor al tejido adiposo peripancreático NO es una base para la estadificación.</p>
<b>Definición de ganglio linfático regional (N)</b>
<p>NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.                      NO: no hay afectación de los ganglios linfáticos regionales.                      N1: afectación ganglionar regional.</p>
<b>Definición de metástasis a distancia (M)</b>
<p>M0: sin metástasis a distancia.                      M1: metástasis a distancia.                      M1a: metástasis confinada al hígado.                      M1b: metástasis en al menos un sitio extrahepático (por ejemplo, pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo o hueso).                      M1c: metástasis tanto hepáticas como extrahepáticas.</p>
<b>Grupos de estadios pronósticos</b>
<p>Estadio I: T1N0M0                      Estadio II: T2N0M0                      Estadio II: T3N0M0                      Estadio III: T4N0M0                      Estadio III: cualquier T N1M0                      Estadio IV: cualquier T, cualquier N M1</p>
<b>Estadificación pronóstica</b>
<p>GX: grado no evaluable</p>
<b>Bien diferenciados</b>
<p>G1: recuento mitótico &lt;2 (por 10 HPF) e índice Ki-67 (%) &lt;3                      G2: recuento mitótico 2-20 (por 10 HPF) o índice Ki-67 (%)=3-20</p>
<b>Poco diferenciado</b>
<p>G3: recuento mitótico &gt;20 (por 10 HPF) o índice Ki-67 (%) &gt;20</p>

**Fuente:** tomada y adaptada de Manual de estadificación del cáncer AJCC (37).

Con respecto a la tomografía por emisión de positrones (PET/CT), es una herramienta útil para el manejo de los pNET. La PET/CT con C-5-hidroxi-triptofano (c-5-HTP) ha mostrado una sensibilidad >90 % para la detección de tumores de células de islotes pancreáticos, por su mayor actividad serotoninérgica (32, 41). La PET/CT con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) Ga-exendina-4 tiene utilidad para la detección de insulinomas benignos, pero su precisión y sensibilidad disminuye en los insulinomas malignos, ya que el GLP-1R solo se sobreexpresa en el 36 % de los pacientes con insulinoma metastásico (26, 42, 43).

El F-DOPA PET (dihidroxifenilalanina) se basa en la afinidad de las células neuroendocrinas para captar precursores de aminoácidos y orienta cerca del 91 % de los casos para la resección quirúrgica (41). Los radioligandos análogos de somatostatina marcados con galio dirigidos a los SSTR permiten caracterizar la expresión o el metabolismo de los pNET con una alta sensibilidad (26, 42). Esta es

útil para realizar el diagnóstico con PET/CT y, para considerar terapia con radionucleidos receptores de péptidos, hay tres radiofármacos disponibles con galio: Ga-DOTATATE, Ga-DOTANOC, Ga-DOTATOC, que muestran diferente afinidad por los SSTR (42, 44). Recientemente, se ha estudiado la posibilidad del cobre como radiofármaco para la detección de SSTR, o como trazador reproducible, práctico y altamente preciso; sin embargo, aún se encuentra en desarrollo (45). La ENETS recomienda que, en ausencia de imágenes de GLP-1R, puede utilizarse Ga-DOTA-SSA o 18F-DOPA PET, siendo Ga-DOTA-SSA superior (26).

Los insulinomas expresan diferentes SSTR y GLP-1 (tabla 3) según su agresividad (46, 47). En el caso específico de los insulinomas no progresivos o indolentes no es útil realizar PET 68 Ga-DOTA para el diagnóstico, ya que hay menor expresión de SSTR2; en estos casos, es mejor usar PET/CT con Ga-exendina-4 por su expresión de GLP-1R (48, 49).

**Tabla 3.** Expresión de receptores en insulinoma indolente y metastásico.

Expresión	SSTR2	SSTR4	SSTR5	GLP1R
Indolente	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Metastásico	Alto	Alto	Alto	Bajo

**Fuente:** tomada de Maggio *et al.* (48).

Dentro de los métodos invasivos está la biopsia por angiografía digital selectiva (BA), la cual fue por un tiempo el estándar de oro para la localización preoperatoria con un éxito del 90 % (22). Otra herramienta es el muestreo portal transhepático (MP), la cual consiste en un catéter transhepático percutáneo que llega a la vena porta ingresando a las venas drenantes pancreáticas, en las que se hace muestreo de insulina; en el lugar en que hay mayor presencia de esta, se localiza el tumor con una sensibilidad de 77 % al 100 % (32). El ultrasonido endoscópico (EUS) puede detectar tumores de

<5 mm en la cabeza del páncreas con un éxito de 82 % a 92 %, pero del 40 % en la cola pancreática, y permite la detección de los bordes tumorales (15, 30). La biopsia con aspiración por aguja fina realizada durante la EUS aumenta su sensibilidad diagnóstica hasta un 98 %, además de permitir una estadificación inmunohistoquímica hormonal de las lesiones encontradas; aunque se encuentra recomendada solo en casos de etiología no clara, tumores no funcionales y pacientes con MEN-1. Esta ha mostrado su mayor utilidad como guía para la intervención quirúrgica de ser necesaria (26, 50).

