



Insulinoma: Diagnosis dan Tata Laksana

Handris Yanitra,¹ Myrna Martinus²

¹RSUD Tarakan Jakarta, ²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Tarakan, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Insulinoma merupakan tumor pankreas yang memproduksi hormon insulin, yang terjadi pada 1-4 orang per 1 juta penduduk. Insulinoma adalah salah satu penyebab hipoglikemia yang paling umum yang terkait dengan hiperinsulinisme endogen. Gejala insulinoma antara lain berkeringat banyak (*diaphoresis*), berdebar, tremor, hingga penurunan kesadaran, kejang, dan koma. Pemeriksaan penunjang meliputi gula darah puasa 72 jam, *C-peptide*, serum insulin, skrining sulfonilurea, *CT scan*, dan MRI dapat membantu diagnosis. Tata laksana utama insulinoma yaitu farmakologik untuk mencegah hipoglikemia, laparoskopi pengangkatan tumor hingga pankreatektomi subtotal dan reseksi jika ditemukan metastasis.

Kata kunci: Hipoglikemia, insulinoma, kejang.

ABSTRACT

Insulinoma is a pancreas tumor with excess production of insulin; occurs in 1-4 per 1 million population. Insulinoma is one of the most common causes of hypoglycemia associated with endogenous hyperinsulinism. Symptoms include profuse sweating (*diaphoresis*), palpitations, tremor, decreased consciousness, seizures, and coma. Investigations such as 72-hour fasting blood sugar, C-peptide, serum insulin, sulfonilurea screening, CT scan, and MRI can help establish the diagnosis. Treatment is pharmacological to prevent hypoglycemia, surgical removal of the tumor with a laparoscopic procedure to subtotal pancreatectomy and resection for metastases. **Handris Yanitra, Myrna Martinus. Insulinoma: Diagnosis dan Management.**

Keywords: Hypoglycaemia, insulinoma, seizure.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Insulinoma merupakan salah satu tumor pankreas fungsional berasal dari duktus pankreatikus/sistem asinar yang jarang, sehingga sering terjadi misdiagnosis.¹ Pankreas secara fisiologis memproduksi insulin saat kadar gula darah tinggi. Pada insulinoma, hormon insulin akan terus diproduksi secara abnormal. Kondisi ini akan menyebabkan kadar gula darah turun (hipoglikemia).²

Insulinoma pertama kali ditemukan pada tahun 1927 oleh Wilder yang mendapatkan hubungan antara peningkatan kadar insulin (*hyperinsulinism*) dan tumor sel *islet*. Pada tahun 1929, Graham melakukan tindakan operasi pertama kali pada adenoma sel *islet*. Tahun 1935 Whipple dan Frantz membuat pedoman diagnosis insulinoma yang dikenal dengan *Whipple's triad*.²⁻⁴

PREVALENSI

Insulinoma merupakan penyebab tersering hipoglikemia endogen pada 50% kasus tumor pankreas. Kasus insulinoma ditemukan 1-4 per 1 juta penduduk per tahun; sering dalam kondisi jinak, dan 5%-10% kasus dalam kondisi maligna. Insulinoma dapat terjadi bersamaan dengan tumor jinak lain pada 7% dan sekitar 6%-6,7% kasus dihubungkan dengan neoplasma endokrin multipel tipe 1 (MEN1) atau *Wermer syndrome*.²⁻⁴

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Etiologi insulinoma hingga saat ini belum jelas. Mekanisme fisiologi sekresi insulin oleh sel beta pankreas dipicu saat kadar gula darah tinggi. Namun pada insulinoma, sekresi insulin tetap berlangsung walau kadar gula darah rendah. Sebuah studi *in vitro* mengevaluasi sekresi insulin pada 10 subjek insulinoma; hasil studi menunjukkan defek sekresi insulin pada

insulinoma terjadi karena ekspresi *hexokinase-1* (HK-1) pada tumor sel beta pankreas.⁴

