

## Clinical Findings of Patients with Pancreatic Insulinoma in Shariati Hospital, Tehran, Iran (2010-2013)

Neda Nozari<sup>1</sup>, Akram Pourshams<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Researcher, Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

#### **Background:**

Insulinoma was a rare pancreatic neuroendocrine tumor. Insulinoma was more likely to present as one small size tumor in head of pancreas in middle age. Surgery was a curative treatment. The aim of this study was to present clinical characteristics of insulinoma tumors in pancreas and their outcomes after tumor resection from a referral endosonography center in Iran.

#### **Materials and Methods:**

This was cross sectional study from Nov 2010 to Nov 2013, all patients with clinical and biochemical diagnosis of insulinoma entered to the study. Various characteristics likes, symptoms, laboratory and imaging findings, pathologic reports and their outcomes after surgery were recorded in a standard check list. Patients were followed for up to three years. All statistical analyses were performed SPSS software.

#### **Results:**

A total of 42 patients (62% women; mean of age 40 years) were identified. All of patients reported Whipple's triad. Mean time from initiating of symptoms until diagnosis time was 14 months. The common blood type was O (n=22, 52.3%). The mean tumor size was 2.7cm. 33.4% of endosonography reports show a solid tumor in the head of pancreas. Finding shows (n=36, 85%) of patients were treated surgically. Insulinoma tumor was confirmed in the pancreatic sample. Insulinoma recurrence have not report during the mean follow-up of 343 days in patients after tumor resection.

#### **Conclusion:**

In this study, insulinoma tumors of pancreas (non-familial) were single with tumor size of less than 3 cm. Most of them located in the head of pancreas. Outcomes following complete resection of tumor were satisfactory and have not report tumor recurrence during up to 3 years follow up. These results were the same as reports from other countries.

**Keywords:** Insulinoma ; Endosonography; Pancreas; Iran

*please cite this paper as:*

Nozari N, Pourshams A. Clinical Findings of Patients with Pancreatic Insulinoma in Shariati Hospital, Tehran, Iran (2010-2013). *Govareh* 2015;19:231-5.

#### **Corresponding author:**

Akram Pourshams, MD, MPH  
Digestive Disease Research Institute,  
Shariati Hospital, Tehran University  
of Medical Sciences, N Kargar St.  
Tehran 14117, Iran  
Tel: + 98 21 82415104  
Fax: + 98 21 82415400  
E-mail: akrapourshams@gmail.com  
Received: 16 Sep. 2014  
Edited: 15 Dec. 2014  
Accepted: 16 Dec. 2014

## بررسی خصوصیات بالینی و پیگیری بیماران با تومور انسولینومای پانکراس در مرکز اندوسونوگرافی بیمارستان شریعتی در فاصله سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۲

ندا نوذری<sup>۱</sup>، اکرم پورشمس<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> فوق تخصص گوارش، پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

انسولینوما جز؛ تومورهای نادر نورواندوکراین پانکراس می باشد. در اغلب موارد به صورت توده منفرد و کوچک در سر پانکراس و در افراد میانسال دیده می شود و درمان قطعی برای تومور انسولینوما جراحی است. هدف این مطالعه ارایه اطلاعات بالینی تومور انسولینومای پانکراس و شرایط پس از عمل بیماران از یک مرکز ارجاعی اندوسونوگرافی در ایران می باشد.

#### روش بررسی:

در یک مطالعه توصیفی- مقطعی از آذر سال ۱۳۸۹ تا آذر سال ۱۳۹۲، بیماران مراجعه کننده با تشخیص بالینی و بیوشیمی انسولینوما به مرکز اندوسونوگرافی بیمارستان شریعتی وارد مطالعه شدند. کلیه مشخصات، علائم بالینی، یافته های آزمایشگاهی و تصویربرداری همراه با یافته بافت شناسی و شرایط بیماران پس از عمل جراحی تومور در یک چک لیست استاندارد ثبت و بیماران حداکثر سه سال پیگیری شدند. داده ها در برنامه نرم افزاری SPSS مورد آنالیز قرار گرفتند.

