

Itä-Suomen Yliopisto
KYS Sisätaudit

TUTKIMUSRAPORTTI

INSULINOOMAN ESIINTYVYYS JA ENNUSTE POHJOIS-SAVON SAIRAANHOITOPIIRISSÄ 1980-2010

Hanna Hämäläinen

Ohjaajat: Leena Moilanen, dosentti, ylilääkäri, David Laaksonen, dosentti, apulaisyli-
lääkäri

18.02.2019

TIIVISTELMÄ

Tavoitteet: Insulinooma on harvinainen neuroendokriininen haiman β -soluissa esiintyvä kasvain, joka erittää insuliinia. Insulinooma on yleisin neuroendokriininen kasvain. Insulinooman ilmaantuvuudesta, kliinisestä kuvasta ja hoidosta on tehty vähän tutkimusta, joten tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa insulinooman esiintyvyyttä, kliinisiä piirteitä, diagnostiikkaa, hoitoa ja ennustetta Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä (PSSHP) vuosina 1980–2010. Sama tehtiin myös muiden yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueilla ja jatko-osassa yhdistettiin valtakunnalliseksi aineistoksi ja käsiteltiin Tampereen yliopiston koordinoimana. Valtakunnallisesta tutkimuksesta on julkaistu artikkeli *International Journal of Endocrinology* -lehdessä 2018; Peltola, Hannula, Huhatala, Metso et al: *Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland*. (Int J Endocrinol. 2018 Oct 23;2018:2059481. doi: 10.1155/2018/2059481. eCollection 2018.)

Menetelmät: Retrospektiivinen analyysi tehtiin kaikille insulinoomaan vuosina 1980-2010 sairastuneille potilaille.

Tulokset: Viidellätoista potilaalla diagnosoitiin insulinooma tarkastelujaksolla. Ilmaantuvuus tarkastelujaksolla oli 0,57/milj./vuosi, ilmaantuvuden kasvua ei PSSHP :n alueella todettu. Diagnostisen viiveen mediaani oli 7kk (keskiarvo 13 kk) ja se oli tarkastelujaksolla pidentyvä, toisin kuin oletettiin parantuneista kuvantamismahdollisuuksista johtuen. Keski-ikä sairastuessa oli 51 vuotta. Kuvantamisen kokonaisherkyys parani tarkastelujaksolla ollen 80-luvulla 28,7 %, 90 -luvulla 19,4 % ja 2000 -luvulla 100 %. Koko tarkastelujaksolla potilaista kolmetoista (87%) leikattiin ja kaksi (13%) potilaista ei olleet leikkauskelpoisia. Kasvaimen enukleaatio tehtiin kymmenelle (77%) ja haiman osarektio kolmelle (23%) leikatuista potilaista. Leikatuista potilaista 100% parani. Leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita tuli yhdelletoista potilaalle (85%), komplikaatiot olivat aineistossamme huomattavasti yleisempiä kuin kirjallisuudessa on esitetty (33-35%) sekä verrattuna kansalliseen tutkimukseen (51%). Usein samalla potilaalla oli monia komplikaatioita. Leikkausmenetelmällä ei ollut korrelaatiota komplikaatioiden esiintymiseen.

Johtopäätökset: Insulinooman ilmaantuvuus ei ole aineistomme perusteella kasvanut viime vuosikymmeninä Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä. Diagnostisten tutkimusten parantumisesta huolimatta diagnostinen viive näytti pidentyneen tarkastelujaksolla. Leikkauskomplikaatioita esiintyi huomattavasti enemmän PSSHP:n alueella kuin kirjallisuudessa ja kansallisessa tutkimuksessa on esitetty.

SISÄLLYSLUETTELO

1. Johdanto	1
2. Kirjallisuuskatsaus	2
2.1 Neuroendokriiniset kasvaimet haimassa.....	4
2.2 Kliininen kuva	5
2.3 Esiintyvyys.....	5
2.4 Diagnostiikka	7
2.4.1 Laboratoriodiagnostiikka.....	7
2.4.2 Kuvantaminen	7
2.4.3 Histopatologia	8
2.5 Hoito	9
2.6 Ennuste	11
3. Aineisto ja menetelmät	11
4. Tulokset	13
4.1 Esiintyvyys ja diagnostinen viive	13
4.2 Taudinkuva	13
4.3 Laboratoriolöydökset	15
4.4 Kuvantaminen	17
4.5 Preoperatiivinen hoito	18
4.6 Operatiivinen hoito	19
4.7 Histopatologia	20
4.8 Ennuste	21
5. Pohdinta	21
6. Lähteet	25

1. Johdanto

Tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa insulinooman esiintyvyyttä, kliinisiä piirteitä, diagnostiikkaa, hoitoa ja ennustetta Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä (PSSHP) vuosina 1980–2010. Tutkimuksen hypoteesina oli, että insulinoomien esiintyvyys on lisääntynyt viime vuosikymmeninä. Sama tutkimus tehtiin myös muiden yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueilla valtakunnallisena yhteishankkeena. Tutkimuksen valtakunnallisuus mahdollisti insulinoomapotilaiden sairastavuuden ja kuolleisuuden tarkastelun.

Kaikkien erityisvastuualueiden kootut tiedot yhdistettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan koordinoimana valtakunnalliseksi aineistoksi. Tuon aineiston pohjalta julkaistiin artikkeli *International Journal of Endocrinology* -lehdessä vuonna 2018: *Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland*, Peltola, Hannula et al. (Int J Endocrinol. 2018 Oct 23;2018:2059481. doi: 10.1155/2018/2059481. eCollection 2018.) Tutkimuksesta tehdään myöhemmin mahdollisesti jatko-osa, jossa selvitetään tarkemmin insulinoomapotilaiden myöhempää endokriinista, kardiovaskulaarista, psykiatrista ja syöpäsairastavuutta, sekä kuolleisuutta.

Alla esitettynä lyhyt kirjallisuuskatsaus insulinoomista sekä PSSHP:n insulinoomapotilaista kerätyn aineiston tulokset.

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Neuroendokriiniset kasvaimet haimassa

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet ovat heterogeeninen kasvainryhmä, joiden biologia, kliininen kuva ja ennuste vaihtelevat. Viimevuosikymmenien aikana neuroendokriinisten (NE) kasvainten esiintyvyys on ollut noususuuntainen. Kaikki haiman NE -kasvaimet eivät ole aktiivisia eivätkä siis eritä hormoneita, mutta noin 30-40% haiman neuroendokriinisista kasvaimista on aktiivisia. Haiman ja pohjukaissuolen yleisimpiä neuroendokriinisia kasvaimia ovat insulinooma (yleisin), gastrinooma (Zollinger-Ellison), vipooma (Verner-Morrison), glukagonooma ja somatostatinooma. Ni-

mensä mukaisesti insulinooma erittää insuliinia, gastrinooma gastrinia, vipooma vasoaktiivista intestinaalista peptidiä, glukagonooma glukagonia ja somatostatinooma somatostatiinia. Näin ollen oirekuvat ovat hyvin erilaisia. (Öberg 2018, Arola et al. Kasvainten jaottelu, Endokrinologia, Duodenum 2010). Neuroendokriinisille kasvaimille ominaista on runsas somatostatiinireseptorien ilmentyminen solukalvolla verrattuna muihin syöpäkasvaimiin, tätä ominaisuutta voidaan hyödyntää niin diagnostiikassa kuin hoidossa (Parkkila ym. 1996). Aiemmin neuroendokriinisia kasvaimia/karsinomia kutsuttiin karsinoidikasvaimiksi mutta WHO:n tautiluokituksen myötä tämä nimitys on poistunut käytöstä.

2.2 Kliininen kuva

Insulinooma on harvinainen neuroendokriininen haiman β -soluissa esiintyvä kasvain, joka erittää insuliinia. Insulinooma on yleisin neuroendokriininen kasvain ja yleisin endogeenisestä hyperinsulinemiasta johtuvan hypoglykemian aiheuttaja (Okabayashi ym. 2013). Ylipäättään funktionaalisista neuroendokriinisista kasvaimista insulinoomat edustavat noin 70-80 prosenttia. Kooltaan ne ovat yleensä suhteellisen pieniä, 90% kasvaimista on halkaisijaltaan alle 2 cm kokoisia (Vaidakis ym. 2010). Vain noin 10% insulinoomista on maligneja.

Insulinoomapotilaiden oireet ovat yleensä hypoglykemian aiheuttamia ja ne voidaan jakaa kahteen ryhmään, autonomisiin sekä neuroglykopeenisiin oireisiin. Autonomiset oireet puolestaan voidaan jakaa adrenergisiin oireisiin sekä kolinergisiin oireisiin. Adrenergisiä oireita ovat sydämen tykyttelytunteukset, vapina, ahdistuneisuus ja hermostuneisuus. Kolinergisiä oireita ovat puolestaan hikoilu, nälkä ja puutuminen. Neuroglykopeenisiä oireita ovat päänsärky, uneliaisuus, poissaolo-olohtaukset, sekavuus, muistiaukot, kognition lasku, mahdollinen kooma, näköhaitat. Oireisiin voi lukeutua myös painonnousu. Myös polyneuropatiaa on raportoitu, tosin se on hyvin harvinaista (Chimelli ym. 1989). Insulinooman ensioireet voivat näin ollen sekoittaa keskushermoston häiriöihin kuten epilepsiaan tai erilaisiin psyykkisiin häiriöihin (Vaidakis ym. 2010).

