

Húszéves hipoglikémiás rejtély sikeres megoldása

Gyöngy Andrea dr.^{1,2}

¹ Parádafürdői Állami Kórház Belgyógyászati Szakrendelés

² Gyöngyösi Bugát Pál Kórház, Belgyógyászati és Diabetológiai Szakrendelés

Kulcsszavak

- funkcionális hasnyálmirigy neuroendokrin daganata
- hipoglikémia
- inzulinóma
- neuroendokrin daganat

Összefoglalás

Az esetbemutatásban egy 72 éves férfi beteg közel 20 éve fennálló panaszainak hátterét sikerült diagnosztizálni. Belgyógyászati szakrendelésre egy mozgásszervi rehabilitációs hospitalizáció során került, a feltűnően alacsony éhomi vércukorértéke miatt (éhomi VC: 2,4–3,2 mmol/l).

Az inzulintermelő daganatoknak, az autonóm, szabályozatlan inzulintermelés miatt, következménye a hipoglikémia, mely adrenerg, kolinerg és neuroglükopéniás tünetekben nyilvánulhat meg. A szigetsejttumороk az összes hasnyálmirigy-daganatnak csak mintegy 3%-át teszik ki, és a várható prognózis is kedvezőbb, mint az exokrin hasnyálmirigy daganatai esetében.

Az anamnézisfelvétel, a beteg klinikai tünetei alapján hiperinzulinémia alapos gyanúja állt fenn, amit a laboratóriumi paraméterek megerősítettek, majd az MR igazolta az inzulinómát. Képkötő vizsgálatokkal detektálható volt egy intrapankreatikus szolid terime a pankreász test-farok határán. A páciens operábilisnek véleményezték. A betegnél disztális pankreászreszekció történt, mely után azonnal normalizálódtak a vércukorértékei. A szövettan is alátámasztotta az inzulinóma diagnózisát. A beteg több mint egy évtizedes panaszoktól szabadult meg.

Key words

- hypoglycemia
- insulinoma
- neuroendocrine tumor
- pancreatic neuroendocrine tumor

Successful resolution of a twenty-year hypoglycemia mystery

In this case presentation, the underlying cause of a 72-year-old male patient's complaints lasting nearly 20 years were successfully diagnosed. He was referred to an internal medicine clinic during musculoskeletal rehabilitation hospitalization due to noticeably low fasting blood glucose levels (fasting BG 2.4–3.2 mmol/L).

Due to the autonomous, unregulated insulin production of insulin-producing tumors, the consequence is hypoglycemia, which can manifest in adrenergic, cholinergic and neuroglycopenic symptoms. Islet cell tumors constitute only about 3% of all pancreatic tumors, and the expected prognosis is more favorable than in the case of exocrine pancreatic tumors.

Based on the medical history and the patient's clinical symptoms, there was a strong suspicion of hyperinsulinemia, which was confirmed by laboratory parameters, and then MRI confirmed the insulinoma. Imaging studies detected an intrapancreatic solid mass at the body-tail junction of the pancreas. The patient was considered operable. A distal pancreatectomy was performed, after which the patient's blood glucose levels immediately normalized. Histology also confirmed the diagnosis of insulinoma. The patient was relieved of complaints lasting more than a decade.

A közlemény célja az eset ismertetésén túl áttekintést nyújtani a betegségekre jellemző klinikai megjelenéséről, diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai megfontolásairól és a potenciális kezelési lehetőségeiről.

I A NEUROENDOKRIN DAGANATOK KÖZÖS JELLEMZŐI

A daganatos megbetegedések ritka alcsoportját képezik a neuroendokrin daganatok. Ezek a daganatok az egészségesekben is megtalálható hormontermészetű peptidket termelnek vagy potenciálisan képesek termelni. A neuroendokrin daganatok az emberi szervezet csaknem minden szervében megjelenhetnek, leggyakrabban a gyomor-béltraktus, a hasnyálmirigy és a hörgőrendszer nyálkahártyájából indulnak ki.

I A HASNYÁLMIRIGY NEUROENDOKRIN DAGANATAI

A hasnyálmirigy daganatainak csupán 1-4%-át teszik ki az endokrin tumorai. Az endokrin daganatoknak a túlélése jóval kedvezőbb a hasnyálmirigy exokrin daganataihoz képest, kórlefolyásuk is jóval lassabb, éveken át változatlan állapotban maradhatnak. Számos tényezőtől függ ezen daganatok prognózisa: a tumor mérete, kiterjedése, differenciáltsága, proliferációs aktivitása, a Ki-67-index.¹

A szövettani vizsgálat során értékelt mitotikus index, a Ki-67 az osztódó sejtek százalékos arányát fejezi ki, a daganat rosszindulatúságát legmeghatározóbb faktor.

