

## گزارش دو مورد تومور انسولینومای خوشخیم طی دو سال

دکتر سید منصور عالمشاه\*

خلاصه:

انسولینوما ی پانکراس جزو تومورهای اکثراً خوش خیم و نادر آندوکرینی است که ارزش شناخت و تشخیص آن در شرایط زندگی بیمار بلحاظ بروز آهسته و طولانی مدت تظاهر علائم کلینیکی ثانویه افزایش ترشح انسولین، که حتی باعث تغییرات روحی - روانی میگردد، اهمیت بسزایی دارد. بسیاری از بیماران براحتی شناخته نشده و معمولاً سالها بدلیل علائم غیر اختصاصی تحت درمان قرار میگیرند. ترس از بروز حالات عصبی- مغزی از قبیل تشنج، میتواند بیمار را دچار افسردگی عمیق نموده و تامل خودکشی بکشاند. تشخیص بموقع، کشف محل تومور، اثبات منفرد بودن آن، تعیین موقعیت تشریحی توده در پانکراس، اطمینان از موفقیت عمل بدلیل کوچکی توده و امکان تعدد تومور، ضروری است زیرا موارد یادشده، عمل جراحی را سهل و ممتنع ساخته و درمان را تحت الشعاع قرار میدهند. در این مقاله دو مورد از انسولینومای خوشخیم در دو طیف اساسی درمان بصورت جراحی، با تظاهرات بالینی متفاوت و تشخیص اولیه تأخیری بر اساس ساختار بروز علائم بیماری معرفی میگردند.

واژه های کلیدی: انسولینوما، خوشخیم، تشخیص، لوکالیزاسیون تومور، درمان جراحی.

مقدمه:

بصورت فامیلی و از طریق اتوزومال غالب و یا

بهمراه سایر تومورهای آدنوماتوز در قالب سندرم MEN<sup>۱</sup> تیپ ۱ (Wermer) تظاهر کند.

معرفی نمونه اول: بیمار آقای ع- ن ۴۰ ساله با

شماره پرونده: ۱۷- ۸۷- ۰۱ بستری در تاریخ ۳

۱۳۷۷ / ۵ / در بخش جراحی بیمارستان رازی

اهواز، انتقالی از بخش داخلی همان مرکز با

تشخیص انسولینوما میباشد. شکایت بیمار، غش

و حالت اغمای برگشت پذیر و لرزش شدید بود.

بیمار سابقه ۶ساله بروز حملات تعریق

شدید همراه با اضطراب ناگهانی بصورت زمینه ای،

انسولینوما، تومور سلولهای بتای پانکراس یا جزایر

لانگرهانس<sup>۱</sup>، تومورهایی با رشد آهسته بوده

و عموماً ۹۰٪ تومورهای آندوکرینی پانکراس را

شامل میشوند و شایعترین تومور غددی لوزالمعده

میباشند (۱). این ضایعات ۱۱ درصد بدخیمند

(۲،۳،۴). انسولینوما در انواع منفرد، متعدد

و منتشر دیده میشود؛ نوع منتشر آنها نادرتر و

آدنوماتوز بوده و بنام Nesidioblastosis یا Islet

cell adenomatosis شناخته میشود و میتواند

\* استادیار گروه جراحی

1- Langerhans's islets

2- Multiple Endocrine Neoplasia

دریافت مقاله: ۷۹/۱۰/۱۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۱/۸/۷ اعلام قبولی: ۸۱/۸/۱۱

اندازه گیری انسولین و پروانسولین همزمان مقدور نبود.

نمودار بررسی قند بیمار برتیب روزهای بستری بشکل زیر است (شکل ۱).

بیمار در تاریخ ۷۷/۵/۱۸ با تشخیص انسولینوما تحت عمل جراحی قرار گرفت و دقیقاً طبق سونوگرافی بار اول و سوم توده ای بقطر ۱/۵ سانتیمتر در بین تنه و سرپانکراس یافت شد که کپسوله بود و پراحتی از بافت اطراف به روش برداشت تومور بتنهائی<sup>۱</sup> آزاد گردید (تصویر ۱) و توسط Frozen section در حین عمل و روش معمول بعد از عمل تائید گردید (تصویر ۲). بیمار با حال عمومی عالی، در تاریخ ۷۷/۶/۱ بعد از اطمینان از موفقیت عمل ترخیص گردید و تایکماه بعد از عمل پیگیری شد و بدون علامت باقی مانده و بکار برگشته بود. بیمار مجدداً مراجعه نکرد.

