

## Γαστρίνωμα (Zollinger-Ellison syndrome, ΣΖΕ) <sup>1</sup>

### Περιεχόμενα

Ιστορική αναδρομή	3
Γενικά	6
Παθοφυσιολογία και Ιστολογία	10
Κλινική εικόνα	13
Διάγνωση	15
Ενδοσκόπηση	16
Μέτρηση γαστρικού pH	16
Γαστρίνη	22
Δοκιμασία σεκρετίνης	23
Άλλες εξετάσεις	25
Βιοδείκτες	25
Μετρήσεις ΒΑΟ	25
Άλλες παθήσεις με γαστρική υπερέκκριση	26
Κατάλληλες/φυσιολογικές" υπεργαστριναιμικές συνθήκες.	27
Αμφιλεγόμενα θέματα και αντιπαραθέσεις στη διάγνωση του ΣΖΕ	35
Καταστάσεις ύποπτες για ΣΖΕ	36
Συνοψίζοντας, το σποραδικό γαστρίνωμα:	36
Εντοπισμός (Localization)	38
Απεικονιστικές εξετάσεις	38
SRS	39
SASI test	45
Διεγχειρητικές μέθοδοι εντοπισμού	49
Διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS)	49
Διεγχειρητική δωδεκαδακτυλοσκόπηση (Intraoperative duodenoscopy, IDS)	49
Διεγχειρητική δοκιμασία σεκρετίνης (Intraoperative secretin test, IOS test)	49
Νέες προσεγγίσεις στην διάγνωση του ΣΖΕ και τον εντοπισμό του γαστρινώματος	50
Συνοψίζοντας τον εντοπισμό των γαστρινωμάτων	58
Παθολογική ανατομική	59
Μεταστάσεις του γαστρινώματος	60
Θεραπεία	62
Συντηρητική	64
Χειρουργική θεραπεία	68
Χειρουργική θεραπεία για σποραδικό γαστρίνωμα	68
Ο χρόνος της χειρουργικής επέμβασης (Timing of surgery)	73
Τεχνική προσέγγιση	74
Πρωτοπαθή γαστρινώματα του ήπατος και των εξωηπατικών χοληφόρων	79
Διαφωνίες στην χειρουργική Θεραπεία	94
Ο ρόλος της Whipple στην θεραπεία του γαστρινώματος	95
Λαπαροσκοπική χειρουργική	97
Επεμβάσεις για τοπικά προχωρημένα και μεταστατική νόσο	97
Παρακολούθηση	97
Επανεπέμβαση για υποτροπή.	98

<sup>1</sup> Γαστρίνωμα = Σύνδρομο Zollinger-Ellison, αλλά ιστορικά ο όρος γαστρίνωμα αναφέρεται στο NET που εκκρίνει γαστρίνη και ο όρος ΣΖΕ στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Γαστρινώματα σε άλλες θέσεις (λεμφαδένες, ήπαρ, κλπ.)	108
Δωδεκαδάκτυλο/πάγκρεας (dp-gastrinomas)	108
Πρωτοπαθές λεμφαδενικό γαστρίνωμα	108
Γαστρίνωμα ήπατος χοληφόρων	109
Γαστρίνωμα στομάχου	109
Σπάνια γαστρινώματα	110
Θεραπεία μεταστατικού γαστρινώματος	110
Χειρουργική θεραπεία προχωρημένης νόσου (μεταστατικό γαστρίνωμα στο ήπαρ)	110
Τοπική θεραπεία MNH	111
Σύνοψη χειρουργικής θεραπείας του γαστρινώματος	111
Σποραδικό γαστρίνωμα/ΣΖΕ	111
Γαστρίνωμα σε ΣΖΕ/MEN1	113
Χειρουργική θεραπεία της MNH	116
Συμπέρασμα	117
Συστηματική θεραπεία (βλέπε γενικό μέρος pNETs)	125
Θεραπεία 1 <sup>ης</sup> γραμμής - Ανάλογα σωματοστατίνης	126
Θεραπεία 2 <sup>ης</sup> γραμμής	126
Παρουσίαση περιστατικού	126
Συμπεράσματα	136
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>142</b>

Γαστρίνωμα (Zollinger-Ellison syndrome, ΣΖΕ) <sup>2</sup>

### Ιστορική αναδρομή

Το γαστρίνωμα είναι ο δεύτερος σε συχνότητα ορμονοπαραγωγός όγκος του παγκρέατος (F-rNET), με πρώτο το ινσουλίνωμα, με επίπτωση 0,1-3/1.000.000 πληθυσμού/έτος και είναι ο **πιο συχνός κακοήθης** λειτουργικός νευροενδοκρινής όγκος του παγκρέατος (Εικ. 4, Ειδικό μέρος) <sup>1-4</sup>.

Το σύνδρομο ΖΕ, είναι μια ομάδα συμπτωμάτων που προκαλούνται από, σοβαρό πεπτικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, και χρόνια διάρροια (συχνά ανθεκτική στην θεραπεία) που προκαλούνται συνήθως από ένα NET του δωδεκαδακτύλου ή του παγκρέατος (τρίγωνο γαστρινώματος), που εκκρίνουν γαστρίνη, και έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου <sup>5-7</sup>.

Συνεπώς το γαστρίνωμα είναι ένα λειτουργικός νευροενδοκρινικός <sup>3</sup> όγκος (F-dp-NET) που εκκρίνει γαστρίνη, που με την σειρά της προκαλεί υπερέκκριση γαστρικού οξέος, με κλινικό αποτέλεσμα τα συμπτώματα που αποτελούν το σύνδρομο ΖΕ <sup>8</sup>.

Η ιστορία του ΣΖΕ αρχίζει το 1955, όταν οι Robert M. Zollinger και Edwin H. Ellison (Εικ. 1), παρουσίασαν στην American Surgical Association στην Philadelphia, USA, το ιστορικό δύο γυναικών, με πολύ σοβαρό πεπτικό έλκος στην αρχική μοίρα της νήστιδος (υπερέκκριση και υπεροξύτητα), παρά την πλήρη βαγοτομή και την ολική γαστρεκτομή, που τελικά απεδείχθη ότι σχετιζόταν με όγκους των νησιδίων του παγκρέατος (σήμερα γνωρίζουμε ότι ήταν rNETs και δη γαστρινώματα) <sup>9-11</sup>.

Οι συγγραφείς περιέγραψαν μια διαγνωστική τριάδα των «δυναμικά ελκογόνων» αυτών όγκων των νησιδίων του παγκρέατος που περιελάμβανε:

1. την παρουσία πεπτικών ελκών σε ασυνήθιστες θέσεις ή υποτροπιάζοντα έλκη μετά από γαστρική χειρουργική επέμβαση
2. γαστρική υπερέκκριση παρά την επαρκή συμβατικά και χειρουργική θεραπεία αυτής (εκείνη την περίοδο)
3. μη ειδικό όγκο των νησιδίων του παγκρέατος.

Όμως η παρουσίαση τους, δεν ήταν η πρώτη που περιέγραφε ασθενείς με πεπτικό έλκος, υπερέκκριση οξέος και NE όγκους στο πάγκρεας. Από το 1946 έως το 1952, τουλάχιστον 6 διαφορετικές, αλλά ανάλογες περιπτώσεις, είχαν ανακοινωθεί <sup>12, 13</sup> και αναφέρθηκαν στην συζήτηση του άρθρου των Zollinger και Ellison στο Annals of Surgery <sup>9</sup>. Μια μεταγενέστερη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πριν από αυτή τη χρονική περίοδο κατέληξε σε τουλάχιστον άλλες 4 περιπτώσεις πιθανών γαστρινωμάτων που είχαν είχε περιγραφεί προηγουμένως <sup>12</sup>, αλλά ήταν οι Zollinger και Ellison που έκαναν την κρίσιμη υπόθεση ότι η υπερέκκριση γαστρικού οξέος οφειλόταν στην έκκριση ενός νευροενδοκρινούς όγκου στο πάγκρεας (rNET) <sup>9, 12</sup>, παρόλο που οι συγγραφείς θεώρησαν τότε ότι παράγεται ένας ελκογόνος παράγοντας από αυτούς τους όγκους, λανθασμένα όμως υπέθεσαν ότι ήταν η γλυκαγόνη <sup>9</sup>. Αξίζει η αναφορά σε μια περίπτωση που ανακοινώθηκε από τον Νορβηγό χειρουργό Dr. Roar Strøm που δεν έγινε πιθανότατα αντιληπτή από τους Zollinger και Ellison. Ο Strøm αποκάλυψε τον όγκο αυτό του παγκρέατος μετέπειτα γνωστό ως γαστρίνωμα, ως “insuloma” θεωρώντας την συνύπαρξη του παγκρεατικού όγκου και πεπτικού έλκους ως τυχαία συνύπαρξη <sup>14-16</sup>.

<sup>2</sup> Γαστρίνωμα = Σύνδρομο Zollinger-Ellison, αλλά ιστορικά ο όρος γαστρίνωμα αναφέρεται στο NET που εκκρίνει γαστρίνη και ο όρος ΣΖΕ στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

<sup>3</sup> Οι όροι νευροενδοκρινής (σωστότερος) και νευροενδοκρινικός χρησιμοποιούνται αδιακρίτως στο βιβλίο αυτό.

Ο όρος σύνδρομο Zollinger–Ellison syndrome (ZES) προτάθηκε από τον Ben Eiseman, στο συνέδριο της Society of University Surgeons τον Φεβρουάριο του 1956, προς τιμήν των συγγραφέων<sup>17</sup>, και από τότε η νόσος είναι γνωστή σαν σύνδρομο Zollinger-Ellison και οφείλεται σε ένα όγκο που σήμερα ονομάζουμε γαστρίνωμα.

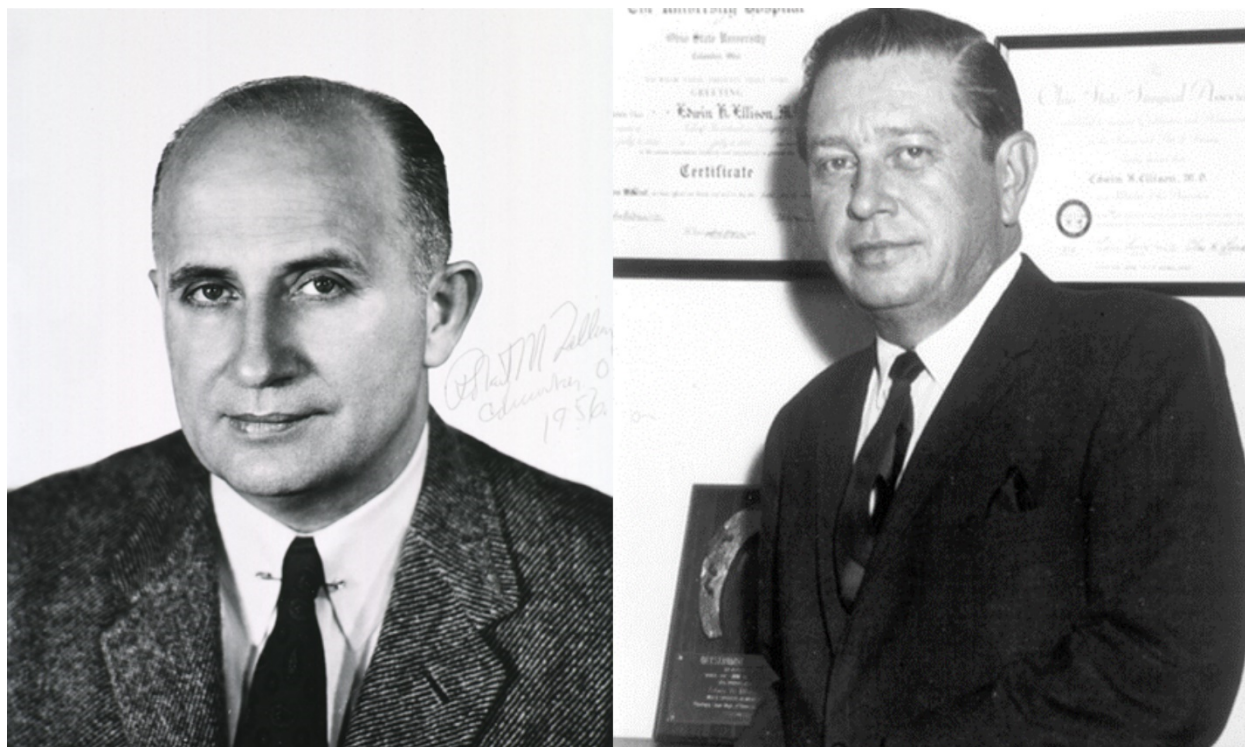
Τρία χρόνια μετά την ανακάλυψη της σεκρετίνης, το 1902 από τους William M. Bayliss και Ernest H. Starling<sup>18,19</sup> (Εικ. 2), ανακαλύφθηκε η γαστρίνη, το 1905, από τον John S. Edkins<sup>20,21</sup> (Εικ. 3). Το 1960, οι Roderick A. Gregory και συνεργάτες, απομόνωσαν την γαστρίνη από ένα pNET<sup>22,23</sup>.

Πολλοί, διάσημοι και μη συγγραφείς, συνέβαλαν έκτοτε στην κατανόηση και αντιμετώπιση ολοκλήρου του φάσματος του συνδρόμου του γαστρινώματος (ΣΖΕ)<sup>17</sup>, όπως οι L. O. Underdahl<sup>24</sup> και Paul Werner<sup>25</sup> (multiple endocrine neoplasia type I, 1953–1954), ο H. Oberhelman (duodenal gastrinoma, 1964)<sup>26</sup>, οι R. S. Yalow and S. A. Berson (immunoassay, 1960, που οδήγησε σε βραβείο Nobel για τον Yalow το 1977, πέντε έτη μετά τον θάνατο του<sup>27</sup>, οι J. McGuigan και W. L. Trudeau (detection of gastrin by immunoassay, 1966)<sup>28</sup>, ο J. I. Isenberg (paradoxical effect of secretin on serum gastrin in patients with ZES, 1972)<sup>29</sup>, οι E. Passaro και B. Stabile (gastrinoma triangle, 1984)<sup>30</sup>, οι Norman Thompson και J. Norton (importance of duodenotomy, 1989)<sup>31-33</sup>, ο R. T. Jensen (pharmacologic control of gastric acid hypersecretion)<sup>34</sup>, οι T. M. O’Dorisio και L. Kvols (role of somatostatin in neuroendocrine tumors; NETs)<sup>17,35</sup> και φυσικά και πολλοί άλλοι.

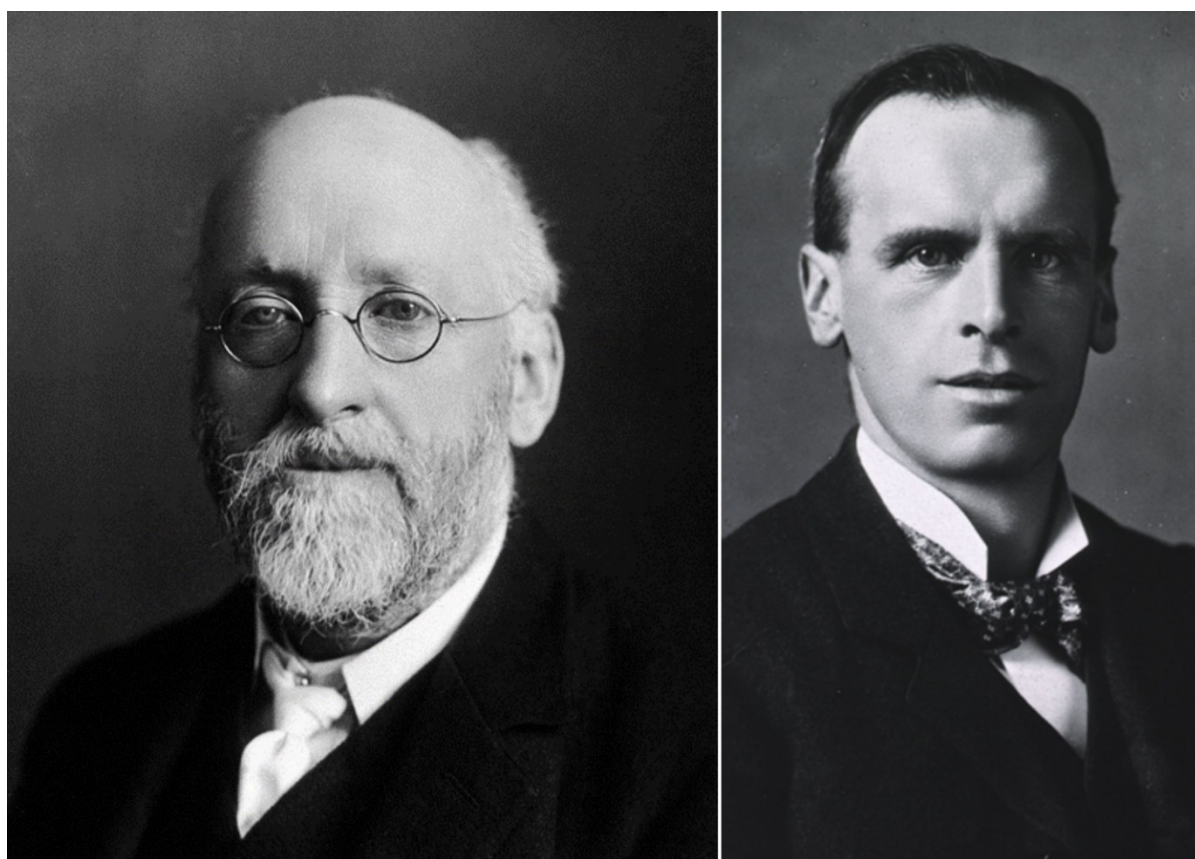
Η παρανόηση στις αρχές της περιγραφής του συνδρόμου, ήταν, ότι η θέση του γαστρινώματος είναι στο πάγκρεας<sup>9</sup>, ωστόσο, τα γαστρινώματα εμφανίζονται στο δωδεκαδάκτυλο περισσότερο από το πάγκρεας κατά > 3-4 φορές τουλάχιστον, ειδικά στην 1<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου<sup>9,36</sup>.

Το γαστρίνωμα που προκαλεί ΣΖΕ είναι σποραδικό στο 75-80% των περιπτώσεων και στο 20-25% ως μέρος του συνδρόμου MEN1 από πολλαπλές αναφορές στη βιβλιογραφία<sup>36,37</sup>. Το 50% περίπου των ασθενών με MEN1 έχουν ΣΖΕ, επομένως, το MEN1 πρέπει να συμπεριληφθεί στην διερεύνηση ασθενών με ύποπτο ΣΖΕ<sup>36</sup>.

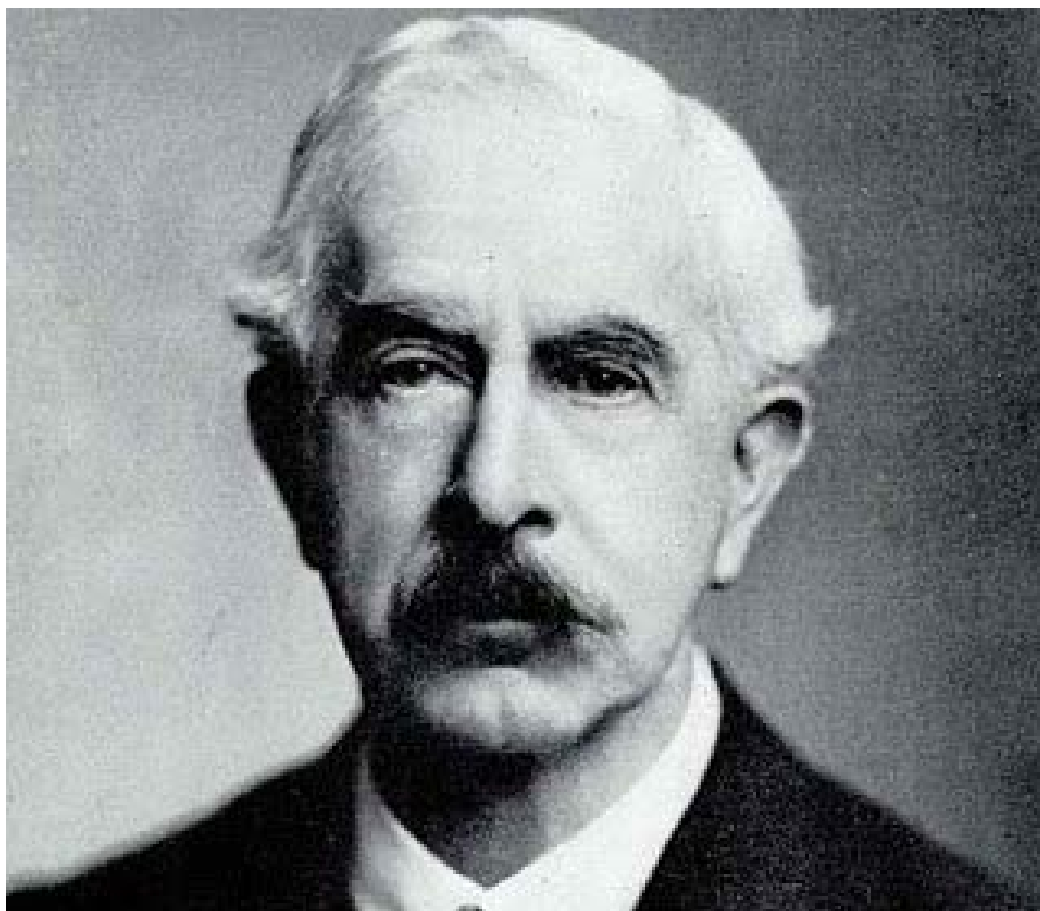




**Εικόνα 1:** Οι RM Zollinger και EH Ellison, δάσκαλος και μαθητής (Ohio State University, USA).



**Εικόνα 2:** Οι William M. Bayliss (1860-1924) και Ernest H. Starling (1866-1927).



**Εικόνα 3:** Ο John S. Edkins (1863-1940).

### Γενικά

Το κλινικό σύνδρομο του γαστρινώματος, οφείλεται στην υπερέκκριση γαστρίνης από ένα NET<sup>4</sup> (γαστρινώμα, non-β islet cell endocrine tumor) του δωδεκαδακτύλου ή του παγκρέατος, και ονομάζεται σύνδρομο Zollinger-Ellison (ΣΖΕ), από την πρώτη του περιγραφή το 1955 από τους Zollinger και Ellison<sup>9</sup> όπως είπαμε.

Υπάρχουν και άλλοι όγκοι, συμπεριλαμβανομένων και non-NET νεοπλασμάτων, που εκκρίνουν γαστρίνη, αλλά όχι σε επαρκή ποσά για να προκαλέσουν σημαντικά συμπτώματα<sup>7, 38</sup>, μια και συνθέτουν γαστρίνη που συνήθως δεν έχει υποστεί πλήρη επεξεργασία σε βιολογικά ενεργή γαστρίνη-17 έως 34 και κατά συνέπεια, αυτά δεν προκαλούν ΣΖΕ και, ως εκ τούτου, δεν ονομάζονται γαστρινώματα από τους περισσότερους κλινικούς ιατρούς και στις περισσότερες ταξινομήσεις των NETs<sup>38-40</sup>.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από ανθεκτικά πεπτικά έλκη, οισοφαγίτιδα και εκκριτική διάρροια. Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται μεταξύ των ηλικιών 20 και 50 (μέση ηλικία τα 41 έτη), με υψηλότερη επίπτωση στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (3/2). Ενώ τα περισσότερα

<sup>4</sup> Πρέπει να θυμίσουμε στον αναγνώστη ότι το γονίδιο της γαστρίνης δεν εκφράζεται συνήθως στο πάγκρεας των ενηλίκων.

γαστρινώματα είναι σποραδικά, 20-25% εμφανίζονται σε συνδυασμό με MEN1. Περίπου 50-88% των σποραδικών ασθενών με ΣΖΕ, και 70-100% των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1, έχουν δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα<sup>4</sup>.

Το ΣΖΕ είναι μια κλινική διαταραχή που κλασικά χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη όξινης πεπτικής νόσου, συχνά σοβαρής και χωρίς υφέσεις στην φυσική της εξέλιξη, λόγω της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος που προκαλείται από την έκτοπη απελευθέρωση της γαστρικής από έναν γαστρίνωμα<sup>5, 41-43</sup>. Σε αντίθεση με το ινσουλίνωμα, που κατανέμεται εξίσου σε όλα τα τμήματα του παγκρεατικού αδένου, το γαστρίνωμα έχει την τάση να εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος και το δωδεκαδάκτυλο. Το 60-90% των γαστρινωμάτων εντοπίζονται στο λεγόμενο τρίγωνο του γαστρινώματος και κυρίως στο 12/λο (Εικ. 4)<sup>30</sup>. Είναι πλέον γνωστό ότι το 50-70% των γαστρινωμάτων εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο, σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες που τα ανέφεραν να ανευρίσκονται στο πάγκρεας<sup>44-46</sup>, και είναι πολλές φορές πολλαπλά με τις κεντρικές μοίρες του δωδεκαδακτύλου να έχουν τα πιο πολλά (τα περισσότερα στην 1<sup>η</sup> μοίρα και κανένα στην 4<sup>η</sup>) (Εικ. 4)<sup>47-50</sup>. Όγκοι αριστερά της AMA (άνω μεσεντέριος αρτηρία) είναι πιο συχνά κακοήθεις από τα γαστρινώματα του τριγώνου<sup>51</sup>. Τα γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου και του παγκρέατος συμπεριφέρονται ομοίως κλινικά<sup>5</sup>. Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι το 70-100% των γαστρινωμάτων σε ασθενείς με ΖΕΣ σε έδαφος MEN1<sup>52</sup>. Η παθογένεση των σποραδικών γαστρινωμάτων, στο 70-80% των ασθενών, παραμένει ασαφής<sup>42, 53</sup>.

Τα παγκρεατικά γαστρινώματα είναι συνήθως μονήρεις όγκοι, έχουν μια διάμετρο  $\geq 2$  cm και είναι πιο συχνοί στην κεφαλή του παγκρέατος συγκριτικά με τις άλλες θέσεις εντός αυτού<sup>54-56</sup>. Συνδέονται με τη σποραδική μορφή του ΣΖΕ και είναι λιγότερο συχνά από τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα<sup>31, 57, 58</sup>, που είναι πολύ μικρότερα και συχνά στο σύνδρομο MEN1<sup>54</sup>. Η σχέση ανδρών/γυναικών είναι 3:1 και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι μεταξύ 50-60 ετών<sup>59-61</sup>.

Το γαστρίνωμα είναι μια νεοπλασία κυττάρων που παράγουν γαστρίνη<sup>23, 28</sup>. Ως γνωστόν, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η γαστρίνη, παράγεται μόνο από τα G κύτταρα του άντρου του στομάχου. Το γεγονός ότι στην περίπτωση του γαστρινώματος, το πάγκρεας παράγει μια ορμόνη, που δεν την παράγει φυσιολογικά, ενισχύει την άποψη ότι οι νευροενδοκρινείς όγκοι προέρχονται από πολυδύναμα αδιαφοροποίητα κύτταρα (stem cells), όμως, η ακριβής περιοχή προέλευσης των σποραδικών γαστρινωμάτων είναι πρακτικά άγνωστη (βλέπε Γενικό Μέρος).

Τα γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου και του παγκρέατος αναγνωρίζονται πλέον ως ξεχωριστές οντότητες αναπτυξιακά και λειτουργικά και ίσως δεν μοιράζονται περισσότερα κοινά από την ικανότητά τους να παράγουν γαστρίνη<sup>62, 63</sup>. Ομοίως, οι υπότυποι των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων, είναι διακριτοί σε ανάπτυξη και βιολογικές λειτουργίες τους. Για παράδειγμα, τα σποραδικά γαστρινώματα είναι συνήθως μονήρης όγκοι ενώ τα MEN1 γαστρινώματα (στους ασθενείς με ΣΖΕ/ σε έδαφος MEN1 τα γαστρινώματα εμφανίζονται στο 70-100% στο δωδεκαδάκτυλο), είναι συνήθως πολυκεντρικά και πολυεστιακά<sup>46, 62</sup>. Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα συσχετίζονται με πολλαπλασιαστικές μεταβολές των κυττάρων που προηγούνται της ανάπτυξης του όγκου δηλαδή θα λέγαμε από διάχυτους πολλαπλασιασμούς κυττάρων γαστρίνης<sup>52</sup> και ίσως με αρχική προέλευση τα εντερικά κύτταρα γλοίας<sup>64, 65</sup>.

Σπάνια όγκοι του πνεύμονας (όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα) και του παχέος εντέρου, το ακουστικό νευρίνωμα κ.α., μπορούν να παραγάγουν γαστρίνη χωρίς όμως πρόκληση συμπτωμάτων υπεργαστριναιμίας. Μπορεί επίσης τα γαστρινώματα να εμφανιστούν σε μια ποικιλία από έκτοπες

τοποθεσίες, συμπεριλαμβανομένου του σώματος του στομάχου, του ήπατος, της χοληδόχου κύστεως και των εξωηπατικών χοληφόρων (τρίγωνο γαστρινώματος) στο (5-15%) (Εικ. 4), της νήστιδος, των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων, του σπλήνα, της ρίζας του μεσεντερίου, του μείζονος επιπλόου, και της ωοθήκης<sup>57</sup>. Έχουν αναφερθεί γαστρινώματα ακόμα και στην καρδιά<sup>52</sup>. Όμως, έξω από τις θέσεις του πεπτικού, μόνον ωοθηκικοί καρκίνοι μπορούν να επεξεργαστούν την προγαστρίνη σε γαστρίνη και να προκαλέσουν ΣΖΕ (Εικ. 5)<sup>66,67</sup>. Μια ανοσοϊστοχημική μελέτη σε 20 ασθενείς αυτοψίας, υποδηλώνει ότι τα πρωτοπαθή γαστρινώματα των λεμφαδένων οφείλονται στην παγίδευση νευροενδοκρινικών κύτταρων κατά την εμβρυική ανάπτυξη<sup>68</sup>. Συνολικά, περίπου το 5,6% των ασθενών με ΣΖΕ έχουν ένα πρωτοπαθές γαστρίνωμα που βρίσκεται σε έκτοπη θέση<sup>69</sup>, ενώ μια άλλη μελέτη υποδηλώνει ότι έως και το 10% των σποραδικών γαστρινωμάτων είναι πρωτοπαθείς όγκοι των λεμφαδένων<sup>70</sup>. Μονήρεις όγκοι σε έκτοπες τοποθεσίες είναι λιγότερο πιθανό να είναι κακοήθεις από ότι οι μονήρεις όγκοι του παγκρέατος<sup>71</sup>.

Τα περισσότερα σποραδικά γαστρινώματα είναι κακοήθη (> 70%) και το 50-80% των γαστρινωμάτων του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου, εμπίπτουν στην κατηγορία των καλά διαφοροποιημένων pNETs και dNETs αντίστοιχα, και είναι συνήθως > 1 cm, G1-G2, επιδεικνύουν δε, διηθητική συμπεριφορά ή μεταστάσεις στους λεμφαδένες<sup>56, 72 52</sup>. Ο κίνδυνος λεμφαδενικών και ηπατικών μεταστάσεων αυξάνεται με το μέγεθος και έχει συχνότητα περίπου 30%<sup>73,74</sup>. Το μέγεθος του όγκου ή τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του, φαίνεται να μην συνδέονται πολύ στενά με τη βιολογική συμπεριφορά ή την κλινική πορεία του. Οι μεταστάσεις στο ήπαρ ή τους λεμφαδένες είναι παρούσες στο 70-80% κατά την διάγνωση. Οι ηπατικές μεταστάσεις συμβαίνουν πολύ πιο συχνά στα γαστρινώματα του παγκρέατος (22-35%) από ό, τι στα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα (0-10%)<sup>54, 72</sup>. Τα γαστρινώματα του παγκρέατος είναι γενικά μεγάλα σε μέγεθος (μέση διάμετρος 3,8 cm, το 6% είναι < 1 cm), ενώ τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι συνήθως μικρά (μέση διάμετρος 0,93 cm, 77% < 1 cm). Ενώ τα γαστρινώματα του παγκρέατος μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε μέρος του παγκρέατος, τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα κατά κύριο λόγο βρίσκονται στην 1<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου συμπεριλαμβανομένου του βολβού<sup>45</sup>. Στην πράξη το 70-85% των γαστρινωμάτων βρίσκονται στο λεγόμενο «τρίγωνο του γαστρινώματος»<sup>30,75,76</sup> (Εικ. 4).

Ιστολογικά, τα περισσότερα γαστρινώματα είναι καλά διαφοροποιημένα και η πολλαπλασιαστική τους δραστηριότητα (δηλαδή κυρίως ο δείκτης Ki-67) κυμαίνεται μεταξύ 2 και 10%, αλλά είναι ως επί το πλείστο κοντά στο 2%. Ανοσοϊστοχημικά, όλα τα γαστρινώματα βάφονται με γαστρίνη<sup>40</sup> όπως και άλλα pNETs και άλλα NETs που βάφονται με γαστρίνη ανοσοϊστοχημικά αλλά δεν εκκρίνουν γαστρίνη (συνεπώς δεν είναι γαστρινώματα)<sup>42</sup>.

Η πλειοψηφία των γαστρινωμάτων είναι σποραδικά και μόνο το 20-30% είναι σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 που έχει αυτοσωματικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας. Το 20-30% των ασθενών με ΣΖΕ έχουν MEN1<sup>11,77</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς οι όγκοι του δωδεκαδακτύλου (70-100%) είναι συνήθως υπεύθυνοι για το ΣΖΕ. Οι δωδεκαδακτυλικοί όγκοι είναι σχεδόν πάντα πολλαπλοί<sup>56, 78, 79</sup> και προέρχονται από διάχυτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων παραγωγής γαστρίνης<sup>64</sup>.

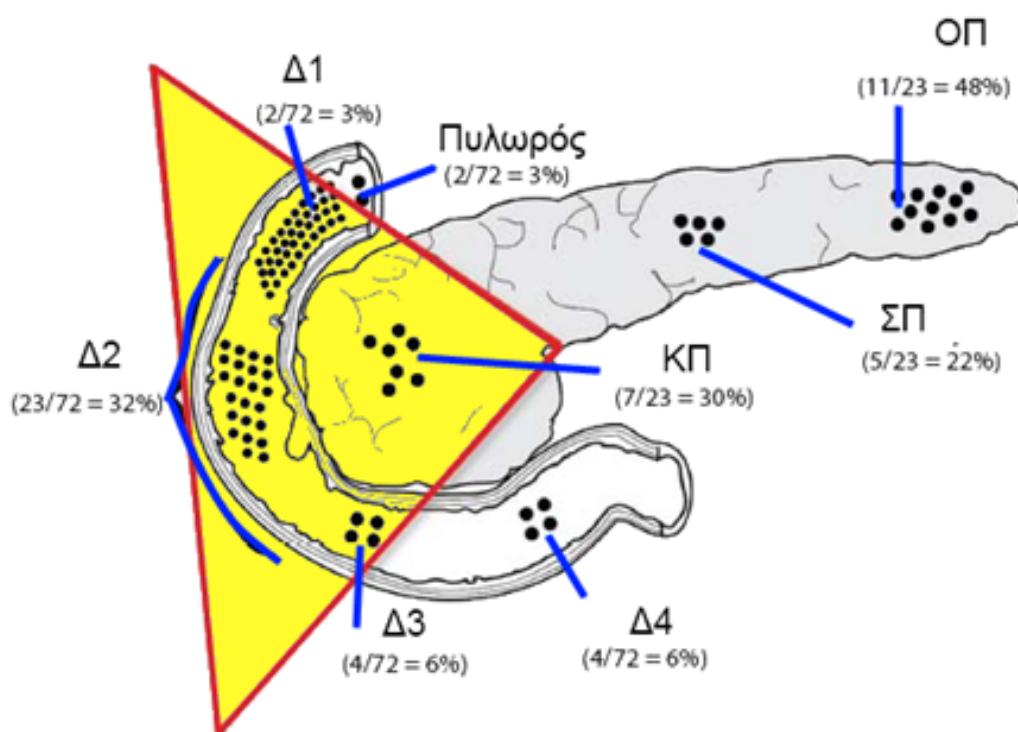
Επιπλοκές τους ΣΖΕ είναι κυρίως, το πεπτικό έλκος με τις σχετικές επιπλοκές του (π.χ., γαστρεντερική αιμορραγία, αναιμία, διάτρηση, συγκεκαλυμμένες διατρήσεις προς άλλα όργανα, απόφραξη γαστρικής εξόδου) και φυσικά η τοπική υποτροπή και οι μεταστάσεις.

Οι γενικοί παράγοντες κινδύνου για τα σποραδικά γαστρινώματα είναι η ηλικία παρουσίασης που είναι από τα 48 έως τα 55 έτη. Στους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 η συνήθης ηλικία κατά την

παρουσίαση είναι μικρότερη από 32 έως 35 έτη. Η προτίμηση στο φύλο γέρνει προς την πλευρά του αρσενικού. ο λόγος αρσενικού προς θηλυκό κυμαίνεται από 2: 1 έως 3: 2. Πρέπει αν σημειώσουμε ότι > 80% των ασθενών με δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα έχουν μακροχρόνιο ιστορικό υψηλής κατανάλωσης αλκοόλ (άνω των 50 g / ημέρα)<sup>80</sup>.

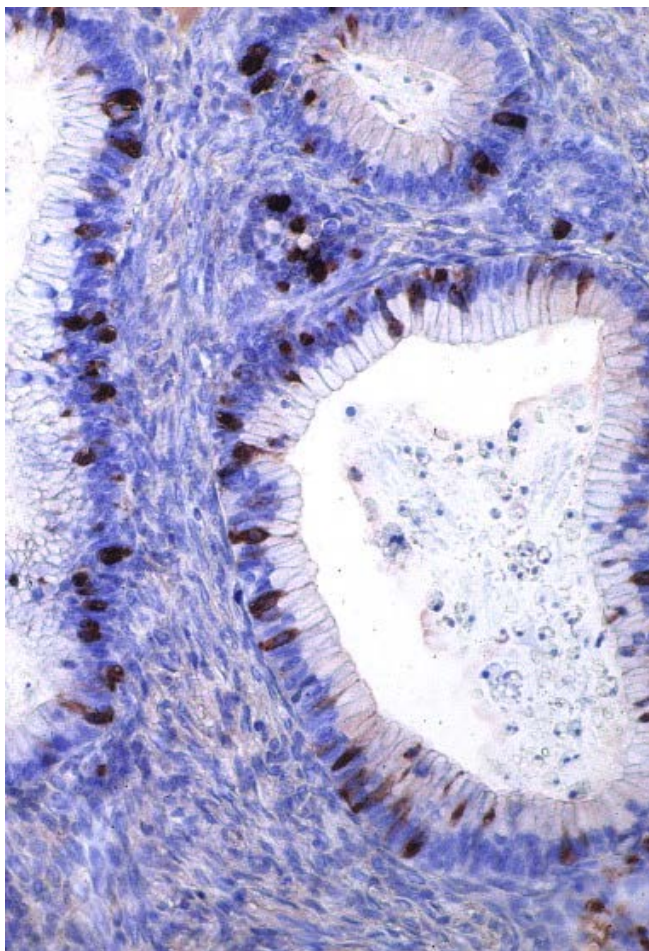
Γενικά, η πρόοδος των γαστρινωμάτων είναι σχετικά αργή με 5-ετή και 10-ετή επιβίωση γύρω στο 65% και 51% αντίστοιχα<sup>55</sup>. Ακόμη και οι ασθενείς με λεμφαδενική μεταστατική νόσο έχουν 10-ετή επιβίωση 46%, και 40% όταν έχουν μεταστάσεις ήπατος<sup>55</sup>. Οι ασθενείς με πλήρη χειρουργική εξαίρεση της νόσου τους (R0) μπορεί να έχουν 10-ετή επιβίωση μέχρι και 90-100%.

Αν και παραδοσιακά τα επίπεδα χειρουργικής ίασης είναι του γαστρινώματος είναι μικρότερα από 50%, η αυξανόμενη αναγνώριση του δωδεκαδακτύλου ως η πιο συνηθισμένη θέση του γαστρινώματος έχει οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό χειρουργικών ιάσεων.



**Εικόνα 4:** Κατανομή των σποραδικών γαστρινωμάτων. Από<sup>81, 82</sup>.





**Εικόνα 5:** Ιστολογική εικόνα βλεννώδους όγκου της ωθήκης που ήταν υπεύθυνος για ΣΖΕ, όπου και διακρίνεται η έντονη χρώση της γαστρίνης σε πολλά κύτταρα. Από <sup>83</sup>.

### Παθοφυσιολογία και Ιστολογία

Η υπερβολική έκκριση γαστρίνης από ένα γαστρίνωμα έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή παραγωγή γαστρικού οξέος (συνήθως 4-6 φορές, και έως και πάνω από 10 φορές). Η υπερπαραγωγή γαστρίνης, προκαλεί την διαρκή διέγερση των οξυπαραγωγών κυττάρων του στομάχου (τροφική δράση της γαστρίνης στα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου) και των εντεροχρωμιοφίλων (ECL) κύτταρων του, που εκκρίνουν ισταμίνη <sup>6</sup>. Επιπλέον, η γαστρίνη διεγείρει τα τοιχωματικά κύτταρα σε μεγάλο βαθμό μέσω της απελευθέρωσης της ισταμίνης (Εικ. 6), με αποτέλεσμα την υπεροξύτητα του γαστρικού περιεχομένου. Αυτό με τη σειρά του έχει δύο βασικές συνέπειες:

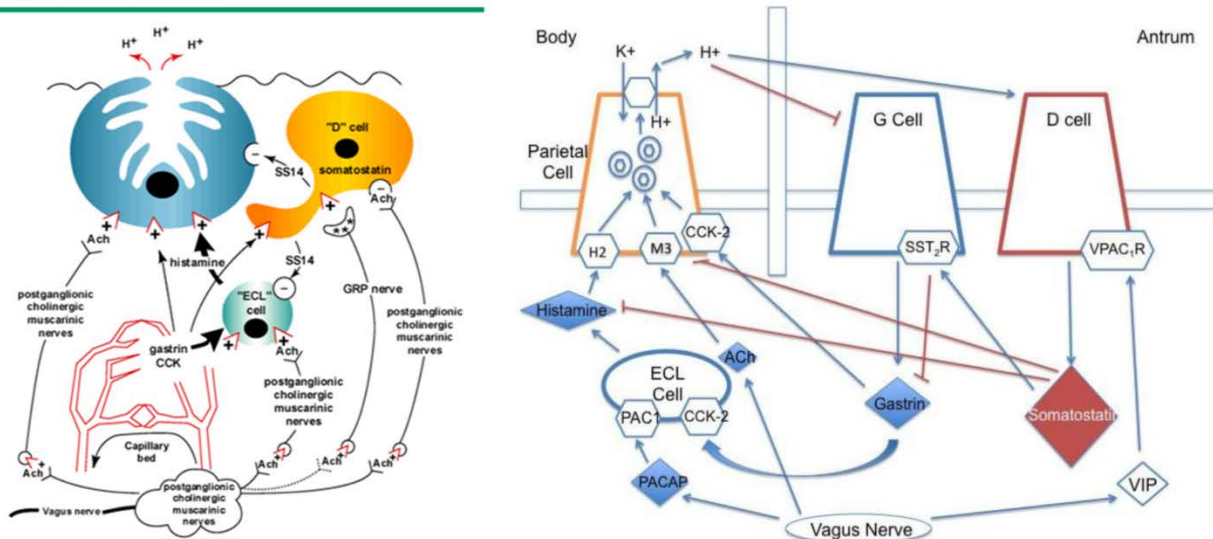
1. Καταρχάς, προκαλείται πεπτικό έλκος στο στομάχι αλλά και στον υπόλοιπο γαστρεντερικό σωλήνα, (οισοφάγο, δωδεκαδάκτυλο, λεπτό έντερο). Χαρακτηριστικά, αναφέρεται ότι 0,1% των περιπτώσεων πεπτικού έλκους και 2% των περιπτώσεων υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους, οφείλονται σε σύνδρομο γαστρινώματος. Τα έλκη αυτά συχνά είναι πολλαπλά και τείνουν να υποτροπιάζουν μετά τη συντηρητική θεραπεία. Το ΣΖΕ είναι σπάνια αιτία ελκοπάθειας και είναι υπεύθυνο μόνον για το 0,1-1% των πεπτικών ελκών στον γενικό πληθυσμό.

2. Από την άλλη μεριά, η διέλευση του υπερόξινου περιεχόμενου του στομάχου στο λεπτό έντερο, μειώνει σημαντικά το pH του αυλού του και διαταράσσει κατ' αυτόν τον τρόπο τη λειτουργικότητα των παγκρεατικών και εντερικών πεπτικών ενζύμων (που λειτουργούν σε αλκαλικό περιβάλλον) και φυσικά καταστρέφει τον εντερικό βλεννογόνο με συνέπεια να προκαλεί σύνδρομο δυσαπορρόφησης, με συνέπεια διάρροια. Πιο αναλυτικά η χρόνια διάρροια στο σύνδρομο ΖΕ προκύπτει από τα ακόλουθα γεγονότα <sup>84</sup>: Ο υψηλός όγκος έκκρισης γαστρικού οξέος, δεν μπορεί να απορροφηθεί πλήρως από το λεπτό και το παχύ έντερο, μια και ο ρυθμός έκκρισης του γαστρικού οξέος, υπερβαίνει την εξουδετερωτική ικανότητα της έκκρισης διττανθρακικών της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος, με αποτέλεσμα ένα εξαιρετικά χαμηλό pH στο περιεχόμενο λεπτού εντέρου. Το χαμηλό pH απενεργοποιεί τα πεπτικά ένζυμα του παγκρέατος, παρεμβαίνοντας στην γαλακτωματοποίηση του λίπους από τα χολικά οξέα, και καταστρέφοντας τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και τις λάχνες αυτών. Η δυσπεψία και η δυσαπορρόφηση καταλήγουν σε στεατόρροια. Οι εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις γαστρίνης ορού, αναστέλλουν την απορρόφηση του νατρίου και του ύδατος από το λεπτό έντερο, προσθέτοντας έτσι μια εκκριτική συνιστώσα στην διάρροια. Αυτή η διάρροια φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή σε ΣΖΕ με MEN1, παρά στο σποραδικό ΖΕ <sup>79</sup>. Έτσι σε κάθε ασθενή με χρόνια υδαρή διάρροια, που η διάγνωση της δεν είναι εμφανής, πρέπει να ελέγχεται για ΣΖΕ <sup>85</sup>

Ιστολογικά, τα περισσότερα γαστρινώματα είναι καλά διαφοροποιημένα NETs με λίγες μιτώσεις και μια ιστολογική εμφάνιση που είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων pNETs. Τα κύτταρα είναι τοποθετημένα σε μια στερεά, δοκιδωτή, ελικοειδή μορφή, ή αδενικό μοτίβο, με αρκετά ομοιόμορφους πυρήνες, με χρωματίνη ως αλατοπίπερο, και λεπτοκοκκιδώδες κυτταρόπλασμα. Όπως και με άλλα pNETs, ο βαθμός κακοήθειας δεν μπορεί να προβλεφθεί με την μορφολογική εμφάνιση μόνον. Τα κύτταρα παράγουν άφθονα νευροεκκριτικά κοκκία, όπως αντικατοπτρίζεται στην ισχυρή και διάχυτη ανοσοϊστοχημική έκφραση των νευροενδοκρινικών δεικτών όπως η συναπτοφυσίνη και η χρωματίνη. Η γαστρίνη είναι το κυρίαρχο πεπτίδιο εντός των εκκριτικών κόκκων των κυττάρων του γαστρινώματος, αλλά και άλλα νευροενδοκρινικά πεπτίδια όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) και η γλυκαγόνη, μπορούν επίσης μερικές φορές να αναγνωριστούν. Ο προσδιορισμός του όγκου ως γαστρινόμα βασίζεται στην παρουσία του κλινικού συνδρόμου (ΣΖΕ), που προκύπτει από την παραγωγή και έκκριση εκ του όγκου της γαστρίνης, και όχι από την μορφολογική εμφάνισή του ή την παρουσία γαστρίνης στα εκκριτικά κοκκία. Πρέπει να πούμε, ότι οι ασθενείς με έκτοπη έκκριση γαστρίνης δεν έχουν όλοι τα συμπτώματα του ΣΖΕ, μια και σε πολλές περιπτώσεις, η ορμόνη δεν υποβάλλεται σε επεξεργασία για να είναι βιολογικώς ενεργή <sup>6</sup>. Εάν ένας όγκος βάφεται ιστολογικά για γαστρίνη ή εκκρίνει γαστρίνη, αλλά δεν παράγει συμπτώματα του συνδρόμου Zollinger-Ellison, **δεν** θα πρέπει να θεωρείται γαστρινόμα.

Η ΠΟΥ (World Health Organization, WHO) ταξινομεί τα GEP-NENs με βάση τον ιστολογικό βαθμό (grade) στον οποίο μοιάζουν με τους φυσιολογικούς μη νεοπλασματικούς ομολόγους ιστούς (Εικ. 7) <sup>86</sup>. Έτσι, όπως και τα άλλα GEP-NETs, τα γαστρινώματα (ως dp-NETs) μπορούν να ταξινομηθούν και με την ταξινόμηση της WHO του 2010 <sup>87</sup> και κυρίως του 2017 <sup>4, 86, 88, 89</sup> και με το TNM (AJCC και UICC 8<sup>th</sup> edition, και κατά ENETs) (βλέπε σταδιοποίηση). Η ταξινόμηση της WHO υποδιαιρεί τα γαστρινώματα, παρόμοια με τα άλλα GEP-NETs, σε τρεις κατηγορίες (G1, G2, G3) (Εικ. 7).

Regulation of acid secretion



Release of histamine by gastrin from enterochromaffin-like cells (ECL, in green) appears to be the major physiologic mechanism by which gastrin stimulates acid secretion, although parietal cells (in blue) also have gastrin receptors. In addition, the ECL cells integrate stimulatory messages from cholinergic nerves and inhibition by locally released somatostatin.  
 Modified from: Soll AH, Berglindh T. Receptors regulating acid secretory function. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract, volume 1, Johnson LR, Christensen MJ, Jackson ED, et al (Eds), Raven Press, New York 1994. p.11.

Εικόνα 6: Η φυσιολογία της γαστρικής έκκρισης. Από <sup>7,90</sup>.



## 2017 World Health Organization (WHO) classification and grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs)

Classification/grade	Ki-67 proliferation index* (percent)	Mitotic index*
<b>Well-differentiated PanNENs: Pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs)</b>		
PanNET G1	<3	<2
PanNET G2	3 to 20	2 to 20
PanNET G3	>20	>20
<b>Poorly differentiated PanNENs: Pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs)</b>		
PanNEC (G3)	>20	>20
Small cell type		
Large cell type		
<b>Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm</b>		

\* The Ki-67 proliferation index is based on the evaluation of  $\geq 500$  cells in areas of higher nuclear labelling (so-called hotspots). The mitotic index is based on the evaluation of mitoses in 50 high-power fields (0.2 mm<sup>2</sup> each) in areas of higher density, and is expressed as mitoses per 10 high-power fields (2.0 mm<sup>2</sup>). The final grade is determined based on whichever index (Ki-67 or mitotic) places the tumour in the highest grade category. For assessing Ki-67, casual visual estimation (eyeballing) is not recommended; manual counting using printed images is advocated.

*Reproduced with permission from: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), IARC Press, Lyon 2017. p.211. Copyright © 2017 International Agency for Research on Cancer.*

**Εικόνα 7:** Κατάταξη των pNETs σύμφωνα με την WHO (ΠΟΥ) του 2017. Από <sup>4, 86, 89</sup>.

### Κλινική εικόνα

Τα πιο συχνά κλινικά συμπτώματα σε έναν ασθενή με ΣΖΕ είναι το κοιλιακό άλγος ακολουθούμενο από διάρροια και οπισθοστερνικό καύσο. Οι ασθενείς έχουν πολλές φορές αυτά τα συμπτώματα για μακρύ χρονικό διάστημα λόγω της ανεξέλεγκτης έκκρισης γαστρίνης. Η δυσσαπορόφηση προστίθεται αργότερα λόγω των συμπτωμάτων αυτών, αλλά κυρίως λόγω της διαρροίας και οι ασθενείς έχουν απώλεια βάρους. Οι εξετάσεις για έλεγχο του Η. Ρυλογί είναι αρνητικές, και παρά τη λήψη PPIs, πολλοί ασθενείς θα συνεχίσουν να έχουν συμπτώματα <sup>5, 91, 92</sup>. Επειδή το γαστρίνωμα παρουσιάζεται επίσης ως μέρος του συνδρόμου MEN1, ορισμένοι ασθενείς έχουν οικογενειακό ιστορικό ενδοκρινολογικών (υπερασβεσταιμία και νεφρολιθίαση από υπερπλασία του

παραθυρεοειδούς ή/και νεοπλασματος) ή κάποιο ιστορικό πεπτικού έλκους συνήθως σε νεαρή ηλικία <sup>84, 92, 93</sup>

Σήμερα, ασθενείς με συμπτώματα ελκοπάθειας, πιθανό να έχουν μια μέτρηση γαστρίνης πιο πρώιμα από ότι παλαιότερα και έτσι εκείνοι που έχουν ΣΖΕ αναγνωρίζονται πιο εύκολα και θεραπεύονται με αντιεκκριτικά φάρμακα, πριν η νόσος εξελιχθεί στα σοβαρά της στάδια. Από την άλλη την πλευρά όμως, πολύ περισσότεροι ασθενείς παίρνουν αντιεκκριτικά φάρμακα για άλλους λόγους, και έτσι η συμπτωματολογία του συνδρόμου καλύπτεται. Έτσι η πλειονότητα των ασθενών με ΣΖΕ σήμερα, δεν έχει πλέον πολλαπλά και σοβαρά έλκη, όπως περιγράφηκε από τους Zollinger και Ellison αλλά μια τροποποιημένη και συχνά δυσνόητη κλινική εικόνα με προεξέχων σύμπτωμα το επιγαστρικό άλγος και την διάρροια (Εικ. 8, 9, Πίνακας 1) <sup>5, 6</sup>.

Τα κύρια συμπτώματα του ΣΖΕ, είναι εκείνα που προκαλούνται από το πεπτικό σύστημα, λόγω της όξινης υπερέκκρισης και είναι κυρίως επιγαστρικό άλγος σε περίπου 75% των ασθενών. Σχεδόν τα 2/3 των ασθενών έχουν διάρροια, και 10-20% των ασθενών έχουν μόνον επίμονη διάρροια κατά την διάγνωση και απώλεια βάρους. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό αυτής της διάρροιας, είναι ότι σταματά με την παροχέτευση της γαστρικής έκκρισης μέσω ενός ρινογαστρικού καθετήρα, ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα που κάνει το ΣΖΕ να ξεχωρίζει από όλες τις άλλες αιτίες εκκριτικής διάρροιας, μια και κυρίως ο μεγάλος όγκος της γαστρικής έκκρισης είναι υπεύθυνος της διαρροίας.

Το επιγαστρικό άλγος, προέρχεται από την εμφάνιση πολλαπλών και εμμενόντων ελκών κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και τον στόμαχο (90%) αλλά και σε **μη συνήθεις** περιοχές του πεπτικού σωλήνα (μεταβολβική μοίρα του 12δακτύλου (14%), νήσιδα (11%), οισοφάγος πιο σπάνια) στο 25% <sup>6, 57</sup>. Οι πιο συχνές επιπλοκές του πεπτικού έλκους είναι η ναυτία και ο εμετός (30%), η αιμορραγία (10%), και η διάτρηση (7%). Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζεται με συμπτώματα οισοφαγίτιδας από ΓΟΠ και αυτός ο αριθμός αυξάνεται <sup>94, 95</sup>, αλλά θα περίμενε κάποιος να είναι πιο συχνή η ΓΟΠ. Η έκκριση μεγάλων ποσοτήτων επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) από τους σιελογόνους αδένες και ειδικά από τις παρωτίδες φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη του κανονικού στους ασθενείς με ΣΖΕ και προσφέρει κάποια προστασία στην οισοφαγίτιδα <sup>95</sup>.

Το ΣΖΕ πρέπει να αποκλειστεί σε όλους τους ασθενείς με πεπτικό έλκος που δεν ελέγχεται εύκολα με φαρμακευτική αγωγή, βαριάς μορφής οισοφαγίτιδα ή/και επίμονη εκκριτική διάρροια. Γενικά η κλινική εικόνα του ΣΖΕ μπορεί να είναι ασαφής και φυσικά η διάγνωση είναι πολλές φορές δύσκολη. Μερικά κλινικά σημεία που μπορεί να μας οδηγήσουν στην διάγνωση αναφέρονται στον πίνακα 1 και στην εικόνα 8.

Ασθενείς με MEN1 και ΣΖΕ (20-30%) εκδηλώνουν την νόσο σε πιο νεαρή ηλικία (32-35 έτη) από τους ασθενείς χωρίς MEN1 (σποραδική νόσος). Μέχρι και στο 45% των ασθενών αυτών, τα συμπτώματα του ΣΖΕ προηγούνται εκείνων του υπερπαραθυρεοειδισμού <sup>52</sup>. Εντούτοις, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ και MEN1, έχουν υπερπαραθυρεοειδισμό κατά την διάγνωση του ΣΖΕ, αν και σε πολλούς ασθενείς αυτός μπορεί να είναι ασυμπτωματικός και ήπιος, και επομένως μπορεί εύκολα να διαφύγει της προσοχής μας, εάν δεν μετρήσουμε τα ιονισμένα επίπεδα ασβεστίου του ορού ( $Ca^{2+}$ ) και παραθορμόνης (PTH) ή δεν κάνουμε την *per os* δοκιμασία φόρτισης ασβεστίου <sup>52</sup>. Από όλους τους ΣΖΕ/MEN1 ασθενείς, το 25% δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό MEN1, γεγονός που υποστηρίζει την ανάγκη να ελεγχτούν όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ για MEN1 <sup>52</sup>.

Περίπου 1-10% των ασθενών με γαστρίνωμα, ιδίως με μεταστατική νόσο ή με ΣΖΕ/MEN1, έχουν συμπτώματα λόγω ενός δεύτερου ορμονικού συνδρόμου (π.χ., VIPoma, σωματοστατίνωμα,

ινσουλίνωμα, γλυκαγόνωμα, ACTHoma<sup>96</sup>. Έκτοπο σύνδρομο Cushing αναπτύσσεται σε 5-15% των ασθενών με προχωρημένη μεταστατική νόσο και έχει πολύ κακή πρόγνωση. Ένα άλλο δεύτερο ορμονικό σύνδρομο μπορεί να αναπτυχτεί σε 1-10% των ασθενών, ειδικά εκείνων με μεταστατική νόσο ή MEN1<sup>52</sup>.

Πίνακας 1: Κλινικά σημεία ύποπτα για ΣΖΕ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταβολικό έλκος δωδεκαδακτύλου</li> <li>• Πολλαπλά έλκη δωδεκαδακτύλου και νήστιδος</li> <li>• Πεπτικό έλκος με διάρροια</li> <li>• Πεπτικό έλκος ανθιστάμενο στην θεραπεία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιστορικό έλκους και νεφρολιθίασης</li> <li>• Υποτροπή πεπτικού έλκους και απουσία λοίμωξης με H. Pylori ή χρήση NSAID</li> <li>• Οικογενειακό ιστορικό πεπτικού έλκους και υπερασβεστιαμίας</li> </ul>

### Διάγνωση

Πριν από την ανάπτυξη της ραδιοανοσοδοκιμασίας για την μέτρηση της γαστρίνης στον ορό, το 80% των ασθενών με γαστρίνωμα παρουσίαζαν σοβαρή ελκοπάθεια, αιμορραγία πεπτικού, απόφραξη ή διάτρηση στα πλαίσια του ΣΖΕ. Τα 2/3 των ασθενών είχαν, τουλάχιστον μία χειρουργική επέμβαση και συχνά, η ολική γαστρεκτομή, ήταν απαραίτητη για τον έλεγχο της νόσου<sup>10,97</sup>.

