

## INSULINOMA MALIGNO: PRESENTACIÓN DE UN CASO

*Cristhofer Montañez, Roald Gómez-Pérez*

Unidad de endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(3): 111-117

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer un caso de insulinoma maligno en la región.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 72 años quien presenta múltiples episodios de disminución del estado de conciencia, sudoración profusa y temblor distal, sintomatología que es autolimitada con la administración de líquidos ricos en azúcar. Los episodios aumentan en frecuencia e intensidad. Un estudio de laboratorio exhaustivo reveló presencia de hipoglucemia con hiperinsulinemia y con niveles de péptido C elevados; todos estos parámetros cumplían los criterios de la clínica Mayo para insulinoma. Una tomografía axial computarizada reporta metástasis hepáticas. La paciente es ingresada al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes donde se logra tomar biopsia de una de las lesiones hepáticas que reportó hallazgos citológicos compatibles con infiltración por lesión neoplásica maligna (metástasis de probable tumor de origen neuroendocrino). Durante la hospitalización persisten episodios de hipoglucemia a pesar de infusión de dextrosa al 10% y dieta hiperglucídica, además del tratamiento con octreótido e hidrocortisona. La paciente fallece a los 102 días de hospitalización, 6 meses desde el inicio de la enfermedad actual. No se pudo hallar el tumor primario.

**Conclusión:** El caso cumple con los criterios de la Clínica Mayo para insulinoma, que, sumado a la agresividad de los síntomas, rápida progresión, presencia de metástasis hepática, biopsia compatible y refractariedad al tratamiento, permite concluir en un insulinoma maligno. Estos casos tienen una sobrevida de 4 años con excéresis del tumor y 11 meses sólo con biopsia.

**Palabras Clave:** Insulinoma maligno, hipoglucemia, octreotide, tumor neuroendocrino.

## MALIGN INSULINOMA: PRESENTATION OF A CASE

### ABSTRACT

**Objective:** Divulge a malign insulinoma case in the region.

**Clinical case:** We attended a 72-year-old female patient who presents multiple episodes of decreased state of consciousness, profuse sweating and distal tremor, symptomatology that is self-limited with the administration of sugar-rich liquids. The episodes increase in frequency and intensity. An exhaustive laboratory study revealed the presence of hypoglycemia with hyperinsulinemia and with elevated C-peptide levels; these parameters met the Mayo Clinic criteria for insulinoma. A CT scan reports liver metastases. The patient is admitted to the Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, where it is possible to take a biopsy of one of the liver lesions that reported cytological findings compatible with infiltration due to malignant neoplastic lesion (metastasis of a probable tumor of neuroendocrine origin). Episodes of hypoglycemia persist during hospitalization despite infusion of 10% dextrose and hyperglycid diet, in addition to treatment with octreotide and hydrocortisone. The patient dies within 102 days of hospitalization, 6 months from the start of the current illness. The primary tumor could not be found.

---

Artículo recibido en: Julio 2019. Aceptado para publicación en: Septiembre 2019.

Dirigir correspondencia a: Cristhofer Montañez. Email: cristhoferpostgradoivss@gmail.com

**Conclusion:** The case meets the criteria of the Mayo Clinic for insulinoma. If we add the aggressiveness of the symptoms, rapid progression, presence of liver metastases, biopsy compatibility and refractory treatment, we can conclude in a malignant insulinoma. These patients have a survivor rate around 4 years with a successful surgery extracting the tumor, and 11 months if only the biopsy is taken.

**Keywords:** Malign insulinoma; hypoglycaemia; octreotide; neuroendocrine tumor.

## INTRODUCCIÓN

La etiología de la hipoglucemia, definida en no diabéticos como concentración de glucosa en sangre  $\leq 54$  mg/dL<sup>1</sup>, difiere si su presentación es en un adulto o en un niño. En los adultos, la causa más frecuente de hipoglucemia es la asociada al tratamiento intensivo de la diabetes, sin embargo, la causa más frecuente de hipoglucemia asociada al hiperinsulinismo endógeno es, por mucho, el insulinoma<sup>2</sup>.

