



Insulinoma — diagnostyka i leczenie

Insulinoma — diagnosis and treatment

Bogdan Marek^{1,2}, Dariusz Kajdaniuk^{1,2}, Beata Kos-Kudła³, Wanda Foltyn³, Halina Borgiel-Marek⁴, Violetta Matyja³, Dorota Pakuła²

¹Zakład Patofizjologii i ³Klinika Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

²II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

⁴II Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

Streszczenie

Insulinoma to najczęściej rozpoznawany hormonalnie czynny guz trzustki. Około 10% z nich występuje w postaci mnogiej, u około 10% chorych ma charakter złośliwy, a u 5–10% chorych jest składową zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia type 1*). Jest najczęstszą przyczyną hipoglikemii będącej następstwem endogennej hiperinsulinemii. Celem niniejszej pracy jest zapoznanie Czytelnika z aktualnymi danymi na temat występowania, diagnostyki i leczenia wyżej wymienionego guza neuroendokrynnego.

(*Endokryinol Pol* 2007; (58) 1: 58–62)

Słowa kluczowe: *insulinoma, guzy trzustki, MEN1*

Abstract

Insulinomas are the most common functioning endocrine tumors of pancreas. Approximately 10% are multiple, less than 10% can be malignant and 5–10% associated with the MEN-1 syndrome. Insulinomas are the most common cause of hypoglycemia resulting from endogenous hyperinsulinism. The aim of this lecture is to present the up-to-date information concerning the prevalence, diagnosis and treatment of insulinoma.

(*Pol J Endocrinol* 2007; (58) 1: 58–62)

Key words: *insulinoma, tumors of pancreas, MEN1*

Guzy neuroendokrynnego układu pokarmowego (NET, *neuroendocrine tumors*) występują rzadko, często jednak sprawiają trudności diagnostyczno-terapeutyczne. Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic tumors*) to około 70% wszystkich guzów neuroendokrynnych oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [1]. Guzy neuroendokrynnego mogą być hormonalnie czynne lub nieczynne. Spośród wszystkich guzów neuroendokrynnych trzustki hormo-

nalnie nieczynne stanowią około 50%. Pozostałe to *insulinoma* — około 25%, *gastrinoma* — około 15% oraz *VIPoma*, *glucagonoma* i *somatostatinoma* — 10% [2]. Objawy kliniczne NET trzustki zależą od produkowanych przez nie substancji, natomiast *insulinoma* wiąże się z nieprawidłowo wysokim stężeniem insuliny we krwi. Historia poznania tego guza sięga 1927 roku, kiedy Wilder po raz pierwszy stwierdził związek między objawami hiperinsulinemii a obecnością guza trzustki. Wcześniej ogromną większość chorych z objawami *insulinoma* leczono z powodu padaczki lub zaburzeń psychotycznych. *Insulinoma* to najczęstszy, hormonalnie czynny guz neuroendokrynnego trzustki. Wywodzi się z komórek β wysp trzustkowych wydzielających w nadmiarze insulinę, peptyd C, znacznie rzadziej — proinsulinę. Guz ten jest najczęstszą przyczyną hipoglikemii spowodowanej endogennym hiperinsulinizmem.

□ Dr hab. med. Bogdan Marek
Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii,
Zabrze
Śląska Akademia Medyczna, Katowice
Pl. Traugutta 2, 41–800 Zabrze
tel./faks: 032 278 61 26
e-mail: patofizjozab@slam.katowice.pl

Możliwa jest również ekstopowa lokalizacja *insulinoma* (< 1% przypadków) — w żołądku, dwunastnicy, uchyłku Meckela, drogach żółciowych, w sieci większej, w płucach. *Insulinoma*, poza insuliną, może także wydzielać: gastrynę, hormon kortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), glukagon, ludzką gonadotropinę kosmówkową (HCG, *human chorionic gonadotropin*), somatostatynę [3, 4].

Występowanie

1–4 przypadków/1 milion mieszkańców/rok

Kobiety:Mężczyźni — 3:2

Średni wiek rozpoznania *insulinoma* (z wyjątkiem zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej [MEN 1, *multiple endocrine neoplasia type 1*]) — około 50. rok życia.

W przeciwieństwie do pozostałych NET trzustki 90% *insulinoma* to guzy histologicznie łagodne. Jedynie 10% to guzy złośliwe, z możliwością przerzutowania do narządów odległych.

U około 10% chorych mogą występować guzy mnogie (szczególnie u chorych z MEN 1).