A hasnyálmirigy tüneteket okozó neuroendokrin daganatai ritkák, gyakoriságuk átlagosan 10 eset/millió fő,² alacsony malignitásúak (<5%).

Előfordulásuk általában sporadikus, azonban autoszomális dominánsan öröklődő forma is lehetséges, ami a multiplex endokrin neoplázia I. típusa, 1-es típusú neurofibromatózis vagy a von Hippel-Lindau-szindróma, sclerosis tuberosa részjelensége.³

Változatos klinikai képet okozhatnak a különböző eredetű, kontrollálatlanul termelődő hormonhatású peptidek révén.

A pankreatikus neuroendokrin tumoros (PNET) betegek 30%-a mutat klinikai tüneteket, ezeket hormonálisan aktív daganatoknak nevezik, a betegcsoport másik fele az ún. nem funkcionáló tumoros csoport.⁴

A nem aktív daganatok a klinikai tünetek hiánya miatt általában csak későn ismerhetők fel: esetleg a tumor jelenlétére a növekvő térfoglalással összefüggő jelek, áttét vagy a környezetbe történő infiltráció következményei hívhatják fel a figyelmet, vagy véletlenszerűen, képalkotó eljárások során detektálják a daganatot és csak a szövettani vizsgálata során derül ki, hogy neuroendokrin neopláziáról van szó.

A termelt hormon alapján különböző hasnyálmirigy-NET-eket különböztetünk meg: inzulinómát, gasztrinómát, glukagonómát, szomatostatínómát, vazoaktív

1. táblázat. Hasnyálmirigy neuroendokrin daganatok jellemző tünetei

pNET	Termelt hormon	Tünetek
Inzulinóma	inzulin	hipoglikémia, neuroglükopénia
Gasztrinóma	gasztrin	multiplex peptikus fekélyek
VIPoma	vazoaktív intesztinális peptid	vizes hasmenés, hipokalémia
Szomatosztatinóma	szomatosztatin	epekövesség, hasmenés, zsírszékelés, diabetes mellitus
Glükagonóma	glükagon	migráló nekrotizáló erythema, fogyás, csökkent glükóztolerancia
ACTHoma	ACTH	ektópiás Cushing-szindróma
GHRHoma*	GH-RH	akromegália

* A GHRHoma leggyakoribb megjelenési helye a tüdő (55%-ban)

intesztinális peptidet termelő hasnyálmirigy-NET-et. Még ritkább esetben hasnyálmirigy-polipeptidet, kalcitonint, adrenokortikotrop hormont (ACTH), parathormonhoz köthető proteint (PTH-rp), növekedési hormont felszabadító hormont/faktort (GH-RH), szerotonint vagy ghrelint termel, ennek megfelelően a tünettanuk is igen változatos. Olyan szecernált hormonokat is sikerült immuncitokémiai módszerekkel detektálni, melyek egészséges egyénekben nincsenek jelen, azokkal összefüggő klinikai tünet nem jelenik meg (1. táblázat).

ESETISMERTETÉS

Egy sikeresen diagnosztizált inzulinómás páciens kórtörténete, mely egy közel 20 éves kórlefolyású betegség megoldását jelentette. A 72 éves férfi beteg a belgyógyászati-diabetológiai ambulanciára gyakran fellépő alacsony vércukorértékei miatt került. Mozgásszervi rehabilitációs hospitalizációja alatt 5 pontos vércukormérés történt glükométerrel, illetve vénás éhomi vércukor-ellenőrzése több alkalommal és HbA_{1c}-meghatározás.

A beteg előzményében lizinoprillel és amlodipinnel kezelt hipertónia, illetve dutaszterid és tamszulozin kombinációs készítménnyel kezelt benignus prosztatahiperplázia és degeneratív mozgásszervi megbetegedés szerepelt. Pár éve Crohn-betegség diagnózisa merült fel, melyre 2 éven át meszalachint és budenozid gyógyszert szedett, amit gasztroenterológus javaslatára felfüggesztettek. Rendszeresen szedett gyógyszerei között hipoglikemizáló gyógyszer nem szerepelt.

