

LAPORAN KASUS

Aspek Diagnosis dan Tata Laksana *Pancreatic Neuroendocrine Tumor* dengan Kecurigaan Insulinoma

Nicolaus Lizu Tallo¹, Ida Bagus Aditya Nugraha², Ni Made Dwi Adnyani³,
Karlina Isabella⁴, Ni Wayan Meindra Wirtayani⁵, Wira Gotera⁶

¹Pendidikan Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia, ^{2,3,4,5}Pendidikan Dokter Sub Spesialis Penyakit Dalam, Peminatan Endokrinologi dan Metabolisme, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia,

⁶Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia

Email : ibadityanugraha@gmail.com

Abstract: Insulinoma merupakan tumor neuroendokrin pankreas yang jarang ditemukan dan menjadi penyebab utama hipoglikemia endogen. **Kasus:** Laporan kasus ini menyajikan seorang pasien perempuan berusia 60 tahun dengan episode hipoglikemia berulang yang kemudian didiagnosis sebagai insulinoma pada ekor pankreas. Pasien datang dengan gejala neuroglukopenik berupa lemas, pusing, dan kebingungan yang sering muncul saat puasa atau setelah aktivitas fisik. Pemeriksaan laboratorium awal menunjukkan hipoglikemia berat disertai kadar insulin puasa yang tinggi. Pemeriksaan pencitraan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) abdomen dengan kontras menunjukkan massa solid berukuran $4,2 \times 3,3$ cm pada kauda pankreas yang dicurigai sebagai insulinoma. **Diskusi:** Evaluasi lanjutan mengonfirmasi diagnosis insulinoma dengan lesi metastasis ke hati dan tulang, yang menunjukkan progresivitas tumor yang agresif. **Kesimpulan:** Modalitas diagnostik yang mutakhir dan pendekatan multidisiplin sangat penting untuk mengoptimalkan luaran pasien. **Kata kunci:** insulinoma, hipoglikemia berulang, tumor neuroendokrin

Info artikel;

Submit: 08/06/2026

Review: 28/09/2026

Diterima: 13/10/2026

Diagnostic and Management Aspects of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Suspected Insulinoma

Abstract: *Insulinoma is a rare neuroendocrine tumor of the pancreas that is a major cause of endogenous hypoglycemia. Case:* This case report presents a 60-year-old female patient experiencing recurrent episodes of hypoglycemia, which led to the diagnosis of an insulinoma located in the pancreatic tail. The patient presented with neuroglycopenic symptoms, including weakness, dizziness, and confusion, often occurring during fasting or after physical exertion. Initial laboratory results showed marked hypoglycemia with high fasting insulin, while imaging studies using abdominal Magnetic Resonance Imaging (MRI) with contrast revealed a 4.2 x 3.3 cm solid mass in the cauda of the pancreas, suspicious for an insulinoma.

Discussion: Further evaluation confirmed the diagnosis of insulinoma with metastatic lesions to the liver and bones, indicating an aggressive progression of the tumor. **Conclusion:** Advanced diagnostic modalities and a multidisciplinary approach are essential for optimizing patient outcomes.

Keywords: *insulinoma, recurrent hypoglycemia, neuroendocrine tumor*

PENDAHULUAN

Insulinoma adalah jenis *pancreatic neuroendocrine tumor* (PNET) yang diketahui sebagai penyebab utama hipoglikemia endogen. Tumor ini berasal dari sel-sel beta pankreas yang memproduksi insulin secara berlebihan, mengakibatkan penurunan drastis kadar glukosa darah. Insidensi insulinoma global diperkirakan berkisar antara 1 hingga 4 kasus per juta orang per

tahun.^{1,2} Meskipun sebagian besar insulinoma bersifat jinak, sekitar 10% dari kasus ini dapat berkembang menjadi ganas, terutama jika disertai metastasis ke hati atau kelenjar getah bening. Tumor ini sering kali sulit dideteksi karena ukurannya yang kecil, biasanya kurang dari 2 cm, namun berpotensi menyebabkan hipoglikemia berulang yang mengancam nyawa.^{3,4}

Dari perspektif epidemiologi, insulinoma menyumbang sekitar 35-40% dari semua PNET yang berfungsi, dengan kejadian yang lebih tinggi pada pasien berusia di atas 40 tahun. Meski lebih sering ditemukan pada orang dewasa, insulinoma juga dapat terjadi pada anak-anak, meskipun lebih jarang.⁵ Data dari *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) menunjukkan peningkatan deteksi PNET selama dua dekade terakhir, yang disebabkan oleh peningkatan penggunaan pencitraan non-invasif, seperti *Computed Tomography* (CT) Scan dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), yang memungkinkan deteksi tumor lebih dini.¹ Insulinoma biasanya terdeteksi pada populasi usia menengah, dengan rata-rata usia 47 tahun

pada saat diagnosis, dan wanita memiliki insidensi yang lebih tinggi dibandingkan pria.^{3,4}

Di Indonesia, data epidemiologi terkait kejadian insulinoma masih terbatas. Namun, beberapa kasus telah dilaporkan di beberapa institusi. Prevalensi insulinoma diperkirakan lebih rendah dibandingkan negara-negara dengan akses diagnostik yang lebih modern. Penyakit ini sering kali terlambat terdeteksi karena gejalanya yang tidak spesifik dan sering menyerupai kondisi hipoglikemia lainnya, seperti hipoglikemia yang berkaitan dengan diabetes mellitus tipe 2, yang prevalensinya di Indonesia terus meningkat.⁶ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi diabetes di Indonesia meningkat menjadi 8,5%, yang

menunjukkan tingginya insidensi hipoglikemia terkait penyakit metabolik, meskipun tidak semuanya berasal dari insulinoma.⁶

Kasus yang akan dibahas dalam laporan ini menyoroti pentingnya pendekatan multidisiplin dalam diagnosis dan manajemen insulinoma, khususnya yang terletak di kauda pankreas, dengan fokus pada pengelolaan hipoglikemia berulang sebagai gejala utama.