Adanya peningkatan ekspresi *phosphorylated mechanistic target of rapamycin* (p-mTOR) dan penurunan kerja *serine/threonine kinase p70S6K* juga diteliti pada insulinoma, peningkatan ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan kondisi jaringan pankreas normal. Kedua *signaling pathway* ini diduga berperan dalam tumorigenesis insulinoma. Kondisi kelainan gen kromosom 9q34 yang mengkode hamartin dan kromosom 16p13.3 yang mengkode tuberin juga diteliti berhubungan dengan peningkatan ekspresi mTOR. Kondisi ini dapat terjadi pada penyakit *tuberous sclerosis* (TSC), kelainan autosomal dominan yang menyebabkan mutasi kedua gen tersebut. Hubungan patogenik antara mutasi TSC dan insulinoma masih belum diketahui pasti.^{2,5}

Alamat Korespondensi email: handrismd@gmail.com



MANIFESTASI KLINIS

Insulinoma merupakan penyebab tersering hipoglikemia yang berhubungan dengan hiperinsulinisme endogen. Diagnosis insulinoma dapat menggunakan kriteria Trias Whipple, yang terdiri dari: hipoglikemia (kadar gula darah <50 mg/dL), gejala *neuroglycopenic*, dan perbaikan gejala dengan pemberian glukosa. Manifestasi klinis hipoglikemia dapat berupa palpitasi, gemetar (*tremulousness*), dan keringat dingin. Keadaan hipoglikemia berat dapat mencetuskan keadaan neuroglikopenik yang ditandai dengan penglihatan kabur, kesadaran berkabut, kejang, hingga perubahan perilaku, dapat juga terjadi amnesia. Hal lain adalah kenaikan berat badan, karena penderita akan lebih sering makan.⁶⁻⁸ Gejala insulinoma dapat dilihat pada tabel.

PENUNJANG DIAGNOSIS

Trias Whipple digunakan sebagai tanda pasti untuk diagnosis insulinoma. Trias Whipple terdiri dari: kadar gula darah <50 mg/dL, gejala hipoglikemia, gejala hipoglikemia membaik setelah penderita makan atau diberi glukosa. Sekresi hormon insulin menyebabkan terjadinya hipoglikemia pada insulinoma.

Kriteria diagnosis insulinoma yaitu: peningkatan kadar plasma insulin ($\geq 6 \mu\text{U/ml}$), peningkatan kadar *c-peptide* ($\geq 0,2 \text{ nmol/L}$), dan peningkatan kadar pro-insulin saat puasa selama 72 jam ($\geq 5 \text{ pmol/L}$). Pengecekan kadar pro-insulin saat puasa dapat mendeteksi hingga 99% kasus insulinoma. Hal ini disebabkan oleh peningkatan abnormal kadar insulin, *c-peptide*, dan pro-insulin ketika terjadi hipoglikemia saat puasa. Kondisi hipoglikemia

saat puasa pada insulinoma terjadi karena insulin endogen menurunkan pengeluaran glukosa di hepar sebagai bagian dari mekanisme *insulin-mediated glucose uptake*. Insulin merupakan suatu *antiglycogenolytic* dan kejadian hiperinsulinemia menyebabkan tertahannya glikogen dalam hepar saat puasa selama 72 jam. Saat puasa 72 jam berakhir, kadar glukagon yang merupakan agen poten glikogenolitik meningkat drastis, yaitu >25 mg/dL. Hal ini tidak terjadi pada respons fisiologis karena glukagon akan disimpan di dalam hepar. Keterlambatan diagnosis insulinoma dapat terjadi karena kekeliruan diagnosis dengan gangguan psikiatri, jantung, ataupun neurologi.⁴