Az anamnézisfelvétel során derült ki, hogy nem új keletű problémáról van szó, közel 20 éve panaszos. Napi legalább hatszor-hétszer étkezik, mert ellenkező esetben szemképzést, izzadást, gyengeséget érez. A konzultáció során a beteg elmondta, hogy a vérvétel előtti késő este, illetve éjjel is – ahogyan máskor is szokta – étkezett, kora reggel gyorsan felszívódó szénhidrátot is fogyasztott. A vércukorprofil során, ami két-két és fél órás étkezések mellett történt, a 90 perces posztprandiális vércukorértékek 5,7 mmol/l alatt maradtak. A biokémiai paraméterek közül az alacsony éhomi vércukorérték emelhető ki és a normális tartományban lévő HbA_{1c}. Kiegészítésképpen éhomi vércukor- és inzulinszintet vizsgáltunk, amit kétszer kontrolláltunk. Alacsony, <3,2 mmol/l éhomi vércukorérték mellett egyik alkalommal felső határon lévő, a kontroll során határérték feletti magas éhomi inzulinszintet mértünk. A szérum kromogranin A értéke a felső határértéknél volt. Korábbi leleteit áttekintve 2019-ig visszamenőleg az éhomi vércukorértékei 2,4–3,2 mmol/l közöttiek voltak.

Laboratóriumi eredmények: az éhomi vércukor 2,4–3,1 mmol/l, az éhomi inzulinszint >20,58 mU/l, a HbA_{1c} 5,3% volt, normokalcémia, a szérum kromogranin A mérsékelt emelkedést mutatott (87,1 ng/ml). Az éhomi vércukor és inzulinszint arányát mutató Fajans-indexe 0,36 volt.

Az eset kapcsán csak a szérumkalcium ellenőrzése történt, a kalciumürítés vizsgálata nem. Hiperparatireózis gyanúja nem állt fenn.

Az anamnézisfelvétel, a beteg klinikai tünetei alapján hiperinzulinémia alapos gyanúja állt fenn, a laborparaméterek inzulinómát valószínűsítettek. A képalkotó vizsgálatok közül a hasi ultrahang normális morfológiájúnak



1. ábra. Posztkontrasztos hasi MR

Posztkontrasztos 3D zsírelnyomásos, T1-súlyozott méréseken a pankréáshoz tartozó 2 cm-es térfoglalás látható.

ábrázolta a hasnyálmirigyet. Hasi MR készült, mely detektált egy szoliter intrapankreatikus 2 cm-es szolid adenómát a pankréász test-farok határán (1. ábra). Sebészeti konzílium történt: a páciens operábilisnak tartották. A betegnél disztális pankréászreszekció történt, mely után azonnal normalizálódtak a vércukorértékei. A szövettan is alátámasztotta az inzulinóma diagnózist: low grade neuroendokrin tumor, pT1NOMO, kromogranin-pozitív, Ki-67 1% körüli. A beteg több mint

egy évtizedes panaszoktól szabadult meg. Azóta onkológiai ellenőrzés alatt áll, recidívára vagy metasztázisra utaló jelet nem találtak.

A HIPOGLIKÉMIA DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA

Hipoglikémia felléptekor elsőként el kell különíteni, hogy hiperinzulinémiával jár-e, vagy sem. Érdekes átgondolni,

2. táblázat. Hipoglikémia differenciáldiagnóza

Hiperinzulinémiás hipoglikémia	Hiperinzulinémiával nem járó hipoglikémia
- Factitiousus: inzulin, szulfonilurea - Veleszületett anyagcserezavar: kongenitális hiperinzulinizmus (glükokináz és a glutaminsav-dehidrogenáz gén mutációja) - Inzulinóma - Pankréász diffúz hiperpláziája - Nezidioblasztózis	- Endokrin betegségek: Addison-kór, mellékvese-elégtelenség, hipofíziselégtelenség, GH-hiány, glükagonhiány, hipotireoidizmus - Veleszületett anyagcsere-betegségek, enzimdefektusok: zsírsavoxidáció és a karnitintranszport zavara, glükoneogenezis zavara, aminosav- és szervesav-betegségek (pl.: galaktozémia, fruktóztolerancia) - Extrapankreatikus IGF-2-termelő tumorok - Alimentáris okok, cachexia, anorexia nervosa - Májcirrhosis és alkoholfogyasztás, drogok - Autoimmun eredet: szisztémás lupus erythematosus, inzulin autoimmun szindróma (Hirata-betegség)

hogyan milyen krónikus betegségeket, állapotokat, zárhatunk ki a hipoglikémia hátterében. Utal-e egyéb tünet vagy biokémiai eltérés endokrin megbetegedésre: Addison-kórra, hipofíziselégtelenségre. Májcirrhosis és alkoholfogyasztás együtt lehet okozója a spontán hipoglikémiáknak. Felmerülhet-e malnutrícióhoz, cachexiához, anorexia nervosához társuló hipoglikémia, vagy átesett-e a páciens gyomor-bypass műtéten.