KASUS

Seorang pasien wanita usia 60 tahun dirujuk setelah mengalami episode hipoglikemia berulang selama perawatan di rumah sakit perujuk. Pasien datang dengan keluhan lemas seluruh tubuh, keringat dingin, dan kesadaran menurun secara tiba-

tiba sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit (tanggal 19/9/24, pukul 02.00). Saat itu pasien dilaporkan keluarga tidak mampu mengangkat tangan dan kaki kanan, gerakan tangan dan tungkai dikatakan lemah. Pasien juga bicara tidak jelas dan tidak dapat dimengerti.

Tiga hari sebelumnya (tanggal 16/9/24) pasien mengeluhkan pusing berputar dan keringat dingin. Keluhan mual, muntah, kejang, atau penurunan kesadaran disangkal oleh keluarga dan pasien. Saat perawatan di ruang rawat inap, kelemahan anggota gerak tubuh membaik. Nafsu makan dan minum pasien tidak terkendala namun pasien beberapa kali mengalami episode hipoglikemia berulang selama perawatan dengan gula darah acak (GDA) < 60 mg/dL.

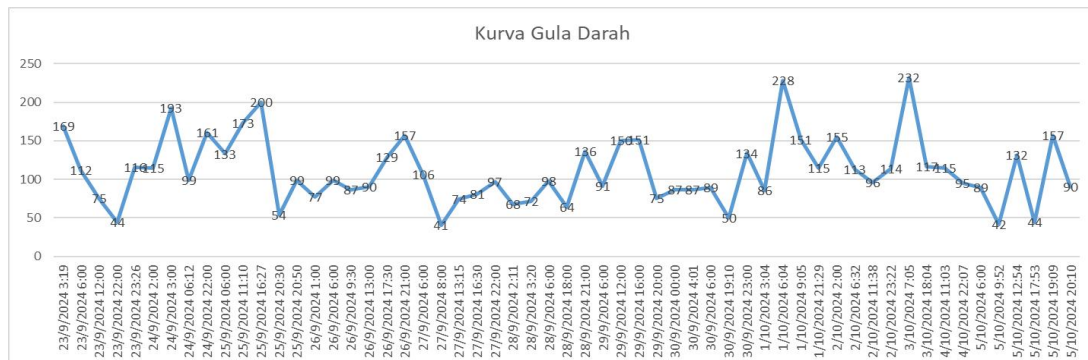
Pasien diketahui memiliki keluhan nyeri ulu hati hilang timbul sejak 4 tahun yang lalu. Nyeri dirasakan memberat dalam 1 bulan terakhir dan muncul lebih sering. Nyeri dirasakan terlokalisir, tidak menjalar atau berpindah pindah, dirasakan tajam seperti tertusuk. Nyeri tidak dipengaruhi oleh makan, nyeri juga dikeluhkan hilang dan timbul. Dalam 1 bulan terakhir, pasien mengaku mengalami penurunan berat badan sekitar 7 kilogram. Riwayat perubahan pola defekasi, defekasi tidak lampias atau terasa bersisa, serta keluhan miksi disangkal. Riwayat perdarahan pervaginam juga disangkal.

Saat tiba di Instalasi Gawat Darurat, pasien dalam kondisi sadar penuh, GCS E4V5M6, tekanan darah 125/70 mmHg, laju nadi 98 bpm, laju pernapasan 16

kali per menit, suhu tubuh 36.7°C dan saturasi O₂ perifer 98% pada udara terbuka. Pemeriksaan fisik area kepala dan leher dalam batas normal, mata sklera anikterik, mukosa konjungtiva tidak pucat, kedua pupil isokor. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan fisik toraks didapatkan dalam batas normal, tidak ditemukan suara nafas tambahan. Pemeriksaan fisik jantung didapatkan palpasi iktus kordis pada intercostal space (ICS) V linea aksilaris anterior sinistra, auskultasi S1 dan S2 tunggal regular tidak ditemukan murmur. Pemeriksaan fisik abdomen pada inspeksi tidak terdapat lesi kulit, *darm steifung* dan *darm contour* tidak didapatkan. Pada palpasi abdomen, regio epigastrium teraba massa intra abdominal, batas tidak tegas, diameter kurang lebih 4 cm,

terfiksir, nyeri tekan disangkal. Hepar pada palpasi didapatkan permukaan licin, tepi bawah hepar teraba tumpul, *liver span* memanjang kurang lebih 17 cm sepanjang linea midklavikularis dekstra, nyeri tekan tidak didapatkan, *murphy sign* negative,

limpa tidak teraba, bunyi usus juga didapatkan tidak memanjang. Pemeriksaan motorik tangan-lengan atas 5555|5555, tungkai 5555|5555, tidak didapatkan peningkatan reflek tendon dalam biceps, triceps, patella dan achilles.