Pemeriksaan pencitraan yang membantu diagnosis insulinoma, seperti ultrasonografi trans abdominal, *CT scan*, ataupun MRI abdomen. Sensitivitas ultrasonografi abdomen paling rendah (9%-64%), sedangkan MRI dapat mendeteksi perluasan insulinoma di luar pankreas. *CT scan* aman dan mudah dikerjakan, dapat memberikan gambaran lokasi insulinoma yang tepat dan dapat mengetahui penyebaran insulinoma di luar pankreas. *CT scan* dapat memberikan gambaran insulinoma hingga 94,4% berupa hipervaskularisasi yang lebih besar dibandingkan kondisi parenkim pankreas normal selama fase arteri dan kapiler saat pengisian dengan zat kontras. Gambaran atipikal insulinoma dapat berupa lesi hipovaskular dan hipodens setelah pengisian zat kontras, lesi hiperdens prekontras, massa kistik, dan massa kalsifikasi. Kalsifikasi pada insulinoma dapat menjadi indikasi keganasan. *CT scan* dikategorikan sebagai pemeriksaan

pencitraan lini pertama untuk diagnosis insulinoma.^{2,4,6}

MRI memiliki sensitivitas yang tinggi untuk deteksi insulinoma. Seperti halnya *CT scan*, MRI juga merupakan modalitas non-invasif, cepat, dan akurat untuk deteksi penyebaran insulinoma di luar pankreas. Insulinoma terdeteksi pada MRI sebagai gambaran intensitas rendah pada *T1-weighted* dan intensitas tinggi pada *T2-weighted*.⁹

TATA LAKSANA

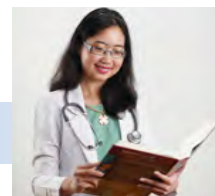
Terapi medikamentosa diindikasikan pada insulinoma tipe maligna dan pada kasus yang tidak dapat dibedah. Medikamentosa bertujuan untuk mencegah kejadian hipoglikemia dan untuk kasus maligna bertujuan mencegah penyebaran tumor.

Sejumlah 50% kasus insulinoma dapat memberikan respons baik dengan analog somatostatin, yaitu *octreotide*, dan dapat mencegah kejadian hipoglikemia. Somatostatin dikenal juga sebagai *growth hormone-inhibiting factor* (GIF) atau *somatotropin release-inhibiting factor* (SRIF), merupakan hormon peptida yang mengatur sistem endokrin dan berhubungan dengan neurotransmisi dan proliferasi sel. Hormon ini berperan dalam regulasi sekresi hormon insulin dan glukagon sebagai respons terhadap umpan balik negatif dari kadar glukosa darah. Hormon ini bekerja sebagai anti-proliferatif, anti-sekresi, dan anti-angiogenik yang sangat berguna untuk terapi medikamentosa kasus penyakit saluran cerna, pankreas, penyakit susunan saraf tepi, dan lain-lain.^{8,11,12}

Somatostatin memiliki dua bentuk aktif, yaitu somatostatin-14 dan 28. Somatostatin bekerja pada 5 reseptor transmembran protein G berpasangan, yaitu SSTR1 hingga SSTR5. SSTR1, SSTR2, dan SSTR5 paling banyak terdapat di sel beta pankreas. SSTR2 menghambat glukagon, sedangkan SSTR5 merupakan regulator negatif sekresi insulin. Somatostatin hanya memiliki waktu paruh 1-3 menit karena terdegradasi dengan cepat oleh peptidase di jaringan dan sel plasma. Pada tahun 1980-1982 ditemukan analog somatostatin, yaitu *octreotide*, yang terbukti lebih resisten terhadap degradasi dan lebih poten daripada hormon asalnya. *Octreotide* memiliki susunan peptida okta yang terdiri