La estimulación selectiva de calcio arterial es útil en la detección de lesiones <2 cm, pre e intraoperatorios, y consiste en la inserción de un catéter para toma de muestras en la vena hepática derecha (VHD); luego, se realiza un cateterismo arterial selectivo de las arterias pancreáticas mayores con posterior inyección de gluconato de calcio para estimular la secreción de insulina por las células  $\beta$  hiperfuncionantes. En seguida, se realiza toma de muestras y cuantificación de la concentración de insulina a los 0, 30, 60, 90 y 120 segundos desde la inyección del calcio; un hallazgo positivo en la prueba corresponde a un ratio mayor a 2,0, que es producto de la relación insulinemia en VHD posterior al calcio e insulinemia en VHD anterior al calcio en cualquiera de los tiempos tras la infusión, dependiendo de la arteria con valores alterados se estima la localización del tumor (51). Esta prueba tiene una sensibilidad reportada del 77–100% para poder definir territorios anatómicos (2, 29); sin embargo, es un método con una técnica compleja y por esto su uso es limitado (32). De manera intraoperatoria es posible localizar los tumores más pequeños mediante la palpación del páncreas y el ultrasonido intraoperatorio con una sensibilidad del 75–95 %, lo que permite obtener información anatómica, relación con vasos sanguíneos y generar estrategias para definir un adecuado abordaje quirúrgico (30, 32).

## Tratamiento

El tratamiento de elección es quirúrgico, con el cual se logra la curación en más del 90 % de los pacientes. Es necesario tener en cuenta las características del tumor (funcionalidad, grado, estadio) y el estado general del paciente. El tratamiento está indicado para aliviar los síntomas sistémicos por la hipoglucemia y los síntomas compresivos por el efecto de masa local; además, previene la transformación a malignidad y la diseminación. En los casos en que no tiene efecto curativo, disminuye el tamaño del tumor y la sintomatología presente (23, 52).

El consenso de ENETS recomienda que, al ser la mayoría de presentación benigna, se realice una resección pancreática preservadora del parénquima, tipo enucleación, si las lesiones son <2 cm y con una distancia  $\geq 3$  mm del

conducto pancreático principal; si no es posible, y el parénquima restante puede mantener la función pancreática, el abordaje puede ser por pancreatectomía central, aunque presente una morbilidad elevada por la aparición de complicaciones como fístulas. Esto se debe hacer preferiblemente a través de un abordaje mínimamente invasivo vía laparoscópica y la cirugía abierta solo debería hacerse cuando el insulinoma no se localice prequirúrgicamente (26).

Ante la presencia de metástasis, lo cual sería un predictor de mal pronóstico, se debe realizar una disección de los ganglios linfáticos peripancreáticos y de las zonas hepáticas comprometidas que sean accesibles. También, se debe considerar la resección del tumor primario como una opción de tratamiento adicional (29, 53, 54), ya que ayuda a controlar los síntomas de la hipoglucemia, detener la progresión tumoral y se ha asociado con mejoría de la supervivencia de 13 contra 29 meses (55, 56). En los casos en que el tumor no es reseccable porque la lesión es localmente avanzada con compromiso de la arteria mesentérica superior o tronco celíaco, arteria hepática común (54) o con diseminación, el procedimiento quirúrgico no está recomendado.

## Ablación

La ablación química con etanol guiada por EUS (AE-US) es un método para pacientes con mal pronóstico quirúrgico o que rechazan la cirugía. Esta genera lisis de la membrana celular, necrosis coagulativa, fibrosis y trombosis de pequeños vasos (57) y consiste en aplicar etanol en el tumor con una concentración de alcohol entre el 95 %–98 %; el volumen no debe ser más de la mitad del volumen tumoral por sesión, ya que  $\geq 3$  ml se asoció a la aparición de efectos adversos leves y autolimitados, como pancreatitis aguda leve, fiebre, dolor abdominal (58).

La ablación por radiofrecuencia guiada por EUS (ARF-EUS) utiliza corriente alterna de alta frecuencia para inducir a necrosis de coagulación en las células neoplásicas (59). Una revisión sistemática analizó 84 insulinomas ablacionados con ARF-EUS y AE-EUS, con un éxito clínico global de 98,5 %; la mediana del nivel de glucosa,

insulina y péptido C paso de 1,95 mmol/L, 230 y 41 pmol/L, a 6,20 mmol/L, 2077 y 819 pmol/L, respectivamente (60). La red polaca de tumores neuroendocrinos recomienda la AE-EUS y ARF-EUS en casos seleccionados, ya sea de origen esporádico o con síndrome MEN-1 (61). Max *et al.* proponen que la ARF-EUS se realice en tumores  $\leq 2$  cm grado 1 o 2, y la cirugía en lesiones de  $> 2$  cm o grado 3 o si la ablación falla (26, 59).

La ablación por ultrasonidos focalizados de alta intensidad, ablación percutánea por microondas sola y con AE-EUS, ablación con laurmacrogol guiada por EUS, la electroporación irreversible y crioablación percutánea han sido utilizadas en reporte de casos para el manejo de insulinoma refractario con resultados exitosos en manejo sintomatológico (62-67).

### Manejo de hipoglucemia

Aproximadamente, en el 4,4 % de los pacientes se realiza tratamiento médico para el manejo hipoglucémico y las indicaciones para llegar a esto son: situación que amenaza la vida, preoperatorio, rechazo de cirugía o individuos con tumores no resecables o metástasis, siendo esta una medida paliativa y no curativa (22). Inicialmente, se deben indicar modificaciones en los estilos de vida, como consumir pequeñas cantidades de comidas ricas en carbohidratos por vía enteral o parenteral y evitar desencadenantes, como el ejercicio o tiempos prolongados entre comidas (4, 52).

El monitoreo continuo, intermitente o flash de glucosa ha sido descrito como una herramienta útil en el control de pacientes con desconocimiento de episodios hipoglucémicos. Si hay problemas para mantener la glucemia, se debe vigilar la respuesta al tratamiento médico y confirmar la curación postoperatoria (68-72).