Wśród chorych z mnogimi *insulinoma* chorzy z MEN 1 stanowią około 50%. *Insulinoma* stanowi składową MEN 1 u 5% chorych [5, 6].

Wywiad

U większości chorych nie stwierdza się objawów wynikających z miejscowego wzrostu guza. Najczęstsze objawy to: okresowe zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, kołatanie serca, znaczne osłabienie, nadmierna potliwość, napadowe uczucie głodu. Znacznie rzadziej występują splątanie, zmiany w zachowaniu, zaburzenia świadomości i pamięci. U około 12% chorych występuje utrata przytomności z napadem drgawek typu *grand mal*. Masa ciała zwiększa się u około 20–40% chorych.

Hipoglikemia najczęściej pojawia się wiele godzin po posiłku, w najcięższych przypadkach może się pojawić w krótkim czasie po posiłku (do 2 h).

Objawy mogą być sprowokowane lub nasilone przez ćwiczenia fizyczne, spożycie alkoholu, dietę niskokaloryczną, stosowanie pochodnych sulfonilomocznika [7–10].

Rozpoznanie

Badania biochemiczno-czynnościowe

Kluczem diagnostycznym dla rozpoznania *insulinoma* jest stwierdzenie obecności hipoglikemii z jednoczesnym utrzymywaniem się nieproporcjonalnie wysokiego stężenia insuliny we krwi.

Najpewniejszym testem rozpoznawczym jest test głodowy polegający na oznaczaniu stężenia glukozy, insuliny i peptydu C u chorego pozostającego na czczo najczęściej przez 48 godzin. Próbę można przedłużyć i zakończyć ją po 72 godzinach całkowitego głodzenia lub po wystąpieniu objawów hipoglikemii.

Typowe biochemiczne cechy *insulinoma* to:

- zmniejszenie glikemii < 40 mg/dl;
- jednoczesne utrzymywanie się insulinemii > 6 μ j/ml;
- iloraz stężeń insulina/glukoza [μ j/ml/mg/dl] > 0,3;
- zwiększenie stężenia peptydu C we krwi > 2,5 ng/ml;

Uwaga: u osób z jatrogenną hipoglikemią spowodowaną wstrzyknięciem insuliny stwierdza się duże stężenia insuliny i małe stężenia peptydu C.

- stężenie proinsuliny we krwi > 25% stężenia immunoreaktywnej insuliny;

- brak pochodnych sulfonilomocznika we krwi.

Jeżeli przedłużona do 72 godzin próba głodowa nie powoduje objawów, w celu wykluczenia rozpoznania można wykonać test hamowania peptydu C — oznaczenie stężenia peptydu C przed podaniem *i.v.* insuliny w dawce 0,1 j/kg/h, podczas jej podawania i po jej podaniu.

U chorych z *insulinoma* nie dochodzi do zahamowania wydzielania peptydu C i ponownego zwiększenia jego stężenia po zakończeniu wlewu.

Testy stymulacyjne z podaniem *i.v.* tolbutamidu, glukagonu lub preparatu wapniowego ze względu na duże ryzyko wywołania przedłużonej hipoglikemii nie są obecnie polecane.

W niektórych ośrodkach chirurgicznych w przypadkach trudności ze śródoperacyjną lokalizacją guza przeprowadza się test diagnostyczny z użyciem glukonianu wapnia wstrzykniętego do tętnicy żołądkowo-dwunastniczej, śledzionowej i kręzkowej górnej, z pobraniem próbek krwi z żył wątrobowych w celu oznaczenia stężenia insuliny.

Uwaga: Wapń stymuluje uwalnianie insuliny z *insulinoma*, przy braku wpływu na prawidłowe komórki β trzustki. Zwiększenie stężenia insuliny we krwi żyłnej sugeruje obecność guza w obszarze unaczynienia tętnicy, do której podano preparat wapnia.

Potwierdzenie *insulinoma* na podstawie badań biochemicznych następuje u 95–99% chorych w trakcie 72-godzinnej próby głodowej [5, 8, 10–12].

Badania obrazowo-anatomiczne

Wskazaniem do wykonania badań obrazowych jest wcześniejsze uzyskanie potwierdzenia *insulinoma* w badaniach biochemicznych.

W ponad 80% przypadków *insulinoma* ma średnicę mniejszą niż 2 cm, w związku z czym istnieją duże trudności w obrazowaniu guza.

Przedoperacyjna lokalizacja guza ma miejsce u około 60% chorych.

