

Gastrinom a jeho možné komplikace

Anna Jesenková^{1,8}, Lukáš Sákra^{1,6}, Josef Kubát², Jan Stejskal^{3,4}, Mária Hácová^{5,6}, Irena Vyhnánková⁷

¹Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

²Interní klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

³Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s. r. o., Pardubice

⁴Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

⁵Oddělení patologie, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

⁶Fakulta zdravotnických studií Pardubice, Univerzita Pardubice

⁷Oddělení nukleární medicíny, Chrudimská nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

⁸Lékařská fakulta Univerzita Karlova v Hradci Králové

Gastrinom patří do skupiny tzv. neuroendokrinních tumorů (NET), které se vyznačují sekrecí hormonálně aktivních látek. Klinický obraz je určen především biologickým účinkem daného působku a je vcelku charakteristický. Přesto je diagnostika často velmi svízelná a definitivní diagnóza je nezřídka stanovena až za mnoho měsíců či let. Článek uvádí kazuistiku pacientky s tímto nádorem s důrazem na klíčové momenty v diagnostice tohoto onemocnění a možná úskalí plynoucí z konvenčních terapeutických postupů.

Klíčová slova: gastrinom, vředová choroba gastroduodena, Zollinger-Ellisonův syndrom, inhibitory protonové pumpy (PPI), analoga somatostatinu, octreoscan.

Gastrinoma and its possible complications

Gastrinoma belongs to the group of neuroendocrine tumors (NET), which are characterised by secretion of hormonally active substances. The clinical finding is determined especially by the biological effect of the substance and is relatively characteristic. Nevertheless, the diagnostics is often very difficult and it takes months to years to specify the correct diagnosis. The article describes a case report of a patient with this tumor with an emphasis on important moments during diagnostic determination and possible pitfalls arising from conventional therapeutic procedures.

Key words: gastrinoma, peptic ulcer disease, Zollinger-Ellison Syndrome, proton pump inhibitor, somatostatin analogs, Octreoscan.

Úvod

Gastrinom patří mezi raritní nádorová onemocnění s incidencí 0,5–3 případy na 1 000 000 obyvatel. Vychází z neuroendokrinních G-buněk produkujících gastrin. Gastrin fyziologicky stimuluje parietální buňky žaludeční sliznice k tvorbě kyseliny chlorovodíkové (HCl), jejíž hypersekrece vede k obrazu vředové choroby gastroduodena (VCHGD). Gastrin rovněž stimuluje produkci a růst tzv. ECL buněk (enterochromaffin-like), které stimulují sekreci HCl nepřímo přes produkci histaminu. Snížené pH

také inaktivuje pankreatické enzymy, což vede ke steatoree a tedy k sekundárním průjmům. Tento klinický obraz je shrnován pod pojmem Zollinger-Ellisonův syndrom (ZES) (1, 2). ZES je příčinou méně než jednoho procenta VCHGD, naopak ulcerózní léze se vyskytují u většiny pacientů se ZES (3).

Gastrinomy se vyskytují v anatomické lokalitě nazývané jako „gastrinoma triangle“ – nejčastěji v duodenu a v pankreatu, vzácněji v oblasti žaludku, jater, žlučových cest a lymfatických uzlin této lokality. Nádor postihuje pacienty v širokém

věkovém rozmezí 20–50 let a většinou se jedná o sporadický výskyt. Nicméně až jedna pětina případů může být asociována v rámci syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie 1. typu (MEN-1) s nádory příštítných tělísek a hypofýzy. Hyperkalcemie plynoucí z primární hyperparathyreózy u MEN-1 syndromu je dalším mechanismem stimulace hyperprodukce žaludeční kyseliny (1, 4).