El insulinoma es el tumor neuroendocrino más frecuente (1-2% de los tumores pancreáticos), 90% son benignos, esporádicos y menores a 2 cm, su prevalencia en la población general es 1-4 por millón y son más frecuentes en la quinta década de la vida<sup>3</sup>. El 5 a 10% forman parte de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN-1), del síndrome de Von Hippel Lindau o neurofibromatosis tipo 1, y 10% son malignos, en cuyo caso superan los 3 cm y se encuentran asociados con metástasis en nódulos linfáticos, hígado, huesos y peritoneo<sup>4</sup>.

En el caso específico de los insulinomas malignos, definidos de esta manera por la presencia de metástasis, los síntomas suelen ser más agresivos, no sólo hipoglucemia en ayunas sino también postprandial y dolor abdominal producido por las mismas metástasis<sup>3</sup>. La mortalidad por hipoglucemia es cercana a 10% por episodio<sup>5</sup>, aun así, se han reportado casos de insulinomas malignos con sintomatología de 3 años antes del diagnóstico, incluso con metástasis hepáticas<sup>6</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 72 años con insulinoma maligno rápidamente progresivo, agresivo, refractario al tratamiento, con múltiples metástasis hepáticas.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 72 años de edad, natural y procedente de la ciudad de Mérida, Venezuela, quien presenta desde finales del mes de abril de 2017 episodios de debilidad generalizada de inicio súbito, concomitante disminución del estado de conciencia en horario nocturno (en la madrugada) que logra interrumpir el sueño, se asocia sudoración profusa y temblor distal. Toda la sintomatología cede con la administración de líquidos ricos en azúcar. Tales episodios inician 1 a 2 veces por semana, para mediados de junio ya eran diarios, por lo que acude a especialista en endocrinología a mediados de junio. Se indica paraclínica pertinente y por refractariedad de la sintomatología, se refiere a la emergencia del IAHULA, siendo hospitalizada en dicha área.

Dentro de sus antecedentes personales destaca diagnóstico de síndrome de colon irritable e hipotiroidismo primario de larga data (aproximadamente 20 años) en tratamiento con levotiroxina 50 µg al día. Dentro de los quirúrgicos están histerectomía, colecistectomía y resolución quirúrgica de cataratas bilaterales, todo sin complicaciones asociadas.

En cuanto a antecedentes familiares, madre fallecida a los 92 años de neumonía, padre fallecido a los 70 años por hecho vial, 8 hermanos, 3 fallecidos (no precisa causa), 3 hijos aparentemente

sanos. Viuda desde el año 2008 (esposo fallece de 66 años por cardiopatía que no especifica). Los hábitos psicobiológicos no son significativos: niega consumo de alcohol, cigarrillo, café o drogas. Ocupación: ama de casa. Menarquia a los 14 años, 3 gestas, 3 partos eutócicos simples, menopausia postquirúrgica a los 50 años. No hay nada contributorio al examen funcional.

Respecto al examen físico realizado por el servicio de endocrinología al momento de su ingreso, presión arterial 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto, peso 62 Kg, en condiciones regulares, deshidratación moderada. La paciente luce ansiosa. Destaca el examen de extremidades donde llama la atención temblor distal y al examen neurológico Glasgow 15/15, orientada en tiempo, espacio y persona, hipoprosexia, se presenta colaboradora para el examen físico y anamnesis, aunque con baja respuesta. Glucemia capilar tomada al momento del examen físico: 70 mg/dL.

Como se mencionó, se hicieron estudios paraclínicos desde el inicio de la sintomatología, entre los que destaca con resultado positivo la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis realizada en mayo de 2017 que reporta: escaso derrame pleural, múltiples lesiones a nivel hepático que oscilan entre 0,9 a 2 cm compatibles con lesiones metastásicas, engrosamiento de las paredes del duodeno, calcificación de la cola del páncreas a nivel del conducto de 1 x 0,4 cm con densidad de 145 unidades Hounsfield (U.H.). El día 6 de junio se documenta glucemia en 40 mg/dL, lo que fue corroborado en múltiples oportunidades. El 16 de junio se realiza glucemia basal en 9 mg/dL, insulina 174 uUI/mL, péptido C 8,95 ng/mL, cortisol 17,72 µg/dL, GH basal 17,92 ng/mL, IGF-1 199,9 ng/mL (esta última se encontraba normal para sexo y edad).