Σήμερα, μόνο το 20% των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές πεπτικού έλκους και μόνο το 1/3 έχουν προηγούμενη χειρουργική επέμβαση<sup>98</sup>. Η λοίμωξη H. Pylori δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το πεπτικό έλκος σε ασθενείς με γαστρίνωμα<sup>99</sup>. Σε μια μελέτη 84 ασθενών με γαστρίνωμα, μόνο το 23% ήταν θετικοί στο H. Pylori και μόνον το 10% είχαν ενεργό λοίμωξη<sup>99</sup>, μικρότερη από τον γενικό πληθυσμό.

Η πιθανότητα γαστρινώματος θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με ασύνηθες πεπτικό έλκος/η, και σε εκείνους με ανεξήγητη εκκριτική διάρροια. Όλοι αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση των επιπέδων γαστρίνης ορού νηστείας (FSG). Η επιθετική πολιτική μέτρησης της γαστρίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι οικονομικώς αποδοτική<sup>57</sup>.

Πρέπει να γνωρίζουμε ότι η διάγνωση του ΣΖΕ μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει, όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, στη διάγνωση, είναι > 5 χρόνια. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά ή/και να καλύπτονται από την χρήση PPIs<sup>100</sup>. Οι βιοψίες γαστρικού άντρου και σώματος για ατροφική γαστρίτιδα σε συνδυασμό με τα αντισώματα (APCA και anti-IF), μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα στοιχεία ΔΔ της υπεργαστριναιμίας.

Η διάγνωση αποδεικνύεται με την ανάδειξη αυξημένης γαστρίνης ορού, βασικής ή μετά από διέγερση (στα πλαίσια ενός χαμηλού γαστρικού pH)<sup>4</sup>. Σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γαστρίνης/χαμηλό γαστρικό pH αλλά σε τιμές μη διαγνωστικές για ΣΖΕ, η δοκιμή διέγερσης της γαστρίνης με σεκρετίνη είναι το επόμενο βήμα. Η μελέτη έγχυσης ασβεστίου (ενδοφλέβια έγχυση με γλυκονικό ασβέστιο) συνήθως προορίζεται για ασθενείς με υπερέκκριση γαστρικού οξέος, στον οποίο υπάρχει κλινική υποψία για γαστρίνωμα παρά την αρνητική δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη<sup>101</sup>.

Συνεπώς η **ενδοσκόπηση** ανωτέρου πεπτικού και η μέτρηση **γαστρίνης** ορού (βασικής ή/και μετά από **διέγερση με σεκρετίνη**) είναι βασικά στοιχεία της διαγνωστικής διαδικασίας για την διάγνωση του ΣΖΕ.

### Ενδοσκόπηση

Όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ (γαστρίνωμα) υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού πολλές φορές στην διάρκεια της νόσου των. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνουν, σοβαρή οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση με πολλαπλά γραμμικά οισοφαγικά έλκη, πεπαχυσμένες γαστρικές πτυχές με σχήμα βλεννογόνου ως μωσαϊκό, εμφανή διάκριση γαστρικού σώματος με άντρο, πολυάριθμες διαβρώσεις στο άντρο με ίχνη μικροσκοπικής αιμορραγίας, διαβρώσεις και έλκη σε στόμαχο και δωδεκαδάκτυλο. Με βάση τα συμπτώματα και τα ενδοσκοπικά ευρήματα, πρέπει να γίνεται έλεγχος για γαστρίνωμα και να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Οι ενδοσκόποι πρέπει να έχουν επίγνωση των κλασικών συμπτωμάτων και των κλινικών ευρημάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο ΖΕ, προκειμένου να διαγνώσουν και να διαχειριστούν κατάλληλα τους ασθενείς. Μια ενδοσκόπηση ασθενούς με ΣΖΕ που αναδεικνύει όλα αυτά τα ευρήματα μπορεί ο αναγνώστης να δει [εδώ](#)<sup>102</sup> (Εικ. 10, 11).

Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού είναι λοιπόν πολύ χρήσιμη εξέταση για να προτείνει την πιθανή αιτία της υπεργαστριναιμίας (μέτρηση της FSG). Σε CAG ή κακοήθη αναιμία, μπορεί να παρατηρηθεί ατροφικός γαστρικός βλεννογόνος, ενώ σε ΣΖΕ, εμφανείς γαστρικές πτυχές (Εικ. 11), παρατηρούνται στο 90% των ασθενών<sup>5, 42, 103-105</sup>. Οι εμφανείς γαστρικές πτυχές δεν είναι ειδικές για το ΣΖΕ, αλλά είναι εξαιρετικά συμβατές με αυτό, στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο. Στενώσεις του οισοφάγου, του πυλωρού ή του δωδεκαδακτύλου ανευρίσκονται σε λιγότερο από το 10% των ασθενών<sup>5</sup>. Σε MEN1, τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι συνήθως πολυεστιακά, μικρά (< 0,5 cm), και έχουν λεμφαδενική συμμετοχή στο 40-60%<sup>6</sup>. Αυτά τα κλινικά ευρήματα μπορούν να υποστηριχθούν από τις κατάλληλες γαστρικές βιοψίες<sup>42, 104, 105</sup> (Εικ.12, 16).

Επιπλέον, το pH του γαστρικού υγρού μπορεί να εκτιμηθεί εύκολα κατά τη στιγμή της ενδοσκόπησης του ανώτερου πεπτικού, χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρόμετρο pH, ή σε χάρτινο δείκτη pH<sup>106</sup> όμως σήμερα πρακτικά αυτό δεν γίνεται από τους περισσότερους ενδοσκόπους. Πρακτικά ένα pH  $\geq 3.0$  αποκλείει το σύνδρομο Zollinger-Ellison Syndrome<sup>57</sup>.

Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού και το EUS όμως έχουν κυρίαρχο ρόλο και στην διάγνωση των μικρών δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων, αλλά τελευταία και στην θεραπεία αυτών<sup>45, 47-50, 107-110</sup>. Στο θέμα αυτό θα αναφερθούμε πιο εκτενώς στην συνέχεια και στα δωδεκαδακτυλικά NETs (dNETs).

### Μέτρηση γαστρικού pH

Φυσικά η ενδοσκόπηση είναι χρήσιμη στους ασθενείς με ΣΖΕ και για άλλους λόγους όπως, τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων, την μέτρηση του γαστρικού pH, κ.α.. Σήμερα οι νέοι ασθενείς με ΣΖΕ λαμβάνουν συνήθως PPIs, όταν εμφανίζονται για πρώτη φορά, επειδή είχαν πεπτικά συμπτώματα όξινης υπερέκκρισης για αρκετά χρόνια (η μέση καθυστέρηση στη διάγνωση είναι τουλάχιστον 6-8 έτη και σύμφωνα με μία μελέτη, δύο κέντρα στην Ιταλία και στις Ηνωμένες Πολιτείες παρουσίασαν μείωση κατά 62% στις παραπομπές τους και τη διάγνωση του ΣΖΕ, σε σύγκριση με τη χρονική στιγμή κατά την οποία άρχισαν να χρησιμοποιούνται ευρέως οι PPIs<sup>5, 36, 111</sup>). Είναι λοιπόν απαραίτητο να αποκλειστεί πρώτα η παρουσία ενεργής πεπτικής νόσου με ενδοσκόπηση και εάν υπάρχει έλκος/η, η θεραπεία με PPIs που καταστέλλει επαρκώς την όξινη υπερέκκριση να ενταθεί, για να καταστεί δυνατή η επούλωση όλης της πεπτικής νόσου, πριν την διακοπή των PPIs για κάθε περαιτέρω εξέταση. Αν όλα είναι καλά από πλευράς πεπτικής νόσου, σε αυτήν την αρχική ενδοσκόπηση το γαστρικό pH πρέπει να μετρηθεί

και φυσικά να παραγγεληθεί γαστρίνη νηστείας (FSG) με σκοπό την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της διάγνωσης ( $\text{pH} \leq 2$ , υπεργαστριναιμία). Είναι επίσης πολύ χρήσιμο να ερωτηθεί ο ασθενής, για το εάν χάνει δόσεις των PPIs και, εάν συμβαίνει αυτό, για πόσο χρονικό διάστημα, για να έχουμε έναν οδηγό της ευαισθησίας του ασθενούς στα φάρμακα αυτά, σε σχέση με την νόσο του. Ένα γεγονός που δεν εκτιμάται γενικά, είναι ότι οι ασθενείς με ΣΖΕ που λαμβάνουν PPIs είναι συχνά πιο ευαίσθητοι στην καθυστέρηση ή τη διακοπή των PPIs σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν ΣΖΕ, λόγω της προϋπάρχουσας υπερέκκρισης γαστρικού οξέος.

Ασθενείς με ΣΖΕ, χωρίς ελεγχόμενη υπερέκκριση οξέος, συχνά έχουν αντισταθμιστική αυξημένη έκκριση της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος<sup>42, 112, 113</sup> που πιθανότατα οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα σεκρετινής πλάσματος<sup>42, 112-114</sup>, λόγω της υπερβολικής έκθεσης του δωδεκαδακτύλου σε όξινα υγρά. Ωστόσο, όταν η έκκριση του γαστρικού οξέος ελέγχεται με θεραπεία με PPIs, αυτή η αντισταθμιστική ανταπόκριση αντιστρέφεται σε μεγάλο βαθμό, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία στην επαναλαμβανόμενη υπερέκκριση γαστρικού οξέος με πιθανές σοβαρές συνέπειες εάν η θεραπεία διακοπεί και ο ασθενής δεν παρακολουθείται προσεκτικά. Όμως η προσέγγιση αυτή των ασθενών, είναι δύσκολο να γίνει ακόμα και στα πιο οργανωμένα κέντρα και στην πραγματικότητα οι ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να ελεγχθούν πολλές φορές για να φθάσουν σε γαστρικό  $\text{pH} \leq 2$ . Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι φθάνοντας θεραπευτικά σε ένα όξινο  $\text{pH}$  δεν επαρκεί για να γίνει η διάγνωση του ΣΖΕ σε ασθενείς με υπεργαστριναιμία<sup>92</sup>. Στη μελέτη που καθορίζει το διαγνωστικό κριτήριο του  $\text{pH} \leq 2$ , αυτός ήταν ο ελάχιστος βαθμός γαστρικής οξύτητας που περιελάμβανε το 100% των ασθενών με ZES<sup>92</sup>.

Μια εναλλακτική προσέγγιση, η οποία είναι πιθανόν να είναι ασφαλέστερη και ευκολότερη στην εκτέλεση, είναι η αντικατάσταση του PPI με έναν  $\text{H}_2$  ανταγωνιστή ισταμίνης ( $\text{H}_2\text{RA}$ ,  $\text{H}_2$ -blockers), όπως η ρανιτιδίνη (400-600 mg κάθε 4-6 ώρες), η οποία έχει πολύ μικρότερη διάρκεια δράσης, ακολουθούμενη από απόσυρση του  $\text{H}_2$ -blocker για τουλάχιστον 12-30 ώρες<sup>92</sup>, πριν από την διενέργεια της μέτρησης του γαστρικού  $\text{pH}$  και της ταυτόχρονης μέτρησης της γαστρίνης. Όλα αυτά πρέπει να γίνουν υπό στενή επίβλεψη, με τον ασθενή καλά ενήμερο για να ειδοποιήσει τους οικείους και τον ιατρό του, εάν αναπτυχθούν οξέα πεπτικά συμπτώματα, επειδή η μαζική αιμορραγία ανώτερου πεπτικού (ΟΑΑΠ), μπορεί να εμφανιστεί γρήγορα σε ασθενείς με ΣΖΕ, μόλις χαθεί ο έλεγχος της γαστρικής οξύτητας<sup>42</sup>. Άμεσα μέτρα αντιμετώπισης αυτής της αυξημένης γαστρικής οξύτητας είναι η άμεση τοποθέτηση ενός ρινογαστρικού σωλήνα (Levin) για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, παρά η χορήγηση αντιεκκριτικής θεραπείας, για τη διατήρηση της ακεραιότητας της αξιολόγησης, εφόσον ο ασθενής είναι σε αυτή την διαδικασία.

Κατά τη λήψη PPIs, δεν πρέπει να αξιολογείται το γαστρικό  $\text{pH}$  και αντ' αυτού να πάρουμε άλλα μέτρα που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν τη διάγνωση, όπως σε ασθενείς με MEN1<sup>115</sup> και χρησιμοποιούνται σε πολλές πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, όπως τις λειτουργικές απεικονίσεις κλπ., που θα αναπτυχθούν πιο κάτω<sup>42</sup>.

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ορολογικές εξετάσεις που να αποκλείουν εντελώς όλες τις αιτίες της υπό/-αχλωρυδρίας, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής του οξέος που προκαλείται από φάρμακα. Πρέπει να λάβουμε υπόψιν μας ότι τα αντισώματα κατά των τοιχωματικών κυττάρων (APCA) και του ενδογενούς παράγοντα (Anti-IF), που θα υποδηλώναν την παρουσία χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας (CAG), δεν είναι θετικά σε όλους τους ασθενείς με CAG και τα ψευδώς θετικά ποσοστά τους δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΖΕ<sup>104, 105</sup>. Οι αυτοάνοσοι δείκτες επίσης, δεν είναι χρήσιμοι σε άλλες αιτίες

της φυσιολογικής υπεργαστριναιμίας, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής που προκαλείται από φάρμακα όπως οι PPIs.

Σύμφωνα με την παλιά κλασική προσέγγιση, η διάγνωση της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος θα πρέπει να περιλαμβάνει μετρήσεις του όγκου της γαστρικής έκκρισης, καθώς και την βασική έκκριση οξέος και μετά διέγερση με πενταγαστρίνη<sup>57</sup>. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται εάν:

1. ο όγκος της γαστρικής έκκρισης είναι μεγάλος, συνήθως μεγαλύτερος από 10 L/24 h
2. η BAO (basal acid output) είναι άνω των 15 mmol/h. Τιμές στην περιοχή 10-15 είναι οριακές, και λιγότερο από 10 mmol/h αποκλείουν την διάγνωση του ΣΖΕ. Σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε βαγοτομή, η BAO στο γαστρίνωμα είναι πάνω από 3 mmol/h.
3. η αναλογία της BAO/μέγιστη παραγωγή οξέος μετά χορήγηση πενταγαστρίνης είναι μεγαλύτερη από 0,6.

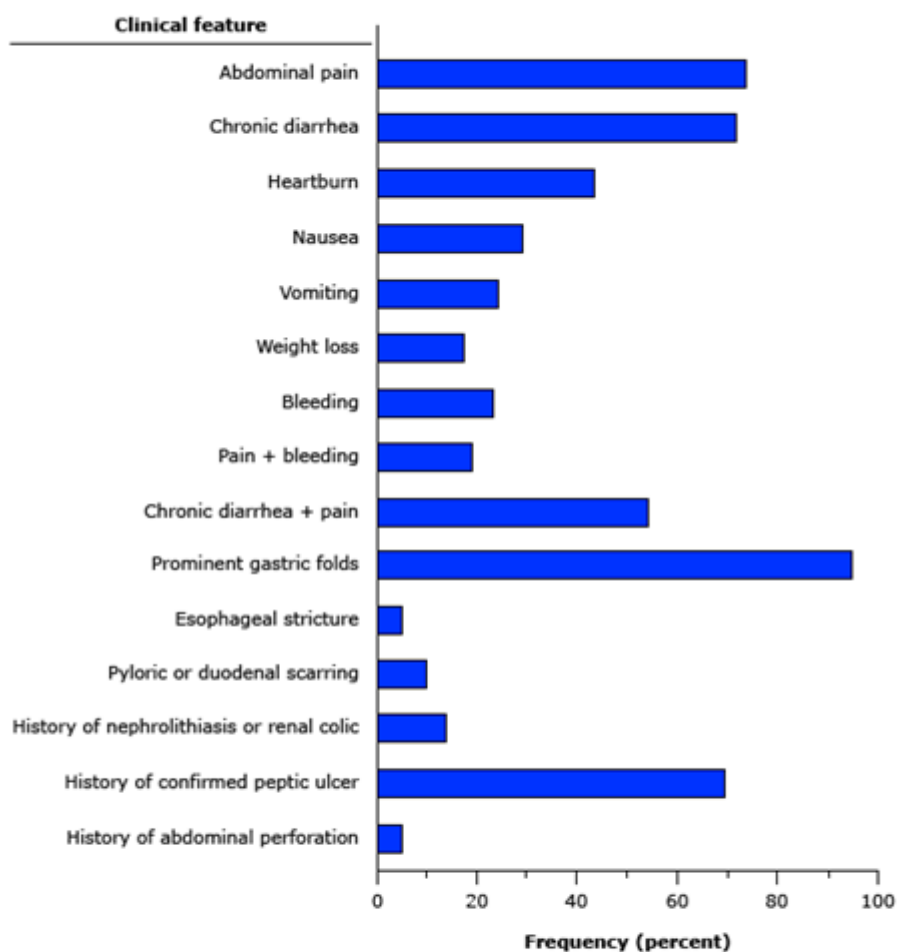
### Clinical features associated with peptic ulcer disease in patients with gastrinoma

<b>Clinical presentation</b>
Esophageal reflux disease, especially when severe
Association with diarrhea, steatorrhea, or weight loss (due to the high rate of acid secretion and secondary disruption of digestion enzyme and absorptive function)
<b>Clinical findings</b>
Multiple ulcers
Peptic ulcers in <i>Helicobacter pylori</i> -negative, NSAID-negative subjects
Ulcers beyond the duodenal bulb
Increased gastric folds on upper GI series or endoscopy
Findings suggestive of multiple endocrine neoplasia type I (see Family history)
<b>Family history</b>
Extensive family history of ulcer disease
Family history or other findings suggestive of multiple endocrine neoplasia type I
Hypercalcemia or nephrolithiasis due to primary hyperparathyroidism
Hypoglycemia due to insulinoma
Functioning or nonfunctioning pituitary tumor
Diarrhea due to VIPoma
<b>Natural history and response to treatment</b>
Ulcers resistant to medical therapy
Frequent recurrences
Ulcer recurrences after surgical treatment

NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug; GI: gastrointestinal.

**Εικόνα 8:** Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της πεπτικής νόσου στο ΣΖΕ. Από <sup>4</sup>.

## Presenting symptoms and signs in patients with Zollinger-Ellison syndrome



The presence or absence of clinical symptoms or signs at the initial assessment in 261 patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES). Prominent gastric body folds, esophageal stricture, and pyloric or duodenal scarring were determined by upper gastrointestinal endoscopy; a confirmed peptic ulcer was assessed by upper gastrointestinal endoscopy or radiographic studies.

Data from: Roy PK, Venzon DJ, Shojamenes H, et al, *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:379

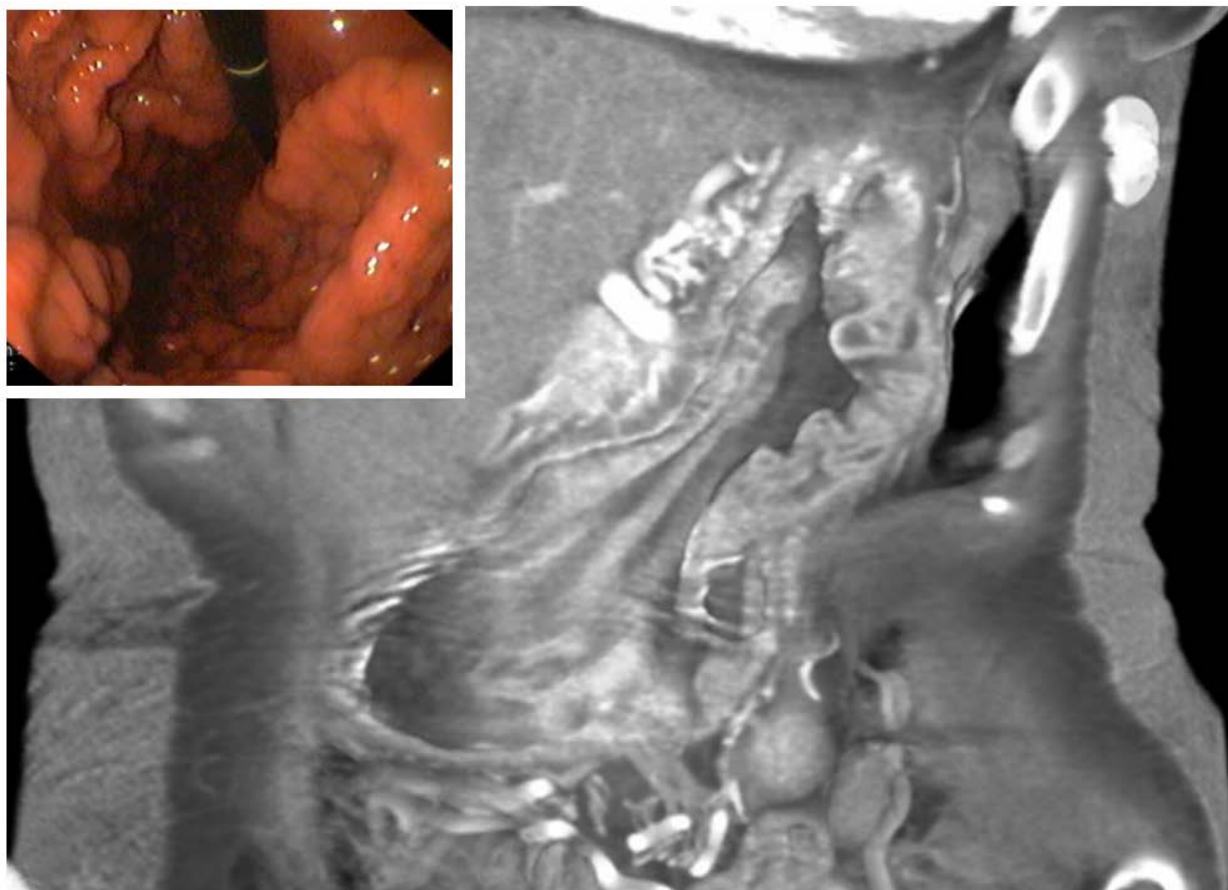
UpToDate®

**Εικόνα 9:** Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ΣΖΕ. Από <sup>4</sup>.





**Εικόνα 10:** Ενδοσκοπική εικόνα πολλαπλών ελκών σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού, σε ασθενή με ΣΖΕ.



**Εικόνα 11:** Ενδοσκόπηση και ΑΤ στομάχου σε ασθενή με ΣΖΕ όπου αναδεικνύεται η υπερτροφία και η πάχυνση των πτυχών του γαστρικού βλεννογόνου. Τροποποιημένη από <sup>116</sup>.

## Γαστρίνη

Η διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να γίνει με την ανίχνευση υψηλών τιμών γαστρίνης ορού μετά από νηστεία (fasting serum gastrin, FSG), απαραίτητα όμως σε έδαφος υποχλωρυδρίας (pH στομάχου  $\leq 2$ ), παρόλο που οι περισσότεροι στηρίζονται μόνο στην αύξηση των επιπέδων της γαστρίνης<sup>52</sup>. Η μέτρηση απλά της γαστρίνης είναι ένα πολύ καλό screening test, γιατί η ευαισθησία της μεθόδου είναι υψηλή σε  $> 98\%$  των ασθενών με ΣΖΕ, αλλά από μόνη της **δεν** θέτει την διάγνωση<sup>84</sup>.

Φυσιολογικά, η γαστρίνη ορού σε συνθήκες νηστείας κυμαίνεται μεταξύ 100 pg/mL και 200 pg/mL. Τιμές μεγαλύτερες από 1.000 pg/mL (αύξηση  $> 10$  φορές) θέτουν τη διάγνωση του γαστρινώματος και του συνδρόμου ΖΕ, με αρκετή ασφάλεια εάν ο ασθενής παράγει γαστρικό οξύ (pH γαστρικού υγρού  $\leq 2$ ). Αυτή όμως η παραδοχή είναι πρακτικά εσφαλμένη, στην πραγματικότητα, τα υψηλά επίπεδα της FSG μπορεί να συμβεί με οποιαδήποτε από τις αιτίες της κατάλληλης υπεργαστριναιμίας, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει επίπεδο υπεργαστριναιμίας που να μπορεί να διακρίνει κατάλληλη από ακατάλληλη υπεργαστριναιμία<sup>117, 118</sup>. Για παράδειγμα, τα επίπεδα FSG μεταξύ 1.000-2.000 pg/ml (10-20 φορές αυξημένα επίπεδα) δεν είναι ασυνήθιστα σε ασθενείς με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και αν και οι PPIs συνήθως αυξάνουν την FSG  $< 3$  φορές, στο 20% αυξάνουν την FSG,  $> 4$  φορές και καμιά φορά (δεν είναι σπάνιες) αυξήσεις της FSG  $> 1.000$  pg/ml<sup>42</sup> (Πίνακας 2, Εικ. 12).

Η FSG, θα πρέπει να μετράτε σε κάθε ασθενή που είναι ύποπτος για την ύπαρξη ΣΖΕ<sup>101</sup>. Μια τιμή γαστρίνης ορού  $> 10$  φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (1.000 pg/mL) παρουσία γαστρικού pH  $\leq 2$  είναι πρακτικά διαγνωστική του ΣΖΕ όπως αναφέραμε. Υψηλότερα επίπεδα είναι πιο πιθανά με γαστρινώματα του παγκρέατος (συγκριτικά με τα δωδεκαδακτυλικά), μεγαλύτερο μέγεθος όγκου, και με μεταστατική νόσο<sup>84, 101</sup>.

Όμως, περίπου τα 2/3 των ασθενών με ΣΖΕ έχουν συγκεντρώσεις γαστρίνης ορού  $< 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο<sup>5</sup> (110-1.000 pg/mL) δηλαδή συνήθως μεταξύ 200 pg/mL και 1.000 pg/mL<sup>101</sup>, αλλά και αυτός ο βαθμός υπεργαστριναιμίας είναι μη ειδικός και μπορεί επίσης να είναι παρών σε ασθενείς με αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος (π.χ. υπερπλασία G κυττάρων, απόφραξη γαστρικής εξόδου, και παραμονή γαστρικού άντρου) (Πίνακας 2, Εικ. 12). Οι ασθενείς που λαμβάνουν PPIs, γενικά, έχουν αυξημένα επίπεδα γαστρίνης ορού με επίπεδα γαστρίνης στον ορό νηστείας που μπορεί να κυμαίνονται ακόμη και στον ίδιο ασθενή, ενώ τα αυξημένα επίπεδα πρέπει να επανελέγχονται. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε, ότι κανένα επίπεδο υπεργαστριναιμίας δεν μπορεί να διακρίνει μια “κατάλληλη από ακατάλληλη” υπεργαστριναιμία<sup>42</sup>.

Τα kits εμπορικής μέτρησης της γαστρίνης ποικίλλουν στην ακρίβειά τους, και έτσι συχνά γίνονται λάθη με συνέπεια εσφαλμένη διάγνωση ή καθυστέρηση στη διάγνωση ασθενών με γαστρινώμα<sup>42, 100, 119</sup>. Σε μία μελέτη που αξιολόγησε 12 διαφορετικά εμπορικά τέτοια kits, τέσσερα από τα kits έδωσαν ψευδώς χαμηλά αποτελέσματα στο 20-80% των ασθενών<sup>119, 120</sup>. Τα ψευδώς αρνητικά είναι πιθανότερο να συμβούν σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις γαστρίνης, με τους περισσότερους προσδιορισμούς να ανιχνεύουν με ακρίβεια τους ασθενείς με ΣΖΕ, των οποίων οι συγκεντρώσεις γαστρίνης ορού είναι μεγαλύτερες από 400 pmol/L (845 pg/mL)<sup>4</sup>.

Τα επίπεδα γαστρίνης ορού είναι συνήθως μεγαλύτερα από 150 pg/ml σε ασθενείς με το σύνδρομο γαστρινώματος. Η εξαίρεση είναι ένα μικρό κλάσμα των ασθενών που εκκρίνουν μια

<sup>5</sup> Γαστρίνη ορού ΦΤ  $< 110$  pg/mL.

βιολογικά δραστική παραλλαγή που δεν αναγνωρίζεται από τον αντιορό που χρησιμοποιείται για τη δοκιμασία μέτρηση της γαστρίνης<sup>57</sup>. Συνεπώς απαιτείται προσεκτικό ιστορικό και φυσική εξέταση, καθώς τα επίπεδα γαστρίνης μπορούν να είναι υψηλά για διάφορους άλλους λόγους (Πίνακας 2). Η μέτρηση του γαστρικού pH είναι λοιπόν χρήσιμη, επειδή σε απουσία χρήσης αντί-εκκριτικών φαρμάκων, ένα pH  $\geq 3,0$  αποκλείει το ΣΖΕ<sup>57</sup>.

### Δοκιμασία σεκρετίνης

Η **δοκιμασία σεκρετίνης** συνίσταται στην μέτρηση της γαστρίνης του ορού μετά από χορήγηση σεκρετίνης (δηλαδή διέγερση της έκκρισης της γαστρίνης), και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη μια και θέτει ή αποκλείει την διάγνωση του ΣΖΕ. Επειδή διάφοροι πεπτιδικοί υποδοχείς υπάρχουν στα γαστρινώματα, συμπεριλαμβανομένων και υποδοχέων της σεκρετίνης<sup>273-279</sup>, είναι πιθανόν αυτοί οι υποδοχείς της σεκρετίνης, να συμμετέχουν στην διέγερση της απελευθέρωσης της γαστρίνης μετά από διέγερση της σεκρετίνης (Εικ. 13). Η γαστρίνη είναι ένας ισχυρός αυξητικός παράγοντας για τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, και οι ασθενείς με ΣΖΕ έχουν πολύ μεγάλους αριθμούς τέτοιων τοιχωματικών κυττάρων. Εκτός από τις φυσιολογικά ενεργείς μορφές γαστρίνης G17 και G34, τα γαστρινώματα απελευθερώνουν μικρότερες και μεγαλύτερες μορφές γαστρίνης, τεμάχια γαστρίνης και μορφές επεκτεινόμενες με γλυκίνη και φυσικά την προθορμόνη της γαστρίνης, την προγαστρίνη. Η σεκρετίνη διεγείρει την απελευθέρωση της έκτοπης γαστρίνης από τα κύτταρα του γαστρινώματος και οι ασθενείς με ΣΖΕ έχουν δραματική αύξηση της γαστρίνης στον ορό. Αντίθετα, τα φυσιολογικά γαστρικά κύτταρα G αναστέλλονται από την σεκρετίνη (Εικ. 13).

Με αυτή την δοκιμασία μετράται η γαστρίνη σε νηστεία και μετά από χορήγηση 2 U/kg iv σεκρετίνης (γρήγορη έγχυση) σε χρόνους 2', 5', 10' και 20', με τα επίπεδα γαστρίνης ορού συνήθως να κορυφώνονται κατά τα 10 λεπτά (Εικ. 14). Έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια για τον καθορισμό μιας θετικής δοκιμασίας όπως μια αύξηση της τιμής της γαστρίνης πάνω από 120 pg/mL (πάνω από την βασική τιμή της FSG του ασθενούς), μετά τη χορήγηση σεκρετίνης, είναι σαφέστατη ένδειξη του συνδρόμου ΖΕ και ίσως διαγνωστική του ΣΖΕ στο 94% των ασθενών με ελάχιστα ψευδώς θετικά αποτελέσματα που συνήθως βρίσκονται σε καταστάσεις υποχλωρυδρίας (ευαισθησία 94% και ειδικότητα 100%)<sup>57, 121-123</sup>. Άλλοι χρησιμοποιούν την απόλυτη αύξηση μεγαλύτερη από 110 ή 200 pg/mL, ή μια 50% αύξηση στα επίπεδα βασικής γαστρίνης νηστείας<sup>4</sup>.

Ένας δεύτερος τρόπος να εκτελεσθεί η δοκιμασία σεκρετίνης, έχει περιγραφεί χρησιμοποιώντας μια ωριαία έγχυση σεκρετίνης 3 U/kg, με μέτρηση της όξινης έκκρισης του στομάχου και των επιπέδων της FSG<sup>52</sup>. Αυτή η μέθοδος έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική (ευαισθησία 99%) για τα επίπεδα της FSG και της όξινης παράγωγης του στομάχου, αλλά απαιτεί μετρήσεις για τουλάχιστον 2 hr μετά, και έτσι χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά.

Η πιο ακριβής και ευαίσθητη δοκιμασία λοιπόν παραμένει η δοκιμασία σεκρετίνης για την διέγερση της έκκρισης γαστρίνης. Δεν έχει προκύψει νέα δοκιμασία με μεγαλύτερη ευαισθησία ή ειδικότητα. Η δοκιμασία σεκρετίνης έχει μελετηθεί καλά στο ΣΖΕ με υψηλή ευαισθησία και εξειδίκευση, συμπεριλαμβανομένης μιας αύξησης  $\geq 200$  pg/ml,  $\geq 110$  pg/ml και  $\geq 120$  pg/ml<sup>42</sup>.

Η δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση των ασθενών με γαστρινώματα από άλλες αιτίες υπεργαστριναιμίας (π.χ., όταν σε ασθενή έχουμε < 10-φορές του φυσιολογικού γαστρίνη ορού και γαστρικό pH  $\leq 2$ ).

Δυστυχώς όμως, η σεκρετίνη δεν ήταν διαθέσιμη για αρκετά χρόνια, οδηγώντας τους ερευνητές να αναπτύξουν εναλλακτικές προσεγγίσεις για τη διάγνωση του ΣΖΕ και αυτές οι προσεγγίσεις παρέμειναν, παρά την επανεμφάνιση της σεκρετίνης τα τελευταία χρόνια. Η συνθετική ανθρώπινη σεκρετίνη έχει πλέον αδειοδοτηθεί και εγκριθεί στις ΗΠΑ, αλλά εξακολουθεί να μην είναι διαθέσιμη ευρέως στην Ευρώπη και, ως εκ τούτου, δεν χρησιμοποιείται συστηματικά στην Ευρώπη <sup>42</sup>.

Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην περιορισμένη χρήση της δοκιμασίας σεκρετίνης είναι το γεγονός ότι μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με αχλωρυδρία <sup>42, 101, 124</sup> ή σε ασθενείς που είναι υπό PPIs <sup>57, 121-123, 125</sup>, και τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε σοβαρή χρόνια γαστρίτιδα συνδεδεμένη με λοίμωξη από *H. Pylori*. Συνεπώς η δοκιμασία σεκρετίνης **δεν** πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς υπό PPIs. Τα ψευδώς αρνητικά είναι 6-20%, και τα ψευδώς θετικά στο 15-39% των ασθενών με αχλωρυδρία λόγω χρήσης PPIs ή λόγω χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας <sup>125</sup>. Εάν οι PPIs διακοπουν απότομα, οι ασθενείς με ΣΖΕ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν επιπλοκές (όπως οξεία αιμορραγία και διάτρηση) κατά τη διάρκεια της μεταβατικής εβδομάδας διακοπής των PPIs <sup>126</sup>, όπως έχουμε προαναφέρει πιο πάνω. Ως εκ τούτου, η διακοπή ενός PPI σε ασθενή που είναι ύποπτος ότι έχει ΣΖΕ, θα πρέπει να γίνεται από έμπειρους ιατρούς και κλινικές. Πριν λοιπόν την δοκιμασία σεκρετίνης και την διακοπή των PPIs, θα πρέπει να γίνει ενδοσκόπηση, για να αποκλειστεί ενεργός πεπτική νόσος. Εάν υπάρχει ενεργός πεπτική νόσος και ιδιαίτερα ελκοπάθεια, η κατασταλτική θεραπεία με PPIs θα πρέπει να ενταθεί μέχρι να επουλωθεί η ενεργός νόσος, πριν από τη διακοπή της θεραπείας με PPIs <sup>42</sup>. Μία εβδομάδα πριν από τη μελέτη της σεκρετίνης, αντικαθιστούμε τους PPIs με υψηλές δόσεις H2-blockers (π.χ., ρανιτιδίνη 450-750 mg κάθε 4-6 h και 12-30 h, πριν από τη δοκιμασία) <sup>42</sup>. Αντιόξινα από του στόματος λαμβάνονται στη συνέχεια, ανάλογα των συμπτωμάτων, μέχρι τα μεσάνυχτα πριν από τη μελέτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα, με ρινογαστρική αναρρόφηση, εάν αναπτύξουν σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων του ΣΖΕ (π.χ. έμετος, πόνος, διάρροια) κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν την δοκιμασία, όταν τα φάρμακα μειώνονται <sup>117</sup>.

Έτσι λοιπόν η δοκιμασία σεκρετίνης δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με ενεργείς σοβαρές εκδηλώσεις του ΣΖΕ. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς με σοβαρό κοιλιακό άλγος, έμετο και σοβαρή διάρροια με αφυδάτωση, ή ενδοσκοπικά ευρήματα όπως έντονα πεπαχυσμένες γαστρικές πτυχές ή πολλαπλά έλκη, καθώς οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή συνέπειες της διακοπής της καταστολής του γαστρικού οξέος. Σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να διεξάγονται μελέτες εντοπισμού όπως θα δούμε πιο κάτω <sup>4</sup>.

Ως εκ τούτου, όπως και με τους προσδιορισμούς της FSG, η δοκιμασία σεκρετίνης πρέπει να γίνεται πρώιμα στην διάγνωση του συνδρόμου, όταν ο ασθενής εμφανίζεται για πρώτη φορά και δεν λαμβάνει ακόμη PPIs ή μετά από διακοπή λήψης των PPIs με στόχο την ανάπτυξη ενός όξινου γαστρικού pH. Επί του παρόντος, το επίπεδο κατωφλίου του γαστρικού pH που απαιτείται για την αποτροπή ψευδών θετικών αποτελεσμάτων με την δοκιμασία σεκρετίνης είναι άγνωστο.

Λόγω αυτών των περιορισμών και του γεγονότος ότι **δεν** είναι θετική σε όλους τους ασθενείς με ΣΖΕ (6-13%) έχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα <sup>101</sup>, ορισμένοι έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η δοκιμασία δεν είναι γενικά χρήσιμη για τη διάγνωση του ΣΖΕ <sup>126</sup>. Παρά το γεγονός αυτό, οι οδηγίες της ENETS συνιστούν την δοκιμασία σεκρετίνης, σε ασθενείς με ύποπτους για ΣΖΕ, μετά τον αποκλεισμό της ατροφικής γαστρίτιδας (κυρίως μέσω βιοψίας και εξετάσεις αίματος) <sup>127</sup>. Περαιτέρω λεπτομέρειες ο αναγνώστης μπορεί να βρει [εδώ](#) <sup>127</sup>.

Άλλες δοκιμασίες όπως η δοκιμασία Ca για την απελευθέρωση της γαστρίνης είναι λιγότερο ευαίσθητες και χρησιμοποιούνται πιο σπάνια και όταν δεν έχουμε την σεκρετίνη ή η δοκιμασία σεκρετίνης είναι αρνητική<sup>52</sup>.

## Άλλες εξετάσεις

### Βιοδείκτες

Άλλες εξετάσεις που υποστηρίζουν την διάγνωση του ΣΖΕ, αλλά γίνονται λιγότερο συχνά, περιλαμβάνουν την μέτρηση της χρωμογρανίνης Α του ορού (CgA). Η CgA είναι αυξημένη στους περισσότερους ασθενείς με γαστρινώματα και τα επίπεδα της τείνουν να είναι ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και των μεταστάσεων<sup>128</sup>. Σε αντίθεση με άλλους νευροενδοκρινικούς όγκους, πολύ υψηλά επίπεδα χρωμογρανίνης Α, μπορούν να ανευρεθούν σε γαστρινώματα χωρίς ηπατικές μεταστάσεις<sup>129</sup>. Τα επίπεδα χρωμογρανίνης είναι συνήθως φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα γαστρίνης αποτόκου της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας. Ωστόσο, η χρωμογρανίνη Α του ορού, είναι λιγότερο ευαίσθητη στα γαστρινώματα, σε σύγκριση με τα επίπεδα νηστείας γαστρίνης στον ορό. Επιπλέον, η αυξημένη χρωμογρανίνη Α δεν είναι ειδική για τα γαστρινώματα και είναι ένας γενικός δείκτης για καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινικούς όγκους<sup>130</sup>. Αυξημένη χρωμογρανίνη μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλες συνθήκες, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης PPIs<sup>4</sup> όπως έχουμε αναφέρει στο γενικό μέρος.

### Μετρήσεις ΒΑΟ

Βοηθητικές είναι οι μετρήσεις της βασικής όξινης έκκρισης (basic acid output, ΒΑΟ) του γαστρικού χυμού. Τιμές ΒΑΟ > 15 mEq/hr σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε κάποια αντιελκωτική επέμβαση (> 85% των ασθενών), και > 5 mEq/hr σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για έλκος) σημαίνουν απλά αυξημένη γαστρική οξύτητα. Οι μελέτες έκκρισης του γαστρικού οξέος για την μέτρηση της βασική έκκριση οξέος (ΒΑΟ), οι οποίες ήταν κάποτε καίριας σημασίας για την διάγνωση του ΣΖΕ, όμως **δεν** γίνονται πρακτικά σήμερα πλέον, λόγω της τεχνικής τους δυσκολίας<sup>125</sup>.

Πρέπει να σημειώσουμε ξανά ότι, η πιθανότητα ύπαρξης γαστρινώματος θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο MEN1, δεδομένου ότι το 50-60% αυτών των ασθενών έχει ή θα αναπτύξει γαστρίνωμα. Οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για το γαστρίνωμα, δεδομένου ότι μέχρι το 38% των ασθενών θα διαπιστωθεί ότι έχουν γαστρίνωμα<sup>57,131</sup>.

Κλασικά λοιπόν, η διάγνωση του συνδρόμου γαστρινώματος (ΣΖΕ) εξαρτάται από την ανάδειξη:

1. αυξημένων επιπέδων γαστρίνης ορού.
2. υπερέκκριση γαστρικού οξέος.
3. θετική δοκιμασία σεκρετίνης

Η υπεργαστριναιμία χωρίς αυξημένη παραγωγή οξέος δεν οφείλεται σε γαστρίνωμα. Είναι ζωτικής σημασίας να σταματήσουν οι H<sub>2</sub>-αναστολείς, οι PPIs (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) και η οκτρεοτίδη τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την διενέργεια αυτών των εξετάσεων για το γαστρίνωμα. Οι κατευθυντήριες γραμμές του NCCN, υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα γαστρίνης πρέπει να μετρούνται κατά την νηστεία και μετά από αποχή λήψης PPIs για 1 τουλάχιστον εβδομάδα<sup>132</sup>.



### Άλλες παθήσεις με γαστρική υπερέκκριση

Τα τελευταία χρόνια, η διάγνωση του συνδρόμου Zollinger-Ellison έχει γίνει όλο και πιο δύσκολη και αμφιλεγόμενη με αρκετές νέες προσεγγίσεις και κριτήρια που προτείνονται, διαφορετικά από το κλασικό βιοχημικό κριτήριο της ακατάλληλης υπεργαστριναιμίας (δηλ., υπεργαστριναιμίας παρουσία υπερχλωρυδρίας)<sup>42</sup> (Πίνακας 2). Αυτές οι αλλαγές έχουν προκύψει λόγω:

1. της δυσκολίας και των δυνητικών κινδύνων της διακοπής των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) για την ανάλυση του γαστρικού οξέος.
2. της αναγνώριση πως πολλές από τις τρέχουσες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των συγκεντρώσεων γαστρίνης είναι αναξιόπιστες<sup>42, 119</sup>
3. την ανάπτυξη ευαίσθητων μεθόδων απεικόνισης που εντοπίζουν νευροενδοκρινικούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου αυξανόμενου αριθμού πρωτοπαθών γαστρινωμάτων. Δηλαδή, στην διάγνωση του ΣΖΕ, συνίσταται επίσης σύμφωνα με τις τρέχουσες μελέτες, η ανίχνευση ενός NET, το SRI (somatostatin receptor imaging) με <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT ή <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT(SRS).
4. την αυξημένη χρήση διακοιλιακών ή ενδοσκοπικών υπερήχων (EUS) με κατευθυνόμενη βιοψία/κυτταρολογική εξέταση
5. και την γενική έλλειψη διαθεσιμότητας εξετάσεων όξινης εκκριτικότητας του στομάχου.

Ο σαφής προσδιορισμός της διάγνωσης σε ασθενείς με ΣΖΕ έχει σημαντικές επιπτώσεις για πολλές πτυχές της διαχείρισης των ασθενών.

1. όπως είδαμε πιο πάνω το ΣΖΕ σχεδόν πάντα συνδέεται με όξινη υπερέκκριση<sup>92</sup> που πρέπει να ελέγχεται φαρμακευτικά, έντονα και μακροπρόθεσμα<sup>42</sup>.
2. επειδή τα γαστρινώματα είναι κακοήθη σε 60-90% των περιπτώσεων, πρέπει επίσης η θεραπεία να κατευθυνθεί στο γαστρίνωμα<sup>40, 42, 52, 80</sup>. Αυτό περιλαμβάνει λεπτομερείς μελέτες απεικόνισης και, αν δεν διαγνωσθεί ΣΖΕ/MEN1, και το γαστρίνωμα είναι δυνητικά χειρουργήσιμο τότε απαιτείται, χειρουργική διερεύνηση<sup>40, 52, 80</sup>. Σε περιπτώσεις ΣΖΕ/MEN1 η θεραπευτική μας προσέγγιση είναι αρκετά διαφορετική.
3. εάν υπάρχει ανεγχείρητη μεταστατική νόσος, συχνά απαιτείται θεραπεία αυτής<sup>133</sup> και η υπερέκκριση οξέος πρέπει να ελέγχεται φαρμακευτικά, κατά τη διάρκεια όλων αυτών των θεραπειών.
4. λόγω της συχνής εμφάνισης του MEN1 σε ασθενείς με ΣΖΕ<sup>42</sup>, πρακτικά όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ πρέπει να ελέγχονται για το σύνδρομο MEN1 αρχικά, και να επαναξιολογούνται στην διάρκεια του χρόνου, καθώς ο υπερπαραθυρεοειδισμός δεν προηγείται πάντα της διάγνωσης του ΣΖΕ<sup>42</sup>.
5. η παρουσία ΣΖΕ/MEN1 απαιτεί γενετικές και οικογενειακές εξετάσεις και συμβουλές, καθώς και την ανάγκη αναζήτησης άλλων ενδοκρinoπαθειών που έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην θεραπευτική προσέγγιση του ίδιου του γαστρινώματος, καθώς και το σχεδιασμό χειρουργικών θεραπειών για άλλα F-pNETs (10-23%) και NF-pNETs (80-100%) παρόντα σε ασθενείς με MEN1<sup>40, 42, 134-137</sup>

Από την άλλη πλευρά, η αδυναμία έγκαιρης διάγνωσης του ΣΖΕ έχει επίσης σημαντικές επιπτώσεις. Ο μέσος χρόνος για τη διάγνωση είναι > 6 έτη<sup>5</sup>, αλλά ακόμη και έτσι, περίπου 30-40% των ασθενών ιώνται μακροπρόθεσμα<sup>42, 134, 136-138</sup>. Ωστόσο, η παράλειψη να γίνει έγκαιρα η διάγνωση εκθέτει τους ασθενείς στην ανάπτυξη μεταστατικής νόσου που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα

μέσο-, μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, με κυρίαρχη αιτία, την ευρεία χρήση των PPIs που καταστέλλουν την συμπτωματολογία του συνδρόμου<sup>42, 134, 136-138</sup>. Επιπλέον, για το 20-25% των ασθενών με ΣΖΕ που έχουν MEN1, μια τέτοια καθυστέρηση συμβάλλει επίσης στην καθυστέρηση της αναγνώρισης του συνδρόμου MEN1, το οποίο έχει σημαντικές επιπτώσεις για τον ασθενή, καθώς και για την οικογένειά του<sup>42</sup>. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει αξιόπιστοι καρκινικοί δείκτες για τα pNETs δεν υπάρχουν, και στην περίπτωση του γαστρινώματος, η υψηλή χρωμογρανίνη Α (CgA), έχει την διαγνωστική της αξία αλλά είναι μη ειδική.

Ακόμα και όταν η δοκιμασία της γαστρίνης είναι ακριβής, το πρόβλημα με τον προσδιορισμό της FSG είναι η ειδικότητά της, επειδή μπορεί να αυξημένη σε αρκετές διαφορετικές συνθήκες. Οι αυξήσεις μπορεί να είναι κατάλληλες (appropriate), διότι είναι η συνήθης φυσιολογική απόκριση σε υπό-/αχλωρυδρία, ακατάλληλες (inappropriate) κατά την οποία η υπεργαστριναιμία σχετίζεται με υπερχλωρυδρία, όπως συμβαίνει σε ΣΖΕ, ή λόγω σφάλματος της δοκιμασίας της γαστρίνης (assay error) (Πίνακας 2, Εικ. 12) κ.α.<sup>42</sup>. Η μέτρηση του γαστρικού pH είναι σημαντική για την ΔΔ της δευτερογενούς υπεργαστριναιμίας λόγω της αχλωρυδρίας (δεν παράγουν γαστρικό οξύ) π.χ., ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα, κακοήθης αναιμία, λοιμώξεις H. Pylori, ειδικά λήψη PPIs, πυλωρική στένωση ή νεφρική ανεπάρκεια, ή υπερπλασία των G-Cell κυττάρων του άντρου, σύνδρομο βραχέος εντέρου, ή υπολειπόμενο μετά γαστρεκτομή άντρο κλπ.<sup>139</sup> (Πίνακας 2, Εικ. 12). Σε τέτοιες περιπτώσεις, το επίπεδο γαστρίνης ορού μπορεί να υπερβεί τα 1.000 pg/mL, αλλά το γαστρικό pH είναι > 2. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι αυτές οι "κατάλληλες/φυσιολογικές" υπεργαστριναιμικές συνθήκες είναι πολύ πιο συνηθισμένες και πρέπει να διακρίνονται από "ακατάλληλες" αιτίες υπεργαστριναιμίας όπως το ΣΖΕ<sup>42</sup>.

#### Κατάλληλες/φυσιολογικές" υπεργαστριναιμικές συνθήκες.

Η διάγνωση και η θεραπεία του ΣΖΕ προαπαιτούν την γνώση και την διαφορική διάγνωση (ΔΔ) από άλλες παθήσεις που έχουν πολύ υψηλή γαστρική υπερέκκριση δηλαδή υπεργαστριναιμία και φυσικά σε μερικούς ασθενείς δεν ανευρίσκεται καμία αιτία και χαρακτηρίζονται ιδιοπαθείς. Η διαφορική διάγνωση της υπεργαστριναιμίας περιλαμβάνει την βαγοτομή, πεπτικό έλκος με λοίμωξη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs, ΜΣΑΦς), απόφραξη της γαστρικής εξόδου, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο βραχέος εντέρου και αυτοάνοση γαστρίτιδα (Τύπος Α)<sup>36, 92, 140</sup>.

Η αιτιολογία του πεπτικού έλκους περιλαμβάνει την κατάχρηση ΜΣΑΦ όπως η ιβοπροφαίνη και η ασπιρίνη. Ένας κλινικός ιατρός μπορεί να μην είναι σε θέση να διακρίνει τον κοιλιακό άλγος προκαλούμενο από την υπερβολική γαστρική οξύτητα από το άλγος του κλασσικού πεπτικού έλκους η το άλγος των ελκών του ΣΖΕ τα οποία όμως προκαλούν περισσότερη διάρροια και οισοφαγική νόσο<sup>92</sup>.

Η απόφραξη της γαστρικής εξόδου προκαλεί διάταση του γαστρικού άντρου που ενεργοποιεί τα τοιχωματικά κύτταρα μέσω της ακετυλοχολίνης και έτσι υπεργαστριναιμία<sup>111</sup>.

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν αυξημένη γαστρίνη ορού. Η γαστρίνη αποβάλλεται με μέσω του νεφρού, συνεπώς η νεφρική ανεπάρκεια επηρεάζει σημαντικά την νεφρική της κάθαρση. Μία πειραματική σε μελέτη ανέδειξε μια αύξηση της ανάπτυξης των γαστρικών κυττάρων σε ένα μοντέλο αρουραίου με ουραιμία και ανέδειξε ανάστροφη διάχυση πρωτονίων στα κύτταρα του στομάχι προκαλώντας έτσι μείωση της προστασία του φραγμού του βλεννογόνου<sup>5, 111, 139, 141</sup>.

Άλλες κύριες παθήσεις της ΔΔ είναι:

1. **PPIs:** Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η διαδεδομένη χρήση των PPIs καθιστά την διάγνωση του ΣΖΕ δυσκολότερη και την καθυστερεί σημαντικά <sup>52</sup>όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Αυτό είναι λογικό μια και οι PPIs είναι ισχυροί ανασταλτές της όξινης έκκρισης του στομάχου μακράς δράσεως (μέχρι και μια εβδομάδα), η οποία έχει δύο αποτελέσματα που μπορούν να οδηγήσουν στην εσφαλμένη διάγνωση του ΣΖΕ.
  - a. Η υποχλωρυδρία, οδηγεί σε υπεργαστριναιμία τους ασθενείς που λαμβάνουν PPIs χωρίς ΣΖΕ, μια και τα φάρμακα αυτά τους χορηγήθηκαν συνήθως για πεπτικό έλκος, και έτσι μιμούνται το ΣΖΕ. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει τα PPIs να διακοπούν και μετά να μετρηθεί η γαστρίνη.
  - b. Η ισχυρή αναστολή της όξινης έκκρισης οδηγεί στον έλεγχο των συμπτωμάτων, στους περισσότερους ασθενείς με ΣΖΕ, με τις συμβατικές δόσεις που χρησιμοποιούνται στο σύνηθες πεπτικό έλκος, σε αντίθεση με τους H<sub>2</sub>-blockers όπου οι συμβατικές δόσεις δεν ήταν συχνά επαρκείς <sup>52</sup>. Πρέπει λοιπόν σε ασθενείς που παίρνουν PPIs, να διακόπτουμε την χορήγηση τους για μια τουλάχιστον εβδομάδα πριν μετρήσουμε γαστρίνη και σε σοβαρές περιπτώσεις οι ασθενείς να καλύπτονται με H<sub>2</sub>-blockers. Αυτό πρέπει να γίνεται με σύνεση, επειδή μερικοί ασθενείς θα απαιτήσουν υψηλές και συχνές δόσεις H<sub>2</sub>-blockers, και επειδή η διακοπή των PPIs μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές λόγω όξινης υπερέκκρισης στους ασθενείς με ΣΖΕ (αιμορραγία από τα έλκη, αφυδάτωση με την διάρροια ή και υποκαλιαιμία, άρα οι ασθενείς πιθανόν να πρέπει να βρίσκονται εντός του νοσοκομείου όπως αναφερθήκαμε και πιο πάνω στην ενδοσκοπηση.
2. **Λοίμωξη με H. Pylori:** Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παράγει ουρεάση η οποία δρα κοντά στα κύτταρα G και προκαλεί υδρόλυση της ουρίας και αλκαλοποίηση, επηρεάζοντας τα D κύτταρα και μειώνοντας την απελευθέρωση των σωματοστατίνης που έρχεται δευτερογενώς σε φλεγμονή. Πολλοί ασθενείς με λοίμωξη από H. Pylori έχουν μια υπερβολική αύξηση της γαστρίνης μετά από λήψη τροφής που εξαφανίζεται μετά από την εκρίζωση του H. Pylori <sup>142</sup>. Ασθενείς με ΣΖΕ και πεπτικό έλκος έχουν λοίμωξη με H. Pylori στο 24-48% σε αντίθεση με τους ασθενείς με απλό πεπτικό έλκος που έχουν λοίμωξη με H. Pylori σε ποσοστό > 90%. Επομένως, η έλλειψη λοίμωξης με H. Pylori πρέπει να οδηγήσει σε υποψία ΣΖΕ, σε έναν ασθενή με υποτροπιάζων πεπτικό έλκος που δεν παίρνει γαστροτοξικά φάρμακα.
3. **Μαζική εντερεκτομή λεπτού εντέρου:** Σε τέτοιους ασθενείς η γαστρική υπερέκκριση μπορεί να κρατήσει για μήνες ή και περισσότερο και πολλές φορές, και οδηγεί σε αιμορραγία ανώτερου πεπτικού (ΑΑΠ). Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός που προκαλεί το σύνδρομο, αλλά μπορεί να οφείλεται στην απουσία των εντερικών πεπτιδίων που σε φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλουν την γαστρική όξινη έκκριση ή/και την απελευθέρωση της γαστρίνης <sup>143-146</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς η in χορήγηση PPIs είναι η θεραπεία μέχρι την υποχώρηση του συνδρόμου μια και η απορρόφηση από τους στόματος των πάσης φύσεως αντιεκκριτικών επηρεάζεται από την εντερεκτομή.
4. **Σύνδρομο παραμονής γαστρικού άντρου μετά γαστρεκτομή:** Στους ασθενείς με υποτροπιάζων πεπτικό έλκος μετά από την γαστρεκτομή, θα πρέπει να μπει η υποψία για σύνδρομο παραμονής γαστρικού άντρου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η υποτροπή του πεπτικού



έλκους προκύπτει από την ατελή εκτομή του γαστρικού άντρου από το δωδεκαδάκτυλο. Η αύξηση της γαστρίνης σε ασθενείς με το σύνδρομο είναι μέτρια σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΖΕ και η υπεργαστριναιμία είναι αναστρέψιμη με εκτομή του γαστρικού υπολείμματος (άντρο) <sup>142</sup>.

5. **Υπερπλασία και υπερλειτουργία των G κύτταρων του άντρου:** Οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν υψηλές συγκεντρώσεις γαστρίνης σε απάντηση στην τροφή, με επακόλουθο μεταγευματική όξινη υπερέκκριση, με συνέπεια αυτό να συγχέεται με το σύνδρομο ΣΖΕ, μια και οι ασθενείς αναπτύσσουν έλκη. Η λειτουργία των G κυττάρων του στομάχου αναστέλλεται υπό την επίδραση της σεκρετίνης (Εικ. 13). Στην περίπτωση υπερπλασίας των κυττάρων αυτών, η αναστολή αυτή είναι περιορισμένη έως ανύπαρκτη. Αντίθετα, για λόγους που δεν έχουν διευκρινιστεί τελείως ακόμη, τα κύτταρα του γαστρινώματος διεγείρονται περαιτέρω με την ενδοφλέβια χορήγηση της ορμόνης. Όταν οι ασθενείς με G-Cell υπερπλασία έχουν μια διφορούμενη απόκριση στην διέγερση σεκρετίνης, η υπερβολική ανταπόκριση στην κατάποση τροφής, διαχωρίζει τους ασθενείς με γαστρινώμα <sup>57</sup>. Όμως πρακτικά η ΔΔ από το ΣΖΕ είναι η ανεύρεση στο ΣΖΕ του γαστρινώματος και φυσικά η αρνητική δοκιμασία σεκρετίνης στην υπερπλασία ή υπερλειτουργία των G κυττάρων. Η νόσος σχετίζεται με την λοίμωξη από *H. Pylori* και σήμερα είναι πολύ σπάνια <sup>142</sup>.

Ως εκ τούτου, σήμερα, σε όλες τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, για την αδιαμφισβήτητη διάκριση του ΣΖΕ από τις άλλες αιτίες ακατάλληλης υπεργαστριναιμίας και από τις κατάλληλες/φυσιολογικές αιτίες υπεργαστριναιμίας, συνιστάται αξιολόγηση του γαστρικού pH ή/και του γαστρικής οξύτητας (BAO), (mEq/HR) <sup>42</sup> (Εικ. 12).