Jedná se o nádory poměrně pomalu rostoucí, nicméně přibližně u poloviny pacientů jsou v době stanovení diagnózy již přítomné

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

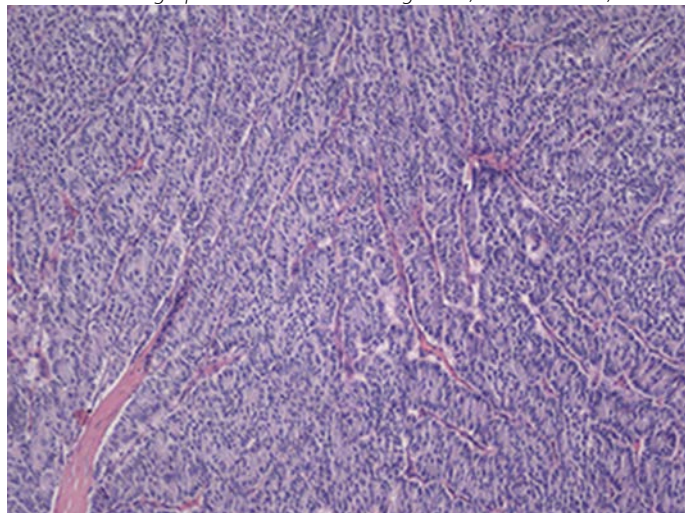
MUDr. Anna Jesenková, anna.jesenkova@nempk.cz

Chirurgická klinika – Chirurgické oddělení, Nemocnice Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. G): 184–188

Článek přijat redakcí: 25. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 10. 11. 2020

Obr. 1. Octreoscan: ložisko gastrinomu v kaudě pankreatu**Obr. 2.** Histologie primárního ložiska: NET grade 2, zvětšení 10×0,25

metastázy (5). Prognosticky jsou důležité metastázy jater, nikoli lymfatických uzlin. Jaterní metastázy se vyskytují častěji u gastrinomů lokalizovaných v pankreatu, než u gastrinomů duodena (4).

Klinický obraz tohoto onemocnění je podrobně probrán níže v textu. Z laboratorních metod lze stanovovat hladinu gastrinu ze séra a jeho normální hladina prakticky vylučuje přítomnost ZES. Stanovuje se hladina nalačno, a pokud ta není výtěžná, tak lze doplnit hladinu po stimulaci sekretinem či kalcie. Měřit se dá také produkce HCl a nízké pH žaludeční šťávy. Nespecifickým produktem NET je chromogranin A, stanovuje se jeho sérová hladina. Dalším produktem těchto tumorů je synaptofyzin, který je spolu s chromograninem A důležitým markerem imunohistochemického potvrzení NET. Z konvenčních zobrazovacích metod jsou počítačová tomografie i magnetická rezonance nedostatečně senzitivní – udává se, že zobrazí lézi větší než 3 cm, menší léze může zůstat přehlédnuta. Expresí somatostatinových receptorů na povrchu nádorových buněk se s úspěchem využívá v zobrazovacích metodách nukleární medicíny – nejznámější je tzv. Octreoscan. Jde o senzitivní metodu k detekci NET, a to především u pacientů s dobře diferencovaným nádorem (grade 1, 2), senzitivita se samozřejmě zvyšuje s velikostí nádoru, naopak obtíže mohou činit malé primární duodenální nádory (6). Pro scintigrafii somatostatinových receptorů je dalším využívaným radiofarmakem tzv. Tektrotyd, rovněž na principu SPECT/CT (7). Nicméně metodou s nejlepší detekční

a rozlišovací schopností je radiofarmakum SomaKit TOC, využívající zobrazování pomocí PET/CT (8). Pomocí v lokalizaci nádoru mohou i endoskopické metody, včetně endoskopické ultrasonografie (EUS) s možností odběru jehlové biopsie (3, 4). Sonografie je rovněž využitelná peroperačně k lokalizaci tumoru (5). Důležitým faktem ale zůstává, že přibližně čtvrtina nádorů není, i s použitím uvedených technik, předoperačně lokalizována. Poté navíc stále zůstává asi 7 % pacientů, u nichž dokonce ani operace neurčí primární nádorové ložisko (9).