#### یافته ها:

۴۲ بیمار تومور انسولینومای پانکراس با متوسط سنی ۴۰ سال و اغلب خانم (۶۲٪، تعداد=۲۶) وارد مطالعه گردیدند. همه بیماران تریاد ویبل داشتند. متوسط زمان شروع علائم تا تشخیص ۱۴ ماه بود. در بین بیماران گروه خونی O شایع ترین (۵۲/۳٪، تعداد=۲۲) و متوسط اندازه تومور ۲/۷ سانتی متر بود. در ۳۳/۴٪ اندوسونوگرافی ها، توده سخت در سر پانکراس قرار داشت. (۸۵٪، تعداد=۳۶) بیماران تحت عمل جراحی قرار گرفتند. تومور انسولینوما در بافت برداشت شده پانکراس تایید شد و در مدت متوسط پیگیری ۳۴۳ روز علائمی از عود در بیماران دیده نشد.

#### نتیجه گیری:

در این مطالعه تومورهای انسولینوما غیر فامیلی پانکراس منفرد، با اندازه کوچکتر از ۳ سانتی متر و بیشتر در سر پانکراس قرار داشتند. با برداشتن کامل تومور نتیجه رضایت بخش و بدون شواهدی از عود در پیگیری حداکثر سه ساله بیماران دیده شد. نتایج با مطالعات در سایر کشورها مطابقت داشت.

**کلید واژه:** انسولینوما، اندوسونوگرافی، پانکراس، ایران

گوارش/ دوره ۱۹، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۳/ ۲۳۱-۲۳۵

#### زمینه و هدف:

تومورهای نورواندوکراین پانکراس نادر (۱ و ۲) و بیشترین شیوع سنی بین

#### نویسنده مسئول: اکرم پورشمس

پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۴۰

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۲۰۰

پست الکترونیک: akrapourshams@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۲۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۳/۹/۲۴

تاریخ پذیرش: ۹۳/۹/۲۵

۳۰ تا ۶۰ سال دارند. (۳ و ۴) تومورهای نورواندوکراین پانکراس می توانند دارای عملکرد هورمونی (گاسترینوما و انسولینوما و...) باشند. (۳-۱) در اکثر موارد تومور انسولینوما منفرد (۵) و در پانکراس قرار دارد. مواردی هم در دوازدهه، ایلئوم، ریه و حتی سرویکس گزارش شده است. (۶) متوسط سنی بروز انسولینوما ۴۷ سال (۵) و شیوع در خانم ها تقریباً دو برابر آقایان است. (۵ و ۴) به طور کلی حساسیت اندوسونوگرافی برای تشخیص محل تومور نورواندوکراین پانکراس از ۸۷٪ تا ۱۰۰٪ ذکر شده است. (۷ و ۵) اغلب بیماران انسولینوما (فرم غیر فامیلی) یک تومور خوش خیم (۹۰٪) (۵ و ۸) و کوچک (۹۰٪ و  $\text{cm}^2$ ) (۴ و ۵) در سر پانکراس دارند. (۹ و ۴) جراحی درمان انتخابی و قطعی تومور انسولینوما می باشد. (۴ و ۷ و ۱۰) هرچند موارد نادری از انسولینوما با فرم متاستاتیک و تهاجمی (۷ و ۸ و ۱۰-۱۲) به خصوص در تومورهای با بیان ژن مارکر ملکولی چسبندگی اپی تللیال EpCAM(CD326) گزارش

شده است. (۱۱) به واسطه شیوع پایین تومور انسولینومای پانکراس و انتشار مقالات محدودی در ایران، در این مطالعه سعی شده است که با استفاده از جمع آوری بیماران با تومور انسولینومای پانکراس از یک مرکز ارجاعی اندوسونوگرافی کشوری اطلاعات بالینی و پیگیری این بیماران برای استفاده همگان آرایه گردد.