2.3 Esiintyvyys ja riskitekijät

Suomessa todetaan uusia insulinoomataapauksia noin 8-10 vuosittain (Välimäki ym. 2009). Kansainvälisesti insulinooman ilmaantuvuuden on arveltu olevan noin 0,7-4 /miljoonaa henkilöä kohti vuodessa ja lisäksi insulinoomien on arvioitu kattavan 30–45 % kaikista haiman endokriinisista kas-

vaimista (T.R. Halfdanarson ym. 2008). Neuroendokriinisten kasvainten ja insulinooman ilmaantuvuuden on raportoitu olevan noususuuntainen (Yao ym. 2008). Kanadalaisessa 5619 potilaan retrospektiivisessä tutkimuksessa neuroendokriinisten kasvainten ilmaantuvuuden todettiin nousseen 15 vuoden seuranta aikana yli kaksinkertaiseksi (2,48/100 000/v vrt. 5,86 /100 000/v). Ilmaantuvuuden kasvun on arveltu johtuvan osittain diagnostiikan kehittymisestä. Neuroendokriinisten kasvainten ilmaantuvuuden todetaan 6271 potilaan tutkimuksessa olevan suurempaa urbaanien alueiden ulkopuolisessa elinympäristössä (Hallet ym. 2015-2). Maaseutumaisen elinympäristön samansuuntaisen negatiivisen vaikutuksen toteaa myös kiinalainen noin 200 potilaan tapaus-verrokkitutkimus (Zhan ym. 2013). On arvioitu, että noin kolmannes haiman endokriinisista kasvaimista jää huomaamatta, sillä ne eivät ole aktiivisesti erittäviä eivätkä välttämättä aiheuta potilaalle oireita (Välimäki ym. 2009). Diagnosointihetkellä potilaiden keski-ikä on keskimäärin 47 vuotta ja esiintyvyys on naisilla hieman suurempaa (Service ym. 1991). Lapsilla insulinooma on hyvin harvinainen, mutta niihin liittyy aikuisia useammin MEN1-oireyhtymä (Liang ym. 2018).

Neuroendokriinisiin kasvaimiin ja siten myös insulinoomiin liittyy geneettisiä riskitekijöitä. Insulinooma voi esiintyä itsenäisenä tai se voi liittyä perinnöllisiin kasvainoireyhtymiin. Autosomaalinen dominantti MEN-1 (multiple endocrine neoplasia type 1) – oireyhtymä aiheuttaa neuroendokriinisten kasvaimien muodostumista endokriinisiin elimiin, 75 % MEN-1 potilaista saakin neuroendokriinisen kasvaimen/kasvaimia myös haimaan. MEN-1 aiheuttaa yleisesti insulinoomaa (selittää 5-10 % insulinoomatapauksista), mutta kasvaimet ovat kuitenkin useammassa tapauksissa toimimattomia (G.W. Krampitz ym. 2013). Myös Von Hippel-Lindaun oireyhtymällä on samansuuntainen geneettinen yhteys neuroendokriinisiin kasvaimiin kuin MEN-1 oireyhtymällä (Moore ym. 2001). Neurofibromatoosilla (tyyppi 1) ja tuberoosiskleroosilla on osoitettu olevan yhteys myös neuroendokriinisiin kasvaimiin (Mittendorf ym. 2006).

Haiman neuroendokriinisten kasvainten (PNET = pancreatic neuroendocrine tumor) riskitekijöistä ylipäättään tiedetään edelleen vähän. Yhdysvaltalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa selviteltiin haiman neuroendokriinisten kasvainten yhteyttä haiman adenokarsinoomien riskitekijöihin (kuten esimerkiksi tupakka, alkoholi), eivätkä ne lisänneet PNE-kasvainten riskiä suhteessa muihin kasvaimiin. PNET potilaiden perheissä raportoitiin hieman yleisemmin diabetesta kuin verrokeilla (Halfdanarson ym. 2014). PNET -potilaiden suvussa esiintyy tutkimusten mukaan hieman useammin joitakin syöpätyyppejä, kuten sarkoomaa, virtsarakon syöpää, munasarjasyöpää ja mahasyöpää (Halfdanarson ym. 2014 ja Zhan ym. 2013).

2.4 Diagnostiikka

Diagnostiikan kulmakivinä ovat laboratoriolöydökset, kuvantamislöydökset sekä histopatologia. Hyperinsulineemista hypoglykemiaa aiheuttava nesidioblastoosi ja ektooppista insuliinin eritystä aiheuttava kasvain on syytä muistaa erotusdiagnostiikassa (P. Iglesias ym. 2014).

2.4.1 Laboratoriodiagnostiikka

Ensimmäisenä epäilyn herättää usein yksittäinen matala verensokeriarvo tyypillisten oireiden kanssa. Insulinoomaa epäiltäessä hyödynnetään ”Whiplen kriteeristöä”, jonka kolmen kohdan tulee täytyä:

- 1) hypoglykemian aiheuttamat adrenergiset ja neuroglykopeniset oireet
- 2) verensokeri alle 3,0 mmol/l
- 3) oireet helpottuvat kun hiilihydraattien saantia lisätään

Laboratoriokokeissa löydetään hypoglykemian aikana lisäksi:

C-peptidi $>0,2$ nmol/l, insuliini > 18 pmol/l, proinsuliini > 5 pmol/l (Batcher ym. 2011 & Cryer ym. 2009, Endocrine Society Guideline 2009).

Yleisesti insulinoomaa epäiltäessä hyödynnetään 72 tai 48 tunnin paastokoetta, jonka aikana seurataan mahdollisia oireita, verensokeria, insuliinipitoisuutta ja yleensä myös C-peptidipitoisuutta. Useimmat insulinoomapotilaat saavat oireita 48 tunnin paastokokeen aikana (Mehrabi 2014). Usein havaitaan epä johdonmukainen insuliinitason nousu verensokerin laskiessa. Koe päätetään joko verensokerin laskiessa diagnostiselle tasolle tai kun tuntimäärä saavutetaan. (Välimäki ym. 2009)

2.4.2. Kuvantaminen

Insulinoomadiagnoosi vahvistetaan ja kasvain paikallistetaan radiologisin kuvausmenetelmin ylävatsan ultraäänikuvauksella, tietokonetomografia (TT) – kuvauksella tai magneettikuvauksella (MRI). Nämä kuvantamismenetelmät ovat kuitenkin varmoja vain noin 30–60% tapauksissa. Tämän vuoksi eteenkin pienten kasvaimien paikantamiseen ja diagnoosin histologiseen varmistamiseen tarvitaan usein endoskooppista ultraäänitutkimusta (EUS) usein yhdessä neulanäytteen kanssa

(Ginés ym. 2002). Haimakasvainten diagnostiikassa endoskooppisen ultraäänitutkimuksen sensitiivisyys vaihtelee kirjallisuuden mukaan 75-90 % välillä ja spesifisyys 82-100 % välillä (Koskenpato 2008). Aiempina vuosina myös selektiivistä angiografiaa on käytetty diagnoosin vahvistamiseen, mutta invasiivisuuden, kalleuden ja teknisen vaativuutensa vuoksi sitä ei juuri enää käytetä (Mehrabi 2014).

Aiemmin käytetty somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus on korvautunut ajan saatossa erilaisilla toiminnallisilla PET-TT kuvauksilla. Nämä kuvausmenetelmät perustuvat somatostatiinireseptoreiden runsaaseen määrään neuroendokriinisten tuumoreiden solukalvoilla. Esimerkiksi 18F-DOPA-PET kuvaus on ollut hyödyllinen sellaisissa tapauksissa, joissa kuvantamislöydökset ovat jääneet negatiivisiksi CT, MRI ja UÄ -kuvantamisella ja suunnitelmana on ollut edetä leikkaukseen (Kauhanen, 2007). 18F-DOPA-PET ja F-FDG-PET -kuvausten rinnalle on noussut lupaava neuroendokriinisten kasvainten kuvausmenetelmä; somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus, joka tehdään 68-Ga-DOTA -merkkiaineella. Somatostatiinireseptoreiden PET-TT kuvaus on osoittautunut tarkemmaksi ja herkemmäksi kuin TT ja MRI. Tutkimusta on tehty erikseen myös nimenomaan haiman neuroendokriinisten kasvainten kuvantamisessa ja 68-Ga-DOTA PET-TT osoittautunut niissäkin sensitiivisemmäksi (85,7 %) ja spesifisemmäksi (79,1%) kuin TT ja MRI (Sharma ym. 2014).

2.4.3. Histopatologia

Neuroendokriinisia kasvaimia jaotellaan WHO:n suositusten ja ohjeiden mukaisesti, viimeisin ohjeiden päivitys tehtiin vuonna 2017 (Frediano, 2018). Edellinen ohjeistus oli vuodelta 2010. Olenaisimpana muutoksena uudessa päivityksessä G1 kasvainten proliferaatioindeksin yläraja muuttui aiemmasta < 2 % nykyiseen < 3%. Lisäksi aiemmin G3 luokan kasvaimet luokiteltiin neuroendokriiniseksi karsinoomiksi, mutta nyt G3 kasvaimet jaotellaan kahteen eri ryhmään (*kts. Taulukko 1*). G3 luokan kasvainten jaottelu kahteen eri ryhmään juontaa juurensa siihen, että tutkimusten mukaan tuo ryhmä aiemman luokituksen mukaan sisälsi sekä hyvin erilaistuneita korkeahkon proliferaatioasteen kasvaimia sekä huonosti erilaistuneita vielä korkeamman proliferaatioasteen omaavia kasvaimia, joiden käyttäytyminen poikkesi toisistaan huomattavasti (Basturk, 2016).