Έτσι λοιπόν, μετά την ανίχνευση σχετικώς αυξημένων τιμών γαστρίνης νηστείας, η επόμενη απαραίτητη εξέταση, συνιστάται στη μέτρηση της οξύτητας του γαστρικού περιεχομένου (πράγμα που όπως αναφέραμε μπορεί να γίνει συγχρόνως). Η μέτρηση του pH του γαστρικού χυμού είναι πολύ βοηθητική και μια τιμή  $\text{pH} \leq 2$  ανευρίσκεται σε ασθενείς με ΣΖΕ ενώ τιμή  $> 2,5-3$ , ουσιαστικά αποκλείει το ΣΖΕ. Πολλά κέντρα δεν έχουν την ικανότητα της μέτρησης της γαστρικής οξύτητας (BAO), εντούτοις, το γαστρικό pH μπορεί να μετρηθεί κατά την ενδοσκόπηση <sup>106</sup>.

Όμως το 60% των ασθενών με ΣΖΕ δεν έχουν πολύ υψηλά επίπεδα FSG ( $< 10$  φορές δηλαδή μεταξύ 200-1000 pg/mL), και είναι σε τιμές που βλέπουμε συχνά με άλλες διαγνώσεις, που περιλαμβάνουν την θεραπεία PPIs σε ασθενείς με απλό πεπτικό έλκος (μη-ΣΖΕ) κλπ. όπως πιο πάνω είπαμε <sup>52</sup>. Εάν η FSG είναι  $< 10$  φορές υψηλή και το γαστρικό  $\text{pH} \leq 2$ , τότε η δοκιμασία σεκρετίνης και η μέτρηση της βασικής όξινης παραγωγής (BAO) είναι το επόμενο βήμα (Εικ. 12, 15, 16). Όμως εάν για λίγες ημέρες και κάθε ημέρα μετράμε FSG, μπορούμε να είμεθα βέβαιοι ότι μόνο το  $< 0,5\%$  των ασθενών με ΣΖΕ θα έχει φυσιολογικές τιμές FSG <sup>52</sup>.

Ένας διαγνωστικός αλγόριθμος διάγνωσης κλινικών καταστάσεων με γαστρική υπερέκκριση είναι αυτός της εικόνας 17.

Πίνακας 2. Καταστάσεις που συνδυάζονται με αυξημένη γαστρίνη ορού <sup>42, 57, 60, 147-150</sup>	
Αύξηση της διέγερσης απελευθέρωσης γαστρίνης (Με αυξημένη γαστρική οξύτητα, υπερχλωρδρία)	Ελάττωση της αναστολής απελευθέρωσης γαστρίνης (Με φυσιολογική ή ελαττωμένη γαστρική οξύτητα,

	αχλωρυδρία /υποαχλωρυδρία)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύνδρομο Zollinger-Ellison (γαστρίνωμα)</li> <li>• Υπερπλασία/υπερλειτουργία των G κυττάρων</li> <li>• Χειρουργικός αποκλεισμός άντρου ή Πυλωρική στένωση</li> <li>• Παραμονή άντρου μετά από γαστρεκτομή (σπάνια)</li> <li>• Σύνδρομο βραχέος εντέρου (σπάνια)</li> <li>• Υπερασβεστιαμία</li> <li>• Υπερπαραθυρεοειδισμός</li> <li>• MEN1</li> <li>• Γαστρίτιδα του άντρου από λοίμωξη με H. Pylori (συχνή)</li> <li>• Εφηβική πολυποδίαση του στομάχου (σπάνια)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υψηλές δόσεις αντιόξινων ή αντιεκκριτικών φαρμάκων (H<sub>2</sub>-blockers και ιδιαίτερα PPIs) (συχνή)</li> <li>• Πανγαστρίτιδα από λοίμωξη με H. Pylori (συχνή)</li> <li>• Ατροφική γαστρίτιδα (CAG) (συχνή)</li> <li>• Κακοήθης αναιμία (συχνή)</li> <li>• Υποαχλωρυδρία ή αχλωρυδρία</li> <li>• Γαστρικό καρκίνωμα</li> <li>• Λεύκη</li> <li>• Μετά βαγοτομή (σπάνια)</li> <li>• Διαβητικό ψεύδο-ΣΖΕ</li> </ul>
<b>Άγνωστη αιτιολογία</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εντερεκτομή (παροδικά)</li> <li>• Νεφρική ανεπάρκεια (πιθανόν ελαττωμένος καταβολισμός) (σπάνια)</li> <li>• Ρευματοειδής αρθρίτις</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Assay Error</b></li> </ul>	

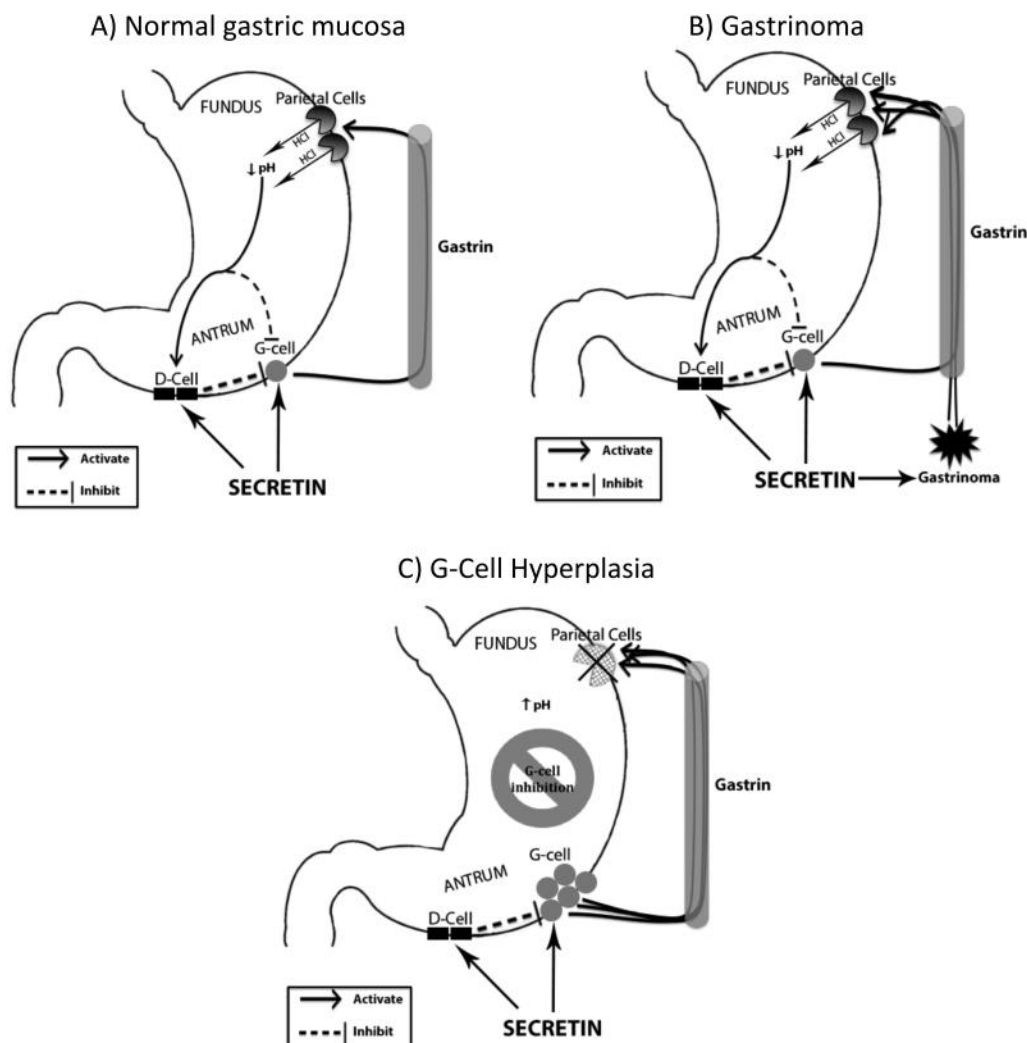
- I. When ZES is suspected, the initial test recommended is a **fasting serum gastrin (FSG)** determination in the absence of antisecretory therapy (Sensitivity- 98–100% in ZES patients various series [42]).
- [Today the FSG determination is frequently performed when ZES is first suspected and in many cases patients are taking antisecretory therapy. If the FSG is not elevated, it should be repeated, and if it remains normal, ZES is essentially excluded (>97%) except for uncommon exceptions <sup>(1)</sup>. However, even if the FSG is elevated, ZES cannot be diagnosed without confirmation of concomitant inappropriate secretion of gastric acid and exclusion of other rare conditions (e.g., retained antrum syndrome)].
- II. An elevated FSG can only be accurately interpreted together with a measure of gastric secretory capacity (usually a **gastric pH**) to confirm the presence of inappropriate hypergastrinemia. This generally requires delaying or stopping gastric antisecretory therapy, which is a potentially dangerous maneuver particularly if the patient is taking PPI's and not performed under appropriate conditions.
- III. If the **FSG is increased >10-fold** [generally >1000 pg/ml, with normal <100 pg/ml] and **the gastric pH is ≤2**, then ZES is present [retained gastric antrum syndrome [173] can usually be excluded by history] (The combination of FSG>10 fold increased and gastric pH≤2 is present in 32% of ZES patients [42, 174].
- IV. If the **FSG is increased, <10-fold** [generally <1000 pg/ml with normal <100 pg/ml] and **the gastric pH is ≤2, additional testing is recommended** (either a **secretin test** or a **basal acid output (BAO)**). [Some have used sensitive imaging modalities (such as <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT positivity as an alternative approach instead] <sup>(2)</sup>
- V. A **secretin test(performed off PPIs)** demonstrating an increase in serum gastrin of >120 pg/ml has a sensitivity of 94% and specificity of 100% for ZES [77] <sup>(3)</sup>. A **BAO>15 mEq/hr** (no previous gastric surgery; >5 mEq/hr after previous gastric acid reducing surgery) with the FSG/pH changes listed in IV above, establishes the diagnosis of ZES [10, 17, 42].

<sup>(1)</sup> ZES patients post incomplete gastrinoma resection [51], MEN1/ZES patients post effective parathyroidectomy (usually 3.5–4 gland resection) for hyperparathyroidism [52], and uncommonly other ZES patients (0–2%) [42] can have a normal FSG.

<sup>(2)</sup> The role of imaging for diagnosis of ZES has not been systematically studied and is not clearly defined at present.

<sup>(3)</sup> Achlorhydria is a well-recognized cause of false-positive secretin testing [79, 116]

**Εικόνα 12:** Τρέχουσα συνιστώμενη προσέγγιση και κριτήρια για την βιοχημική διάγνωση τους ΣΖΕ. Από

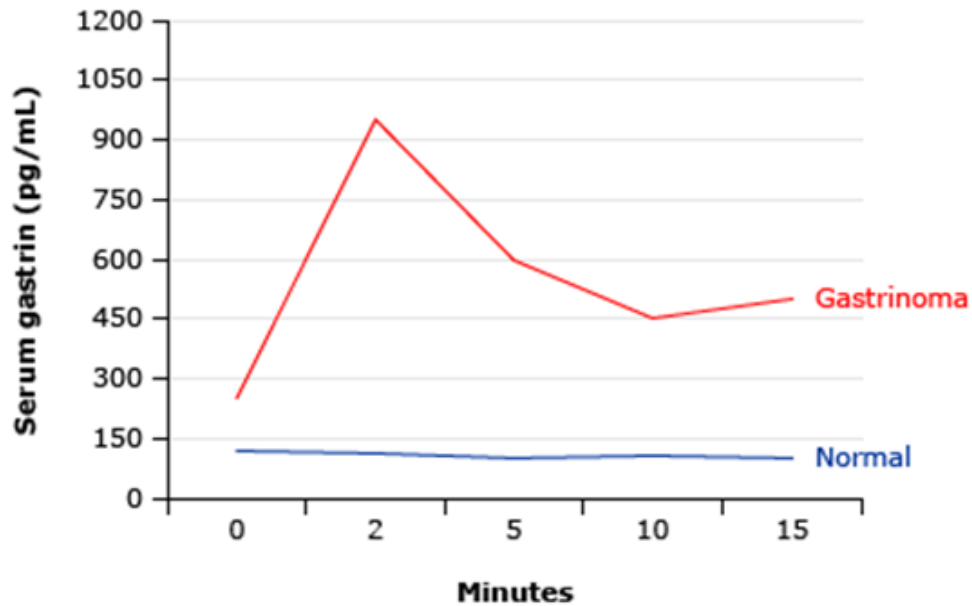


**Εικόνα 13:** Η θεωρητική απόκριση του επιπέδου γαστρίνης ορού στην δοκιμασία σεκρετίνης. Η iv χορήγηση σεκρετίνης οδηγεί σε αύξηση της στάθμης της γαστρίνης ορού που συνήθως εξασθενεί από την αναστολή των D κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε μια αρνητική έκκριση SST<sup>6</sup>. Β) η στάθμη της γαστρίνης στον ορό αυξάνεται σε απόκριση της εξωγενούς απελευθέρωσης γαστρίνης από ένα γαστρίνωμα που δεν υπόκειται στην αναστολή των D κυττάρων. Γ) ένας προτεινόμενος μηχανισμός για την αύξηση της στάθμης της γαστρίνης στον ορό σε ασθενείς με αχλωρυδρία μετά την δοκιμασία σεκρετίνης. Η σχετική υπερπλασία των G κυττάρων λόγω μειωμένης έκκριση οξέος και έλλειψη ανασταλτικής σηματοδότησης οδηγεί σε μια υπερβολική απόκριση στην χορήγηση σεκρετίνης παρόμοια με εκείνη ενός γαστρινώματος. Από<sup>125</sup>.

<sup>6</sup> Το επιθήλιο του στομάχου περιέχει άφθονα NE κύτταρα που ρυθμίζουν μια σειρά από φυσιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μεταγευματικής έκκρισης ρυθμιστικών πεπτιδίων, την γαστρική κινητικότητα, και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Τα D-κύτταρα που παράγουν Σωματοστατίνη (SST) είναι παρόντα στις οξυντικές περιοχές και το άντρο του στομάχου, και παρέχουν ένα τονικό ανασταλτικό τόνο που ρυθμίζει τη δραστηριότητα των γειτονικών NE κυττάρων και την έκκριση του γαστρικού οξέος. Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που βασίζονται στις επιδράσεις των ρυθμιστικών παραγόντων στα γαστρικά κύτταρα D δεν καθορίζονται επαρκώς μέχρι σήμερα λόγω προβλημάτων στον εντοπισμό των πρωτογενών κυττάρων D και αβεβαιότητα παραμένει σχετικά με τα ερεθίσματα που επηρεάζουν άμεσα τα κύτταρα D.

## Secretin test for gastrinoma

---



---

Marked hypersecretion of gastrin occurs after the administration of secretin in a patient with a gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome) compared to the lack of response in normal subjects.

Εικόνα 14: Η δοκιμασία σεκρετίνης. Από <sup>4</sup>.

- A. Strongly supportive of ZES diagnosis**
1. Active peptic ulcer disease (PUD) or a history compatible with recent PUD or improvement in diarrhea with PPIs combined with:
    - a. a positive somatostatin receptor scintigraphy imaging (SRI) with either  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT or  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide with SPECT/CT imaging.
    - b. a positive biopsy or cytology for a neuroendocrine tumor (NET) (stronger support if a gastrinoma is found)
    - c. a positive secretin test
    - d. known or strongly suspected MEN1 syndrome (i.e., a positive family history, hyperparathyroidism or pituitary disease)
  2. A patient with known MEN1 or strongly suspected MEN1 (i.e., a positive family history, hyperparathyroidism or pituitary disease) with a positive gastrinoma by cytology/biopsy
- B. Moderately supportive of ZES diagnosis (consider this a tentative diagnosis)**
1. Positive somatostatin receptor scintigraphy imaging (SRI) with either  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT or  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide with SPECT/CT imaging (sporadic disease only) or positive cytology or biopsy for a NET, ideally a gastrinoma, (sporadic disease or MEN1 syndrome present) with a biopsy-proven absence of atrophic gastritis and negative autoimmune markers. <sup>(1,2)</sup>
- C. Weakly supportive of ZES diagnosis (insufficient alone for even a tentative diagnosis)**
1. A patient with known MEN1 or strongly suspected MEN1 (i.e., a positive family history, hyperparathyroidism or pituitary disease) with positive imaging or an SRI <sup>(1)</sup>
  2. MEN1 syndrome absent but positive SRI or imaging for possible tumor <sup>(3)</sup>.

---

<sup>(1)</sup> Under such conditions a NET is confirmed but since MEN1 patients develop multiple NETs in various locations NET(s) identified on SRI may not be a gastrinoma(s) [8, 8, 18, 18, 33, 33, 162, 162].

<sup>(2)</sup> Five biopsies (2-antrum, 2-corpus, 1-incisura angularis) of the stomach are recommended to diagnose atrophic gastritis [124, 125].

<sup>(3)</sup> SRI can be positive in nongastrinoma NETs, numerous other tumors and both physiological and pharmacologic processes [see text], so alone is not specific for gastrinoma [107, 108, 135].

**Εικόνα 15:** Πιθανά νέα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΖΕ σε ασθενείς με Υπεργαστριναιμία νηστείας σε περίπτωση απουσίας θεραπείας με PPIs <sup>(1)</sup>. Από <sup>42</sup>.

- A. Moderately supportive of ZES diagnosis (ZES is likely)**
1. In a patient with or without MEN1 with active peptic ulcer disease (PUD) or a history compatible with recent PUD or improvement in diarrhea with PPIs combined with a positive biopsy or cytology for a neuroendocrine tumor (NET) (stronger support if a gastrinoma is found).
  2. In a patient without MEN1 with active peptic ulcer disease (PUD) or a history compatible with recent PUD or improvement in diarrhea with PPIs combined with a positive somatostatin receptor scintigraphy imaging (SRI) with either <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT or <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide with SPECT/CT imaging. <sup>(2)</sup>
- B. Weakly supportive of ZES diagnosis (consider this a tentative diagnosis)**
1. In a patient without active PUD or history of diarrhea responding to PPIs without MEN1 with a biopsy-proven absence of atrophic gastritis and negative autoimmune markers with a positive SRI <sup>(3,4)</sup>
  2. In a patient without active PUD or history of diarrhea responding to PPIs with known MEN1 or strongly suspected MEN1 (i.e., a positive family history, hyperparathyroidism or pituitary disease) with a biopsy-proven absence of atrophic gastritis. <sup>(3)</sup> and negative autoimmune markers. <sup>(4)</sup>
- C. Minimally supportive of ZES diagnosis (consider this a possible diagnosis only)**
1. In a patient without active PUD or history of diarrhea responding to PPIs without MEN1 with a positive SRI
  2. A patient with known MEN1 or strongly suspected MEN1 (i.e., a positive family history, hyperparathyroidism or pituitary disease) without active PUD or history of diarrhea responding to PPIs with prominent gastric folds <sup>(5)</sup>.

---

<sup>(1)</sup>The potential for a false-positive secretin test in patients with hypo-/achlorhdria limits the usefulness of the secretin test in patients taking PPIs unless the gastric pH $\leq$ 2.

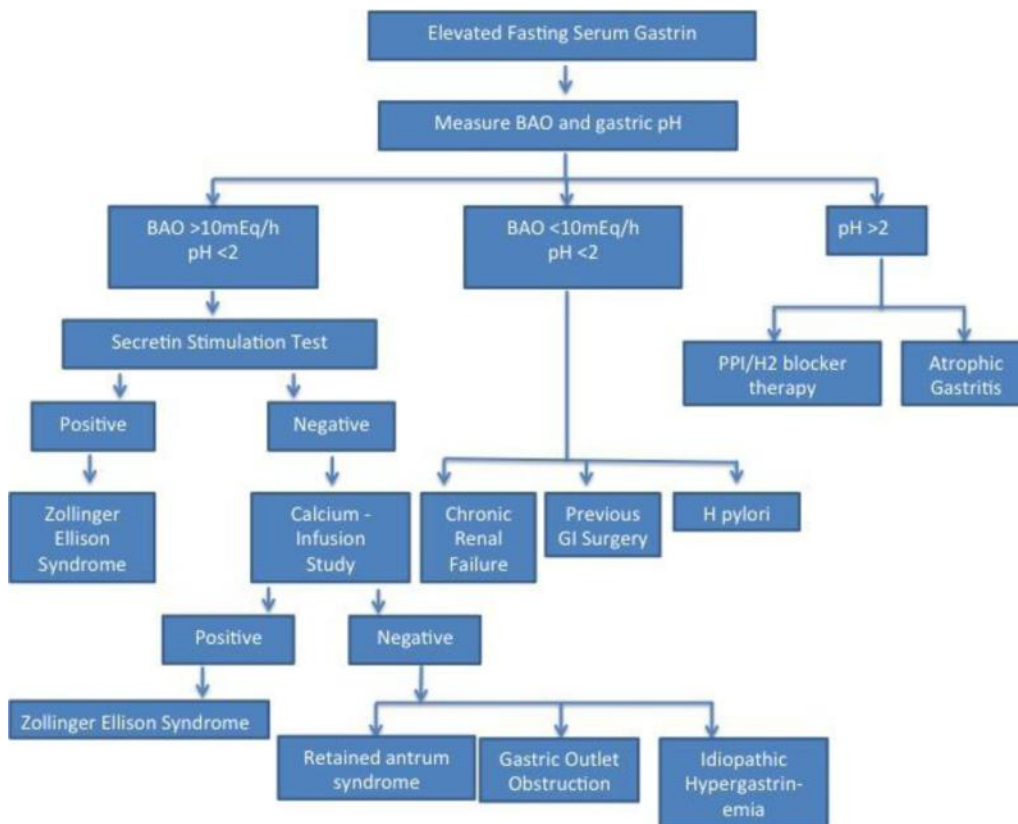
<sup>(2)</sup>Under these conditions a NET is likely but since MEN1 patients develop multiple NETs in various locations NET(s) a positive SRI or biopsy may not be a gastrinoma(s) [8, 18, 33, 162]

<sup>(3)</sup>Five biopsies (2-antrum, 2-corpora,1-incisura angularis) of the stomach are recommended to diagnose atrophic gastritis[124, 125].

<sup>(4)</sup>Biopsy and autoimmune markers can both be negative in confirmed autoimmune gastropathy [124, 125].

<sup>(5)</sup>Prominent gastric folds are present in 92% of ZES patients when initially seen, however they are not specific for ZES [2]

**Εικόνα 16:** Πιθανά νέα κριτήρια που στηρίζουν τη διάγνωση του ΣΖΕ σε ασθενείς με Υπεργαστριναιμία νηστείας που λαμβάνουν PPIs (1) Από <sup>42</sup>.



**Εικόνα 17:** Ένας βασικός διαγνωστικός αλγόριθμος σε καταστάσεις με γαστρική υπερέκκριση. Από <sup>7</sup>.

### Αμφιλεγόμενα θέματα και αντιπαραθέσεις στη διάγνωση του ΣΖΕ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι σημερινές αντιπαραθέσεις σχετικά με τη διάγνωση μπορούν να χωριστούν σε ζητήματα που σχετίζονται <sup>42</sup>:

1. με τα προβλήματα στον προσδιορισμό της γαστρικής οξύτητας. Ορισμένοι ερευνητές πρότειναν ότι οι αξιολογήσεις του pH μπορούν γενικά να γίνονται χωρίς να σταματήσουμε τα ισχυρά αντιεκκριτικά φάρμακα, όπως οι PPIs <sup>115, 117, 118</sup> και πολυάριθμες πρόσφατες μελέτες <sup>42</sup> αμφισβήτησαν κατά πόσον είναι ακόμη αναγκαία μια αξιολόγηση του γαστρικού pH στους περισσότερους ασθενείς για να τεθεί η διάγνωση του ΣΖΕ.
2. με την αξιοπιστία των δοκιμών γαστρικής οξύτητας και πρόσφατες μελέτες <sup>119, 120</sup> έχουν τεκμηριώσει ότι το 50% των kits προσδιορισμού γαστρίνης είναι ανακριβείς.
3. με την επιλογή των δοκιμασιών επιβεβαίωσης της διάγνωσης (δοκιμασία σεκρετίνης, απεικονιστικές εξετάσεις λειτουργικές και μη, αποτελέσματα βιοψίας). Ο ρόλος των συμπληρωματικών tests και του test σεκρετίνης, και, σε περιστασιακούς ασθενείς, η πλήρης γαστρική ανάλυση <sup>42</sup> (Εικ. 12), είναι πλέον ασαφής για διαφορετικούς λόγους. Ιδιαίτερα, ο ρόλος των μη βιοχημικών δοκιμασιών (λειτουργική απεικόνιση) είναι αυξανόμενης σημασίας λόγω των πρόσφατων εξελίξεων με το SRS (SRI) για την απεικόνιση των NETs, χρησιμοποιώντας είτε <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT ή <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT. Με αυτές τις βελτιώσεις στην απεικόνιση και με νέες που θα έρθουν, ακόμα και ο ρόλος της βιοψίας ή της κυτταρολογικής εξέτασης στη διάγνωση του ΣΖΕ που σήμερα είναι ιδιαίτερα σημαντικός (Εικ.



15, 16), θα γίνει λιγότερο σαφής ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ή τυπικά κλινικά συμπτώματα <sup>42</sup>.

Είναι σαφές ότι εδώ δεν μπορούμε να δούμε όλες αυτές τις λεπτομέρειες, ο αναγνώστης όμως παραπέμπεται για περαιτέρω μελέτη σε μια πολύ καλή ανασκόπηση των [Metz DC et al](#) <sup>42</sup> (Εικ. 12, 15, 16).

Σήμερα και σε γενικές γραμμές, η υποψία ΣΖΕ, τίθεται με την πρώτη ταυτοποίηση της υπεργαστριναιμίας νηστείας και στη συνέχεια η επιβεβαίωση έρχεται από την χρήση απεικονιστικών μελετών, μελέτη σεκρετίνης και/ή ανοσοϊστοχημικά ή παθολογοανατομικά ευρήματα <sup>42</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η σύγχρονη προσέγγιση στη διάγνωση του ΣΖΕ που χρησιμοποιείται γενικά είναι διαφορετική από την κλασική προσέγγιση που περιλαμβάνει και την αξιολόγηση της γαστρικής οξύτητας όπως περιγράφεται παραπάνω. Έτσι ενώ υπάρχουν καλά καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες που είναι ευαίσθητες και συγκεκριμένες, όμως χρησιμοποιούνται σπάνια στη σύγχρονη κλινική πράξη ( $\leq 5\%$  των σημερινών περιπτώσεων) <sup>42</sup>. Αυτό οφείλεται κυρίως στην έλλειψη χρήσης των αξιολογήσεων της γαστρικής οξύτητας, η οποία με τη σειρά της οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη δυσκολία διακοπής των PPIs.

Όμως νέες απόψεις και προσεγγίσεις υπάρχουν και ίσως χρειάζεται να τις κατανοήσουμε καλύτερα για την έγκαιρη και σωστή διάγνωση του ΣΖΕ (Εικ. 15, 16) <sup>42</sup>. Αλλά είναι ακόμα σαφές ότι η προτιμώμενη προσέγγιση, όποτε είναι δυνατόν, για τη διάγνωση του ΣΖΕ, εξακολουθεί να χρησιμοποιεί τα καθιερωμένα κριτήρια για την τεκμηρίωση της γαστρικής οξύτητας και της ανάρμοστης υπεργαστριναιμίας, και πιστεύουμε ότι αυτό είναι καλύτερο να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

#### *Καταστάσεις ύποπτες για ΣΖΕ*

Πρέπει όλοι οι ασθενείς με MEN1 να ελέγχονται για γαστρίνωμα και ΣΖΕ, όπως και πρέπει να υποπτευόμεθα ΣΖΕ σε όλους τους ασθενείς με πεπτικό έλκος και διάρροια που η χρήση των PPIs θεράπευσε αμέσως την διάρροια <sup>52</sup>. Επίσης το ΣΖΕ πρέπει να το υποπτευόμεθα σε ασθενείς με (Εικ. 15) <sup>52</sup>.

1. Υποτροπιάζων, σοβαρό πεπτικό έλκος ή οικογενειακό ιστορικό πεπτικού έλκους.
2. Πεπτικό έλκος χωρίς λοίμωξη με *H. Pylori* ή άλλους παράγοντες κινδύνου (NSAIDs, ασπιρίνη).
3. Πεπτικό έλκος σε ασθενή με σοβαρή ΓΟΠ (GERD).
4. Πεπτικό έλκος ανθιστάμενο στην θεραπεία, ή έλκος με επιπλοκές (διάτρηση, διαιτηραίων, αιμορραγία).
5. Πεπτικό έλκος σε έδαφος κάποιας ενδοκρινολογικής ή διάρροιας.
6. Πεπτικό έλκος σε ασθενή με πεπαχυσμένες γαστρικές πτυχές στην ενδοσκόπηση (παρόν στο ~ 92% των ασθενών με ΣΖΕ), ή με υπερασβεστιαμία ή με υπεργαστριναιμία.

#### *Συνοψίζοντας, το σποραδικό γαστρίνωμα:*

1. Οδηγεί στο σύνδρομο Zollinger-Ellison, το οποίο χαρακτηρίζεται από το υπεργαστριναιμία με συνέπεια υπερχλωρυδρία και πάχυνση των πτυχών του γαστρικού βλεννογόνου (Εικ. 11, 14).
2. Στο ΣΖΕ, η μέση ηλικία κλινικής εκδήλωσης είναι 41 έτη με μια καθυστέρηση 5,2-8 ετών μεταξύ της αρχής των συμπτωμάτων και του χρόνου της διάγνωσης <sup>5</sup>.
3. Τα κύρια κλινικά σημεία που μας οδηγούν στην διάγνωση του ΣΖΕ είναι:



- a. Δύσκολο στην θεραπεία πεπτικό έλκος ή έντονη οισοφαγίτιδα από ΓΟΠ
  - b. Απουσία λοίμωξης με *H. Pylori* και δυσίατο πεπτικό έλκος με αντιβιοτικά και  $H_2$  αναστολείς ή PPIs
  - c. Εκκριτική διάρροια που επιμένει και μεγάλη βελτίωση αυτής μετά από τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα
  - d. Σημεία και συμπτώματα συνδρόμου MEN1 (αυξημένο  $Ca^{2+}$ , αυξημένη PTH, όγκος υπόφυσης κλπ.)
4. Έλκος/η του ανώτερου πεπτικού αναπτύσσονται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών
5. Η διάρροια είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα, που αναπτύσσεται σε 50-65% των ασθενών και μπορεί να προηγηθεί, να συνοδεύει ή να ακολουθήσει τον σχηματισμό των ελκών.
6. Επίπεδα γαστρίνης νηστείας  $\geq 1.000$  pg/mL σε σχέση με ένα pH γαστρικού υγρού  $\leq 2$  συνήθως ορίζουν το γαστρίνωμα, εφ' όσον ο ασθενής έχει φυσιολογικό ασβέστιο ορού, χωρίς πυλωρική στένωση και νεφρική ανεπάρκεια (Πίνακας 2).
7. Οι ασθενείς με πεπτικό έλκος θα πρέπει να έχουν μέτρηση γαστρίνης και εάν είναι αυξημένη ( $> 150$  pg/ml)<sup>7</sup>, θα πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία διέγερσης με σεκρετίνη (2ug/kg με αντίστοιχη αύξηση της γαστρίνης  $> 100$  pg/ml) για να διακρίνουμε την υπεργαστριναιμία από άλλες αιτίες όπως η ατροφική γαστρίτιδα, η υπερπλασία των G κυττάρων, η υπερασβεστιαμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η κακοήθης αναιμία και το MEN1<sup>57</sup>.
8. Η παρουσία ΣΖΕ πρέπει πάντα να διερευνηθεί σε ασθενείς με:
- a. ασυνήθιστη θέση ελκών,
  - b. έλκη ανθεκτικά στην θεραπεία
  - c. ανεξήγητη διάρροια και απώλεια βάρους
  - d. προεξέχουσες γαστρικές πτυχές στην ενδοσκόπηση.
9. Όλοι οι ασθενείς με γαστρίνωμα θα πρέπει τουλάχιστον να ελέγχονται για γενετικά σύνδρομα. Περίπου το 20-30% των ασθενών αναπτύσσουν ΣΖΕ σε έδαφος MEN1. Ως εκ τούτου, όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ θα πρέπει να ελέγχονται για MEN1 με επίπεδα παραθορμόνης (PTH), ιονισμένου ασβεστίου και προλακτίνης κατά την διάγνωση του ΣΖΕ και, στη συνέχεια, περιοδικά. Άτομα με οικογενειακό ιστορικό MEN1, ύποπτα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα (π.χ., νεφρικοί κολικοί ή νεφρολιθίαση, ιστορικό υπερασβεστιαμίας), ή πολλαπλοί όγκους που σχετίζονται με το MEN1 (παραθυρεοειδής αδένας, πρόσθια υπόφυση, και GEP-NETs) θα πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο για σύνδρομο MEN1.

Έτσι λοιπόν το γαστρίνωμα παρόλο που μπορεί να είναι πολύ μικρό, προκαλεί το ΣΖΕ, που χωρίς θεραπεία είναι θανατηφόρο και σίγουρα πολύ βαρυστατικό για τους ασθενείς. Συνεπώς είναι απαραίτητη η ανεύρεση του γαστρινώματος όσο μικρό και αν είναι.

<sup>7</sup> Όπως βλέπετε σε διαφορετικά σημεία του κεφαλαίου αυτού οι τιμές διαφέρουν όπως εδώ, αυτό δημιουργείται από τις πολλές και διαφορετικές πηγές στην βιβλιογραφία

## Εντοπισμός (Localization)

### Απεικονιστικές εξετάσεις

Μετά τη διάγνωση του συνδρόμου ΖΕ, το γαστρίνωμα πρέπει να εντοπισθεί και να σταδιοποιηθεί. Μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστούν οι βλάβες, επειδή σημαντικά κλινικά συμπτώματα μπορεί να προέρχονται από πολύ μικρούς όγκους. Ο εντοπισμός του γαστρινώματος/των αρχίζει με μια ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού, αν δεν έχει ήδη γίνει, και εν συνεχεία διενεργείται US, AT ή/και Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Η ανατομική εντόπιση του γαστρινώματος αναδεικνύεται πρακτικά με τις ίδιες απεικονιστικές μεθόδους που αναφέρθηκαν και στο ινσουλίνωμα και στα άλλα pNETs (Πίνακας 5 Ειδικό μέρος και Πίνακας 7 Γενικό μέρος) αλλά δυστυχώς, με μικρή επιτυχία ειδικά για τα μικρά γαστρινώματα. Η ευαισθησία της AT, του US, της MRI και της αγγειογραφίας ήταν 40-70%<sup>31, 73, 76, 151-156</sup>. Καμία από τις απεικονιστικές αυτές εξετάσεις δεν μπορούσε να διαγνώσει όγκους και ειδικά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα < 5 mm, και όλες αυτές μαζί μπορούσαν να διαγνώσουν μόνο το 15-30% των παγκρεατικών γαστρινωμάτων μεγέθους 1-3 cm μέχρι σχετικά πρόσφατα και πρακτικά δεν μπορεί να στηριχθούμε ικανοποιητικά στις εξετάσεις US, AT, MRI για τον ακριβή εντοπισμό των μικρών γαστρινωμάτων και ιδιαίτερα των δωδεκαδακτυλικών<sup>76, 100, 151, 157 151, 152, 158, 159</sup>. Οι διαφορές των παγκρεατικών με τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα αναδεικνύονται στο πίνακα 3.

Παρόμοια είναι τα στοιχεία για την PVS (εξέταση με λήψη αίματος από την πυλαία φλέβα, portal vein sampling) που έχει ακρίβεια μεταξύ 30 και 70%<sup>153, 160</sup> (Πίνακας 5 Ειδικό μέρος και Πίνακας 7 Γενικό μέρος).

Την τελευταία δεκαετία όμως τα πράγματα έχουν αλλάξει άρδην με την βελτίωση αυτών των εξετάσεων (AT και MRI) και την προσθήκη άλλων, με την ευαισθησία και ειδικότητα να βελτιώνονται σημαντικά τα τελευταία χρόνια (Εικ. 18), με κυρίαρχες εξετάσεις το <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT<sup>8 161-164</sup> και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS)<sup>100</sup> (Εικ. 19-25).

<sup>8</sup> <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT = <sup>68</sup>Ga-DOTATATE και <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT κυρίως, και δεν είναι σαφές στην βιβλιογραφία ποια από τις δύο μορφές της εξέτασης υπερέχει στα GEP-NETs. Συνεπώς εδώ χρησιμοποιούνται πρακτικά αδιακρίτως, και ανάλογα με την βιβλιογραφία. Αυτά τα ανάλογα σωματοστατίνης σεσημασμένα με <sup>68</sup>Ga είναι γενικά, μικρά πεπτιδικά ανάλογα της σωματοστατίνης, τα οποία συνδέονται με ένα εκπομπό ποζιτρονίων όπως το <sup>68</sup>Ga μέσω μιας χηλικής ένωσης, συνήθως 1, 4, 7, 10-τετρααζακυκλάνιο-1, 4, 7, 10-τετραοξικό οξύ (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid DOTA). Τα <sup>68</sup>Ga-DOTA-πεπτιδικά συνδέονται με τους υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTRs) που υπερεκφράζονται στα κύτταρα των NETs. Έχουν αναγνωριστεί έξι διαφορετικοί SSTRs (SSTR1, 2A, 2B, 3, 4, και 5). Αυτοί οι SSTRs είναι G-πρωτεΐνη συζευγμένοι διαμεμβρανιακοί υποδοχείς και εσωτερικοποιούνται στα κύτταρα μετά από σύζευξη με ένα συγκεκριμένο συνδέτη. Οι SSTR2 και 5 υπερεκφράζονται κατά κύριο λόγο στα NETs, ενώ οι φυσιολογικοί ιστοί εκφράζουν κυρίως SSTR3 και 5. Τρία κύρια <sup>68</sup>Ga-DOTA-πεπτιδικά είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για απεικόνιση: τα <sup>68</sup>Ga-DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (TOC), <sup>68</sup>Ga-DOTA-Nal3-Octreotide (NOC), and <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-Octreotate (TATE). Η κύρια διαφορά μεταξύ αυτών των τριών ιχνηθετών (DOTA-TOC, DOTA-NOC, και DOTA-TATE) είναι η συγγένεια τους με τους SSTR υποτύπους. Όλοι τους μπορούν να συνδεθούν με το SSTR2 και το SSTR5, ενώ μόνο το DOTA-NOC δείχνει καλή συγγένεια για το SSTR3. Αυτό έχει κλινικές επιπτώσεις μια και ο DOTA-NOC φαίνεται να προτιμάται λόγω ευρέως φάσματος απεικόνισης. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχουν ενδείξεις για κλινικό αντίκτυπο αυτών των διαφορών στη δεσμευτική συγγένεια με τους SSTRs, και ως εκ τούτου δεν υπάρχει σύσταση χρήσης του ενός πεπτιδίου από το άλλο. Στην Ελλάδα υπάρχει προς το παρόν μόνο το DOTA-NOC.

Οι επόμενες εξετάσεις που πρέπει να ακολουθήσουν είναι το σπινθηρογράφημα υποδοχών σωματοστατίνης (SRI/SRS) με  $^{111}\text{In}$  pentetate/  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-enhanced PET/CT <sup>162, 165, 166</sup>. Λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας της, η απεικόνιση με  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-enhanced είναι προτιμότερη από το συμβατικό SRS <sup>167-170</sup>.

Σε περίπτωση αρνητικών ευρημάτων από τις CT/MRI και SRS/ $^{68}\text{Ga}$  Gallium-enhanced PET/CT θα πρέπει να εκτελείται ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας του στην ανίχνευση μικρών παγκρεατικών όγκων. Το EUS επιτρέπει FNA και τώρα και Core Biopsy <sup>171</sup>, οπότε μπορεί να έχουμε και ιστολογική ταυτοποίηση του γαστρινώματος (τα αποτελέσματα θα έρθουν ως pNET με ki 67 άλλοτε άλλου ποσοστού) <sup>4</sup>.

Είναι σαφές ότι οι επεμβατικές εξετάσεις (SASI test κλπ.) για τον εντοπισμό του όγκου δεν είναι απαραίτητες αν το γαστρίνωμα εντοπισθεί. Στις εξετάσεις αυτές προχωράμε μόνον όταν ασθενείς έντονα ύποπτοι να έχουν ένα γαστρίνωμα έχουν τις κλασικές απεικονίσεις και το SRS/SRI αρνητικές <sup>4, 172</sup>. Η “διεγερτική αγγειογραφία” (selective arterial secretagogue injection test, SASI test) με σεκρετίνη ή ασβέστιο, είναι μέθοδοι πιο ευαίσθητες στον εντοπισμό των μικρών γαστρινωμάτων <sup>31, 33, 73, 76, 151-153, 157, 160, 173-179</sup>. Η ευαισθησία για τα pNETs είναι 75-100% και η ειδικότητα 95%, ενώ η ευαισθησία για τους όγκους του δωδεκαδακτύλου (dNETs) είναι 38-63% <sup>4, 100</sup>. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, ο εντοπισμός του όγκου μπορεί να επιτευχθεί μόνο σε λαπαροτομία με άμεση ψηλάφηση, διεγχειρητική ενδοσκόπηση και διαφανοσκόπηση ή διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του απλού PET ( $^{18}\text{F}$ -FDG) για την ανίχνευση του πρωτοπαθούς όγκου δεν είναι καθόλου καλή (όπως για όλα τα pNETs) <sup>9</sup>, αλλά είναι καλύτερη για την ανάδειξη των ηπατικών μεταστάσεων και ο συνδυασμός με το  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-enhanced PET μας δίνει καλύτερα αποτελέσματα ειδικά σε ασθενείς με αρνητικό SRS <sup>42, 180, 181</sup>.

### SRS

Το SRS στον εντοπισμό των γαστρινωμάτων χρησιμοποιείται μια και τα κύτταρα του γαστρινώματος φέρουν υποδοχείς της σωματοστατίνης 2 και 5, σε ποσοστό πάνω από 90%. Η εξέταση είναι αξιόπιστη ειδικά με την τεχνική SPECT αλλά δύσκολα ανιχνεύει βλάβες μικρότερες από 1,1 cm <sup>174</sup>. Ακόμη η μέθοδος αυτή μπορεί να ανιχνεύσει μεταστάσεις στο ήπαρ >2 cm, στους λεμφαδένες και άλλες περιοχές όπως τα οστά <sup>179</sup> και είναι η καταλληλότερη και πιο χρήσιμη μέθοδος για να ελεγχθεί η κατανομή των γαστρινωμάτων σε ολόκληρο το σώμα <sup>76, 182, 183</sup>. Εντούτοις, επειδή η ευαισθησία του SRS συσχετίζεται με το μέγεθος του γαστρινώματος μόνο το 30%, των γαστρινωμάτων < 1 cm μπορεί να απεικονιστεί με αυτή την τεχνική αλλά σχεδόν όλα τα GEP-NETs του πεπτικού >3 cm <sup>179</sup>. Επιπλέον, το SRS απεικονίζει τα διάφορα είδη GEP-NETs μόνο εάν έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης και η διαφορική διάγνωση του γαστρινώματος από άλλα NET του πεπτικού είναι δύσκολη με το SRS <sup>151-153, 160, 175</sup> (Εικ. 19, 20).

Το  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-enhanced PET μπήκε σε ευρεία σχετικά χρήση και στην χώρα μας πρόσφατα (2018) <sup>100, 161-163, 184-186</sup> και οι ασθενείς μας μπορούν πλέον να διερευνώνται με την μέθοδο αυτή ως μέθοδος επιλογής για το SRS (Εικ. 22-24), με αρκετά ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Εικ. 24).

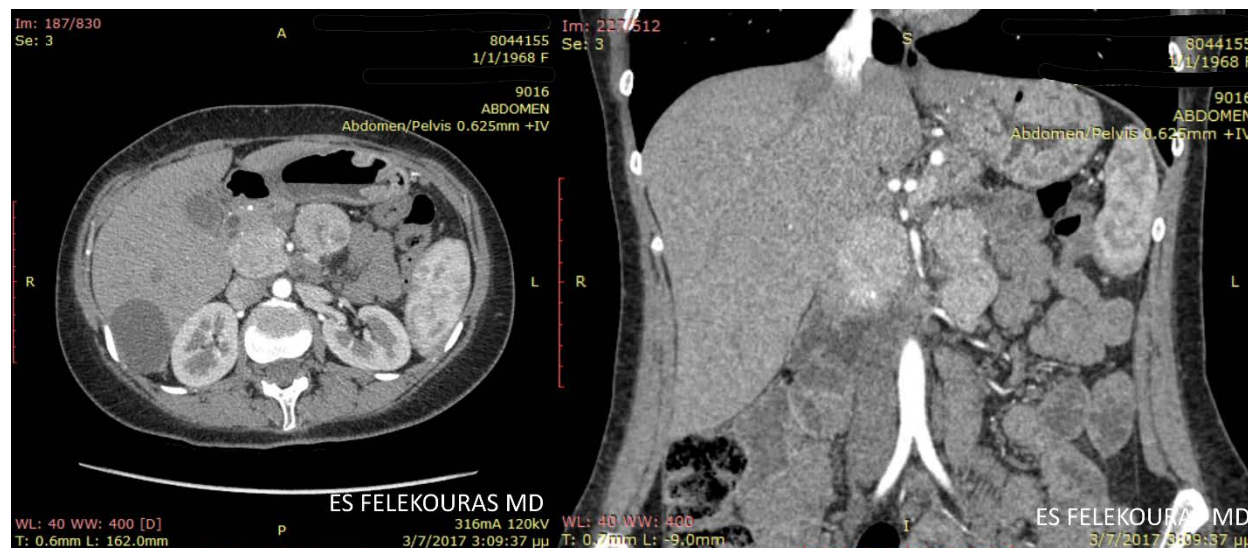
Πίνακας 3: Σύγκριση δωδεκαδακτυλικών και παγκρεατικών γαστρινωμάτων *		
	Δωδεκαδακτυλικά	Παγκρεατικά *

<sup>9</sup> Αναδεικνύονται κυρίως οι G3 και όχι οι G1/G2 όγκοι.

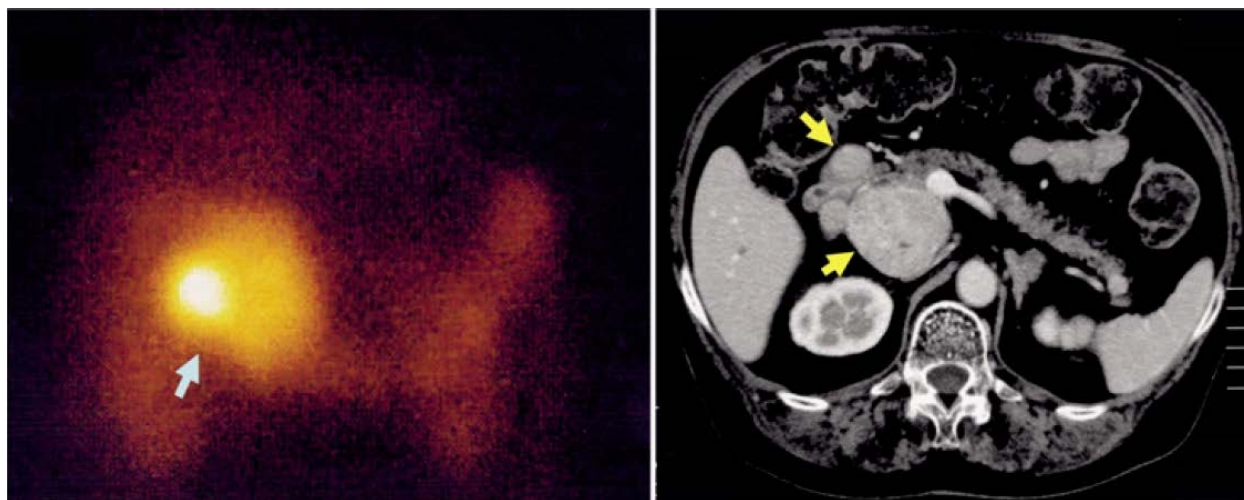
Συχνότητα	50-70%	30-50%
Μέγεθος όγκου	Μικρά (<2 cm)	Μεγάλα (>2 cm)
Μεταστατική δυνατότητα	Μικρή	Μεγάλη
Θέση μεταστάσεων	Λεμφαδένες > ήπαρ	Λεμφαδένες = ήπαρ
Εξαιρεσιμότητα (διεγχειρητική)	Ναι (με την βοήθεια της ενδοσκοπικής διαφανοσκόπησης)	Ναι (IOUS)
Χειρουργική θεραπεία	50%	60%
* Περιλαμβάνει γαστρινώματα στους περιπαγκρεατικούς λεμφαδένες		

Study	Sensitivity	Specificity	Special notes and clinical utility
CT	59–78% [8, 69, 70]	95–98% [69]	Useful for detecting tumors >1 cm, liver metastases, and pancreatic head tumors Sensitivity decreases for tumors <1 cm and for tumors in other anatomic locations
MRI	25–85% [8, 22]	100% [8, 22]	Sensitivity is higher for detecting liver metastases than for primary tumor More sensitive for smaller tumors (<2 cm) than CT
<sup>111</sup> Indium somatostatin receptor scintigraphy (SRS)	77–78% [16, 72]	93–94% [16, 72]	Sensitivity is low for small tumors (i.e., ≤1.1 cm) Protocol requires 3 days
Combined SRS with single-photon emission CT (SRS–SPECT)	78–88% [74–76]	97% [76]	Preferred modality over standard SRS given higher sensitivity and shortened examination time (i.e., 1 day protocol)
<sup>68</sup> Gallium-enhanced PET	72–100% [27, 77, 78]	83–100% [27, 77, 78]	Improve sensitivity for small tumors (i.e., <1 cm)
Combined <sup>68</sup> gallium-enhanced PET and CT (PET/CT)	93% [82]	96% [82]	Considered to have enhanced diagnostic accuracy over standard <sup>68</sup> gallium-enhanced PET
Endoscopic ultrasound (EUS)	75–100% for pancreatic tumors [8, 23–25] 38–63% for duodenal tumors [25]	95% [23, 24]	Highly sensitive modality for detecting small (i.e., <2 cm) intrapancreatic tumors Consider as a screening modality in any patient with MEN-1

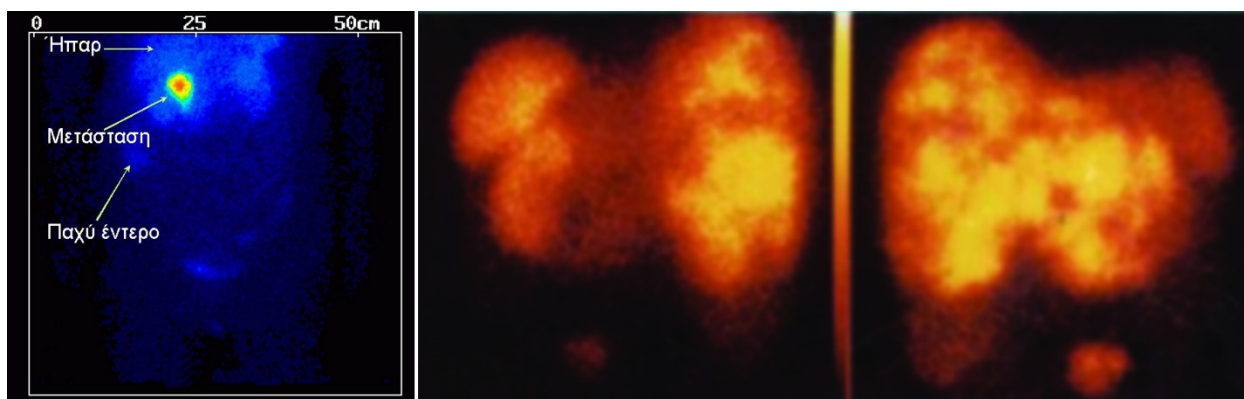
**Εικόνα 18:** Ευαισθησία, ειδικότητα και κλινική χρησιμότητα διαφόρων μελετών απεικόνισης για τον εντοπισμό των γαστρινωμάτων. (οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι στην εικόνα με μπλέ, από την μελέτη των Mendelson A. et al). Από <sup>100</sup>.



**Εικόνα 19:** AT ασθενούς (αρτηριακή φάση) με ευμέγεθες γαστρίνωμα αγκιστροειδούς απόφυσης της κεφαλής του παγκρέατος με λεμφαδενικές μεταστάσεις ιδία επί τα αριστερά των AMA.

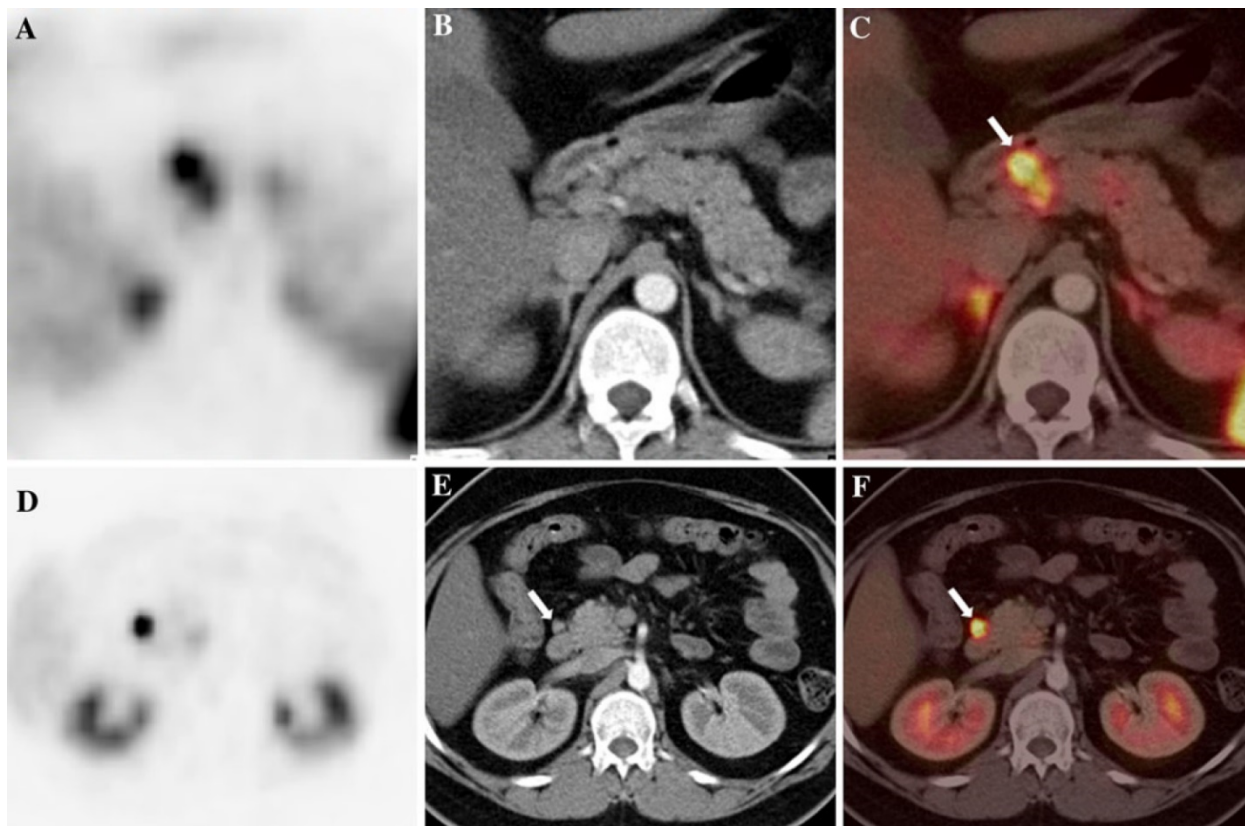


**Εικόνα 20:** SRS και AT ασθενούς με παγκρεατικό γαστρίνωμα και έναν μεγάλο μεταστατικό λεμφαδένα στην κεφαλή του παγκρέατος (μεγαλύτερο βέλος). Από  $^{175}$ .



**Εικόνα 21:** SRS για γαστρίνωμα με μετάσταση στο ήπαρ (αριστερα), και με πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις (δεξιά).



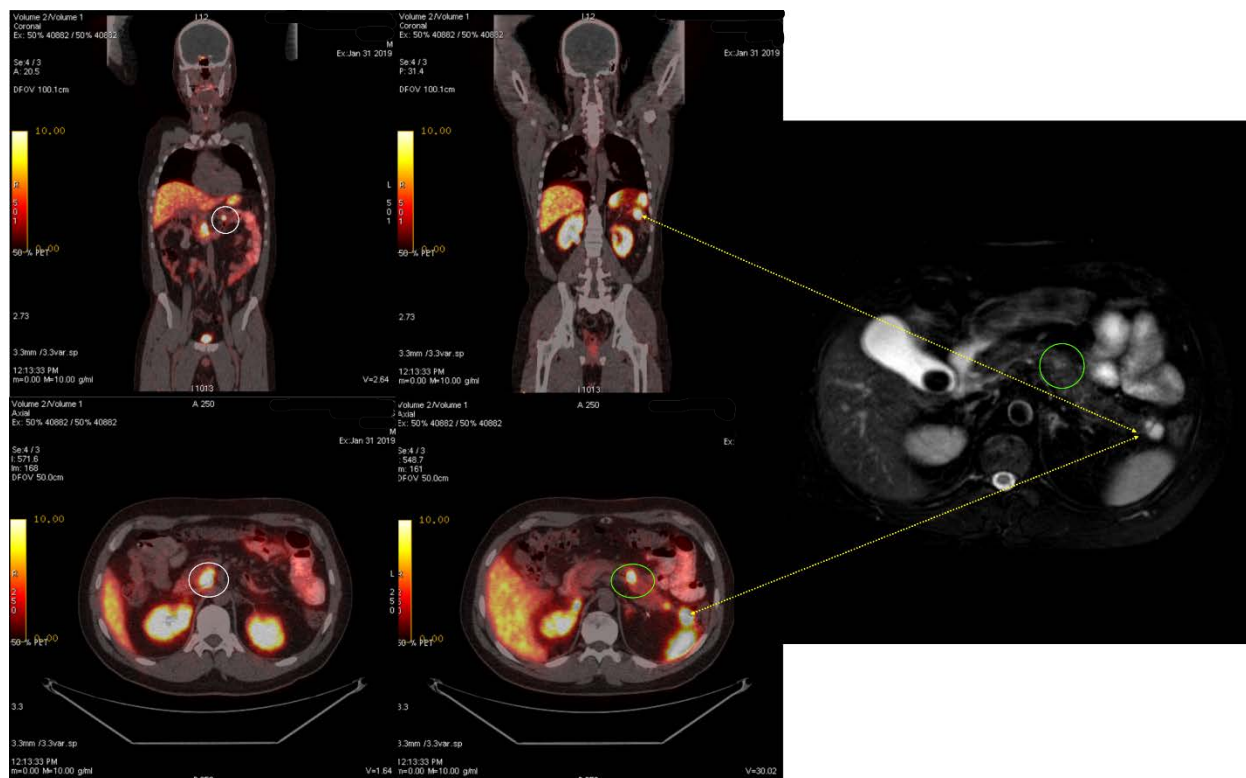


**Εικόνα 22:** Απεικονίσεις ασθενούς με κλινικά σημεία γαστρινώματος και επίπεδα γαστρίνης 401 pg/ml. Η ΑΤ κοιλίας δεν αποκάλυψε καμία ιδιαίτερη βλάβη (B και E), εκτός από ελαφρά παράτυπη ενίσχυση της κεφαλής του παγκρέατος (B, E βέλος), ενώ το  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT ανέδειξε βλάβες συμβατές με γαστρίνωμα στην κεφαλή του παγκρέατος (A, C βέλος, D, F) με λεμφαδενικές μεταστάσεις (D, F). Τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν στο χειρουργείο. Από <sup>162</sup>

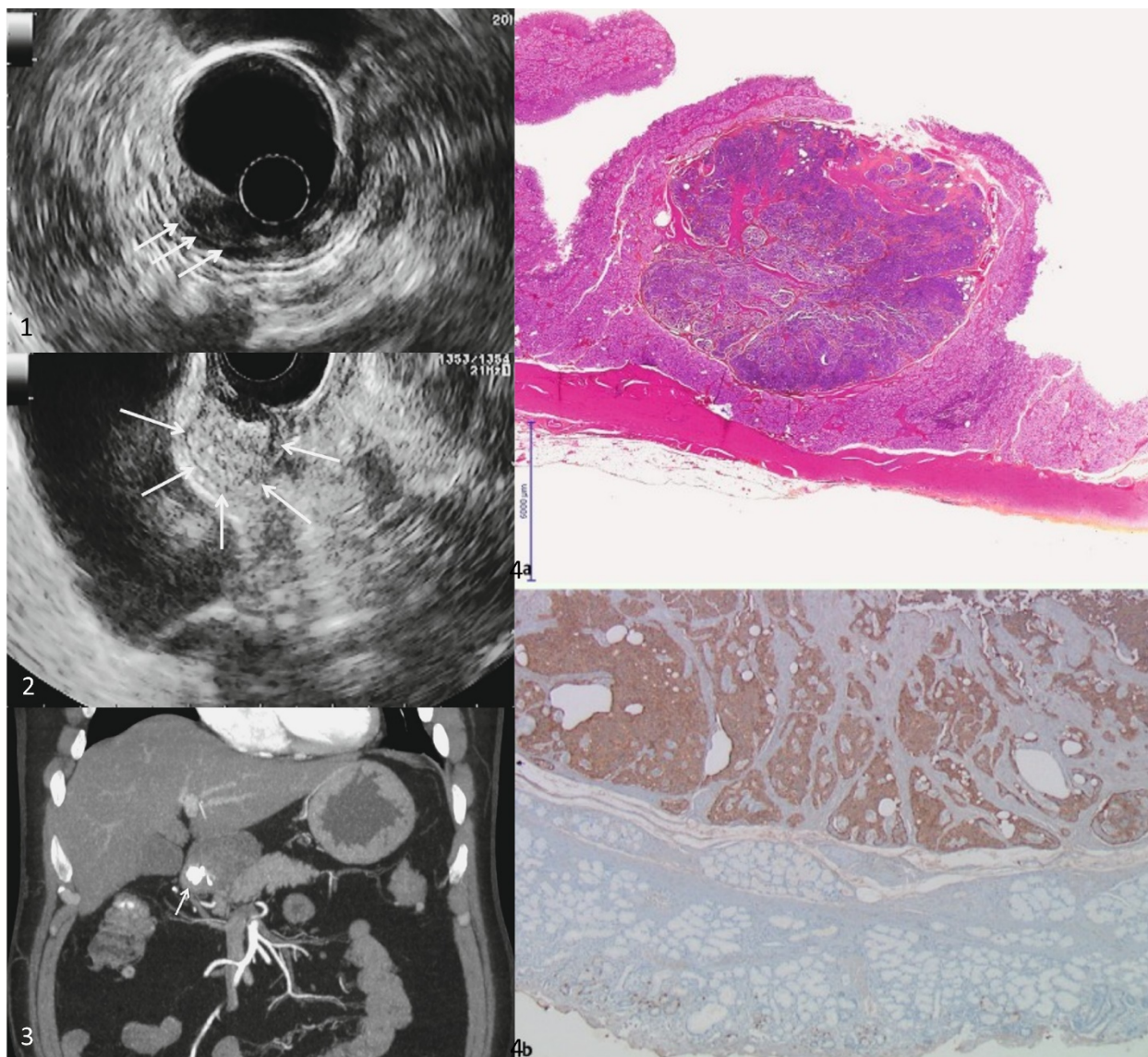




**Εικόνα 23:** Υπεραγγειούμενη βλάβη στην περιοχή της 1<sup>ης</sup> μοίρας του 12/λου που αναδείχθηκε με dual energy CT (A, λευκό βέλος) και η ιστολογική απέδειξε ότι είναι γαστρίνωμα. Νερό χρησιμοποιήθηκε ως μέσον αρνητικής αντίθεσης στην CT. (B)  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC fused PET/CT ανέδειξε την ίδια βλάβη που δείχνει έντονη απορρόφηση του ιχνηθέτη. Από <sup>169</sup>.