Evolución intrahospitalaria: la paciente es ingresada por el servicio de medicina interna con el diagnóstico de hipoglucemia orgánica secundaria a insulinoma. El plan de endocrinología incluyó TAC de alta resolución de abdomen y pelvis con doble contraste, valoración por oncología, Sandostatin®

acuoso (octreótido): 100 µg subcutáneos cada 8 horas por 7 días, luego Sandostatin® L.A.R. 20 mg intramuscular mensual, diaxóido 200 mg al día, excéresis del insulinoma al ubicar, dieta hiperglucídica y dextrosa al 10% endovenosa, con titulación dependiendo del nivel de glucemia. De todo ello, se cumplió el Sandostatin® inicial y por los 3 meses siguientes, al presentar hipoglucemias repetidas y difíciles de controlar con dieta e infusión de dextrosa se agrega hidrocortisona 100 mg endovenoso cada 8 horas. Cabe acotar que no fue posible conseguir diazóido ni hacer rescates de las hipoglucemias con glucagón debido a la ausencia de dichos medicamentos en Venezuela.

La nueva TAC con contraste endovenoso del 29 de junio de 2017 reportó las mismas imágenes compatibles con metástasis que TAC anterior había descrito. El día 24 de hospitalización la paciente presenta dolor abdominal refractario a antiespasmódicos, por lo que se realiza ecografía abdominal que concluye sospecha de isquemia intestinal; mientras se encontraba en plan de nueva TAC, la paciente presenta inestabilidad hemodinámica, es llevada a mesa operatoria de emergencia, en la exploración quirúrgica se resuelve obstrucción intestinal y se toma biopsia hepática de una lesión que reportó: hallazgos citológicos compatibles con infiltración por lesión neoplásica maligna (metástasis de probable tumor de origen neuroendocrino).

Luego de la intervención quirúrgica, la paciente presenta varias complicaciones asociadas como infección del sitio operatorio, sumado a hipoglucemias persistentes y refractarias, y depresión severa. Recibe múltiples esquemas de antibioticoterapia guiada por cultivo, sin embargo, desarrolla sepsis y finalmente shock séptico el día 2 de octubre de 2017, cuando fallece a los 102 días de hospitalización.

## DISCUSIÓN

La hipoglucemia como signo clínico está estudiada ampliamente en la población diabética, cuando es severa puede conducir a repolarización cardíaca anormal con aumento de catecolaminas, hipokalemia y fallo de bomba que puede llevar en

última instancia a la muerte del paciente<sup>7</sup>. Por esta razón, puede decirse que detectar hipoglucemia en cualquier individuo es motivo de estudios exhaustivos. Se puede clasificar la hipoglucemia por la edad de presentación en hipoglucemias del neonato, lactante, niño, adolescente y adulto; esta última se divide en hipoglucemia con y sin hiperinsulinemia<sup>8</sup>. Como se expuso anteriormente, la causa más frecuente de hipoglucemia con hiperinsulinemia en el adulto es insulinoma, muy lejos de otras patologías como nesidioblastosis o hipoglucemia pancreatogena no insulinómica<sup>9</sup>.

Los valores que presenta la paciente ponen en evidencia hipoglucemia con hiperinsulinemia, además de elevación conjunta de péptido C, descartando de esta manera la colocación subrepticia de insulina exógena, lo que combinado con valores de GH, IGF-1 y cortisol dentro de lo normal, permiten identificar claramente hipoglucemia con hiperinsulinemia endógena. Lo siguiente es comparar dichos resultados con los criterios bioquímicos de insulinoma, para lo cual fueron utilizados los de la clínica Mayo<sup>10</sup> (Tabla I).