Hyvin erilaistuneet (NET)	Proliferaatioindeksi (PI) %	Mitoosit
	Ki-67 (Mib-1)	(/HPF)
Neuroendokriininen kasvain G1	< 3	< 2/10
Neuroendokriininen kasvain G2	3-20	2-20/10
Neuroendokriininen kasvain G3	> 20	> 20/10
Huonosti erilaistuneet (NEC)		
Neuroendokriininen karsinooma G3 (pienisoluinen / suurisoluinen)	> 20	> 20/10

Taulukko 1: WHO:n luokitteluperusteet haiman neuroendokriinisille kasvaimille vuoden 2017 päivituksen mukaisesti.

Neuroendokriinisten kasvainten histopatologisista näytteistä tulisi saada tieto kromograniniini A - ja synaptofysiinivärjäyksistä, jotka ovat neuroendokriinisia markkereita. Kasvaimen erilaistumisasteesta kertoo edellä mainittu proliferaatiomarkkeri Ki-67, sen avulla neuroendokriiniselle kasvaimelle voidaan määrittellä proliferaatioindeksi ja sen myötä gradus (Perren ym. 2017). Gradus määritellään WHO:n ohjeistuksen mukaan, oheisen taulukon (*Taulukko 1*) mukaisesti (Välimäki 2011).

2.5 Hoito

Kirurginen hoito on ensisijainen insulinooman hoidossa (Kulke ym. 2010). Insulinoomista 90-95 % on benignejä, ja näistä 90-100 % voidaan yleensä hoitaa kirurgisesti (Jensen ym 2012). Erilaisia leikkaustekniikoita on pääpiirteissään kolme: enukleaatio, erilaiset osaresektiot sekä haiman ja duodenumin poisto. Kasvaimen enukleaatio on operaatioista yleisin, jopa 60 % leikkauksista. Enukleaatio tarkoittaa kasvaimen poistamista ympäröivän kudoksen sisältä kokonaisuutena ja mahdollisimman tarkasti (Lääketieteen termit, Duodecim). Leikkaushoito voidaan suorittaa tähystyksenä eli laparoskopiana tai avoleikkauksena eli laparotomiana. (Hu ym 2011). Leikkauksen yhteydessä tuumorin sijainti varmistetaan vielä ultraäänellä (LUS, laparoscopic ultrasound), mikäli tuumori ei ole palpoitavissa eikä nähtävissä. Laparoskooppisen ja avoleikkauksen katsotaan olevan yhtä turvallisia insulinoomapotilaille, joilla on benigni kasvain. Leikkauksen jälkeinen toipuminen on kuitenkin nopeampaa laparoskopiassa (Hu ym 2011). Benignien kasvainten leikkausten jälkeen ei yleensä ole tarvetta lääkehoidolle.

Leikkauksen tyypillisimpiä komplikaatioita on haimafisteli. Yhdysvaltalaisessa 61 leikattua insulinoomapotilasta käsittävässä tutkimuksessa haimafistelin sai 18 % potilaista (Nikfarjam ym 2008).

Leikkaustavalla on vaikutusta haimafistelin esiintyvyyteen - 6222 insulinoomatapausta käsittävässä katsauksessa haimafistelin sai laparoskopoiduista potilaista 7,2 % ja avoleikatuista potilaista 14,6 % (Mehrabi 2014). Osa potilaista ei kuitenkaan voida kirurgisesti hoitaa. Syitä tähän voivat olla muun muassa insulinooman maligniteetti, lukuisat etäpesäkkeet, huono yleiskunto tai potilaan kieltäytyminen leikkauksesta. Tällöin hoidolla on kaksi päätavoitetta – hillitä oireita ja vähentää hormoniylimäärää sekä kontrolloida ja hidastaa tuumorin kasvua. Alkuvaiheessa hoitona voidaan käyttää glukoosi-infuusiota tai tiheää ateriaväliä (välipalat myös öisin), nämä soveltuvat toki myös preoperatiiviseen hoitoon potilailla, jotka ovat soveltuvia leikkaukseen (Öberg 2018).

Käytössä olevia lääkkeitä insuliininerityksen vähentämiseksi ovat diatsoksidi (K-ATP-kanavan agonisti) tai somatostatiinianalogi, näillä oireet saadaan kuriin noin 50-60% potilaista (Öberg, 2018). Toisaalta neuroendokriinisista kasvaimista nimenomaan insulinoomia on verrattaen vaikeaa hoitaa somatostatiinilla, sillä somatostatiini saattaa inhiboida myös kilpailevien/vastavaikuttavien hormonien, kuten glukakonin eritystä (Igarashi ym. 2015). Erityisesti malignien insulinoomien insuliinineritys on haasteellista saada lääkkein tasapainoon (Öberg, 2018). On tehty tutkimuksia, joiden mukaan somatostatiinit eivät ainoastaan vähennä insulinooman insuliinineritystä vaan myös pienentävät kasvaimen kokoa antiproliferatiivisen vaikutuksensa ansiosta. CLARINET -tutkimuksessa annettiin somatostatiinia (lanreotidia)/placeboa 96 viikon ajan potilaille, joilla oli metastoitunut haiman/suoliston neuroendokriininen in-aktiivinen tuumori (gradus 1-2). Lanreotidin antaminen potilaille hidasti merkittävästi taudin progredointia. Lanreotidin raportoitiin olleen myös hyvin siedetty pitkäaikaisessakin hoidossa (Aoki ym. 2014, Chaplin ym. 2016). Suomessa markkinoilla olevia somatostatiinianalogeja ovat oktreotidi, lanreotidi ja pasireotidi.

Everolimuusilla (mTOR –estäjä) on saatu aikaan positiivisia tuloksia niin tuumorin stabiloinnissa kuin myös sokeritasapainon säätelyssä. Ranskalaisessa 12 potilaan tutkimuksessa 11 potilaan oireet pysyivät poissa everolimuusi –hoidolla seurantajaksolla (Bernard ym 2013). Uusi lupaava ei-kirurginen hoitomuoto on endoskooppisella ultraääni-tutkimuksella ohjattu etanoliablaatio. Näitä on kehitetty lähinnä potilailla, joita ei voida leikata esimerkiksi liian huonon yleiskunnon takia sekä potilaille, joilla leesiot vaatisivat radikaalin leikkauksen (Zhang ym. 2013 ja Levy ym. 2012). Etanoliablaatiolla hoidetut potilaat saavat kuitenkin tutkimusten mukaan saman tyyppisiä komplikaatioita kuin leikatut, mm. haimafesteleitä ja pankreatiitteja. Etanoliablaation sijasta uusimpana hoitona on kehitetty lauromakrogolin injektioimista kasvaimen ja tämä on osoittautunut paremmin siedetyksi ja hoitotulokset ovat olleet hyviä. Menetelmää on kehitetty potilailla, jotka eivät ole leikkaukelpoisia tai ovat kieltäytyneet hoidosta (Qin 2018).

2.6 Ennuste

Kirurginen hoito pidensi potilaan ennustetta huomattavasti yhdysvaltalaisessa 307 potilaan tutkimuksessa neuroendokriinisen kasvaimen luonteesta huolimatta (leikattujen elinajanodote 58 kk, ei leikattujen elinajanodote 15 kk) (Halfdanarson ym. 2008). Leikkauksen todettiin 6222 tapausta käsitteävässä katsauksessa parantaneen 93 % potilaista, uusiutumisasaste oli 7,2 % (Mehrabi 2014). Erään 103 potilaan sisältäneen katsauksen mukaan benignin insulinooman leikkaushoito on käytännössä kuratiivinen, 5 vuoden kuluttua elossa oli 100%. Vastaavasti malignien insulinoomien ennuste oli huomattavasti huonompi, 5 vuoden kuluttua elossa oli vain 24% (Camara-De-Souza, 2018). Malignin insulinooman keskimääräiseksi elinajanodotteeksi esitetään eräässä 96 insulinoomatapausta käsitteävässä tutkimuksessa noin 12,7 vuotta (Keutgen et al. 2016). Alempi sosioekonominen tausta, maaseutumainen elinympäristö, korkeampi ikä ja miessukupuoli ennustivat huonompaa selviytymistä kyseenomaisesta syövästä (Hallet ym. 2015-1).

3. Aineisto ja menetelmät

Kuopion yliopistollisen sairaalan hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) haettiin henkilöt, joilla on jokin seuraavista diagnooseista:

1980–1986: 211,6 neoplasma benignum partium aliarum organum digestionis: neoplasma benignum pancreatis, 251 functio laesa secretionis internae pancreatic non diabetica

1987–1995: 1574 Haiman pahanlaatuinen endokriininen kasvain, 2117 Neoplasma benignum partium aliarum organum digestionisinsularum Lagerhans

2511 Hypoglykemia ja haiman umpierityshäiriö: muu kuin sokeritauti

1996–2010: C25.4 Haiman umpirauhasosan syöpä, D13.6 Haiman hyvänlaatuinen kasvain, D13.7 Haiman umpirauhasosan hyvänlaatuinen kasvain, E16.1 Muu hypoglykemia.

Vuosilta 1996-2010 löytyi 63 henkilöä edellä mainituilla diagnoosikoodeilla. Näistä insulinoomatapauksiksi varmistui potilastietojen manuaalisen läpikäynnin jälkeen 5 henkilöä. Teknisistä syistä haku tehtiin erikseen vuosilta 1976-1996, joilta löytyi 57 henkilöä. Näistä 7 varmistui insulinoomatapauksiksi mutta yksi rajattiin tutkimuksen ulkopuolelle, sillä tautitapaus oli vuodelta 1976.