Gambar 1. Kurva gula darah sewaktu pasien selama perawatan

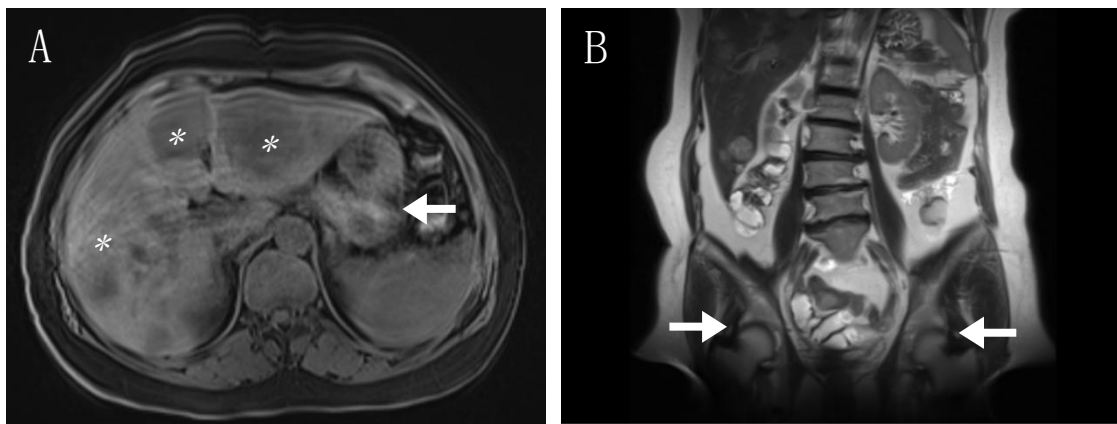
Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan nilai haemoglobin 12.1 g/dL (nilai rujukan 12.0-16.0 g/dL) dengan nilai normal pada MCV 91.40 fl (nilai rujukan 80-150 fl) dan MCH 29.8 pg (nilai rujukan 26-34 pg). Didapatkan sedikit peningkatan AST/SGOT 51 U/L (nilai rujukan <34 U/L), ALT/SGPT 63 U/L (nilai rujukan <55 U/L). Nilai albumin normal 3.60 g/dL (nilai rujukan 3.4-4.8 g/dL). Fungsi ginjal ditunjukkan

dengan BUN 10.6 mg/dL (nilai rujukan 8.4-25.7 mg/dL), serum kreatinin 0.79 (nilai rujukan 0.57-1.11 mg/dL) dan e-LFG 81.36 (nilai rujukan ≥ 90). Pemeriksaan penanda tumor menunjukkan nilai normal antara lain Alpha-Feto protein (AFP) 7.32 ng/mL (nilai rujukan 0.89-8.78 ng/mL) dan CA 19-9 16.35 U/mL (nilai rujukan < 37).

Selama perawatan, pasien mengalami beberapa kali hipoglikemia

klinis dengan GDA dibawah 60 mg/dL sebagaimana ditunjukkan pada **Gambar 1**. Pada saat pasien puasa kurang lebih 48 jam dan diperoleh nilai gula darah 48 mg/dL disertai gejala

neuroglukopenia, dilakukan pemeriksaan insulin serum dan didapatkan dengan nilai 25.3 uIU/mL (nilai rujukan 5-20 uIU/mL) yang menunjukkan hiperinsulinemia.



Gambar 2. (A) Pencitraan MRI Abdomen dengan kontras, didapatkan massa tumor pada regio kauda pankreas (panah putih) dan lesi solid multipel pada hepar (bintang). (B) Gambaran os. Ilium dan os. Ischium kanan-kiri yang tampak hiperintense pada *T2 haste* disertai *contras enhancement* pada saat pemberian kontras, mengesankan *bone marrow replacement* (panah putih).

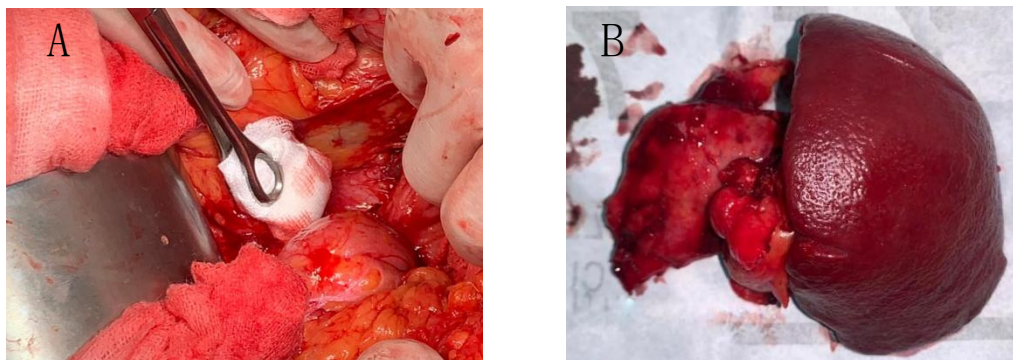
Pada pasien ini didapatkan peningkatan kadar lipase sebesar 62 U/mL (nilai rujukan <60 U/mL) dengan kadar amylase yang normal sebesar 78 U/L 9 (nilai rujukan 28-100 U/mL).

Melalui pemeriksaan MRI Abdomen dengan kontras (**gambar 2A**) didapatkan massa solid pada kauda pankreas, tepi irreguler, batas tegas, berukuran kurang lebih 4,2 x 3,3 cm

yang hipointens pada T1, hiperintens pada *T2 Haste*, pasca pemberian kontras tampak *contrast enhancement* heterogen yang mengesankan massa maligna dengan kecurigaan insulinoma transformasi maligna. Pada hepar ditemukan ukuran hepar membesar (dengan ukuran kurang lebih 19.6 cm), disertai lesi solid multipel dengan *central necrotic* pada seluruh segmen

lobus kanan dan kiri hepar yang dicurigai suatu nodul metastase. Pada gambaran tulang os. Sacrum, os. Ilium dan os. Ischium kanan-kiri tampak hiperintense pada *T2 haste* dan *contrast enhancement* pada saat pemberian kontras yang mengesankan *bone marrow replacement* (**Gambar 2B**).

Pada pasien ditegakkan diagnosis kerja observasi hipoglikemia rekuren et causa neuroendokrin tumor pankreas suspek insulinoma maligna, dengan multiple nodul hepar suspek nodul metastasis dan *metastasis bone disease* pada os Sacrum, os Illium dan os Ischium bilateral.