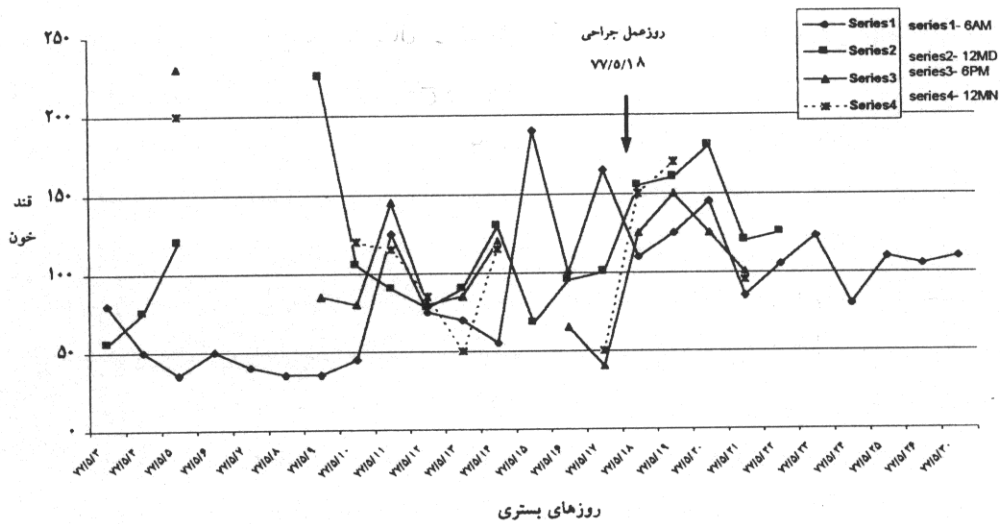
معرفی نمونه دوم: خانم د- س ۳۸ ساله با پرونده شماره ۵۲۷۵۹ بستری در تاریخ ۷۹/۱/۲۲ در بخش داخلی و سپس بخش اعصاب بیمارستان گلستان اهواز و انتقالی به بخش جراحی با تشخیص انسولینوما میباشد. شکایت بیمار حملات غش مکرر همراه با تشنج و کف کردن دهان با چشمان باز و بالا رفته بود. بیمار سابقه ۸ ساله بیحالی و تعریق شدید و حملات نامنظم تشنج و غش بدن با فعالیت روزانه داشت که چندین بار درمان شده بود. در طی این مدت به روانپزشکان و متخصصین اعصاب متعدد ارجاع میشده و دارو میگرفته است.

بیحالی شدید و سپس بیقراری و بدنبال آن کاهش سطح هوشیاری و کف کردن دهان و تشنج، بگفته همسرش داشت. حملات ابتدا ماهانه و گاهی هر دو هفته اتفاق میافتاد اما از یکسال قبل از بستری هر ۵ تا ۱۰ روز و از حدود شش هفته قبل از بستری روزانه و گاهی دوبار در روز رخ میداده است. در دو سال اخیر بدلیل بروز حالات فوق الذکر دچار ترس و واهمه همراه با گوشه نشینی و ترک کار شده بود و توسط همکاران روانپزشک تحت درمان افسردگی و ترس قرار داشت. اخیراً، حملات شبانه نیز بصورت بهت زدگی با چشمان کاملاً باز و سپس بی اختیاری ادرار و بیدار نشدن طولانی هم بگفته خانواده پیدا کرده بود. در سابقه، هیچگونه بیماری نداشت. در معاینه، نکته مثبت

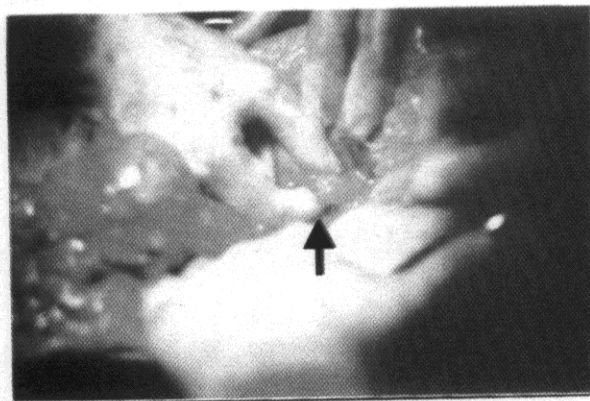
یافت نشد. در طول بستری تریاد ویپل<sup>۱</sup> تیبیک<sup>۲</sup> داشت و قند خون علیرغم تجویز ویریدی روزانه سه لیتر سرم قندی ۱۰٪ بین ۴۰ تا ۶۰ میلیگرم درصد در نوسان بود و ناشتا بودن را بهیچ وجه تحمل نمیکرد. بیمار اسکن (CT)<sup>۲</sup> شده بود که گزارش طبیعی داشت. سونوگرافی همراه بیمار قبل از بستری در تاریخ ۷۷/ ۲ / ۲۳ توده ای به ابعاد ۱۰ × ۱۴ میلیمتر در بین گردن و تنه پانکراس گزارش کرده بود. بار دوم در تاریخ ۷۷/۵/۶ توسط رادیولوژیست دیگر طبیعی و بارسوم توسط سونوگرافیست اول مجدداً در تاریخ ۷۷/۵/۷ یک توده جامد به ابعاد ۸ × ۹ میلیمتر در حاشیه قدامی و بین تنه و سر پانکراس گزارش گردید. آزمایشات بالینی در دسترس بجز قند، کاملاً طبیعی بودند.