**Εικόνα 24:** Ψευδώς θετικό  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT σε ασθενή με MEN1 και 4 pNETs (κύκλοι). Το pNET της ουράς του παγκρέατος (1/4) αποδείχθηκε να είναι βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα του παγκρέατος (MCT) στην FNA, και η κυστική του φύση αναδεικνύεται και στην MRI (κίτρινα βέλη δεξιά). Οι άσπροι και πράσινοι κύκλοι είναι τα λοιπά  $\frac{3}{4}$  pNETs. Αυτό της κεφαλής του παγκρέατος φαίνεται να είναι > 2 cm παρόλο που οι απεικονιστικές μελέτες συχνά υπερεκτιμούν το μέγεθος των βλαβών στα pNETs <sup>187</sup>.



**Εικόνα 25:** EUS σε ασθενή με ΣΖΕ. (1) EUS με ανάδειξη υπόηχης, καλά αφοριζόμενης μάζας διαμέτρου 1 cm στον βολβό του δωδεκαδακτύλου σε υποβλενογονίο θέση. (2) Σήμανση της βλάβης με έγχυση lipiodol υπό EUS. (3) AT με ανάδειξη της ίδιας μάζας στο δωδεκαδάκτυλο που είναι τώρα εμφανής λόγω lipiodol. (4) Η τελική ιστολογική εξέταση μετά την εκτομή της μάζας αναδεικνύει καλά διαφοροποιημένο dNET, χωρίς διήθηση του μυϊκού χιτώνα του δωδεκαδακτύλου (4a) hematoxylin-eosin, original magnification×10), (4b) Η ανοσοϊστοχημεία αναδεικνύει ένα NET που βάφεται με γαστρίνη<sup>10</sup> (indirect immunoperoxidase, original magnification ×100). Από<sup>188</sup>.

### SASI test

Η διεγερτική αγγειογραφία με σεκρετίνη<sup>151, 189-191</sup> (SASI test, πολλές άλλες παραλλαγές και ονομασίες υπάρχουν, βλέπε ινσουλίνωμα) είναι η μέθοδος επιλογής για τον περιοχικό εντοπισμό

<sup>10</sup> Θυμίζουμε ότι η ανάδειξη γαστρίνης ιστολογικά δεν κάνει ένα NET να είναι γαστρίνωμα, η διάγνωση τίθεται από την διάγνωση του ΣΖΕ (υψηλή FSG).



ειδικά πολύ μικρών γαστρινωμάτων άλλα και άλλων F-pNETs όπως έχουμε ήδη αναφέρει στα F-pNETs και τα ινσουλινώματα. Η κατευθυντήρια αρχή του SASI test είναι ο εντοπισμός των γαστρινωμάτων με την ανίχνευση της τροφικής αρτηρίας του γαστρινώματος. Στους περισσότερους ασθενείς με ΣΖΕ, το εκκριτογόνο εκλογής είναι η σεκρετίνη και σε λιγότερο από 10% των ασθενών με ΣΖΕ, η σεκρετίνη δεν είναι δραστική για το γαστρίνωμα<sup>189</sup>, σε τέτοιες περιπτώσεις, το ασβέστιο είναι η εναλλακτική λύση, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις η έκταση της απάντησης στο ασβέστιο των κύτταρων του γαστρινώματος είναι ηπιότερη από την απάντηση στην σεκρετίνη<sup>189, 192</sup>.

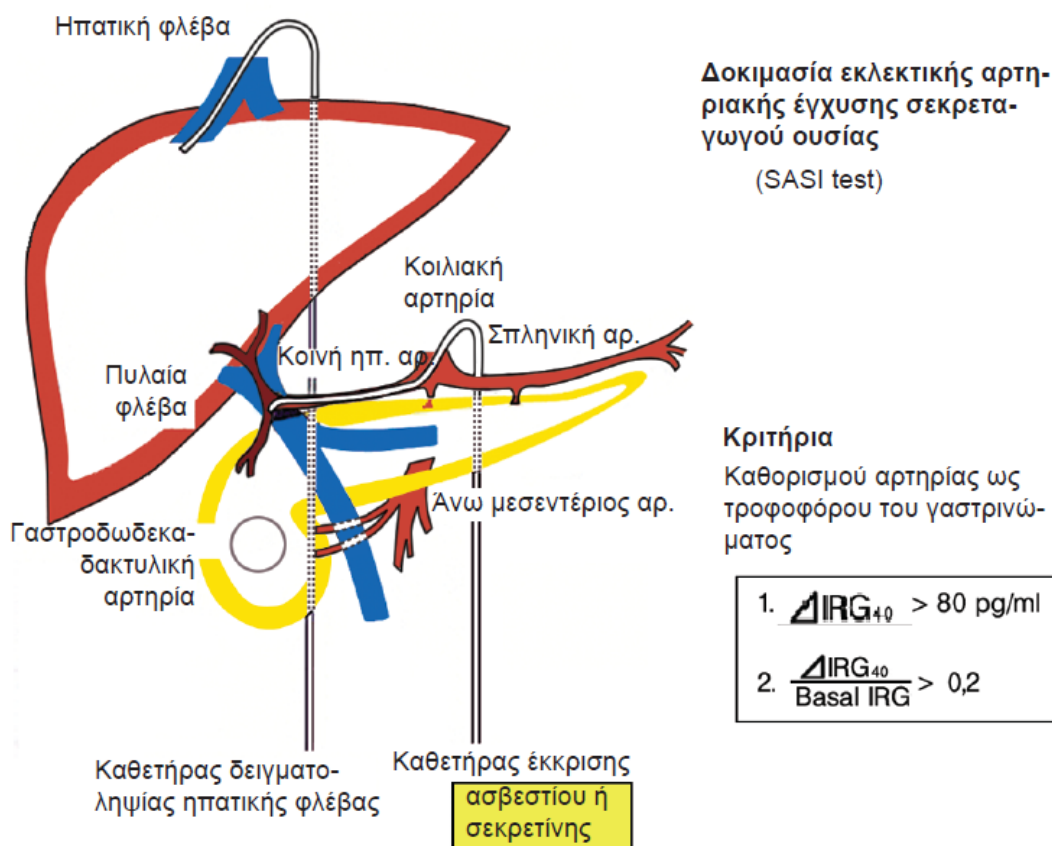
Το SASI test περιλαμβάνει τον εκλεκτικό καθετηριασμό της σπληνικής, ηπατικής, γαστροδωδεκαδακτυλικής, και άνω μεσεντερίου αρτηρίας και έγχυση μικρής ποσότητας σεκρετίνης. Στη συνέχεια, οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις γαστρίνης λαμβάνονται από τη δεξιά ηπατική φλέβα, για τον καθορισμό της ανατομικής θέσης του γαστρινώματος ανάλογα με την αρτηρία που καθετηριάσθηκε. Τα επίπεδα γαστρίνης στην ηπατική φλέβα θα υπερβούν σε μεγάλο βαθμό τα επίπεδα αυτής στο περιφερικό αίμα, όταν η σεκρετίνη θα χορηγηθεί στην αρτηρία που αρδεύει το γαστρίνωμα. Η δοκιμασία πραγματοποιείται όταν άλλες μορφές απεικόνισης αποτυγχάνουν στην ανάδειξη του γαστρινώματος. Με την δοκιμασία αυτή μπορούν να εντοπιστούν γαστρινώματα > 1 mm σε διάμετρο, και περισσότερο από το 90% των γαστρινωμάτων που είναι <5 mm εντοπίζονται σωστά<sup>160, 177, 189, 192, 193</sup>, κατά συνέπεια η ειδικότητα και η ευαισθησία της δοκιμασίας SASI είναι μεγαλύτερη από 90% (Εικ. 26, 27), έτσι το SASI test είναι η πιο αξιόπιστος τεχνική εντοπισμού για τη θεραπευτική εκτομή του γαστρινώματος που δεν έχουν αναδειχθεί με άλλο τρόπο.

Η διεγερτική δοκιμασία γλυκονικού ασβεστίου (SACI test) είναι σχεδόν ίδια με το SASI test αλλά αντί για σεκρετίνη χορηγούμε γλυκονικό ασβέστιο ενδαρτηριακά<sup>191, 194, 195</sup> και μέτρηση των επιπέδων γαστρίνης από την ηπατική φλέβα στους χρόνους 30, 60, 90, 120 και 180 " μετά την έγχυση του ασβεστίου. Η διεγερτική δοκιμασία γλυκονικού ασβεστίου είναι σχεδόν ίδια με το SASI test αλλά αντί για σεκρετίνη χορηγούμε γλυκονικό ασβέστιο ενδαρτηριακά<sup>191, 194, 195</sup> και μέτρηση των επιπέδων γαστρίνης από την ηπατική φλέβα στους χρόνους 30, 60, 90, 120 και 180 " μετά την έγχυση του ασβεστίου.

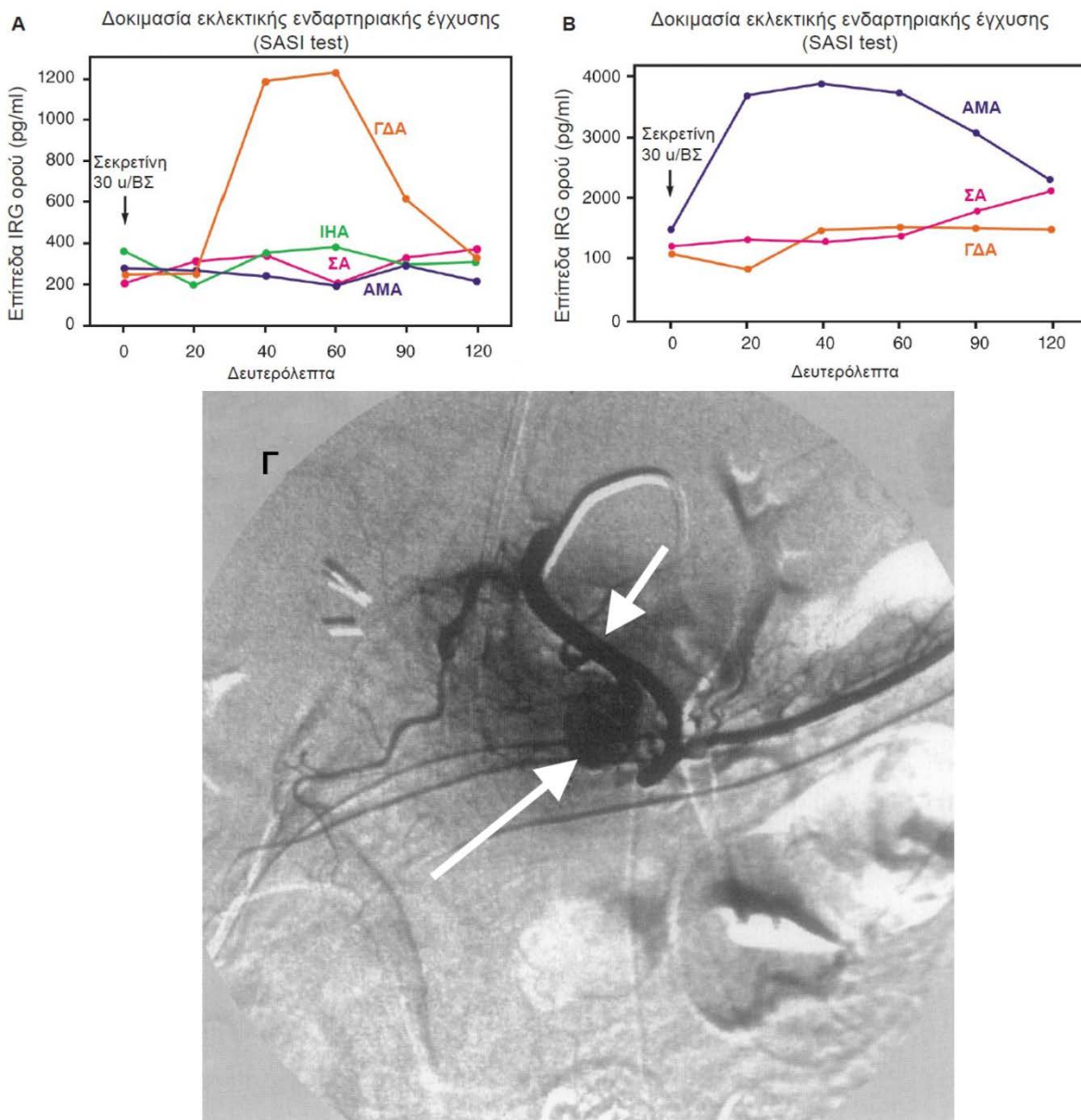
Από πιο πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι οι αρτηρίες με την μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων IRG ορού (serum immunoreactive gastrin) θα μπορούσε να είναι οι τροφοφόρες του γαστρινώματος αρτηρίες, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον οριστικό εντοπισμό του γαστρινώματος σε ασθενείς με σαφώς εδραιωμένη διάγνωση του ΣΖΕ. Αντιστρόφως, η διάκριση πολλαπλών γαστρινωμάτων από μη λειτουργικές βλάβες (NF-pNETs) με το από SASI/SACI φαίνεται να είναι δύσκολη. Συνεπώς οι ενδείξεις για το SASI/SACI και τα αποτελέσματά της εξέτασης πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή<sup>196</sup>.

Κατά την διάγνωση λοιπόν, οι απεικονιστικές μελέτες (ΑΤ, MRI, υπερηχογράφημα) χρησιμοποιούνταν κυρίως για τον εντοπισμό του γαστρινώματος και την ανάδειξη της έκτασης της νόσου σε ασθενείς με ΣΖΕ. Ακόμα και μετά τις δραματικές βελτιώσεις στην ευαισθησία, τα περισσότερα μικρά γαστρινώματα (< 1.0-1.5 cm) δεν αναδεικνύονται με αυτές<sup>41, 197-199</sup>. Μετά οι επεμβατικές/λειτουργικές μελέτες εμφανίσθηκαν για την αξιολόγηση της γαστρίνης είτε μετά από επιλεκτική φλεβικής δειγματοληψία της ΠΦ ή της ηπατικής φλέβας με επιλεκτική έγχυση ενδαρτηριακών ουσιών όπως της σεκρετίνης (SASI test)<sup>193, 197, 200</sup>, οι οποίες είχαν ευαισθησία από 71-86%. Η ανάπτυξη του (SRI/SRS), χρησιμοποιώντας το γεγονός ότι τα γαστρινώματα, παρόμοια με τα περισσότερα NETs, υπερεκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης (κυρίως τον υποδοχέα 2 [sstr 2]), έχει

αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις επεμβατικές/χειρουργικές μεθόδους απεικόνισης (SASI test κλπ.)<sup>40, 44</sup> και έτσι αρχικά, το <sup>111</sup>In-pentetreotide χρησιμοποιήθηκε με SPECT (single photon emission CT) και φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο από τις κλασικές απεικονιστικές εξετάσεις μια και επιτρέπει σαρώσεις ολόκληρου του σώματος σε μια στιγμή και φαίνεται να είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την απεικόνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς με ΣΖΕ<sup>11, 80, 173, 201-203</sup>. Πρόσφατα, αυτό αντικαταστάθηκε από το <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT, μέθοδος η οποία έχει ακόμη μεγαλύτερη ευαισθησία και έχει εγκριθεί σε όλο τον κόσμο<sup>162, 198, 204-206</sup>. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση ενδοπαγκρεατικών βλαβών, αλλά η χρησιμότητά του είναι περιορισμένη σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ, επειδή τα περισσότερα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα χάνονται στο EUS<sup>33, 40</sup>, αλλά και αυτό φαίνεται ότι αλλάζει σιγά σιγά<sup>188</sup> (Εικ. 25).



**Εικόνα 26:** Το SASI test. Τροποποιημένη από<sup>175</sup>



**Εικόνα 27:** Το SASI test με διέγερση με σεκρετίνη αποκαλύπτει (A) ότι η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία (ΓΔΑ) είναι η κύρια αρτηρία αιμάτωσης του γαστρινώματος, υποδεικνύοντας ότι το γαστρίνωμα βρίσκεται στο ανώτερο μέρος της κεφαλής του παγκρέατος ή του δωδεκαδακτύλου. Στην (B) εικόνα το SASI test δεικνύει ότι η ΑΜΑ (SMA) είναι η κύρια αρτηρία αιμάτωσης του γαστρινώματος, υποδεικνύοντας ότι το γαστρίνωμα βρίσκεται στο κατώτερο μέρος της κεφαλής του παγκρέατος ή του δωδεκαδακτύλου. Από <sup>175</sup>. Σε άλλον ασθενή (Γ) η κλασική αγγειογραφία με αναδεικνύει τον όγκο, που έχει κύρια αρτηρία αιμάτωσης την γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία (ΓΔΑ). (IRG=immunoreactive gastrin του ορού, ΣΑ=Σπληνική αρτηρία, IHA=ιδίως ηπατική αρτηρία) <sup>207</sup>.



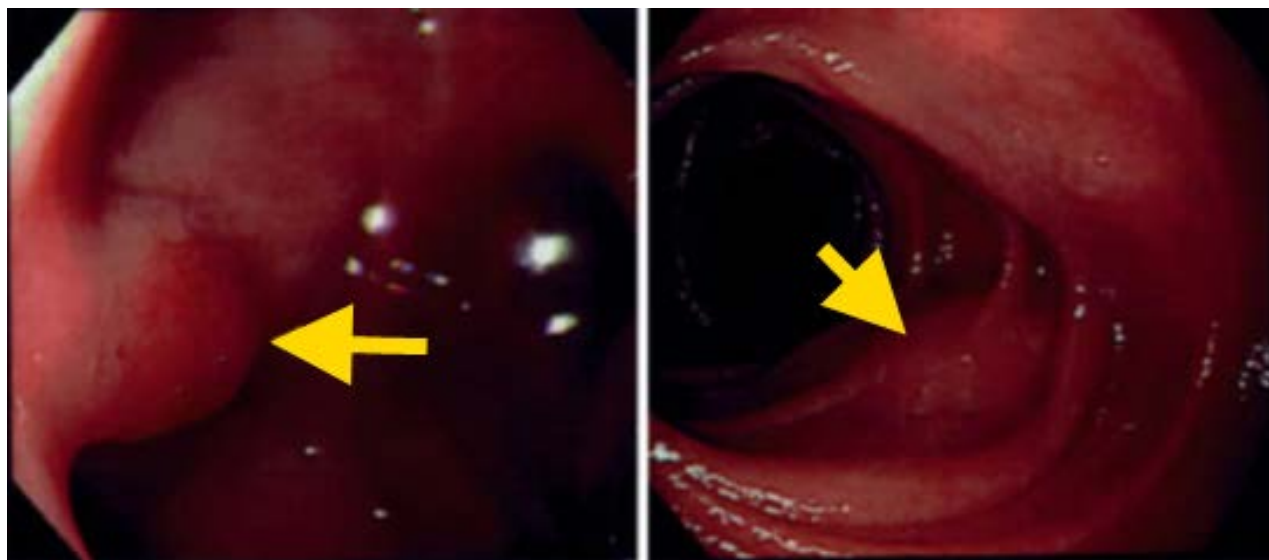
### Διεγχειρητικές μέθοδοι εντοπισμού

#### Διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS)

Όλα τα pNETs > 5 mm σε διάμετρο μπορούν να εντοπιστούν με IOUS με σχετικά πολύ μεγάλη ακρίβεια αλλά φυσικά η μέθοδος είναι υποκειμενική μια και εξαρτάται από τον χειριστή και το μηχάνημα<sup>31, 73, 153, 208</sup>, όμως δεν συμβαίνει και το ίδιο με τα dNETs (>50-70% των γαστρινωμάτων, είναι δωδεκαδακτυλικά), στον οποίων τον εντοπισμό έχει κυρίαρχο ρόλο η διεγχειρητική ενδοσκόπηση (με συνοδό διαφανοσκόπηση) και το διεγχειρητικό EUS (αν υπάρχει διαθέσιμο)<sup>45, 47-50, 107-110</sup>.

#### Διεγχειρητική δωδεκαδακτυλοσκόπηση (Intraoperative duodenoscopy, IDS)

Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είναι συνήθως μικρά και δεν αναδεικνύονται εύκολα στις συνήθεις εξετάσεις εντοπισμού όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Η ακριβής διεγχειρητική ενδοσκοπική εξέταση ολόκληρου του δωδεκαδακτύλου (IDS) μπορεί να είναι διενεργηθεί μόνον διεγχειρητικά<sup>156, 160</sup> μια και ο χειρουργός μπορεί να κατευθύνει το όργανο στις περιοχές που θέλει. Την διεγχειρητική ενδοσκόπηση, συνοδεύει η διαφανοσκόπηση (με τα φώτα του χειρουργείου κλειστά) που μπορεί να εντοπίσει πολλά γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου (Εικ. 28). Τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα ανευρίσκονται στον υποβλεννογόνιο και έχουν συνήθως κεντρική εσοχή και επειδή υπάρχουν και άλλες βλάβες που μοιάζουν με αυτά (π.χ. έκτοπο πάγκρεας, ουλές κλπ. ) τα ογκίδια πρέπει να στέλνονται για ταχεία ιστολογική εξέταση μετά την εξαίρεση τους<sup>31, 56, 73, 153, 208</sup>.



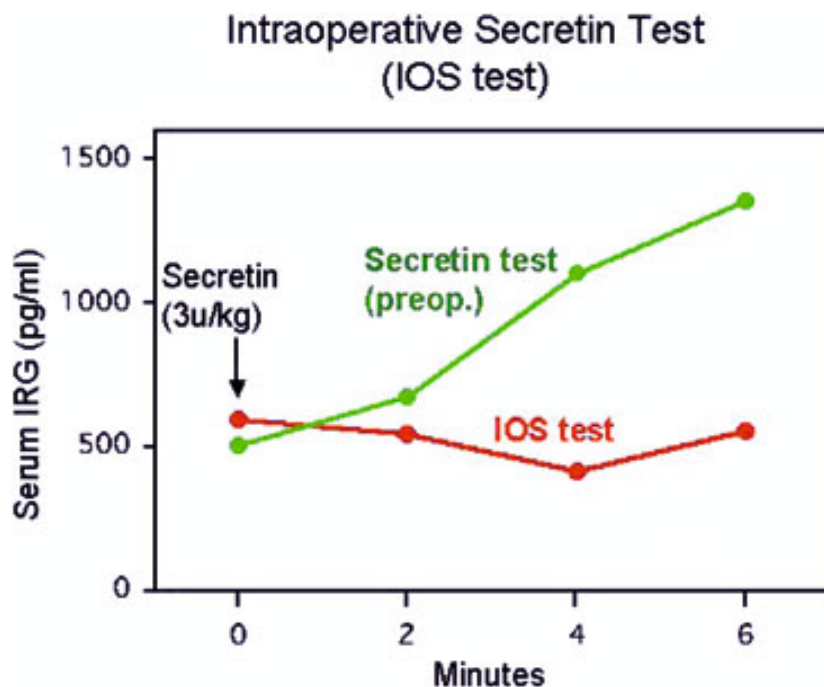
**Εικόνα 28:** Διεγχειρητική ενδοσκόπηση-δωδεκαδακτυλοσκόπηση σε ένα ασθενή με MEN1 και ΣΖΕ όπου είναι φανεροί οι πολλαπλοί δωδεκαδακτυλικοί όγκοι. Από<sup>175</sup>.

#### Διεγχειρητική δοκιμασία σεκρετίνης (Intraoperative secretin test, IOS test)

Ο διεγχειρητικός έλεγχος της ριζικότητας της επέμβασης μας είναι το IOS test (που δεν είναι όμως διαθέσιμο εύκολα παρά μόνον σε μεγάλα κέντρα του εξωτερικού)<sup>160, 175, 209</sup>. Η δοκιμασία αυτή εκτελείται πριν από την επέμβαση και 3 φορές μετά από την εκτομή του γαστρινώματος. Μετά από την iv έγχυση σεκρετίνης (3 U/kg ΒΣ), 2 mL περιφερικού αίματος συλλέγονται πριν, 2', 4 και 6' μετά την έγχυση. Αν η εξέταση αποβεί αρνητική, δηλαδή δεν υπάρχει

αύξηση της γαστρίνης στα δείγματα μετά την εκτομή, τότε η επέμβαση θεωρείται θεραπευτική (Εικ. 29).

Στα NF-pNETs του συνδρόμου MEN1, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) έχει την υψηλότερη ευαισθησία και μια συνδυασμένη στρατηγική με EUS και MRI φαίνεται να είναι η πιο χρήσιμη προσέγγιση<sup>210</sup>. Το <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT θα μπορούσε να προστεθεί σε περίπτωση που διαγνωστεί NF-pNETs για την ανάδειξη και πιθανόν μεταστάσεων<sup>210</sup> (Εικ. 18-25).



**Εικόνα 29:** Διεγχειρητική δοκιμασία σεκρετίνης (Intraoperative secretin test, IOS test). Στον ασθενή αυτόν το προεγχειρητικό SASI test ήταν θετικό και το IOS test έγινε αρνητικό μετά την εκτομή των γαστρινωμάτων και έτσι θεωρούμε την επέμβαση θεραπευτική. Από<sup>175</sup>.

### Νέες προσεγγίσεις στην διάγνωση του ΣΖΕ και τον εντοπισμό του γαστρινώματος

Οι λειτουργικές απεικονίσεις (SRI/SRS) με την χρήση <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT ή SRS (<sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT) χρησιμοποιούνται συνεχώς όλο και πιο συχνά, μια και οι απεικονίσεις αυτές έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τα NETs<sup>42, 161-163, 186, 204, 211, 212</sup>. Οι απεικονίσεις αυτές έχουν μια ευαισθησία 40-60% για τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα που συνήθως είναι πολύ μικρά και 60-100% για τα παγκρεατικά γαστρινώματα<sup>42, 135, 204, 211, 212</sup> (Εικ. 18-25). Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 0-12%, αλλά είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 ασθενείς λόγω των πολλαπλών ενδοκρινικών όγκων που αναπτύσσουν αυτοί οι ασθενείς. Η ευαισθησία είναι υψηλότερη με <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT, αλλά η ακριβής ευαισθησία και ακρίβεια για τα δωδεκαδάκτυλα γαστρινώματα και τα γαστρινώματα του παγκρέατος δεν έχει αναφερθεί σε καμία προοπτική μελέτη<sup>135, 161-163, 186</sup> (Εικ. 30-34).

Οι λειτουργικές απεικονίσεις (SRI) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, όχι μόνο για τον εντοπισμό αλλά και για την διάγνωση των NETs<sup>42, 213-215</sup> σε ασθενείς με ΣΖΕ και άλλους ανάλογους όγκους χωρίς την ανάγκη βιοψίας. Σε πολλές πρόσφατες μελέτες για ΣΖΕ<sup>42</sup>, τα αποτελέσματα των SRI

σε υπεργαστριναιμικούς ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν για την υποστήριξη της διάγνωσης του ΣΖΕ, αντί να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με αξιολόγηση του γαστρικού pH, όπως συνιστάται στις υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές<sup>42</sup> (Εικ. 12).

Η χρήση των απεικονιστικών μελετών σε συνδυασμό με την υπεργαστριναιμία για τη διάγνωση του ΣΖΕ, όπως γίνεται όλο και συχνότερα σε πολλές περιπτώσεις<sup>42</sup>, με ασθενείς που παίρνουν ή δεν παίρνουν PPIs, έχει άλλους περιορισμούς. Υπό PPIs, δεν μπορεί κανείς να αποκλείσει την παρουσία κατάλληλης υπεργαστριναιμίας εάν ένας όγκος ανιχνευθεί σε κλασικές απεικονιστικές μελέτες (CT, υπερηχογράφημα ή MRI), είτε ο ασθενής έχει σύνδρομο MEN1 είτε όχι, και η ίδια η μάζα μπορεί να μην είναι καν NET (Εικ. 24). Ωστόσο, εάν χρησιμοποιείται για απεικόνιση<sup>68</sup> Gallium-enhanced PET/CT είτε <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT, αντί για μια κλασική απεικονιστική μέθοδο, η πιθανότητα σωστής διάγνωσης του γαστρινώματος είναι υψηλότερη, αλλά και αυτό δεν είναι πάντα διαγνωστικό, επειδή η υπερέκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης συμβαίνει και σε ορισμένους μη ενδοκρινικούς όγκους (μαστού, προστάτη, λεμφώματα, CNS, πνεύμονες, κλπ.)<sup>204, 216</sup>, άλλους μη ενδοκρινικούς ιστούς και διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως αρθρίτιδα, λοιμώξεις, νόσος του θυρεοειδή, κοκκιωματώδεις παθήσεις, καρκινοειδή (στομάχι, ορθό, πνεύμονα, κλπ.) και φυσικά NF-pNETs που μπορεί να εμφανιστούν σε 1-1,5% του πληθυσμού<sup>41, 42, 211, 216, 217</sup> και γενικά σχεδόν σε όλους τους καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους<sup>204, 216</sup>, ακόμη και αν απουσιάζει το ΣΖΕ. και φυσικά NF-pNETs που μπορεί να εμφανιστούν σε 1-1,5% του πληθυσμού<sup>41, 42, 211, 216, 217</sup>. Υπάρχουν ορισμένες συγκεκριμένες καταστάσεις που υποστηρίζουν σθεναρά τη διάγνωση του ΣΖΕ (Εικ. 15) χωρίς την παρουσία μέτρησης του pH, αλλά είναι απαραίτητο να συνειδητοποιήσουμε ότι η θεραπεία με PPIs θέτει σαφώς σε κίνδυνο τη διάγνωση στα περισσότερα άλλα σενάρια (Εικ. 16).

Άλλα χαρακτηριστικά, κλινικά και απεικονιστικά, που υποδηλώνουν ΣΖΕ, όπως θετική απεικόνιση<sup>68</sup> Gallium-enhanced PET/CT ή <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT, μαζί με άλλα χαρακτηριστικά MEN1 ή τυπικά συμπτώματα πεπτικής υπεροξύτητας ή/και θετική κυτταρολογική ή βιοψία για NET ή γαστρίνωμα, σε συνδυασμό με αποδεδειγμένη υπεργαστριναιμία νηστείας, όπως προαναφέρθηκε, αποτελούν ελκυστική εναλλακτική προσέγγιση, που μπορεί να είναι επαρκής για την υποστήριξη της διάγνωσης του ΣΖΕ, αλλά και οι προσεγγίσεις αυτές έχουν περιορισμούς<sup>42</sup>.

Η χρήση θετικής κυτταρολογικής ή βιοψίας για NET ή γαστρίνωμα σε συνδυασμό με ανίχνευση υπεργαστριναιμίας νηστείας και/ή τυπικά συμπτώματα, για τη διάγνωση του ΣΖΕ έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές πρόσφατες δημοσιευμένες περιπτώσεις ΣΖΕ για να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης<sup>42</sup>, αλλά και εδώ μπορεί να υπάρξουν διαγνωστικά λάθη, ανάλογα με την κλινικές συνθήκες. Η θετική βιοψία για NET σε έναν ασθενή με υπεργαστριναιμία χρησιμοποιείται πάντα, και η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σήμερα χωρίς προηγούμενη μέτρηση της εκκρινικής ικανότητας του στομάχου, λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας του EUS/FNA/Core και της διαδερμικής βιοψίας (FNA/Core)<sup>42</sup> (Εικ. 15, 16). Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση, δεν έχει ακόμη ληφθεί υπόψη σε καμία από τις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση του ΣΖΕ. Ακόμα είναι σαφές ότι δεν είναι όλα τα pNETs/NETs σε ασθενείς με ΣΖΕ που προσδιορίζονται με αυτόν τον τρόπο, η αιτία της υπεργαστριναιμίας (θα δούμε πιο κάτω).

Συνεπώς η υπεργαστριναιμία νηστείας σε έναν ασθενή που δεν λαμβάνει PPIs, αλλά με ενεργό νόσο ΓΟΠ ή πεπτικού έλκους ή ιστορικό διάρροιας που ανταποκρίνεται σε θεραπεία με PPIs, είναι έντονα υποστηρικτική του ΣΖΕ, παρουσία θετικής βιοψίας ή κυτταρολογικής για NET, και ιδιαίτερα αν εντοπιστεί ένα γαστρίνωμα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι πολλά NETs (ειδικά pNETs),

που δεν σχετίζονται με το ΣΖΕ, μπορούν να παρουσιάσουν θετική γαστρίνη ανοσοϊστοχημικά <sup>42</sup>, όμως αυτό το χαρακτηριστικό από μόνο του, **δεν** μπορεί να αποδείξει τη διάγνωση του ΣΖΕ, και, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ίδια η θεραπεία (η χρήση των PPIs) θα μπορούσε να είναι πάντα η αιτία της υπεργαστριναιμίας.

Χρησιμοποιώντας την ανίχνευση της υπεργαστριναιμίας μαζί με θετικά κλινικά χαρακτηριστικά MEN1 (π.χ., ένα οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό τυπικών για MEN1 ενδοκρinoπαθειών, συμπεριλαμβανομένης της υπερασβεστιαμίας, των όγκων της υπόφυσης ή του παγκρέατος), ως διαγνωστικά του ΣΖΕ σε έναν πιθανό MEN1 ασθενή <sup>42, 115</sup>, είναι αναξιόπιστη προσέγγιση, επειδή, δυστυχώς, υπάρχουν πολλές άλλες διαγνώσεις (όχι ΣΖΕ), που ικανοποιούν αυτούς τους συνδυασμούς. Για παράδειγμα, περιπτώσεις πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, που συχνά σχετίζονται με ατροφική γαστρίτιδα <sup>42</sup> ή ακόμη και καθιερωμένο σύνδρομο MEN1 με υπερπλασία των G κυττάρων ή/και λοιμώξεις *H. Pylori* μαζί με υπεργαστριναιμία, αλλά χωρίς ΣΖΕ, έχουν περιγραφεί <sup>42</sup>. Επιπλέον, η συνυπάρχουσα υπεργαστριναιμία που προκαλείται από PPIs που συνοδεύει μια ιδιοπαθή ενδοκρinoπάθεια, δεν είναι ασυνήθιστη, και ακόμη το 20-40% των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1 έχουν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό <sup>77</sup>. Φυσικά στην περίπτωση ενός ασθενούς με γνωστό MEN1, η ανάπτυξη υπεργαστριναιμίας νηστείας, ενώ δεν λαμβάνει PPIs, ειδικά εάν σχετίζεται με συμπτώματα ΓΟΠ/πεπτικού έλκους, είναι εξαιρετικά ύποπτη για ΖΕΣ <sup>77</sup>.

Συνεπώς, σε έναν γνωστό MEN1 ασθενή που λαμβάνει PPIs, η υπεργαστριναιμία θα μπορούσε κάλλιστα να οφείλεται στον PPI, όπως και σε ένα πιθανό γαστρίνωμα, και η διάκριση των δύο χωρίς ταυτόχρονη αξιολόγηση του γαστρικού pH είναι σχεδόν αδύνατη. Σε αυτή την τελευταία κατάσταση, ο προσδιορισμός οποιωνδήποτε πρόσθετων χαρακτηριστικών του MEN1, εκτός από βιοψία/κυτταρολογική ενός NET συμβατού με γαστρίνωμα, δεν θα βοηθήσει στη διάκριση αυτών των δύο πιθανών διαγνώσεων εκτός εάν, το δείγμα του ιστού λαμβάνεται κατά την ενδοσκόπηση από ορατά ογκίδια (συνήθως πολλαπλά) στο δωδεκαδάκτυλο (δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα). Δεν μπορεί κανείς να διακρίνει αξιόπιστα τα γαστρινώματα, από άλλα μη λειτουργικά ή λειτουργικά NETs που δεν παράγουν γαστρίνη. Πιστεύουμε λοιπόν, ότι είναι σημαντικό να κάνουμε μια σωστή πρώιμη διάγνωση, επειδή έχει συνέπειες στην δια βίου διαχείριση αυτών των ασθενών <sup>42, 53, 77, 134</sup>.

Η κύρια βάση για τη μη τήρηση των εν λόγω κατευθυντήριων γραμμών (Εικ. 12) είναι η μη εκτίμηση του γαστρικού pH, που οφείλεται στην ευρέως μειωμένη χρήση των εκτιμήσεων της γαστρικής οξύτητας, που τροφοδοτείται από τις δυσκολίες μέτρησης της γαστρικής οξύτητας όταν οι ασθενείς λαμβάνουν PPIs. Αν προστεθεί και η αυξημένη χρήση και διαθεσιμότητα ευαίσθητων μεθόδων απεικόνισης, όπως το <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT ή το <sup>111</sup>In-DTPA-οκτρεοτίδη με SPECT/CT που έχουν ειδικότητα στα NETs, πολλοί ιατροί πιστεύουν (πιθανότατα λανθασμένα) ότι οι λειτουργικές βιοχημικές δοκιμασίες θα μπορούσαν να παρακαμφθούν. Τέλος, η αύξηση της χρήσης της βιοψίας/FNA/Core των όγκων, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με το EUS, έχει καταστήσει περιττές τις βιοχημικές εξετάσεις δοκιμές, στα μάτια ορισμένων αρχών. Οι αλλαγές αυτές οδήγησαν σε μια κατάσταση κατά την οποία το 95% των πρόσφατων αναφερθεισών περιπτώσεων με ΣΖΕ <sup>42</sup>, διαγνώστηκε χωρίς τη χρήση κλασικών λειτουργικών κριτηρίων που απαιτούν αξιολόγηση του γαστρικού pH και ταυτόχρονη υψηλή/ακατάλληλη FSG, όπως παρατίθενται στην εικόνα 15, παρόλο που η ακρίβεια αυτής της προσέγγισης δεν έχει καθιερωθεί και μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες διαγνώσεις.

Το μείζον πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι γιατροί που επιχειρούν να θέσουν την διάγνωση σε ΣΖΕ **δεν** είναι η ευαισθησία της ίδιας της δοκιμασίας της γαστρίνης που είναι πολύ υψηλή<sup>84</sup>. Μάλλον, είναι ένα πρόβλημα **ειδικότητας** της μέτρησης της γαστρίνης, επειδή δεν υπάρχει πρακτικά κανένα επίπεδο υπεργαστριναιμίας νηστείας, το οποίο μπορεί να διακρίνει το ΣΖΕ, από την υπεργαστριναιμία λόγω πολλών άλλων αιτιών όπως η κατάλληλη υπεργαστριναιμία (φυσιολογική) λόγω της αχλωρυδρίας/υποχλωρυδρίας. Αυτή είναι μια ουσιώδης διάκριση, επειδή οι κατάλληλες (φυσιολογικές) αιτίες της υπεργαστριναιμίας, όπως η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα με/ή χωρίς λοίμωξη από το *H. Pylori*, είναι περίπου 10.000 έως 100.000 φορές πιο συχνές από το ΣΖΕ. Το ΣΖΕ έχει επίπτωση 2-5/million/year<sup>40, 42</sup>, ενώ η ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου λόγω χρόνιας γαστρίτιδας εμφανίζεται γενικά στους δυτικούς πληθυσμούς στο 3-6% των ατόμων<sup>218, 219</sup>. Ως εκ τούτου, τα διαγνωστικά κριτήρια για να έχουν οποιαδήποτε ειδικότητα, είναι απαραίτητο να εξαιρεθούν οι αιτίες της κατάλληλης (φυσιολογικής) υπεργαστριναιμίας που οφείλονται στην αχλωρυδρία/υποχλωρυδρία όπως έχουμε ήδη προαναφέρει.

Δυστυχώς, στις περισσότερες από τις προαναφερόμενες περιπτώσεις ΣΖΕ που αναφέρθηκαν πρόσφατα στη βιβλιογραφία<sup>42</sup>, τα κριτήρια που περιγράφονται στην εικόνα 15, σπανίως πληρούνται. Τα κύρια κριτήρια που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις πρόσφατες ανακοινώσεις, είναι η υπεργαστριναιμία νηστείας μαζί με διάγνωση ενδοκοιλιακού όγκου, ως πιθανό NET, χρησιμοποιώντας το SRI με <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT ή <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT ή με κυτταρολογική ή βιοψία, ή με χειρουργική εξαίρεση. Ακόμα, σε μερικές περιπτώσεις έγιναν μετρήσεις της γαστρίνης νηστείας με τους ασθενείς υπό PPIs, έτσι δεν μπορεί να αποκλειστεί η κατάλληλη (φυσιολογική) υπεργαστριναιμία (Εικ. 15). Οι SRI απεικονίσεις για το γαστρίνωμα, δεν είναι screening test, αλλά ένα πολύ καλό εργαλείο εντοπισμού των γαστρινωμάτων (μεταξύ άλλων χρήσεων), μια και είναι θετικά για κάθε όγκο (καλοήθη ή κακοήθη) με υπερέκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης<sup>42, 220, 221</sup>.

Η διάγνωση ΣΖΕ/MEN1 σε έναν ασθενή με MEN1, μπορεί να είναι ακόμη πιο δύσκολη, επειδή αυτοί οι ασθενείς αναπτύσσουν NF-pNETs και NETs και σε άλλες θέσεις<sup>53, 135</sup>, έτσι η παραδοχή ότι το SRI ως διαγνωστικό εργαλείο αναδεικνύοντας, ότι μια θετική εικόνα, αντιπροσωπεύει ένα γαστρίνωμα ειδικά, δεν είναι γενικά χρήσιμη. Το πρόβλημα με τη χρήση κυτταρολογικής/βιοψίας με αυτούς τους ασθενείς είναι ότι τα γαστρινώματα είναι συχνά μικρά, συνήθως δωδεκαδακτυλικά δεν αναδεικνύονται καλά με συμβατικές μεθόδους απεικόνισης με την καλύτερη να παραμένει το EUS<sup>42</sup>. Επιπλέον, γαστρινώματα του παγκρέατος εμφανίζονται σε έως και στο 15% των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1<sup>53</sup> και πρέπει να διακρίνονται από τα NF-pNETs του παγκρέατος, τα οποία είναι και αυτά παρόντα<sup>53, 222</sup> και πρέπει να διακρίνονται από τα NF-pNETs του παγκρέατος, τα οποία είναι και αυτά παρόντα<sup>53, 222</sup>.

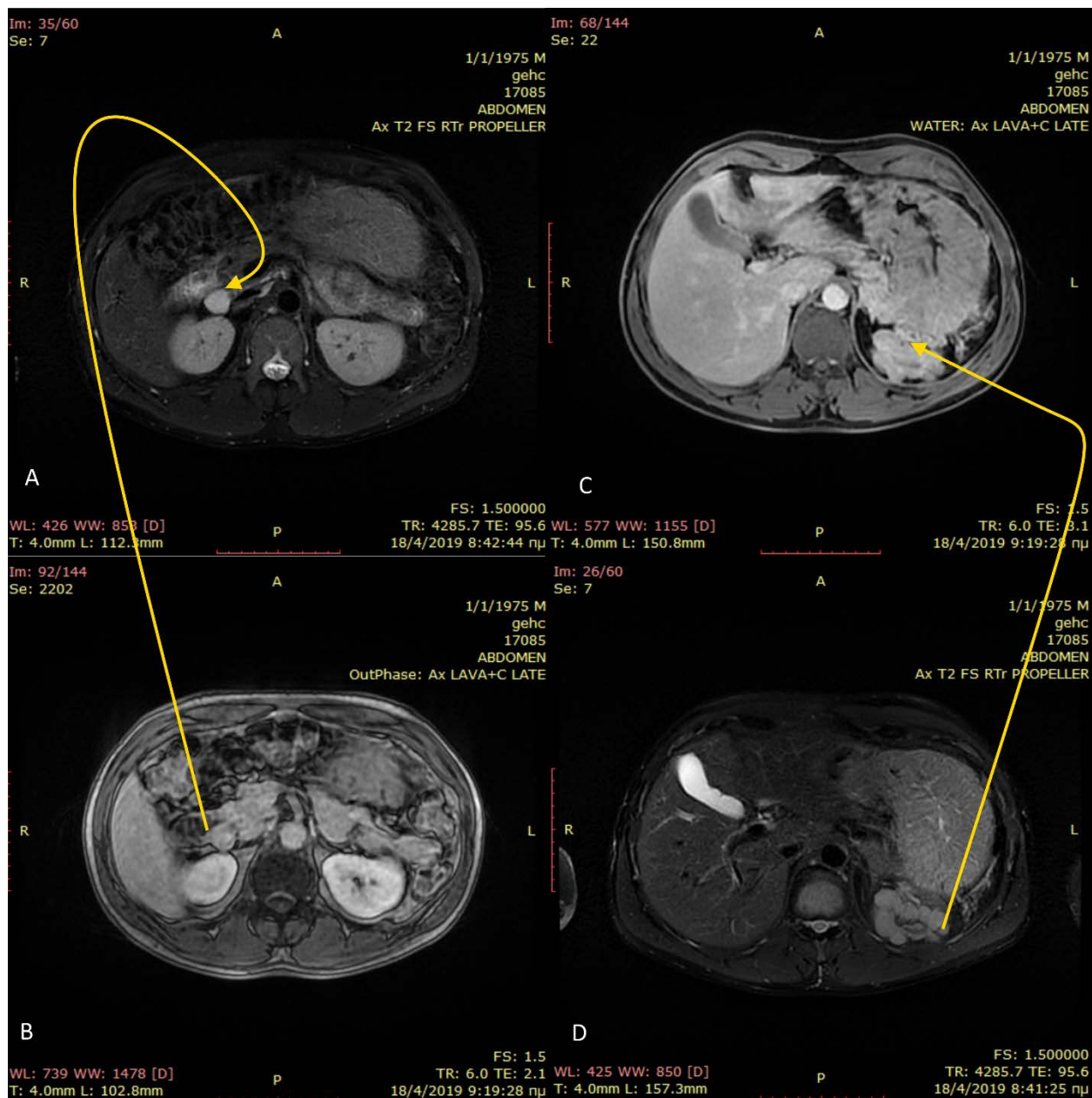
Ακόμα, η δοκιμασία σεκρετίνης, εάν χρησιμοποιείται σε ασθενή που λαμβάνει PPIs, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας σεκρετίνης μπορεί να μην είναι έγκυρο<sup>42</sup>. Επιπλέον, εάν χρησιμοποιείται σε έναν ασθενή με υπεργαστριναιμία, πριν από την έναρξη των PPIs, εάν η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα είναι στην πραγματικότητα η υποκείμενη αιτία της υπεργαστριναιμίας, και πάλι η δοκιμασία σεκρετίνης δεν θα είναι έγκυρη<sup>42</sup>.

Ως εκ τούτου, κανένα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο για τη διάγνωση του ΣΖΕ, και τα οποία χρησιμοποιούνται στο 95% των νέων ανακοινώσεων, δεν καθορίζει σαφώς την διάγνωση του ΣΖΕ. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ΣΖΕ χωρίς προχωρημένη νόσο, οι οποίοι παρουσιάζουν πρῶτα στην πορεία της νόσου τους, συμπτωματολογία, και είναι η ομάδα στην οποία είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τεθεί με σιγουριά η διάγνωση, επειδή η χειρουργική

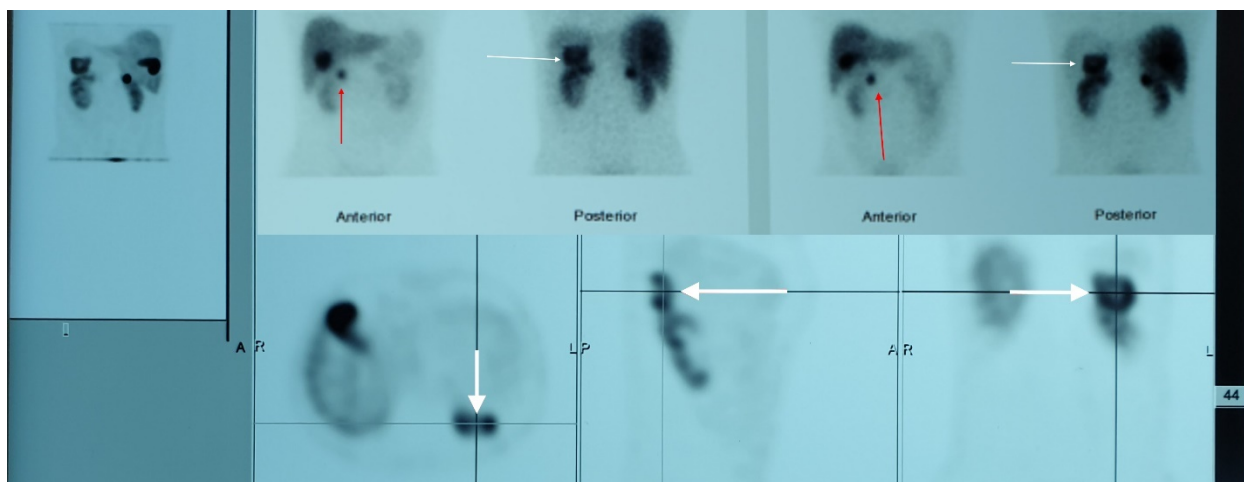
επέμβαση μπορεί να είναι θεραπευτική σε αυτή την ομάδα και να βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση <sup>37, 44, 223, 224</sup>.

Υπάρχουν, εν γένει, δύο προσεγγίσεις που μπορούν να ληφθούν για την επίλυση όλων αυτών των πιο πάνω προβλημάτων της διάγνωσης μεταξύ των ευρέως αναγνωρισμένων και συνιστώμενων κριτηρίων για τη διάγνωση του ΣΖΕ που περιγράφονται στην εικόνα 15 και της εκτεταμένης αποτυχίας χρήσης τους στην πράξη. Η μία είναι να συνεχίσουμε να τονίζουμε τις σημερινές κατευθυντήριες γραμμές και να επισημάνουμε τα προβλήματα με την παρότρυνση της χρήσης των οδηγιών, ωστόσο, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι τα τελευταία είκοσι χρόνια αυτή η προσέγγιση έχει δοκιμαστεί και το αποτέλεσμα είναι ατυχές, επί του παρόντος, στο γεγονός ότι στο 95% των νέων περιπτώσεων δεν χρησιμοποιείται αυτή η προσέγγιση ή οι ιατροί δεν δίνουν σημασία στις πολλές μελέτες που δημοσιεύονται και περιέχουν αυτά τις κατευθυντήριες οδηγίες. Μια δεύτερη προσέγγιση θα ήταν να επιχειρήσουμε να αναπτύξουμε νέες κατευθυντήριες γραμμές που θα στηρίζουν σε ποικίλους βαθμούς, τη διάγνωση του ΣΖΕ, αλλά εδώ δεν μπορούμε να εισέλθουμε σε αυτό το βιβλίο, μια και είναι προσπάθειες άλλων ειδικοτήτων, πρέπει να αναφέρουμε όμως, ότι τέτοιες προσπάθειες υπάρχουν (Εικ. 15, 16) <sup>42</sup> και ίσως αξίζουν περισσότερης μελέτης, και συνίσταται στον αναγνώστη να δει αυτές τις προσεγγίσεις [εδώ](#) <sup>42</sup> όπως και έναν κλασικό αλγόριθμο διαγνωστικής προσέγγισης στο ΣΖΕ μπορούμε να δούμε στην εικόνα 34.

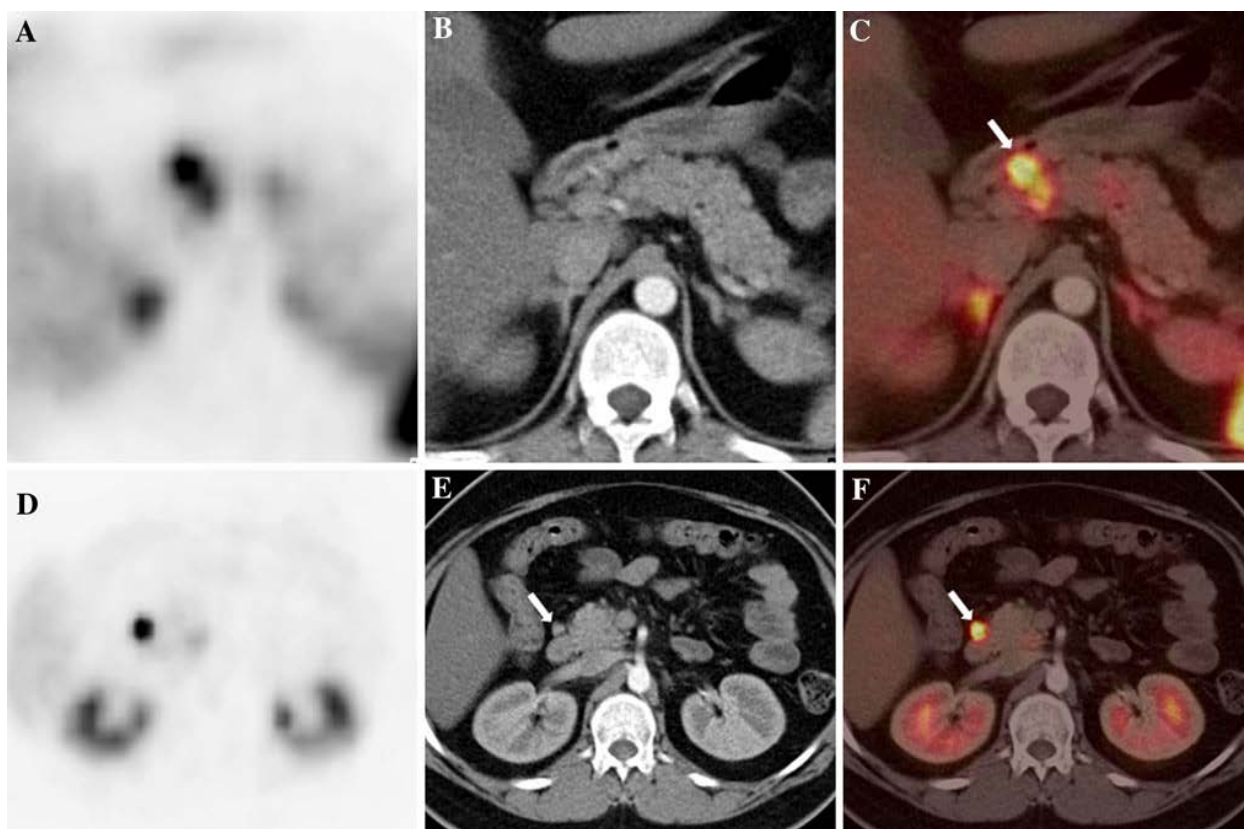




**Εικόνα 30:** MRI ασθενούς με ιστορικό ΣΖΕ αδιάγνωστο από 7 ετίας με υψηλές τιμές γαστρίνης και τυπική συμπτωματολογία, σε έδαφος νόσου Wegener. Αναδεικνύεται βλάβη πάνω από το άνω πόλο του δεξιού νεφρού σε επαφή με το τοίχωμα του 12/λου (dNET με Ki 67 1% μετα EUS-FNA (αρ. βέλος) και βλάβη αριστερα κάτωθι της ουράς του παγκρέατος χωρίς να αναδεικνύεται επίσημα ο σπλήνας που αποδόθηκε σε συρρίκνωση του σπληνός λόγω θρομβώσεως της σπληνικής αρτηρίας αποτόκου της αγγειίτιδος Wegener (δεξ. βέλος).