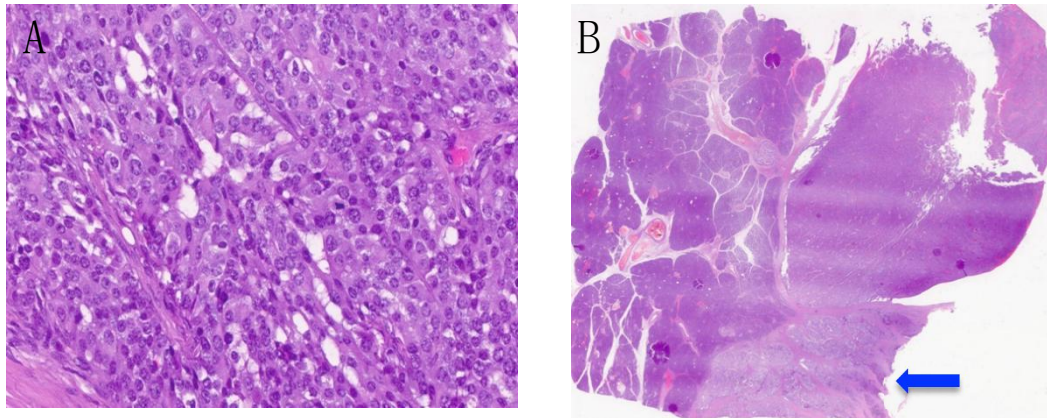


Gambar 3. (A) Eksplorasi tumor kauda pankreas intra operasi laparotomi. (B) Jaringan tumor kauda pankreas dan limpa yang diangkat.

Pasien menjalani bedah laparotomi distal pankreatektomi dan splenektomi (**gambar 3A dan 3B**) dan dilakukan pemeriksaan histopatologi pada jaringan yang diangkat (**gambar 4A dan 4B**). Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan massa tumor yang terdiri dari proliferasi sel-sel neoplastik yang tersusun dalam pola organoid, *solid nest*, infiltratif di antara jaringan ikat yang *desmoplastic* hingga ke jaringan lemak

sekitar pankreas. Sel neoplastik dengan morfologi bulat, sitoplasma granular eosinofilik, *N/C ratio* meningkat, inti bulat oval, kromatin *salt and pepper* menunjukkan suatu PNET, kesan *well differentiated grade 2*, dengan invasi limfovaskular dan perineural (**gambar 4A**). Tanda transformasi ganas ditunjukkan dengan adanya invasi sel ganas pada satu struktur kelenjar getah bening (KGB) dan pada nodul satelit

pada jaringan peri KGB (panah biru)
(gambar 4B).



Gambar 4. (A) Gambaran histopatologi massa tumor kauda pancreas. **(B)** Preparat nodul lemak peripankreas, yang menunjukkan invasi sel ganas pada satu struktur kelenjar getah bening (KGB) (panah biru).

Pascaoperasi, pasien dipuasakan dan mendapatkan terapi cairan rumatan intravena Ringer Laktat dan Dextrose 5% 1000:500 ml (total cairan intravena 1500ml/24 jam), antibiotik Ceftriaxone 2 gram per 24 jam IV, Omeprazole 40mg per 12 jam IV, Domperidone 10mg tiap 8 jam bila mual/muntah, Parasetamol 500mg tiap 8 jam, dengan analgesik Ibuprofen 400mg tiap 8 jam dan Fentanyl 300 mcg dalam 50 ml NaCl 0.9% diberikan drip dengan kecepatan 2.1 ml/jam. Satu hari pascaoperasi, pasien memulai diet air putih 50 ml/jam dan karena toleransi per

oral baik, diet dilanjutkan dengan diet bubur di hari selanjutnya. Hari ke-3 paska operasi (5/10/2024) pasien muntah beberapa kali dan mengalami beberapa episode hipoglikemia di ruangan. Pasien mengalami 2 episode hipoglikemia pascaoperasi dengan nilai gula darah senilai 42 mg/dL disertai gejala klinis neuroglikopenia dan 44 mg/dL. Tatalaksana hipoglikemia diberikan sesuai protokol dan gula darah pasien cenderung stabil (dalam kisaran 88 - 196 mg/dL) setelah pemberian rumatan dekstrosa 10% 1500ml/24 jam serta diet oral yang adekuat.

Saat dilakukan evaluasi ulang dalam episode perawatan inap selanjutnya, didapatkan insulin puasa pasien 24.0 uIU/ml dan C-Peptide 3.42 ng/mL (nilai rujukan: 0.78 - 5.19 ng/mL) saat nilai gula darah acak 46 mg/dL. Pemeriksaan imunohistokimia pada sediaan jaringan diperoleh hasil chromogranin, synaptophysin, *Neuron-*

DISKUSI

Penegakan kriteria diagnosis insulinoma berdasarkan *Endocrine Society Guideline* tahun 2009 ditandai dengan terpenuhinya trias Whipple, yang mencakup klinis neuroglukopenia seperti kebingungan, kejang, hingga koma yang ditunjang dengan nilai laboratorium yang sesuai, serta perbaikan klinis setelah pemberian glukosa sebagaimana dijabarkan dalam **tabel 1**.⁷ Gejala sering kali muncul saat pasien sedang berpuasa atau setelah aktivitas fisik berat, yang dapat juga

Specific Enolase (NSE) dan CD 56 positif, Ki67 terpulas pada 2% (< 3%) inti sel tumor dan beta catenin terpulas pada sitoplasma dan membran, dengan simpulan histomorfologi dan pulasan imunohistokimia sesuai untuk *pancreatic neuroendocrine tumor, well differentiated, Grade 1*, mendukung diagnosis klinis insulinoma.

bermanifestasi sebagai tremor, keringat dingin, pusing, hingga kehilangan kesadaran. Pengujian puasa 72 jam digunakan untuk penegakan diagnosis insulinoma melalui pengukuran kadar insulin, glukosa, dan C-peptida selama kondisi hipoglikemia berlangsung.^{2,8} Kasus ini menggambarkan hipoglikemia berulang yang dialami oleh seorang wanita dewasa akibat tumor yang terletak di kauda pankreas yang dicurigai merupakan sebuah insulinoma, dengan perjalanan penyakit yang melibatkan metastasis ke hati dan tulang.