Tampereen yliopisto koordinoi haun myös Syöpärekisteristä, josta Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tautitapauksia löytyi 59 kpl. Näistä insulinoomatapauksiksi varmistui 3, joista yksi oli ennestään aineistossa. Lisäksi tehtiin haku myös Patologian laitoksen QPAT –rekisteriin hakusanoilla ”insulinooma”, ”endokriininen tuumori”, ”tumor endocrinus”, ”tumor malignus endocrinus” ja ”tumor carcinoides”. Edellä mainituilla hakusanoilla löytyi kaikkiaan 194 potilasta, joista jo aiemmin aineistossa esiintyneitä insulinoomatapauksia oli 7 ja uusia insulinoomatapauksia varmistui 1. Lisäksi aineistoon otettiin mukaan yksi insulinoomatapaukseksi tiedetty tapaus, jota ei löydetty näillä hakuprosesseilla. Kaiken kaikkiaan vuosilta 1980-2010 käytiin manuaalisesti läpi 339 henkilön tiedot ja näistä insulinoomatapauksia löydettiin 15 kpl. Näiden potilaiden osalta käytiin tarkasti läpi käytettävissä olevat sairaskertomustekstit.

Loppuvuodesta 2015 haettiin THL:n lupaa tutkimusaineiston laajentamiseksi koskemaan myös muita potilaita hoitaneita yksiköitä kuin yliopistollisia sairaaloita, sillä osaa potilaista oli pääasiassa hoidettu Kuopion yliopistollisen sairaalan ulkopuolella. Lupa saatiin helmikuussa 2016. Yhteensä 8 potilaasta tilattiin potilasasiakirjoja eri keskussairaaloista ja terveyskeskuksista.

Insulinoomapotilaista kerättiin tietoja Tampereen yliopistollisessa sairaalassa laaditun lomakkeen mukaisesti (LIITE 1). Henkilötietojen ja perussairauksien lisäksi kerättiin tietoa potilaiden elämäntavoista, oirekirjosta, oireita provosoivista ja helpottavista tekijöistä ja painon kehityksestä. Viive oireiden alusta diagnoosiin pyrittiin myös selvittämään. Lisäksi kerättiin tiedot käytetystä laboratoriodiagnostiikasta ja -tutkimuksista, kuten esimerkiksi paastokokeesta, verensokeriarvoista, C-peptidiarvoista ja insuliinipitoisuuksista sekä preoperatiivisesti että postoperatiivisesti. Myös mahdollisesti otettujen muiden oheiskokeiden tuloksia kerättiin, kuten esimerkiksi kilpirauhasarvoja, kortisolitasoja sekä kasvuhormonitasoja. Lisäksi potilastiedoista kerättiin tieto mikäli potilaalla on jokin neuroendokriinisiin kasvaimiin assosioituva oireyhtymä kuten esimerkiksi MEN-1, neurofibromatoosi tai von Hippel Lindau. Tiedot preoperatiivisesta kuvantamisesta ja sen tekniikasta, kuvantamislöydöksistä, preoperatiivisesta hoidosta (esim. diatsoksidi, somatostatiini, glukoosi-infuusio), leikkauksista (myös leikkaustekniikka), leikkauskomplikaatioista, patologisista näytteistä, postoperatiivisesta hoidosta, komplikaatioista ja niiden laadusta kerättiin. Mahdollisesta tautiprognoosista, järjestetystä jatkoseurannasta ja elossaolosta koottiin myös tiedot.

4. Tulokset

4.1 Ilmaantuvuus ja diagnostinen viive

Vuosien 1980-2010 väliltä löydettiin yhteensä 15 insulinoomatapausta. Insulinooman ilmaantuvuus on koko tarkastelujaksolla 0,57/milj./vuosi. Esiintyvyys 80-luvulla oli 0,35/milj./vuosi, 90 -luvulla 0,8/milj./vuosi ja 2000 -luvulla 0,57/milj./vuosi. Potilaista naisia oli 87% (n=13) ja miehiä vain 13% (n=2). Viive oireiden alusta ensimmäiseen kliiniseen epäilyyn vaihteli 0 kuukauden ja 4 vuoden välillä, mediaani oli 6kk ja keskiarvo 13 kk. Viive oireiden alusta varmaan diagnoosiin vaihteli 0 kuukauden ja 5 vuoden välillä, mediaani oli 7 kk ja keskiarvo 13 kk. 80 -luvulla diagnostisen viiveen mediaani oli 0,5 kk ja keskiarvo 2 kk. 90 -luvulla diagnostisen viiveen mediaani 7 kk ja keskiarvo 9 kk. 2000 -luvulla diagnostisen viiveen mediaani oli 2 v ja keskiarvo 2v 7kk. 80 -luvun lyhyt diagnostinen viive selittyi osin yhdellä sattumalöydöksellä.

Potilaista 43 %:lle (n=6) tehtiin tutkimuksia neurologialla ja yhdelle potilaalle kardiologian puolella ennen hypoglykemian huomaamista. Neurologialla näille potilaille tehtiin EEG epilepsian poissulkemiseksi, sekä pään kuvantaminen (TT tai MRI) aivokasvainten ja aivoverenkiertohäiriöiden poissulkemiseksi. Kahdelle potilaalle aloitettiin karbamatsepiinilääkitys kohtauksellisten oireiden vuoksi epilepsia ajatuksella, vaikka EEG löydös jäikin hataraksi. Toisella potilaalla epilepsialääkitys hieman lievitti kohtausoireita muttei poistanut niitä. Toiselle potilaalle epilepsialääkityksestä ei ollut apua ja potilas käytti sitä lopuksi sen vuoksi hyvin satunnaisesti. Kummassakin tapauksessa lääkitys voitiin purkaa insulinoomadiagnoosin varmistuttua. Yhtä potilasta tutkittiin neurologian lisäksi myös kardiologian puolella sydänperäisten syiden poissulkemiseksi, beetasalpaajalääkitys purettiin potilaalta varmuuden vuoksi.

4.2 Taudinkuva

Oireiden alkaessa potilaiden ikä vaihteli välillä 26 – 79 vuotta, iän mediaani oli 53 vuotta ja iän keskiarvo 51,1 vuotta (*Kuva 1*). Aiemmin terveitä potilaista oli 33 % (n=5), muilla oli perussairauksina

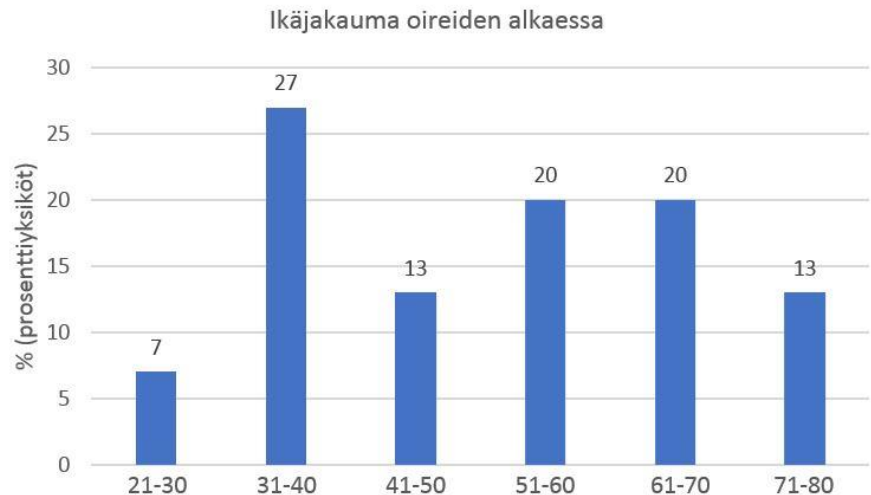
muun muassa verenpainetauti (n=4), hyperkolesterolemiaa (n=2), sydänsairaus (n=2), neurologisia ongelmia (n=2) sekä mielenterveyden häiriöitä (n=2).

Sympatikotonisia oireita esiintyi 80 %:lla (Taulukko 2) potilaista, näistä eniten

esiintyi hikoilua (67%:lla) sekä puutuilua (47%:lla). Hikoilu ku-

vattiin useassa tapauksessa kohtaukselliseksi kylmänhikisyydeksi. Puutuilua esiintyi eriasteisina raajojen tai kasvojen pistelyoireina, suun puutumisenä ja sen myötä puheen puuroutumisena sekä toistuvana hypoglykemiaan liittyvänä hemiparesioireena. Nämä oireet johtivat 46%:lla (n=6) neurologisiin selvittelyihin ennen hypoglykemian jäljille pääsyä. Muut sympatikotoniset oireet olivat harvinaisempia, niitä olivat vapina/tärinä, sydämentykytys sekä nälän tunne.