### Diazóxido

Este es considerado como el medicamento inicial de elección para el tratamiento sintomático; en la mayoría de los pacientes ha sido usado por una corta duración, mientras se estudia la localización del tumor (73). Esta benzotiadiazina antihipertensiva actúa al inhibir la liberación de

insulina mediante la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas (74), de esta forma promueve la glucogenólisis y aumenta la producción hepática de glucosa, con una efectividad de 47-50 %, administrada en 3-8 mg/kg/día en 2-3 dosis. Sus efectos secundarios son edema periférico (generalmente se añade un diurético), hirsutismo, trombocitopenia e insuficiencia renal (73). La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda el uso de diazóxido o de everolimus para estabilizar los niveles de glucosa en enfermedad locorregional (75).

### Análogos de somatostatina (AST)

Ya que los insulinomas presentan una expresión variable de SSTR, los AST se consideran un manejo de segunda línea para suprimir la liberación de insulina y glucagón, pues ayudan a prevenir los episodios de hipoglucemia, principalmente para insulinoma maligno, por su actividad antiproliferativa. Estos inician con las formas de acción corta para probar la respuesta (75), siendo así la primera línea para el control de pNET con índice Ki-67 menor del 10 % y un volumen tumoral limitado (26). Los AST de acción prolongada tienen una eficacia en el 40-50 % de los casos (73). Como efectos adversos se evidencia que puede generar reacción en el lugar de la inyección, alteraciones gastrointestinales, barro biliar o cálculos biliares, e hipoglucemia si el insulinoma no expresa SSTR (por inhibición de hormonas contrarreguladoras) (76). Los AST pueden inhibir los efectos del diazóxido, por lo que no se recomienda el uso concomitante (77).

Puntualmente, octreotida fue eficaz para controlar hipoglucemia en el 59 % de los casos y lanreotida en un 67 % con buena tolerancia, por lo que son una opción para pacientes con Octreoscan positivo, refractarios o intolerantes al diazóxido, o con alto riesgo de sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca (78). Pasireotida tiene alta afinidad por 4 subtipos de SSTR (SST1, 2, 3, 5), que lo diferencia de octreotida o lanreotida, pues su alta afinidad es con SST2 y menor con SST5 (73), usado principalmente en insulinomas malignos refractarios en reportes de casos *off-label* (79, 80).

## Everolimus

Es un agente quimioterapéutico que inhibe la proteína quinasa mTOR; bloquea las vías de señalización que regulan la supervivencia, el crecimiento celular y la angiogénesis; reduce la producción y secreción de insulina, y aumenta la resistencia periférica a la insulina y la gluconeogénesis hepática. Cuenta con aprobación para la prevención de episodios hipoglucémicos por la FDA y EMA en pacientes con pNET, bien y moderadamente diferenciados, no operables o pNET metastásicos (18, 81). Del ensayo controlado aleatorizado (ECA) RADIANT-3, se reportó mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con pNET funcionales (11,4 meses vs. 4,6 meses con placebo) (82). También, se documentó que en 11 de 12 pacientes con insulinoma metastásico e hipoglucemia refractaria mejoró el control glucémico con 10 mg/día, con una mediana de tiempo para la recurrencia de síntomas de 6,5 meses (83). Su efecto clínico se puede evidenciar en dos semanas y la dosis puede ser disminuida a 5 mg/día en caso de eventos graves (81).

## Terapia con radionucleidos receptores de péptidos (TRRP)

La TRRP usa análogos de somatostatina que al unirse a SSTR se internalizan en las células neuroendocrinas, permitiendo mayor tiempo de radioactividad en la célula tumoral, considerado de segunda línea para tumores metastásicos e hipoglucemia refractaria (26, 77). En un estudio retrospectivo multicéntrico con 31 pacientes con insulinoma metastásico, 14 recibieron PRRT, de los cuales en 13 (92,8 %) tuvieron control total o parcial de los síntomas hipoglucémicos (84). En otro estudio retrospectivo, 14 pacientes con insulinomas metastásicos fueron tratados con cuatro ciclos de TRRP con <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE en intervalos de seis a diez semanas; la respuesta del tumor se evaluó con los criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos 1.1 (RECIST 1.1), de los cuales 1 presentó respuesta completa, 6 respuesta parcial, en 3 la enfermedad se mantuvo estable, en 4 progresó, y en 6 se documentó respuesta sintomática (51). En una serie de casos,

4 pacientes con insulinoma maligno no resecable evidenciaron, con esta terapia, control sintomático y mejoría de la calidad de vida; sus principales efectos adversos son toxicidad hematológica y renal (85).

## Hipoglucemia refractaria

La guía ENETS indica que se pueden utilizar glucocorticoides, verapamilo y difenilhidantoina con un nivel de evidencia 5 y nivel de recomendación muy bajo (26). El uso de betabloqueadores ha sido usado por su efecto hiperglucemiante junto a los bloqueadores de canales de calcio, ya que disminuyen la secreción de insulina, pero no han demostrado eficacia clínica (75, 81).

## Quimioterapia citotóxica

Con el fin de lograr la reducción tumoral para insulinomas malignos muy proliferativos, rápidamente progresivos o sintomáticos, principalmente, se han realizado ECAs fase II, en los que la estreptozocina junto al 5-Fluorouracilo o la doxorubicina han sido los más utilizados, con una respuesta de 6 a 70 %, y manejo de los síntomas de 50 %, con duración de 20 a 24 meses (32, 52, 54). La capecitabina/temozolomida ha demostrado que, como primera línea, logró en el 70 % de los pacientes con pNET metastásico, bien o moderadamente diferenciado, una respuesta radiográfica objetiva con una mediana de SLP a 18 meses (86). Otro ECA analizó en pacientes con pNET metastásicos de grado bajo o intermedio el uso de temozolomida y capecitabina/temozolomida, reportó que la mediana de SLP fue de 14,4 y 22,7 meses, y de supervivencia global fue de 53,8 y 58,7 meses, respectivamente (87). En pNETs el bevacizumab/temozolomida reportó en un 80 % cierto grado de reducción del tumor (88), la combinación del <sup>177</sup>Lu-Octreotato con capecitabina y temozolomida para pNET grado 1 o 2 demostró una tasa de respuesta global del 80 %, remisión completa del 13 % y respuesta parcial del 70 %, con 48 meses de mediana de SLP (89).