**Tabla I. Criterios bioquímicos para insulinoma, según la clínica Mayo**

Parámetro	Criterio	Paciente
Glucemia	< 55 mg/dL	9mg/dL
Insulina	≥ 3 uUI/mL	174 uUI/mL
Péptido C	≥ 0,2 nmol/L ≥ 0,6ng/mL*	8,95 ng/mL
Proinsulina	≥ 5 pmol/L	...

\* Tomado de referencia 2 para comparar con unidades del laboratorio local

El caso clínico cuenta con 3 de los 4 parámetros para diagnóstico de insulinoma, es más, supera con creces los parámetros: tiene 6,1 veces más bajo el nivel de glucemia, 58 veces el nivel de insulina y 149 veces el nivel de péptido C requerido para el diagnóstico. Cabe acotar que aparte de los 4 parámetros mencionados, se requiere de pruebas negativas para sulfonilureas en plasma y orina, además de β-hidroxibutirato dentro de lo normal ( $\leq 2,7$  mmol/L)<sup>2</sup>. De forma individual,

los criterios de insulina y péptido C tienen una sensibilidad de más de 92% y especificidad de 100% para el diagnóstico de insulinoma<sup>2</sup>. Cabe destacar que en esta paciente no fue necesaria la prueba de ayuno prolongado que es el estándar de oro para el diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica, lo que evidencia la agresividad de la sintomatología, orientando hacia insulinoma maligno.

En las series de casos, que sobre todo para insulinomas malignos son de pocos pacientes, es evidente encontrar que estos últimos presentan insulina y péptido C más altos, con glucemia más baja. Camara-De-Souza y colaboradores hicieron un estudio retrospectivo en Brasil<sup>11</sup>, donde recolectaron una data de 103 pacientes, 13 de ellos insulinomas malignos, aproximadamente 10% de los individuos, como reportan otras series de casos. Llamen la atención niveles medios de glucemia en insulinomas malignos en 27,8 mg/dL, niveles de insulina 53,8 μUI/mL y péptido C 8,5 ng/dL; todos estos parámetros fueron diferentes de forma estadísticamente significativa respecto a los valores de sus contrapartes benignas. Nuestro caso clínico tiene valores similares, y en el caso específico del péptido C, casi idénticos a la media presentada por los brasileños.

Por orden de frecuencia, el diagnóstico diferencial pertinente es entre un insulinoma maligno y nesidioblastosis<sup>12</sup>, que es hiperplasia de células β productoras de insulina. El hecho de que no se haya descubierto la lesión primaria en páncreas apoya esa posibilidad, pero la presencia inequívoca de lesiones metastásicas en hígado alejan esa opción. En una serie de casos llevada por Hirshberg y colaboradores en Estados Unidos<sup>13</sup>, se evaluaron 10 casos de insulinoma maligno, 6 de ellos tenían metástasis a hígado y 4 de ellos presentaron recurrencia luego de la cirugía. Sumando lo anterior, al tener criterios de insulinoma con lesiones metastásicas en hígado, el paso siguiente era ubicar el tumor primario, razón por la que se hicieron varios estudios imagenológicos con énfasis en páncreas, dado que si bien está documentado, los insulinomas extrapancreáticos, principalmente en duodeno, íleon, pulmón, ovario

y cuello uterino, constituyen menos del 1% de los insulinomas<sup>3</sup>.

El diagnóstico imagenológico es difícil porque la mayoría son menores a 2 cm. Aún con operador experto y todas las técnicas disponibles, sólo el 60% de los insulinomas puede visualizarse prequirúrgicamente, además, hasta el 10% no logra ser identificado en el momento de la cirugía<sup>3</sup>. El mejor método para su diagnóstico es la ecoendoscopia, porque logra ubicar lesiones hasta de 3 mm y esclarecer relaciones anatómicas de vital importancia para la cirugía. Tiene una sensibilidad de 87-94% en lesiones de cabeza y cuerpo, y 37-60% en lesiones de cola<sup>2</sup>. Están ganando especial atención técnicas diagnósticas y pronósticas como el Octreoscan<sup>14</sup>, los cuales tienen la función de hacer el diagnóstico y a la vez predecir la respuesta a los análogos de somatostatina. Por último, aunque la inmunohistoquímica habría hecho el diagnóstico definitivo si hubiese resultado positiva para sinaptofisina y/o cromogranina A, B ó C, la biopsia positiva para tumor neuroendocrino nos deja, por orden de frecuencia al insulinoma esporádico como primera causa, seguido de gastrinoma, aunque en el MEN-1 es a la inversa, y glucagonoma<sup>15</sup>.