Tabel. Gejala insulinoma.⁷

Gejala	Frekuensi (%)
Neuroglycopenic	
Gangguan penglihatan	59
Perubahan status mental	80
Perubahan perilaku	36
Amnesia atau koma	47
Kejang	17
Adrenergic	
Berkeringat	69
Berdebar atau palpitasi	12
Lemas	56
Tremor	24
Hiperfasia	14
Obesitas	<50



dari 4 rantai asam amino esensial. Waktu paruh *octreotide* adalah 90-120 menit jika diberikan secara subkutan dan memiliki kerja farmakodinamik selama 8-12 jam. *Octreotide* mengikat SSTR2 dan SSTR5 dengan afinitas rendah ke SSTR3. Pengikatan selektif ke SSTR2 memberikan efek terapeutik yang bagus dan efek samping lebih sedikit. *Octreotide* 40 kali lebih poten dibandingkan somatostatin humoral dalam menghambat sekresi *growth hormone*, juga dalam kemampuannya untuk menghambat sekresi insulin dan glukagon di pankreas. Terapi dapat diinisiasi dengan *octreotide* kerja cepat intravena atau subkutan 100-160 mcg dibagi dalam 2-4 kali sehari atau 20-30 mg *octreotide* kerja panjang setiap 4 minggu. Inisiasi terapi dengan *octreotide* kerja cepat dapat dipilih untuk pasien dengan efek samping saluran cerna.¹⁰⁻¹³

Kemoterapi diindikasikan pada kasus tumor dengan progresivitas cepat dalam periode pemantauan 12 bulan dan gejala tidak mengalami perbaikan dengan medikamentosa. Kombinasi yang direkomendasikan untuk kasus insulinoma maligna, yaitu *5-fluorouracil* (5FU) dan *streptozotocin* (STZ) atau *doxorubicin* (DOX), *dacarbazine* dan *temozolamide*, *molecular targeted therapy* dengan *vascular endothelial growth receptor* (VEGFR), *mechanistic target of rapamycin inhibitor* (mTOR), dan *peptide receptor radioligand therapy*.²

Teknik ablasi (*radiofrequency ablation* atau RFA) merupakan pilihan non-bedah. Teknik ini memakai *CT scan* sebagai pemandu; memberikan hasil baik pada kasus geriatri

dengan hipoglikemia refrakter terhadap medikamentosa dan yang memiliki kontraindikasi terhadap pembedahan karena komorbid ataupun kondisi umum. Tindakan selektif embolisasi atau kombinasi dengan kemoterapi intra-arterial membantu menurunkan gejala hormonal dan metastasis ke hati.¹⁴

Tindakan pembedahan, yaitu reseksi atau enukleasi, merupakan terapis kuratif pilihan pada insulinoma.¹⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan tindakan bedah reseksi sebagai terapi utama untuk tumor pankreas terlokalisir. Jika tumor primer memiliki diameter ≤ 2 cm, dipertimbangkan tindakan enukleasi/*distal pancreatectomy* \pm *splenectomy* atau *pancreatoduodenectomy*. Jika ukuran tumor > 2 cm, invasif, atau tumor nodus positif, disarankan untuk dilakukan tindakan *pancreatoduodenectomy* atau *distal pancreatectomy* sesuai lokasi tumor.¹⁶

Tindakan pre-operatif yang sebaiknya dilakukan adalah uji *diazoxide* diindikasikan untuk menentukan respons pasien terhadap terapi, pemantauan kadar glukosa darah sebelum pembedahan, infus dekstrosa 10% untuk menjaga kadar glukosa darah, dan pada kasus neoplasma endokrin multipel tipe-1 (MEN-1) kondisi hiperkalsemia harus dikoreksi dengan tindakan paratiroidektomi sebelum reseksi insulinoma.^{2,17}

Pembedahan dapat menurunkan risiko metastasis ke hati yang merupakan faktor prognostik paling penting. Tindakan pembedahan dengan enukleasi dipilih jika

tumor berada jauh dari duktus pankreatikus. Reseksi dilakukan pada tumor yang berada dekat duktus pankreatikus (< 3 mm). Reseksi distal pankreatektomi dilakukan secara kaudal dari lokasi tumor dan duodenotomi dapat dilakukan jika ditemukan gastrositoma pada duodenum.^{2,6,8,14}