El agente antineoplásico sunitinib, inhibidor directo de la proteín-quinasa y antiangiogénico, ha sido de interés dada la alta vascularidad de los pNET, pues actúa contra los receptores 2 y 3

del VEGF,  $\alpha$  y  $\beta$  del PDGFR y c-kit (66). Un ECA fase III de pacientes con pNET bien diferenciados reportó que la SLP fue de 11,4 meses (5,5 meses para placebo) (90). Como segunda línea, también se ha estudiado la dacarbazina, el cisplatino y el etopósido, especialmente para tumores pobremente diferenciados (32, 48). Un metaanálisis mostró como en pacientes con pNET bien diferenciados se logró  $\geq 10$  % en la reducción del tumor entre un 65 % a 93 % con quimioterapia sola (principalmente, capecitabina/temozolomida) o en combinación, y en un 93 % con TRRP combinada con quimioterapia y 60 % con sunitinib (91).

### Embolización hepática arterial (EHA)

Está indicada cuando hay metástasis hepáticas  $>5$  cm de diámetro de NET bien diferenciados e inoperables, con resección incompleta o con progresión al inducir isquemia completa y temporal de arterias periféricas (77, 92, 93), con el objetivo de manejar los síntomas secundarios a la secreción hormonal, lográndolo en un 70 % a 100 %, y una reducción del tamaño tumoral, mejorando la SLP en pNET (54). Un estudio mostró que la EHA con partículas blandas alivia los síntomas en el 100 % de los pacientes con insulinoma metastásico (n=20) (94). La radioembolización de microesferas radiactivas de itrio-90 se realiza bajo control radiológico directamente en la arteria hepática, aprovechando la rica vascularización tumoral aplicada en 2 pacientes con insulinoma maligno metastásico refractario con control de la hipoglucemia por tres y sesenta meses (95, 96).

### Metástasis y trasplante hepático

En metástasis diseminada no se indica la cirugía ni la realización de pancreatoduodenectomía paliativa (77). La resección hepática y EHA frecuentemente se usan en combinación con AST como tratamiento, aunque no existen ECAs hasta el momento por la poca cantidad de pacientes que presentan esta condición (52). El trasplante

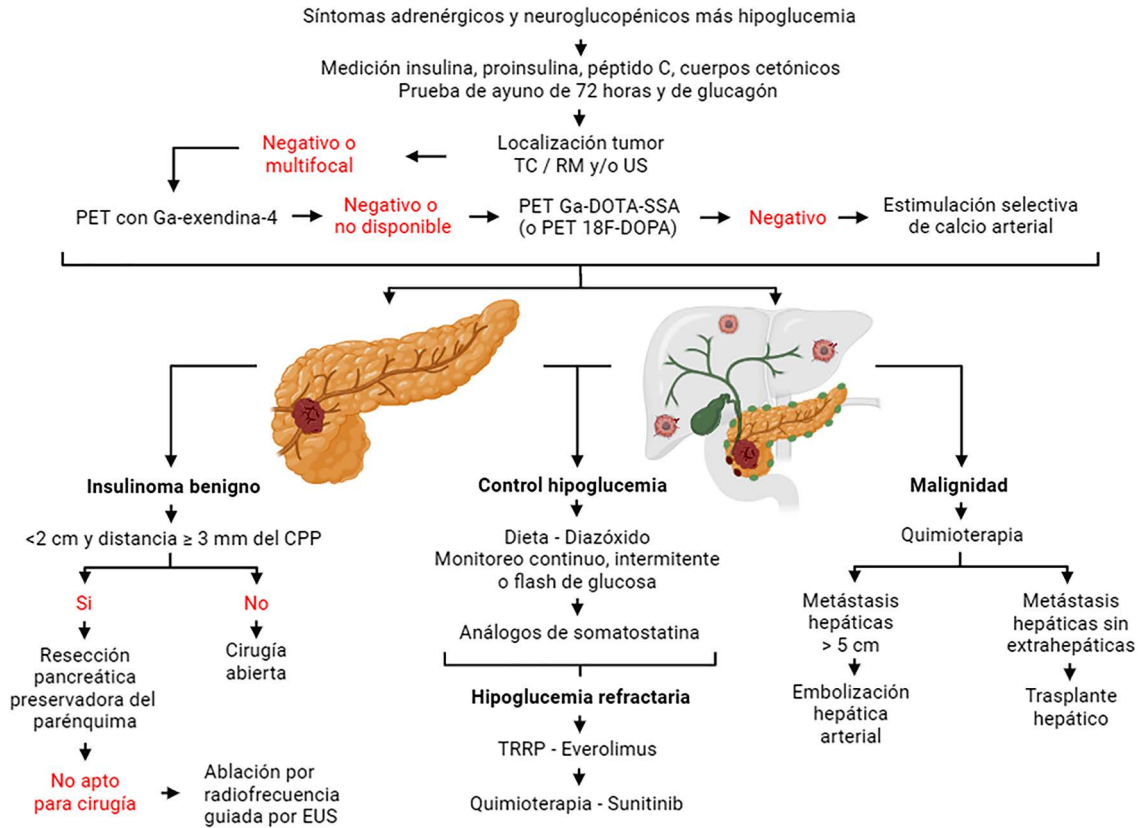
hepático puede ser considerado en individuos con metástasis hepáticas múltiples por insulinomas malignos sin metástasis extrahepáticas, con una supervivencia de NET metastásico a cinco años de 45 a 66 % (32). La supervivencia a cinco años en insulinomas malignos con metástasis hepáticas es del 15–25 %. Si las lesiones metastásicas no son resecables, y se plantea la embolización, se recomienda realizar colecistectomía para evitar complicaciones isquémicas en la vesícula biliar (61).