Neuroglykopeeniset oireet olivat potilasaineistossamme yleisempiä kuin sympatikotoniset oireet. Neuroglykopeenisia oireita esiintyi 93%:lla potilaista, ja liki kaikissa tapauksissa potilaat kärsivät useista neuroglykopeenisistä oireista yhtä aikaa. Yleisimpinä oireina tajunnan aleneminen 86%:lla, tajuttomuuskohtaukset 57 %:lla ja muistinmenetyiskohtaukset 57 %:lla potilaista. Tajunnan aleneminen ilmeni usein poissaolona, ulkoisiin ärsykkeisiin reagoimattomuutena, sekavuutena ja epäjohdonmukaisena toimintana. Erällä potilaalla tajunnan alenemistä edelsi ennakoivana oireena usein myös epätodellinen olo. Tajunnan alenemiseen liittyi usein myös muistin pyyhkiytyminen kohtauksen ajalta. Väsymystä ja uneliaisuutta esiintyi puolella potilaista, tämä koettiin useimmissa tapauksista normaalista väsymyksestä hyvinkin poikkeavaksi ja fyysistä suorituskykyä huomattavasti heikentäväksi. Erilaisina näköhäiriöinä kuvattiin näön hämärtymistä ja sumentumista, erilaisia välähdyksiä sekä aaltoilua. Eräällä migreeniä ennestään sairastavalla potilaalla näköhäiriöt sekoittuivat auraoireisiin pitkän aikaa. Kouristelua esiintyi 40%:lla potilaista, nämä vaihtelivat raajan nykimis- oireesta koko vartalon kouristuksiin. Tajunnan tason vaihtelut ja kouristelut johtivat 46%:lla (n=6) tapauksissa neurologisiin selvittelyihin ennen hypoglykemian paljastumista. Ärtäisyyttä ja aggressiivisuutta esiintyi harvemmallalla potilaalla, mutta saattoi esiintyä lievänä hermostuneisuutena ja toi-



Kuva 1: Insulinoomapotilaiden ikäjakauma oireiden alkaessa

nessa ääripäässä voimakkaana fyysisenäkin hoitotoimien vastustamisena. Huimaukseen liittyi muutamalla potilaalla myös kaatuilua. Ainoastaan yhden potilaan benigni insulinooma löydettiin sattumalta muussa yhteydessä, eikä potilaalla ollut juurikaan hypoglykeemisiä oireita.

Sympatikotoniset oireet	%	n	Neuroglykopeniset oireet	%	n
Hikoilu	67	10	Tajunnan alentuminen	87	13
Puutuilu	47	7	Tajuttomuuskohtaukset	60	9
Vapina/tärinä	33	5	Muistinmenetykkohtaukset	53	8
Sydämentykytys	13	2	Väsymys/uneliaisuus	53	8
Näläntunne	13	2	Näköhäiriöt	40	6
Jokin näistä	80	12	Kouristukset	40	6
			Päänsärky	40	6
			Huimaus	40	6
			Ärtisyys/agressiivisuus	27	4
			Jokin näistä	93	14

Taulukko 2: Oirejakauma insulinoomapotilailla (potilaita yht. 15)

Oirekuva oli paheneva 53 %:lla potilaista, stabiili 20%:lla potilaista ja lopuilla oireiden tilannetta ei ollut tarkemmin dokumentoitu. Oireista kärsi päivittäin 33% potilaista, viikoittain 20% ja kuukausittain 27% potilaista, osalla potilasta oireiden frekvenssistä ei ollut dokumentaatiota. Oireita provosoivia tekijöitä olivat paasto 87%:lla sekä fyysinen rasitus 67%:lla. Yöllä syömään heräsi 40% potilaista, tiheimmillään ateriaväli oli 3 h. Painonmuutoksista kirjauksia oli kuudella potilaalla, heillä paino lisääntyi vauhdilla + 0,4kg/kk - + 1,5kg/kk. Muiden osalta painon muutoksia ei oltu raportoitu.

4.3 Laboratoriotutkimukset

Laboratoriotutkimuksista ensilinjassa tärkein on verensokerin mittaaminen. Sen mittaamatta jääminen oireiden alkaessa olikin yksi merkittävä diagnoosia viivästyttävä tekijä. Kaikilla aineiston oireilevista potilaista spontaani hypoglykemia todettiin ennemmin tai myöhemmin. Matalin mitattu veren glukoosipitoisuus oli näillä potilailla välillä 0.7 mmol/l -2.6 mmol/l, mediaani 1.6 mmol/l. Korkein hypoglykemian aikana mitattu insuliinipitoisuus vaihteli välillä 21mU/l – 139 mU/l, mediaani 36,3mU/l. Vastaavasti C-peptidipitoisuus hypoglykemian aikana vaihteli 0,57 nmol/l – 4,23 nmol/l, mediaani 1,46 nmol/l.

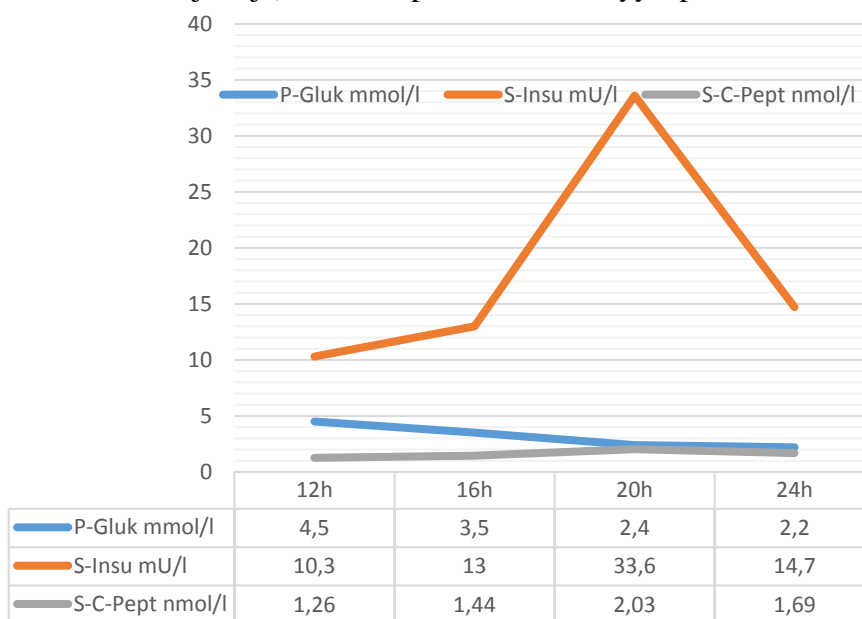
Hypoglykemian toteaminen johti 73%:lla (n=11) 36 tunnin paastokeen suorittamiseen, näistä kaikista löytyi ainakin lopputulos ja osasta kattavat kirjaukset myös välivaiheiden laboratoriotutkimusten

tuloksista. Neljällä potilaista oireet olivat niin voimakkaita tai spontaanin hypoglykemian yhteydessä mitatut insuliini sekä C-peptidipitoisuudet niin korkeita, ettei paastokokeeseen ryhdytty. Nämä potilaat päätyivät suoraan kuvannettaviksi insulinoomaepäilyinä.

Paastokoe (36h) saatiin suoritettua loppuun dokumentoidusti ainoastaan yhdellä paastokokeeseen päätyneistä kymmenestä potilaasta, yhdellä potilaalla lopetusaika on tulkinnanvarainen, mutta todennäköisesti loppuun suoritettu. Yhdeksällä potilaalla koe oli keskeytettävä voimakkaiden hypoglykemisten oireiden ja yhdessä tapauksessa tajuttomuuden vuoksi. Paastokoe keskeytettiin 4,5 h – 32h kuluessa paaston alkamisesta, mediaani 20 h. Paastokokeen loppuessa verensokeripitoisuuden mediaani oli 1.8mmol/l (keskimäärin 1.7 mmol/l) ja insuliinipitoisuuden mediaani oli 19,7 mU/l (keskimäärin 31,0 mU/l). Tehdyistä paastokokeista 10 tehtiin joko keskussairaalassa tai yliopistollisessa sairaalassa, yksi paastokokeista tehtiin terveyskeskuksen vuodeosastolla.

Oheisessa kaaviossa esitettynä esimerkkipotilaan paastokokeen tulokset (Kuva 2). Esimerkkipotilaan paastokoe keskeytyi 24 tunnin kohdalla voimakkaan hikoilun ja päänsäryn sekä jo hyvin matalan verensokerin vuoksi. Kaaviosta nähdään epä johdonmukainen insuliinitason nousu verensokerin laskiessa.

Paastokokeessa kaikilla kymmenellä potilaalla todettiin hyperinsulineeminen hypoglykemia. Yhdessä paastokokeessa tulokset ilmoitettiin Turnerin indeksillä ($\frac{P\text{-Insu (mU/l)}}{B\text{-Gluk (mmol/l)}} - 1.7$) (Huslab, tutkimusohjekirja). Yhdellä potilaalla hemolyysi puolestaan häiritsi toistuvasti plas-



Kuva 2: Esimerkki insulinoomapotilaan paastokoetuloksista

man insuliinipitoisuuden määrittäystä tulosta alentavasti. Yhdelle potilaista tehtiin lyhyt glukosirasituskoe. Tässä potilaalla lähtötilanteen verensokeri oli 2.8 mmol/l ja C-peptidi 1.12 mU/l, 6 minuutin kuluttua verensokeri oli 3.8 mmol/l ja C-peptidi 2.19 mU/l. Kahdesta potilaasta oli otettu myös HbA1c arvot, joiden keskiarvo oli 5,1%.

Koko aineiston potilaista 27 %:lta (n=4) tutkittiin assosioituvien sairauksien osalta MEN1, eikä kenelläkään heistä sitä todettu. Muita assosioituvia sairauksia ei keneltäkään tutkittu. Kortisoliarvoja tutkittiin 67%:lta (n=10) ja kaikilla ne tulkittiin normaaleiksi. Kilpirauhaskokeita (TSH, T4V) otettiin 53%:lta (n=8), näidenkin tulokset olivat poikkeuksetta normaaleita. Yksittäistapauksissa oli katsottu myös gastriini, prolaktiini, testosteroni, ACTH, IgA ja Ca-Ion pitoisuuksia.