- 1- Typical Whipple triad
- 2- Computerized Tomographic scanning

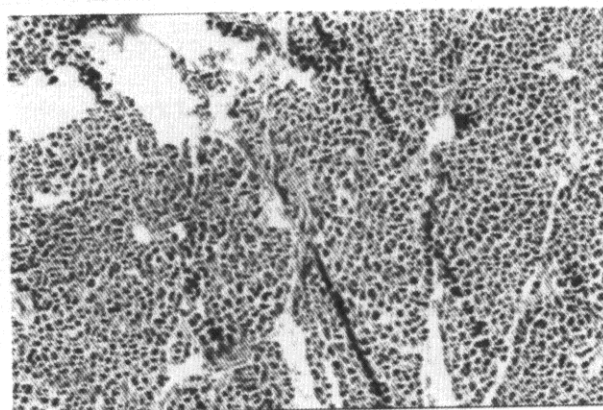
1- Eucleation



شکل ۱، نمودار تغییرات قند روزانه بیمار نمونه اول قبل و بعد از عمل جراحی



تصویر ۱، فلش تومور را بین انگشتان حین آزادسازی نشان میدهد.



تصویر ۲، لام پاتولوژی تومور بیمار نمونه اول (بزرگنمایی ۴۰)

کورتیزول ۸ صبح = ۳۴ (طبیعی : ۲۳ - ۵/۶ میکروگرم / دسی لیتر) انسولین = ۳۱/۸ (طبیعی) C پپتید = ۳/۸ (طبیعی : ۲/۸۳ - ۰/۶۴ نانوگرم / میلی لیتر)

نمودار تغییرات قند بیمار بترتیب روزهای بستری در شکل ۲ آمده است.

بیمار در تاریخ ۲۰ / ۲ / ۷۹ با تشخیص انسولینوما و مطابق گزارشات CT اسکن (تصویر ۳) و سونوگرافی انجام شده، باتوده‌ای در سرپانکراس تحت عمل جراحی بررسی شکم قرار گرفت.

حین عمل توده‌ای بزرگ در سر لوزالمعده لمس میشد که باعث فشار شدید بر مجرای خارج کبدی گردیده بود. تومور بنظر کیسول نداشت و با توجه به اندازه و شرایط استقرار تشریحی، برداشت کامل بـرـوش و پـیـل (پانکراتیکودودنکتومی<sup>۱</sup>) انجام شد. تومور باکپسولی به ضخامت ۲ میلی‌متر در اندازه ۳/۵ × ۳/۲ سانتیمتر و کاملاً در وسط سرو ناحیه Uncinate process قرار گرفته بود. پاتولوژی میکروسکوپی تأیید شد (تصویر ۴) و بیمار در تاریخ ۳/۳/۷۹ باحال عمومی بسیار خوب و قند کنترل شده مرخص گردید و تا پیگیری پنج ماه بعد از عمل هیچگونه علامتی نداشت.

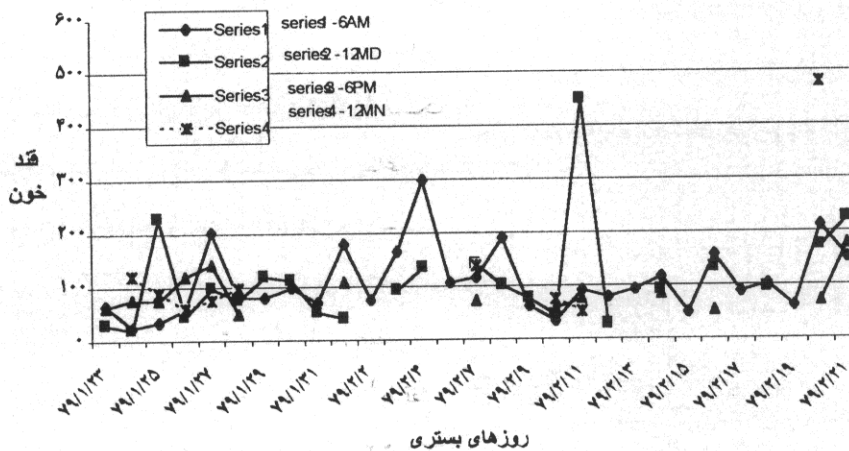
بگفته بیمار تنها داروی موثر کار با مازپین<sup>۲</sup> بوده که بمدت یک سال مصرف میکرده و درطی مصرف حملات تشنج نسبتاً کنترل شده بودند. تا اینکه بدلیل حاملگی در دو سال قبل که دارو قطع شده بود، بلافاصله تشنجات مجدداً عود کرده و درطول حاملگی نیز تشدید یافته بودند. بعد از ایمن بطور پراکنده دارو میخورده و متوجه شده که با خوردن آب قند بیهوشی و حالات وی کنترل میشود. در سرما و در دوره قاعدگی حملات بیشتر می‌شده و قبل از بستری تقریباً هفتگی بوده اند. سابقه هیچگونه بیماری دیگری نداشته و فقط یک بار سابقه بستری بدون تشخیص را در باغملک میداد. در معاینه نکته مثبت نداشت. بیمار در تاریخ ۳۱/۱/۷۹ بدلیل زردی مختصر سونوگرافی شده و گشادی شدید مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی و کیسه صفرا، CBD<sup>۱</sup> با قطر ۲۵ میلی‌متر، و یک توده هیپو اکو به ابعاد ۳۲ × ۳۳ میلی‌متر در سرپانکراس گزارش گردیده بود. در تاریخ ۸/۲/۷۹ اسکن CT شد و موارد سونوگرافی کاملاً تأیید گردید. جهت بیمار انسولینوما مطرح و حین بستری در بخش داخلی دیازوکسید<sup>۲</sup> تجویز شده بود که بخوبی پاسخ داده و تا پنج روز قبل از عمل ادامه داشت. آزمایشات اختصاصی حین بستری بشرح زیر است :