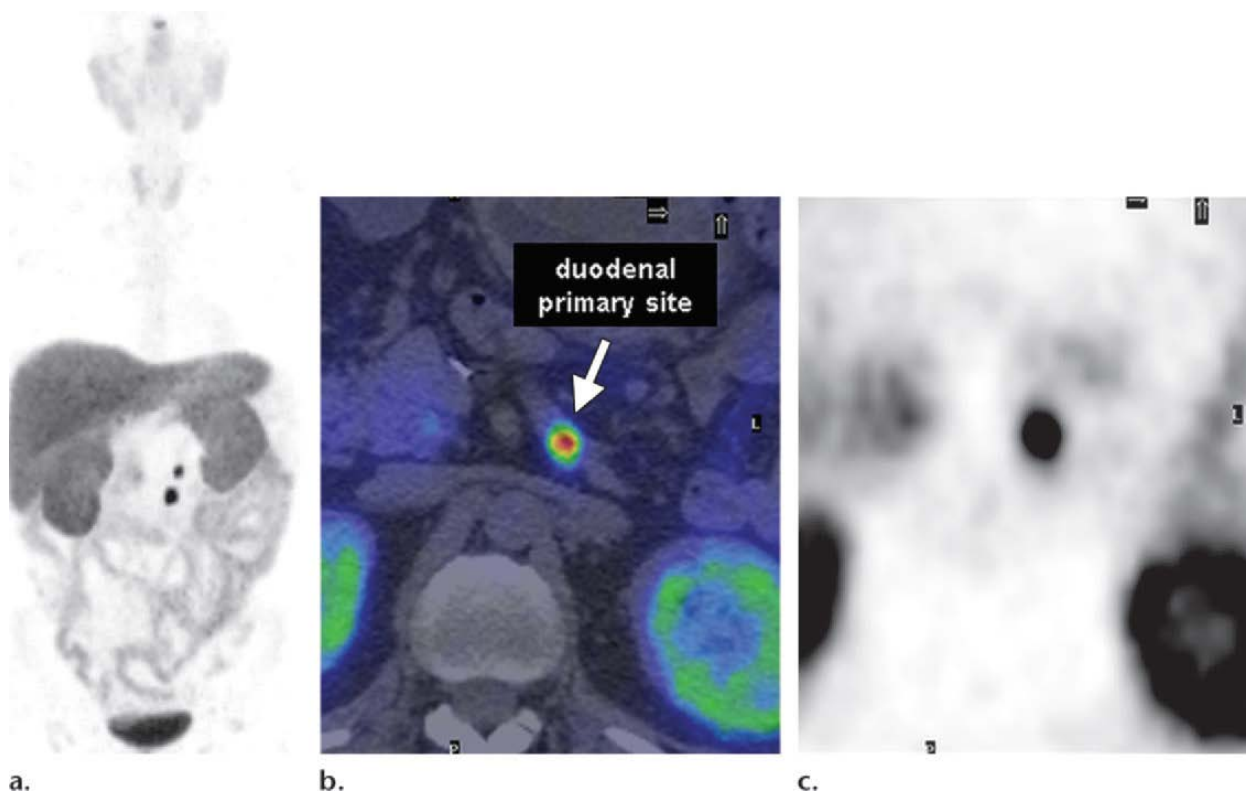


**Εικόνα 31:** Τεκτοτυπε του ίδιου ασθενούς αναδεικνύει την βλάβη πανω από τον δεξιό νεφρό (κόκκινα βέλη) αλλά παραδόξως αναδεικνύει θετική και την βλάβη αριστερά (κόκκινα βέλη). Η χειρουργική θεραπεία και των δυο βλαβών θα αναδείξει την τελική διάγνωση και των δύο βλαβών.



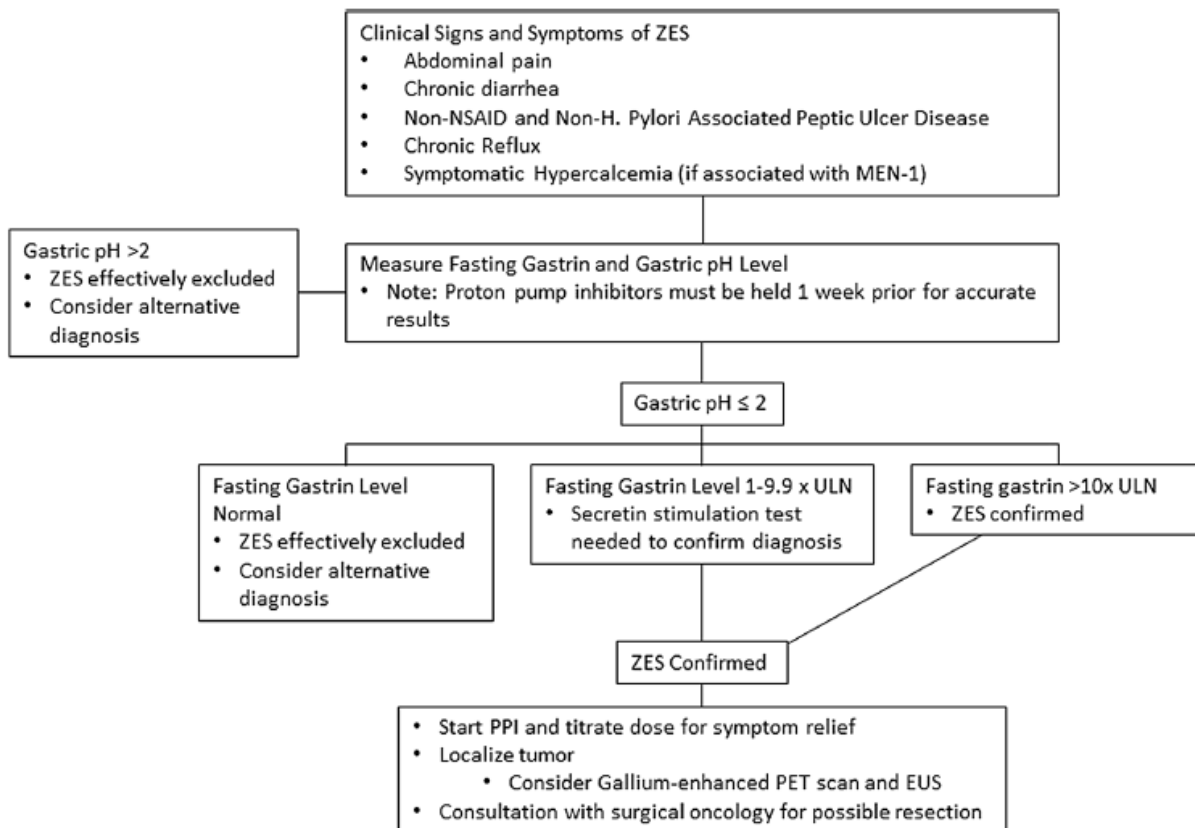
**Εικόνα 32:** Άρρη ασθενή 26-ετών με κλινική εικόνα γαστρινώματος και γαστρίνη ορού > 401 pg/ml. Η AT δεν αποκάλυψε καμία βλάβη. Το  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT ανέδειξε πολλαπλές βλάβες. Οι εικόνες της άνω σειράς αντιπροσωπεύουν την ανάδειξη του πρωτοπαθούς όγκου. Το  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT ανέδειξε βλάβη στην κεφαλή του παγκρέατος (A, C βέλος) η οποία όμως δεν απεικονίζεται στην AT που δεν δείχνει συγκεκριμένες βλάβες εκτός από την ελαφρά ακανόνιστη ενίσχυση της κεφαλής του παγκρέατος (B). Επιπλέον, εντοπίστηκε μια αλλοίωση στην κεφαλή του παγκρέατος, η οποία έδειξε

επίσης έντονη πρόσληψη του ανιχνευτή (D-F, βέλος). Τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν στο χειρουργείο. Έτσι, η το  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT δεν επιβεβαίωσε μόνο την πρωτοπαθή βλάβη στην κεφαλή του παγκρέατος, αλλά εντόπισε και την λεμφαδενική της διασπορά. Τροποποιημένη από <sup>162</sup>.



**Εικόνα 33:** Ανάδειξη γαστρινώματος σε έναν 37 ετών ασθενή, ο οποίος παρουσίασε επιγαστρικές ενοχλήσεις, έμετο και απώλεια βάρους. Η γαστροσκόπηση έδειξε σοβαρό έλκος του δωδεκαδακτύλου. Τα επίπεδα γαστρίνης ήταν πολύ υψηλά, και τα συμπτώματά του ασθενούς βελτιώθηκαν με έναν PPI, επιβεβαιώνοντας έτσι τη διάγνωση ενός γαστρινώματος (λιγο αυθαίρετο σύμφωνα με ότι έχουμε πει πιο πάνω) <sup>11</sup>. Η MRI ανέδειξε ένα οζίδιο 1 cm στο μέσον του παγκρέατος και το Octreotide SPECT ανέδειξε και μια σύγχρονη βλάβη (Η MRI και το Octreoscan δεν δεικνύονται στην εικόνα αυτή). Πραγματοποιήθηκε περιφερική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή, αλλά η ιστολογική ανάλυση έδειξε μια καλοήγη λιπώδης βλάβη. (a) η μετεγχειρητική εικόνα από τον ασθενή με  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE PET/CT ανέδειξε δύο εστιακές ανωμαλίες. (b, c) οι εικόνες από το  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE PET/CT PET μας επιτρέπουν να εκτοπίσουμε τον πρωτοπαθή όγκο μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> μοίρας του δωδεκαδακτύλου (βέλος σε b). Το  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE PET/CT έδειξε επίσης μια παρακείμενη λεμφαδενική μετάσταση (a). Αυτή η περίπτωση επισημαίνει την έλλειψη ειδικότητας των κλασικών απεικονιστικών εξετάσεων για τα NETs, και την εξαιρετική ακρίβεια του  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE PET/CT στην σταδιοποίηση της νόσου αλλά φυσικά όχι την διάγνωση του γαστρινώματος. Από <sup>186</sup>.

<sup>11</sup> Δικό μας σχόλιο



**Εικόνα 34:** Ένας κλασικός και διαχρονικός αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενούς με ΣΖΕ. Από <sup>11,100</sup>.

### Συνοψίζοντας τον εντοπισμό των γαστρινωμάτων

Όταν το ΣΖΕ διαγνωσθεί, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε εντοπισμό του όγκου (γαστρίνωμα/τα). Οι περισσότεροι συγγραφείς, συστήνουν αρχικά ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού (ΑΠ) με προσεκτική δωδεκαδακτυλοσκόπηση που ακολουθείται από CT ή MRI και SRS <sup>52</sup>. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η MRI είναι πολύ ευαίσθητη μέθοδος για ΜΝΗ σε ΝΕ όγκους <sup>52</sup>.

Εάν αυτές οι μελέτες είναι αρνητικές και πρέπει να προετοιμάσουμε τον ασθενή για χειρουργική διερεύνηση και τότε EUS είναι το επόμενο βήμα μας που θα ανιχνεύσει τα περισσότερα παγκρεατικά γαστρινώματα, αλλά λιγότερο από 50% των δωδεκαδακτυλικών όγκων <sup>52</sup>.

Θα λέγαμε ότι το SRS (<sup>111</sup>In-DTPA-octreotide με SPECT/CT) είναι μια μελέτη για να προχωρήσει ο έλεγχος (πρωτοπαθής όγκος και μεταστάσεις), όμως το SRS θα χάσει το 50% των όγκων < 1 cm <sup>52</sup>.

Εάν τα αποτελέσματα είναι ακόμα αρνητικά το επόμενο βήμα είναι το <sup>68</sup>Ga-DOTATOC ή DOTATATE PET/CT, μια επιλογή που μπορούμε να κάνουμε και νωρίτερα παρακάμπτοντας το προηγούμενο βήμα του SRS, αν η εξέταση είναι διαθέσιμη. Σε αρνητικά αποτελέσματα (< 10%), η εκλεκτική αγγειογραφία με την δοκιμασία σεκρετίνης (SASI test) είναι το επόμενο βήμα μας. Επί ΜΝΗ πρέπει να ψάχνουμε και για οστικές μεταστάσεις μια και εμφανίζονται στο 1/3 των ασθενών, με SRS και MRI της σπονδυλικής στήλης <sup>52</sup>.



Τα EUS και IOUS και η διεγχειρητική δωδεκαδακτυλοσκόπηση και δωδεκαδακτυλοτομή πρέπει να γίνεται για όλους τους ασθενείς στο χειρουργείο σε περίπτωση μη ανιχνεύσεως του γαστρινώματος προεγχειρητικά και ιδία σε ασθενείς με MEN1, εφόσον και εάν μπουοn στην χειρουργική διερεύνηση<sup>52</sup>.

Η FDG PET/CT για τα γαστρινώματα καθώς επίσης και άλλα pNETs και δωδεκαδακτυλικά NETs (dNETs), αυξάνει σιγά σιγά την αξιοπιστία της σε G3 όγκους, όμως τα αποτελέσματα της (<sup>18</sup>F-FDG) PET/CT για τα γαστρινώματα (G1, G2) είναι απογοητευτικά, πιθανώς λόγω της χαμηλής πολλαπλασιαστικής δυνατότητας τους. Όμως και άλλες ουσίες (ιχνηθέτες) όπως οι <sup>11</sup>C-5-HTP, <sup>18</sup>F-DOPA, και έχουν δείξει καλύτερα αποτελέσματα με PET/CT, όμως οι μελέτες είναι ακόμα αρχικές<sup>52</sup>.

Στα NF-pNETs του συνδρόμου MEN1, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) έχει την υψηλότερη ευαισθησία και μια συνδυασμένη στρατηγική με EUS και MRI φαίνεται να είναι η πιο χρήσιμη προσέγγιση<sup>210</sup>. Το <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT θα μπορούσε να προστεθεί σε περίπτωση που διαγνωστεί NF-pNETs για την ανάδειξη και πιθανόν μεταστάσεων<sup>210</sup> (Εικ. 11, βλέπε Ειδικό μέρος).

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την διενέργεια εξετάσεων επιβεβαίωσης της διάγνωσης (δοκιμασία σεκρετίνης, απεικονίσεις και βιοψία), σε έναν ασθενή με ΣΖΕ. Ο ακριβής ρόλος της χρήσης ειδικών μεθόδων απεικόνισης για τη διάγνωση των NETs, ως ένα παράγοντας, σε συνδυασμό με άλλα κριτήρια όπως η υπεργαστριναιμία για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ΣΖΕ δεν έχει ακόμη καθοριστεί<sup>42</sup>.

### Παθολογική ανατομική

Η ιστολογική διάγνωση ενός γαστρινώματος απαιτεί την παρουσία ενός NET (συνήθως dp-NET), που ανοσοϊστοχημικά εκφράζει γαστρίνη σε έναν ασθενή με διαγνωσμένο ΣΖΕ. Όπως έχουμε τονίσει ξανά, NETs που παράγουν γαστρίνη χωρίς ΣΖΕ, δεν θεωρούνται γαστρινώματα. Τα γαστρινώματα δεν εμφανίζουν ιστολογικές διαφορές που να τα διακρίνουν από άλλα NETs.

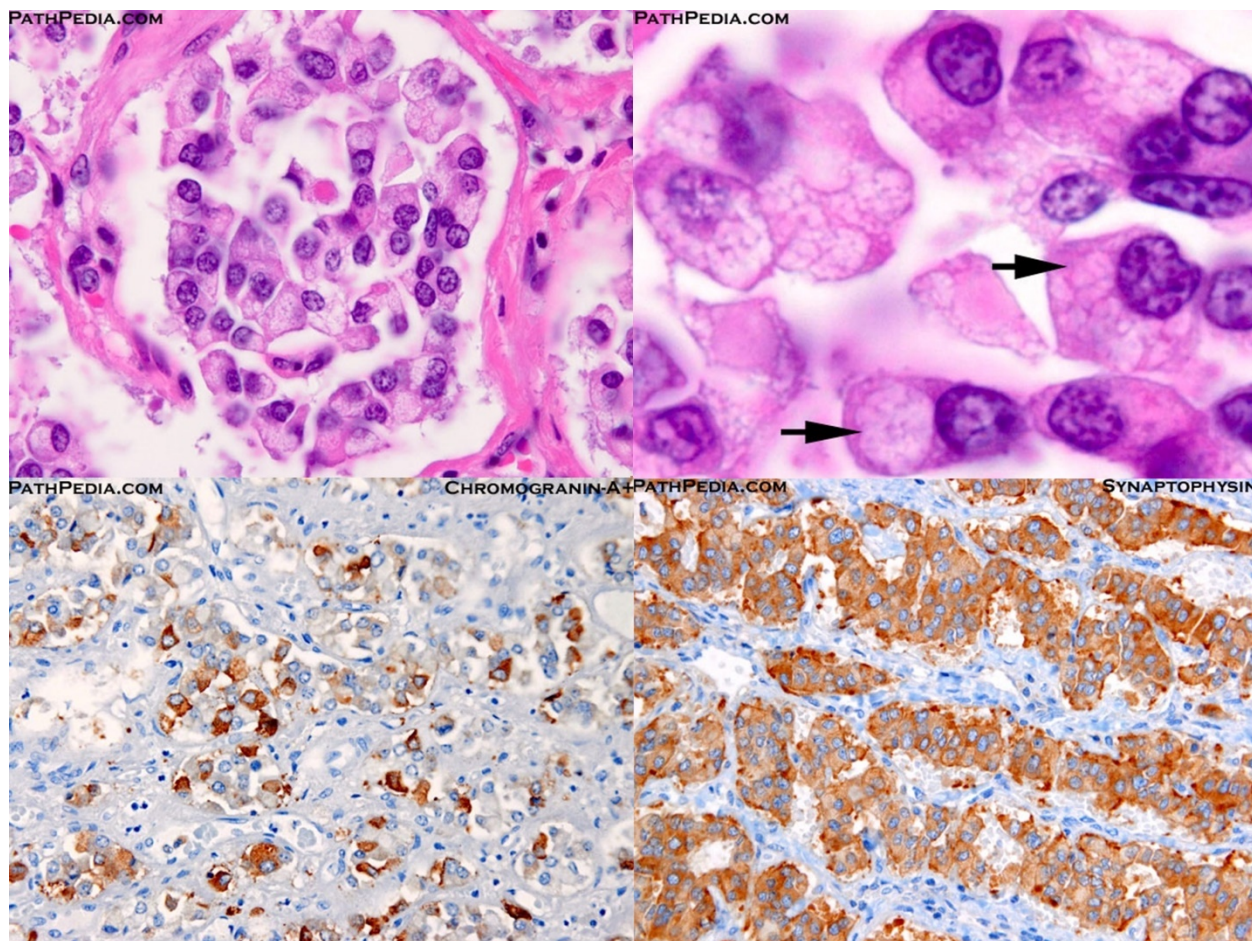
Η ιστολογική διάγνωση του γαστρινώματος με την χρώση HE πρέπει να συνοδεύεται με την ανοσοϊστοχημεία για χρωμογρανίνη Α, συναπτοφυσίνη, και γαστρίνη. Περιστασιακά, η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να είναι να είναι αρνητική ακόμη και σε μια περίπτωση σωστής διάγνωσης. Ο μιτωτικός δείκτης και το Ki67 είναι απαραίτητο να μελετηθούν και οι δείκτες για p53, SRS, και οι λεμφαγγειακοί δείκτες είναι προαιρετικοί. Ιστολογικά, τα περισσότερα γαστρινώματα είναι καλά διαφοροποιημένα (G1/G2) και εμφανίζουν ένα δοκιδωτό και ψευδοαδενικό μοτίβο (Εικ. 35). Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητά τους (δηλ. ο δείκτης Ki-67) κυμαίνεται μεταξύ 2 και 10%, αλλά είναι κυρίως κοντά στο 2% και σχεδόν όλα βάφονται ανοσοϊστοχημικά για γαστρίνη<sup>40</sup>.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, προγνωστικά της βιολογικής συμπεριφοράς ενός γαστρινώματος συμπεριλαμβάνουν κλινοπαθολογικά χαρακτηριστικά όπως η αγγειακή διήθηση, η μιτωτική δραστηριότητα και ο πολλαπλασιαστικός δείκτης Ki-67<sup>40</sup>.

Περίπου το 50% των γαστρινωμάτων, όπως άλλα NETs, μπορεί να παράγει ορμονικά πεπτίδια, εκτός της γαστρίνης, αλλά μπορεί ή όχι να είναι σε επαρκείς ποσότητες για να προκαλέσουν αυξήσεις στον ορό ή ένα αντίστοιχο ορμονικό σύνδρομο<sup>40</sup>.

Σε ΣΖΕ/MEN1 ασθενείς με γαστρινώματα δωδεκαδακτύλου, πολλαπλά μικροσκοπικά και συχνά επίσης μακροσκοπικά pNETs είναι πάντα παρόντα. Σε σχεδόν το 100% αυτών των ασθενών, το γαστρινόμα είναι στο δωδεκαδάκτυλο και μόνο κατ' εξαίρεση στο πάγκρεας. Σε ασθενείς με MEN1, όλοι οι πρωτοπαθείς όγκοι και οι μεταστάσεις πρέπει να βάφονται ανοσοϊστοχημικά για δείκτες/ορμόνες (PP, γλυκαγόνη, ινσουλίνη, σωματοστατίνη) υπεύθυνες για το σύνδρομο για να προσδιοριστεί η προέλευσή τους<sup>40,52</sup>.

Ο γενετικός έλεγχος για κληρονομούμενα σύνδρομα (Germline DNA testing), σε περιπτώσεις γαστρινώματος, πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις που: έχουμε οικογενειακό ιστορικό ή κλινικά/εργαστηριακά συμπεράσματα ύποπτα για MEN1, VHL, οζώδης σκλήρυνση ή παρουσία πολλαπλών όγκων. Η ανάλυση πρέπει να περιλαμβάνει tests για menin, VHL ή τις μεταλλάξεις της οζώδους σκλήρυνσης (μετά βέβαια από ενημερωμένη συγκατάθεση). Πριν από τον γενετικό έλεγχο πρέπει υποχρεωτικά να παρέχονται γενετικές συμβουλές (genetic counseling)<sup>52</sup>.



**Εικόνα 35:** Ιστολογική εικόνα δωδεκαδακτυλικού γαστρινώματος. Τα νεοπλασματικά κύτταρα στο γαστρίνωμα εμφανίζουν κυτταροπλασματικές εκκρίσεις που αντιπροσωπεύουν συσσώρευση υπερβολικής γαστρίνης (Ανω). Η ανοσοϊστοχημεία με CgA και Synaptophysin. Τροποποιημένη από<sup>225</sup>.

### Μεταστάσεις του γαστρινώματος

Τα γαστρινώματα μεθίστανται στο ήπαρ, στους λεμφαδένες, στα οστά και σε άλλες πιο σπάνιες θέσεις<sup>183</sup>. Γενικά, οι μεταστάσεις στο ήπαρ είναι αποτέλεσμα κυρίως της σποραδικής μορφής της νόσου και κυρίως από μεγάλους (> 2-3 cm) σποραδικούς παγκρεατικούς όγκους (22-35%) παρά από δωδεκαδακτυλικούς όγκους (0-10%). Το γαστρίνωμα έχει ήδη κάνει μεταστάσεις στο ήπαρ κατά τη στιγμή της διάγνωσης σε έως και 50% των ασθενών<sup>11, 101, 226</sup>.

Οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες δεν φαίνεται να εξαρτώνται από το μέγεθος ή τη θέση του αρχικού όγκου (τα δωδεκαδακτυλικά και τα παγκρεατικά γαστρινώματα φαίνεται να είναι περίπου



εξίσου κακοήθη και περίπου 50% των μεταστάσεων ανευρίσκεται στους λεμφαδένες)<sup>40, 54, 72, 227</sup> (Εικ. 19-24, 30-33). Δεν είναι σίγουρο εάν όλοι αυτοί οι λεμφαδένες που περιέχουν στοιχεία γαστρινώματος είναι αληθινές μεταστάσεις, μια και ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν οδηγεί πάντα σε μακρό διάστημα ελεύθερο νόσου και ίαση σύμφωνα με μερικούς συγγραφείς<sup>209, 228</sup>. Όμως, η παρουσία γαστρινώματος στους περιπαγκρεατικούς λεμφαδένες δεν είναι ένδειξη μη εξαιρεσιμότητας ή αδυναμία ίασης εάν γίνει ο σωστός λεμφαδενικός καθαρισμός μαζί με εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας (δωδεκαδάκτυλο, πάγκρεας, ή αλλαχού) σύμφωνα με άλλους<sup>57</sup>. Δεν είναι ακόμη σίγουρο, αν δεν έχει ανευρεθεί η πρωτοπαθής εστία, αν μια εξωπαγκρεατική εντόπιση γαστρινώματος σε ένα λεμφαδένα είναι η πρωτοπαθής εστία ή εάν ο λεμφαδένας είναι μια μετάσταση μιας πολύ μικρής και αδιάγνωστης εστίας γαστρινώματος στο πάγκρεας ή το δωδεκαδάκτυλο, μια και έχουν αναφερθεί πρωτοπαθή γαστρινώματα σε λεμφαδένες κυρίως περιπαγκρεατικούς<sup>229-231</sup> (πρωτοπαθές λεμφαδενικό γαστρίνωμα).

Η επιβίωση ασθενών με ΣΖΕ χωρίς ηπατικές μεταστάσεις στην σποραδική μορφή vs. αυτήν με MEN1 είναι 95% vs. 96% στα 5 χρόνια. Λόγω όμως του γεγονότος ότι η σποραδική μορφή της νόσου έχει συχνότερα ηπατικές μεταστάσεις θεωρείται πιο σοβαρή από αυτήν του ΣΖΕ/MEN1 μια και η ύπαρξη μεταστάσεων είναι κύριος κακός προγνωστικός παράγοντας (η 10-ετής επιβίωση είναι 30% σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις vs. 90% σε ασθενείς χωρίς ηπατικές μεταστάσεις<sup>72, 223</sup>). Φαίνεται ότι η ύπαρξη θετικών λεμφαδένων δεν επηρεάζει την επιβίωση και ίσως να υπάρχει από την αρχή ένας βιολογικός διαχωρισμός μεταξύ καλοήθους και κακοήθους συνδρόμου (Πίνακας 4).

Τα όλα και καλύτερα αποτελέσματα της χειρουργικής για την θεραπεία του ΣΖΕ μας έδειξαν μερικά πράγματα που θεωρούμε ότι είναι σημαντικά να αναφερθούν εδώ:

1. Σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ, το γαστρίνωμα ανευρίσκεται στο δωδεκαδάκτυλο (κυρίως) ή στο πάγκρεας και είναι συνήθως μονήρες αλλά μπορεί και να συνυπάρχουν. Τα πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα ανευρίσκονται συχνότερα από τα παγκρεατικά (Πίνακας 4)<sup>76, 175</sup>
2. Σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 τα γαστρινώματα ανευρίσκονται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο παρόλο που πολλαπλά pNETs ανευρίσκονται στο πάγκρεας. Τα δωδεκαδακτυλικά αυτά γαστρινώματα είναι διαχύτως κατανεμημένα στις 3 πρώτες μοίρες του δωδεκαδακτύλου και φυσικά είναι πολλαπλά<sup>31, 156, 175, 208</sup>.
3. Η συχνότητα των λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικά είτε παγκρεατικά γαστρινώματα είναι μεγαλύτερη από 40%<sup>33, 82, 232, 233</sup>.
4. Η συχνότητα των ηπατικών μεταστάσεων είναι μεγαλύτερη από 60% στους ασθενείς με παγκρεατικό γαστρίνωμα, και λιγότερο από 10% στους ασθενείς με το δωδεκαδακτυλικό γαστρίνωμα<sup>156, 234, 235</sup>
5. Οι ηπατικές μεταστάσεις είναι ίσως ο πιο σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στους ασθενείς με γαστρίνωμα. Επομένως το μείζον πλεονέκτημα μιας επιτυχούς χειρουργικής επέμβασης είναι να γίνει η εκτομή του/των γαστρινωμάτων, πριν μπορέσουν να αναπτυχθούν οι ηπατικές μεταστάσεις, κάτι απόλυτα λογικό που όμως μέχρι τώρα παραβλέπετε και δεν έχει ακόμα αξιολογηθεί σωστά<sup>158, 175, 236, 237</sup>.

Η θεραπευτική στρατηγική για το γαστρίνωμα σε ασθενείς με ΣΖΕ πρέπει να αποφασιστεί εξετάζοντας αυτά τα συμπεράσματα και η χειρουργική θεραπεία πρέπει να βασίζεται στον σωστό εντοπισμό του γαστρινώματος.

Πίνακας 4: Κλινικές και εργαστηριακές διαφορές μεταξύ καλοήθους και κακοήθους γαστρινώματος. Τροποποιημένος από <sup>38, 60</sup>		
Χαρακτηριστικά *	Πορεία νόσου (% όλων των ασθενών)	
	Καλοήθη † (n = 140)	Κακοήθη † (n = 45)
Ποσοστό ασθενών	76	24
Ποσοστό ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις στην διάγνωση	0	19
Ανέπτυξαν ηπατικές μεταστάσεις στην πορεία της νόσου	0	5
Γένος	Κυρίως άρρεν (68)	Κυρίως θήλυ (67)
Διάγνωση MEN1 στην αρχή	21	6
Χρόνος από έναρξη συμπτωμάτων μέχρι την διάγνωση	Μακρύς (μέση διάρκεια 5, 9 έτη)	Μικρός (μέση διάρκεια 2,7 έτη)
Επίπεδα γαστρίνης ‡	Αυξημένη (μέση τιμή, 1.711 pg/mL)	Πολύ αυξημένη (μέση τιμή, 5.157 pg/mL)
Μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου	Μικρός ( $\leq 1$ cm)	Μεγάλος (>3 cm)
Ανατομική θέση πρωτοπαθούς όγκου	Κυρίως δωδεκαδάκτυλο (66)	Κυρίως πάγκρεας (92)
Επιβίωση στα 10 έτη	Αρίστη (96)	Πτωχή (30)

Όλα τα χαρακτηριστικά ήταν στατιστικά σημαντικά ( $P < 0,0001$ ) μεταξύ των δύο ομάδων.  
† Η καλοήθης ή μη επιθετική κλινική συμπεριφορά στην πορεία της νόσου δεν συνδέθηκε με την ύπαρξη ηπατικών μεταστάσεων ( $n = 140$ ), ενώ οι ασθενείς στους οποίους το γαστρίνωμα ακολούθησε μια κακοήθη ή επιθετική συμπεριφορά είχαν μεταστάσεις ήπατος είτε στην αρχική αξιολόγηση ( $n = 36$ ) είτε ανέπτυξαν τις μεταστάσεις ( $n = 9$ ) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.  
‡ Φυσιολογικό επίπεδο γαστρίνης ορού  $<100$  pg/mL

## Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με γαστρίνωμα, όπως και σε όλα τα F-pNETs, είναι η θεραπεία του λειτουργικού συνδρόμου, και εδώ στο σύνδρομο Zollinger-Ellison, και έχει δύο βασικούς στόχους <sup>42, 60, 80, 183, 238, 239</sup>.

1. την αντιμετώπιση των επιπλοκών της υπεροξύτητας του γαστρικού περιεχομένου (διάρροιες, πεπτικά έλκη) και είναι συντηρητική (φαρμακευτική), σήμερα με την χρήση των PPIs, που έχουν μειώσει σημαντικά την νοσηρότητα και θνητότητα της νόσου (ΣΖΕ) <sup>240</sup>
2. την χειρουργική εξαίρεση της νεοπλασίας.

Η συντηρητική θεραπεία, είναι η τρέχουσα θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1. Αντιθέτως, η πλειοψηφία των ασθενών με σποραδικό ΣΖΕ είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία που σήμερα έχει μετατοπιστεί στην εξάλειψη του πρωτογενούς όγκου και τον έλεγχο/πρόληψη των μεταστάσεων <sup>37, 224</sup>.

Εκτιμάται ότι 60-90% των γαστρινωμάτων είναι κακοήθη <sup>227, 241</sup>. Η πρόοδος του όγκου και οι μεταστάσεις είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της επιβίωσης σε ασθενείς με ΣΖΕ στους οποίους η γαστρική υπεροξύτητα ελέγχεται φαρμακευτικά <sup>30, 241-243</sup>. Ο κύριος στόχος της χειρουργικής, είναι να θεραπεύσει ή να περιορίσει τον όγκο και να προλάβει τις μεταστάσεις. Αυτοί οι στόχοι ποικίλλουν

κάπως, ανάλογα με το αν το γαστρίνωμα είναι σποραδικό ή στα πλαίσια ΣΖΕ/MEN1. Στην σποραδική μορφή της νόσου, ο στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι η ίαση ενώ σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 η παράταση της επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής.

Πάνω από το 50% των γαστρινωμάτων είναι κακά διαφοροποιημένοι όγκοι και έχουν ένα κακοήθες δυναμικό, το οποίο μειώνει δραματικά την επιβίωση και επιδεινώνει την πρόγνωση<sup>17, 40, 51</sup>. Ως εκ τούτου, πρώιμη χειρουργική διερεύνηση και εκτομή των πρωτοπαθών βλαβών θα πρέπει να διενεργείται συστηματικά για την πρόληψη των μεταστάσεων σε ασθενείς με ΣΖΕ. Δυστυχώς, μόνο οι μισοί από τους ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και ελάχιστοι ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 θα έχουν πλήρη χειρουργική εκτομή<sup>91</sup>.

Οι χειρουργικές και συντηρητικές προσεγγίσεις έχουν διαδραματίσει σημαντικούς ρόλους στη θεραπεία του ΣΖΕ με την πάροδο των χρόνων, όπως φυσικά και η σχέση μεταξύ χειρουργικών και συντηρητικών θεραπειών στις διάφορες πτυχές της διαχείρισης του συνδρόμου ΖΕ έχει λάβει πολλές μορφές στην διάρκεια του χρόνου<sup>17, 244, 245</sup>. Σε ορισμένες πτυχές του ΣΖΕ και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, μόνο μία από αυτές τις προσεγγίσεις έχει χρησιμοποιηθεί, ενώ οι άλλες προσεγγίσεις είναι διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται σε άλλοτε διαφορετικούς χώρους από διαφορετικές ομάδες. Έτσι, φαίνεται πως υπάρχει μια σχέση αντιδικίας, ενώ σε άλλες περιπτώσεις είναι συμπληρωματικές.

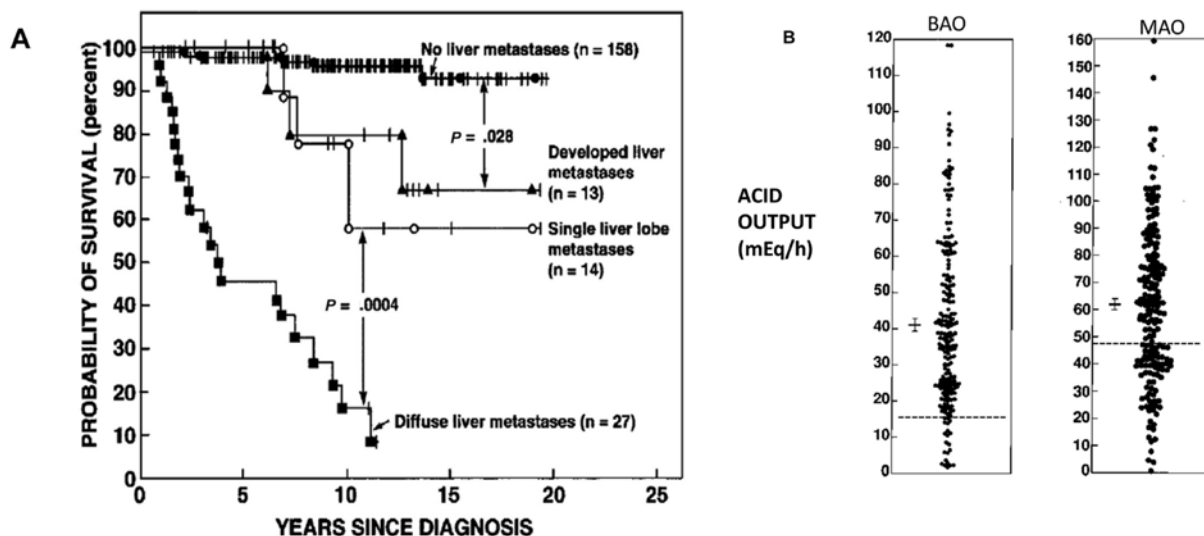
Η συμπληρωτική φύση των θεραπειών είναι η θέση μας επί του παρόντος, στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν πτυχές διαχείρισης, όπου ο ακριβής ρόλος της χειρουργικής επέμβασης ή της συντηρητικής θεραπείας παραμένει ασαφής και αμφιλεγόμενος. Σε αυτό το κείμενο, οι πτυχές αυτές συζητούνται, δείχνοντας τις αλλαγές με την πάροδο του χρόνου, αλλά γενικά επικεντρώνονται στο ρόλο της κάθε μιας από αυτές στην τρέχουσα διαχείριση του ΣΖΕ.

Στα πρώτα χρόνια ανακάλυψης του ΣΖΕ, και πριν από τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών συντηρητικών θεραπειών, η κύρια αιτία θανάτου ήταν το πεπτικό έλκος και οι επιπλοκές του, λόγω της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος, και στις δύο μορφές της νόσου, σποραδικό ΣΖΕ (70-80%) και σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1<sup>10, 42, 134, 246, 247</sup>. Αυτές οι θανατηφόρες επιπλοκές (αιμορραγία, διάτρηση, συρίγγια, κλπ.) μπορούσαν να αναπτυχθούν ταχέως εάν η υπερέκκριση γαστρικού οξέος δεν ελεγχόταν<sup>10, 37, 9, 246, 247</sup>. Αρχικά, επειδή η εκτομή του γαστρινώματος ήταν σπάνια θεραπευτική, μόνο η ολική γαστρεκτομή έλεγχε επαρκώς την υπερέκκριση οξέος<sup>9, 42</sup>. Για αυτό το λόγο η θεραπεία εκλογής ήταν η ολική γαστρεκτομή μια και με αυτήν εξαιρείτο το όργανο στόχος της υπερπαραγόμενης ορμόνης<sup>10, 248, 249</sup>. Όμως σε μια μετέπειτα μελέτη 212 ασθενών, εκείνης της εποχής, που μελετήθηκαν προοπτικά για διάστημα 13,8 ετών, αιτία θανάτου που να σχετίζεται με το ΣΖΕ, μπόρεσε να προσδιοριστεί μόνο στο 31% των ασθενών που πέθαναν, αλλά οι θάνατοι που σχετίζονταν με το ΣΖΕ οφείλονταν σε εξάπλωση του όγκου, και κανένας δεν οφειλόταν στις υπερεκκριτικές επιπλοκές<sup>75</sup> (Εικ. 36Α).

Τα F-pNETs είναι κακοήθη σε ποσοστό > 50% των περιπτώσεων (60-90% για τα γαστρινώματα) και λογικά η πλήρης χειρουργική εκτομή (Εικ. 36Α)<sup>6</sup>, θα μπορούσε να αντιμετωπίσει και τα δύο αυτά προβλήματα με μία προσέγγιση, όπως συμβαίνει σε συνήθως σε ασθενείς με ινσουλινώματα<sup>41, 52, 80</sup>. Δυστυχώς όμως η ίαση με την χειρουργική θεραπεία σε ΣΖΕ, ακόμη και σήμερα, παρατηρείται σε λιγότερο από 50% όλων των ασθενών με ΣΖΕ στις περισσότερες σειρές<sup>6</sup>. Έτσι, τόσο η θεραπεία της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος όσο και ο όγκος (γαστρίνωμα) έχουν παραμείνει ξεχωριστά προβλήματα θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς με ΣΖΕ.

Η χειρουργική θεραπεία είναι ο μόνος τρόπος θεραπείας της νόσου και η εκτομή όλων των βλαβών (πρωτοπαθείς και μεταστατικές εστίες) ενδείκνυται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Ωστόσο,

πολλές πτυχές της χειρουργική διαχείριση του ΣΖΕ (όπως ο χρόνος παρέμβασης, η έκταση της εκτομής, και η χειρουργική επέμβαση για προχωρημένη νόσο, κα ) είναι αμφιλεγόμενα θέματα και θα αναλυθούν περαιτέρω εκτενώς.



**Εικόνα 36:** Η επίδραση της έκτασης της νόσου στην επιβίωση και στην υπερέκκριση οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ. (Α) αποτελέσματα από 212 ασθενείς με ΣΖΕ που παρακολουθήθηκαν προοπτικά. (Β) τα αποτελέσματα αυτά είναι από 205 ασθενείς με ΣΖΕ χωρίς προηγούμενη χειρουργική επέμβαση μείωσης του γαστρικού οξέος. Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει δεδομένα από έναν ασθενή. Η διακεκομμένη γραμμή είναι το ανώτερο όριο του φυσιολογικού. BAO=basal acid output, MAO=maximal ability to secrete acid. Από <sup>6</sup>

### Συντηρητική

Από την πρώτη περιγραφή των ασθενών με ΣΖΕ και τις πρώτες σειρές <sup>6, 9, 245, 250</sup>, έγινε εμφανής η νοσηρότητα των καταστροφικών επιδράσεων της ανεξέλεγκτης υπερέκκρισης οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ. Αυτό το αποτέλεσμα είναι επακόλουθο της, κατά μέσο όρο, 4-6 φορές αύξηση της βασικής παραγωγής οξέος (BAO) και σε ορισμένους ασθενείς έως 10 φορές, σε συνδυασμό, με αυξημένη μέγιστη ικανότητα να εκκρίνουν οξύ (MAO) (Εικ. 36B), λόγω της διεγερτικής και τροφικής επίδρασης της χρόνιας υπεργαστριναιμίας στα τοιχωματικά κύτταρα του βλεννογόνου του στομάχου, στα γαστρικά εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα (ECL) και τα άλλα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου (Εικ. 6) <sup>5, 6, 246, 251-253</sup>. Σχεδόν σε κάθε περίπτωση, τα αρχικά κλινικά συμπτώματα των ασθενών με ΖΕΣ οφείλονται στην όξινη υπερέκκριση, με άλγος λόγω του πεπτικού έλκους (73-98%), οπισθοστερνικό καύσο (52-56% σε πρόσφατες σειρές), διάρροια (60-75% πρόσφατη σειρά), απώλεια βάρους (7-53%), και συμπτώματα λόγω των επιπλοκών της υπερέκκρισης οξέος (αιμορραγία, στένωση, διάτρηση, και συγκεκαλυμμένες διατρήσεις προς άλλα όργανα πυλωρική στένωση κλπ.) <sup>5</sup>. Αυτές οι πρώτες μελέτες, καθώς και μεταγενέστερες έχουν διδάξει τους κλινικούς ιατρούς, ότι οι ασθενείς με ΣΖΕ απαιτούν τον διαρκή έλεγχο της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος, τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα <sup>10, 245, 246, 254-256</sup>.

Αρχικά, η συντηρητική θεραπεία, με τα αντιχολινεργικά φάρμακα, την ακτινοβολία και άλλα φάρμακα να είναι αναποτελεσματικά <sup>246, 257</sup>, δεν είχε κανένα ρόλο στον έλεγχο της υπερέκκρισης του

γαστρικού οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ. Η χειρουργική επέμβαση, η ολική γαστρεκτομή (δηλ., αφαίρεση του κύριου στόχου της γαστρίνης), αποδείχθηκε ότι ήταν η μόνη αποτελεσματική θεραπεία στους περισσότερους ασθενείς, επειδή δεν ήταν δυνατόν να θεραπευτούν χειρουργικά οι ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις, αφαιρώντας το γαστρίνωμα<sup>10, 17, 246, 258, 259</sup>. Έτσι η χειρουργική προσέγγιση ήταν η μόνη αποτελεσματική θεραπεία της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος μέχρι την ανάπτυξη ανταγωνιστών της ισταμίνης H<sub>2</sub> στη δεκαετία του 1970<sup>245, 246, 255, 260-262</sup>.

Η διαθεσιμότητα των H<sub>2</sub>-blockers, και αργότερα των PPIs (ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, εσομεπραζόλη ή παντοπραζόλη)<sup>42</sup>, κατέστησε δυνατό τον έλεγχο της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος, τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα, σχεδόν σε κάθε ασθενή<sup>244, 245, 263</sup>. Έτσι σήμερα η ολική γαστρεκτομή δεν είναι απαραίτητη μια και η υπεροξυτήτα του στομάχου αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά για να ελαττωθούν οι επιπλοκές του πεπτικού έλκους.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης H<sub>2</sub> (μετιαμίδη, σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη κλπ.) ήταν όλοι αποτελεσματικοί σε διάφορες σειρές, στη μείωση της υπερέκκρισης οξέος, αλλά τα αποτελέσματα ανέφεραν αποτυχία στο 0-60%<sup>6</sup>, που οφειλόταν κυρίως σε μη καθιερωμένα κριτήρια για να τιτλοποιηθεί η δόση σε διαφορετικούς ασθενείς. Μελέτες από το NIH σε ΣΖΕ, έδειξαν ότι, εάν χρησιμοποιηθεί επαρκής δόση φαρμάκου έναντι της όξινης υπερέκκρισης για να μειωθεί σε λιγότερο από 10 mEq/h πριν από την επόμενη δόση φαρμάκου (< 5 mEq/h αν έχει προηγούμενη χειρουργική επέμβαση μείωσης του γαστρικού οξέος), τότε η έκκριση οξέος μπορεί να ελεγχθεί στο 100% των ασθενών και οι πεπτικές βλάβες επουλώθηκαν και η ανάπτυξη νέων βλαβών παρεμποδίστηκε<sup>6</sup>. Σήμερα τα φάρμακα αυτά έχουν αντικατασταθεί από τους PPIs και σπάνια χρησιμοποιούνται.

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs, π.χ. ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη κ.α. νεότερα φάρμακα)<sup>264, 265</sup>, αποτελούν σήμερα τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της ελκωτικής μορφής του συνδρόμου και είναι τα πρώτα φάρμακα που χορηγούνται άμεσα με την διάγνωση του συνδρόμου, λόγω της μακράς δράσης τους, αν και οι H<sub>2</sub> ανταγωνιστές είναι επίσης αποτελεσματικοί.

Επί του παρόντος λοιπόν, το εκκρεμές, έχει αλλάξει σε σχεδόν 180<sup>0</sup>, από την αρχική χρήση με μόνο χειρουργικές θεραπείες για τον έλεγχο της υπερέκκριση οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ, στην σχεδόν αποκλειστική χρήση της συντηρητικής θεραπείας. Συνεπώς, εκτός από τους σπάνιους ασθενείς (< 1%) που δεν μπορούν ή δεν θα λάβουν αξιόπιστα τα φάρμακα από το στόμα, οι PPIs έχουν γίνει τα φάρμακα εκλογής αντιμετώπισης του ΣΖΕ<sup>6, 266, 267</sup>.

Η αλλαγή αυτή συνέβη επειδή οι PPIs έχουν μακρά διάρκεια δράσης, που επιτρέπει τη χορήγηση της δόσης μία ή δύο φορές την ημέρα στους περισσότερους ασθενείς, μικρές παρενέργειες, και στους περισσότερους ασθενείς, η υπερέκκριση οξέος ελέγχεται επαρκώς χωρίς να απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης με μετρήσεις ΒΑΟ και ΜΑΟ<sup>244, 245, 252, 260</sup>. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) μπλοκάρουν αποτελεσματικά το γαστρικό οξύ, αναστέλλοντας την έκκριση H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> που βρίσκεται στη ενδοαυλική επιφάνεια των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου. Τα αποτελέσματά τους διαρκούν περισσότερο από 24 ώρες και ως αποτέλεσμα, πολλοί ασθενείς μπορούν να αντιμετωπισθούν με ένα δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα<sup>255</sup>. Μια τετραετής προοπτική μελέτη 40 ασθενών με ΣΖΕ που έλαβαν θεραπεία με ομεπραζόλη διαπίστωσε ότι η ομεπραζόλη ελέγχει αποτελεσματικά την παραγωγή οξέων σε όλους τους ασθενείς, συνήθως (3/4), με χορήγηση μια φορά την ημέρα και στο ¼ απαιτούνταν 60 mg δύο φορές την ημέρα<sup>268</sup>. Από αυτήν ακόμα την μελέτη φαίνεται ότι η ομεπραζόλη μπόρεσε να επιλύσει πλήρως τα πεπτικά συμπτώματα σε 23 από τους 29

ασθενείς που ήταν συμπτωματικοί κατά τη θεραπεία με H<sub>2</sub> αναστολείς και κανένας ασθενής δεν είχε ταχυφυλαξία, ούτε αιματολογικές ή μεταβολικές διαταραχές ούτε παρατηρήθηκε γαστρική τοξικότητα. Η ενδοσκόπηση με γαστρική βιοψία, δεν αποκάλυψε ενδείξεις γαστρικών καρκινοειδών ως επιπλοκή της μακροχρόνιας θεραπείας με ομεπραζόλη.

Οι δόσεις των PPIs που χορηγούνται είναι 3-4 φορές μεγαλύτερες από αυτές που δίνονται για το απλό πεπτικό έλκος και η διάρκεια θεραπείας παρατείνεται μέχρι τη χειρουργική εξαίρεση της βλάβης (γαστρίνωμα) (60-120 mg/day, συνήθης δόση 80 mg/day η 40-60 mg bid)<sup>269</sup>. Για να ελέγξουμε την όξινη υπερέκκριση στους ασθενείς με επιπλεγμένες περιπτώσεις ΣΖΕ (όπως παρουσία MEN1 με υπερασβεστιαμία, παρουσία έντονα συμπτωματικής ΓΟΠ (GERD), παρουσία γαστρεκτομής Billroth II), χρειάζονται υψηλότερες δόσεις όλων των αντιεκκριτικών φαρμάκων και συχνότερη δοσολογία ακόμη και με PPIs<sup>52</sup>. Οι H<sub>2</sub> αναστολείς για να είναι το ίδιο αποτελεσματικοί πρέπει να δοθούν σε πολύ υψηλές δόσεις (μέχρι και 10 φορές πάνω από την συνήθη για πεπτικό έλκος δοσολογία) και πρέπει να δίνονται συχνά (κάθε 4-6 hr)<sup>52</sup>. Σε έγκυες γυναίκες πρέπει να δίνουμε την ελάχιστη δυνατή δόση H<sub>2</sub> αναστολέων<sup>270</sup>.

Στις επισκέψεις παρακολούθησης, η δόση των PPIs μπορεί να μειωθεί στους περισσότερους ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και στο 30-50% των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1. Η δοσολογία πρέπει να ρυθμιστεί για να διατηρηθεί η βασική όξινη παραγωγή σε λιγότερο από 10 mEq/hr (<5 mEq/hr στους ασθενείς με προηγούμενη βαγοτομή). Εάν η βασική όξινη παραγωγή πριν από την επόμενη σχεδιασμένη δόση είναι μηδέν, η δόση μπορεί να μειωθεί προσεκτικά, όπως μπορεί εναλλακτικά να μειωθεί η δόση σιγά-σιγά μετά τον έλεγχο των συμπτωμάτων του ασθενούς αλλά με προσοχή σε ασθενείς με MEN1, σε ασθενείς με προηγούμενη γαστρική επέμβαση (ειδικά μερική γαστρεκτομή), και σε ασθενείς με σοβαρή ΓΟΠ<sup>271</sup>. Ωστόσο, τέτοιες μελέτες συχνά δεν είναι διαθέσιμες ακόμη και σε μεγάλα ιατρικά κέντρα, και έχει γίνει σύνηθες μεταξύ των γαστρεντερολόγων να ξεκινούν και να διατηρούν τους PPIs σε υψηλή δοσολογία (π.χ., 60 mg/ημέρα ομεπραζόλη), χρησιμοποιώντας μόνο τα συμπτώματα ως ένδειξη για την αύξηση της δόσης και φαίνεται ότι υπάρχουν λίγα, εάν υπάρχουν, επεισόδια πεπτικού έλκους που να συνδέονται με την προσέγγιση αυτή<sup>4</sup>. Η παρακολούθηση γίνεται με περιοδικές ενδοσκοπήσεις.

Έτσι οι ασθενείς με ΣΖΕ μπορούν να ξεκινούν με υψηλή δόση ενός PPI (ομεπραζόλη 60 mg /d, εσομεπραζόλη 120 mg /d, λανσοπραζόλη 45 mg /d, ραβεπραζόλη 60 mg /d, ή παντοπραζόλη 120 mg /d)<sup>239, 263, 272</sup>. Ορισμένοι ασθενείς απαιτούν πρώιμη αύξηση αυτών των δόσεων. Ωστόσο, μόλις επιτευχθεί ο έλεγχος της παραγωγής του γαστρικού οξέος, η σταδιακή μείωση της δόσης συνήθως είναι δυνατή. Σε μια μελέτη 37 ασθενών που είχαν λάβει υψηλή δόση ομεπραζόλης για σχεδόν δύο χρόνια, σχεδόν το 50% ήταν σε θέση να μπει σε δόση συντήρησης μέχρι 20 mg /d<sup>271</sup>. Συνολικά, 95% των ασθενών χωρίς, MEN 1, σοβαρή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ή προηγούμενη μερική γαστρεκτομή, είχαν ασφαλείς μειώσεις στη δόση του φαρμάκου τους

Όλα αυτά τα φάρμακα (PPIs) (ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη) έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά σε ΣΖΕ για τον έλεγχο της υπερέκκριση οξέος και περιορίζουν την γαστρική όξινη παραγωγή σε λιγότερο από 5 mEq/hr και έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικοί για περισσότερα από 10 χρόνια θεραπείας<sup>139, 273</sup>. Οι PPIs φαίνεται να είναι γενικά ασφαλείς, ακόμη και όταν χρησιμοποιούνταν σε υψηλές δόσεις, παρ' όλες τις υποψίες την δεκαετία του 80, ότι θα μπορούσαν μέσω του γνωστού μηχανισμού αχλωρυδρία-υπεργαστριναιμία-υπερπλασία των EC κυττάρων να οδηγήσουν σε ανάπτυξη καρκινοειδών όγκων στο στομάχι<sup>4, 274-276</sup>, αλλά παρόλα



αυτά ακόμη και σήμερα ενοχοποιούνται<sup>57, 277-279</sup>. Από επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς χωρίς ΣΖΕ που λαμβάνουν μακροπρόθεσμα τους PPIs (GERD, ιδιοπαθές πεπτικό έλκος κλπ.), πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αποδοθεί στους PPIs, συμπεριλαμβανομένων καταγμάτων των οστών, άνοια, υπομαγνησισαίμια, μείωση της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών (βιταμίνη B<sub>12</sub>, σίδηρος, ασβέστιο, κ.ο.κ.), διάμεση νεφρική νόσο, βακτηριακή υπερανάπτυξη στο έντερο (Clostridia κ.α.), και διαταραχές στο μεταβολισμό ή την απορρόφηση αρκετών φαρμάκων<sup>280, 281</sup>. Όμως δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο σε ασθενείς με ΣΖΕ ή τέτοιες που να περιορίζουν την περαιτέρω θεραπεία με PPIs<sup>6</sup>. Η μακρά χορήγηση τους ίσως προκαλεί έλλειψη βιταμίνης B<sub>12</sub> αλλά όχι και φυλλικού οξέος και έτσι τα επίπεδα της B<sub>12</sub> πρέπει να ελέγχονται περιοδικά<sup>6, 282, 283</sup>. Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν μια αυξανόμενη επίπτωση καταγμάτων, ιδιαίτερα του ισχίου, σε ασθενείς με συνεχή και μακρά χρήση PPIs, αν και καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένα σε ασθενείς με ΣΖΕ<sup>52</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίον η μακρά χρήση PPIs οδηγεί σε κατάγματα είναι ασαφής και καμία συγκεκριμένη σύσταση δεν έχει γίνει αποδεκτή για ειδική παρακολούθηση αυτών των ασθενών<sup>52</sup>.

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς δεν μπορούν να λάβουν τα φάρμακα per os (δηλ. κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, περιεγχειρητικά, κλπ.), η χορήγηση γίνεται παρεντερικά, μια και οι PPIs είναι επίσης οι παράγοντες εκλογής λόγω της δραστηριότητας και της μακράς διάρκειας της δράσης τους, μπορούν δε, να δοθούν με διακοπτόμενες ενδοφλέβιες ενέσεις, οι οποίες είναι πιο βολικές από την παρατεταμένη συνεχή iv έγχυση<sup>245, 264</sup>. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub> της ισταμίνης, παραμένουν αποτελεσματικοί και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε σπάνιους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν PPIs, ωστόσο, σπάνια χρησιμοποιούνται σήμερα λόγω της ανάγκης για υψηλές δόσεις, συχνή δοσολογία, αξιολόγηση του ελέγχου του οξέος για να προσδιοριστεί η σωστή δοσολογία, και για συνεχή έγχυση με παρεντερική χορήγηση<sup>40, 245</sup>.

Όμως, ακόμη και οι ασθενείς με ΣΖΕ που έχουν υποβληθεί σε επιτυχή εκτομή του γαστρινώματος, θα συνεχίσουν συνήθως να απαιτούν το μακροπρόθεσμο έλεγχο της γαστρικής όξινης έκκρισης με αντιεκκριτικά φάρμακα (μέχρι και στο 40% των ασθενών)<sup>284</sup>. Αυτό είναι αποτέλεσμα της μεγάλης μάζας των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου λόγω της συνεχούς προηγηθείσης υπεργαστριναιμίας<sup>52</sup>. Επειδή οι τρέχοντες αντιεκκριτικοί παράγοντες είναι τόσο αποτελεσματικοί, δεν απαιτείται πλέον χειρουργική επέμβαση για τον έλεγχο της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος. Μια μελέτη με 212 ασθενών από το NIH με μέση παρακολούθηση σχεδόν 14 ετών έδειξε ότι κανένας από τους ασθενείς δεν πέθανε λόγω γαστρικής υπεροξύτητας<sup>75</sup>. Συνολικά, το 31% των ασθενών έχασαν τη ζωή τους στο διάστημα αυτό, και το ½ αυτών λόγω του ίδιου του γαστρινώματος. Αν και σπάνια χρησιμοποιείται αυτή τη στιγμή, η υπερεκλεκτική βαγοτομή μπορεί να μειώσει τον ΒΑΟ σε μακροχρόνια βάση, και να μειωθεί έτσι η δόση των αντιεκκριτικών φαρμάκων που απαιτείται<sup>52</sup>. Έτσι είναι σαφές ότι η μείζων νοσηρότητα του γαστρινώματος έχει μετατοπιστεί από την πεπτική στη μεταστατική νόσο του γαστρινώματος<sup>75</sup>.

Όταν οι PPIs αδυνατούν να ελέγξουν την έκκριση γαστρικού οξέος, τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) όπως η οκτρεοτίδη μπορεί να αναστείλει την έκκριση γαστρίνης. Ωστόσο, λόγω της μη προβλεψιμότητας των, δεν είναι πρώτης γραμμής φαρμακευτικοί παράγοντες για συμπτωματικούς ασθενείς με υπεργαστριναιμία<sup>4</sup>. Τα ανάλογα σωματοστατίνης μακράς δράσης επίσης ελέγχουν την όξινη υπερέκκριση, αλλά δεν συστήνονται για αυτόν το λόγο σε ΣΖΕ, λόγω της ευκολίας χορηγήσεως (per os και iv) και της αποτελεσματικότητας των PPIs.

Στους ασθενείς με ΣΖΕ και MEN1 η διόρθωση του υπερπαραθυρεοειδισμού μπορεί να μειώσει το επίπεδο γαστρίνης νηστείας και τον ΒΑΟ, και να αυξήσει την ευαισθησία στα αντιεκκριτικά φάρμακα.

Μετά την διάγνωση και τον έλεγχο του συνδρόμου ΖΕ με την φαρμακευτική αγωγή ακολουθούν οι εξετάσεις εντοπισμού του πρωτοπαθούς όγκου. Όμως οι θεραπευτικοί χειρισμοί που θα ακολουθήσουν είναι λίγο διαφορετικοί στο σποραδικό ΣΖΕ από το ΣΖΕ σε ασθενείς με MEN1, μια και είναι δύσκολο να επιτευχθεί μακρόχρονη θεραπεία σε ασθενείς με την δεύτερη νοσολογική οντότητα<sup>174, 175</sup>.

Η οριστική θεραπεία του γαστρινώματος επιτυγχάνεται με την πλήρη αφαίρεση της βλάβης<sup>248, 269, 285, 286</sup>, επειδή παρόμοια με άλλα pNETs (με εξαίρεση τα ινσουλινώματα), το 60-90% των γαστρινωμάτων, είτε του δωδεκαδακτύλου είτε του παγκρέατος, είναι κακοήθη<sup>41, 42, 287</sup>. Σε ασθενείς χωρίς ηπατικές μεταστάσεις καλό θα είναι να ψάξουμε να βρούμε αν ο ασθενής έχει σποραδικό ΣΖΕ, ή αυτό είναι στα πλαίσια του MEN1 (Πίνακας 5), μιας και ο ρόλος της αρχικής χειρουργικής θεραπείας στο ΣΖΕ σε MEN1 είναι αμφισβητούμενος και ακόμα και σήμερα σημείο εντόνων διαφωνιών κυρίως μεταξύ νευροενδοκρινολόγων και χειρουργών<sup>79, 288, 289</sup>.