4.4 Kuvantaminen

Potilaiden kuvantamisessa eniten käytetty menetelmä oli CT. Tällä kuvannettiin kaikki 15 potilasta. Herkkyys vaihteli runsaasti ollen 80 -luvulla 67%, 90-luvulla 13% ja 2000 -luvulla 100 %. CT:n herkkyys koko tarkasteluajanjaksona oli 52,8%. 90-luvulla neljällä potilaalla kuvantamisen löydös oli hyvin epävarma eikä sen perusteella voitu päätellä mahdollisen/epäillyn insulinoomakasvaimen kokoa tai sijaintia. Nämäkin potilaat on herkkyksiä laskiessa tulkittu siten vääräksi negatiivisiksi selvien värien negatiivisten lisäksi ja tästä syystä 90 -luvulla herkkyys oli matala 13%. Huomioon on otettava ylipäätään hyvin pienet potilasmäärät herkkyksiä laskettaessa ja tulkittaessa, jolloin yksittäiset tapaukset vaikuttavat lopputulokseen huomattavasti.

Toisiksi eniten käytetty kuvantamismuoto oli transabdominaalinen ultraääni, jolla löydös jäi kaikissa kuudessa tapauksessa joko negatiiviseksi tai hyvin epävarmaksi. Transabdominaalisen ultraäänen herkkyys oli siten 0%. Ongelmana oli monessa tapauksessa

Menetelmä	Potilaita (lkm)			Herkkyys (%)		
	80- luku (n=3)	90-luku (n=7)	00 -luku (n=5)	80-luku	90-luku	00-luku
CT	3	7	5	67	13	100
UÄ	2	4	ei tehty	0	0	ei tehty
angiografia	1	3	ei tehty	0	33	ei tehty
endo-UÄ	ei tehty	3	3	ei tehty	67	100
MRI	ei tehty	1	1	ei tehty	100	100
ERCP	1	1	ei tehty	0	0	0
Octreoscan	ei tehty	1	ei tehty	ei tehty	0	ei tehty

Taulukko 3: Käytetyt kuvantamistutkimukset ja niiden herkkyys Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä 80-, 90- ja 2000 -luvulla insulinoomapotilailla. CT= vatsan tietokonetomografia, UÄ= transabdominaalinen ultraääni, endo-UÄ = endoskooppinen ultraääni, angiografia= celiaca suonien varjoainetutkimus, MRI= vatsan magneettitutkimus, ERCP = endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatikografi. Octreoscan = somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus. 18F-DOPA-PET tai 18F-FDG-PET -kuvauksia ei tehty yhdellekään potilaista, joten niitä ei sen vuoksi taulukoitu.

se, että haima saatiin näkyviin vain osittain tai se jäi kokonaan esimerkiksi kaasukatveen taakse. 2000 -luvulle tultaessa transabdominaalista ultraääntä ei tehty yhdellekään insulinoomapotilaalle.

Kolmanneksi eniten käytettiin endoskooppista ultraääntä, jonka herkkyys tässä aineistossa oli suurin eli yhteensä 87%. Angiografia oli neljänneksi käytetyin tutkimus, jonka tulokset jäivät myös kovin epävarmoiksi, herkkyys oli yhteensä 24,7%. Octreoscan -tutkimus eli somatostatiinireseptoreiden isotooppikuvaus tehtiin yhdelle potilaalle 90-luvulla, tämän tulos jäi negatiiviseksi. Kahdelle insulinoomapotilaalle tehtiin ERCP -tutkimus, joissa kummassakin tapauksessa tulos jäi hyvin epävarmaksi.

Herkimpiä tutkimuksia koko tarkasteluajana olivat siis MRI (100%), endoskooppinen UÄ (87%) ja CT (52,8%). Samaa potilasta kuvannettiin vaihdellen 1-4 eri menetelmällä, mediaani oli 3 ja keskiarvo 2,5 eri menetelmää. Kuvantamisen kokonaiserhkyys oli 80-luvulla 28,7 %, 90 -luvulla 19,4 % ja 2000 -luvulla 100 %.

¹⁸F-DOPA-PET tai ¹⁸F-FDG-PET -kuvauksia ei Kuopion yliopistollisessa sairaalassa tehty yhdellekään potilaalle. Vastaavasti Tampereella tutkittiin 2000 -luvulla 5 potilasta ¹⁸F-DOPA-PET -kuvauksella ja 1 potilas ¹⁸F-FDG-PET kuvauksella (Uitto, 2015). Tätä osaltaan selittää se, ettei KYSissä ollut omaa PET-TT laitetta pysyväiskäytössä tutkimusajanjaksolla (Vanninen, 2010). Nykyään KYSissä on PET-TT laite sekä oma syklotroni merkkiaineiden omaa tuotantoa varten.

4.5 Preoperatiivinen hoito

Hyperinsulinemian lääkehoitoa ennen leikkausta sai yhteensä 5 potilasta. Diatsoksidia sai 3 potilasta, yksi 80 -luvulla ja kaksi 2000 -luvulla. Vaste kuvautui merkintöjen perusteella hyväksi, kaikilla potilailla verensokeriarvot pysyivät yli 3 mmol/l.:ssa Vuorokausiannostus vaihteli 175 mg – 300 mg välillä. Yhdelle potilaalle tuli lääkityksestä ruansulatuskanavan vaivoja, muut sietivät lääkkeen ongelmitta.

2 potilasta sai oktreotidia eli somatostatiinianalogia, kummatkin 90 -luvulla. Näidenkin vaste oli kirjattu hyväksi. Toisella vuorokausiannos oli 300 mikrog ja toisen annostelua ei kirjauksista selvinnyt. Haittavaikutuksia ei oltu kirjattu.

Hyperinsulinemian lääkehoitojen lisäksi 3 potilasta sai glukoosia infusoituna (G5%), kaksi potilaista kunnes kirurginen hoito toteutettiin ja yksi satunnaisesti. Satunnaisia glukoosi-infusioita saanut potilas oli muista syistä huonokuntoinen eikä siten leikkauskelpoinen. Potilasasiakirjamerkinnöissä tuotiin esiin myös steroidin käyttö hypoglykemiaa ehkäisemään, tällaista hoitoa oli saanut 1 potilas 80 -luvulla ja hypoglykemioilta oli näin välttytty. Kyseessä oli potilas, jota ei leikattu muista syistä. Valmisteesta, annoksesta ja käyttöannoksesta ei ollut tietoja käytettävissä. Yhdellä potilaalla oli varalla glukagoni-injektio, jota ei koskaan joutunut käyttämään. Ruokailun annosväliä tihensi 13 potilasta ja tämä vähensi oireilua kaikilla.

4.6. Operatiivinen hoito

Leikkausmenetelmä	1980 -luku (n = 1)	1990 -luku (n = 7)	2000 -luku (n = 5)	Yhteensä (n = 13)
Kasvaimen paikallinen poisto (enukleaatio)	0	7	3	10
Haiman hännän tai rungön poisto (osaresektio)	1	0	2	3

Taulukko 4: Insulinoomaleikkaukset KYS:ssä 1980-2010.

Potilaista 87% (13/15) sai kirurgista hoitoa (Taulukko 4). Kahta potilaista ei leikattu huonon yleiskunnon vuoksi. Yleisin leikkausmenetelmä oli tuumorin enukleaatio eli tuumorin paikallinen poisto, joka tehtiin leikatusta potilaista 77 %:lle (n=10). Kolmelle potilaalle tehtiin haiman osaresektio eli haiman pään, rungön tai hännän poisto. Preoperatiivinen ultraäänitutkimus tehtiin 7:lle ja näistä 6/7 tapauksessa löydös oli positiivinen ja 1/7 epävarma. Tuumori sijaitti 9/13 tapauksesta caputissa eli haiman päässä ja 4/13 tapauksesta caudassa eli haiman hännässä. Leikkausta edeltäneiden kuvausten perusteella 6:lla kasvaimen ajateltiin sijaitsevan caputissa ja näistä kaikki olivat leikkauksessakin caputin alueella. 4:llä kasvaimen ajateltiin sijaitsevan caudan alueella ja leikkauksessa kolmella näin oli, sen sijaan yhdellä sijainti oli kuitenkin caputissa. 3:lla potilaalla kasvaimen sijainti jäi kuvantamistutkimuksista huolimatta epäselväksi, leikkauksessa näiden potilaiden tuumo-reista 2 sijaitti caputissa ja 1 caudassa. Kahdella leikkaamattomalla potilaalla kasvaimen sijainti oli kuvantamistutkimusten perusteella corpusuksessa eli haiman keskiosassa.

Operatiiviseen hoitoon liittyi aineistossamme 11/13 tapauksessa leikkauskomplikaatioita, heistä 7:llä oli useita komplikaatioita samanaikaisesti tai peräkkäin (Taulukko 5). Enimmillään samalla potilaalla oli 4 eri

Komplikaatiot	n	%
Haimafisteli	5	38
Haavainfektio	3	23
Pankreatiitti	3	23
Postop. vuoto	2	15
Int. abd. abskessi	2	15
Arpityrä	2	15

Taulukko 5: Leikkauksen jälkeiset komplikaatiot, leikattuja potilaita yht. 13.

komplikaatiota. Yleisin komplikaatioista oli haimafisteli 38%:lla (n=5), joka kehittyi 3pv – 10 kk kuluttua leikkauksesta, mediaani 1,5 vk ja keskiarvo 10 vk.