Hiperinzulinémia nélküli hipoglikémiák létrejöhetnek bizonyos endokrin betegségek (pl. Addison-kór) következtében, azonban sokkal gyakrabban extrapankreatikus tumorok állnak a tünetek hátterében – a vércukorcsökkentő hatásért az extrapankreatikus tumor által szecernált növekedési faktor (IGF-2) a felelős. A differenciáldiagnózisnál autoimmun okok, mint például a szisztémás lupus erythematosus, inzulin autoimmun szindróma és a jellemzően nem felnőttkori megjelenésű kongetinális enzimdefektusok is kizárandók (2. táblázat).

Hiperinzulinémiás hipoglikémia hátterében ki kell zárni a iatrogén inzulinhasználatot, amit az éhomi inzulin és C-peptid együttes vizsgálatával tudunk megtenni. Szándékosan előidézett hipoglikémia esetében a magas éhomi inzulinszint mellett alacsony marad a C-peptid-szint. Hiperinzulinémiát okozhat az inzulinóma és a nezüdioblasztózis is. A nezüdioblasztózis diffúz vagy fókális reaktív béta-sejt-hiperplázia. A nezüdioblasztózis megjelenése nagyon ritka felnőttkorban, becsült incidenciája 0,5–0,7% az endogén hiperinzulinémiás felnőttek között. 1975-ben diagnosztizálták az első felnőtt esetet.

I INZULINÓMA

A PNET-ek közül az inzulinóma fordul elő a leggyakrabban, ami a béta-sejtekből alakul ki. Az incidenciája 1–3 eset/millió fő/év.⁵ A sporadikus előfordulását endokrin daganat a 4. és 5. életévtizedben, a nőknél valamivel gyakrabban fordul elő, a daganatok általában szoliterek. Az inzulinómák 90%-a jóindulatú, 90%-a szoliter, 90%-ban a hasnyálmirigyen belül helyezkednek el, 90%-uk 2 cm-nél kisebb átmérőjű. Egyes irodalmi adatokban 5% alatti a rosszindulatú megjelenése. Az extrapankreatikusan elhelyezkedő inzulinómák előfordulásának incidenciája <2%. A hasnyálmirigyen kívül elhelyezkedő

inzulinómák leggyakrabban a patkóbél falában találhatók. Ha multiplex endokrin neoplázia szindróma rész-jelenségeként jelenik meg a PNET, akkor többnyire multiplex lokalizációjú, jellemzően gyermekkorban, illetve korai felnőttkorban jelenik meg mindkét nemnél azonos arányban.² Az irodalomban elsőként közölt inzulinómás eset a Mayo Klinikáról 1927-ből származik.

Az inzulinóma tünetei

Az inzulintermelő daganatoknak, az autonóm, szabályozatlan inzulintermelésük miatt, a következménye a hipoglikémia, mely vegetatív és neuroglükopéniás tünetekben nyilvánul meg általában. A hipoglikémia vegetatív tünetei adrenerg és kolinerg tünetek: izzadás, hőhullámok, tremor, palpitáció, éhségérzet. A neuroglükopéniás tünetek igen változatosak: zavartság, személyiségváltozás, látászavar, kettős látás, súlyosabb esetben stroke-szerű tünetek, görcsök és kóma. Mivel az inzulinóma tünetei nem specifikusak, komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet.

Az inzulinóma diagnosztizálása

A diagnózis nehézségeit okozhatja, hogy a vér-agy gáton át történő glükózszállítás fokozódása enyhítheti a kritikusan alacsony vércukorszint idegrendszeri következményeit, így nem észlelik a hipoglikémia neuroglükopéniás tüneteit. Más alkalommal kardiális, központi idegrendszeri vagy pszichés hátterűnek valószínűsítik a tüneteket.