Léčba sestává z kontroly klinických projevů a kontroly nádorové aktivity. Pilířem léčby je terapie inhibitory protonové pumpy (PPI), která je nezbytná a velmi efektivní. Udává se, že ke kontrole symptomů je potřeba dávek 2–3x vyšších než jsou dávky standardní (5). Nicméně jedinou kurativní metodou zůstává stále chirurgické odstranění ložiska. Přístup je jiný u sporadických versus syndromových gastrinomů – u MEN-1 syndromu se operace doporučuje až při velikosti nádoru nad 2 cm. Samozřejmě součástí operačního výkonu je systematická lymfadenektomie. Chemoterapie má velký význam v generalizovaném stadiu onemocnění a velkou naději nyní přestavuje cílená biologická léčba, konkrétně kinázové inhibitory. Analoga somatostatinu u neoperabilních pacientů kontrolují nejen klinické příznaky, ale i růst a aktivitu pokročilých diferencovaných NET (1, 2, 3).

Neuroendokrinní nádory jsou obecně pomalu progredující, u pacientů je tudíž nutná dlouhodobá dispenzarizace. Nejdůležitějším faktorem dlouhodobého přežití je přítomnost

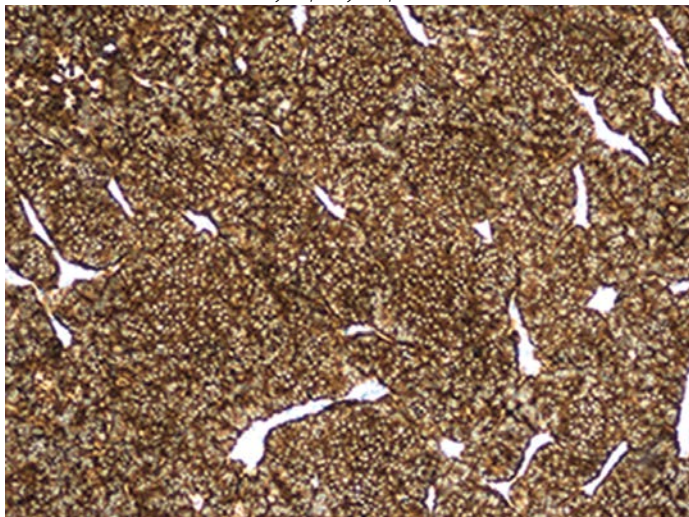
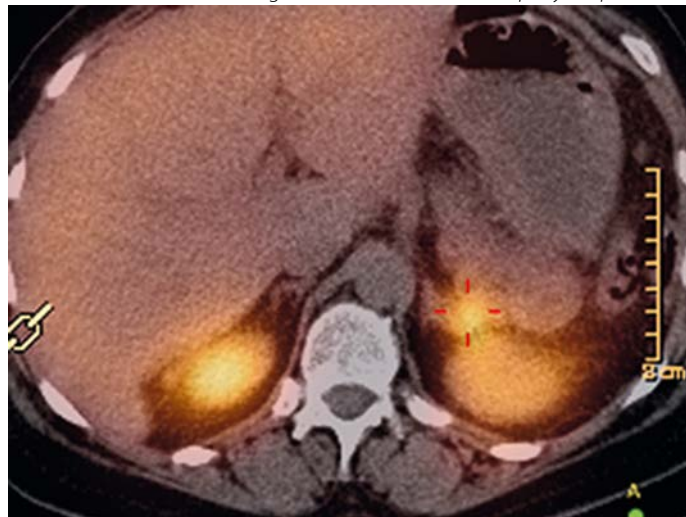
jaterních metastáz. Bez jejich přítomnosti je 10leté přežití až 96 % (3).

Kazuistika

Jedná se o 51letou pacientku, z jejíž dosavadní osobní anamnézy je zajímavá snad jen podstoupená fundoplikace v mládí, jinak doposud vážněji nestonala. Přichází pro asi půl roku trvající vodnaté průjmy, bolesti nadbřišku a trvající nauzeu. Velmi brzy je u pacientky provedena gastroskopie s nálezem těžkých erozivních změn duodena, nález je v tuto chvíli uzavírán jako dyspeptické obtíže u VCHGD. Během dalšího vyšetřování pro opakované krvácení do GIT zjištěny akutní zánětlivé změny nejen duodena, ale i většiny jejunu s plošnými erozemi, zvažován nespecifický střevní zánět či infekční etiologie.