- 2- Carbamazepin
- 1- Common Bile Duct
- 2- Diazoxide

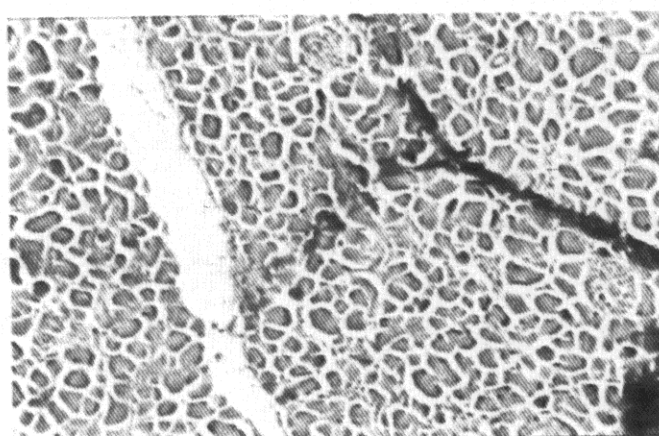
1- Pancreaticoduodenectomy



تصویر ۳، فلش محل تومور در اسکن CT را نشان می‌دهد.



شکل ۲، نمودار تغییرات قند روزانه بیمار نمونه دوم قبل و بعد از جراحی



تصویر ۴، نمونه لام پاتولوژی تومور بیمار نمونه دوم (بزرگنمایی ۴۰)

کورتیزول ۸ صبح = ۳۴ (طبیعی : ۲۳ - ۵/۶  
 میکروگرم / دسی لیتر) انسولین = ۳۱/۸ (طبیعی  
 ۳۰/۸ - mlU/ml)  
 C پپتید = ۳/۸ (طبیعی : ۲/۸۳ - ۰/۶۴ نانوگرم /  
 میلی لیتر)

نمودار تغییرات قند بیمار بترتیب روزهای  
 بستری در شکل ۲ آمده است.

بیمار در تاریخ ۲۰ / ۲ / ۷۹ با تشخیص انسولینوما  
 و مطابق گزارشات CT اسکن (تصویر ۳) و  
 سونوگرافی انجام شده، باتوده‌ای در سرپانکراس  
 تحت عمل جراحی بررسی شکم قرار گرفت.

حین عمل توده‌ای بزرگ در سر لوزالمعده لمس  
 میشد که باعث فشار شدید بر مجرای خارج  
 کبدی گردیده بود. تومور بنظر کیسول نداشت و با  
 توجه به اندازه و شرایط استقرار تشریحی،  
 برداشت کامل بـرـوش و پـیـل  
 (پانکراتیکودودنکتومی<sup>۱</sup>) انجام شد. تومور  
 باکیسولی به ضخامت ۲ میلی‌متر در اندازه ۳/۵ × ۳/۲  
 سانتیمتر و کاملاً در وسط سرو ناحیه Uncinate  
 process قرار گرفته بود. پاتولوژی میکروسکوپی  
 تأیید شد (تصویر ۴) و بیمار در تاریخ ۷۹/۳/۳  
 باحال عمومی بسیار خوب و قند کنترل شده  
 مرخص گردید و تا پیگیری پنج ماه بعد از عمل  
 هیچگونه علامتی نداشت.

بگفته بیمار تنها داروی موثر کار با مازپین<sup>۲</sup> بوده که  
 بمدت یک سال مصرف میکرده و درطی مصرف  
 حملات تشنج نسبتاً کنترل شده بودند. تااینکه  
 بدلیل حاملگی در دو سال قبل که دارو قطع شده  
 بود، بلافاصله تشنجات مجدداً عود کرده و درطول  
 حاملگی نیز تشدید یافته بودند. بعدازایمان بطور  
 پراکنده دارومیخورده و متوجه شده که با خوردن  
 آب قند بیهوشی وحالات وی کنترل میشود. در  
 سرما و در دوره قاعدگی حملات بیشتر می‌شده و  
 قبل از بستری تقریباً هفتگی بوده اند. سابقه  
 هیچگونه بیماری دیگری نداشته و فقط یک  
 بار سابقه بستری بدون تشخیص را درباغملک  
 میداد. درمعاینه نکته مثبت نداشت.  
 بیمار در تاریخ ۷۹/۱/۳۱ بدلیل زردی مختصر  
 سونوگرافی شده و گشادی شدید مجاری صفراوی  
 داخل و خارج کبدی و کیسه صفرا، CBD<sup>۱</sup> با قطر  
 ۲۵ میلی‌متر، و یک توده هیپواکو به ابعاد ۳۲ × ۳۳  
 میلی‌متر در سرپانکراس گزارش گردیده بود.  
 در تاریخ ۷۹/۲/۸ اسکن CT شد و موارد سونوگرافی  
 کاملاً تأیید گردید. جهت بیمار انسولینوما مطرح  
 و حین بستری دربخش داخلی دیازوکسید<sup>۲</sup>  
 تجویز شده بود که بخوبی پاسخ داده و تا پنج روز  
 قبل از عمل ادامه داشت. آزمایشات اختصاصی حین  
 بستری بشرح زیر است :