A diagnózis felvetésében segíthet a Whipple-triász, jellegzetes biokémiai eltérések: alacsony éhomi vércukorszint és magas éhomi inzulinszint. A diagnosztikus Whipple-triád jellegzetes inzulinómára: éhezéssel provokálható hipoglikémia, 50 mg/dl alatti vércukorszint a tünetek megjelenésekor és glükóz adását követően a fenti tünetek csökkennek. A 72 órás éhezési teszt nagy specifitású és szenzitivitású, az inzulinóma diagnosztikában gold standardnak tekinthető.⁵ A kromogranin A szint neuroendokrin tumorokra jellemző emelkedése a PNET-esetek 70%-ában látható. Fals pozitív eredményt adhat Parkinson-kórban, vesebetegségben, terhességben, idült atrófiás gasztritiszben, kezeletlen magas

vérnyomásban illetve protonpumpa-gátló gyógyszer szedésénél.⁶

Az inzulinóma lokalizálása

Ha inzulinóma gyanúja merül föl, lokalizálni kell a daganatot, ami sokszor igazi kihívás. A neminvazív képalkotó eljárások közül hazai viszonylatban a hasi ultrahang az első eljárás, ami kis daganatok esetében pontatlan, szenzitivitása 20–75%-os PNET esetében. A nemzetközi ajánlások, jelentős szenzitivitása miatt, a mágneses rezonancia vizsgálatot (MRI) javasolják az első képalkotó módszernek, illetve negatív vagy nem egyértelmű komputertomográfia (CT) után.

Minimálisan invazív képalkotó eljárások közül az endoszkópos ultrahang a kis tumoroknál különösen hasznos, szenzitivitása 77–94%, specificitása 90% feletti. A pankréásfarokban elhelyezkedő tumoroknál azonban 38%-ra csökken a szenzitivitása.

A szomatosztatinreceptor-szcintigráfia szenzitivitása 95% feletti, főleg metasztatikus folyamat esetén a szomatosztatin-receptorokkal bíró daganatok esetében.⁷ A jól differenciált tumorok (grade 1 és 2) esetében a szomatosztatinreceptor-szcintigráfia (SRS) 80%-os szenzitivitású, azonban a nem metasztatizáló, 1 cm-nél kisebb átmérőjű daganatoknál kisebb szenzitivitással bír.⁸

Amennyiben még a fentebb említett képalkotó eljárásokkal is bizonytalan vagy sikertelen az inzulinóma lokalizálása, a minimálisan invazív szelektív artériás vagy vénás kalciumstimulációs teszt választható. A páciens hormonelválasztást serkentő szert kap, majd meghatározzák a hormon koncentrációját. Találati biztonsága 90%, szenzitivitása 77–94%.⁸

Az inzulinóma kezelési lehetőségei

A gyógyulást egyértelműen a sebészeti megoldás jelenti az inzulinómás betegek számára. Ha a PNET felszínesen helyezkedik el a pankréász fejében vagy testében, videolaparoszkópiás enukleáció jelenthet megoldást. Mélyebben elhelyezkedő vagy 4 cm átmérőnél nagyobb tumornál vagy a pankréász kivezetőcsatornáját involváló daganatok esetében kiterjesztett műtét választandó: a pankréász fejében lévő tumornál

duodenopankreatómia, míg a pankréász farki részénél lévő tumornál disztális pankreatómia indikált.⁹ A műtét 98–100%-os definitív gyógyulást jelent.

Inoperabilitás esetén szóba jövő kezelési lehetőségek: Amennyiben a tumor nem reszekálható, vagy már áttétet adott, vagy egyéb társbetegségek miatt kontraindikált a műtét, a következő konzervatív kezelési lehetőségek jönnek szóba: oktreotid, diazoxid, peptidreceptor-radioterápia, kemoterápiás szerek: sztreptozotocin, doxorubicin/5-fluorouracil, mTOR-gátló, tirozin-kináz-gátló. A hipoglikémia tüneteinek elkerülésére többszöri étkezés, lassan felszívódó szénhidrátot tartalmazó étrend javasolt.

Az inzulinóma kezelésében a diazoxid vezető helyet foglalt el az 1950-es évekig. A diazoxid az inzulinómasejtek ATP-érzékeny káliumszarnáira hat, és az esetek körülbelül 50%-ában hatásos.¹⁰

Az 1990-es évektől a hangsúly a szomatosztatin-analóg oktreotidra helyeződött. Oktreotid-injekcióval a hipoglikémia tünetei megelőzhetőek. Idős pácienseknél napi adagolású szubkután oktreotid-injekcióval az inzulinóma „kezelhető”. Kishikawa és munkatársai egy 76 éves nőbeteg 1 éven át és egy 85 éves nőbeteg 3 éven át kezelt oktreotiddal hipoglikémiamentesen.¹¹

Progresszív, előrehaladott stádiumú funkcionális PNET esetében az mTOR-gátló everolimus és a tirozin-kináz-gátló szunitinib adásával kapcsolatosan vannak irodalmi adatok.