### روش بررسی:

مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی و از طریق بررسی بیماران با استفاده از یک چک لیست استاندارد طراحی گردید. تمامی بیمارانی که با تشخیص انسولینوما به واحد اندوسونوگرافی (EUS) بیمارستان شریعتی در تهران - در فاصله آذر سال ۱۳۸۹ تا آذر سال ۱۳۹۲ - مراجعه و برای ورود به مطالعه بررسی شدند. قبلاً از انجام اندوسونوگرافی بیماران با شواهد بالینی و بیوشیمی به نفع انسولینوما (علائم هیپوگلیسمی با ثبت آزمایشگاهی همزمان با سطوح بالای سرمی انسولین) به یک پزشک عمومی آموزش دیده جهت مصاحبه معرفی می شدند و از آنان رضایت انجام مصاحبه، گرفتن نمونه های بیولوژیک و پیگیری تلفنی گرفته می شد. مصاحبه شامل تکمیل چک لیست برای جمع آوری اطلاعات سن، جنس، علائم بالینی، یافته های آزمایشگاهی و رادیوگرافی و شرایط درمانی بیمار بود که در کمیته پژوهشی در پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد بیمارستان شریعتی مورد تایید قرار گرفت. از تمامی مدارک بیماران (اندوسونوگرافی، آزمایش های خون، گزارش سی تی اسکن و غیره ...) یک کپی برای درج در پرونده تهیه می شد. تومورهای نورواندوکراین پانکراس با شواهد بالینی و بیوشیمی قوی به نفع انسولینوما فقط مورد EUS (تشخیص مکان تومور) قرار می گرفتند و کاندید EUS-FNA (به دلیل هزینه بالای این روش و عدم نیاز به تایید پاتولوژیک در این نوع تومور) نمی شدند. EUS-FNA تنها برای تومورهای احتمالی بدون عملکرد نورواندوکراین یا سایر موارد استفاده می شد. این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران و پژوهشکده گوارش و کبد بیمارستان شریعتی مورد تصویب قرار گرفت. ۴۲ بیمار انسولینوما وارد مطالعه شدند. پس از صحبت و در صورت موافقت بیمار و خانواده، بیماران انسولینوما برای جراحی تومور پانکراس معرفی می شدند. شواهد بافت شناسی در بیماران تحت عمل جراحی جمع آوری و ثبت گردید. همه بیماران تحت پیگیری در درمانگاه پژوهشکده و تکمیل چک لیست قرار گرفتند. در صورت شک به عود تومور بررسی بالینی و تصویر برداری انجام می گرفت.

### روش تجزیه و تحلیل داده ها:

پس از تکمیل تمامی چک لیست ها و وارد کردن اطلاعات فوق در رایانه، با برنامه نرم افزاری SPSS داده ها مورد آنالیز قرار گرفتند. برای نمایش متغیرهای کیفی از درصد و برای متغیرهای کمی از میزان متوسط  $\pm$  انحراف معیار استفاده گردید.

### یافته ها:

در بین ۱۰۴۹ بیمار بررسی شده در مرکز اندوسونوگرافی بیمارستان شریعتی، ۷۰ بیمار تومور نورواندوکراین پانکراس در فاصله آذر سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۲ تشخیص داده شدند. (۶۰٪) ۴۲ بیمار مورد توموردارای عملکرد نورواندوکراین پانکراس - انسولینوما و (۴۰٪) ۲۸ بیمار مورد تومور بدون عملکرد نورواندوکراین پانکراس بودند.

در بررسی علائم و علامت های بالینی بیماران انسولینوما موردی از سایر سندرم های همراه با تومورهای نورواندوکراین پانکراس دیده نشد. همه بیماران علائم هیپوگلیسمی و تریاد ویپل را ذکر می کردند. متوسط سن افراد F-PNETs  $40 \pm 11/5$  سال بود. (از سن ۲۲ سال تا ۶۱ سال). اغلب بیماران خانم (۶۲٪، تعداد=۲۶) بودند. متوسط زمان شروع علائم تا زمان تشخیص ۱۴ ماه بود (از کمتر از یک ماه تا بیشتر از ۲۶ ماه). متوسط اندازه تومور  $2/15 \pm 2/7$  سانتی متر (از کمتر از یک تا ۷/۵ سانتی متر) بود. در (۳۳/۴٪) ۱۴ بیمار توده در سر پانکراس، در (۲۸/۵٪) ۱۲ بیمار در تنه و در (۲۶/۲٪) ۱۱ بیمار توده در دم پانکراس قرار داشت. در پنج بیمار (۱۱/۹٪) هم در اندوسونوگرافی انجام شده مکان تومور یافت نشد. مشخصات بالینی بیماران با جزییات بیشتر در جدول ۱ آرایه شده است. همه بیماران توده سخت داشتند. اکثریت بیماران (۸۵٪، تعداد=۳۶) مورد جراحی قرار گرفتند. در ۲ بیمار با مکان نامعلوم تومور قبل از عمل، محل تومور در حین عمل در یک بیمار در تنه و در دیگری در دم پانکراس بود. در پاتولوژی پس از عمل همه بیماران تحت جراحی، تومور انسولینوما تایید گردید. طی مدت متوسط پیگیری  $310 \pm 343$  روز (از ۴۶/۴ تا ۱۰۹۵ روز) در بیماران تحت جراحی تومور انسولینوما علایمی از عود دیده نشد. در ۶ (۱۵٪) مورد انسولینومای باقی مانده ۳ بیمار (۲ بیمار محل ضایعه نامعلوم) هنوز عمل جراحی را انجام نداده اند و به دلیل عدم دسترسی به ۳ بیمار (۱ بیمار با ضایعه نامعلوم) دیگر جهت تکمیل پیگیری، اطلاعی از نوع و ادامه درمان وجود ندارد.