- 2- Carbamazepin  
 1- Common Bile Duct  
 2- Diazoxide

1- Pancreaticoduodenectomy

## بحث و نتیجه گیری :

انسولینوما توموری نادر با شیوع ۰/۵ در میلیون یا هر نفر به ازاء ۲ میلیون جمعیت گزارش شده است (۵). نسبت گرفتاری مرد به زن در حد مساوی و گاهی با تمایل شیوع بیشتر در زنان تا دو برابر دیده میشود (۶). متوسط سن بیماران بین ۳۸ تا ۵۸ سال است. انتشار آن در مجموع سر، جسم و دم پانکراس بطور اتفاقی یکنواخت و در حدود ۳۰٪ برای هر قسمت میباشد؛ هر چند که بطور نابجا در سایر نواحی وابسته از جمله دئودنوم بقطر ۶ میلیمتر نیز گزارش گردیده است (۷). انسولینوما از نظر تظاهر به سه نوع: تومورال طبیعی، منتشر، و کیستیک تقسیم بندی شده است که فرم کیستیک نادرترین بوده و تاکنون فقط ۳ مورد گزارش شده است (۸). اندازه تومور بطور شایع بین ۰/۵ تا ۳ سانتیمتر در نوع طبیعی (۹) و ۴ تا ۱۰ سانتیمتر در فرم کیستیک است. سه تیپ هیستوپاتولوژیک شایع عبارتند از: Carcinoid like; Insular Ductal; Adenoma like (۱۰).

افت قند (هیپوگلیسمی) <sup>۲</sup> علامت اصلی است. کاهش ناگهانی قند ابتدا ممکن است بلافاصله با تشدید فعالیت روزانه بروز کند که بسته به میزان افت قند علائم ظاهر خواهند شد. در بیماران مبتلا تغذیه نامناسب بتنهایی نقش اساسی در افت قند نداشته و تنها در مواردی که بیماران قبلاً عمل برداشت معده <sup>۱</sup> شده باشند، دیده میشود زیرا نوعی از کاهش قند تأخیری وابسته به تغذیه و بعنوان تنها علامت مهم تشخیصی در بیماران مبتلا به انسولینوما با

سابقه ساب توتال گاسترکتومی <sup>۲</sup> در تاریخچه مطالعات، گزارش شده است (۱۱). علائم غالب، اکثراً بصورت بروز تغییرات عصبی- روانی ناشی از افت قند است. از دست دادن کامل هوشیاری، گیجی، اختلال حواس، ضعف و بیحالی در ۹۰٪ بیماران دیده میشود که این شرایط قطعاً میتواند با گرسنگی و فعالیت یا تأخیر در تغذیه بموقع ارتباط داشته باشند. این علائم میتواند در یک طیف گسترده از تعریق، طپش قلب، عصبیت و لرزش اندامها تا تشنج و اغما تظاهر کنند. شایعترین علامت ها بترتیب سستی، ضعف و اغما میباشد (۱۲). علائم انتهائی مانند ایکتر و کلستاز <sup>۳</sup> در بیماران با کبده پلی کیستیک و متاستاز انسولینوما گزارش شده است (۱۳). نکته مهم در شرح حال مربوط به درک بیمار از افت قند در هنگام بروز علائم است که درمی یابد که اختصاصاً تغذیه مواد قندی میتواند موجب رفع حالات فوق الذکر گردد. تشخیص انسولینوما نیاز به دقت و پیگیری دقیق دارد زیرا براساس بررسی، بدلیل شیوع تظاهرات گسترده عصبی- روانی و درمان اشتباه، معمولاً، بطور متوسط حداقل تا ۲ سال از شروع علائم بیماری تشخیص داده نمی شود.

مفیدترین تست تشخیصی، تست ثبوت هیپوگلیسمی در شرایط ناشتا است. در انسولینوما، معمولاً در ۲۴ ساعت اول قند بیمار شدیداً پائین میافتد و بیمار ناشتا بودن را تحمل نمیکند. اندازه گیری انسولین و کورتیزول <sup>۴</sup> هنگام هیپوگلیسمی اهمیت دارد زیرا میزان انسولین و کورتیزول سرم،

2- Subtotal Gastrectomy  
3- Icter & Cholestasis  
4- Cortisol

2- Hypoglycemia  
1- Gastrectomy

ERCP<sup>۴</sup> است که بر EUS برتری داشته و در دو مورد نیز گزارش تشخیص تومورانسولینوما با اندازه حداقل ۱/۸ تا ۲ میلیمتر و ۵ تا ۸ میلیمتر هم داده شده است (۲۱). همچنین، اسکن تکنزیوم<sup>۹۹</sup>° بدلیل موفقیت در تشخیص تومورهای کوچک غددی با منشأ مشترک جنینی، از جمله انسولینوما، بکار میرود (۲۲).