Czułość stosowanych obecnie diagnostycznych metod obrazowych:

- USG przezbrzuszne — 30–40%;
- tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) — 20–50%;
- rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) — 40–50%;
- selektywna arteriografia — 40–50%;
- scyntygrafia receptora somatostatyny — 20–60%;
- USG endoskopowe (EUS, *endoscopy ultrasonography*) — 70–90%;
- USG śródoperacyjne — $\geq 90\%$.

Ostatnio pojawiły się również doniesienia o przydatności pozytonowej tomografii emisyjnej w lokalizacji neuroendokrynnych guzów trzustki, w tym *insulinoma*, w przypadkach gdy zawiodą inne metody obrazowe [2, 5, 8, 9, 12, 13].

Leczenie operacyjne

Leczeniem z wyboru *insulinoma* jest leczenie operacyjne. Usunięcie guza powoduje całkowite wyleczenie u co najmniej 90% chorych.

Zakres zabiegu zależy od wielkości guza i jego lokalizacji:

- wyluszczenie guza metodą laparoskopową lub klasyczną;
- dystalna pankreatektomia;
- pankreatoduodenektomia;
- totalna pankreatektomia.

W przypadku obecności przerzutów odległych lub guzów mnogich leczenie operacyjne na ogół jest poprzedzone zastosowaniem innych metod leczniczych, na przykład chemioterapii.

Należy dążyć do usunięcia zlokalizowanego guza oraz, jeżeli to możliwe, do klinowej resekcji przerzutów w wątrobie.

W przypadku braku śródoperacyjnej lokalizacji guza u chorych, u których przedoperacyjne leczenie zachowawcze, na przykład diazoksydem, nie przyniosło pozytywnego efektu, wykonuje się ślepą pankreatektomię dystalną (ok. 25-procentowe powodzenie tego typu leczenia).

W ostatnich latach poleca się śródzabiegowe oznaczanie stężenia insuliny we krwi w celu udowodnienia całkowitego, skutecznego usunięcia masy guza. Jest to szczególnie ważne u chorych z MEN 1, u których często występują liczne *insulinoma*. Umożliwia to również stosowanie szczególnej techniki, w przypadku braku śródoperacyjnej lokalizacji guza — *serial sectioning* — stopniowanej resekcji trzustki.

Przedoperacyjna próba stosowania diazoksydu wskazuje na skuteczność tego typu leczenia. U około 10% chorych lek ten jest nieskuteczny. Informacja ta

pomaga w podjęciu śródoperacyjnych decyzji w przypadku braku lokalizacji guza. Z kolei podanie diazoksydu w dniu zabiegu u chorych z pozytywną reakcją na leczenie obniża zapotrzebowanie na glukozę oraz zmniejsza ryzyko hipoglikemii śródzabiegowej.

Po operacyjnym usunięciu *insulinoma* w ciągu 48–72 godzin może się utrzymywać hiperglikemia ze względu na zmniejszoną wrażliwość receptorów insulinowych oraz zahamowanie czynności prawidłowych komórek β trzustki. W przypadku glikemii powyżej 300 mg/dl (16,7 mmol/l) niezbędne jest podawanie s.c. niewielkich dawek insuliny krótkodziałającej. U chorych, u których wykonano rozległą resekcję trzustki, prawdopodobieństwo pojawienia się cukrzycy i stosowanie następczej przewlekłej insulinoterapii jest duże.

U chorych, którym nie udało się usunąć przerzutów do wątroby, u których chemioterapia jest nieskuteczna, należy rozważyć embolizację tętnicy wątrobowej i chemioterapię dotętniczą.

Embolizacja indukująca czasowe niedotlenienie może być powtarzana. W chemoembolizacji stosuje się 5-fluorouracyl, doksorubicynę oraz mitomycynę C. Powikłaniem tego typu leczenia może być zespół poembolizacyjny (np. martwica pęcherzyka żółciowego, zespół wątrobowo-nerkowy, zapalenie trzustki, ropień wątroby) [2, 8, 9, 12, 14–22].

Leczenie zachowawcze

W leczeniu zachowawczym *insulinoma* stosuje się diazoksyd, który przyjmowany doustnie działa hiperglikemicznie, hamując wydzielanie insuliny. Natomiast lek ten stosowany dożylnie obniża ciśnienie tętnicze, działając spazmolitycznie na mięśnie gładkie naczyń. Zalecana dawka doustna to 3–8 mg/kg mc./dobę.

Do działań niepożądanych leku należą: nudności, wymioty, brak łaknienia, odczyny alergiczne, częstoskurcz, niedociśnienie, hiperurykemia, hiperkaliemia, małopłytkowość i neutropenia.

Uwaga: potęguje działanie środków przeciwwątrobowych pochodnych kumaryny.