Pacientka je tedy dále vedena jako suspektní Crohnova choroba. Opakovaně jsou gastroscopicky zobrazeny těžké erozivní až nekrotické změny dvanáctníku, nicméně kolonoskopický nález je přiměřený a autoprotílátky jsou negativní. Pacientce je nasazena antisekreční léčba ve vysokých dávkách, bohužel s neúplným klinickým efektem. Po další atace anemizace je přistoupeno k provedení kapslové enteroskopie. Enteroskopická kapse naneštěstí způsobí obstrukci tenkého střeva, a pro vzniklý ileózní stav je pacientka akutně operována. Je zresekována část postiženého jejunu, v definitivním histologickém vyšetření je vyloučen nespecifický střevní zánět a naopak je popsán obraz ischemického poškození střeva.

V dalším vyšetřování je zvažována trombofilní etiologie obtíží, která je vyloučena, stejně tak hematologické vyšetření je v normě. Mezitím

Obr. 3. Imunohistochemie: synaptofyzin pozitivní, zvětšení 20 × 0,25**Obr. 4.** Octreoscan: recidiva gastrinomu mezi ledvinou a pahýlem pankreatu

pacientka operována akutně podruhé, opět pod obrazem střešní neprůchodnosti, jejíž příčinou je tentokrát anastomotická stenóza.

Poté, asi 3 měsíce od pacientčiny první návštěvy, je poprvé pomyšleno na možnost hormonálně aktivního nádoru a je proveden Octreoscan. Ten je pozitivní, zobrazuje tumor v kaudě pankreatu velikosti asi 25 mm (obrázek 1). Při porovnání s předchozími zobrazovacími vyšetřeními není na žádném z nich toto ložisko patrné.

Doplněno je ještě endosonografické zobrazení pankreatu s aspirační cytologií, která rovněž dokazuje neuroendokrinní tumor pankreatu. Tedy třetí operace je již plánovaná – laterální pankreatektomie, a v definitivní histologii je potvrzen středně diferencovaný neuroendokrinní tumor, grade 2, synaptofyzin a chromogranin pozitivní (obrázek 2 a 3). Patolog nález hodnotí jako R0 resekci. Klinický stav pacientky se lepší,

bolesti břicha a návaly odeznívají, průjmy se upravují.

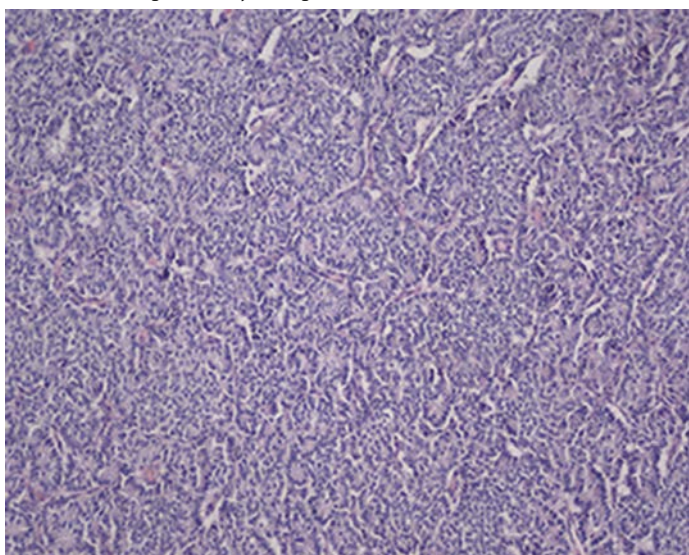
Přibližně měsíc po této elektivní operaci si pacientka začíná opět stěžovat na návrat obtíží, laboratorně je recidiva verifikována elevací chromograninu A. Objednán je kontrolní Octreoscan, nicméně než je proveden, je pacientka urgentně přijata ve velmi závažném stavu, pod obrazem septického šoku a kandidové sepse, jehož příčinou je perforace gastroenteroanastomózy vředovým procesem.