Πίνακας 5: Κλινικές διαφορές του σποραδικού ΣΖΕ με το ΣΖΕ/MEN1		
	Σποραδικό ΣΖΕ	ΣΖΕ επί εδάφους MEN I
Συχνότητα	65–75%	25–35%
Γενετική θέση	Άγνωστη	Χρωμόσωμα 11q13
Θέση όγκου	Πάγκρεας >δωδεκαδάκτυλο	Δωδεκαδάκτυλο ≥ πάγκρεας
Αριθμός όγκων	Μονήρης (συνήθως)	Πολυεστιακό (συνήθως)
Μέγεθος όγκου	>2 cm	<2 cm
Μεταστατική δυνατότητα	Υψηλή	Χαμηλή
20-ετής επιβίωση	<70%	>90%
Χειρουργική θεραπεία	Πιθανή	Άγνωστο
Σχέση με γαστρικά καρκινοειδή	Όχι	Ναι

### Χειρουργική θεραπεία

#### Χειρουργική θεραπεία για σποραδικό γαστρίνωμα

Η χειρουργική θεραπεία του γαστρινώματος έχει εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου. Η πρώιμη εμπειρία που συνέλεξαν οι Ellison και Wilson, τη δεκαετία μετά την αρχική περιγραφή του συνδρόμου, έδειξε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με εκτομή του όγκου, εκτός της ολικής γαστρεκτομής, για τον έλεγχο της γαστρικής υπεροξύτητας<sup>10</sup>. Όμως τις δεκαετίες εκείνες, ο κύριος ρόλος της χειρουργικής επέμβασης ήταν η διαχείριση της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος και των επιπλοκών του έλκους, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς είχαν βιώσει σημαντική νοσηρότητα από την ελκοπάθεια. Η εισαγωγή της φαρμακευτικής θεραπείας της γαστρικής υπεροξύτητας, είχε σημαντική επίπτωση στον έλεγχο αυτών των συμπτωμάτων και την αποτροπή της ανάγκης για ριζική ολική γαστρεκτομή<sup>75</sup>, μια επέμβαση με απογοητευτικά ογκολογικά αποτελέσματα, μια και η πλειοψηφία των ασθενών τότε παρουσιάζονταν με ανεγχείρητη μεταστατική νόσο<sup>240</sup>.

Σε παλαιότερες σειρές, της δεκαετίας του 80, το ποσοστό ίασης μετά χειρουργική θεραπεία, ήταν 15-30%, και οι ασθενείς με γαστρίνωμα σε εξωπαγκρεατική εξωδωδεκαδακτυλική θέση είχαν

καλύτερα αποτελέσματα με ένα 50% ποσοστό ίασης<sup>57, 290</sup>. Από τότε, η γνώση μας για την βιολογική συμπεριφορά των γαστρινωμάτων έχει βελτιωθεί, όπως και η προσέγγισή μας στη διάγνωση και τη θεραπεία τους.

Με την αυξημένη ικανότητα μας για τον φαρμακευτικό έλεγχο της υπερέκκριση γαστρικού οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ από τη δεκαετία του 1980, η προσοχή έχει μετατοπιστεί όλο και περισσότερο στον πιθανό ρόλο χειρουργικής επέμβασης για θεραπευτική εκτομή. Αρχικά, αρκετοί πρότειναν μια μη εγχειρητική προσέγγιση σε ασθενείς με σποραδικά γαστρινώματα όταν οι όγκοι ήταν μικροί ή μη ανιχνεύσιμοι στις απεικονιστικές εξετάσεις<sup>1, 291</sup>. Η προσέγγιση αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι οι ασθενείς τότε σπανίως έφθαναν στην ίαση, μια και το γαστρίνωμα δεν ανευρίσκονταν στο χειρουργείο στο 30-60% των ασθενών<sup>1, 197, 291</sup> και επειδή αυτοί οι ασθενείς γενικά είχαν πολύ καλή πορεία με τη μακροπρόθεσμη καταστολή του οξέος μόνο<sup>1, 291</sup>. Η κατάσταση αυτή προέκυψε κυρίως επειδή, δεν ήταν ακόμη σαφές ότι τα σποραδικά γαστρινώματα ήταν στο δωδεκαδάκτυλο και ότι μόνο με μια προσεκτική διεγχειρητική κυρίως διερεύνηση μπορεί να βρεθούν (κινητοποίηση του δωδεκαδακτύλου, διαφανοσκόπηση και δωδεκαδακτυλοτομή του δωδεκαδακτύλου)<sup>32, 242, 269, 292-295</sup> επειδή ήταν συχνά < 1 cm σε μέγεθος<sup>32, 45, 72</sup> (Εικ. 37Α). Επιπλέον, δεν εκτιμήθηκε το γεγονός ότι σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1, τα γαστρινώματα ήταν επίσης στο δωδεκαδάκτυλο, και τα απεικονιζόμενα στις εξετάσεις pNETs ήταν συνήθως NF-pNETs, και ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να ιαθούν μόνο σπάνια, χωρίς επιθετικές επεμβάσεις όπως η επέμβαση Whipple ή ανάλογες αυτής, οι οποίες όμως γενικά δεν συνιστώνται σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1<sup>31, 33, 197, 296</sup>, λόγω της πολλαπλότητας των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων. Η επιβίωση σε αυτές τις σχετικά πρόσφατες σειρές φαίνεται στην Εικ. 38.

Αρχικά, θεωρούσαμε ότι σχεδόν όλα τα σποραδικά γαστρινώματα εντοπίζονται στο πάγκρεας, παρόμοια με τα ινσουλινώματα. Ωστόσο, έχει πλέον διαπιστωθεί ότι η συντριπτικής τους πλειοψηφία (60-95%) εμφανίζονται στο δωδεκαδάκτυλο. Σε σχετικά πρόσφατες σειρές τα γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου ήταν 3-9 φορές πιο συχνά από τα γαστρινώματα του παγκρέατος<sup>6, 32, 37</sup>.

Στην συνέχεια, προοπτικές μελέτες επιλεγμένων ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εξαίρεση της νόσου του γαστρινώματος, ιδίως εκείνων με σποραδική νόσο σε αντίθεση με αυτούς με ΣΖΕ/MEN1, μας έδωσαν ποσοστά ίασης 82% με συνέπεια βελτίωση στην συνολική επιβίωση αυτών των ασθενών<sup>223, 229</sup>. Έτσι τις επόμενες δεκαετίες με την βελτίωση του προεγχειρητικού ελέγχου και των απεικονιστικών εξετάσεων, αναγνωρίστηκε το δωδεκαδάκτυλο ως κυρίαρχη εστία των γαστρινωμάτων, και έτσι οι επιτυχείς ερευνητικές λαπαροτομίες αυξήθηκαν από 64% στο 90%, κυρίως λόγω της εκτομής των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων<sup>37, 57, 269</sup>. Όμως ακόμα και μετά από επιτυχή εκτομή του γαστρινώματος, πολλοί ασθενείς υποτροπιάζουν στην διάρκεια μακράς παρακολούθησης και στο σποραδικό γαστρίνωμα (10-ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου 34% και επιβίωση ειδική της νόσου 95%)<sup>37</sup> και ακόμα πιο συχνά στο γαστρίνωμα σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 όπως έχουμε ήδη πει. Σε μια μελέτη με 151 ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα η 10-ετής επιβίωση ήταν 34%<sup>75</sup> και ο χρόνος μέχρι την υποτροπή ήταν 181 μήνες, σε αυτούς που υπεβλήθησαν σε ριζική εκτομή<sup>37</sup>. Σε μια ακόμη μελέτη αναδείχθηκε ότι οι ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα που χειρουργήθηκαν έχουν μια διάμεση επιβίωση 10,2 έτη ειδικά αν προστεθεί και η δωδεκαδακτυλοτομή<sup>32</sup>.

Τα σποραδικά γαστρινώματα ως ομάδα, είναι κακοήθη στο 60-90% των περιπτώσεων, και περίπου το 13-53% (μέσος όρος 34%) των ασθενών έχουν ηπατικές μεταστάσεις κατά την διάγνωση με τα περισσότερα από αυτά να έχουν διάχυτη ηπατική συμμετοχή<sup>72, 75, 197, 297</sup>. Το δωδεκαδακτυλικό και το παγκρεατικό γαστρίνωμα, ομοιάζουν από βιολογικής συμπεριφοράς μια και τα δύο συνδέονται με

συχνές λεμφαδενικές μεταστάσεις (30-70%)<sup>44, 72, 75</sup>, αλλά διαφέρουν στο ότι, οι όγκοι του παγκρέατος έχουν πολύ υψηλότερο ποσοστό ηπατικών μεταστάσεων<sup>72, 75</sup>, που είναι ο πρωταρχικός καθοριστικός παράγοντας της μακροχρόνιας επιβίωσης (Εικ. 39Α), με αποτέλεσμα οι ασθενείς με γαστρινώματα του παγκρέατος να έχουν χειρότερη πρόγνωση<sup>44, 72, 75, 297</sup>.

Υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικά με την επίδραση της θεραπευτικής εκτομής του γαστρινώματος, στον ρυθμό έκκρισης του γαστρικού οξέος, αλλά σε αρκετές μελέτες, ένα ποσοστό των ασθενών που είναι ελεύθερο νόσου, είναι σε θέση να σταματήσει ή να μειώσει όλα τα αντiekκριτικά φάρμακα<sup>6</sup>. Έτσι, μετά από μια θεραπευτική εκτομή γαστρινώματος, η μέση ΒΑΟ μειώθηκε κατά 75% και η ΜΑΟ κατά 50% και παρέμειναν σε παρόμοια επίπεδα για έως και 4 έτη. Επίσης, αν και οι ΒΑΟ και ΜΑΟ μειώθηκαν αισθητά μετά θεραπευτική εκτομή, το 67% των ασθενών συνέχισε να έχει ήπια υπερέκκριση για έως και 4 χρόνια, ακόμη και αν οι ασθενείς παρέμεινε απαλλαγμένοι νόσου (φυσιολογικά επίπεδα γαστρίνης νηστείας στον ορό, αρνητικές απεικονιστικές εξετάσεις και αρνητική δοκιμασία σεκρετίνης) (Εικ. 39Β). Ακόμα, μετά από θεραπευτική εκτομή, η ημερήσια δόση ρανιτιδίνης (H<sub>2</sub> αναστολέας) θα μπορούσε να μειωθεί κατά 66% και το 40% των ασθενών θα μπορούσε να σταματήσουν το φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η θεραπευτική εκτομή του γαστρινώματος έχει βαθιά επίδραση στα ποσοστά εκκριτικής ικανότητας γαστρικού οξέος, αν και ορισμένοι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν ήπια-μέτρια υπερέκκριση, μέσα από ένα πρακτικά άγνωστο μηχανισμό, και απαιτούνται χαμηλής δόσης αντiekκριτικά φάρμακα, παρόλο που είναι ελεύθεροι νόσου.<sup>6</sup>

Αν και η χειρουργική επέμβαση δεν είναι η κύρια μέθοδος για τον άμεσο ή μακροπρόθεσμο έλεγχο της υπερέκκρισης του γαστρικού οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ, διαδραματίζει μακροπρόθεσμο ρόλο στην βελτίωση της γαστρικής υπερέκκριση μετά από θεραπευτική εκτομή του γαστρινώματος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ίαση δεν είναι γενικά δυνατή σε μεγαλύτερο από το 60% όλων των ασθενών (Εικ. 38). Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών μπορεί να απαλλαγεί από την υπερέκκριση μετά την εκτομή γαστρινώματος<sup>40</sup>. Η ολική γαστρεκτομή ως μέσο ελάττωσης των επιδράσεων της υπεροξύτητας, διενεργείται πλέον σπάνια και για ειδικές περιπτώσεις, όπως όταν ένας ασθενής δεν έχει πρόσβαση σε τακτική ιατρική παρακολούθηση ή δεν μπορεί ή δεν θα λάβει τα φάρμακα του αξιόπιστα. Η υπερεκλεκτική βαγοτομή (PCV) σε ασθενείς με ΣΖΕ, στους οποίους δεν αφαιρέθηκε ο όγκος μειώνει την ΒΑΟ στο 66% των ασθενών. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς εξακολουθούν να χρειάζονται κάποια αντiekκριτικά φάρμακα και, ως εκ τούτου, επί του παρόντος, η PCV δεν διενεργείται συστηματικά, όπως ήδη αναφέραμε.

Σε άμεση αντίθεση με τη θεραπεία της υπερέκκρισης γαστρικού οξέος στα σποραδικά γαστρινώματα που έχει αλλάξει από χειρουργική σε μεγάλο βαθμό συντηρητική (φαρμακευτική), η ογκολογική προσέγγιση του γαστρινώματος έχει γίνει σήμερα όλο και πιο χειρουργική, με ελάχιστους ασθενείς πλέον με δυνητικά εγχειρήσιμη σποραδική νόσο, να θεραπεύονται μόνον με τον έλεγχο της υπερέκκρισης οξέος. Όλες οι υφιστάμενες κατευθυντήριες γραμμές, (ENET, NANET, ESMO, NCCN κ)<sup>40, 52, 80, 298-300</sup> συστήνουν ότι σε σποραδικό ΣΖΕ, η χειρουργική εκτομή θα πρέπει να διεξάγεται εάν μια πλήρης εκτομή του όγκου μπορεί να γίνει, και δεν υπάρχουν συμπαρομαρτούντα νοσήματα που περιορίζουν το προσδόκιμο ζωής ή αυξάνουν τον χειρουργικό κίνδυνο σε απαράδεκτα επίπεδα.

Αυτή η αλλαγή στην προσέγγιση του σποραδικού γαστρινώματος δηλαδή η μεγάλη τάση προς την χειρουργική επιλογή, όταν είναι δυνατόν, έχει συμβεί για διάφορους λόγους:

1. Η υπερέκκριση γαστρικού οξέος μπορεί τώρα να ελεγχθεί καλά καθ' όλη την περιεγχειρητική περίοδο, ενώ στο παρελθόν η αναποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα θνησιμότητα που προσέγγιζε το 30% <sup>10, 197, 259</sup>.
2. Οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν βελτιώσει την ευαισθησία τους και την ειδικότητα τους καθιστώντας δυνατό τον καλύτερο εντοπισμό της πρωτοπαθούς νόσου, αποτρέποντας περιττές χειρουργικές επεμβάσεις <sup>40, 135, 204</sup>.
3. Οι πιο πρόσφατες χειρουργικές μελέτες έχουν αναδείξει αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου που πλησιάζει το 40-63% σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση (χωρίς Whipple) <sup>32, 75, 301-303</sup> (Εικ. 38-41) και ακόμα μεγαλύτερη στους ασθενείς με Whipple σε μερικές σειρές <sup>33, 304</sup>.
4. Το σημαντικότερο, 2 μελέτες <sup>224, 305</sup>, παρείχαν στοιχεία ότι η χειρουργική εκτομή σε σποραδικό ΣΖΕ οδηγεί σε μειωμένο ποσοστό ανάπτυξης ηπατικών μεταστάσεων, που είναι ο δυσμενέστερος προγνωστικός παράγων της απώτερης επιβίωσης <sup>37, 72, 75</sup> (Εικ. 41A), επίσης μια μελέτη <sup>224</sup> έδειξε αυξημένη επιβίωση σχετιζόμενη με την νόσο με χειρουργική επέμβαση.
5. Η χειρουργική προσέγγιση για την εύρεση των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων έχει μελετηθεί και αποδειχθεί ότι απαιτούνται ειδικές τεχνικές για να βρεθούν τα δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα (κινητοποίηση του δωδεκαδακτύλου, διεγχειρητική ενδοσκόπηση και διαφανοσκόπηση αυτού και πάνω από όλα δωδεκαδακτυλοτομή) <sup>32, 242, 269, 292-295</sup> (Εικ. 37A).
6. Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη δεικνύει ότι ακόμη και σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και με αρνητική προεγχειρητική απεικόνιση, ένας έμπειρος χειρουργός θα βρει το γαστρίνωμα στο 98% των ασθενών, με το 50% αυτών των ασθενών να γίνουν ελεύθεροι νόσου, ποσοστό που δεν διαφέρει από τα αποτελέσματα σε ασθενείς με θετικές απεικονίσεις προεγχειρητικά <sup>303</sup> (Εικ. 37B).
7. Η σημασία του λεμφαδενικού καθαρισμού ρουτίνας στα σποραδικά γαστρινώματα έχει τονιστεί σε μεγάλο αριθμό μελετών και συνίσταται ότι πρέπει πάντα να γίνεται <sup>6</sup>. Η παρουσία πρωτοπαθούς γαστρινώματος στους λεμφαδένες είναι αμφιλεγόμενη, ακόμη και αν αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί απώτερη (μέχρι 20 χρόνια) επιβίωση μετά την εκτομή μόνο ενός λεμφαδένα <sup>70, 230, 306, 307</sup>. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένη επιβίωση χωρίς νόσο όταν γίνεται εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός σε σποραδικό ΣΖΕ <sup>70, 230, 301, 306, 307</sup>. Επιπλέον, σε 2 μελέτες <sup>37, 230</sup>, το ποσοστό υποτροπής σε ασθενείς ελεύθερους νόσου μετά την εκτομή πρωτοπαθούς λεμφαδενικού γαστρινώματος είναι χαμηλότερο από αυτό ασθενών με παγκρεατικό ή δωδεκαδακτυλικό γαστρίνωμα, ίσως λόγω μη ανίχνευσης του γαστρινώματος/των στο δωδεκαδάκτυλο <sup>6</sup>. Ως εκ τούτου, ο λεμφαδενικός καθαρισμός ως ρουτίνα δεν συμβάλει μόνο ως προγνωστικός παράγων αλλά αυξάνει και την επιβίωση και ακόμα και η αναλογία θετικών/συνολικών λεμφαδένων είναι ιδιαίτερης προγνωστικής σημασίας για τα γαστρινώματα και τα άλλα pNETs <sup>80, 308-312</sup>. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι ο λεμφαδενικός καθαρισμός αυτός είναι ως επί το πλείστον ευεργετικός μεταξύ ασθενών με pNETs > 2 cm, Ki-67 ≥ 3%, και βλάβες που βρίσκονται στην κεφαλή του παγκρέατος. Η αξιολόγηση ≥ 8 λεμφαδένων συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα προσδιορισμού λεμφαδενικές μεταστατικής νόσου καθώς και ενός υψηλότερου

θεραπευτικού δείκτη, και ως εκ τούτου αυτός ο αριθμός των λεμφαδένων θα πρέπει να θεωρείται ο στόχος του λεμφαδενικού καθαρισμού<sup>313</sup> που κατά άλλους πρέπει να είναι τουλάχιστον  $\geq 10$ <sup>301, 304</sup>.

Πρακτικά λοιπόν, μόλις γίνει η διάγνωση ενός γαστρινώματος, θα πρέπει να γίνει παραπομπή σε ειδικό χειρουργό για τη διαχείριση αυτής της νόσου. Δεδομένου ότι αυτοί οι όγκοι είναι σπάνιοι, είναι σημαντικό ο χειρουργός να έχει εμπειρία με τη διαχείρισή των, και να βρίσκεται σε ένα κέντρο με εμπειρία στο γαστρίνωμα στο ΣΖΕ και τα NETs. Ενώ ορισμένες περιπτώσεις γαστρινώματος, ειδικά όταν συνδέονται με MEN1, μπορεί να διαχειριστούν με συντηρητική θεραπεία και παρακολούθηση, ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα πρέπει όλοι να αξιολογηθούν για χειρουργική επέμβαση.

Σε ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα που δεν έχουν ενδείξεις/αποδείξεις μεταστατικής νόσου, θα πρέπει να προσφέρεται ερευνητική λαπαροτομία και εκτομή με θεραπευτική πρόθεση, ακόμη και σε η περίπτωση αρνητικών απεικονιστικών μελετών που συμβαίνει σε περίπου 17% των ασθενών<sup>223, 224, 239, 241, 303, 314, 315</sup>. Η παρούσα σύσταση απορρέει από την παρατήρηση ότι, εκτός από την εξάλειψη ή την μείωση της ανάγκης για αντιεκκριτική συντηρητική θεραπεία, η επιτυχής εκτομή των γαστρινωμάτων προστατεύει από τη ενδεχόμενη νοσηρότητα και την θνητότητα από ανάπτυξη μεταστάσεων. Στα χέρια ενός έμπειρου χειρουργού, το 50% των ασθενών αυτών θα θεραπευτεί<sup>37, 223, 224, 315</sup>. Έτσι σήμερα, όλοι οι ασθενείς με διάγνωση σποραδικό ΣΖΕ, πρέπει, μεταξύ άλλων, να υποβληθούν σε χειρουργική διερεύνηση για την ανεύρεση και εκτομή του γαστρινώματος<sup>241</sup>. Μια σειρά με 123 ασθενείς έδειξε άμεσα μετεγχειρητικά ποσοστά ίασης 60%, στα 5 έτη 40%, και ένα 10 ετές ποσοστό ίασης στο 34%<sup>37</sup>.

Οι ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα του δωδεκαδάκτυλου απολαμβάνουν παρόμοια αποτελέσματα με τα γαστρινώματα του παγκρέατος μετά την εκτομή. Σε μια μελέτη 63 ασθενών με γαστρίνωμα στο δωδεκαδάκτυλο που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη θεραπεία του γαστρινώματος, η 10-ετής επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 60% με συνολική 10-ετή επιβίωση στο 100%<sup>32, 82, 316</sup>. Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας της επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν η ύπαρξη ή όχι νόσου στους λεμφαδένες, για ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο σε άλλα όργανα. Δεδομένου ότι η εκτομή ενός γαστρινώματος έχει ως αποτέλεσμα μια εξαιρετική πρόγνωση και δεδομένου ότι υπάρχουν ενδείξεις για την αυξημένη σημασία της κακοήθειας για τον προσδιορισμό της επιβίωσης, η χειρουργική εκτομή του γαστρινώματος θα πρέπει να προσφέρεται σε ασθενείς με ΣΖΕ που δεν έχουν άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για χειρουργική επέμβαση (όπως σοβαρή καρδιακή νόσο). Η χειρουργική εκτομή του γαστρινώματος μπορεί, στην πραγματικότητα, να μεταβάλει τη φυσική ιστορία της νόσου.

Σε μια μελέτη μόνο το 3% των ασθενών με ΣΖΕ και σποραδικό γαστρίνωμα που υποβάλλονται σε εκτομή του όγκου, ανέπτυξε ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ακολούθησαν συντηρητική θεραπεία ανέπτυξαν μεταστάσεις (26%)<sup>32</sup>. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους μπορεί να αναγνωριστεί και να αφαιρεθεί το γαστρίνωμα αυξάνεται ανάλογα με την εμπειρία του χειρουργού στην ανίχνευση των μικρών δωδεκαδακτυλικών όγκων. Η βελτίωση των αποτελεσμάτων μετά από χειρουργική διερεύνηση και εκτομή με θεραπευτική πρόθεση, στις περισσότερες σειρές οφείλεται σε αρκετούς παράγοντες. Επειδή η αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος μπορεί να διαχειριστεί σε όλους τους ασθενείς με κατάλληλα φάρμακα, η χειρουργική διερεύνηση μπορεί να γίνει με ακρίβεια και ασφάλεια<sup>316</sup>.



Ακόμη και σε ασθενείς που υποτροπιάζουν βιοχημικά, η επανεγχείριση με θεραπευτική πρόθεση (curative intent), έχει δείξει ότι μειώνει τη συχνότητα και την ανάπτυξη των ηπατικών μεταστάσεων<sup>305</sup>. Ως αποτέλεσμα, η χειρουργική επέμβαση για πιθανή εκτομή του γαστρινώματος και των πιθανόν μεταστάσεων αυτού, είναι σήμερα, η συνιστώμενη θεραπεία για τους ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα και εξαιρεσίμη νόσο (πρωτοπαθής όγκος, λεμφαδενική διασπορά και μεταστάσεις)<sup>37,317</sup>.

### Ο χρόνος της χειρουργικής επέμβασης (Timing of surgery)

Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες και μελέτες πρότειναν ότι οι ασθενείς με δυνητικά σποραδικό γαστρίνωμα θα πρέπει συνήθως να υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροτομία με θεραπευτική πρόθεση, εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χειρουργική επέμβαση<sup>40, 41, 52, 318-320</sup>. Επιπλέον, μετά την εκτομή των σποραδικών γαστρινωμάτων, το 50%-60% των ασθενών απαλλάσσονται από την νόσο άμεσα, και το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο στα 10 έτη είναι 35-40%<sup>32, 37, 241</sup>. Η χειρουργική εκτομή του γαστρινώματος-ων στο ΣΖΕ προστατεύει τους ασθενείς από την ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων και αυξάνει την επιβίωση<sup>72, 75, 224, 305, 320</sup>. Περίπου στο 30% των όγκων σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ, δεν μπορεί να ανιχνευθεί από τις προεγχειρητικές απεικονίσεις, συμπεριλαμβανομένων περισσότερο από 60% των όγκων  $\leq 1$  cm σε μέγεθος<sup>321</sup>. Όταν η θέση του γαστρινώματος δεν επιβεβαιώνεται από τον προεγχειρητικό έλεγχο, η απόφαση για την εκτέλεση της χειρουργικής διερεύνησης (exploratory laparotomy) είναι αμφιλεγόμενη. Μια προσεκτική επανεξέταση της υπόθεσης από ομάδα ειδικών σε μεγάλα και ειδικά κέντρα, θα πρέπει να γίνει πριν από την απόφαση για το αν θα διενεργηθεί χειρουργική επέμβαση σε ασθενή που έχει αρνητικό προεγχειρητικό έλεγχο για την ανατομική θέση των γαστρινωμάτων-τος. Εάν υποδεικνύεται χειρουργική επέμβαση, λεπτομερής διερεύνηση της κοιλίας μέσω λαπαροτομίας, ΙΟΥΣ, δωδεκαδακτυλοσκόπησης και δωδεκαδακτυλοτομής με λεμφαδενικό καθαρισμό ρουτίνας, είναι απαραίτητα συστατικά μιας επιτυχούς ερευνητικής λαπαροτομίας<sup>322-324</sup>. Μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη από τους Norton et al<sup>303</sup> ανέφερε ότι στα χέρια ενός πεπειραμένου χειρουργού, οι αλλοιώσεις θα μπορούσαν να βρεθούν στο 98% των απεικονιστικά αρνητικών ασθενών με ΣΖΕ, και σχεδόν το 50% από αυτούς θεραπεύτηκαν. Αυτό ποσοστό ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών που είχαν θετικές προεγχειρητικές απεικονίσεις. Σε αυτή τη μελέτη, για τους ασθενείς που η ανατομική θέση του γαστρινώματος δεν επιβεβαιώθηκε προεγχειρητικά, η μέση καθυστέρηση από την έναρξη τους ΣΖΕ στη χειρουργική επέμβαση, ήταν 8,9 έτη<sup>303</sup>. Από τους ασθενείς με τα αρνητικά ευρήματα απεικόνισης το 7% είχαν ηπατικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης, και όλα οι θάνατοι ειδικόι της νόσου (disease related) σημειώθηκαν σε αυτή την ομάδα, πιθανότατα λόγω της μεγάλης προεγχειρητικής καθυστέρησης. Ως εκ τούτου, οι Norton et al<sup>303</sup>, συνιστούν ότι η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει συνήθως να διενεργείται όσο το δυνατόν νωρίτερα σε σποραδικό γαστρίνωμα σε ασθενείς με ΣΖΕ παρά τα αρνητικά απεικονιστικά ευρήματα. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, οι Bartlett et al<sup>325</sup> διαπίστωσαν ότι για τους ασθενείς με ακτινολογικά στοιχεία μεταστατικής νόσου και άγνωστη εστία πρωτοπαθούς νόσου, η πρωτοπαθής αλλοίωση μπόρεσε να προσδιοριστεί στο 89% αυτών των ασθενών διεγχειρητικά. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η χειρουργική διαχείριση, δεν πρέπει να επηρεάζεται από την αδυναμία ανίχνευσης της θέσης του πρωτοπαθούς όγκου<sup>325</sup>.

### Τεχνική προσέγγιση

Το 80% περίπου των ίασιμων γαστρινωμάτων βρίσκονται μέσα στο τρίγωνο του γαστρινώματος που αποτελείται από κεφαλή του παγκρέατος και την αγκύλη του 12/λου, με τα σποραδικά γαστρινώματα να είναι συχνά μονήρη και > 2 cm και να εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο και λιγότερο στο πάγκρεας, ενώ τα γαστρινώματα σε ασθενείς με MEN 1 πιο συχνά εμφανίζονται στο δωδεκαδάκτυλο και είναι συνήθως μικρά (< 2 cm) και πολλαπλά <sup>91</sup>.

Έτσι λοιπόν, η χειρουργική επέμβαση για γαστρίνωμα περιλαμβάνει, με σχολαστική τεχνική ενδεδειγμένη διερεύνηση όλων των πιθανών ανατομικών θέσεων του γαστρινώματος, μια διαδικασία παρόμοια με αυτή που έχουμε περιγράψει εκτενώς στο ινσουλίνωμα.

Η συνιστώμενη χειρουργική προσέγγιση είναι η ερευνητική λαπαροτομία, που αρχίζει με μέση ή αμφωτερόπλευρη υποχόνδρια τομή, εκτεταμένο χειρισμό Kocher και προσεκτική ψηλάφηση του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου για τα ανακάλυψη ογκιδίων του παγκρέατος και του 12/λου. Όλη η περιτοναϊκή κοιλότητα διερευνάται (από την ελάσσονα πύελο και τις ωθήκες μέχρι το διάφραγμα, με έμφαση στο ήπαρ, το δεξιό υπηλατικό χώρο και την παραδωδεκαδακτυλική περιοχή, καθώς και το επίπλου), μια και αρκετές φορές δεν είναι δυνατός ο προεγχειρητικός εντοπισμός του γαστρινώματος. Όλο το λεπτό και το παχύ έντερο πρέπει να διερευνώνται καθώς και οι λεμφαδένες του μεσεντερίου όπως και κάθε οζίδιο που είναι κοντά στο τοίχωμα του εντέρου και του στόμαχου <sup>97</sup>. Οποιοσδήποτε ύποπτος όζος πρέπει να εκτέμνεται και να στέλνεται για ταχεία βιοψία. Ομοίως το ήπαρ πρέπει να ελέγχεται ενδεδειγμένα και κάθε ύποπτη επιφανειακή περιοχή να εκτέμνεται και κάθε εν τω βάθει βλάβη να βιοψείται με ταχεία βιοψία. Ο έλασσον επιπλοϊκός θύλακος διανοίγεται ευρέως, και ολόκληρο το πάγκρεας κινητοποιείται σε όλο το μήκος του. Αυτό επιτρέπει την προσεκτική αμφίχειρη ψηλάφηση του αδένου. Αν και πολλές από τις βλάβες είναι ψηλαφητές, μερικά γαστρινώματα είναι αρκετά βαθιά μέσα στον αδένου, και μπορεί να μην είναι ψηλαφητά, μια και έχουν παρόμοια σύσταση με το εγγύς φυσιολογικό παγκρεατικό παρέγχυμα. Το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα (IOUS) είναι πολύ χρήσιμο, και θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενή που υποβάλλεται σε ερευνητική λαπαροτομία για γαστρίνωμα, μια και μπορεί να αναδείξει δύσκολες, μικρές και μη ψηλαφητές βλάβες. Μπορεί επίσης να ανιχνεύσει σημεία που υποδηλώνουν κακοήθεια, καθώς και την σχέση του όγκου με τον κύριο ΠΠ (παγκρεατικό πόρο) και τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία <sup>326-328</sup>. Το IOUS έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από τις προεγχειρητικές μεθόδους απεικόνισης και μπορεί να εντοπίσει όγκους > 5 mm στο πάγκρεας <sup>153, 326</sup>. Συνεπώς το πάγκρεας όπως και στο ινσουλίνωμα, πρέπει να ελέγχεται ενδεδειγμένα και να μην ξεχνάμε ότι το τρίγωνο του γαστρινώματος είναι η περιοχή που ψάχνουμε με ιδιαίτερη προσοχή. Τα γαστρινώματα είναι σκληρά, κοκκινόμαυρα ή με χρώμα κόκκινο-μπλε. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται αρκετές φορές και με την βοήθεια του IOUS και με λίγη τύχη και εμπειρία μπορούμε να βρούμε το 90-98% των παγκρεατικών γαστρινωμάτων. Ένα πράγμα που πρέπει να προσέχουμε είναι το γεγονός, για το εάν ο απεικονιζόμενος όγκος στο IOUS είναι ή δεν είναι γαστρίνωμα, και σε αυτό μας βοηθά η διεγχειρητική ταχεία παθολογοανατομική εξέταση (στην Ελλάδα ακόμα αυτή η διάκριση δεν μπορεί να γίνει στην ταχεία βιοψία). Δυστυχώς το IOUS δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην αναγνώριση των γαστρινωμάτων του δωδεκαδακτύλου, μπορεί όμως αν υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός να συνοδευθεί με EUS κατά την διάρκεια του χειρουργείου <sup>329, 330</sup> (Εικ. 42).

Η διεγχειρητική ενδοσκόπηση του δωδεκαδακτύλου με διαφανοσκόπηση είναι ικανή να εντοπίζει τα γαστρινώματα του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου και με τις διάφορες παραλλαγές της <sup>292, 331, 332</sup>, ωστόσο, δεν είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό του > 50% γαστρινωμάτων του

δωδεκαδακτύλου, που βρίσκονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου αυτού (παγκρεατικό χείλος) (Εικ. 43). Έτσι η δωδεκαδακτυλοτομή, σε συνδυασμό με όλες τις πιο πάνω τεχνικές ανίχνευσης των γαστρινωμάτων του δωδεκαδακτύλου, και με προσεκτική ψηλάφηση, από έμπειρο χειρουργό<sup>31, 269</sup>, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον ρυθμό ανίχνευσης του γαστρινώματος σε 98% σε σύγκριση με το 76% χωρίς δωδεκαδακτυλοτομή, καθώς επίσης και την άμεση (65% vs. 44%), και απώτερη ίαση (52% vs. 26%)<sup>32</sup> (Εικ. 43, 44, 45).

Ο συνδυασμός των εξετάσεων εντοπισμού επιτρέπουν σε έναν έμπειρο χειρουργό να εντοπίσει πάνω από το 90% των σποραδικών γαστρινωμάτων<sup>239, 333</sup>. Η διεγχειρητική δωδεκαδακτυλοσκόπηση και διαφανοσκόπηση σε συνδυασμό με την δωδεκαδακτυλοτομή έχουν ιδιαίτερη αξία στην ανίχνευση πολύ μικρών γαστρινωμάτων του δωδεκαδακτύλου<sup>242, 303</sup> (Εικ. 42, 43, 45). Το γεγονός ότι τα μικρά δωδεκαδακτυλικά πρωτοπαθή γαστρινώματα είναι πιο συχνά από ό, τι είχε εκτιμηθεί προηγουμένως, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη ανίχνευση και εκτομή τους. Μια προσεκτική τυποποιημένη χειρουργική προσέγγιση είναι κρίσιμη για την ανίχνευση και την εκτομή ενός πρωτοπαθούς γαστρινώματος και κάθε εστίας μεταστατικής νόσου. Με την συστηματική αυτή προσέγγιση, μπορεί να βρεθεί το γαστρίνωμα σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροτομία για γαστρίνωμα<sup>316</sup>.

Επειδή τα πρωτοπαθή δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στο 60% των ασθενών, ο λεμφαδενικός καθαρισμός πρέπει να είναι επιθετικός<sup>82</sup>, και φυσικά η Whipple με ή χωρίς αγγειακές εκτομές είναι πάντα μια επιλογή σε προχωρημένες καταστάσεις<sup>57, 334</sup> (Εικ. 46). Τα γαστρινώματα συχνά είναι πολλαπλά και μεταστατικά, έτσι το IOS test<sup>12</sup> συστήνεται και για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της επέμβασης μας (αν είναι θεραπευτική ή όχι) από αρκετούς συγγραφείς και έτσι η εκτομή 1-2 όγκων δεν είναι πολλές φορές αρκετή για τον χαρακτηρισμό μιας επέμβασης ως θεραπευτικής<sup>160, 175-177</sup>.

Εάν το γαστρίνωμα βρεθεί στην κεφαλή του παγκρέατος θα πρέπει να γίνει εκπυρήνιση (EN), αν είναι τεχνικά εφικτό (Εικ. 47). Εάν ανευρεθεί ένα μεγάλο γαστρίνωμα που δεν υπόκειται σε εκπυρήνιση στην περιοχή της κεφαλής του παγκρέατος, η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (επέμβαση Whipple) για πιθανή ίαση, είναι η λύση. Εάν βρεθεί ένα γαστρίνωμα ως μοναχική βλάβη στο ήπαρ διεγχειρητικά, θα πρέπει να αφαιρείται, υπό την προϋπόθεση ότι η εκτομή μπορεί να γίνει με ασφάλεια. Η προσεκτική επιλογή των ασθενών για μεγάλες επεμβάσεις και ο έλεγχος για συνοδά νοσήματα είναι σημαντικοί παράγοντες.

Έτσι οι συνηθέστερες επεμβάσεις που γίνονται για γαστρίνωμα είναι η/οι εκπυρήνιση/σεις (EN) για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, ή περιφερική παγκρεατεκτομή για αλλοιώσεις της ουράς, ή δωδεκαδακτυλοτομή κυρίως, αλλά και δωδεκαδακτυλεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός των περιτομικών λεμφαδένων και σπάνια η Whipple<sup>51</sup> με ή χωρίς διεγχειρητικές μετρήσεις γαστρίνης (IOS test) για να επιβεβαιωθεί η χειρουργική θεραπεία πριν από το κλείσιμο της κοιλίας<sup>335</sup>. Το IOS test δεν γίνεται σε όλα τα κέντρα, ωστόσο, και μπορεί να μην είναι αναγκαίο, δεδομένου ότι ένα υψηλό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται στις ανωτέρω επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της δωδεκαδακτυλοτομής, φθάνουν στην ίαση<sup>32</sup>. Η δωδεκαδακτυλοτομή ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για ΣΖΕ, μια και είναι η πιο αποτελεσματική

<sup>12</sup> Διεγχειρητική δοκιμασία σεκρετίνης (Intraoperative secretin test, IOS test), που δυστυχώς δεν υπάρχει στην Ελλάδα.

μέθοδος προσδιορισμού των γαστρινωμάτων του δωδεκαδακτύλου, που αντιπροσωπεύουν το 60% των γαστρινωμάτων<sup>336</sup>, μια και διπλασιάζει την πιθανότητα ίασης από 30% σε 60%<sup>224, 337</sup>. Ο επιμελής λεμφαδενικός καθαρισμός είναι επίσης ένα σημαντικό μέρος της χειρουργικής επέμβασης για ΣΖΕ λόγω της ύπαρξης πρωτοπαθών λεμφικών γαστρινωμάτων και του υψηλού ποσοστού λεμφαδενικών μεταστάσεων<sup>241</sup>.

Οι μη αμφισβητούμενες ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση και εκτομή του γαστρινώματος και όλης της εξαιρέσιμης νόσου (πρωτοπαθούς εστίας, λεμφαδενικός καθαρισμός και μεταστάσεις) είναι οι κάτωθι:

1. Όταν ο απεικονιστικός έλεγχος (AT/MRI ή SRS) δεν αναδείξει κάποια απομεμακρυσμένη μετάσταση<sup>175</sup>, σε ασθενή με ΣΖΕ.
2. Όταν υπάρχουν εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις, και επιθετική εκτομή (R0 ή τουλάχιστον R1 και ακόμα και cytoreductive surgery 70%) επιχειρείται, διότι τέτοια στρατηγική συνδέεται με πιο υψηλή επιβίωση<sup>154, 175, 235, 338</sup>.
3. Για τα πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ, φυσικά η επέμβαση Whipple σε περίπτωση δωδεκαδακτυλικών και παγκρεατικών γαστρινωμάτων ή άλλων pNETs της κεφαλής του παγκρέατος<sup>339-342</sup> είναι μια επιλογή. Επίσης η ολική δωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του παγκρέατος (Pancreas Preserving Total Duodenectomy, PPTD) ίσως θα πρέπει να προστεθεί στις επιλογές μας<sup>343</sup> (Εικ. 48).
4. Όταν υπάρχουν μόνο μια ή δύο μεταστάσεις εγκεφάλου, συστήνεται θεραπεία με Gamma Knife<sup>175</sup>.

Επί του παρόντος, με την κατάλληλη χειρουργική θεραπεία, το 50-60% των ασθενών με σποραδική μορφή ΣΖΕ είναι ελεύθερο νόσου αμέσως μετεγχειρητικά και το 30-40% είναι ελεύθερο νόσου για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την επέμβαση<sup>37, 44, 302, 303</sup>. Αντίθετα, σχεδόν κανένας ασθενής με ΣΖΕ/MEN1, δεν είναι ελεύθερος νόσου χωρίς επιθετικές χειρουργικές επεμβάσεις (Whipple κλπ.) και αυτό θα το συζητήσουμε πιο κάτω.

Τα αποτελέσματα από τις παραπάνω μελέτες αλλά και άλλες<sup>37, 44, 223, 224, 303, 315</sup> έχουν αποδείξει, ότι η χειρουργική εκτομή, σε ασθενείς με ΣΖΕ και σποραδική μορφή της νόσου, βελτιώνει τη συνολική και την σχετιζόμενη με τη νόσο επιβίωση και επίσης μειώνει την επακόλουθη ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων, οι οποίες είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μακροχρόνιας επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς<sup>75, 305, 344</sup>. Αυτό έχει οδηγήσει στην πρόταση ότι όλοι οι ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και εξαιρέσιμη νόσο και χωρίς άλλες αντενδείξεις, θα πρέπει να υποβληθούν σε ερευνητική λαπαροτομία και απόπειρα χειρουργικής εξαίρεσης του συνόλου της νόσου<sup>40, 80, 133, 319</sup>.

Πρέπει να γίνεται προφυλακτική χολοκυστεκτομή κατά τη στιγμή της θεραπευτικής χειρουργικής επέμβασης για την πρόληψη της χολολιθίασης μια και οι ασθενείς αυτοί θα λάβουν κάποια στιγμή στην διάρκεια της ζωής τους SSAs, που έχουν σαν επιπλοκή χολολιθίαση και βαρείες οξείες χολοκυστίτιδες<sup>345</sup> και δεν φαίνεται να αυξάνεται ο κίνδυνος της επέμβασης με την προσθήκη της χολοκυστεκτομής<sup>345</sup>. Ο εμβολιασμός πριν από σπληνεκτομή για τον πνευμονόκοκκο, αιμόφιλο γρίπης τύπου b, μηνιγγιτιδόκοκκο ομάδας C είναι απαραίτητος.

Δεν υπάρχει σήμερα καμία διαφωνία στην διεθνή βιβλιογραφία, σχετικά με την επιλογή της χειρουργικής θεραπείας, στους ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει καμία απομεμακρυσμένη μετάσταση<sup>175</sup>. Έτσι στο 80% από τους ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα, η χειρουργική εξαίρεση ενός δωδεκαδακτυλικού ή παγκρεατικού γαστρινώματος με συνοδό

λεμφαδενικό καθαρισμό των περιοχικών λεμφαδένων είναι ικανοποιητική θεραπεία. Στο άλλο 20% αυτών των ασθενών, είτε υπάρχουν πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα είτε ένας συνδυασμός δωδεκαδακτυλικού και παγκρεατικού γαστρινώματος,<sup>151, 154, 160</sup> και τα πράγματα περιπλέκονται. Δηλαδή η επέμβαση Whipple φαντάζει ως η καταλληλότερη θεραπεία, μια και επιτυγχάνει και τους δύο στόχους, πολύ ικανοποιητικά (εξαίρεση του γαστρινώματος/των και λεμφαδενικός καθαρισμός) αλλά παρόλα αυτά σπάνια εκτελείται (Εικ. 46).

Έτσι είναι απαραίτητο από τον προεγχειρητικό έλεγχο να γνωρίζουμε που είναι τα γαστρινώματα για να έχουμε τις μεγαλύτερες δυνατών πιθανότητες θεραπείας και πρέπει να χρησιμοποιούμε το SASI test<sup>175</sup> όταν είναι διαθέσιμο και ο εντοπισμός δεν έχει επιτευχθεί με άλλα μέσα.

Πιο αναλυτικά στην περίπτωση που άλλη εξέταση ή το SASI test εντοπίζει τα γαστρινώματα στην κεφαλή του παγκρέατος ή το δωδεκαδάκτυλο (ή και στα δύο) τότε:

1. διενεργείται ο διεγχειρητικός έλεγχος του δωδεκαδακτύλου και του παγκρέατος όπως έχουμε ήδη αναφέρει πιο πάνω, και για ασθενείς με μόνο παγκρεατική εντόπιση στην κεφαλή, διενεργείται εκπυρήνιση (EN) για μικρούς όγκους ή κλασική Whipple ή pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) για μεγαλύτερους όγκους (συνήθως > 2cm) (βλέπε κατωτέρω) πάντα με την συναίνεση του ασθενούς και φυσικά σε περίπτωση που υπάρχει σύγχρονη νόσος στο δωδεκαδάκτυλο και στο πάγκρεας<sup>175</sup>. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός που συνοδεύει και τις δύο προαναφερόμενες επεμβάσεις είναι απαραίτητος και πρέπει να είναι ανάλογου επιπέδου όπως στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και πρέπει να συμπεριλαμβάνει και αδένες από την παρααορτική περιοχή<sup>175, 346</sup>. Το εύκολο κομμάτι τελείωσε εδώ και εάν βρούμε το όγκο είμαστε τυχεροί μια και η ανεύρεση του όγκου στο δωδεκαδάκτυλο είναι ακόμη πιο δύσκολη (Εικ. 46, 47, 48)
2. Όταν δεν ανευρίσκεται κανένας όγκος στην κεφαλή του παγκρέατος ολόκληρο το δωδεκαδάκτυλο (εδώ είναι πιο συχνά τα γαστρινώματα) πρέπει να εξεταστεί με διεγχειρητική ενδοσκόπηση και διαφανοσκόπηση και δευτερευόντως με ψηλάφηση του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου μέσω δωδεκαδακτυλοτομής<sup>208</sup>. Εδώ λοιπόν ο ρόλος της ενδοσκοπικής διαφανοσκόπησης είναι πολύ υποβοηθητικός<sup>227, 347</sup>. Έτσι μερικά γαστρινώματα τα βλέπουμε με το ενδοσκόπιο, άλλα τα ψηλαφούμε με την υπόδειξη της ενδοσκοπικής διαφανοσκόπησης. Επειδή πολλές φορές αυτά είναι πολλαπλά είναι ανάγκη σχεδόν πάντα<sup>32, 33, 81</sup> να κάνουμε δωδεκαδακτυλοτομή για να ανιχνεύσουμε τους όγκους που ανευρίσκονται κυρίως, στην 1<sup>η</sup> μοίρα 70%, 20% στην 2<sup>η</sup>, και 10% στην 3<sup>η</sup> και σχεδόν ποτέ στην τέταρτη μοίρα του 12/λου. Τα περισσότερα από αυτά τα γαστρινώματα και που συνήθως δεν ανευρίσκονται, είναι μικρά (< 5 mm) στον υποβλεννογόνο χιτώνα του 12/λου. Η δωδεκαδακτυλοτομή μας εξασφαλίζει ότι τα περισσότερα γαστρινώματα (98%) θα ευρεθούν συγκριτικά με μόνο το 76% των γαστρινωμάτων που ανευρίσκονται όταν δεν γίνει δωδεκαδακτυλοτομή<sup>32, 33, 81</sup>. Η δωδεκαδακτυλοτομή μας δίνει την ευκαιρία να ψηλαφήσουμε το τοίχωμα του 12/λου μεταξύ των δακτύλων μας σαν ένα σκληρό οζίδιο ενώ η ενδοσκοπική διαφανοσκόπηση δεν μπορεί να ανιχνεύσει αυτά τα γαστρινώματα που ευρίσκονται στο έλασσον τόξο του 12/λου (παγκρεατική πλευρά) (Εικ. 43, 44, 45) όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Η δωδεκαδακτυλοτομή ως ρουτίνα<sup>32, 33, 81</sup> βελτιώνει τα άμεσα μετεγχειρητικά μας αποτελέσματα από πλευράς ίασης (τουλάχιστον βιοχημικά και

ακτινολογικά) (65% vs. 44%) αλλά και την απώτερη ίαση (52% vs. 26%) συγκριτικά με ασθενείς που δεν είχαν την μέθοδο ως ρουτίνα<sup>32, 33</sup>. Η διαφανοσκόπηση μας κατευθύνει να μην κάνουμε την δωδεκαδακτυλοτομή μας πάνω στον όγκο και στο να αποφύγουμε να τραυματίσουμε την θηλή του Vater (Εικ. 44, 45). Οι όγκοι πρέπει να εκτέμνονται με όλο το τοίχωμα με ελλειπτική τομή αν είναι δυνατόν. Αν ανευρεθούν παραδωδεκαδακτυλικοί λεμφαδένες σε γαστρίνωμα, ο πρωτοπαθής όγκος είναι σχεδόν πάντα στο δωδεκαδάκτυλο (εξαιρέση τα πρωτοπαθή γαστρινώματα των λεμφαδένων). Πρακτικά λοιπόν οι πιθανοί δωδεκαδακτυλικοί όγκοι εκπυρηνίζονται και τα δείγματα στέλνονται στον παθολογοανατόμο για διαγνωστική επιβεβαίωση<sup>154, 175</sup> και η θεραπεία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με IOS test (Διεγχειρητική δοκιμασία σεκρετίνης αν είναι διαθέσιμη)<sup>209</sup>. Η εκτομή των γαστρινωμάτων, συνοδεύεται απαραίτητα με προσεκτικό λεμφαδενικό καθαρισμό όλων των λεμφαδένων του τρίγωνου του γαστρινώματος για εκτομή πιθανόν μεταστάσεων η και πρωτοπαθών εστιών εντός των λεμφαδένων<sup>70, 348</sup>. Το 1/3 έως και το 1/2 των ασθενών έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις<sup>33, 70, 348</sup>. Υπάρχει η υποψία ότι μέχρι και το 10% των σποραδικών γαστρινωμάτων μπορεί να προέρχονται από έναν λεμφαδένα της περιοχής του τριγώνου, πιθανώς λόγω παγίδευσης των νευροενδοκρινών κυττάρων στους κοιλιακούς λεμφαδένες κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης<sup>68, 70, 81, 230, 231, 349</sup> και φυσικά δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η πιθανότητα χειρουργικής ίασης είναι ιδιαίτερα υψηλή για εξωπαγκρεατικά γαστρινώματα (π.χ., στους λεμφαδένες του δωδεκαδακτύλου ή τους περιπαγκρεατικούς λεμφαδένες)<sup>68, 70, 81, 230, 231, 349</sup>. Αν είναι δύσκολο λόγω της πολλαπλότητας των όγκων να βγάλουμε όλα τα γαστρινώματα ειδικά όταν υπάρχουν και λεμφαδένες τότε η λύση είναι η κλασική Whipple ή η PPPD<sup>175, 350</sup> παρόλο που είναι μεγάλη επέμβαση για την νόσο (προ απαιτείται συναίνεση του ασθενούς)<sup>178</sup>. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός με περισσότερους από 8-10 λεμφαδένες που συνοδεύει όποια από τις επεμβάσεις επιλέξουμε για τον ασθενή μας, έχει αποδειχθεί ότι επιτυγχάνει υψηλότερη βιοχημική θεραπεία σε σύγκριση με τον εκλεκτικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή καθόλου λεμφαδενικό καθαρισμό<sup>301, 304, 313</sup>. Με την μεθοδολογία αυτή είναι πολύ πιθανόν να έχουμε ίαση σε πάνω από το 95% των ασθενών<sup>175, 209</sup>.

Όταν άλλη εξέταση ή το SASI test εντοπίζει τα γαστρινώματα στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος:

1. Στην περίπτωση τεκμηριωμένου γαστρινώματος στην σώμα η την ουρά του παγκρέατος, η εκπυρνήση είναι η πρότερη επέμβαση για τα μικρά (< 2 cm) γαστρινώματα κατά πολλούς<sup>59, 60, 333, 351, 352</sup>. Όμως είναι γνωστό ότι γαστρινώματα αριστερά του σπληνοπυλαίου άξονα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα μεταστάσεων στο ήπαρ και έχουν πιο επιθετική συμπεριφορά<sup>60, 353</sup> και η υφολική περιφερική παγκρεατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό δικαιολογείται απόλυτα κατά πολλούς, ειδικά δε σε μεγαλύτερους από 2 cm όγκους (Εικ. 49). Η επέμβαση εκτελείται μετά από την επιβεβαίωση του όγκου με ψηλάφηση ή με ΙΟΥΣ, η χρήση του test IOS συστήνεται μετά το πέρας της επέμβασης και πριν κλείσει η περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>153, 154, 160</sup>.

Για ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να προσφέρει βιοχημική και ογκολογική ίαση. Όμως η πλειοψηφία των γαστρινωμάτων είναι κακοήγη, και ενώ οι περισσότεροι όγκοι είναι βραδείας ανάπτυξης, φαίνεται να υπάρχει ένας επιθετικότερος τύπος που



βρίσκεται σε ¼ περίπου τέταρτο των ασθενών<sup>354</sup>. Αυτά τα επιθετικότερα γαστρινώματα συνδέονται συνήθως με τους όγκους της ουράς του παγκρέατος και έξω από το τρίγωνο του γαστρινώματος.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έχουν βελτιωμένη 20-ετή επιβίωση έναντι εκείνων που δεν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση (98% vs. 74%) (Εικ. 38, 40, 51), κυρίως ως αποτέλεσμα μιας μείωσης στο ποσοστό ανάπτυξης των μεταστάσεων του ήπατος. Εάν μεταστάσεις ανευρεθούν στο ήπαρ, η συνοδός ηπατεκτομή (διαφόρου μεγέθους) είναι η πρόποσα επέμβαση με 5-ετή επιβίωση 85% αλλά με ίαση λιγότερο από 30%<sup>37, 355, 356</sup>, όπως σε όλα τα pNETs<sup>357</sup>. (Εικ. 50, 51). Δυστυχώς, σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς που μετά το χειρουργείο είναι ελεύθεροι νόσου, στα 5 έτη παρουσιάζουν συμπτωματική ή εργαστηριακή υποτροπή (γαστρίνη νηστείας, δοκιμασία σεκρετίνης και απεικονιστικές μελέτες κυρίως SRS).

Στο σπάνιο σενάριο της μη εντόπισης ενός σποραδικού γαστρινώματος στο χειρουργείο, προτείνεται να αναβληθεί επέμβαση, ακόμη και η επέμβαση Whipple, και εν συνεχεία ο ασθενής να υποβάλλεται σε απεικονιστικό έλεγχο κάθε 6 μήνες με σκοπό την εντόπιση του<sup>358</sup>.

Η γαστρική έκκριση μπορεί να μην επανέλθει σε φυσιολογικό εύρος μετά από την εκτομή του γαστρινώματος λόγω υπολειμματικού πλεονάσματος γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων, συνεπεία της τροφικής επίδρασης της χρόνια αυξημένης γαστρίνης. Έως και 40% των ασθενών, θα απαιτήσει παρατεταμένη αντιεκκριτική θεραπεία για τον έλεγχο της υπεροξύτητας μετά από θεραπευτική εκτομή, και οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται συνεχή παρακολούθηση για αυτή την όξινη υπερέκκριση<sup>359, 360</sup>. Σε μια μελέτη από τους 50 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική εκτομή για ΣΖΕ με μέση διάρκεια παρακολούθησης 8 έτη, γαστρική υπερέκκριση παρατηρήθηκε στο 62% των ασθενών και κρίθηκε ακραία στο 28% παρά το φυσιολογικό επίπεδο γαστρίνης ορού<sup>359</sup>.

Η υπερεκλεκτική βαγοτομή [parietal cell (proximal gastric) vagotomy] που εκτελείται κατά τη στιγμή της εκτομή του όγκου έχει αναφερθεί να μειώνει (και σε ορισμένες περιπτώσεις εξαλείφει) την ανάγκη για μετεγχειρητική συντηρητική θεραπεία, ιδίως όταν η πλήρης εκτομή του γαστρινώματος δεν μπορεί να επιτευχθεί<sup>358, 360</sup>. Ωστόσο, σήμερα η επέμβαση αυτήν δεν διενεργείται συχνά λόγω της αποτελεσματικότητας των PPIs, αλλά και για τον λόγο ότι σχετικά λίγοι χειρουργοί γνωρίζουν να την πραγματοποιούν, αν και είναι μια εύκολη σχετικά επέμβαση (Εικ. 52).

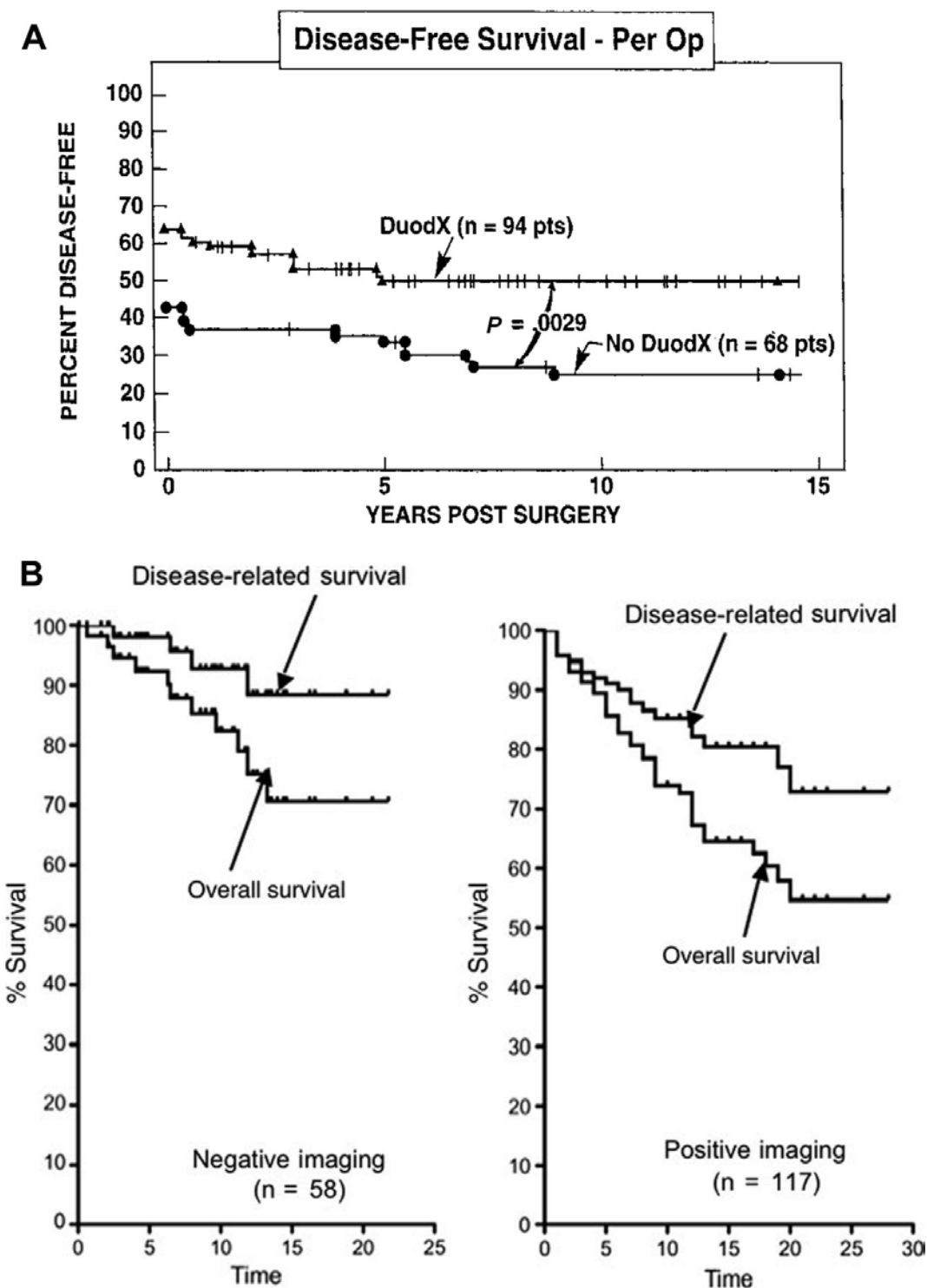
Η μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη χειρουργική θεραπεία για ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο σε ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα, απεικονίζεται σε μια προοπτική μελέτη 124 ασθενών με γαστρίνωμα που είχαν αρνητικές απεικονιστικές εξετάσεις για μεταστάσεις<sup>305</sup> (Εικ. 50). Μόνο το 3% των 98 ασθενών ανέπτυξαν ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια μιας μέση περιόδου παρακολούθησης 6,3 ετών<sup>305</sup>. Αντίθετα, το 23% των 26 ασθενών που έλαβαν μόνον συντηρητική θεραπεία σε μια ελαφρώς μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης (8,7 έτη), ανέπτυξαν μεταστάσεις. Δύο θάνατοι λόγω μεταστατικού γαστρινώματος παρατηρήθηκαν στην ομάδα που ήταν σε συντηρητική θεραπεία σε σύγκριση με κανένα θάνατο στην ομάδα που χειρουργήθηκαν.