### بحث:

انسولینوما یکی از تومورهای نورواندوکراین پانکراس دارای عملکرد است. تظاهر بالینی آن شامل تریاد ویپل یعنی علائم افت قند خون با گرسنگی، سطح پایین قند خون و رفع علائم با مصرف گلوکز است. (۱۳) در مطالعه ما همه بیماران علائم هیپوگلیسمی و تریاد ویپل را داشتند. متوسط سن افراد انسولینومای پانکراس ۴۰ سال و بیشترین تعداد بیماران در سن بالای ۴۰ سال بودند. در اکثر مطالعات روی بیماران انسولینوما شبیه به مطالعه انجام شده متوسط سنی تقریباً ۴۰ سال ذکر شده است. (۱۶-۱۴) در مطالعه ما اکثر بیماران خانم و مشابه سایر مطالعات بود. (۴ و ۵ و ۱۴) در این مطالعه متوسط زمان شروع علائم تا زمان تشخیص از کمتر از یک ماه تا بیشتر از ۲۶ ماه (متوسط ۱۴ ماه) بود که نسبت به مطالعات قبلی در ایران (۱۵) فاصله زمانی بین شروع علائم تا تشخیص کاهش یافته بود

متوسط ساینز تومور ۲/۷ سانتی متر و مشابه مطالعه لاریجانی متوسط ساینز تومور ۲/۹ سانتی متر در ایران بود. (۱۵)

پس از انجام اندوسونوگرافی و انجام عمل جراحی در نهایت محل قرار گیری تومور انسولینوما به ترتیب شیوع در سر پانکراس بعد در تنه و سپس در دم پانکراس بود. در ۳ بیمار (۷٪) هم مکان تومور در اندوسونوگرافی یافت نشد. در مطالعه کمائی در ایران، هم اکثریت تومور هادر سر پانکراس قرار داشتند. (۱۳) در مطالعه ستوده منش حساسیت ودقت EUS برای یافتن تومور انسولینوما به ترتیب ۸۹/۵٪ و ۸۳/۵۷٪ در ایران گزارش گردید که این حساسیت برای یافتن ضایعه در سر پانکراس ۹۲/۶٪، برای تنه ۷۸/۹٪ و برای دم پانکراس ۴۰٪ بوده است. (۱۴) شاید به دلیل وابستگی آن به تجربه اپراتور نتایج متفاوتی در مطالعات مختلف دیده شود.

درمان قطعی برای انسولینوما جراحی است و اگر محل تومور برای جراح مشخص باشد بسیار کمک کننده خواهد بود. (۴ و ۶ و ۱۰ و ۱۳) در این مطالعه اکثر بیماران (۸۵٪، تعداد=۳۶) با یک توده مشخص پانکراس و در دو بیمار با مکان نامشخص تحت عمل جراحی قرار گرفتند. همان طور که اشاره شد تمام بیماران تومور نورواندوکراین پانکراس مورد انسولینوما تحت عمل جراحی در پیگیری حداکثر سه ساله شواهدی از عود را نشان ندادند و نتایج جراحی رضایت بخش بود. در اکثر مطالعات بیماران انسولینوما با برداشتن کامل تومور زنده ماندن خوبی بدون عود داشته اند. (۴ و ۷ و ۱۶) هر چند موارد نادری از فرم تهاجمی انسولینوما با متاستاز هم گزارش شده است. (۷ و ۸ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲)

### نتیجه گیری:

به طور کلی در این مطالعه تومورهای نورواندوکراین پانکراس فرم انسولینوما (غیر فامیلی) منفرد، با ساینز کوچکتر از ۳ سانتی متر و بیشتر در سر پانکراس قرار داشتند که با برداشتن کامل تومور شواهدی از عود در پیگیری حداکثر سه ساله بیماران دیده نشد.