Po zvládnutí akutního stavu se u pacientky postupně navrácí obraz ZES, s průjmy, návaly a zvracením. Octreoscan zobrazuje nový fokus patologické exprese somatostatinových receptorů mezi levou ledvinou a pahýlem pankreatu (obrázek 4). Zvažuje se, zda se jedná o recidivu onemocnění v ponechané lymfatické uzlině, anebo jde o ložisko reci-

divy jako takové. Dalším postupem je tedy elektivní exstirpace tohoto ložiska. Ukáže se, že se jedná o lokoregionální recidivu nádoru, grade 1 (obrázek 5).

Po poslední operaci a krátkém bezproblémovém období je u pacientky pozorován postupně se rozvíjející klinický obraz karcinoidového syndromu. Pacientka si stěžuje na ataky průjmů doprovázené návaly horka, rudnutí v obličeji, zimnice střídající se s pocením. Diseminovaný gastrinom je potvrzen zobrazením mnohočetných metastatických ložisek v játrech (obrázek 6). Toto dění je v časovém horizontu asi dva měsíce od poslední operace.

Pacientce v generalizovaném stadiu onemocnění nasazena paliativní chemoterapie, konkrétně monoterapie karboplatinou, která ale musí být přerušena pro hepatopatii. Pro projevy karcinoidového syndromu je pravi-

Obr. 5. Histologie recidivy: NET grade 1, zvětšení 10 × 0,25**Obr. 6** MR: metastatické postižení jater

delně aplikován Sandostatin (analog somatostatinu) s velmi dobrým klinickým efektem. V dalších stadiích, v odstupu asi půl roku po průkazu generalizace do jater, je prokázána také generalizace do skeletu, t.č. bez antire-sorpční léčby.

Po celou dobu onemocnění je pacientka na terapii PPI, dávka je několikrát upravována, střídají se období, kdy pacientce stačí menší dávky, s obdobími, kdy musí být terapie naopak navyšována. Pacientka dobře reaguje na kombinaci se sukralfátem, a když ten je nucena vysadit kvůli výpadku, tak se její obtíže zhorší. I přes uvedené postupy se u pacientky objevují vlny zhoršení celkového stavu – únava, slabost, návaly horka, bolesti břicha, řídké tmavé stolice, dehydratace, anemizace, pro které je opakovaně hospitalizována.

Diskuze

Kazuistika ukazuje několik velmi nebezpečných komplikací, které mohou nemocné s gastrinomem ohrozit na životě. U pacientky se bohužel objevilo mnoho z nich. Naopak pozitivním aspektem zůstává časový faktor, protože stanovení správné diagnózy se v tomto případě podařilo poměrně rychle (3 měsíce), dle literatury to je v průměru 8 let (4).

Hlavním a nejdůležitějším bodem je zajistit na neuroendokrinní nádor vůbec pomyslet, a poté jej verifikovat dalšími objektivními vyšetřeními, která ani u klinicky rozvinutého syndromu nemusí být průkazná. U pacientky byla scintigrafická i bioptická vyšetření pozitivní. Někdy činí obtíže už samotné histologické vyšetření, které může být falešně negativní, proto při pomýšlení na NET musí tuto skutečnost znát pokaždé i patolog. V klinickém obraze je nutné upozornit na několik aspektů kazuistiky, zaprvé je to přítomnost vředového poškození v aborálních částech duodena a dále v jejunu, které je snadno zjistitelné endoskopickým vyšetřením a mělo by klinika vést k pomýšlení na gastrinom (5). Podezření na diagnózu ZES by mělo dále vzbudit i to, že po nasazení PPI se zlepší vředové léze, ale průjem nikoliv (3).