Pasca-tindakan reseksi, hiperglikemia dapat terjadi selama 48-72 jam pasca-tindakan. Hal tersebut karena penurunan fungsi reseptor insulin secara kronis akibat sekresi hormon insulin yang tinggi sebelumnya pada insulinoma dan supresi sel beta pankreas. Pemberian dosis kecil insulin subkutan tiap 3-6 jam diperlukan jika kadar glukosa plasma > 300 mg/dL.^{4,18}

PROGNOSIS

Sejumlah 90%-95% kasus insulinoma adalah non-metastasis. Tindakan pembedahan reseksi merupakan terapi definitif. Perbaikan kondisi jangka panjang hingga resolusi gejala diharapkan setelah pembedahan reseksi.¹⁸

Tindakan bedah reseksi menjadi terapi definitif dan memberikan angka harapan hidup 10 tahun hingga $> 90\%$ untuk kasus non-metastasis.¹⁸ Kasus rekurensi dikatakan minimal sebesar 3%.²¹ Insulinoma tipe metastasis mempunyai prognosis buruk. Pada beberapa kasus dapat ditemukan penyebaran ke hati 14 tahun pasca-tindakan reseksi.²⁰ Pada kasus maligna dapat dipertimbangkan tindakan bedah reseksi agresif, termasuk reseksi pankreas, hati, dan/atau transplantasi hati untuk meningkatkan angka harapan hidup.^{18,21}

DAFTAR PUSTAKA

- Dire Z, Raal FJ. An unusual presentation of insulinoma and the serious consequences of delayed diagnosis. *JEMDSA* 2020;25(2):28-30.
- Ashraf Ali Z. Insulinoma: Practice essentials, background, pathophysiology. *Medscape* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/283039-overview#a5>
- Zandee WT, de Herder WW, Hofland J. Endotext [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/25905215>
- Yamusah N. Elusive early diagnosis of insulinomas. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep*. 2021;21:100087.
- Kang MY, Yeoh J, Pondicherry A, Rahman H, Dissanayake A. Insulinoma and tuberous sclerosis: A possible mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway abnormality? *J Endocr Soc*. 2017;1(9):1120-3.
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):153-71.
- Shin JJ, Gordon P, Libutti SK. Insulinoma: Pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010;6(2):229.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *gastroenterology* 2008;135(5):1469.
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(6):829.
- Haris B, Saraswathi S, Hussain K. Somatostatin analogues for the treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820965068.
- Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: An in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5353-60.
- Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: Efficacy on hypoglycemia, relationships with octreoscan



- scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):757–67.
13. Cigrovski Berkovic M, Ulamec M, Marinovic S, Balen I, Mrzljak A. Malignant insulinoma: Can we predict the long-term outcomes? *World J Clin Cases* 2022;10(16):5124–32.
 14. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):98.
 15. Yao C, Wang X, Zhang Y, Kong J, Gao J, Ke S, et al. Treatment of insulinomas by laparoscopic radiofrequency ablation: Case reports and literature review. *Open Medicine (Poland)* 2020;15(1):84–91.
 16. Kulke MH, Shah MH, Chair V, Bergsland E, Helen Diller Family U, Berlin JD, et al. NCCN guidelines version 3.2017 panel members neuroendocrine tumors continue. 2018.
 17. Caliri M, Verdiani V, Mannucci E, Briganti V, Landoni L, Esposito A, et al. A case of malignant insulinoma responsive to somatostatin analogs treatment. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):1–6.
 18. Kumar S, Melek M, Rohl P. Case report: Hypoglycemia due to metastatic insulinoma in insulin-dependent type 2 diabetes successfully treated with 177 Lu-DOTATATE. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;0:941.
 19. Majid Z, Tahir F, Haider SA. Long-standing sporadic pancreatic insulinoma: Report of a rare case. *Cureus* 2020;12(2) e6947
 20. Keen F, Iqbal F, Owen P, Christian A, Kumar N, Kalhan A. Metastatic insulinoma presenting 14 years after benign tumour resection: A rare case and management dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020(1):1–6.
 21. Amiri F, Moradi L. Pancreatic insulinoma: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep Rev.* 2018;4(5):1-3.