Tabel 1. Kriteria diagnosis Insulinoma berdasarkan *Endocrine Society Guideline* tahun 2009^{7,8}

Tanda dan gejala atau keduanya konsisten dengan klinis hipoglikemia

(neuroglukopenia) saat glukosa plasma < 3.0 mmol/l atau 54 mg/dL bersamaan dengan kadar konsentrasi dalam plasma :

Insulin serum setelah puasa 72 jam	≥ 36 pmol/l (5mIU/L)
C-Peptide	≥ 0.2 nmol/l (0.6 ng/mL)
Proinsulin	≥ 5.0 pmol/l (2 pmol/L)

Secara patofisiologis, insulinoma menyebabkan hipoglikemia berulang melalui produksi insulin yang berlebihan. Pada keadaan normal, insulin dilepaskan oleh sel-sel beta pankreas sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa darah. Pada pasien dengan insulinoma, sel-sel tumor memproduksi insulin secara tidak terkontrol, bahkan ketika kadar glukosa darah rendah yang menyebabkan penurunan drastis kadar glukosa darah hingga memicu kondisi hipoglikemia.^{3,4}

Pada kasus ini, pasien mengalami beberapa episode hipoglikemia berulang, baik sebelum maupun sesudah tindakan bedah. Episode hipoglikemia yang terjadi selama perawatan memberikan gambaran hiperinsulinisme yang tidak terkendali. Keberhasilan pengelolaan

awal hipoglikemia melalui pemberian dekstrosa intravena menunjukkan pentingnya pemantauan ketat terhadap kadar gula darah.^{2,5}

Insulinoma adalah tumor yang secara umum sulit dideteksi, terutama jika tumor berada di lokasi seperti kauda pankreas. Lokasi anatomis kauda pankreas yang lebih tersembunyi menjadikan deteksi tumor dengan metode pencitraan konvensional seperti USG dan CT scan kurang efektif.² Pada kasus ini, MRI abdomen dengan kontras menjadi modalitas utama dalam mengidentifikasi massa tumor yang terletak di kauda pankreas. Massa tersebut berukuran 4,2 x 3,3 cm, disertai lesi *solid multiple* di beberapa segmen hati yang dicurigai sebagai lesi metastasis dan *contrast enhancement* pada Os. Illiaca, Os.

Ischium dan Os. Sacrum yang menunjukkan *bone marrow replacement*, yang menunjang kemungkinan transformasi maligna.

Insulinoma berukuran kecil sering kali luput dari deteksi. Penggunaan teknik pencitraan molekuler seperti PET/CT dengan reseptor GLP-1 atau *octreotide scan* dapat memberikan sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendeteksi tumor insulinoma yang kecil dan sulit diidentifikasi.¹ Pada kasus ini MRI abdomen berhasil menunjukkan gambaran massa yang konsisten dengan insulinoma, namun literatur menunjukkan bahwa metode pencitraan molekuler akan sangat membantu, terutama pada pasien yang sudah menunjukkan tanda-tanda metastasis. Oleh karena itu, penegakan diagnosis insulinoma sering kali melibatkan lebih dari satu modalitas.⁵

Diagnosis pasti insulinoma pada pasien ini ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium, pencitraan, dan konfirmasi biopsi histopatologi serta pemeriksaan imunohistokimia. Nilai kadar glukosa darah yang rendah

saat puasa dan kadar insulin serum yang tinggi, serta temuan massa pada pencitraan, konsisten dengan diagnosis insulinoma.⁴ Temuan chromogranin, synaptophysin, NSE dan CD 56 pada pemeriksaan imunohistokimia mengkonfirmasi suatu tumor neuroendokrin⁹ Gambaran histopatologis sel-sel neoplastik yang tersusun dalam pola organoid, *solid nest*, infiltratif ke jaringan lemak sekitar pankreas disertai gambaran *N/C ratio* yang meningkat, kromatin *salt and pepper* merujuk pada suatu *pancreatic neuroendocrine tumor*. Indeks proliferasi Ki-67 2% pada pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan sifat tumor yang *well differentiated* berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (tabel 2).¹⁰

Tabel 2. Klasifikasi *World Health Organization pancreatic neuroendocrine neoplasma* (pNEN)¹⁰

Klasifikasi	Laju	Index
WHO 2017	Mitosis	Proliferasi
		Ki-67

Well-differentiated pNEN

NET G1	< 2	< 3 %
NET G2	2-20	3-20 %
NET G3	>20	>20 %

Poorly differentiated pNEN

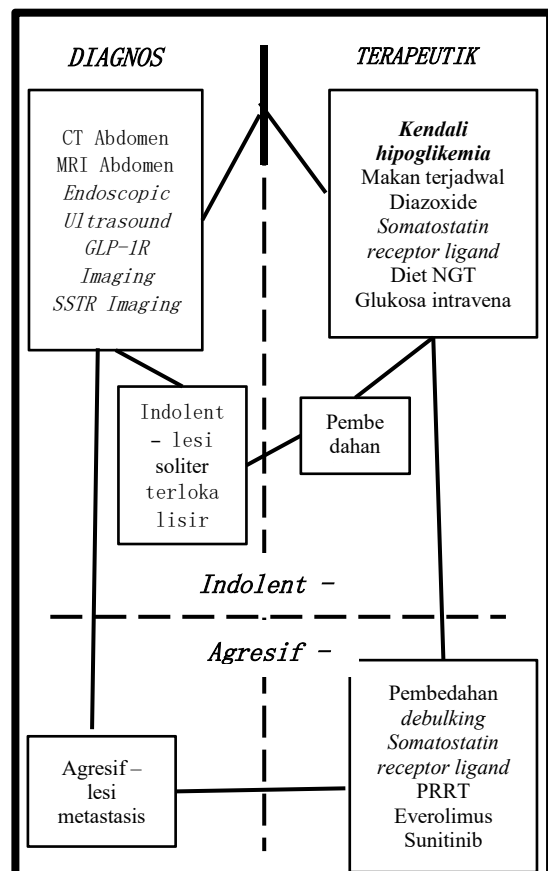
NEC	G3	>20	>20 %
-----	----	-----	-------