از آنجائیکه ۲۰ تا ۶۰ درصد تومورهای انسولینوما قبل از عمل، و ۱۰ تا ۲۰ درصد را، حتی حین عمل نمیتوان پیدا کرد (۲۳)، لذا تعیین محل تومور<sup>۶</sup> در جهت موفقیت جراحی و کاهش عوارض مربوط به آن در شرایطی که روشهای معمول بدلیل کوچکی تومور موفق نباشند، بسیار ضروری و حتمی است. بنابراین وبازهم بهترین روش غیرتهاجمی و در دسترس EUS میباشد (۲۴). حساسیت EUS برای تعیین محل تومور، بطور متوسط ۵۷٪ و بترتیب ۸۳٪ دسر، و ۳۷٪ درجسم و دم پانکراس گزارش شده است (۲۵). سایر روشها شامل: نمونه برداری همزمان شریان و ورید (ASVS)<sup>۷</sup> با تزریق گلوکونات کلسیم<sup>۸</sup> از طریق کاتتر انتخابی داخل شریانی، در تنه شریان سلیاک<sup>۹</sup> و مزانتریک فوقانی<sup>۱۰</sup>، در حالیکه قبلاً در ورید کبدی راست برای نمونه برداری و اندازه گیری انسولین مترشحه نیز کاتتر قرارداده شده باشد (۲۶، ۲۷)؛ تزریق مقدار ۰/۵ میلی اکی والانست کلسیم و نتیجتاً افزایش میزان انسولین ۳۰ تا ۶۰

بالا یا طبیعی خواهد بود. پروانسولین<sup>۵</sup> نیز باید اندازه گیری و بررسی شود.

تریاد تشخیصی تعریف شده توسط ویپل<sup>۶</sup> نیز ارزشمند است. کاهش قند خون زیر ۵۰ میلیگرم درصد همزمان با افزایش انسولین خون علامت تشخیصی قطعی است؛ اگرچه باید موارد تشخیص افتراقی را مد نظر داشت.

تست تزریق گلوکاگن<sup>۷</sup> روشی همزمان تشخیصی-درمانی است (۱۴). تست تحریک تزریقی کلسیم ارائه شده توسط کاپلان<sup>۸</sup> نیز حائز اهمیت تشخیصی بسیار است زیرا در موارد غیر انسولینوما، بیماران دچار هیپوگلیسمی و هیپرانسولینمی<sup>۹</sup> نمیگردند. تزریق داخل شریانی کلسیم نیز در شرایطی که سایر تستهای بالینی و کمک بالینی<sup>۱۰</sup> منفی باشند، مفید است (۱۵). سایر تستهای تشخیصی دیگر اختصاصی نیستند.

در راستای تشخیص مداخله ای و کمک بالینی، MRI<sup>۱</sup> همراه با سونوگرافی دقت ۹۶/۶٪ داشته و میتواند اولین اقدام باشند، در حالیکه میتوان از CT و آنژیوگرافی<sup>۲</sup> در موارد منفی و مشکوک استفاده نمود (۱۶). اندوسکوپیک اولتراسونوگرافی (EUS)<sup>۳</sup> در حال حاضر روش انتخابی است (۱۸، ۱۹، ۲۰).

حساسیت EUS ۹۰٪ گزارش شده، ولی فراتر از آن، سونوگرافی آندوسکوپیک از طریق مجرا بوسيله

- 4- Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreaticography
- 5- Technesium 99
- 6- Tumor localization
- 7- Arterial Sampling Venous Sampling
- 8- Calcium Gluconate
- 9- Celiac artery
- 10- Superior Mesenteric

- 5- Proinsulin
- 6- Whipple
- 7- Glucagon
- 8- Kaplan
- 9- Hyperinsulinemia
- 10- Paraclinic
- 1- Magnetic Resonance Imaging
- 2- Angiography
- 3- Endoscopic Ultra Sonography



برداشت وسیعتر پانکراس، ارجح میباشد. در موارد گرفتاری سیستمیک یادربیماران با کتراندیکاسیون<sup>۳</sup> جراحی، کاربرد روش غیرجراحی کنترل هیپوگلیسمی شامل تجویز تزریقی گلوکاگون، دیازوکسیدوپرندیزون<sup>۴</sup>، اکتروتاید<sup>۵</sup> یا سندواستاتین<sup>۶</sup> و ورپامیل<sup>۷</sup> توصیه میشود. بمنظور پیگیری موفقیت عمل جراحی، اندازه گیری لپتین<sup>۸</sup> سرم (۳۴) و انسولین ایمینوراکتیو (IRI)<sup>۹</sup> (۳۵) علاوه بر قند خون حائز اهمیتند.

سپاسگزاری: بدینوسیله از زحمات همکار ارجمند سرکارخانم دکتر رشیدی در تهیه لامها و اسلایدهای پاتولوژی مندرج تشکرو سپاسگزاری میگردد.  
منابع:

- 1-Roher HD, Simon D, Starke A, Goretzki PE; Special diagnostic and therapeutic aspect of insulinoma. Chirurg. 1997 Feb; 68 (2) : 116-21.
- 2-Dolan JP, Norton JA ; Occult insulinoma. Br-J-Surg .2000 Apr; 87 (4): 358-387.
- 3-Egorov AV, Kuzin NM, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Diagnosis and surgical treatment of organic hyperinsulinism. Khirurgiia (Mosk). 1999 ; (12) : 21-7.
- 4-Hashimoto LA, Walsh RM ; Perioperative localization of insulinoma is not necessary. J-AM-Coll-Surg ; 1999 Oct ; 189 (4) : 368-73.
- 5-Porzio o, Rossi G, Biscardi A, Lombardi V, Amori A, Blandamura V, Listorti N,