#### Πρωτοπαθή γαστρινώματα του ήπατος και των εξωηπατικών χοληφόρων

Τα πρωτοπαθή γαστρινώματα του ήπατος και των εξωηπατικών χοληφόρων αναδεικνύονται από τις απεικονιστικές εξετάσεις στο 3% των ασθενών με σποραδικό ΣΖΕ και είναι η τρίτη ανατομική θέση ανευρέσεων των γαστρινωμάτων μετά τα dp-NETs και τους λεμφαδένες. Επιπλέον, ο εντοπισμός αυτών των γαστρινωμάτων αλλάζει τη χειρουργική προσέγγιση επειδή ενδείκνυται η επιθετική εκτομή των με εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου και αλληρείου

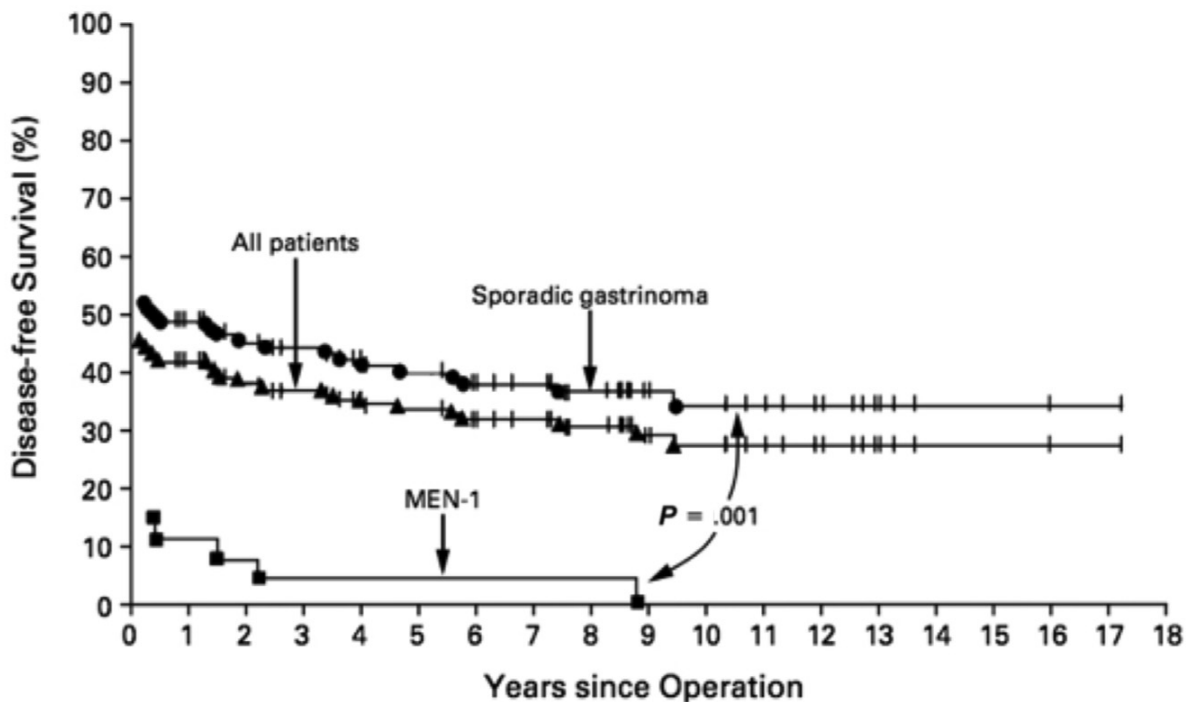
τρίποδα μια και σχεδόν το 50% αυτών έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η απώτερη επιβίωση και ίαση είναι υψηλές και συγκρίσιμες με αυτές των σποραδικών dr-NETs γαστρινωμάτων<sup>361</sup>.

Περαιτέρω θα αναφέρουμε στα NETs άλλων οργάνων.



**Εικόνα 37:** Αποτελέσματα της δωδεκαδακτυλοτομής (A) στην επιβίωση χωρίς νόσο (DFS), σύγκριση επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε όλους του ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ (ασθενείς με γαστρίνωμα σε

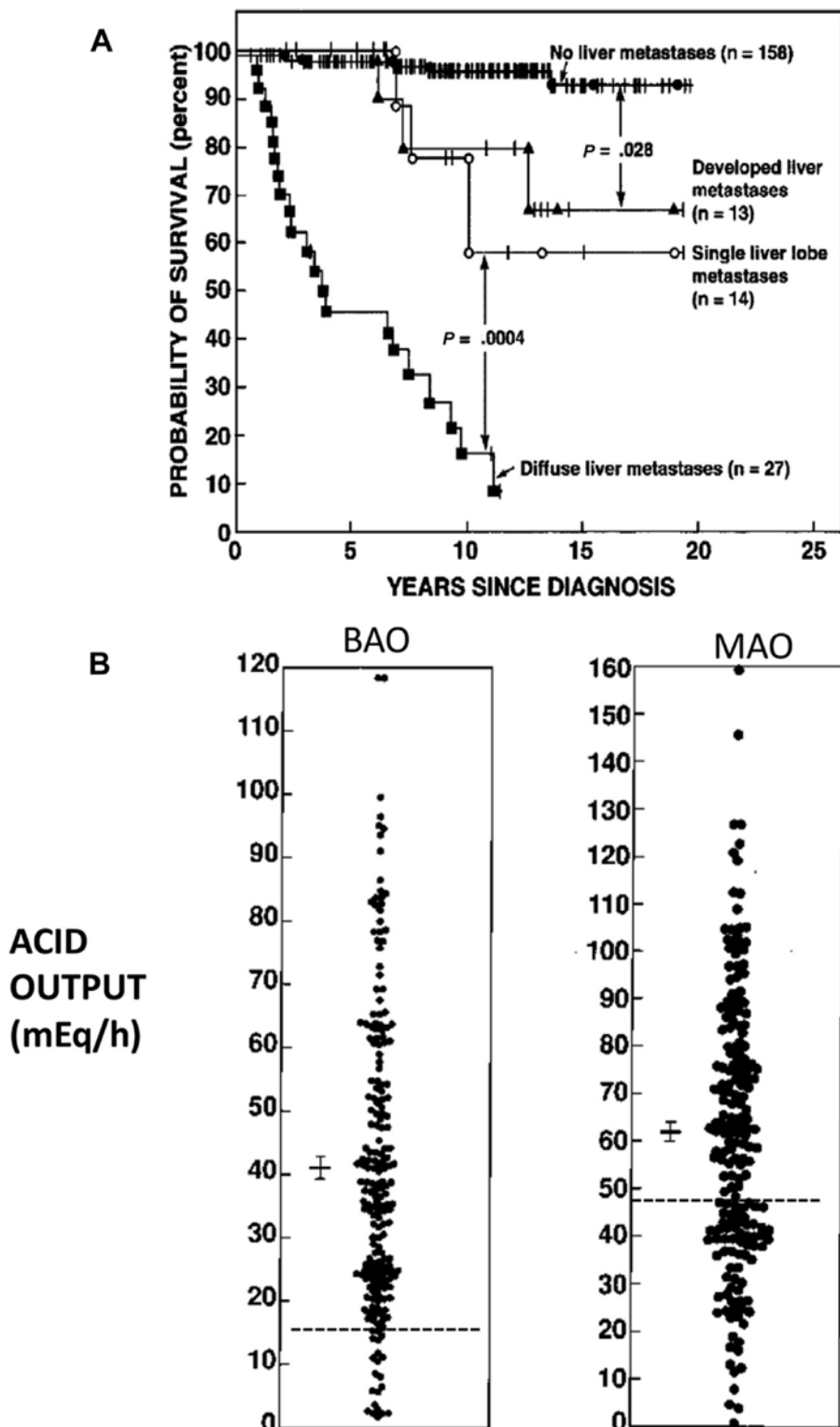
έδαφος ΣΖΕ/MEN1 δεν συμπεριλαμβάνονται) με ή χωρίς δωδεκαδακτυλοτομή (DUODX) και (B) Τα αποτελέσματα της χειρουργικής (intention to cure) σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ με ή χωρίς θετικές προεγχειρητικές απεικονιστικές μελέτες. Οι ασθενείς είχαν μακρά περίοδο παρακολούθησης (20 έτη) και αναδεικνύεται ότι το 63% των ασθενών με αρνητική απεικόνιση ήταν ελεύθεροι νόσου μετεγχειρητικά, ενώ ήταν 54% ήταν ελεύθεροι με θετική απεικόνιση. Οι ασθενείς με αρνητική απεικόνιση είχαν καλύτερη επιβίωση (71% vs. 58%) και καλύτερη επιβίωση σχετιζόμενη με τη νόσο (88% έναντι 73%). Από <sup>6, 32, 303</sup>.



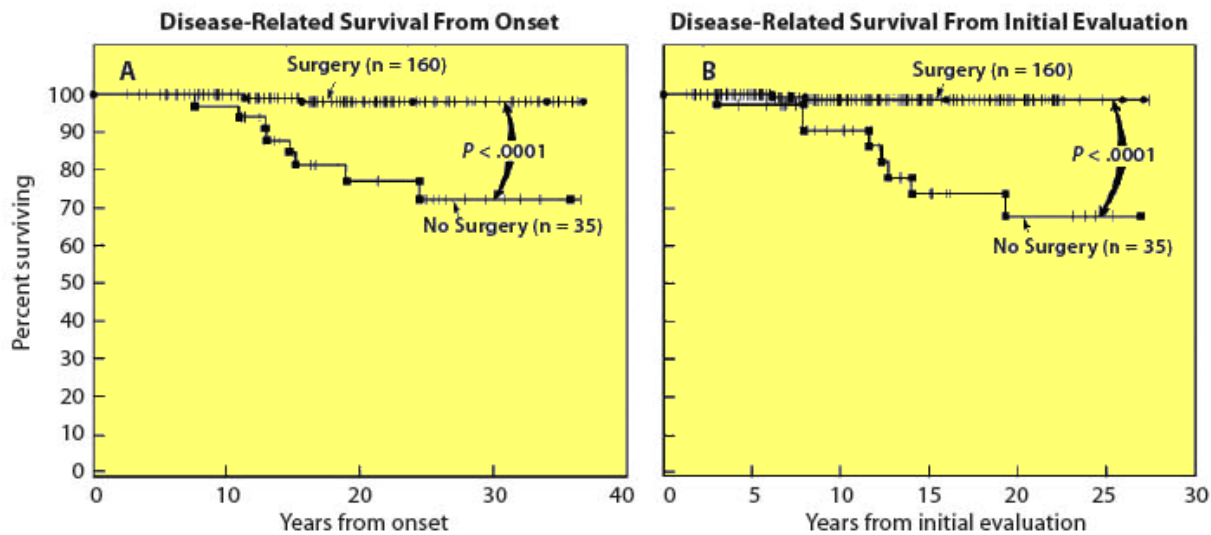
NO. OF PATIENTS AT RISK

Sporadic gastrinoma	57	45	36	29	16	12	5	2	1
MEN-1	3	1	1	1	0	0	0	0	0

**Εικόνα 38:** Επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) μετά από χειρουργική επέμβαση (EN, εκτομή) σε ασθενείς με ΣΖΕ με ή χωρίς MEN1. Τα δεδομένα προέρχονται από 123 ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και 28 ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ένα σταθερό πρωτόκολλο που περιλαμβάνει την EN του όγκου, την τοπική εκτομή και περιφερική παγκρεατεκτομή (αλλά όχι Whipple). Από <sup>6, 37</sup>.

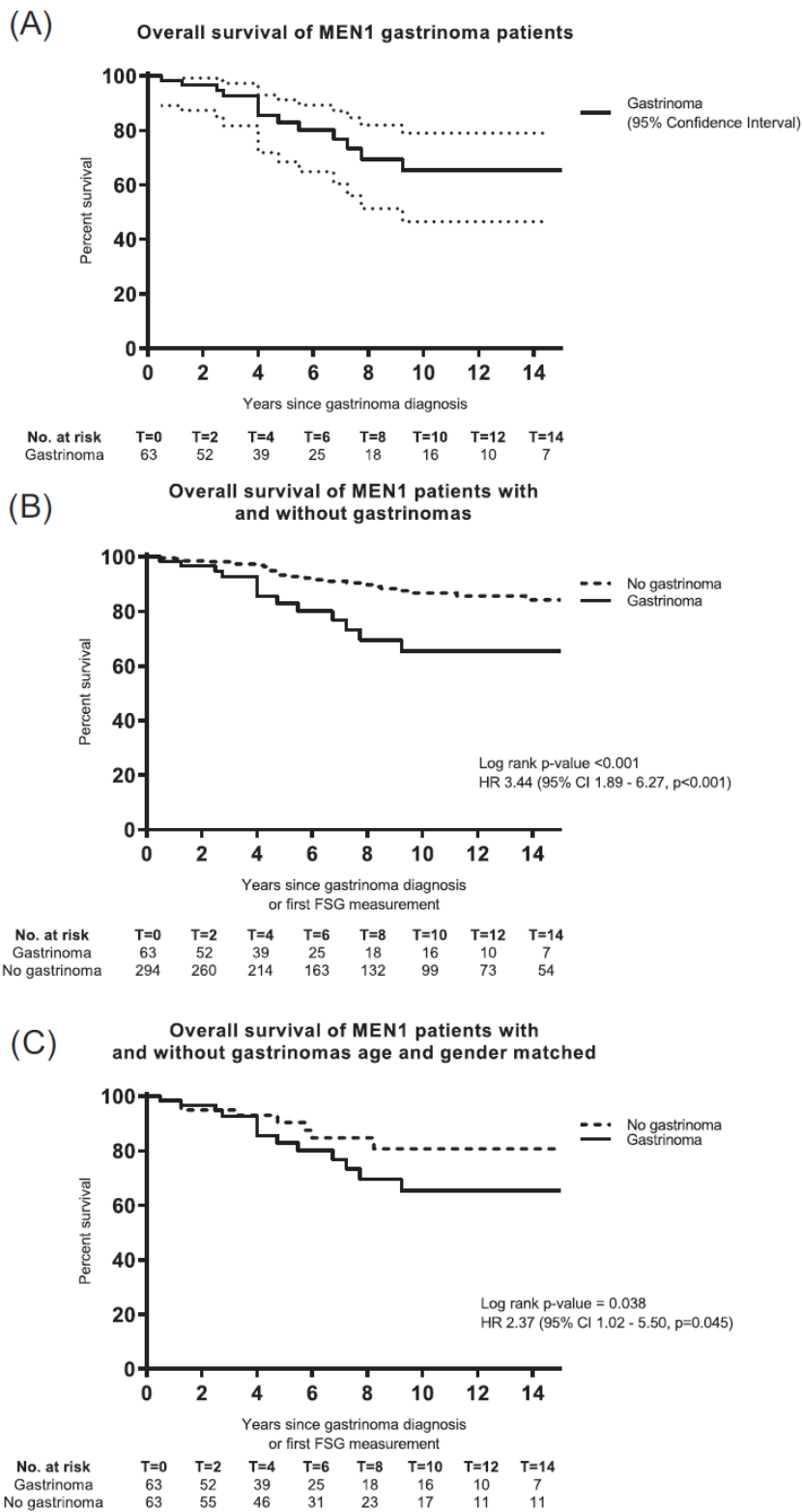


**Εικόνα 39:** Η επίδραση της έκτασης της νόσου στην επιβίωση με αποτελέσματα είναι από 212 ασθενείς με ΣΖΕ που παρακολούθηθηκαν προοπτικά (Α), και στην υπερέκκριση γαστρικού οξέος σε ασθενείς με ΣΖΕ (Β) από 205 ασθενείς με ΣΖΕ χωρίς προηγούμενη επέμβαση μείωσης της έκκρισης γαστρικού οξέος (BAO, basal acid output, MAO, maximal ability to secrete acid. Από <sup>6</sup>.



**Εικόνα 40:** Επιβίωση ασθενών με σποραδικό γαστρίνωμα σε σχέση με την χειρουργική ή όχι θεραπεία.

Από <sup>223, 224, 315</sup>

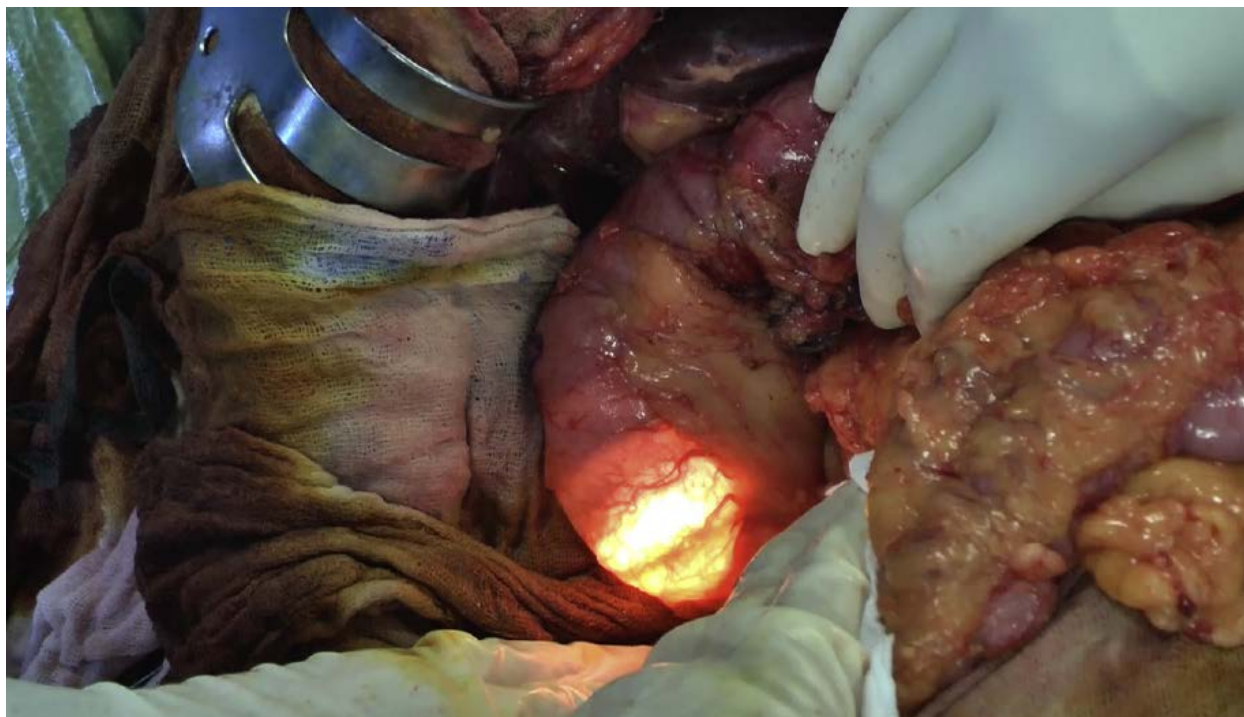


Εικόνα 41: Η συνολική επιβίωση (OS) ασθενών με ΣΖΕ/MEN1 με και χωρίς γαστρίνωμα. Από <sup>362</sup>

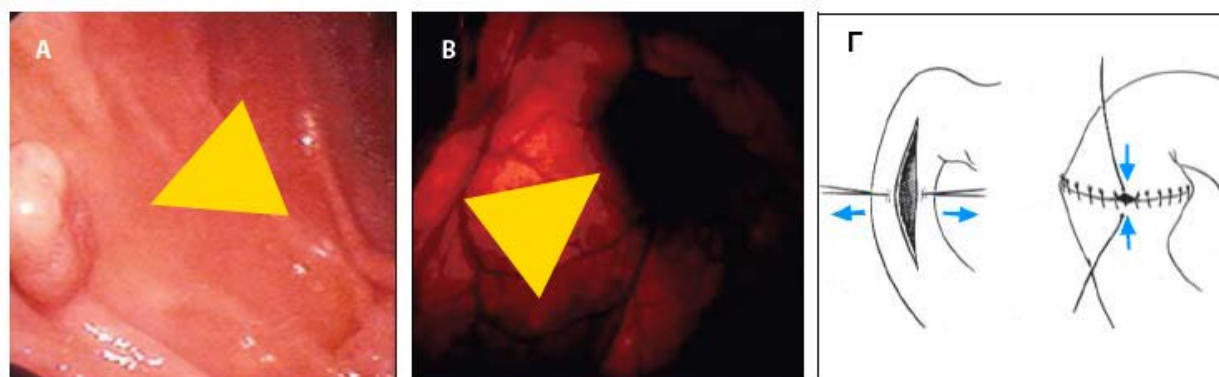




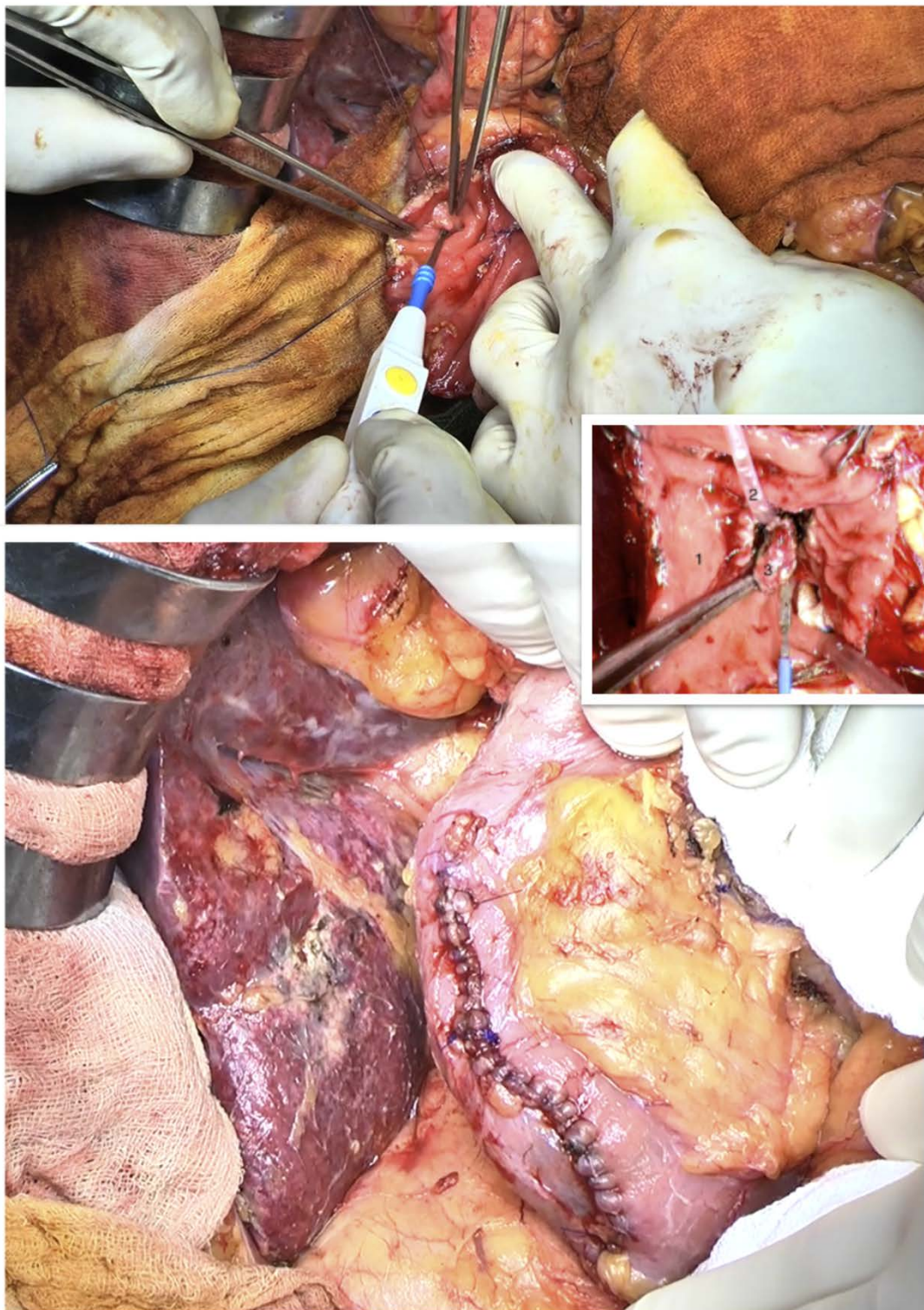
**Εικόνα 42:** Εικόνα ενός 2,5 mm γαστρινώματος στην 2<sup>η</sup> μείρα του δωδεκαδακτύλου. Η βλάβη είναι υπόηχη και αντιστοιχεί στην τρίτη στοιβάδα που είναι ο υποβλεννογόνιος χιτώνας. Από <sup>330</sup>.



**Εικόνα 43:** Διεγχειρητική ενδοσκόπηση και διαφανοσκόπηση για γαστρίνωμα σε έδαφος ΣΖΕ/MEN. Από <sup>332</sup>.

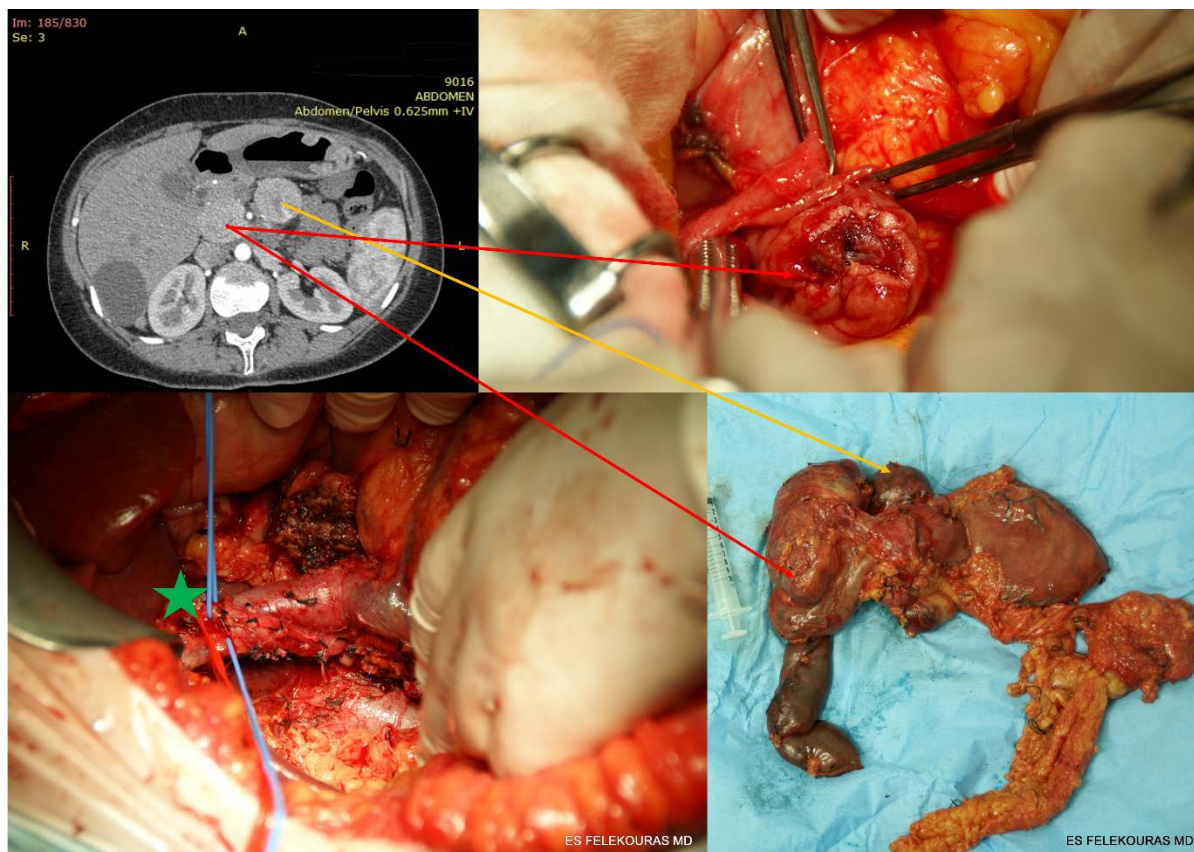


**Εικόνα 44:** Ανεύρεση των δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων με διεγχειρητική ενδοσκόπηση (Α), διαφανοσκόπηση (Β). Κατά εκτέλεση μιας δωδεκαδακτυλοτομής, την προσπαθούμε να ανοίξουμε το 12/λο κατά μήκος και να το κλείσουμε εγκαρσίως (Γ). Τροποποιημένη από <sup>81</sup>.

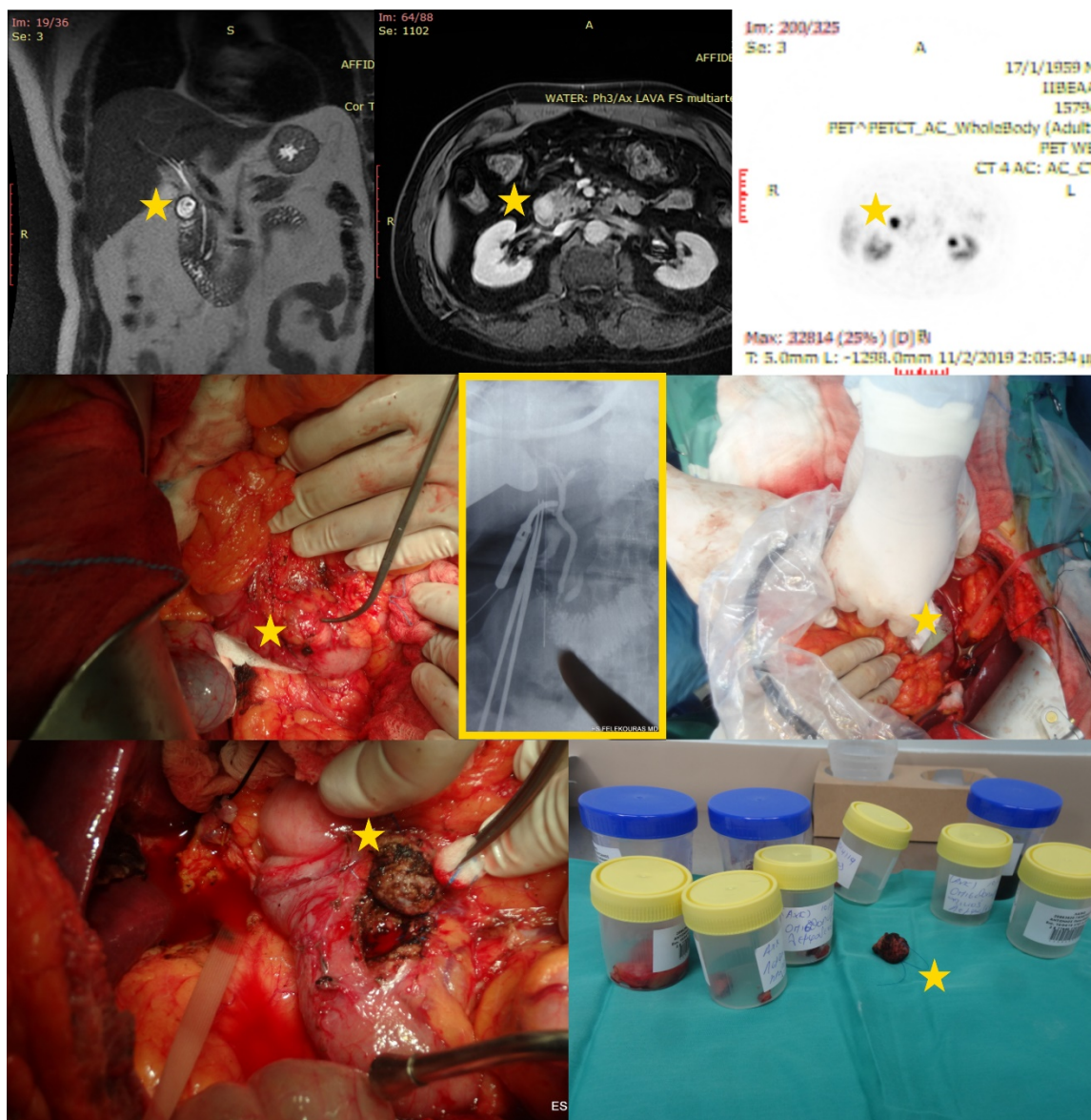


**Εικόνα 45:** Επιμήκης δωδεκαδακτυλοτομή για γαστρίνωμα και ένθετο με εκτομή από γαστρίνωμα δίπλα στο φύμα του Vater. (1) οπίσθιο τοίχωμα 12/λου, (2) καθετήρας εντός του φύματος, (3) γαστρίνωμα. Τροποποιημένη από <sup>332, 363</sup>.



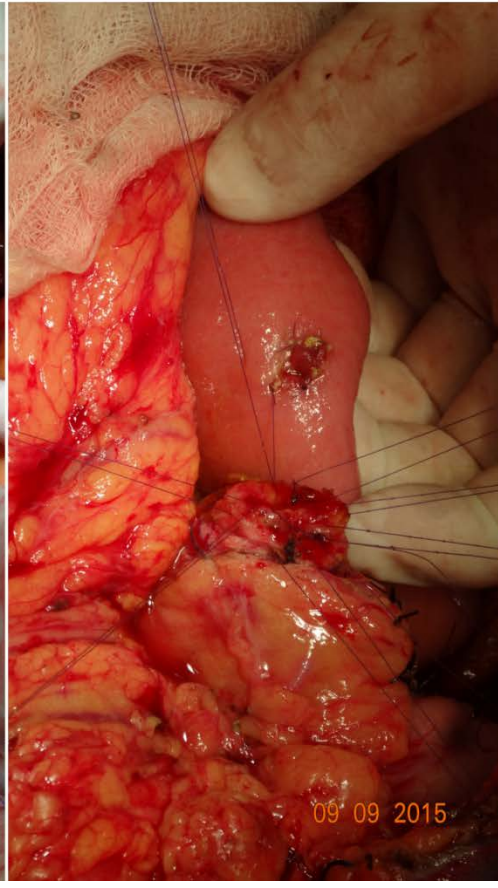
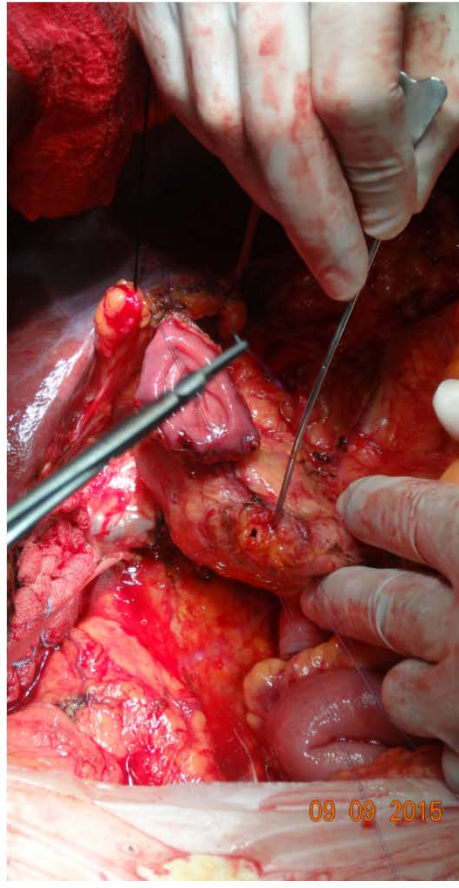
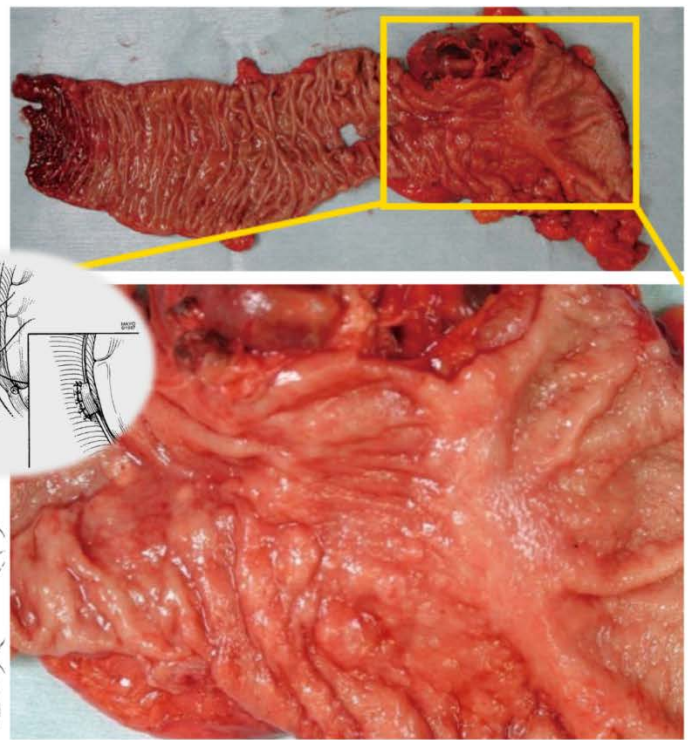
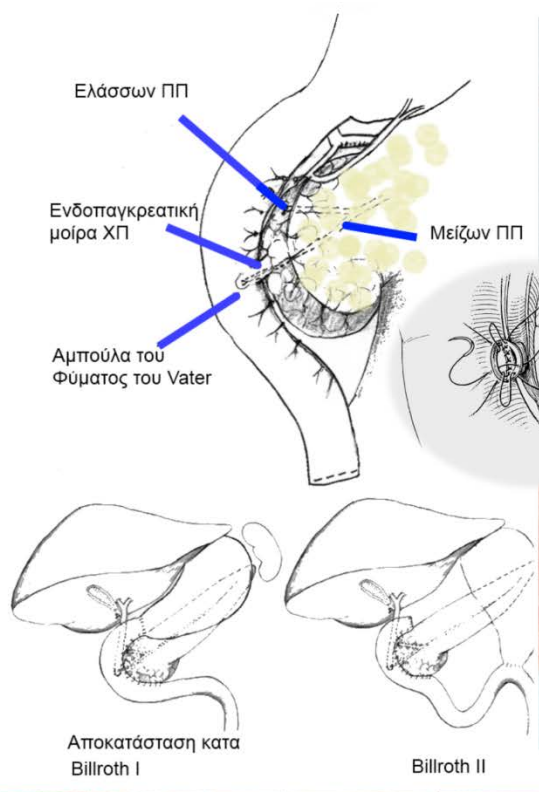


**Εικόνα 46:** Ασθενής με γαστρίνωμα 12λου (μονήρες) και εκτεταμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις, υπεβλήθη σε επέμβαση Whipple (κλασική). Κόκκινα βέλη ο όγκος εντός του 12/λου και με κίτρινο βέλος, οι λεμφαδένες επί τα αριστερά των μεσεντερίων αγγείων. Το πράσινο αστέρι αναδεικνύει την έκτοπη δεξιά ηπατική αρτηρία από την AMA σε vessel loop.



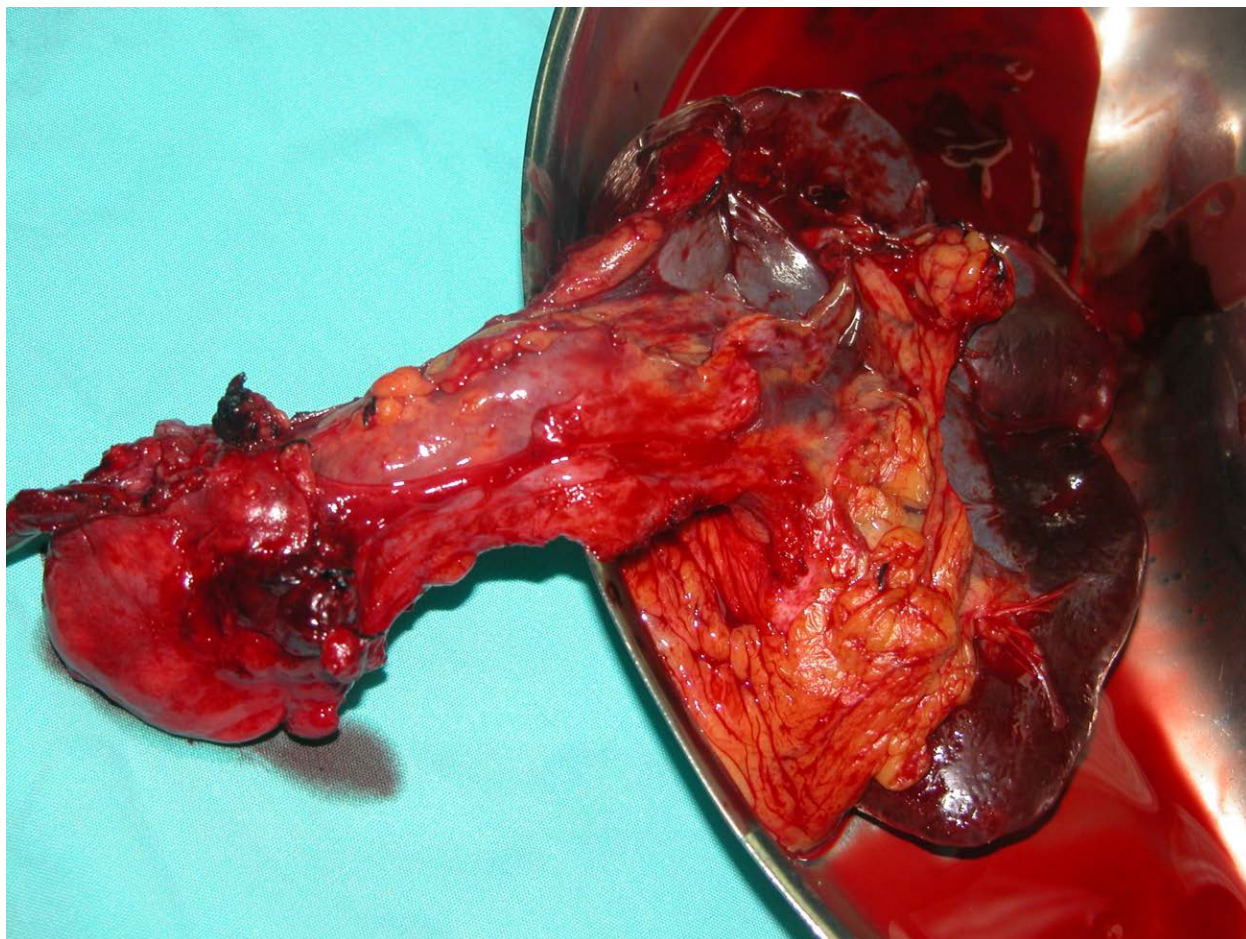
**Εικόνα 47:** Ασθενής στον οποίο αναδείχθηκε μικρό 1,9 cm pNET στην κεφαλή του παγκρέατος σε τυχαίο έλεγχο για επίμονη επιγαστραλγία και διάρροιες και τελικά ήταν γαστρίνωμα, και ο ασθενής υπεβλήθη σε εκπυρήνιση και χολοκυστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό. Τα κίτρινα αστέρια είναι η θέση του γαστρινώματος σε MRI (άνω αρ.) και PET CT με Ga (άνω δεξ.) και κάτω φαίνεται εμφανώς όλη η διαδικασία της εκπυρήνισης με IOUS και διεγχειρητική χολαγγειογραφία (κίτρινο πλαίσιο στο κέντρο) για να διασφαλισθεί η ακεραιότητα του ΧΠ και του ΠΠ.



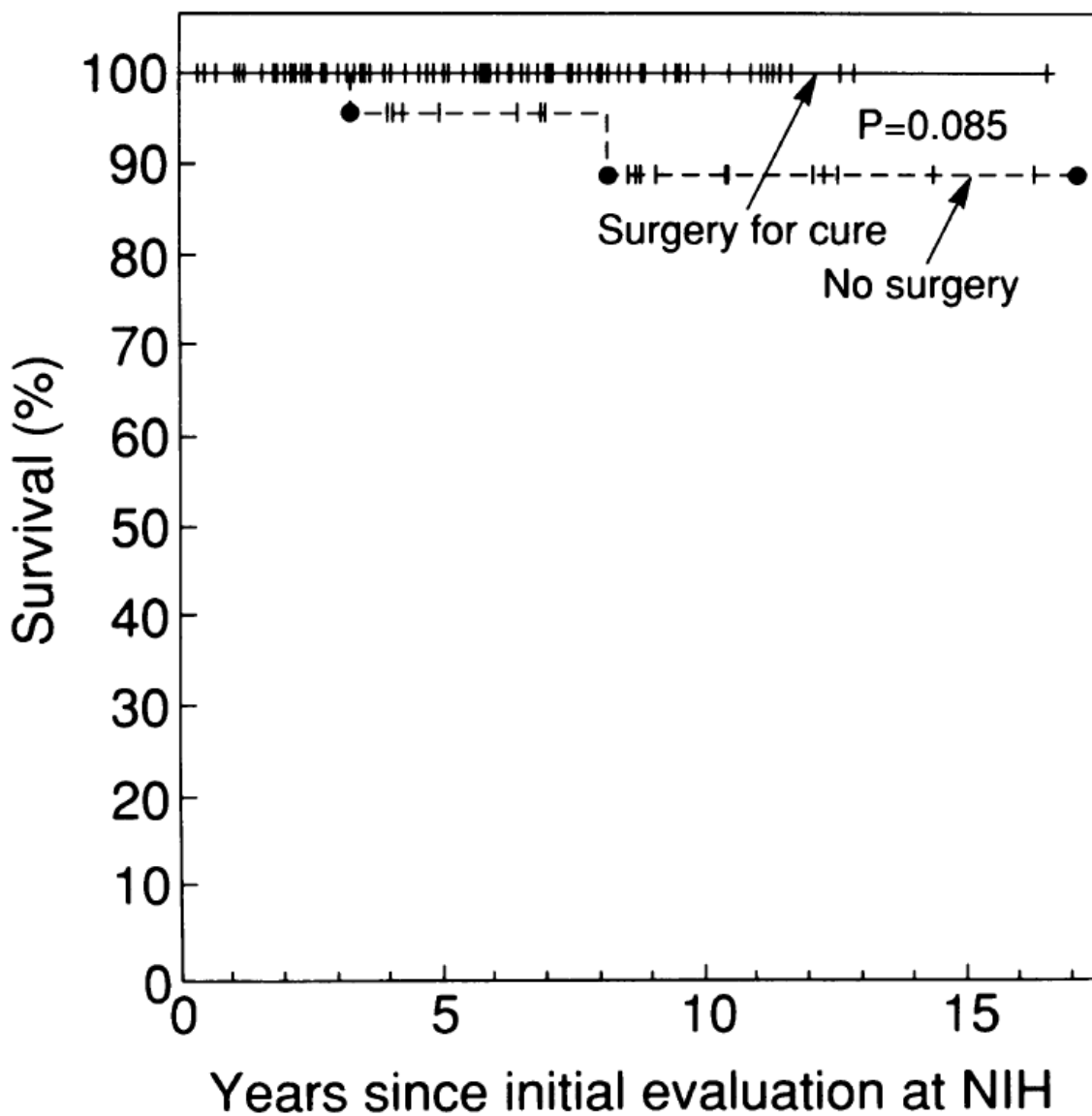




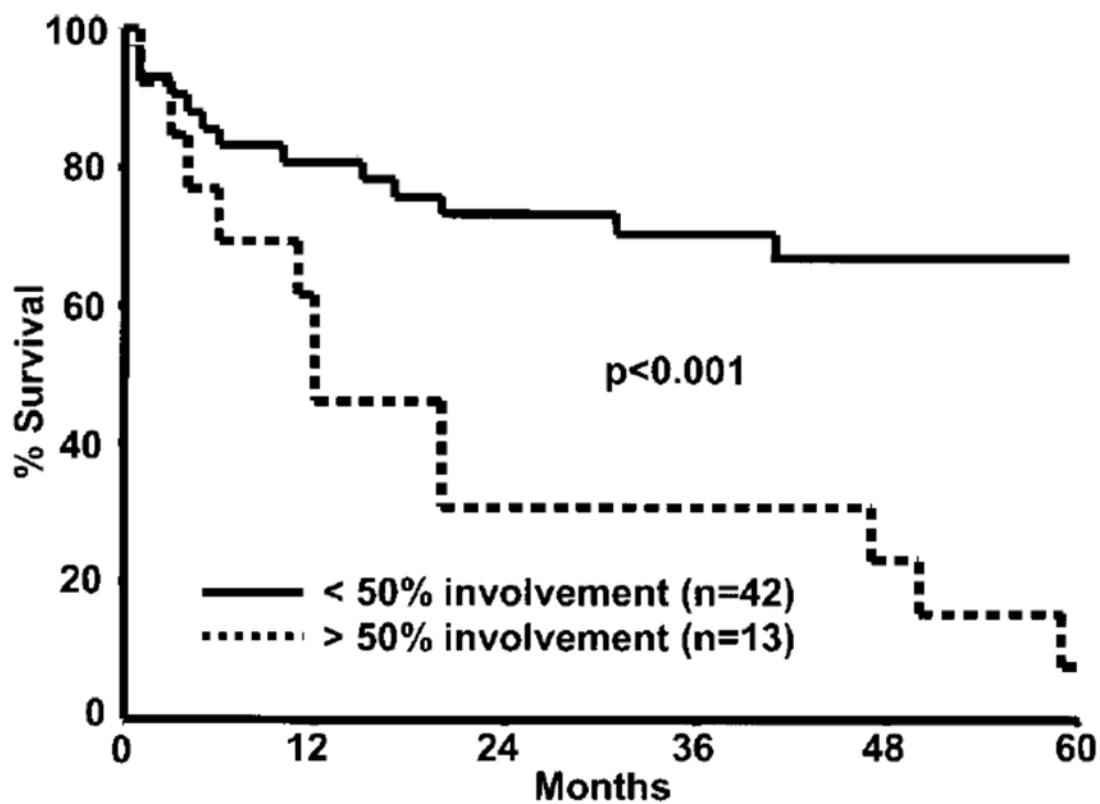
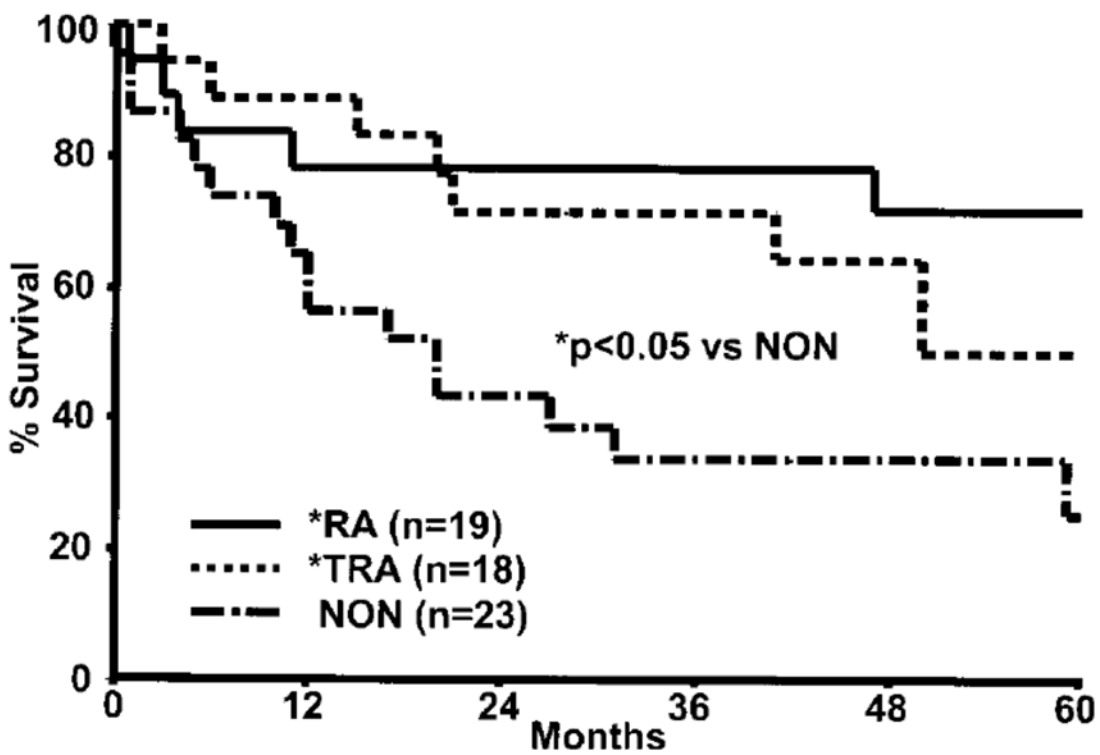
**Εικόνα 48:** Άνω: Σχέδιο ολικής δωδεκαδακτυλεκτομής με διατήρηση του παγκρέατος (pancreas preserving total duodenectomy-PPTD) και το παρασκεύασα μιας τέτοιας επέμβασης. Τροποποιημένο από <sup>175</sup>. Κάτω: τα στάδια της επέμβασης η εκτομή του 12/λου, η προετοιμασία της αναστόμωσης ΧΠ και ΠΠ σε ένα στόμιο σε έλικα νήστιδος (χολοπαγκρεατική Roux-n-Y) και αποκατάσταση με ΓΕΑ (εδώ δεν φαίνεται) από δική μας περίπτωση.



**Εικόνα 49:** Υφολική περιφερική παγκρεατεκτομή σε ασθενή με σποραδικό γαστρίνωμα στον ισθμό του παγκρέατος.

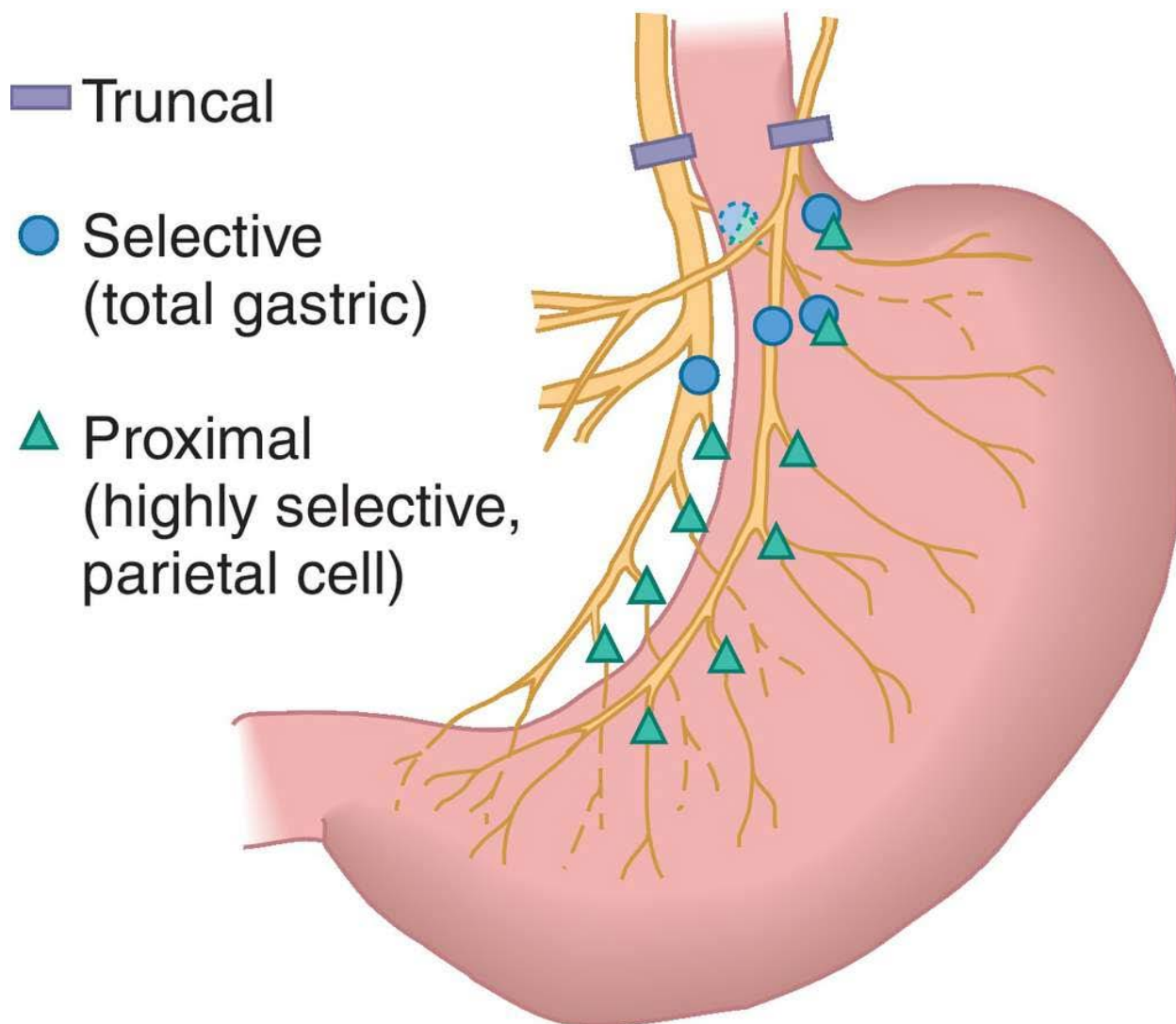


**Εικόνα 50:** Η επιβίωση ασθενών (DSS) με σποραδικό ΣΖΕ ανάλογα με την θεραπεία (χειρουργική vs. συντηρητική). Θάνατοι λόγω άλλων αιτιών εκτός του ΣΖΕ έχουν εξαιρεθεί της ανάλυσης. Από <sup>305</sup>.



Εικόνα 51: Α. Η επιβίωση (actuarial) ασθενών με MNH από pNETs μετά ηπατεκτομή/RFA και ηπατεκτομή/RFA (RA), και TACE +/-ηπατεκτομή/RFA (TRA) συγκριτικά με τις μη επιθετικές (NON)

Θεραπείες. Η επιβίωση βελτιώθηκε σημαντικά ( $P < 0,05$ ) στις ομάδες RA και TRA. Β. Η επιβίωση (actuarial) ασθενών ανάλογα με την έκταση της ηπατικής νόσου. Η επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη ( $P < 0,001$ ) εάν είχε εμπλακεί λιγότερο από το 50% του ήπατος. Από <sup>357</sup>.



**Εικόνα 52:** Οι τρεις τύποι βαγοτομών: Η στελεχειαία (Truncal), η εκλεκτική (Selective) και η υπερεκλεκτική βαγοτομή (Highly selective).

#### Διαφωνίες στην χειρουργική Θεραπεία

Παρά τη γενική σύσταση ότι οι ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση του γαστρινώματος το γρηγορότερο μετά την διάγνωση για την αποφυγή μεταστάσεων, εάν είναι δυνατόν, υπάρχουν αρκετές συγκεκριμένες περιοχές στη χειρουργική διαχείριση της νόσου που είναι και σήμερα αμφιλεγόμενες. Εκτός από το ζήτημα των πρωτοπαθών λεμφαδενικών γαστρινωμάτων που έχουμε ήδη αναφέρει σε προηγούμενη παράγραφο, άλλοι τομείς περιλαμβάνουν το ρόλο της επέμβασης Whipple, τον ρόλο της λαπαροσκοπική χειρουργικής σε ασθενείς με σποραδικά γαστρινώματα, τον ρόλο των εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων σε

ασθενείς με προχωρημένη νόσο ή νόσο που ενδεχομένως περιλαμβάνει τα μεσεντέρια αγγεία και φυσικά την έκταση και τον χρόνο των απεικονιστικών εξετάσεων σε ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμους όγκους στις κλασσικές απεικονιστικές εξετάσεις ειδικά μετά από χειρουργικές επεμβάσεις.