Muita yleisimpiä komplikaatioita olivat haavainfektiot 23 %:lla (n=3) muutaman viikon sisällä leikkauksesta ja pankreatiitti 23%:lla (n=3). Postoperatiivista verenvuotoa oli 2:lla potilaalla, heistä toiselta jouduttiin poistamaan perna. Intra-abdominaaliabskessi kehittyi 2:lle ja heillä oli samanaikaisesti useita muitakin komplikaatioita. Arpityrä kehittyi 2:lle useamman kuukauden kuluttua ja kummatkin operoitiin. Ainoastaan kaksi potilaista säästyivät komplikaatioilta.

Yksikään potilaista ei saanut leikkauksen jälkeen sytostaatteja tai sädehoitoa. 12/13 potilaista oli normoglykeemisiä jo ensimmäisenä postoperatiivisena päivänä, yhdellä potilaista somatostatianalgi jatkui vielä viikon leikkauksen jälkeen.

4.7 Histopatologia

Histopatologiaa tutkittiin kaikista leikatuista 13 kasvaimesta. Operoimattomista 2 potilaan kasvaimesta toinen tutkittiin ruumiinavauksen yhteydessä mutta toisen osalta tietoja tarkemmasta tutkimisesta ei löytynyt.

Leikatuista kasvaimista 12/13 oli yksittäisiä ja 1/13 multippeli. Leikattujen kasvainten suurin läpimitta vaihteli 9mm – 100mm välillä, mediaani 10mm ja keskiarvo 21mm. Kasvaimen koolla ei vaikuttanut olevan korrelaatiota hypoglykemioireiden voimakkuuteen, esimerkiksi aineiston suurin 100 mm ja ainoa multippeli kasvain ei aiheuttanut potilaalle juurikaan oireita ja oli sattumalöydös muita kuin hypoglykeemisiä oireita selvitellessä. Kasvaimen koolla ei ollut myöskään korrelaatiota leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden esiintymiseen.

Histopatologisesti tutkituista kasvaimista 12/14 oli hyvänlaatuisia, 1 pahanlaatuinen ja 1 mahdollisesti pahanlaatuinen. Mahdollisesti pahanlaatuisessa kasvaimessa proliferaatioindeksiksi määriteltiin 10-15% jolloin kyseessä olisi mahdollisesti gradus 2 insulinooma, invaasiotakin mahdollisesti oli. Kyseisellä potilaalla ei ole leikkauksen jälkeisessä seurannassa vielä todettu taudin uusimista.

Insuliinivärjäys tehtiin 12/12 näytteistä ja kaikissa tapauksissa tulos oli positiivinen (*Taulukko 6*) ja kolmessa tapauksessa erittäin voimakkaasti. Kahdelle näytteistä ei tehty minikäänlaisia värjäyksiä. Kromograniini A -värjäykset tehtiin 9/12 näytteistä ja näistä positiivisia oli 6. Synaptofysiini -värjäykset tehtiin 6/12 näytteelle ja näistä positiivisia oli 3. PP eli haiman polypeptidi -värjäykset tehtiin 4/12 ja näistä ainoastaan 1 näyte oli positiivinen. Somatostatiinivärjäyksiä tehtiin 7/12 näytteistä, joista 4 oli positiivisia. Muita tehtyjä värjäyksiä, joista löytyi positiivisia näytteitä, olivat glukagoni, VIP, NSE ja gastriini. Näiden lisäksi muutamille näytteille tehtiin ACTH ja serotoniinivärjäykset mutta nämä jäivät negatiivisiksi.

Värjäys	Tulokset (14:sta kasvaimesta)		
	Posit.	Negat.	Ei tehty
Insuliini	12	0	2
Kromograniini A	6	3	5
Synaptofysiini	3	3	8
PP	1	3	10
Muut värjäykset			
Somatostatiini	4	3	7
Glukagoni	1	4	9
VIP	1	3	10
NSE	3	0	11
Gastriini	1	2	11

Taulukko 6: Immunohistokemialliset värjäykset ja niiden tulokset tutkittujen 14 kasvaimen osalta. PP = haiman polypeptidi, VIP = vasoaktiivinen intestinaalinen polypeptidi, NSE = neurospesifinen enolaasi.

4.8 Ennuste

Potilaista 13/15 oli elossa tiedonkeruuvaiheessa (2016). Kenelläkään heistä tauti ei ollut uusiutunut eikä hypoglykemioita ollut ilmaantunut uudelleen. Potilaista 2 oli kuollut, toisen kuolinsyy oli keuhkoembolia ja toisen aivoverenkierron häiriö. Kuolleet potilaat oli jo insulinooman toteamisvaiheessa rajattu operatiivisen hoidon ulkopuolelle heikon yleiskunnon vuoksi.

5. Pohdinta

Insulinooman ilmaantuvuus on tutkimusten mukaan kasvussa, osatekijänä on pohdittu olevan diagnostiikan paraneminen. KYS-ERVA -alueella insulinooman insidenssi oli koko tarkastelujaksolla 0,57/milj./vuosi. Tarkemmin insidenssi oli 80-luvulla 0,35/milj./v, 90 -luvulla 0,8/milj./v ja 2000 -luvulla 0,57/milj./v. Nämä luvut vastaavat kansainvälisiä lukuja, mutta eivät edusta esitettyä kasvutrendiä. Suomessa tämänkin syventävän työn pohjalta tehdyn kansallisen insulinoomatutkimuksen tuloksina saadut insidenssit olivat 0.5, 0.4 ja 0.9/milj./v 80 -, 90 - ja 2000 - luvulla eli kansallisesti ilmaantuvuuden kasvu on ollut merkitsevää (Peltola, 2018). Iän keskiarvo sairastuessa oli aineistossamme 53 vuotta, ja se vastasi niin kansainvälisten kuin Suomessa tehdyn insulinoomatutkimuksenkin keski-ikää 52 vuotta. Insulinooman on todettu olevan naisilla hieman

yleisempi kuin miehillä ja tämä todettiin myös KYS-ERVA -alueella; insulinoomapotilaista naisia oli 87% (n=13) ja miehiä vain 13% (n=2). Kansallisessa tutkimuksessa naisten osuus oli 70% (Uitto 2018).

Diagnostisen viiveen mediaani oli 7 kk ja keskiarvo 13 kk koko tarkastelujaksolla. Odotuksena oli, että diagnostinen viive olisi lyhentynyt 30 vuoden aikana, mutta tulos oli pikemminkin päinvastainen: diagnostisen viiveen mediaani oli 0,5 kk, 7 kk ja 24 kk 80-, 90- ja 2000 -luvulla (80 -luvun lyhyt diagnostinen viive selittyy osin yhdellä sattumalöydöksellä). Kansallisessa tutkimuksessa diagnostisen viiveen mediaani 13 kk säilyi muuttumattomana. Aineistomme perusteella ensimmäinen kliininen epäily heräsi kuitenkin nopeammin (mediaani 6 kk) ensimmäisistä hypoglykeemisistä oireista. Tämäkin on kuitenkin pitkä aika, joten hypoglykemia pitäisi pitää mielessä kohtauksellisia oireita selvitettäessä.

Potilaista 40 %:lle (n=6) tehtiin tutkimuksia neurologialla lähinnä epilepsia, aivokasvainten ja aivoverenkiertohäiriöiden poissulkemiseksi. Näistä kahdelle aloitettiin karbamatsepiinilääkitys varsin vähäisten neurologisten löydösten perusteella. Yhtä potilasta tutkittiin lisäksi kardiologialla, jossa beetasalpaaja purettiin pois varmuuden vuoksi vaikka sydänperäistä syytä kohtausoireille ei löytynyt. Kohtausenaikaisia verensokerimittauksia ei oltu tehty/saatu tehtyä. Kansallisessa tutkimuksessa 39% insulinoomapotilaista päätyi ensin muiden erikoisalojen tutkittavaksi oireiden kirjavuuden vuoksi.

Potilaista 73%:lle (n=11) tehtiin paastokoe, ja heistä kaikilla todettiin hyperinsulineeminen hypoglykemia yhdessä oireiden kanssa. Paastokoe keskeytettiin voimakkaiden oireiden vuoksi 4,5 h – 32h kuluessa paaston alkamisesta, mediaani 20 h. Ainoastaan yhden potilaan paastokoe kesti 36 tuntia. Aineistomme tukee kansallisen insulinoomatutkimuksen tavoin oletusta, että hyperinsulineeminen hypoglykemia voidaan saavuttaa yli 90%:lla potilaista jo 48 tunnin kuluessa (Hirshberg, 2000 ja Peltola, 2018). Potilailla, joille ei tehty paastokoetta, oli voimakasoireisia hypoglykemioita ilman pitkää paastoakin tai huono yleiskunto.

Insulinoomakasvain pyritään kuvantamaan ja paikantamaan ennen leikkausta. Ensilinjassa suositellaan noninvasiivisia tutkimuksia, mutta näiden herkkyuden on arvioitu pienten kasvainten kohdalla olevan varmoja ainoastaan 30-60% tapauksista (Gines, 2002). Aineiston potilaille tehtiin ensilinjassa vatsan ultraäänitutkimus, CT tai MRI, yleisimmin CT 100 %:lle (n = 15). CT -tutkimuksen

herkkyys koko tarkastelujaksolla oli 52,8 %. 2000 -luvulla CT tutkimuksen herkkyys oli aineistosamme 100 %. Potilaille, joilla CT tutkimuksen avulla tai muilla non-invasiivisilla kuvantamismenetelmillä ei pystytty paikantamaan kasvainta, tehtiin yleisimmin endoskooppinen ultraäänitutkimus (n =6), jonka herkkyys oli tarkastelujaksolla suurimpia 87%. Tämä vastaa kirjallisuudessa endoskooppiselle ultraäänelle esitettyä herkkyyttä 75-90% (Koskenpato, 2008). PET-TT tutkimuksia ei tarkastelujaksolla tehty yhdellekään potilaista. Tämä tulee tulevaisuudessa muuttumaan nyt kun KYSiin on saatu oma PET-TT -laite sekä syklotroni.