Podczas leczenia należy monitorować stężenie glukozy we krwi i moczu, kwasu moczowego, morfologię krwi i elektrolity.

Łącznie z diazoksydem często stosuje się **hydrochlorotiazyd** przeciwdziałający obrzękom i hiperkaliemii, które mogą wystąpić po podaniu diazoksydu, a jednocześnie nasila on jego hiperglikemiczne działanie. Zalecana dawka to 25–50 mg/dobę, a do działań niepożądanych leku należą: hipotonia ortostatyczna, hiponatremia, hipokaliemia, hiperglikemia, hiperurykemia.

Analogi somatostatyny hamują między innymi wydzielanie hormonów przewodu pokarmowego — glukagonu, sekretyny, gastryny, naczynioaktywnego

peptydu jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), jak również insuliny, głównie poprzez powinowactwo do receptorów somatostatynowych (SSR, *somatostatin receptor*) SSR-2 i SSR-5. Somatostatyna działa poprzez zahamowanie cykazy adenylowej i napływu jonów wapnia do komórki, wykazuje działanie antyproliferacyjne, indukuje apoptozę oraz wzmacnia działanie cytostatyków.

Skuteczność analogów somatostatyny w ograniczaniu hipoglikemii jest zróżnicowana indywidualnie (ok. 50%). U niektórych chorych obserwowano nasilenie hipoglikemii (ze względu na hamowanie hormonów antagonistycznych, takich jak glukagon, hormon wzrostu [GH, *growth hormone*]). Potwierdzono skuteczność analogów somatostatyny w leczeniu złośliwych *insulinoma*. Lek należy podawać w dawce 200–300 µg/dobę s.c. przez pierwsze 2 tygodnie, następnie w przypadku pozytywnego efektu — 10–30 mg postaci leku o przedłużonym działaniu/miesiąc.

Do działań niepożądanych zalicza się: nudności, bóle brzucha, biegunkę, kamicę żółciową, hiperglikemię [1, 23–29].

Chemioterapia

Wskazaniem do chemioterapii jest rozpoznanie *insulinoma* z cechami złośliwości, z obecnością odległych przerzutów, w przypadkach zwiększenia masy guza o 25% w ciągu 12 miesięcy (przy braku możliwości stosowania innych metod leczenia). Polichemioterapia przynosi lepsze efekty lecznicze niż monoterapia. Najczęściej stosuje się streptozotocynę w połączeniu z dokсорubicyną lub 5-fluorouracylem. Całkowite wyleczenie po zastosowaniu streptozotocyny obserwuje się u około 20% chorych. Średnia przeżycia u pozostałych chorych wynosi około 16 miesięcy. Całkowite wyleczenie po zastosowaniu streptozotocyny z 5-fluorouracylem obserwowano u 33% chorych, natomiast średnia przeżycia u pozostałych chorych to 26 miesięcy [4, 30, 31].

Terapia radioizotopowa

Leczenie radioizotopowe analogami somatostatyny znakowanymi najczęściej itrem lub lutetem jest obiecującą formą terapii, będącą obecnie przedmiotem intensywnej badań klinicznych. Taka terapia jest wskazana u chorych z zaawansowanymi, złośliwymi guzami neuroendokrynnymi, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub zostali poddani nieradykalnemu leczeniu chirurgicznemu. Podstawowym kryterium kwalifikującym chorego do tego typu leczenia jest wykazanie silnej ekspresji receptora dla somatostatyny w scyntygrafii receptorowej we wszystkich nowych ogniskach nowotworu. Dotychczasowe doświadczenia,

w tym wiodących ośrodków w naszym kraju, wskazują na przydatność tej metody terapeutycznej na uzyskiwanie u niektórych chorych regresji przerzutów [32–37].

Podsumowując, należy stwierdzić, że rozpoznanie *insulinoma* zazwyczaj nie sprawia trudności, niekiedy jednak zdarzają się problematyczne sytuacje kliniczne. W diagnostyce różnicowej nie należy zapominać o innych powodach hipoglikemii współistniejącej z nieadekwatnym stężeniem insuliny we krwi (hipoglikemia poinulinowa, po podaniu pochodnych sulfonilomocznika, hipoglikemia autoimmunologiczna (NIPHS, *noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome*) [38, 39].

Diagnostyka i leczenie guzów typu *insulinoma* powinny mieć miejsce w wyspecjalizowanych ośrodkach, przy współpracy wielu konsultantów: endokrynologa, chirurga, gastroenterologa, onkologa, radiologa, specjalisty medycyny nuklearnej oraz histopatologa. Prawidłowe postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne powoduje całkowite wyleczenie u około 90–95% chorych.