Respecto al tratamiento, en todo tumor productor de insulina que se logre ubicar, es siempre la cirugía<sup>14</sup>, sin embargo, en los casos en que no se haya podido ubicar, el tratamiento sintomático con dextrosa, esteroides endovenosos u orales, diazóxido, además de los análogos de somatostatina son los más usados<sup>16</sup>. En una serie que siguió desde 1995 hasta 2011 a 7 pacientes con insulinoma maligno, 4 de los sujetos recibieron octreótido y 2 lanreótido, 4 recibieron glucocorticoides y 4 recibieron diazóxido<sup>17</sup>; 3 pacientes habían fallecido al término del seguimiento, por causas asociadas a hipoglucemia. No se pudo establecer asociación entre los pacientes que fallecieron y alguna terapéutica particular, pero sí con hipoglucemia más severa y refractaria en los pacientes que fallecieron.

Los análogos de somatostatina brindaron una respuesta controvertida en la paciente, porque disminuyeron la intensidad de la hipoglucemia,

aunque no su frecuencia. Luego de los 3 meses en que los recibió, presentó reagudización de síntomas, lo que sugiere la presencia de receptores de somatostatina tipo 2 en el tumor (SSTR-2), blanco del Sandostatin® (octreótido). De la misma manera, tumores refractarios a terapia convencional con octreótido e incluso lanreótido, diseñados para unirse a SSTR-2 presentes en la gran mayoría de los tumores neuroendocrinos, pueden tratarse con pasireotide, un análogo de somatostatina con alta afinidad por los SSTR-5, segundos en frecuencia en dichos tumores<sup>18</sup>.

Como terapia emergente, se han hecho estudios con péptidos radiomarcados hacia receptor, en otras palabras, análogos de somatostatina radio marcados con <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu e <sup>111</sup>In. El fundamento es similar a como se usa la terapia de yodo radiactivo. Un estudio de 129 pacientes analizó la respuesta a octreótido radio marcado con <sup>177</sup>Lu (<sup>177</sup>Lu-DOTA-DATE), en pacientes con insulinoma maligno y refractariedad a las terapias convencionales, encontrando remisión de la sintomatología en 2%, respuesta parcial en 32% y estabilización en 34%<sup>19</sup>. No hay estudios que demuestren aumento en la sobrevida.

Para finalizar, con respecto al pronóstico, los insulinomas benignos tienen una remisión global postquirúrgica de 77 a 100%, con 5% de recidiva<sup>3</sup>. En el caso de los insulinomas malignos, la recidiva es de 63%, con sobrevida promedio de 4 años si se logra identificar y extraer el insulinoma. En los casos de insulinoma maligno en que sólo se pueda tomar biopsia, la sobrevida es sólo de 11 meses en promedio<sup>2</sup>. Al contrario de lo que ocurre en muchos tipos de neoplasia, en el caso de los insulinomas malignos se ha demostrado histoquímicamente que las metástasis son casi siempre funcionales, secretando altas cantidades de insulina o proinsulina<sup>20</sup>, por lo que existe la tendencia de extraer la mayor cantidad de masa tumoral posible, sea tumor primario o metástasis. A esta práctica se le llama “*debulking*” (del inglés *debulk* o ablandar) y logra sobrevida hasta de 30% a los 10 años en pacientes con insulinomas malignos<sup>3</sup>.