En la figura 2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento del insulinoma teniendo en cuenta los diferentes abordajes disponibles.

### Pronóstico

En una revisión de la literatura, se encontró que el 90–95 % de los insulinomas son benignos, con una tasa de supervivencia esperada a cinco años después de la resección de hasta el 95–100 %. Las recaídas aparecen en el 3–5 % aproximadamente, y está descrito que los pacientes pueden llegar a desarrollar enfermedad metastásica varios años después de la extirpación quirúrgica (18).

Un estudio retrospectivo finlandés a diez años encontró en los pacientes con insulinoma una mayor incidencia de fibrilación auricular (RR 2,07), obstrucción intestinal (RR 18,65), y, posiblemente, cáncer de mama (RR 4,46) y de riñón (RR no aplicable) contra controles sanos. La supervivencia fue disminuida en los casos con metástasis (33 %, mediana de 3,4 años) (97). La remisión se logra cuando transcurren seis meses libre de síntomas luego de la resección; la recurrencia de la enfermedad ocurre en el 7 % de los pacientes sometidos a extirpación quirúrgica (22), y los que son sometidos a enucleaciones contra resección pancreática (8,5 % vs. 1 %) (98). La tasa de supervivencia a cinco años para pacientes con insulinoma benigno es de 100 % y maligno es de 24 % a 58 %, en la que la resección quirúrgica, sexo masculino y ausencia de enfermedad metastásica se relacionan con mayor supervivencia global (99, 100).



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico y de tratamiento del insulinoma

**Nota:** TC: tomografía computarizada. RM: resonancia magnética.

EUS: ultrasonido endoscópico. PET: tomografía por emisión de positrones. CPP: conducto pancreático principal. TRRP: terapia con radionucleidos receptores de péptidos.

**Fuente:** elaboración propia a partir de Hofland *et al.*, ENETS (26).

En el año 2022, la OMS publicó la clasificación de pNET según sus huellas genéticas y epigenéticas con su relevancia pronóstica (tabla 4), y se ha observado una relación de mayor potencial metastásico y peor pronóstico con expresión de variantes patogénicas recurrentes en ATRX/DAXX en los estudios con inmunohistoquímica.

Según la NCCN se debe realizar un seguimiento estricto a intervalos de tres, seis y doce meses y posteriormente anual después del procedimiento quirúrgico por el riesgo de recaída (18). De acuerdo con la ENETS, en los insulinomas localizados que han tenido intervención quirúrgica radical, sin signos de malignidad y no son grado

3, solo se debe realizar un seguimiento después de tres a seis meses. Si no hay resolución de la sintomatología, se requiere más seguimiento; si tienen un mayor potencial de malignidad, la frecuencia de seguimiento debe ser cada tres, seis a doce meses, similar a los pNET no funcionales, dependiendo del grado del tumor, el volumen, la tasa de crecimiento y el tratamiento actual. En pacientes con sintomatología refractaria es necesario un seguimiento más frecuente y, en casos de evidencia de recurrencia o empeoramiento de los síntomas, se debe volver a realizar una evaluación clínica y bioquímica inmediata (26).

**Tabla 4.** Clasificación de tumores neuroendocrinos de páncreas emergentes basada en huellas genéticas y epigenéticas

	pNET n.º funcional-1	pNET n.º funcional-2	pNET n.º funcional-3	Insulinoma 1	Insulinoma 2	Insulinoma 3
Similitudes epigenéticas	Célula $\alpha$	Célula $\alpha$ > Célula $\beta$	Célula $\beta$	Célula $\beta$	Célula $\beta$	Célula $\alpha$ > Célula $\beta$
Huellas epigenéticas	Bien diferenciado	Desdiferenciado	Desconocido	Bien diferenciado	Bien diferenciado	Desdiferenciado
MEN1	++	+++	±	-	-	Indeterminada
ATRX/DAXX	+	+++	-	-	-	-
YY1	-	-	-	+++	-	Indeterminada
mTOR	+	+++	+	-	-	Indeterminada
Número de copias	Neutral	Amplificaciones y deleciones	Neutral	Neutral	Amplificaciones recurrentes en el cromosoma 7	Indeterminada
Grado de diferenciación	G1	G2	G1	G1	G1	G2
Tamaño promedio	3 cm	4 cm	3 cm	<2 cm	<2 cm	>3 cm
Pronóstico	Favorable	Pobre	Favorable	Favorable	Favorable	Pobre

Fuente: tomada de Rindi *et al.* (101).

## Conclusiones

Es de vital importancia tanto para el diagnóstico como para la caracterización y estadificación del insulinoma, la realización de no únicamente un estudio de elección, sino la combinación tanto bioquímica como imagenológica correcta, considerando las múltiples opciones existentes y sus limitaciones. Para la confirmación bioquímica se sugiere aún como estándar de oro la prueba de ayuno con sus variaciones y combinaciones, considerando los posibles diagnósticos diferenciales. Para la localización del tumor, se debe recordar la existencia de los diferentes métodos, tanto invasivos como no invasivos, que deben ser seleccionados a necesidad del paciente y en el momento en el que se encuentre; los métodos clásicos y los innovadores pueden complementarse, de manera que sea un beneficio adecuado para el paciente.

Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento óptimo, el paradigma puede cambiar en los siguientes años en cuanto se continúe demostrando la eficacia y seguridad de las técnicas de ablación. Dentro del manejo de la hipoglucemia se deben tener en cuenta las modificaciones en los estilos de vida y la dieta, la terapia farmacológica con diazóxido, AST, everolimus o TRRP, junto con el monitoreo de glucosa. En el caso de malignidad, se puede recurrir a quimioterapia, EHA o trasplante hepático, de acuerdo con las características y preferencias del paciente.

## Contribución de los autores

Kevin Guillermo Castro-Gómez: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Jeiver Aldubar Contreras-Romero: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Daniela Valentina Afanador Jaimes: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Laura Valentina Álvarez Herrera: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Nicolle Lorena Gaitán Díaz:

investigación, escritura (borrador original); Harold Felipe Saavedra-López: conceptualización, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

## Financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni la elaboración o publicación del presente artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

## Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

## Referencias

- [1] Ekanayake AB, Stubbs H, Broutin D, Karasik O, Kinaan M. Not Just an Accident: A Case of Insulinoma. *Cureus*. 2023 Nov 8;15(11):e48514. 10.7759/cureus.48514. <https://www.cureus.com/articles/176269-not-just-an-accident-a-case-of-insulinoma#!/>
- [2] Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010;6(2):229-237. <https://doi.org/10.2217/fon.09.165>
- [3] Papadopoulos N, Hruban RH. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. En Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Lerch MM, *et al.* The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery; 2018. p. p. 937-946. <https://doi.org/10.1002/9781119188421.ch123>
- [4] Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, Bellizzi AM, *et al.* The north american neuroendocrine tumor society consensus

- guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020;49(7):8638–81. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001597>
- [5] Medina-Zamora P, Lucio-Figueroa JO. Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento. *Rev Med MD*. 2015;6.7(2):83–90. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63611>
- [6] AlJadir SJ. Insulinoma: literature's review (part 1). *Endocrinol Metab Int J*. 2015;2(3):112–122. <https://doi.org/10.15406/emij.2015.02.00025>
- [7] Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, *et al.* Insulinomas and expression of an insulin splice variant. *Lancet*. 2004;363(9406):363–367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15438-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15438-X)
- [8] Wiesli P, Perren A, Saremaslani P, Pfammatter T, *et al.* Abnormalities of proinsulin processing in functioning insulinomas: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):424–430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02095.x>
- [9] Halperin Rabinovich I. Insulinoma. *Endocrinol y Nutr*. 2007;54(1):15–20. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(07\)71514-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71514-0)
- [10] Irshad K, Jyotsna VP, Agarwal S, Chosdol K, *et al.* T372R mutation status in Yin Yang 1 gene in insulinoma patients. *Horm Metab Res*. 2017;49(6):452–456. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107244>
- [11] Lichtenauer UD, Di Dalmazi G, Slater EP, Wieland T, *et al.* Frequency and clinical correlates of somatic Ying Yang 1 mutations in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):E776–E782. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1100>
- [12] Chen Q, Wang W-J, Jia Y-X, Yuan H, *et al.* Effect of the transcription factor YY1 on the development of pancreatic endocrine and exocrine tumors: a narrative review. *Cell Biosci*. 2021;11(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00602-8>
- [13] Gordon S, Akopyan G, Garban H, Bonavida B. Transcription factor YY1: structure, function, and therapeutic implications in cancer biology. *Oncogene*. 2006;25(8):1125–1142. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209080>
- [14] Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):207–224. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
- [15] Taye A, Libutti S. Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. *Res Reports Endocr Disord*. 2015;2015(5):125–133. <https://doi.org/10.2147/RRED.S86565>
- [16] Fontanière S, Tost J, Wierinckx A, Lachuer J, *et al.* Gene expression profiling in insulinomas of Men1  $\beta$ -cell mutant mice reveals early genetic and epigenetic events involved in pancreatic  $\beta$ -cell tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(4):1223–1236. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01294>
- [17] Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T195–T1208. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0243>
- [18] Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras D, Karaolanis G, Papalampros A, *et al.* Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON* [Internet]. 2020;25(3):1302–1314. <http://europepmc.org/abstract/MED/32862570>
- [19] Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, *et al.* Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg*. 2021;221(2):437–447. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.08.003>
- [20] Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term

- survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.*;66(7):711-719. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62083-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62083-7)
- [21] Yu J, Ping F, Zhang H, Li W, *et al.* Clinical management of malignant insulinoma: a single institution's experience over three decades. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0321-8>
- [22] Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, *et al.* A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014;43(5):675-686. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
- [23] Tobón-Ospina C, Castaño P, Gutiérrez-Restrepo J, Torres-Grajales JL, *et al.* Descripción de la experiencia en pacientes diagnosticados con insulinoma. Estudio multicéntrico en Medellín, Colombia. *Iatreia.* 2020;33(2):133-142. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.41>
- [24] de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, *et al.* Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-188. <https://doi.org/10.1159/000098010>
- [25] Rayas MS, Salehi M. Non-Diabetic Hypoglycemia. En Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* *Endotext.* South Dartmouth, MA, EEUU: MD Text.com; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>
- [26] Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, *et al.* European neuroendocrine tumor society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(8):e13318. <https://doi.org/10.1111/jne.13318>
- [27] Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, *et al.* Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer.* 2005;104(2):264-272. <https://doi.org/10.1002/cncr.21179>
- [28] Dobrindt EM, Mogl M, Goretzki PE, Pratschke J, Dukaczewska AK. Insulinoma in pregnancy (a case presentation and systematic review of the literature). *Rare Tumors.* 2021;13:2036361320986647. <https://doi.org/10.1177/2036361320986647>
- [29] Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, *et al.* JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol.* 2021;56(11):1033-1044. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01827-7>
- [30] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, *et al.* Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-837. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
- [31] Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):415-421. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.02.011>
- [32] Kinova MK. Diagnostics and treatment of insulinoma. *Neoplasma.* 2015;62(05):692-704. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2015\\_083](https://doi.org/10.4149/neo_2015_083)
- [33] Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1144-1452. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504273321707>
- [34] Ueda K, Kawabe K, Lee L, Tachibana Y, *et al.* Diagnostic performance of 48-hour fasting test and insulin surrogates in patients with suspected insulinoma. *Pancreas.* 2017;46(4): 476-481. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000772>
- [35] O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, Service FJ, Grant CS. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1994;18(4):488-493. <https://doi.org/10.1007/BF00353743>
- [36] Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol.* 2003;14(4):293-301. <https://doi.org/10.1385/EP.14:4:293>

- [37] Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119. <https://doi.org/10.1159/000335591>
- [38] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, *et al.* The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [39] Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori*. 2010;96(5):806–809. <https://doi.org/10.1177/030089161009600532>
- [40] Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(4):R79–R92. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0476>
- [41] De León-Crutchlow DD, Stanley CA, editores. *Congenital hyperinsulinism: a practical guide to diagnosis and management (contemporary endocrinology)*. 1.ª ed. Humana; 2019. 308 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02961-6>
- [42] Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and therapy management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1059. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121059>
- [43] Chang L, Bi X, Li S, Tong Q, *et al.* The comparison of three different molecular imaging methods in localization and grading of insulinoma. *Front Endocrinol*. 2023;14:1163176. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163176>
- [44] Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, *et al.* Localization of insulinoma using 68Ga-DOTATATE PET/CT scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):195–199. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3445>
- [45] Vahidfar N, Farzanehfar S, Abbasi M, Mirzaei S, *et al.* Diagnostic value of radiolabelled somatostatin analogues for neuroendocrine tumour diagnosis: the benefits and drawbacks of [(64)Cu]Cu-DOTA-TOC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):1914. <https://doi.org/10.3390/cancers14081914>
- [46] Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Rorstad O, Janson ET. 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. <https://doi.org/10.1007/s12022-007-0014-8>
- [47] Peltola E, Vesterinen T, Leijon H, Hannula P, *et al.* Immunohistochemical somatostatin receptor expression in insulinomas. *APMIS*. 2023;131(4):152–160. <https://doi.org/10.1111/apm.13297>
- [48] Maggio I, Mollica V, Brighi N, Lamberti G, *et al.* The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):139–148. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01091-w>
- [49] Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, *et al.* Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(3):581–594. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09552-x>
- [50] Eusebi LH, Thorburn D, Toumpanakis C, Frazzoni L, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration vs fine-needle biopsy for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endosc Int Open*. 2019;7(11):E1393–E1399. <https://doi.org/10.1055/a-0967-4684>
- [51] Zandee WT, Brabander T, Blažević A, Kam BLR, *et al.* Symptomatic and radiological response to 177Lu-DOTATATE for the treatment of functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1336–1344. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01991>

- [52] Brown E, Watkin D, Evans J, Yip V, Cuthbertson DJ. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(5):615–624. <https://doi.org/10.1111/cen.13528>
- [53] Belfiori G, Wiese D, Partelli S, Wächter 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. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4628-4>
- [54] Fierro LF, Sánchez JO, Tapiero M, Flórez A, *et al.* Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(1):30–36. <https://doi.org/10.35509/01239015.138>
- [55] Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, *et al.* Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016;159(1):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.042>
- [56] Ye H, Xu HL, Shen Q, Zheng Q, Chen P. Palliative resection of primary tumor in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Res*. 2019;243:578–587. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.002>
- [57] Mosquera-Klinger G, Carvajal JJ. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation for the management of a symptomatic pancreatic insulinoma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(1):48–51. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7109/2020>
- [58] Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, Londzin-Olesik M, *et al.* Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. *Endokrynol Pol*. 2017;68(4):472–479. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0053>
- [59] Marx M, Trosic-Ivanisevic T, Caillol F, Demartines N, *et al.* EUS-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: experience in 2 tertiary centers. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(6):1256–1263. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.11.045>
- [60] El Sayed G, Frim L, Franklin J, McCrudden R, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided ethanol and radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas: a systematic literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:175628482110421. <https://doi.org/10.1177/17562848211042171>
- [61] Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, Bednarczuk T, B *et al.* Pancreatic neuroendocrine neoplasms – update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022;73(3):491–548. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0050>
- [62] Orgera G, Krokidis M, Monfardini L, Bonomo G, *et al.* High intensity focused ultrasound ablation of pancreatic neuroendocrine tumours: report of two cases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(2):419–423. <https://doi.org/10.1007/s00270-010-9884-0>
- [63] Chen OT, Dojki FK, Weber SM, Hinshaw JL. Percutaneous microwave ablation of an insulinoma in a patient with refractory symptomatic hypoglycemia. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(7):1378–1381. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2831-2>
- [64] Jayawickreme KP, Muthukuda DT, Kariyawasam C, Piyarisi L, Abeywickrama BA. A rare case of insulinoma presenting with deep vein thrombosis, successfully treated with minimally invasive procedures including microwave ablation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022;2022:21–0127. <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0127>
- [65] Qin S, Liu Y, Ning H, Tao L, *et al.* EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(5):616–620. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1402206>
- [66] Papamichail M, Ali A, Pizaniyas M, Peddu P, *et al.* Irreversible electroporation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Hepatobiliary Pancreat*