V diagnostice onemocnění mohou pomoci některé biochemické markery. Jedním z nich je gastrin, který byl i u naší pacientky vstupně zvýšen. Pokud je tohoto vyšetření zapotřebí, musíme mít na paměti diferenciální diagnostiku hypergastrinemie, která zahrnuje mimo

ZES také achlorhydrii při atrofické gastritis, gastritis způsobenou *Helicobacter pylori*, a dále může také provázet terapii PPI (5). Gastrin lze označit i imunohistochemicky, toto ale nebylo v kazuistice využito. Chromogranin A je dalším důležitým markerem ke sledování nemocných. U naší pacientky několikrát napomohl k urychlení potřebných kroků při progresi onemocnění, bohužel v pozdějších stadiích nebyly ani jeho hladiny přínosné. Jeho nevhodou totiž zůstává, že při terapii PPI může být hladina falešně negativně zvýšena. Pro získání spolehlivého výsledku by se tedy tato terapie měla před kontrolním odběrem vysadit (10). To se ale nedoporučuje vzhledem k vysokému riziku komplikací, tedy důležitější je obecně dynamika hodnot než absolutní čísla.

Analoga somatostatinu byla u pacientky nasazena pro klinické známky „karcinoidového syndromu“. Mají vliv nejen na hormonálně podmíněné symptomy – antisekretorický efekt, ale také efekt antiproliferační, jsou proto součástí léčby u pokročilých NET (11). Je zajímavé se zamyslet nad tím, co u pacientky způsobovalo obraz nazývaný jako „karcinoidový syndrom“. Ten by totiž měl být podmíněn zvýšenou produkcí serotoninu karcinoidem. Sérový serotonin nebyl u pacientky stanovován, stejně tak nebyl dokázán jeho metabolit 5-HIAA v moči nebo serotonin imunohistochemicky ani v jedné biopsii. Jak je uvedeno výše, gastrin stimuluje parietální i ECL buňky žaludeční sliznice k sekreci i k proliferaci. Účinkem na ECL buňky tedy může způsobit hyperplazii, dysplazii, a dokonce neoplazii této buněčné populace (žaludeční karcinoidy jsou nejčastějšími NET žaludku a ve většině případů jsou asociovány s hypergastrinemií, v případě asociace se ZES se pak jedná o typ 2 žaludečních karcinoidů, který se vyskytuje téměř výhradně u pacientů s MEN-1 syndromem). Mechanismem účinku somatostatinových analogů je snížení sekrece gastrinu, snížení sekrece histaminu a dokonce i snížení proliferativní aktivity buněk (2, 12). Naproti tomu musíme mít na paměti (a to obzvláště u pacientů s MEN-1 syndromem), že terapie PPI neovlivňuje hladinu gastrinu – a tudíž ani nesnižuje riziko vzniku karcinoidu (3). Tento typ žaludečních karcinoidů je navíc ve většině případů hormonálně inaktivní (13). Tudíž u pacientky, u které se objevil sporadický gastrinom a přítomnost žaludečního NET

či nádorové duplicity v jiné lokalizaci nebyla nijak prokázána, stejně tak nebyla prokázána biologická nadprodukce serotoninu, tímto nemůže toto vysvětlit její „karcinoidový syndrom“. Pravděpodobnější se zdá, že vzhledem k jejímu věku šlo o kombinaci projevů klimakteria a samotného gastrinomu, což bylo mylně nazýváno karcinoidovým syndromem. Opět jde pouze o dohad, protože pacientčin hormonální stav nebyl zkoumán.

Používaná cytostatická léčiva u gastrinomu G1, G2 jsou streptozotocin, temozolomid, 5-fluorouracil, dakarbazin (DTIC), doxorubicin, kapecitabin a jejich kombinace, z nich lze uvést např. temozolomid s capecitabinem (CAPTEM). T.č. streptozotocin je v ČR bez registrace, capecitabin a temozolomid nemají registraci pro tuto indikaci. U G3 vysoce maligních nádorů je doporučena kombinace cisplatina a etoposidu, u méně agresivních jsou vhodné režimy FOLFOX, FOLFIRI, CAPTEM (11). U diseminovaného NET lze také využít PRRT (peptide receptor radioligand therapy), která využívá cílené aplikace radionuklidu do nádoru, se šetřením zdravých tkání. Terapie prodlužuje přežití i zlepšuje kvalitu života (14).