(subtype *small cell* dan *large cell*)

Klasifikasi ini menjadi penting dalam memandu pemilihan terapi, sementara ada tidaknya hasil positif pada pewarnaan imunohistokimia insulin pada biopsi tidak lagi menjadi acuan dalam penegakan insulinoma.¹¹

Terapi utama insulinoma adalah pembedahan, dengan enukleasi tumor sebagai pilihan utama untuk kasus-kasus yang jinak dan terlokalisir. Pada kasus yang lebih parah, terutama yang melibatkan tumor ganas, reseksi pankreas atau terapi ajuvan seperti terapi radionuklida dapat meningkatkan luaran pascaoperasi⁴. Pada pasien ini, dilakukan distal pankreatektomi dan splenektomi untuk mengangkat tumor yang berada di kauda pankreas.

Literatur menunjukkan bahwa tindakan bedah merupakan terapi pilihan utama dengan tingkat keberhasilan yang sangat baik, terutama pada kasus insulinoma jinak. Namun, pada kasus dengan dugaan keganasan, pendekatan yang lebih agresif diperlukan untuk memastikan pengangkatan tumor secara lengkap dan mencegah penyebaran lebih lanjut.³



Gambar 5. Algoritma yang digunakan dalam penegakan diagnosis dan tatalaksana terhadap kecurigaan insulinoma.¹¹

RFA: *Radiofrequency Ablation*, SSTR : *Somatostatin Receptor*, PRRT : *Peptide Radionuclide Receptor Therapy*

Pendekatan diagnostik dan terapeutik untuk insulinoma pada kasus ini dapat dijelaskan dengan menggunakan algoritma yang diilustrasikan pada **gambar 5**. Pada prinsipnya, setelah diagnosis hipoglikemi hiperinsulinemia ditegakkan, pemeriksaan pencitraan dibutuhkan untuk mengidentifikasi kausa hiperinsulinemia, sementara hipoglikemia dicegah dengan intervensi diet dan medis yang adekuat, diikuti dengan tatalaksana medis atau pembedahan segera setelah diidentifikasinya lokasi tumor. Algoritma ini secara sistematis membagi penatalaksanaan menjadi dua jalur utama, yaitu jalur diagnostik dan terapeutik, berdasarkan sifat tumor, apakah tumor jinak dan terlokalisasi atau bersifat ganas dan telah menyebar (metastatik).¹¹

Proses diagnosis dimulai dengan penggunaan berbagai modalitas

pencitraan. CT Abdomen dan MRI Abdomen sering digunakan sebagai langkah awal untuk mendeteksi massa pada pankreas, termasuk tumor seperti insulinoma. Pada kasus insulinoma yang berukuran lebih kecil, teknik pencitraan yang lebih canggih seperti *endoscopic ultrasound* (EUS), GLP-1R *single-photon emission CT* (SPECT) atau *positron emission tomography* (PET) *imaging*, dan SSTR *Imaging* digunakan untuk memberikan visualisasi karena sensitifitas dan spesifisitas yang lebih baik (**tabel 3**)^{11,12}.

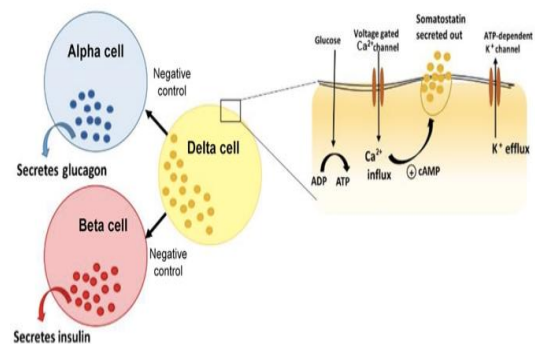
Tabel 3. Strategi dalam pemilihan modalitas pencitraan pada kasus insulinoma¹¹

Modalitas	Sensitivitas	Spesifisitas
CT	54%	75%
MRI	54%	65%
EUS	81%	90%
SSTR-SPECT	53%	50%
GLP-1R SPECT	83%	40%
GLP-1R PET	87%	94%

Jika tumor ditemukan bersifat indolent atau jinak dan terlokalisir (*indolent-localized solitary lesion*), pembedahan merupakan langkah terapeutik yang utama. Namun, jika lesi bersifat agresif dan metastatik (*aggressive-metastatic lesions*), tindakan yang lebih kompleks dan agresif diperlukan, termasuk terapi yang lebih ekstensif di luar tindakan bedah.^{11,13}

Pendekatan terapeutik dalam algoritma **gambar 5** berfokus pada pengendalian hipoglikemia dan penanganan tumor itu sendiri. Pasien dengan insulinoma sering mengalami hipoglikemia berulang, seperti pada kasus ini. Kontrol hipoglikemia dilakukan melalui beberapa metode termasuk pemberian makanan sering, diazoxide, ligan reseptor somatostatin seperti octreotide, serta pemberian glukosa intravena atau diet melalui selang nasogastrik diperlukan menghindari terjadinya penurunan kadar gula darah yang berulang.¹¹ Somatostatin secara fisiologis disekresi oleh sel delta dan berfungsi untuk mengatur sintesis glukagon sel alfa

dan insulin dari sel beta melalui mekanisme kontrol negatif. Octreotide yang berperan sebagai ligan reseptor somatostatin bekerja dengan mekanisme mengatur sekresi insulin dan glukagon (**gambar 6**). Octreotide akan menekan sekresi insulin dengan menghambat *voltage-gated calcium channel* sel beta yang ditunjukkan dengan penurunan kalsium intrasel.¹⁴