## CONCLUSIÓN

Este caso brinda la oportunidad de reflexionar acerca de la poca frecuencia de patologías tan agresivas como el insulinoma maligno, lo complejo que es ubicarlo, la dificultad en el manejo sintomático y el desfavorable pronóstico de estos pacientes. La inestabilidad hemodinámica constante de la paciente impidió planificar una cirugía de gran envergadura, lo que podría haber aumentado su sobrevida. Afortunadamente existen terapias emergentes que prometen mejorar las tasas de remisión y sobrevida en un futuro, al mismo tiempo en que la optimización de técnicas de laboratorio permitirán de la misma forma el diagnóstico más temprano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minimizing hypoglycemia in diabetes. International hypoglycaemia study group. *Diabetes Care* 2015;38:1583-1591.
2. Placzkowski K, Vella A, Thompson G, Grant C, Reading C, Charboneau W, Andrews J, Lloyd R and Service J. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1069-1073.
3. Koren M, Kinova S. Diagnostics and treatment of insulinoma. *Neoplasma* 2015;62:692-704.
4. Qing L, Duan J, Zheng Y, Luo J, Cai X, Tan H. Rare malignant insulinoma with multiple liver metastases derived from ectopic pancreas: 3-year follow-up and literatura review. *Oncotargets Ther* 2018;11:1813-1819.
5. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the endocrine society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-1395.
6. Jerraya H, Zidi-Mouaffek Y, Dokmak S, Dziri C. Insulinoma with focal hepatic lesions: malignant insulinoma? *BMJ case Rep* 2015. DOI: 10.1136/bcr-2015-21281.
7. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes- a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:135.
8. Mederico M, Rincón Y, Pacheco J, Briceño Y, Guillén M y Paoli M. Evaluación y enfoque diagnóstico del paciente no diabético con hipoglicemia. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2011;9: 41-53.
9. De Jesús J, Fung L, García F, Núñez M. Nesidioblastosis en adolescentes: a propósito de un caso. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2015;13:48-53.
10. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, Service J. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-728.
11. Camara-De-Souza A, Toyoshima M, Giannella M, Freire D, Camacho C, Lorenc D, Rocha M, Bacchella T, Jureidini R, Machado M, Almeida M, Pereira M. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatology* 2018. DOI: 10.1016/j.pan.2018.01.009.
12. Dauriz M, Maneschi C, Castelli C, Tomezzoli A, Fuini A, Landoni L, Malleo G, Ferdeghini M, Bonora E, Moghetti P. A case report of insulinoma relapse on background nesidioblastosis: a rare cause of adult hypoglycemia. *J Endocrinol Metab* 2019;104:773-778.
13. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis M, Libutti S, Alexander R, Wood B, Chang R, Kleiner D, Gorden P. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005;104:264-272.
14. Caliri M, Verdiani V, Mannucci E, Briganti V, Landoni L, Esposito A, Burato G, Rotella M, Mannelli M, Peri A. A case of malignant insulinoma responsive to somatostatin analogs treatment. *BMC Endocr Disord* 2018;18:98.
15. Corrias G, Monti S, Horvat N, Tang L, Basturk O, Saba L, Mannelli L. Imaging features of malignant abdominal neuroendocrine tumors with rare presentation. *Clin Imaging* 2018;51:59-64.
16. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Sur* 2018;7:20-27.
17. Ferrer-García J, González-Cruz I, Navas-DeSolís S, Civera-Andrés M, Morillas-Ariño C, Merchante-Alfaro Á, Caballero-Díaz C, Sánchez-Juan C, Camps C. Management of malignant insulinoma. *Clin Transl Oncol* 2013;15:725-731.
18. Hendren N, Panach K, Brown T, Peng L, Beg M, Weissier J, Mirfakhraee S. Parireotide for the treatment of hypoglycaemia from malignant insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:341-343.
19. Magalhaes D, Sampaio I, Ferreira G, Bogalho P, Martins-Branco D, Santos R, Duarte H. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE as a promising treatment of malignant insulinoma: a series of case reports and literature review. *J Endocrinol Invest* 2018. DOI: 10.1007/s40618-018-0911-3.

20. Yu R, Nissen N, Hendifar A, Tang L, Song Y, Chen Y, Fan X. A clinicopathological study of malignant insulinoma in a contemporary series. *Pancreas* 2017;46:48-56.