A legújabb konzervatív terápiás lehetőséget jelenti a peptidreceptor-radioterápia, mellyel az áttétet adó, szomatosztatin-receptort expresszáló tumor növekedése megállítható. A betegek 3–4%-ában mielotoxikus lehet.⁴

Az európai gyógyszerhatóság (EMA) 2017-ben elfogadta a lutécium-177 alkalmazását felnőttek neuroendokrin tumorainak kezelésére. Hazánkban 2022 májusában egy 80 éves, neuroendokrin tumorban szenvedő férfi kaphatott először infúziós izotópkezelést, lutécium-177-oxodotreotidot a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján.

A neuroendokrin daganatok leggyakrabban a nyirokcsomókba, májba, csontba, tüdőbe adnak áttéteket. Májáttétek kezelésére a minimális invazivitással járó ablációs eljárások ajánlottak: transzarteriális embolizáció (TAE), transzarteriális kemoembolizáció (TACE), rádiófrekvenciás abláció (RFA).¹²

ÖSSZEFOGLALÁS

A hipoglikémia gyakori differenciáldiagnosztikai probléma a gyakorló orvos számára. A gyakran visszatérő – látszólag indokolatlanul jelentkező – hipoglikémia esetén a részletes anamnéziszfelvétel helyes irányba terelheti a klinikus gyanúját. A művi, illetve iatrogén hátteret elsőként kizárva célszerű differenciálni, hogy hiperinzulinémiával jár-e, vagy sem a hipoglikémia, amit laboratóriumi paraméterekkel igazolhatunk

(éhomi vércukor, éhomi inzulinszint, szükség esetén C-peptid). Az esetek nagyobb részében a hipoglikémia nem jár hiperinzulinémiával, ekkor különböző krónikus betegségek fennállását kell számba venni. Hiperinzulinémiával járó hipoglikémia esetén neminvaszív képalkotó eljárásokkal, majd ezek bizonytalansága esetén a kis invazivitással járó képalkotókkal próbáljuk lokalizálni az inzulintermelő neopláziát. Az időben diagnosztizált inzulinómás beteg a daganat műtéti eltávolításával gyógyítható.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

mTOR: mammalian target of rapamycin; **NET**: neuroendokrin tumor; **PNET**: pankreatikus NET; **SRS**: szomatostatinreceptor-szcintigráfia

IRODALOMJEGYZÉK

1. Panzuto F, Merola E, Pavel ME, et al.: Stage IV gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms: a risk score to predict clinical outcome. *Oncologist* 2017; 22(4): 409-415. doi:10.1634/theoncologist.2016-0351
2. Tulassay Zs: A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, et al. (szerk.): Az endokrin anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Medicina, Budapest, 2017. pp. 443-446.
3. Burns WR, Edil BH: Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 24-34. doi:10.1007/s11864-011-0172-2
4. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al.: Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(7): 844-860. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304
5. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al.: ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): 98-119. doi:10.1159/000335591
6. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al.: Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2012; 256: 509-517. doi:10.1097/SLA.0b013e318265f08d
7. Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium: A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatainak diagnosztikája és kezelése. In: Tulassay Zs (szerk.): Gasztroenterológiai útmutató, 2008. Klinikai irányelvek kézikönyve. Medition, Budapest, 2008; pp. 255-261
8. Surjan RC, Basseres T, Makdissi FF, et al.: Laparoscopic uncinectomy: a more conservative approach to the uncinate process of the pancreas. *Arq Bras Cir Dig* 2017; 30(2): 147-149. doi:10.1590/0102-6720201700020015
9. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al.: Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35): 5377-5384. doi:10.3748/wjg.14.5377
10. Ito T, Jensen RT: Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(6): 685-693. doi:10.1080/14656566.2020.1845651
11. Kishikawa H, Okada Y, Hirose A, et al.: Successful treatment of insulinoma by a single daily dose of octreotide in two elderly female patients. *Endocr J* 2006; 53: 79-85. doi:10.1507/endocrj.53.79
12. Öberg K: Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg* 2018; 7(1): 20-27. doi:10.21037/gs.2017.10.08