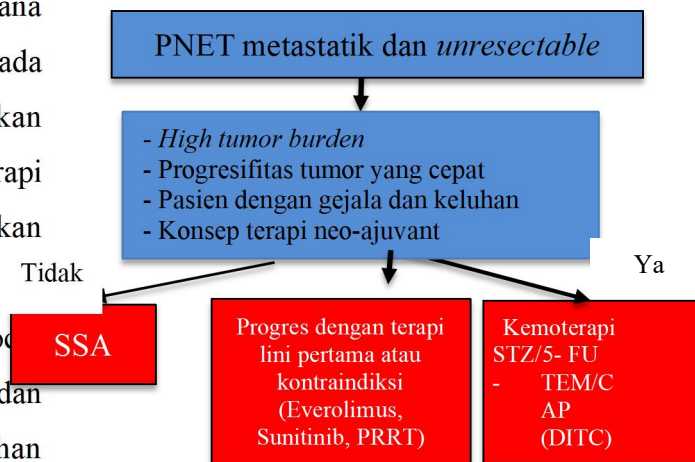
Gambar 6. Mekanisme inhibisi sel alfa dan sel beta oleh somatostatin yang diproduksi sel delta. Sintesis somatostatin terjadi akibat aktivasi *glucose transporter* dan *voltage gated calcium channel*.¹⁴

Pembedahan seperti enukleasi atau *Radiofrequency Ablation* (RFA) adalah pilihan utama pada kasus insulinoma indolent, yang sering kali memberikan hasil yang sangat baik. Pada pasien ini, pembedahan telah dilakukan melalui distal

pankreatektomi untuk mengangkat tumor di kauda pankreas. Jika ditemukan lesi yang bersifat agresif dan metastatik seperti pada pasien ini, penanganan menjadi lebih kompleks. *Debulking surgery* dilakukan jika memungkinkan untuk mengurangi massa tumor.¹⁵ Selain itu, terapi adjuvan seperti penggunaan ligan reseptor somatostatin, terapi radionuklida berbasis peptida (PRRT), atau terapi target seperti everolimus dan sunitinib dipertimbangkan untuk mengontrol pertumbuhan tumor dan penyebaran lesi metastasis.^{11,16,17}

Pasca pembedahan, tatalaksana tumor yang bersifat ganas atau pada kondisi yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pengangkatan, terapi dilanjutkan dengan pemberian pengobatan sistemik (**gambar 7**). Kombinasi terapi sistemik streptozocin dan fluorouracil atau streptozocin dan doxorubicin merupakan pilihan pertama pada pasien dengan tumor yang berdiferensiasi baik, sementara karsinoma dengan diferensiasi buruk, kombinasi karboplatin dan etoposide atau cisplatin dan etoposide diketahui

efektif dan menjadi pilihan pertama kemoterapi kombinasi pascaoperasi.^{17,18} Etoposide secara langsung mengikat topoisomerasi II dan DNA secara reversibel. Obat ini menyebabkan terganggunya siklus G2 sel yang merupakan *checkpoint* kerusakan DNA sehingga menyebabkan terganggunya replikasi DNA, kegagalan fase G2, dan kematian sel pada fase G2 dan akhir fase S. Sementara cisplatin merupakan agen berbasis platin yang menghambat sintesis DNA dengan mendenaturasi *strand* DNA.¹⁹



Gambar 7. Strategi pemilihan modalitas kemoterapi¹⁷

SSA: Somatostatin Analogue, PRRT : Peptide Radionuclide Receptor Therapy, STZ/5-FU: Streptozocin/Fluorourasil, TEM/CAP: Temozolomide /Capecitabine, DITC: Dacarbazine

Regimen kemoterapi yang juga dipakai untuk tumor neuroendokrin progresif berdiferensiasi baik adalah capecitabine dan temozolomide (TEM/CAP). Sebuah studi menunjukkan kombinasi TEM/CAP memberikan luaran yang signifikan terhadap progresifitas tumor saat 5 dari 7 subjek dengan terapi kombinasi carboplatin dan etoposide gagal.²⁰

Sekalipun operasi berhasil dilakukan, pasien tetap mengalami beberapa episode hipoglikemia pascaoperasi. Hipoglikemia pascaoperasi adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien insulinoma karena tubuh membutuhkan waktu untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan kadar insulin setelah pengangkatan tumor.⁴ Pada pasien ini, pemberian dekstrosa intravena berhasil mengatasi hipoglikemia pascaoperasi, namun pemantauan jangka panjang tetap diperlukan untuk mencegah episode hipoglikemia berulang dan mengatur keseimbangan kadar gula darah.

Literatur menunjukkan bahwa pasien dengan insulinoma yang berhasil

diangkat melalui pembedahan memiliki prognosis yang baik, terutama jika tumor bersifat jinak. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun bagi pasien dengan insulinoma jinak mencapai hampir 100%.³ Namun, pada kasus dengan metastasis seperti pasien ini, prognosis menjadi lebih buruk, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya sekitar 24%.⁴ Metastasis yang ditemukan pada hati dan tulang pasien ini mengindikasikan transformasi maligna yang memerlukan terapi lebih lanjut.