Závěr

Gastrinom je poměrně vzácné onemocnění, jehož klinický obraz – bolesti břicha, chronické průjmy, dyspepsie, vředová choroba gastroduodena, gastroezofageální reflux, hubnutí apod. – je často opravdovým diagnostickým oříškem. Nespecifičnost těchto příznaků a vysoká účinnost konzervativní léčby inhibitory protonové pumpy často vede k poměrně dlouhému intervalu mezi prvními klinickými projevy a stanovením diagnostiky. ZES je velmi vzácnou příčinou VCHGD. Obecně na toto onemocnění bychom vždy měli myslet u pacientů s úpornými recidivujícími vředy (hlavně vícečetnými a duodenálními) a chronickými průjmy, doprovázenými bolestmi břicha.

Léčba tohoto onemocnění sestává ze dvou složek, a to kontroly klinických symptomů ZES a léčby nádorového onemocnění. Oba body jsou pro prognózu nemocných nezastupitelné.

Naše kazuistika demonstruje, že cesta k diagnóze může být značně nejistá i při klinicky velmi závažném stavu, a že nádor dokáže být velmi agresivní, a to jak svým hormonálním působením, tak i svým maligním potenciálem.

LITERATURA

1. Cingam SR, Botejue M, Hoilat GJ, et al. Gastrinoma. [Updated 2020 Aug 28]. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. [cit. 09–10–2020]. Dostupné z: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/22083/>
2. Schubert M, Rehfeld JF. Gastric peptides – gastrin and somatostatin. *Compr Physiol* 2020; 10(1): 197–228. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c180035>
3. Guarnotta V, Martini C, Davi MV, et al. The Zollinger-Ellison syndrome: is there a role for somatostatin analogues in the treatment of the gastrinoma? *Endocrine* 2018; 60(1): 15–27. [cit. 09–10–2020]. Dostupné z: doi: 10.1007/s12020-017-1420-4.
4. Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. [Updated 2020 Jun 29]. In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. [cit. 09–10–2020]. Dostupné z: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/31473/>.
5. Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119(19–20): 573–578. Dostupné z: doi: 10.1007/s00508-007-0884-2.
6. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 1998; 228(2): 228–238. Dostupné z: doi: 10.1097/00000658-199808000-00013.
7. Artiko V, Afgan A, Petrović J, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016; 19(2): 99–103. Dostupné z: doi: 10.5603/NMR.2016.0020. PMID: 27479786.
8. Manoharan P, Lamarca A, Navalkissoor S, et al. Safety, tolerability and clinical implementation of 'ready-to-use' 68gallium-DOTA0-Tyr3-octreotide (68Ga-DOTATOC) (SomaKIT TOC) for injection in patients diagnosed with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *ESMO Open*. 2020; 5(2): e000650. Dostupné z: doi: 10.1136/esmoopen-2019-000650
9. Hubbard H, Goodgame R. Evaluation of possible gastrinoma. *MedGenMed* 2007; 9(1): 31. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1924984/>.
10. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2011, Oct; 105(8): 1173–1175. Dostupné z: doi: 10.1038/bjc.2011.380
11. Vyzula R, Adámková Krákorová D, Arenberger P, et al. 27. Neuroendokrinní nádory. In: *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 25. aktualizace. Brno: KAPCZ. Vydal Masarykův onkologický ústav. 2019: 196–201. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/26-27-neuroendokrinni-nadory/>.
12. Wardlaw R, Smith JW. Gastric carcinoid tumors. *Ochsner J*. 2008; 8(4): 191–196. [cit. 09–10–2020]. Dostupné z: <http://www.ochsnerjournal.org/content/ochjnl/8/4/191.full.pdf>.
13. Gut P, Czarnywojtek A, Bączyk M, et al. Clinical features of gastroenteropancreatic tumours. *Prz Gastroenterol*. 2015; 10(3): 127–134. Dostupné z: doi:10.5114/pg.2015.52346
14. Feliberti E, Hughes MS, Perry RR, et al. Gastrinoma. [Updated 2017 Jun 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [cit. 10–11–2020]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279075/>.