- Surg. 2016;20(3):116–120. <https://doi.org/10.14701/kjhbps.2016.20.3.116>
- [67] Ghorashi NS, Ghodasara N, Liddell RP. Percutaneous cryoablation of an insulinoma in a patient with symptomatic hypoglycemia refractory to bland microsphere embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45(4):530–532. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-03046-2>
- [68] Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(6):912–918. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x>
- [69] Aida A, Noto H. Diagnosis and treatment course of insulinoma presenting as hypoglycemia unawareness using a factory-calibrated continuous glucose monitoring system. *Am J Case Rep.* 2022;23:e936723. <https://doi.org/10.12659/AJCR.936723>
- [70] Yuan T, Liu S, Zhu C, Dong Y, *et al.* Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma treated by endoscopic ultrasound-guided ethanol injection. *Pancreas.* 2021;50(2):183–188. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001735>
- [71] Lyerla RC, Bajaj A, Shrestha RT. Use of a continuous glucose monitor for preoperative monitoring and treatment of hypoglycemia in a case of pancreatic neuroendocrine tumor. *AACE Clin Case Rep.* 2019;5(4):e255–e258. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0590>
- [72] Sugawa T, Murakami T, Yabe D, Kashima R, *et al.* Hypoglycemia unawareness in insulinoma revealed with flash glucose monitoring systems. *Intern Med.* 2018;57(23):3407–3412. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1173-18>
- [73] Ito T, Jensen RT. Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumors syndromes. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(6):685–693. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1845651>
- [74] Yasuda A, Seki T, Kitajima N, Baba T, *et al.* A case of insulinoma effectively treated with low-dose diazoxide. *Clin Case Rep.* 2020;8(10):1884–189. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3017>
- [75] Shah MH, Goldner WS, Benson AB, Bergsland E, *et al.* Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Jul 28;19(7):839–868. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0032>
- [76] Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: a review. *Int J of Mol Sci.* 2020;21(5):1682. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>
- [77] Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, *et al.* Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(5–6):523–533. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.001>
- [78] Gilliaux Q, Bertrand C, Hanon F, Donckier JE. Preoperative treatment of benign insulinoma: diazoxide or somatostatin analogues? *Acta Chir Belg.* 2022;122(2):136–139. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1765676>
- [79] Husni H, Khan SA, Alghaieb B, Abusamaan MS, *et al.* Pasireotide use for the treatment of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia refractory to conventional medical therapy: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2022;10(3):e05650. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5650>
- [80] Bolanowski M, Kałużny M, Witek P, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pasireotide—a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):601–620. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09710-3>
- [81] Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens).* 2016;15(4):489–499. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1706>

- [82] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, *et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290>
- [83] Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, Caroli-Bosc F-X, *et al.* Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):665-674. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1101>
- [84] Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, *et al.* Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):439-446. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0989>
- [85] Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G, Bogalho P, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA-TATE as a promising treatment of malignant insulinoma: a series of case reports and literature review. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(3):249-460. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0911-3>
- [86] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, *et al.* First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011;117(2):268-275. <https://doi.org/10.1002/cncr.25425>
- [87] Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, *et al.* Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1359-1369. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01013>
- [88] Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, *et al.* Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2963-2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3147>
- [89] Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic neuroendocrine tumor control: durable objective response to combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide radiopeptide chemotherapy. *Neuroendocrinology.* 2016;103(5):432-439. <https://doi.org/10.1159/000434723>
- [90] Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, *et al.* Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>
- [91] Pozzari M, Maisonneuve P, Spada F, Berruti A, Amoroso V, Cella CA, *et al.* Systemic therapies in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs): When cytoreduction is the aim. A critical review with meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2018;71:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.008>
- [92] González Clavijo AM, Fierro Maya LF, Vallejo González S, López Salazar A, *et al.* Embolización de metástasis hepáticas en insulinoma maligno: de la hipoglicemia a la hiperglicemia. *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21(3):179-183. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.07.003>
- [93] Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):157-176. <https://doi.org/10.1159/000335597>
- [94] Linch F, Thompson S, Fleming C, Vella A, Andrews J. Hepatic artery embolization for palliation of symptomatic hypoglycemia in patients with hepatic insulinoma metastases. *J Endocr Soc.* 2021;5(12):bvab149. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab149>
- [95] Chandra P, Yarandi SS, Khazai N, Jacobs S, Umpierrez GE. Management of intractable hypoglycemia with Yttirum-90

- radioembolization in a patient with malignant insulinoma. *Am J Med Sci.* 2010;340(5):414-417. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181ee7be2>
- [96] Llorente R, Venkat S, Doshi M, Portlance L. Y-90 selective internal radiation therapy to control hypoglycemia caused by liver metastases from malignant insulinoma. *Int J Case Reports Ther Stud.* 2019;1:002. <https://doi.org/10.24966/CRTS-310X/100002>
- [97] Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, *et al.* Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):577-586. <https://doi.org/10.24966/CRTS-310X/100002>
- [98] Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, *et al.* Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg.* 2012;147(3):261-266. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.1843>
- [9] Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, Freire DS, *et al.* Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatol.* 2018;18(3):298-303. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.01.009>
- [100] Sada A, Glasgow AE, Vella A, Thompson GB, *et al.* Malignant insulinoma: a rare form of neuroendocrine tumor. *World J Surg.* 2020;44(7):2288-2294. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05445-x>
- [101] Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, *et al.* Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-154. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>