ثانیه بعد از تزریق با دقت معادل ۹۴٪ (۲۸)؛ سینتی گرافی رسپتور سوماتواستاتین (SRS)<sup>۱۱</sup> با دقت زیر ۵۰٪ (۲۹)، میباشد. در گزارش جداگانه بترتیب دقت EUS ۱۰۰٪، نمونه برداری انتخابی شریانی و ورید پورت (ASVS) ۱۰۰٪، و لمس تومور به همراه سونوگرافی حین عمل نیز ۱۰۰٪ گزارش گردیده است (۳۰)، و نتیجتاً سه روش اخیر نیز بعنوان انتخابی معرفی شده اند. علیرغم تمامی موارد تشخیصی فوق الذکر، سونوگرافی حین عمل، بهترین و دقیقترین روش خواهد بود بطوریکه حتی ۹۰٪ تومورهای پنهان<sup>۱۲</sup> نیز با این روش تعیین محل میشوند.

درمان قطعا جراحی است. بمنظور آماده سازی بیمار از دیازوکسید میتوان استفاده کرد. روشهای جراحی، محدود به دو فرم برداشت تومور بانسج پانکراس<sup>۱۳</sup> و برداشت تومور بتنهائی با ۱۰۰٪ بهبودی در نوع خوش خیم هستند. درمان موارد منتشر، مشکل بوده و بستگی به محدودیت تومور به لوزالمعده دارد. در موارد بدخیم گسترش یافته که نشانه آن وجود متاستاز در زمان کشف تومور است، درمان جراحی تهاجمی شامل، برداشت کبد (۳۱) یا آمبولیزاسیون<sup>۱</sup> شریانی و شیمی درمانی سیستمیک با برداشت تومور اصلی است (۳۲) و طول عمر را نیز افزایش میدهد. برداشت تومور بتنهائی از طریق لاپاراسکوپی<sup>۲</sup> روش مناسب تومورهای منفرد است (۳۳) و لاپاراتومی برای توده های بزرگ یا متعدد بدلیل احتمال لزوم

- 3- Contraindication
- 4- Prednison
- 5- Ochterotide
- 6- Sandostatin
- 7- Verapamil
- 8- Serum Leptin
- 9- Immuno Reactive Insulin

- 11- Somatostatin Receptor Scintigraphy
- 12- Occult Tumors
- 13 - Tumor resection
- 1- Embolization
- 2- Laparoscopic

- duodenal bulb; *Pathol- Int.* 1995 Nov; 45 (11): 895-900
- 8- Baba Y, Miyazono N, Nakajo M, Inoue H, Nishida H, Ueno K, Sagara K, Yasuda H, Hagiwara Y, Kijima F, Imamura H, Aikou T. Small cystic insulinoma ; *Cardiovasc-Intervent- Radiol.* 1997 Jul-Aug; 20 (4) : 308-10
- 9-Wang J, Meng S, Yu L; The diagnosis and treatment of insulinoma – an analysis on 20 cases. *Chung- Hua-Wai-Ko-Tsa-Chih.* 1995 Apr 33 (4) : 210-1.
- 10-Kazantseva IA, Kalinin AP, Poliakova GA, Davydova IV, Tikhomirov Oiu; A retrospective clinico-morphologic study of insulinoma. *Arkhh- Patol.* 1995 May-Jun; 57(3) : 31-5
- 11-Del Sindaco P, Casucci G, Pampanelli S, Polonsky K, Fanelli C, Torlone E, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB; Late postprandial hypoglycemia as the sole presenting feature of secreting pancreatic beta cell adenoma in a subtotaly gastrectomized patient. *Eur-J- Endocrinol.* 1997 Jan ; 136(1) : 96-9
- 12-Caplan ER, Peterson ME, Mullen HS, Quesenberry KE, Rosenthal KL, Hofer HL, Moroff SD; Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets; *J-AM-Vet-Med- Assoc.* 1996 Nov 15 ; 209 (10) : 1741-5
- 13-Dhar A, Chawla Y, Dhiman RK, Suri S, Behera A, Bhansali A, Sud R, Katariya R, Dilawari J; Biliary obstruction due to pancreatic insulinoma. *Dig-Dis-Sci.* 1995 Nov ; 40 (11) : 2368-72
- 14-Hoff AO, Vassilopoulou Sellin R; The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia; *Cancer.* 1998 Apr 15; 82 (8): 1585-92
- 15-Pereira PL, Roche AJ, Maier GW, Huppert PE, Dammann F, Farnsworth CT, Duda SH, Claussen CD; Insulinoma and islet cell hyperplasia: value of the calcium intraarterial stimulation test when findings of other pre operative studies are negative ; *Radiology.* 1998 Mar; 206(3): 703-9
- 16-Angeli E, Vanzulli A, Castrucci M, Venturini M, Sironi S, Zerbi A, Di Carlo V, Pozza G, Del Maschio A; Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic
- Pesaresi D, Parzio R. Insulinoma; Clinical and surgical considerations concerning a case; *Minerva- Chir.* 1997 Mar; 52(3):289-93
- 6-Canto Jairala JA, Herrera MF, Gamboa Dominguez A, Angeles Angeles A, Uscanga L, Robles Diaz G, Rull JA; Endocrine tumors of the pancreas at a Mexican institution; *Rev-Invest-Clin.* 1997 Jan-Feb; 49 (1): 25-30.
- 7-Watanabe W, Kurumada T, Shirai T, Tsutsumi Y; Aberrant insulinoma of insulinoma . *Abdom-Imaging.* 1997 May-Jun ; 22 (3) : 295-303
- 17-Zimmer T, Stolzel U, Liehr RM, Bader M, Fett U, Hamm B, Wiedenmann B, Riecken Eo; Somatostatin receptor scintigraphy and endoscopic ultrasound for the diagnosis of insulinoma and gastrinoma. *Dtsch-Med-Wochenschr.* 1995 Jan 27; 120 (4) : 87-93
- 18-Kohut M, Cholewska A, Kaczor R, Nowakowska Dulawa E, Boldys H, Romanczyk T, Nowak A, Tolloczko T; Endocrine ultrasonography in the perioperative localization of a pancreatic tumor producing insulin ( insulinoma). *Pol-Arch-Med-Wewn.* 1997 Aug ; 98 (8) : 140-8
- 19-Woolfolk GA, Mc Clave SA; Prospective study on detection of insulinomas by endoscopic ultrasound . *Gastrointest-Endosc.* 1996 Dec; 44 (6) : 761-2
- 20-Meyenberger C, Bertschinger P, Zala GF, Marincek ; Endosonography in diagnosis of insulinoma. *Ultraschall-Med ;* 1995 Oct; 16 (5): 224-7.
- 21-Menzel J, Domschke W; Intraductal ultrasonography may localize islet cell tumors negative on endoscopic ultrasound. *Scand-J- Gastroenterol.* 1998 Jan ; 33 (1) : 109-12
- 22-Banci M, Bianchi PL, Giani W, Romani AM, De Vincentis G, Ierardi M, Scopinaro F; Preliminary evaluation of the usefulness of Tc 99m (v) DMSA in pancreatic neuroendocrin tumors. *Clin-Nucl-Med.* 1996 Feb , 21 (2) : 122-4.
- 23-Huai JC, Zhang W, Niu HO, Su ZX, Mc Namara JJ, Machi J; Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Am-J-Surg.* 1998 Jan; 175 (1): 18-21