Piśmiennictwo

1. Perri P, Cavaliere F, Botki C i wsp. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). Udine Centro UD 2004; 65–96.
2. Plockinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Neuroendocrinology 2004; 80 (6): 394–424
3. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. N Engl J Med 1999; 341 (10): 757–758.
4. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. Ann Oncol 1999; 10 (supl. 4): 170–176.
5. Kaplan EL, Lee CH. Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. Surg Clin North Am 1979; 59 (1): 119–129.
6. Krassowski J. Trudności w rozpoznawaniu i leczeniu MEN 1. Endokr Pol 2005; 3 (56): 303–307.
7. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med 1999; 106 (3): 307–310.
8. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005; 54: 1–16.
9. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours. Ann Oncol 1996; 7: 453–463.
10. Krassowski J. Endokrynnie guzy trzustki. Post Nauk Med 1999; 12: 88–95.
11. Grant CS. Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma. Baillieres Clin Gastroenterol 1996; 10: 645–671.
12. Kos-Kudła B, Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Endokr Pol 2006; 2 (57): 174–186.
13. Kauhane S, Seppanen M, Minn H i wsp. 18F-DOPA positron emission tomography (PET) as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adults patients. J Clin Endocrinol Metab 2007 (w druku).
14. Pasięka JL, McLeod MK, Thompson NW, Burney RE. Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization. Arch Surg 1992; 127 (4): 442–447.
15. Falconi M, Bettini R, Scarpa A i wsp. Surgical strategy in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001; 12 (supl. 2): 101–103.

16. Ahlman H, Wangberg B, Jansson S i wsp. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 59–68.
17. Lo CY, Lam KY, Fan ST. Surgical strategy for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg* 1998; 175 (4): 305–307.
18. Ruzniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 79–83.
19. Carneiro DM, Levi JU, Irvin GL. Rapid insulin assay for intraoperative confirmation of complete resection of insulinomas. *Surgery* 2002; 132 (6): 937–942.
20. Proye C, Pattou F, Carnaille B i wsp. Intraoperative insulin measurement during surgical management of insulinomas. *World J Surg* 1998; 22 (12): 1218–1224.
21. Amikura K, Nakamura R, Arai K, Kobari M, Matsuno S. Role of intraoperative insulin monitoring in surgical management of insulinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11 (4): 193–199.
22. Vazquez QE. The surgical management of insulinoma. *Bol Asoc Med PR* 2004; 96 (1): 33–38.
23. Krassowski J. Analogi somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. *Endokr Pol* 2003; 3 (54): 327–332.
24. Oberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001; 47 (supl. 2): 40–53.
25. Eriksson B, Oberg K. Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumours: future outlook. *Ann Oncol* 1999; 10 (supl. 2): 31–38.
26. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E i wsp. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1014–1019.
27. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 84–91.
28. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnson ID, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10 (4): 586–592.
29. Gill GV, Rauf O, McFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997; 73: 640–641.
30. Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 73–78.
31. Arnold R, Rinke A, Schmidt CH, Hofbauer L. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19 (4): 649–656.
32. Hubalewska-Dydejczyk A, Szybiński P, Mikołajczak R i wsp. Ocena przydatności nowego analogu somatostatyny — octreotydu znakowanego ^{99m}Tc w stworzeniu optymalnego modelu diagnostyki przed- i śródoperacyjnej oraz terapii guzów neuroendokrynych trzustki. *Endokr Pol* 2006; 5: 578–579.
33. Jarzab B. Wskazania do leczenia znakowanymi analogami somatostatyny. *Endokr Pol* 2006; 5: 591–592.
34. Slooter GD, Mearadji A, Breeman WA i wsp. Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2001; 88: 31–40.
35. Pasięka JL, McEwan AJ, Rorstad O. The palliative role of 131I-MIBG and 111In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 2004; 136 (6): 1218–1226.
36. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R i wsp. Pre-clinical and clinical experiences with novel somatostatin ligands: advantages, disadvantages and new prospects. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (supl. 11): 36–42.
37. Biliotti G, Martini F, Vaggelli L i wsp. Multiple effects of somatostatin analogs verified in three cases of metastasized neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Tumori* 2006; 92 (2): 170–174.
38. Krassowski J. Insulinoma: najczęstsze błędy diagnostyczne. *Endokr Pol* 2003; 5 (54): 700–701.
39. Won JG, Steng HS, Yang AH i wsp. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (5): 566–578.