جدول ۱: مشخصات بالینی بیماران با تومور انسولینوما پانکراس

| متغیر     | تعداد (درصد)                 |
|-----------|------------------------------|
| سن        | ۳۰ < سال ۲ (۴/۷)             |
|           | ۳۰ - ۴۰ سال ۱۷ (۴۰/۵)        |
|           | ۴۰ > سال ۲۳ (۵۴/۸)           |
| جنس       | زن ۲۶ (۶۲)                   |
|           | مرد ۱۶ (۳۸)                  |
| علائم     | ترید و بیل ۴۲ (۱۰۰)          |
|           | کاهش هوشیاری ۳۶ (۸۵/۷)       |
|           | تعریق ۳۰ (۷۱/۴)              |
|           | تشنج ۱۰ (۲۳/۸)               |
|           | افزایش وزن ۵ (۱۱/۹)          |
|           | گروه خونی O ۲۲ (۵۲/۳)        |
|           | سایر گروه های خونی ۲۰ (۴۷/۷) |
| محل تومور | سر پانکراس ۱۴ (۳۳/۴)         |
|           | تنه پانکراس ۱۳ (۳۱)          |
|           | دم پانکراس ۱۲ (۲۸/۶)         |
|           | نا معلوم ۳ (۷)               |

که می تواند به دلیل آگاهی بیشتر و امکانات تشخیصی پیشرفته تر در حال حاضر باشد. به خصوص امکان انجام اندوسونوگرافی برای تشخیص محل تومور علاوه بر امکان انجام CT و MRI با پروتکول پانکراس در سال های اخیر به تشخیص زودتر بیماران کمک کرده است.

در مطالعه ما اکثر بیماران (۴۵/۲٪) گروه خونی O داشتند که شیوع بیشتر تومورهای نورواندوکراین در گروه خونی O گزارش شده است. (۱۷) به طور کلی انسولینوما ها اغلب کوچک هستند (۴-۶) در مطالعه ما نیز

## REFERENCES

- Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroentopancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver* 2012;6:405-10.
- Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:24-34.
- Chen M, Van Ness M, Guo Y, Gregg J. Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:182-8.
- Bonato FT, Coelho JC, Petruzzello A, Matias JE, Ferreira GA. surgical treatment of pancreatic insulinomas. *Arq Bras Cir Dig* 2012;25:101-4.
- Finalayson E, H. Clark O. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am* 2004;84:775-85.
- Sudhendu P, Mahendra N, Deepal P, Vidhi Sh. Insulinoma : Case Report and Review of Diagnostic and Treatment Modalities. *J Assoc Physicians India* 2013;61:423-6.
- Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al. Surgical management of Insulinomas. *Arch Surg* 2012;147:261-6.
- Mirjalili T, Afkhami M, Antikchi MH. A case of insulinoma with increased frequency of pervious seizures. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2011 ; 5: 711-6.
- Gorman B, Charboneau JW, James EM, Reading CC, Galiber AK, Grant CS, et al. Benign pancreatic insulinoma: preoperative and intraoperative sonographic localization. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:929-34.

10. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:234-41.
11. Raffel A, Eisenberger CF, Cupisti K, Schott M, Baldus SE, Hoffmann I, et al. Increased EpCAM expression in malignant insulinoma: potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2010;162:391-8.
12. Koshy A, Gordon I, Van Ha T, Kaplan E, Philipson L. Metastatic Insulinoma Following Resection of Nonsecreting Pancreatic Islet Cell Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *J Investigative Medicine High Impact Case Reports* 2013;1: 1-7.
13. Kamani F, Peirovi H. Results of ultra sonography in localization of pancreatic insulinoma and comparison of intraoperative findings. *J Uromia University of Medical Sciences* 2009;20:206-8.
14. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007;31:238-41.
15. Larijani B, Aghakhani S, Lor SS, Farzaneh Z, Pajouhi M, Bastanagh MH. Insulinoma in Iran: a 20-year review. *Ann Saudi Med* 2005; 25:477-80.
16. Paul TV, Jacob JJ, Vasan SK, Thomas N, Rajarathnam S, Selvan B, et al. Management of Insulinomas: Analysis from a Tertiary Care Referral Center in India. *World J Surg* 2008;32:576-82.
17. Weisbrod AB, Nilubol N, Weinstein LS, Simonds WF, Libutti SK, Jensen RT, et al. Association of Type-O Blood with Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E109-14.