- 24-Pitre J, Soubrane O, Palazzo L, Chapuis Y; Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinoma. *Pancreas*. 1996 Jul; 13 (1) : 55-60.
- 25-Schumacher B, Lubke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke A; Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1996 Mar; 28 (3) : 273-6.
- 26-Abernethy LJ, Davidson DC, Lamont GL, Shepherd RM, Dunne MJ, Intra-arterial calcium stimulation test in the investigation of Hyperinsulinaemic hypoglycemia. *Arch-Di-Child*. 1998 Apr; 78(4):359-63.
- 27-O' Shea D, Rohrer-Theurs AW, Lynn JA, Jackson JE, Bloom SR; Localization of insulinomas by selective intra-arterial calcium injection. *J-Clin-Endocrinol-Metab*. 1996 Apr; 81 (4) : 1623-7.
- 28-Pereira PL, Dammann F, Schott U, Huppert PE, Duda SH, Teichmann R, Claussen CD; Intra-arterial calcium stimulation for perioperative localization of insulinoma. *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen- Bildgeb-Verfahr*. 1998 Apr; 168 (4) : 369-73.
- 29-Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, Showker TH, Skarulis MC, Alexander HR. Intra-arterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery*. 1997 Dec; 122 (6): 1189-93 ; discussion 1193-4.
- 30-Kisker O, Bastian D, Frank M, Rothmund M; Diagnostic localization of insulinoma; Experiences with 25 patients with solitary tumors.
- 31-Lozano-Salazar-RR, Herrera MF, Hernandez Ortiz-J, Camouzano M; Endocrine tumors of pancreas; *Rev-Gastroentrol-Mex*. 1997 Jul-Sep; 62 (3): 212-7.
- 32-Winkelbauer FW, Nierderle B, Graf O, Prokesch R, Thurnher S, Wildling R, Lammer J; Malignant insulinoma. *Cardiovasc-Intervent- Radiol*. 1995 Nov-Dec; 18 (6) : 353-9.
- 33-Waeber G, Gomez F, Bishof Delaloye A, Chaubert p, Francke ML, Haefliger JA, Scherrer U, Centeno G, Temler E, Nicod P; Insulinoma associated with a case of Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Functional somatostatin receptors and abnormal glucose-induced insulin secretion. *Horm-Res*. 1997; 48 (2): 76-82.
- 34-Popovic V, Micic D, Danjanovic S, Zoric S, Djurovic M, Obradovic S, Petakov M, Dieguez C, Casanueva FF; Serum leptin and insulin concentrations in patient with insulinoma before and after surgery. *Eur-J-Endocrinol*. 1998 Jan; 138 (1) : 86-8.
- 35-Asao Y, Matsumoto M, Wake M, Aono H, Kitamura Y, Kayano K, Meguro F; Usefulness of rapid detection of plasma insulin level during resection of insulinoma. *Masui*. 1995 May; 44 (5) : 729-31.