Kuvantamisen kokonaisherkkyys oli 80-luvulla 28,7 %, 90 -luvulla 19,4 % ja 2000 -luvulla 100 %, eli se parani tarkastelujaksolla huomattavasti. Kaikista kuvantamismuodoista huolimatta kasvaimen sijainti ja koko jäivät epäselviksi 23%:lla (n=3) potilaista, ja heidät leikattiin sokkona. Tämä ei ole suositeltavaa, sillä tällaisiin leikkauksiin liittyy korkeampi komplikaatioriski ja huonompi lopputulos (Hirshberg, 2002).

Potilaista 87% (n=13) sai kirurgisen hoidon. Potilaista 13% (n=2) ei leikattu huonon yleiskunnan vuoksi. Odotetusti yleisin leikkausmenetelmä oli tuumorin enukleaatio, joka suoritettiin 77%:lle (n=10). Osaresektio tehtiin 23 %:lle (n=3). E nukleaatiota suositellaan eteenkin pienempien insuliinoomien poistoleikkauksiin mikäli haimatiehyiden rakenne pystytään säilyttämään (Partelli, 2017). Kasvaimen poisto oli parantava hoito kaikilla leikatuilla potilailla.

Haiman leikkauksiin liittyy usein postoperatiivisia komplikaatioita. Ylipäänsä jostakin/joistakin komplikaatioista kärsi 85% (n=11) leikatuista potilaista. Eräässä katsausartikkelissa insuliinoomaleikkauksen jälkeisiä komplikaatioita raportoitiin ilmaantuneen noin 33-35%:lle potilaista (Mehrabi, 2014), joten komplikaatioiden määrä KYS-ERVA alueella on ollut tähän verrattuna huomattavan suuri. Kansallisessa tutkimuksessa komplikaatioita sai noin 51% leikatuista potilaista. Yleisin komplikaatio oli haimafisteli, jonka sai KYS-ERVA:ssa 38% (n = 5) leikatuista potilaista. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa haimafistelin sai 18% potilaista (Nikfarjam ym 2008) ja kansallisessa tutkimuksessa vastaava tulos oli 19% (Peltola, 2018). Leikkaustekniikalla ei vaikuttanut olevan yhteyttä komplikaatioiden määrään tässä aineistossa (huom. pieni n).

Histopatologisesti insuliinoomista 90-95 % on benignejä (Jensen, 2002). Aineistossamme tutkituista kasvaimista 86% (n=12) oli odotetusti benignejä. Insuliinivärjäys oli positiivinen 100% :ssa (n=14) näytteistä. Kirjallisuus suosittaa immunohistokemiallisista värjäyksistä sekä koromograniniini A-

että synaptofysiinivärjäyksiä neuroendokriiniselle kasvaimelle (Perren 2017). Aineistossamme kromogranini A värjäys tehtiin 64%:lle (n=9) ja synaptofysiini värjäys 43%:lle (n=6) tutkituista näytteistä.

Leikkaushoidon on esitetty olevan käytännössä kuratiivinen benignien insulinoomien osalta (Camara-de-Souza, 2018). Tulos oli aineistossa samanlainen: leikatuista potilaista kaikki olivat vielä elossa vuonna 2016 eikä taudin uusimista oltu todettu yhdelläkään potilaalla. Leikkaamattomista kahdesta potilaasta kummatkin olivat kuolleet muihin syihin, toisella heistä oli aineiston ainoa maligni insulinooma.

Lähteet

Aoki T, Motoi F, Sakata N et al. Somatostatin Analog Inhibits the Growth of Insulinoma Cells by p27-Mediated G1 Cell Cycle Arrest, *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200.

Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(5):683-90.

Batcher E, Madaj P, Gianoukakis A G. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Res*; Volume: 36, Issue: 1, Date: 2011, Pages: 35-43

Camara-De-Souza AB, Toyoshima MTK et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors, *Pancreatology*, Volume 18, Issue 3, April 2018, Pages 298-303

Chaplin ME, Pavel M et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study, *Endocr Relat Cancer*. 2016 Mar; 23(3): 191–199

Cryer P, Axelrod L, Grossman A B, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; Volume: 94, Issue: 3, Date: 2009 Mar, Pages: 709-28

Frediano I, Gianluigi P, Guido R et al. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia; *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Volume 47, Issue 3, 2018, Pages 463-470

Ginés A, Vazquez-Sequeiros E et al. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc*; Volume: 56, Issue: 2, Date: 2002 Aug, Pages: 291-6

Halfdanarson T.R., Bamlet W, McWilliams R et al. Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a clinic-based case-control study. *Pancreas*; Volume: 43, Issue: 8, Date: 2014 Nov, Pages: 1219-22

Halfdanarson T.R., Rubin J, Farnell M et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*; Volume: 15, Issue: 2, Date: 2008 Jun, Pages: 409-27

Halfdanarson T. R, Rabe K.G, Rubin J et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*; Volume: 19, Issue: 10, Date: 2008 Oct, Pages: 1727-33

Hallet J, Law C, Cukier M et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* vol. 121, no. 4 (Feb 15, 2015), p. 589-597

Hallet J, Law C, Karanicolas P et al. Rural-urban disparities in incidence and outcomes of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of 6271 cases. *Cancer*; Date: 2015 Mar 30

Huslab, tutkimusohjekirja, osoitteessa <https://huslab.fi/ohjekirja/2445.html>

Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg*. 2002;194(6):761-764

Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL et al. Forty-eight-hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(9):3222-3226.

Iglesias P, Díez J J et al. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*; Volume: 170, Issue: 4, Date: 2014 Apr, Pages: R147-57

Kauhanen S, Seppänen M et al: Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1237-44. Epub 2007 Jan 16.

Keutgen XM, Nilubol N et al, Malignant-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: A survival analysis *Surgery*, Volume 159, Issue 5, May 2016, Pages 1382-1389

Koskenpato J, Färkkilä M ym. Kaikuendoskopian kliininen käyttö. *Duodecim* 2008;124(12):1434-1444.

Krampitz G, Norton J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg*; Volume: 50, Issue: 11, Date: 2013 Nov, Pages: 509-45

Kulke M H, Lowell A, Bushnell D et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*; Volume: 39, Issue: 6, Date: 2010 Aug, Pages: 735-52

Levy MJ et al. *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 75, Issue 1, January 2012, Pages 200-206

Liang M, Jiang J et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review; *BMC Surgery* (2018) 18:44 <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0376-5>

Loimaala A, Mäenpää H ym. Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus 68Ga-DOTA-peptideillä parantaa neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikkaa; *Duodecim* 2014;130:1931–8

Mittendorf E A, Shifrin A L, Inabnet W B et al. Islet cell tumors. *Curr Probl Surg*; Volume: 43, Issue: 10, Date: 2006 Oct, Pages: 685-765

Moore P S, Antonello D, Zamò A et al. Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN1 and VHL. *Genes Chromosomes Cancer*; Volume: 32, Issue: 2, Date: 2001 Oct, Pages: 177-81

Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterology* 2013; 19(6):829-37

Parkkila S, Ahonen A ym. Kasvainten somatostatiinireseptorien gammakuvaus, *Duodecim*, 1996;112(7):589

Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: Surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-265.

Perren A, Couvelard A, Scoazec JY et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification, *Neuroendocrinology*, 2017;105(3):196-200.

Quin S, Liu Y, Ning H et al. EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2018 May;53(5):616-620. doi: 10.1080/00365521.2017.1402206. Epub 2017 Nov 16.

Service F J, McMahon M M, O'Brien P C et al. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*; Volume: 66, Issue: 7, Date: 1991 Jul, Pages: 711-9

Sharma, P., Arora, S., Dhull, VS et al. Evaluation of 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors. *Abdom Imaging* (2015) 40: 299

Uitto E, Hannula P, Metso S ym. Insulinoomat TAYS -erityisvastualueella 1980-2010: *Duodecim* 2015;131:1598-604

Peltola E, Hannula P, Huhtala H et al: Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland. *International Journal of Endocrinology* Volume 2018, Article ID 2059481, 10 pages

Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9(3): 234-241

Vanninen E, Pajja O, Kauppinen T ym. FDG-PET syövän levinneisyyden arvioinnissa kuratiivisen hoidon potilailla: *Suomen Lääkärilehti* 36/2010 vsk 65

Välimäki M, Sane T, Dunkel L (2009) *Endokrinologia* (2. uudistettu painos), *Duodecim*

Välimäki M, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet: Duodecim 2011;127:1549–59

Zhan H-X, Zhao L, Zhang Y-P et al. Risk factors for the occurrence of insulinoma: a case-control study. Hepatobiliary Pancreat Dis Int; Volume: 12, Issue: 3, Date: 2013 Jun, Pages: 324-8

Zhang, W-Y, Zhao-Shen L, Zhen-Dong J. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation therapy for tumors. World J Gastroenterol; Volume: 19, Issue: 22, Date: 2013 Jun 14, Pages: 3397-403

Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. Gland Surg 2018 Feb; 7(1): 20–27