Pada kasus metastasis yang tidak dapat dioperasi, terapi radionuklida dengan isotop seperti Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) atau Yttrium-90 (⁹⁰Y) dapat menjadi pilihan pengobatan untuk mengontrol penyebaran tumor dan meningkatkan kualitas hidup pasien melalui kemampuan pengikatan spesifik pada reseptor somatostatin dan mengeluarkan emisi beta pada sel-sel neuroendokrin.²¹ Selain itu, kemoterapi atau terapi target juga dapat dipertimbangkan pada kasus dengan metastasis yang luas.¹

Pemantauan jangka panjang sangat penting pada pasien dengan insulinoma ganas. Setelah tindakan bedah, pasien harus menjalani pemeriksaan rutin untuk mendeteksi kemungkinan kekambuhan atau penyebaran tumor lebih lanjut. Literatur klinis menunjukkan bahwa pasien dengan insulinoma metastatik memerlukan pemantauan intensif, termasuk pemeriksaan pencitraan secara berkala dan evaluasi klinis terhadap gejala hipoglikemia.^{3,22}

Pada kasus ini, temuan metastasis tulang dan hati menandakan perjalanan penyakit yang lebih agresif, yang memerlukan intervensi lebih lanjut. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan tim ahli bedah, onkologis, endokrinologis, dan radiologis sangat penting untuk mengoptimalkan hasil terapi dan meningkatkan prognosis pasien.

RINGKASAN

Telah dilaporkan kasus wanita 60 tahun, dengan diagnosis neuroendokrin tumor pankreas pada pasien dengan tumor kauda pankreas

dengan kecurigaan insulinoma. Pasien menunjukkan klinis neuroglukopenia yang konsisten dengan trias Whipple ditunjang dengan temuan insulin serum yang tinggi saat kondisi hipoglikemia. Pada pemeriksaan MRI abdomen dengan kontras didapatkan massa solid pada kauda pankreas dengan *contrast enhancement* heterogen yang merujuk pada kecurigaan insulinoma transformasi maligna dengan ditemukannya metastasis ke hepar dan tulang. Pada pemeriksaan histopatologis dan imunohistokimia menunjukkan suatu PNET insulinoma yang bersifat *well differentiated grade 1*, dengan invasi limfovaskular dan perineural serta metastasis ke hepar, tulang dan KGB satelit. Pasien menjalani tindakan pembedahan distal pankreatektomi dan splenektomi, diikuti pemberian terapi sistemik kemoterapi untuk menekan agresifitas tumor. Prognosis pasien ini menjadi lebih buruk dikarenakan adanya metastasis ke hepar, tulang, dan KGB satelit.

DAFTAR PUSTAKA

1. La Rosa, S. and Sessa, F. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Practical Approach to Diagnosis, Classification, and Therapy. 2015. Springer.
2. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: The end of sampling? a review. Vol. 27, Endocrine-Related Cancer. BioScientifica Ltd.; 2020. p. R79–92.
3. Gomez DM, Subasinghe D. Enucleation of a solitary pancreatic tail insulinoma: a case report and review of the literature. MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences. 2024 Mar 8;5(2).
4. Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, Freire DS, Camacho CP, Lourenço DM, et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. Pancreatology. 2018 Apr 1;18(3):298–303.
5. Mahdi M, Almekhman B, Nassan S, Binyahib S. Pancreatic insulinoma causing hypoglycemic episodes. J Pediatr Surg Case Rep. 2020 Jun 1;57.
6. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2021 [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://pbperkeni.or.id/catalog-buku/pedoman-pengelolaan-dan-pencegahan-diabetes-melitus-tipe-2-di-indonesia-2021#>
7. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol. 2013 Feb 14;19(6):829–37.
8. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, Kiviniemi U, Vornanen M, et al. Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland. Int J Endocrinol. 2018;2018:2059481.
9. Özaslan E, Karacan H, Şimşek Y, Bayram F. An Overview of Neuroendocrine Tumour Markers.

- Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014 Dec 5;18(4):132–6.
10. Yang M, Zeng L, Ke N wen, Tan C lu, Tian B le, Liu X bao, et al. World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large Chinese institution. BMC Cancer. 2020 Dec 22;20(1):906.
 11. Hofland J, Refardt JC, Feelders RA, Christ E, de Herder WW. Approach to the Patient: Insulinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2024 Apr 1;109(4):1109–18.
 12. Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for detecting localized insulinoma: A prospective cohort study. Journal of Nuclear Medicine. 2016 May 1;57(5):715–20.
 13. de Carbonnières A, Challine A, Cottureau AS, Coriat R, Soyer P, Abou Ali E, et al. Surgical management of insulinoma over three decades. HPB. 2021 Dec 1;23(12):1799–806.
 14. Haris B, Saraswathi S, Hussain K. Somatostatin analogues for the treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020 Jan 2;11.
 15. Antonakis PT, Ashrafi H, Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: Laparoscopic management. World J Gastrointest Endosc. 2015;7(16):1197.
 16. Friebe L, Freitag MT, Braun M, Nicolas G, Bauman A, Bushnell D, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Is Effective for Clinical Control of Symptomatic Metastatic Insulinoma: A Long-Term Retrospective Analysis. Journal of Nuclear Medicine. 2024 Feb 10;65(2):228–35.
 17. Krug S, Gress TM, Michl P, Rinke A. The Role of Cytotoxic Chemotherapy in Advanced Pancreatic Neuroendocrine

- Tumors. Digestion. 2017;96(2):67–75.
18. Boyiadzis MM, Fojo T. Hematology-Oncology Therapy, Third Edition. 3rd Edition. Vol. 1. McGraw Hill ; 2022.
19. Longo DL. Harrison's Hematology and Oncology, Third Edition. 3rd edition. Boston, MA: McGraw Hill ; 2016.
20. Masharani U, Lindsay S, Moon F, Paciorek A, Bergsland E. Metastatic insulinoma—outcomes in the current era. *Oncologist*. 2024 Oct 30;
21. Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Vol. 45, *Seminars in Oncology*. W.B. Saunders; 2018. p. 236–48.
22. Walker MP, Shenoy V, Metz DC, Stanley CA, Fraker D, Chandrasekhara V, et al. Case presentation of 8-year follow up of recurrent malignant duodenal Insulinoma and lymph node metastases and literature review of malignant Insulinoma management. *BMC Endocr Disord*. 2022 Dec 1;22(1).