### Ο ρόλος της Whipple στην θεραπεία του γαστρινώματος

Επί του παρόντος, στις διάφορες κατευθυντήριες γραμμές η προτιμώμενη προσέγγιση, αν είναι δυνατόν, είναι η εκκυρήνιση (EN), ή η τοπική εκτομή για βλάβες στην κεφαλή του παγκρέατος, ή η περιφερική παγκρεατεκτομή όταν είναι απαραίτητο για τις περιφερικές αλλοιώσεις του παγκρέατος.<sup>40, 52, 298, 299</sup> Η επέμβαση Whipple συνήθως γίνεται για μεγάλες βλάβες της κεφαλής του παγκρέατος ή για βλάβες του δωδεκαδακτύλου που δεν αφαιρούνται επαρκώς με την εκκυρήνιση<sup>33, 37, 40, 52, 298, 299</sup>. Ένα από τα κύρια προβλήματα που έχουμε στην χειρουργική προσέγγιση μας, είναι για να μπορέσουμε να καταστήσουμε τους ασθενείς μας ελεύθερους νόσου, είναι οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες που ανευρίσκονται στο 30-70% των περιπτώσεων. Συνεπώς η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού πρέπει να είναι η αρμόζουσα, πράγμα που όμως επιτυγχάνεται σχεδόν μόνο με επεμβάσεις όπως η Whipple ή ανάλογες της (πχ PPTD), ως εκ τούτου, συχνά ο λεμφαδενικός καθαρισμός αστοχεί χωρίς τις πιο εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως μια Whipple. Οι μελέτες υποστηρίζουν μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο μετά από Whipple<sup>33, 304</sup>.

Οι περισσότεροι ειδικοί δεν συνιστούσαν και ίσως ακόμα δεν συστήνουν την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple, PD) για τη χειρουργική θεραπεία του γαστρινώματος<sup>333, 364</sup>. Όμως αρκετές μικρές σειρές αναφέρουν την αποτελεσματικότητα της επέμβασης σε ασθενείς με ΣΖΕ με ή χωρίς MEN1 (Πίνακας 6). Έτσι, λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας της επέμβασης στην χειρουργική εξαίρεση του τριγώνου του γαστρινώματος, η επέμβαση Whipple και οι παραλλαγές της καθαρά ενδείκνυνται σε επιλεγμένους ασθενείς με γαστρίνωμα με ή χωρίς MEN1<sup>138, 175, 333, 364-366</sup> όπως σε ασθενείς με<sup>138, 175, 333, 364-366</sup>:

1. μεγάλο παγκρεατικό ή δωδεκαδακτυλικό όγκο ή πολλαπλοί όγκοι με αδυναμία ασφαλούς εξαίρεσης (Εικ. 46)
2. πολλαπλούς περιοχικούς λεμφαδένες (Εικ. 46)
3. αν ο ασθενής δεν θεραπευθεί με εκκυρήνιση όπως διαπιστούται με το IOS test.

Αυτή τη στιγμή όμως, η γενικευμένη ή έστω συχνότερη ένδειξη για Whipple δεν μπορεί να συστηθεί από μη εξειδικευμένα κέντρα μέχρις ότου διευκρινισθούν με πρόσθετες μελέτες κρίσιμα ζητήματα<sup>175, 333, 364, 365</sup>. Μερικά κρίσιμα τέτοια ζητήματα είναι:

1. δεν υπάρχει ακόμα σαφής απόδειξη ότι η επέμβαση Whipple παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΣΖΕ με ή χωρίς MEN1. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί αδύνατο γιατί σήμερα η 10-ετής επιβίωση για ασθενείς με ΣΖΕ με σποραδικό γαστρίνωμα και με MEN1 είναι 95 και 86%, αντίστοιχα<sup>37</sup>, και 86% στα 15 έτη με λιγότερο επεμβατικές επεμβάσεις (εκκυρήνιση)<sup>37</sup>
2. σε ασθενείς με ΣΖΕ και MEN1 και άλλοι εξωπαγκρεατικοί παράγοντες καθορίζουν πολλές φορές την επιβίωση όπως NET του θύμου, γαστρικά καρκινοειδή ή άλλοι όγκοι<sup>333</sup>.
3. η Whipple μπορεί λόγω της φύσης της επέμβασης (χολοπεπτική αναστόμωση και συνεπώς εύκολες ανιούσες χολαγγειίτιδες) να επιπλέξει άλλες μελλοντικές θεραπείες της ΜΝΗ όπως η ηπατεκτομή, το RFA, ο TACE, κλπ. με την ανάπτυξη αποστημάτων<sup>33</sup> και συνεπώς σε ασθενείς ειδικά με ΣΖΕ/MEN1 που αναμένουμε υπότροπη μετά από την χειρουργική



επέμβαση αυτό είναι κάτι που πρέπει να έχουμε υπόψη μας όταν σχεδιάζουμε την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα και οι απόψεις για την περιφερική παγκρεατεκτομή με εκκυρήνιση των όγκων της κεφαλής και του 12/λου (επέμβαση NW Thompson)<sup>77, 367-369</sup>.

Αντίθετα από τα σποραδικά γαστρινώματα, το απώτερο (βιοχημικό και απεικονιστικό) ποσοστό θεραπείας στους ασθενείς με MEN1 που υποβάλλονται στη χειρουργική επέμβαση είναι χαμηλό, κυρίως λόγω της πολυεστιακότητας του γαστρινώματος (εικόνες 49, 56, 14)<sup>33, 37, 81, 336</sup>. Όμως μόνο το 3% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπευτική επέμβαση των πρωτοπαθών γαστρινωμάτων σε ΣΖΕ/MEN1 αναπτύσσουν ηπατικές μεταστάσεις, συγκριτικά με το 23% των ασθενών που θεραπεύονται συντηρητικά<sup>81, 305</sup>. Έτσι, η πρόληψη της ανάπτυξης ηπατικών μεταστάσεων είναι πολύ σημαντικό θέμα στην θεραπεία των ασθενών αυτών, επειδή η ΜΝΗ από γαστρίνωμα, είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας και η κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς<sup>72</sup>. Η 10-ετής επιβίωση μετά από την χειρουργική εξαίρεση γαστρινώματος είναι 95% σε απουσία μεταστάσεων, περιορίζεται δε στο 60% επί παρουσίας < 5 μεταστάσεων ήπατος, και σε 15% στους ασθενείς με πιο προχωρημένη ΜΝΗ<sup>75</sup>. Δεδομένου ότι τα γαστρινώματα > 2,5 cm σε μέγεθος συνδέονται με υψηλότερη συχνότητα ΜΝΗ, η τρέχουσα άποψη είναι ότι πρέπει να εξαιρούνται όλοι οι κυρίαρχοι όγκοι > 2-2,5 cm σε ασθενείς με MEN1 για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος<sup>81, 370, 371</sup>. Το όριο των 2 cm φαίνεται ότι είναι σήμερα το πιο αποδεκτό<sup>320</sup> και ίσως στο προσεχές σύντομο μέλλον αυτό να είναι μικρότερο κυρίως σε συνάρτηση νέων βιολογικών δεικτών<sup>372</sup>.

Συμπερασματικά, ασθενείς με γαστρίνωμα και MEN1 σπάνια, αν ποτέ, θεραπεύονται από το ΣΖΕ με τις τρέχουσες συντηρητικές χειρουργικές μεθόδους (non-Whipple). Η κακοήθης δυνατότητα ενός γαστρινώματος καθορίζεται καλύτερα, προς το παρόν, από το μεγάλο του μέγεθος (> 2 cm) εάν και όπως έχουμε πει υπάρχει μια, αδιευκρίνιστη ακόμα κατηγορία ασθενών, με επιθετική νόσο σε ασθενείς με MEN1 και dp-NETs<sup>158</sup>. Εάν αυτό συμβαίνει, η επέμβαση Whipple και η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι η μέθοδος εκλογής. Ίαση επιτυγχάνεται σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (50%) με σποραδικό γαστρίνωμα. Η δωδεκαδακτυλοτομή έχει βελτιώσει το ποσοστό ανίχνευσης των όγκων και το ποσοστό θεραπείας. Η Whipple οδηγεί σε υψηλότερη πιθανότητα θεραπείας και στο σποραδικό γαστρίνωμα και στο γαστρίνωμα με ΣΖΕ/MEN1, καθώς αφαιρεί ολόκληρο το τρίγωνο του γαστρινώματος. Εντούτοις, η άριστη μακρά επιβίωση αυτών των ασθενών με μικρότερες επεμβάσεις και η σημαντική απώτερη νοσηρότητα της Whipple καθιστούν τον τρέχοντα ρόλο της στη θεραπεία των ασθενών αυτών αρκετά επιλεκτικό, μέχρις ότου διευκρινίσουν αυτά τα ζητήματα.

Όμως η πιο επιθετική γενική χρήση των μεγάλων επεμβάσεων, λόγω πιθανών μακροπρόθεσμων επιπλοκών, σε συνδυασμό με τη άριστη πρόγνωση των ασθενών που δεν ιώνται, αλλά έχουν μικρή υπολειμματική νόσο, δεν συνιστάται επί του παρόντος ως γενικό μέτρο αλλά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις<sup>40, 52, 298, 299</sup>.

<b>Πίνακας 6: Αποτελεσματικότητα της Whipple σε ασθενείς με ΣΖΕ με ή χωρίς σύνδρομο MEN1</b>		
<b>Ομάδα</b>	<b>Αρ ασθενών</b>	<b>Ίαση (%)</b>
ΣΖΕ σε MEN1 χωρίς παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή <sup>33</sup>	242	31 (25)
Whipple <sup>33</sup>	82	56 (68)
Εκκυρήνιση για σποραδικό γαστρίνωμα <sup>37</sup>	123	49 (40)
Εκκυρήνιση για ΣΖΕ/MEN1 <sup>370</sup>	81	0 (0)



Δωδεκαδακτυλοτομή με βιοψία λεμφαδένων <sup>32,33</sup>	94	47 (50)
---	----	---------

### Λαπαροσκοπική χειρουργική

Η λαπαροσκοπική χειρουργική χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με pNETs, ειδικά εκείνους με ινσουλινώματα, NF-pNETs, και pNETs/MEN1<sup>373-377</sup>. Όμως σε αντίθεση με αυτά τα άλλα pNETs, μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών με γαστρινώματα έχουν αντιμετωπιστεί με λαπαροσκοπική χειρουργική<sup>44, 373, 376, 378-380</sup>. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στην ανάγκη για εκτεταμένο χειρισμό Kocher, και δωδεκαδακτυλοτομή (Εικ. 45-48), εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό ως ρουτίνα και διερεύνηση του τριγώνου του γαστρινώματος, του ήπατος, καθώς και των εξωηπατικών χοληφόρων που απαιτείται σε ασθενείς με ΣΖΕ<sup>44,222</sup>.

### Επεμβάσεις για τοπικά προχωρημένη και μεταστατική νόσο

Παρόμοια με άλλα προχωρημένα NETs, ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένη μεταστατική νόσο ή ακόμη και με εκτεταμένη διηθητική τοπική νόσο δεν έχει καλά καθορισθεί, μια και παρόλο που υπάρχουν δεκάδες μελέτες, αυτές δεν είναι τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες (και ούτε είναι εύκολο να γίνουν τέτοιες) και έτσι δεν έχουν καλο επίπεδο αποδείξεων (evidence). Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν ηπατικές μεταστάσεις από γαστρινώματα έχουν μεταστάσεις και στους δύο ηπατικούς λοβούς, με μόνο 5-15% να έχουν εντοπισμένες ηπατικές μεταστάσεις<sup>72, 75, 197</sup>. Εάν οι μελέτες απεικόνισης υποστηρίζουν την εξαιρεσιμότητα των μεταστάσεων ανεξαρτήτως τύπου κατανομής στο παρέγχυμα, όπως επίσης και αν η απεικονιστέα νόσος στις προεγχειρητικές εξετάσεις είναι ολικά ή μερικά (> 70%) εξαιρεσιμη τότε η χειρουργική εκτομή και κυρίως η κυτταρομειωτική χειρουργική ενδείκνυται γενικώς<sup>40, 80, 381, 382</sup>.

Ασθενείς με γαστρινώματα, καθώς και άλλα κακοήθη pNETs δεν έχουν συχνά παρούσα τοπική διηθητική ικανότητα ή διήθηση αγγείων, συνεπώς σπάνια αποκλείονται από την χειρουργική επέμβαση λόγω αυτών των αιτιών<sup>334</sup>. Μερικές πρόσφατες μελέτες έχουν αμφισβητήσει αυτή τη σκέψη<sup>334, 383, 384</sup> και μια σχετικά πρόσφατη<sup>334</sup> υποστηρίζει ότι το 17% όλων των γαστρινωμάτων εμπίπτουν στην κατηγορία αυτή, έχουν δηλαδή αγγειακή συμμετοχή στον σπληνοπυλαίου άξονα κυρίως, και λιγότερο στις αρτηρίες (Εικ. 53). Από την μελέτη αυτή φαίνεται ότι σε 42 ασθενείς με αγγειακή συμμετοχή (ανάδειξη με προεγχειρητικές απεικονίσεις), μόνο σε 9 ασθενείς χρειάστηκε αγγειακή ανακατασκευή. Το 30% είχε μακρά επιβίωση χωρίς νόσο μετά την εκτομή, και οι ασθενείς είχαν 10-ετή επιβίωση 60%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική εκτομή των pNETs με αγγειακή διήθηση ενδείκνυται και γενικά είναι επιτυχής χωρίς να απαιτείται συνήθως αγγειακή ανακατασκευή και, συνεπώς, δεν θα πρέπει να αποτελεί αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση.

### Παρακολούθηση

Γενικά, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ παρακολουθούνται με συμβατικές μελέτες απεικόνισης συνιστάται δε να έχουν επίσης SRI, κατά προτίμηση με το <sup>68</sup>Gallium-enhanced PET/CT, ειδικά αν εξετάζεται η χειρουργική επέμβαση ως θεραπευτική επιλογή<sup>44, 80, 198, 204</sup>, και επί του παρόντος, ο καλύτερος χρόνος απεικόνισης με οποιαδήποτε μελέτη μετα χειρουργική επέμβαση δεν είναι καθιερωμένος ή αν θα είναι πιο ευαίσθητες από τις άλλες λειτουργικές μελέτες (δηλ. γαστρίνη στον ορό, δοκιμασία σεκρετίνης) για τον εντοπισμό της υποτροπής σε ασθενείς με ΣΖΕ<sup>6</sup>, πρακτικά όμως οι ασθενείς ελέγχονται συνήθως κάθε 6 μήνες για λίγα χρόνια και μετά ανά έτος.

### Επανεπέμβαση για υποτροπή.

Αν και η χειρουργική επέμβαση μειώνει την επίπτωση της ΜΝΗ (μεταστατικής νόσου του ήπατος) και βελτιώνει την επιβίωση, η μακροπρόθεσμη βιοχημική ίαση επιτυγχάνεται σε λιγότερο από το 30% των ασθενών<sup>4</sup>. Περίπου, το 0-60% των ασθενών με ΣΖΕ είναι ελεύθερο νόσου μετά από μια αρχική χειρουργική εξαίρεση στην διάρκεια του χρόνου, αλλά ο όγκος μπορεί να επιμένει ή να υποτροπιάσει.

Συνεπώς, ο ρόλος της επανεπέμβασης σε ασθενείς με ΣΖΕ ίσως είναι σημαντικός επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με σποραδικά ΣΖΕ που υποβάλλονται σε εκτομή του γαστρινώματος, θα έχουν επίμονη ή υποτροπιάζουσα νόσο. Η θεραπεία αυτών των ασθενών με υποτροπιάζουσα νόσο ή/και επίμονο ΣΖΕ, οι ενδείξεις για επανεγχείριση, ο τύπος και τα οφέλη της επανεγχείρισης είναι σε μεγάλο βαθμό απροσδιόριστα και αμφιλεγόμενα<sup>385-389</sup>.

Είναι αμφιλεγόμενα κυρίως, διότι οι PPIs μπορούν να ελέγξουν τα συμπτώματα<sup>40</sup>, μια και παρόλο που το 60-90% των γαστρινωμάτων θεωρούνται κακοήθη<sup>40</sup>, μπορεί να έχουν ήπια πορεία<sup>37, 75</sup>. Μερικοί υποστηρίζουν ότι οι κίνδυνοι και οι επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης υπερτερούν από τα οφέλη<sup>249</sup>. Επιπλέον, εάν μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση ο ασθενής αναπτύξει υποτροπή, μια επανεγχείριση έχει ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο, και είναι το πιθανότερο είναι να αποτύχει.

Ωστόσο, φαίνεται ότι εξαιρετική μακροχρόνια επιβίωση και βιοχημική ίαση μπορεί να επιτευχθεί σε επιλεγμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε επανεγχείριση<sup>82, 386, 387, 389</sup>, μια και υπάρχουν λόγοι για τους οποίους η επανεπέμβαση για γαστρίνωμα θα μπορούσε να είναι ευεργετική.

1. Με τη γενική αποδοχή της αρχικής χειρουργικής επέμβασης για πιθανή ίαση, ολοένα και περισσότεροι ασθενείς θα αναπτύσσουν υποτροπή του γαστρινώματος. Μελέτες δείχνουν ότι μόνο ένα υποσύνολο των ασθενών μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση ιάται, επομένως θα υπάρχουν περισσότεροι ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο<sup>37, 40, 224, 303</sup>.
2. Μερικά (περίπου 25%) γαστρινώματα είναι πιο επιθετικά και επί του παρόντος δεν είναι δυνατόν να διακρίνουμε τους όγκους που θα έχουν μια πιο ήπια ή επιθετική πορεία<sup>37</sup>. Το αυξημένο μέγεθος του γαστρινώματος προβλέπει επιθετική συμπεριφορά, υποδεικνύοντας ότι η πρόωρη εκτομή ίσως μπορεί να αποτρέψει την μεταστατική ανάπτυξη<sup>37</sup>.
3. Η βελτίωση των μεθόδων απεικόνισης αυξάνει την ικανότητάς μας για την ανίχνευση υποτροπών<sup>173, 222</sup>.
4. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών έχει ανεπαρκή αρχική διεγχειρητική διερεύνηση, επειδή δεν έγινε δωδεκαδακτυλοτομή, αυτοί ως εκ τούτου, θα επωφεληθούν από την επανεπέμβαση και έχουν πιθανότητες ίασης αν πραγματοποιηθεί δωδεκαδακτυλοτομή<sup>40, 70, 303</sup>.
5. Τέλος, περιορισμένα δεδομένα από μερικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ορισμένοι ασθενείς με την επανεγχείριση μπορεί να ιαθούν<sup>385-389</sup>.

Η ανατομική θέση του γαστρινώματος σε απεικονίσεις σε ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως χειρουργηθεί, δείχνει ότι το 11% είχε όγκους ήπατος και σχεδόν όλοι είχαν δωδεκαδακτυλικό γαστρινώματα με τη μεγαλύτερη πυκνότητα των όγκων στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο<sup>303</sup>. Οι όγκοι στο πάγκρεας σε αυτούς που επαναχειρουργήθηκαν είναι ομοιόμορφα κατανομημένοι σε όλο το πάγκρεας<sup>303</sup>. Στην επανεγχείριση για επίμονο ή υποτροπιάζων γαστρίνωμα, η κατανομή των όγκων ήταν πολύ παρόμοια (Εικ. 54)<sup>303</sup>.

Η 20-ετής επιβίωση ειδική της νόσου (disease-related survival) μετά την αρχική επέμβαση για ασθενείς είτε χωρίς όγκο στις απεικονίσεις ή εντοπισμένο όγκο σε αυτές, ήταν 90% και 76%,

αντίστοιχα, με την απώτερη επιβίωση ελεύθερη νόσου (DF survival) αυτών των ασθενών να είναι 48% και 35%, αντίστοιχα<sup>303</sup>.

Η μελέτη των Norton et al<sup>390</sup> για του ασθενείς με επίμονο ή υποτροπιάζων γαστρίνωμα μετά επανεπέμβαση έδειξε ότι η 20-ετής συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια στο 70%, αλλά η απώτερη επιβίωση ελεύθερη νόσου (DF survival) είναι μικρότερη στο 25% (Εικ. 55). Οι ασθενείς της μελέτης αυτής<sup>390</sup>, παρακολουθούνταν με κλασσικές απεικονιστικές εξετάσεις (AT, MRI, US) και πιο πρόσφατα με SRI (Octreoscan) και λειτουργικές μελέτες για ΣΖΕ (Εικ. 56). Το 23% (52 ασθενείς) μετά από 11 χρόνια μέση διάρκεια παρακολούθησης, χρειάστηκε να χειρουργηθούν ξανά λόγω ανίχνευσης υποτροπής με θετική για υποτροπή, απεικόνιση. Η επανεπέμβαση έγινε σε διάστημα 6 ετών κατά μέσο όρο μετά την αρχική επέμβαση, και τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και ο τύπος των επεμβάσεων φαίνονται στις εικόνες 57 και 58. Ο μέσος όρος των επανεπεμβάσεων ήταν 1 (1-5) και τα πρώιμα μετεγχειρητικά αποτελέσματα ήταν ότι το 35% ήταν ελεύθεροι νόσου μετά από ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 8 έτη, το 25% έμειναν ελεύθεροι νόσου, 17% πέθαναν και το 13% πέθαναν από την νόσος τους. Η συνολική επιβίωση (overall survival) μετά την πρώτη επέμβαση ήταν 84% στα 20 έτη και 68% στα 30 έτη. Η ύπαρξη συνδρόμου MEN1 δεν επηρέασε την επιβίωση αλλά το διάστημα ελεύθερο νόσου (DF interval) και η ύπαρξη ή ανάπτυξη μεταστάσεων επηρέασε την συνολική επιβίωση (Εικ. 55). Συνοπτικά τα αποτελέσματα στην μελέτη αυτή, την μεγαλύτερη της βιβλιογραφίας με την πιο ετερογενή ομάδα ασθενών (n=223), από οποιαδήποτε άλλη μελέτη, έδειξαν ότι το 35% ήταν ελεύθεροι νόσου (DF) αμέσως μετεγχειρητικά και το 25% παρέμεινε DF για 8 χρόνια. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το ποσοστό των ασθενών που είναι ελεύθερο νόσου (DF) μετά την επανεπέμβαση για την υποτροπή του γαστρινώματος είναι μικρότερο από ό,τι μετά την αρχική επέμβαση, καθώς το 40% έως 60% των ασθενών ήταν DF μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση<sup>37, 70, 303</sup>. Ένας παράγοντας που συνέβαλε σε αυτή την χαμηλότερη επιβίωση είναι ότι η περίπου 3-φορές υψηλότερη ένταση ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις κατά τη στιγμή της χειρουργικής επανεπέμβασης και μια συμπληρωματική εξήγηση είναι το γεγονός ότι η μελέτη συμπεριέλαβε και 12 ασθενείς με υποτροπή (23%) με ΣΖΕ/MEN1.

Μια άλλη διαπίστωση αυτής της μελέτης<sup>390</sup>, είναι ότι βρέθηκαν γαστρινώματα σε όλο το πάγκρεας, το δωδεκαδάκτυλο και το ήπαρ. Δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα που δεν είχαν βρεθεί κατά τη διάρκεια της αρχικής επέμβασης, ανευρίσκονται πιο συχνά στις επανεγχειρήσεις (17% vs. 37%), επειδή η δωδεκαδακτυλοτομή έγινε ως ρουτίνα στην επανεγχείρηση, και αυτοί οι όγκοι συχνά δεν ανευρίσκονται χωρίς την δωδεκαδακτυλοτομή<sup>31, 173, 269, 303</sup>.

Επιπλέον, το μέγεθος του όγκου που διαπιστώθηκε ήταν σημαντικά μικρότερο στην επανεγχείρηση, ενώ μόνο το 8% των γαστρινωμάτων ήταν > 3 cm κατά τη διάρκεια της επανεγχείρησης και το 29% ήταν κατά τη διάρκεια της αρχικής επέμβασης. Η διαπίστωση αυτή υποδηλώνει ότι μπορεί να εντοπιστούν μικρότεροι όγκοι κατά τη διάρκεια της επανεγχείρησης παρόλη την δυσκολία της επέμβασης (μια εγχείρηση με περισσότερο ουλώδη ιστό και κουραστικές παρασκευές). Παρά το μικρότερο μέγεθος γαστρινωμάτων, κατά τη διάρκεια της επανεπέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης των ηπατικών μεταστάσεων, οι οποίες έχουν αποδειχθεί είναι ο πιο αρνητικός καθοριστικός παράγοντας της επιβίωσης<sup>75</sup>.

Το σημαντικότερο είναι ότι 3 ασθενείς είχαν όγκους που δεν ήταν γαστρινώματα, ο ένας ασθενής είχε ένα ίνωμα του πάγκρεας και 2 ασθενείς είχαν καρκίνο του παγκρέατος. Οι 2 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος πέθαναν από την νόσο τους. Δεν έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένη

επίπτωση του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος σε ασθενείς με ΣΖΕ εκτός από μια περίπτωση<sup>391</sup>, σε ασθενή με ΣΖΕ/MEN1. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση είναι ενδιαφέρουσα επειδή το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αναφέρεται να έχει υποδοχείς CCKB (γαστρίνης) και η γαστρίνη πιθανόν να έχει ρόλο αυξητικού παράγοντα για την ανάπτυξη των αδενοκαρκινωμάτων του παγκρέατος<sup>392</sup>. Επιπλέον, οι μεικτοί εξωκρινικοί-ενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος αναφέρεται ότι περιέχουν γαστρίνη<sup>393</sup> και σε μια περίπτωση<sup>394</sup>, ο ασθενής ανέπτυξε ΣΖΕ. Τώρα που οι ασθενείς με το ΣΖΕ ζουν περισσότερο με τον έλεγχο της υπερέκκριση του γαστρικού οξέος και του και του γαστρινώματος, η δια βίου υπεργαστριναιμία που συνεχίζουν να έχουν, ίσως οδηγήσει σε αυξημένη εμφάνιση αδενοκαρκινωμάτων του παγκρέατος και πρέπει να μελετηθεί στο μέλλον.

Το ποσοστό επιπλοκών στην μελέτη αυτή<sup>390</sup>, ήταν μεταξύ 35-40%, με 1 ασθενή να πεθαίνει από χειρουργικές επιπλοκές στη ομάδα της επανεγχείρησης, ενώ κανένας θάνατος δεν καταγράφηκε μετά την αρχική επέμβαση αλλά, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των 2 ομάδων.

Στην μελέτη αυτή<sup>390</sup>, η συνολική επιβίωση μετά την επανεπέμβαση ήταν 60% στα 30 έτη και δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ σποραδικού ΣΖΕ και ΣΖΕ/MEN1, αλλά υπήρξε σημαντική μείωση της επιβίωσης εάν ο ασθενής είχε απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή ο ασθενής δεν είχε διάστημα ελεύθερο νόσου (DF) μετά την επανεπέμβαση (Εικ. 55). Έτσι, η μελέτη καταλήγει με το συμπέρασμα, ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζοντα γαστρινώματα πρέπει να επαναχειρουργούνται, επειδή η εκτομή του όγκου θα θεραπεύσει σημαντικό ποσοστό των ασθενών (25%) και θα δώσει μια εξαιρετική μακροπρόθεσμη επιβίωση στο 60%<sup>390</sup>. Η μελέτη υποδεικνύει ότι όλοι οι ασθενείς με ΣΖΕ θα πρέπει να έχουν συστηματική παρακολούθηση και απεικονίσεις και σε ανίχνευση υποτροπής θα πρέπει να υποβάλλονται σε επανεπέμβαση<sup>390</sup>.

Τα πράγματα είναι διαφορετικά για τους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 και επίμονο ή υποτροπιάζων γαστρινώμα μετά από την αρχική επέμβαση και την επανεπέμβαση. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν ιάται<sup>37, 222, 242, 370</sup>. Οι ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 είναι πολύ λιγότερο πιθανό να ιαθούν μετά χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του γαστρινώματος, λόγω πολυεστιακής νόσου<sup>337, 387, 389</sup>. Αυτοί οι ασθενείς είναι ελεύθεροι νόσου μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση κατά 19% μετεγχειρητικά και 0% στα 5 χρόνια, χωρίς επιθετικές επεμβάσεις όπως η Whipple ή η ολική παγκρεατεκτομή<sup>37, 78, 288, 370</sup>. Ωστόσο, μια σειρά από μελέτες αναφέρουν ότι η επιβίωση ελεύθερη νόσου είναι υψηλότερη εάν μείζονες επεμβάσεις διενεργούνται την πρώτη φορά όπως Whipple, ολική παγκρεατεκτομή/σπληνεκτομή/δωδεκαδακτυλεκτομή<sup>33, 138, 222, 337</sup>.

Ωστόσο, έχουμε ήδη εξηγήσει ότι τέτοιες επιθετικές προσεγγίσεις για τους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 βρίσκουν πολλούς αντίθετους και δεν έχουν συμπεριληφθεί ακόμα στις κατευθυντήριες οδηγίες της ENETS και της NANETS<sup>40, 78, 80, 222, 288, 299, 370</sup>.

Οι λόγοι είναι διάφοροι και κυρίως είναι:

1. Το πραγματικό ποσοστό ίασης της Whipple σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 δεν έχει τεκμηριωθεί κατηγορηματικά.
2. Οι χρόνοι παρακολούθησης στις μελέτες αυτές είναι συχνά μικροί.
3. Οι μακροπρόθεσμες παρενέργειες της Whipple και της ολικής παγκρεατεκτομής πρέπει να αξιολογηθούν κριτικά μια και ο ΣΔ και η παγκρεατική ανεπάρκεια, είναι σοβαρά προβλήματα για τους περισσότερους ασθενείς. Επιπλέον οι MEN1 ασθενείς έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη από το σύνδρομο<sup>395</sup>.

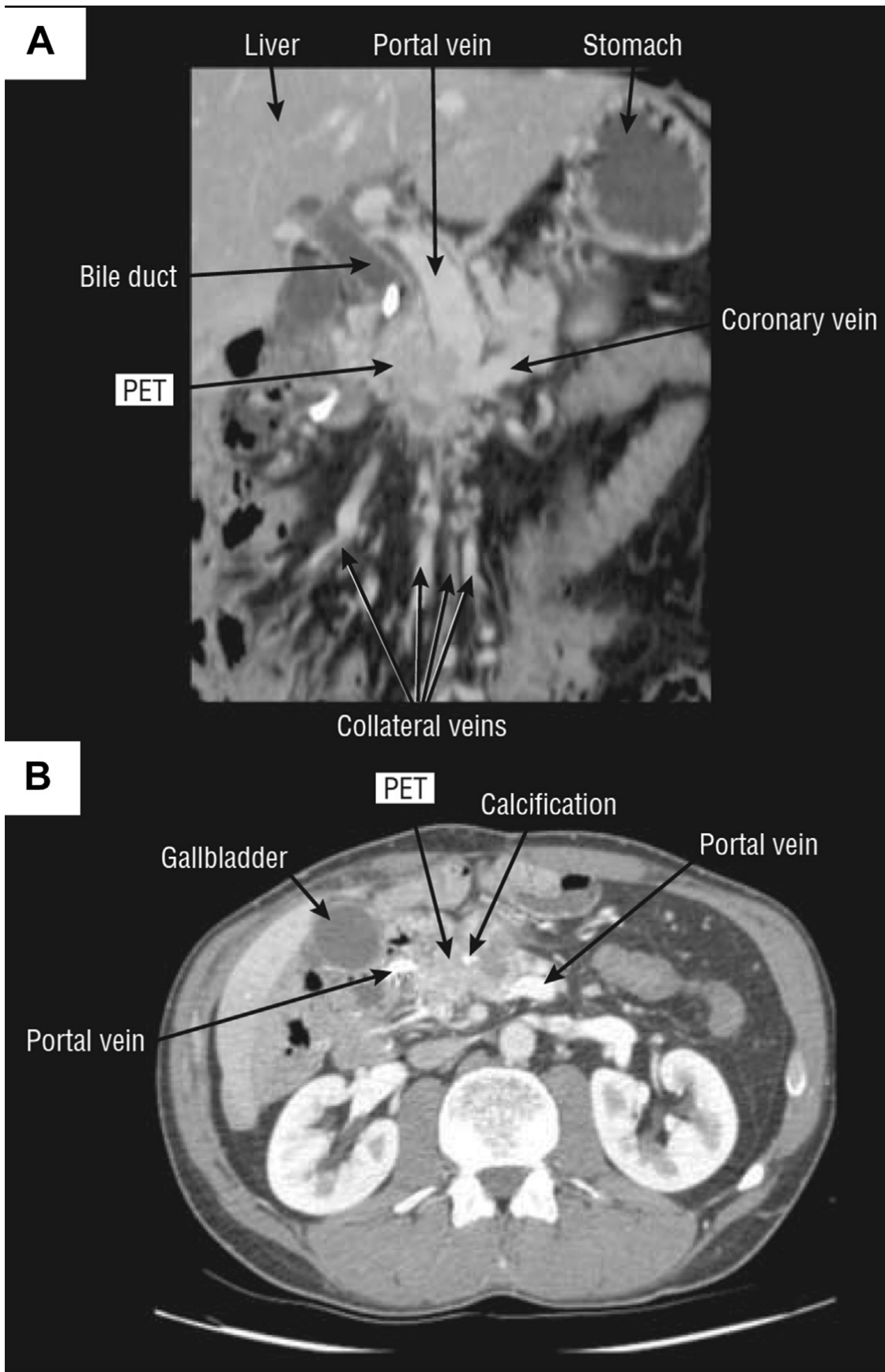
4. Θα πρέπει τελικά να διαπιστωθεί ότι μια επιθετική επέμβαση όπως η Whipple σε σύγκριση με μικρότερες επεμβάσεις εκτομής του όγκου παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με σποραδικό ΣΖΕ. Αυτό είναι πολύ δύσκολο να εξακριβωθεί, επειδή η 30-ετής επιβίωση των ασθενών αυτών είναι 70% με επανεπέμβαση εάν υποτροπιάσουν<sup>390</sup>. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 ασθενείς με όγκους  $\geq 2$  cm που αφηρέθησαν αλλά δεν ιάθηκαν από την νόσο ΣΖΕ/MEN1, το ποσοστό επιβίωσης των 20 ετών ήταν 100%<sup>370</sup>.
5. Τέλος, είναι όλο και πιο εμφανές ότι ο πιο θανατηφόρος όγκος στους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 δεν είναι το γαστρίνωμα, αλλά μάλλον τα t-NETs (θύμου)<sup>222, 396</sup>.

Η επανεγχείρηση μπορεί να είναι επωφελής σε όσους ασθενείς με ΣΖΕ υποτροπιάσουν και το γαστρίνωμα μπορεί να ανιχνευθεί και εντοπισθεί. Σε μία άλλη μικρότερη μελέτη, 17 ασθενείς με αποδεδειγμένη απεικονιστικά υποτροπή, υπεβλήθησαν σε 18 επανεπεμβάσεις<sup>389</sup>. Πέντε ασθενείς ήταν ελεύθεροι νόσου μετά την επανεπέμβαση, με διάμεση παρακολούθηση 28 μηνών, ενώ δεν υπήρχαν θάνατοι στη ομάδα αυτή, ενώ δύο ασθενείς στην ομάδα με επίμονη νόσο μετά την επέμβαση πέθαναν στην διάρκεια μιας διάμεσης παρακολούθησης 34 μηνών<sup>387</sup>.

Η ανατομική περιοχή της υποτροπής είναι συνήθως η ίδια με την πρώτη επέμβαση, και σε όσους δεν ανευρέθει κάποια εστία γαστρινώματος και έγινε μόνο λεμφαδενικός καθαρισμός, η περιοχή υποτροπής είναι το δωδεκαδάκτυλο. Αντίθετα, για εκείνους που είχαν ένα πρωτοπαθές δωδεκαδακτυλικό ή παγκρεατικό γαστρίνωμα στην πρώτη επέμβαση, η υποτροπή συνήθως αναγνωρίζεται στους περιοχικούς λεμφαδένες. Λόγω της αύξησης του δυνητικού κινδύνου που συνδέεται με την επανεπέμβαση, η εξέταση της επανεπέμβασης θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά και να εκτελείται μόνο από έμπειρο χειρουργό.

Επί του παρόντος, δεν αποδεικνύεται ότι η επανεγχείρηση πραγματικά αυξάνει την επιβίωση, μέσα από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά η απώτερη επιβίωση με την τρέχουσα προσέγγιση της επανεπέμβασης είναι εξαιρετική. Συνεπώς πρέπει όλοι να εξετάζουμε το ενδεχόμενο επανεπέμβασης σε ασθενείς με επίμονο ή υποτροπιάζων γαστρίνωμα μετά μια πρώτη επέμβαση, εάν όλοι οι αναγνωρίσιμοι όγκοι μπορούν να αφαιρεθούν πλήρως. Αυτό πρέπει να γίνεται με αποδεκτή νοσηρότητα και θνησιμότητα μια και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν εξαιρετική επιβίωση. Σε ασθενείς με ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων ή την επανεμφάνιση ηπατικών μεταστάσεων (στάδιο 4) η νόσος επιδεινείται, αλλά κάποιοι εξακολουθούν να ζουν για μεγάλες περιόδους υπονοώντας ότι αυτό δεν αποτελεί αντένδειξη αυτής της στρατηγικής.

Συνοπτικά, η χειρουργική επανεπέμβαση συνιστάται σε ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ αντίθετα, σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1, περιορίζεται για επιλεγμένες περιπτώσεις γαστρινώματος. Οι έμπειροι χειρουργοί μπορούν να εκτελέσουν την χειρουργική επανεπέμβαση για γαστρίνωμα και ΣΖΕ με ασφάλεια. Η σωστή αξιολόγηση πριν από τη επανεπέμβαση είναι εξαιρετικά σημαντική.





**Εικόνα 53:** AT σε έναν ασθενή με rNET με απόφραξη της ΠΦ. Η ετικέτα PET δείχνει τη θέση ενός rNET με απόφραξη της ΠΦ και εκτεταμένο παράπλευρο δίκτυο. Αυτός ο ασθενής είναι αντιπροσωπευτικός μιας υποομάδας γαστρινωμάτων και άλλων rNETs που χρειάζονται αγγειακή ανακατασκευή. Από <sup>6, 334</sup>.

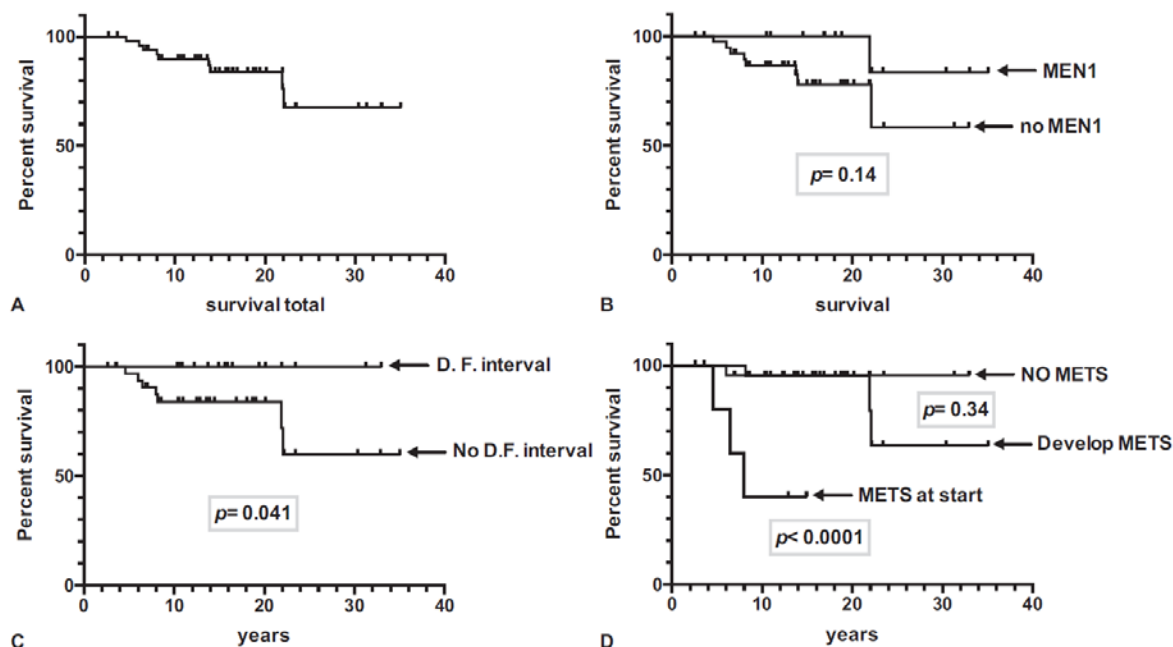
Surgical/Pathology Findings			
Characteristic	Negative Imaging	Positive Imaging	<i>P</i>
Patient, n	58	117	—
PET found at surgery, n (%)	57 (98)	106 (90.5)	0.059
Primary PET location (surgery)			
Pancreas	9 (15.5)	35 (30)	0.039
Duodenum	37 (64)	43 (37)	0.0008
Lymph node*	7 (12)*	13 (11)*	0.85
Other†	0 (0)	13 (10.2)†	0.008
Unknown‡	5 (8.6)‡	24 (20.5)‡	0.047
>1 primary tumor	0 (0)	7 (6)	0.0036
Primary tumor size, cm			
Mean ± SEM [range]	1.09 ± 0.09 [0.2–3]	1.9 ± 0.2 [0.4–8]	<0.01
≤1 cm, n (%)	36 (62)	24 (20.5)	<0.00001
≥3 cm, n (%)	1 (1.7)	21 (18)	0.0024
Tumor extent at surgery, n (%)			
Primary only	28 (54)	45 (38)	0.21
Primary plus lymph node involvement	20 (34)	51 (44)	0.25
With liver involvement ± lymph node involvement	4 (6.8)	9 (7.7)	0.83
Lymph node metastases only	4 (6.8)	11 (9.4)	0.57

\*Primary lymph node gastrinoma was defined as previously reported and included a patient in whom only lymph nodes(s) was removed and who had normal fasting gastrin levels, secretin test result, and imaging postoperatively.<sup>34</sup>

†Other primary locations include in the positive imaging group: 13 patients with primary tumors in ovary (n = 1); liver (n = 4); pylorus (n = 2); heart (n = 1); common bile duct (n = 2); omentum (n = 2); and lung cancer (n = 1).

‡Unknown includes in the negative and positive imaging groups, respectively; 4 and 11 patients with only lymph node metastases; 0 and 2 patients with only liver metastases, found and determined as described in Methods, and 1 and 11 patients with no tumor found.

**Εικόνα 54:** Η ανατομική κατανομή των γαστρινωμάτων σε επανεπεμβάσεις για επίμονο ή υποτροπιάζων γαστρίνωμα. Από <sup>303</sup>.



**Εικόνα 55:** Η μετεγχειρητική πορεία, τα αποτελέσματα, η παρακολούθηση και η επιβίωση σε ασθενείς με επανεπέμβαση σε ΣΖΕ. Ο πίνακας Α αναδεικνύει την συνολική επιβίωση όλων των ασθενών από τη στιγμή της αρχικής επέμβασης. Ο πίνακας Β την συνολική επιβίωση από την αρχική επέμβαση σε ασθενείς με (n=12) ή χωρίς MEN1 (n=40). Ο πίνακας C αναδεικνύει την επιβίωση που σχετίζεται με την νόσο σε ασθενείς με (n=23) ή χωρίς διάστημα ελεύθερο νόσου (DF) (n=27) (μετα από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση μετά την αρχική, > 2 χρόνια επανεπέμβαση). Ο πίνακας D συγκρίνει την επιβίωση που σχετίζεται με την νόσο ανάλογα με την έκταση των ηπατικών μεταστάσεων και περιλαμβάνει ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις κατά την αρχική χειρουργική επέμβαση (n=5), ασθενείς που ανέπτυξαν ηπατικές μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (n=21) και ασθενείς που δεν είχαν ηπατικές μεταστάσεις (n=24). All graphs are plotted in form of Kaplan-Meier plots. Από <sup>390</sup>.

Characteristic	Number (%)		Significance
	Initial Operation	Reoperation§	
Patient number	52 (100)	52 (100)	
Preoperative imaging positive			
Cross-sectional imaging (US, CT, MRI)*	30 (58)	52 (100)	0.0001
Angiography†	25/42 (60)	29/36 (80)	0.052
SRS/gastrin hormonal gradient localization‡	36/40 (90)	42/45 (93)	0.70
Primary pNET location (surgery)			
Pancreas	19 (37)	9 (17)	0.046
Duodenum	9 (17)	19 (37)	0.046
Lymph node¶	2 (4)¶	1 (6)¶	0.99
Other	2 (4)	2 (4)	1.0
Primary tumor size (cm)			
Mean ± SEM	3.01 ± 0.53	2.11 ± 0.59	0.057
[range]	[0.3–14]	[0.3–15]	
≤ 1 cm	10 (19)	16 (31)	0.26
≥ 3 cm	15 (29)	4 (8)	0.010
pNET extent at surgery			
Any pNET found at surgery	43 (83)	49 (94)§	0.12
Primary found	31 (60)	28 (54)	0.69
Primary only	18 (35)	7 (13)	0.0069
Primary plus lymph node involvement	10 (19)	17 (33)	0.36
With liver involvement ± lymph node involvement	5 (10)	17 (33)	0.024
Lymph node involvement only**	12 (23)	13 (25)	0.99
Non-pNET tumor found††	0 (0)	3 (6)	0.24

\*Conventional imaging with ultrasound, CT with contrast, and MRI with contrast were performed as described previously.<sup>1,3,19,24</sup>

†Selective angiography was performed as described previously.<sup>1,19,25</sup>

‡Somatostatin receptor scintigraphy using either <sup>111</sup>In labeled or <sup>68</sup>Ga labeled somatostatin analogues with SPECT or PET imaging was performed as described previously<sup>20,22,24</sup> and gastrin gradients were determined either by portal venous sampling<sup>19</sup> or using selective intra-arterial secretin injections with hepatic venous sampling as described previously.<sup>18</sup>

§Reoperations refer to the results of all reoperations after the initial surgery.

¶Primary lymph node gastrinoma was defined as previously reported and included a patient in which only lymph nodes (s) were removed who had normal fasting gastrin levels, secretin test result, and imaging postoperatively.<sup>2</sup>

||Other primary locations include at the initial operation a primary in the liver (n = 1) and in the pyloric canal (n = 1) and at reoperation patients with a primary in the bile duct (n = 1) and in the liver (n = 1).

\*\*Lymph node involvement includes patients with pNETs found only in lymph nodes and includes in the initial operative group 2 patients with a lymph node primary as defined in (e) above and 1 patient with a lymph node primary at reoperation.

††At reoperation 3 of the patients had non-pNET tumors found, which were identified on the preoperative imaging studies. These included 2 patients adenocarcinomas of the pancreas and 1 patient had a fibroma.

CT indicated computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; pNET, pancreatic neuroendocrine tumor; SRS, somatostatin receptor scintigraphy; US, ultrasound.

**Εικόνα 56:** Απεικονιστικά, χειρουργικά και ιστοπαθολογοανατομικά ευρήματα μετά την αρχική επέμβαση και την επανεπέμβαση. Από <sup>390</sup>.

Postoperative Course, Surgical Result, and Follow-up	
Characteristic	Number (%) [Range]
Patient number	52
Status last follow-up	
Alive	43 (83%)
Dead*	9 (17%)
Disease-related death†	7 (13%)
Duration of follow-up (yrs), mean ± SEM [range]	
Time from onset ZES to last follow-up	24.2 ± 1.3 [9.9–51.0]
Time from diagnosis of ZES to last follow-up	20.1 ± 1.3 [4.1–46.0]
Time from operation to last follow-up	
Initial operation	15.8 ± 1.1 [2.6–35.1]
Last operation	8.3 ± 0.8 [0.1–23.9]
Time from surgery to death (n = 9)	
Initial operation	12.2 ± 2.6 [4.6–27.7]
Last operation	4.9 ± 1.8 [0.1–17.8]
Time from surgery to disease-related death (n = 7)	
Initial operation	11.8 ± 3.4 [4.6–27.7]
Last operation	5.6 ± 2.2 [0.1–17.4]
Postoperative status	
Initial operation	
Disease-free	
Immediate postoperation	11 (21)
Time to recurrence (yrs)	4.9 ± 1.3 [0.4–13.2]
Last reoperation	
Disease-free	
Immediate postoperation	18 (35)
Last follow-up	13 (25)
Recur	5 (10)
Time to recurrence (yrs)	1.6 ± 0.7 [0.3–4.0]
Developed liver metastases during follow-up after surgical resection	
Total number pts all surgeries‡	21 (40)
After initial surgery‡	
Number developing liver metastases after initial surgery§	10 (19)
Time to development (yrs), mean ± SEM [range]§	6.8 ± 1.6 [2.6–18.0]
After reoperations¶	
Number developing liver metastases after reoperation	11 (21)
Time to development (yrs), mean ± SEM [range]	3.3 ± 0.8 [0.3–8.4]

\*Causes of death included: 6 patients died metastatic disease caused by NET, 2 patients died of adenocarcinoma of pancreas; 1 patient died of pulmonary embolus postoperative period.

†Two of the deaths were caused by adenocarcinoma of pancreas and this is not counted as a disease related death.

‡Total patients developing liver metastases was determined during follow-up by imaging studies and are the total number of patients with their development after any operation.

§Number of patients and time to development of liver metastases for the initial operation refer to the number of patients who developed liver metastases after the initial operation and before any reoperation.

¶Number of patients and time to development of liver metastases for reoperations refer to the number of patients who developed liver metastases after the last reoperation.

Characteristic	Number (%)		Significance
	Initial Surgery	Reoperations	
Patient number	52	52	
Total number operations	52	63	
Number of reoperations			
1		52/52 (100)	
2		6/52 (15)	
3		1/52 (3)	
7		1/52 (2)	
Procedures performed			
Biopsy only	2/52 (4)	2/52 (4)*	1
Duodenotomy	20/52 (38)	38/52 (73)	0.0007
Enucleation	4/52 (8)	5/52 (10)	0.39
Resection	40/52 (77)	49/52 (96)	0.023
Partial pancreatectomy	13 (25)	7 (13)	0.21
Total pancreatectomy	0/52 (0)	1/52 (2)	0.99
Whipple resection	0/52 (0)	5/52 (10)†	0.056
Liver resection	7/52 (13)	15/52 (29)	0.091
Wedge resection	2/52 (4)	6/52 (12)	0.27
Lobectomy/segmentectomy	6/52 (12)	8/52 (15)	0.77
Liver Transplant	0/52 (0)	1/52 (2)	0.99
Surgical complications			
Surgical death	0/52 (0)	1/52 (2)‡	0.99
Complication rate§	(40)§	(35)§	0.50

\*Two patients had unresectable disease with diffuse liver metastases and/or extensive invasion with metastases.

†Whipple resections were performed in 5 reoperation patients because of extensive duodenal/periduodenal disease.

‡One patient died postoperatively from a pulmonary embolus.

§Complications for the initial surgery and reoperative groups are calculated on a per operation basis and include; pancreatitis (3, 1); abscess (2,6); bile fistula (0,2); pancreatic fistula (4,3); colonic perforation (0,1); bleeding (0,1); pneumonia (0, 2); postop motility disorder (0, 2); phlebitis (0,1); wound infection (5, 3); clostridia infection (0,1); cholangitis (0,1).

**Εικόνα 57, 58:** Οι επανεπεμβάσεις σε ασθενείς με ΣΖΕ λόγω υποτροπής. Από <sup>390</sup>.

### Γαστρινώματα σε άλλες θέσεις (λεμφαδένες, ήπαρ, κλπ.)

Η ανεύρεση του γαστρινώματος είναι σημαντική για την θεραπεία, αλλά μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη και περίπλοκη.

### Δωδεκαδάκτυλο/πάγκρεας (dp-gastrinomas)

Περισσότερα από το 80% των πρωτοπαθών γαστρινωμάτων κλασσικά ανευρίσκονται στο πάγκρεας και το δωδεκαδάκτυλο μέσα στο τρίγωνο του γαστρινώματος, το οποίο είναι μια σημαντική ανατομική θέση για τον εντοπισμό του γαστρινώματος<sup>30, 72, 82, 397, 398</sup> (Εικ. 4). Τα γαστρινώματα του παγκρέατος έχουν υψηλότερες κακοήθειες δυνατότητες από εκείνες του δωδεκαδάκτυλου<sup>398</sup>. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1, το 60%-90% των βλαβών ανευρίσκονται στο δωδεκαδάκτυλο. Αυτοί οι όγκοι είναι συνήθως μικροί, δύσκολα μπορεί κανείς να τους αναδείξει με EUS ή προεγχειρητική απεικόνιση, και μπορεί να βρεθούν μόνον στην ερευνητική λαπαροτομία<sup>37, 45, 321, 399, 400</sup>. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η εμπειρική διαγνωστική δωδεκαδακτυλοτομή βοηθά τα μέγιστα<sup>32</sup>, όπως επανειλημμένα έχουμε αναδείξει.

### Πρωτοπαθές λεμφαδενικό γαστρίνωμα

Το πρωτοπαθές γαστρίνωμα των λεμφαδένων είναι αμφιλεγόμενο, αλλά υπάρχουν στοιχεία για την ύπαρξη έξω-δωδεκαδακτυλικών και έξω-παγκρεατικών και λεμφαδενικών σποραδικών πρωτογενών γαστρινωμάτων<sup>68, 70, 194, 230, 231, 290, 306, 307, 349, 379, 401-415</sup>. Η πιο συνηθισμένη θέση για αυτά είναι οι περιπαγκρεατικοί λεμφαδένες, με επίπτωση από 10-40%<sup>70, 229, 230</sup>.

Μία μελέτη υποδηλώνει ότι περίπου το 10% των ασθενών με ΣΖΕ μπορεί να έχουν πρωτοπαθή γαστρινώματα σε λεμφαδένες, με αυτό να αποδεικνύεται από τη χειρουργική θεραπεία του ΣΖΕ, με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό στο τρίγωνο του γαστρινώματος<sup>70</sup>. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή τα πρωτοπαθή γαστρινώματα των λεμφαδένων υπάρχουν, και δεν είναι σπάνια (περίπου 10% των σποραδικών περιπτώσεων) και το 25% αυτών είναι είτε πολλαπλά ή κακοήθη. Επειδή κανένα κλινικό, εργαστηριακό, ή ογκολογικό χαρακτηριστικό δεν διακρίνει τους ασθενείς με πρωτοπαθή λεμφαδενικά γαστρινώματα, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να έχουν εκτεταμένη διερεύνηση του 12/λου και του παγκρέατος και πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό στο τρίγωνο του γαστρινώματος<sup>70</sup>. Η επιβίωση των ασθενών της σειράς αυτής ήταν ανάλογη των πρωτοπαθών γαστρινωμάτων του 12/λου και του παγκρέατος (Εικ. 50)<sup>70</sup>.

Άλλοι προτείνουν, ωστόσο, ότι ο αρχικός όγκος, πιθανώς να είναι στο δωδεκαδάκτυλο, που παραμένει αδιάγνωστος, και ότι αυτοί οι ασθενείς θα υποτροπιάσουν<sup>241</sup>. Ακόμη αυτές οι περιπτώσεις έχουν εξηγηθεί ως μεταστατικής νόσος μικρο-γαστρινωμάτων του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου που δίνουν μεταστάσεις στο ήπαρ ή τους λεμφαδένες<sup>402</sup>. Όμως ενώ η παρουσία μικρο-γαστρινωμάτων του παγκρέατος ή του δωδεκαδάκτυλου που δεν εντοπίζονται, χρησιμοποιείται για την εξήγηση αυτών των λεμφαδενικών γαστρινωμάτων, ο λεμφαδενικός καθαρισμός των εμπλεκόμενων λεμφαδένων και μόνον, έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μακροπρόθεσμη βιοχημική και ακτινολογική ίαση<sup>70, 306</sup>.

Μια θεωρία σχετικά με την ύπαρξη αυτών των όγκων είναι η εξάπλωση των βλαστοκυττάρων του παγκρέατος σε όλο το τρίγωνο του γαστρινώματος που ενσωματώνεται στον λεμφικό ιστό<sup>416</sup>. Η παθολογοανατομική ανάλυση των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων του σε παγκρεατεκτομές που έγιναν για μη νευροενδοκρινικούς όγκους έχουν δείξει την σπάνια παρουσία νευροενδοκρινικών κυττάρων<sup>413</sup>.



Σε μια σειρά, η εκτομή του πρωτοπαθούς γαστρινώματος σε λεμφαδένες σχετιζόταν με μειωμένο ποσοστό επίμονης ή υποτροπιάζουσας νόσου σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν πρωτοπαθείς όγκους του παγκρέατος ή του δωδεκαδακτύλου<sup>230</sup>. Το ποσοστό υποτροπής ήταν 9,1% που είναι χαμηλότερο από το σύνολο του πληθυσμού με γαστρινώματα του δωδεκαδακτύλου και του παγκρέατος, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μια πιο ήπια μορφή της νόσου. Όμως η συνολική συχνότητα υποτροπής των γαστρινωμάτων των λεμφαδένων στη βιβλιογραφία είναι δύσκολο να διαπιστωθεί, δεδομένης της έλλειψης ομοιόμορφων μελετών και μικρών σειρών. Σε μια μελέτη ήταν 30,8%<sup>70</sup>, σε μια άλλη 81% των ασθενών ήταν ελεύθεροι νόσου στην 5-ετία συγκριτικά με 45% και 39% των ασθενών με δωδεκαδακτυλικά και παγκρεατικά γαστρινώματα αντίστοιχα<sup>37</sup>. Σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN, η νόσος δεν φαίνεται να είναι συχνή<sup>54, 417</sup> και δεν πρέπει να ξεχνάμε τον ρόλο της χειρουργικής σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 από όποια πλευρά και να είμαστε, της επιθετικής χειρουργικής ακόμα και σε υποτροπή<sup>367, 418</sup>, ή της πλευράς που λέει ότι πρέπει να περιμένουμε την αύξηση του μεγέθους του όγκου για να χειρουργηθεί ο ασθενής<sup>224, 372</sup>.

Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι 28,2% των ασθενών με ΣΖΕ σε ένα κέντρο, είχαν πρωτοπαθή λεμφαδενικά γαστρινώματα και αυτοί οι ασθενείς ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν υποτροπή ή επιμονή της νόσου συγκριτικά με άλλους ασθενείς με ΣΖΕ από γαστρινώματα άλλης προέλευσης (9,1% vs 42,9%, P = 0.04)<sup>230</sup>.

Γενικά η θεραπεία των γαστρινωμάτων των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων είναι εκτομή ή εκκυρήνιση με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό και δεν διαφέρει από την θεραπεία των άλλων γαστρινωμάτων, μια και η διάγνωση του γαστρινώματος στους λεμφαδένες είναι μια παθολογοανατομική διάγνωση μετά την εξαίρεση τους<sup>230</sup>.

### Γαστρίνωμα ήπατος χοληφόρων

Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη ανέφερε την ύπαρξη ασθενών με πολύ ασυνήθιστα σποραδικά γαστρινώματα σε ασθενείς με ΣΖΕ που προέρχονται από το ήπαρ και τα χοληφόρα<sup>361</sup>. Οι Norton et al<sup>361</sup> διαπίστωσαν ότι από 233 σποραδικούς ασθενείς με ΣΖΕ που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση το 3,1% είχε πρωτοπαθή γαστρίνωμα στο ήπαρ ή στα εξωηπατικά χοληφόρα, η οποία κατατάσσεται ως η δεύτερη πιο συχνή έξω- δωδεκαδακτυλική έξω- παγκρεατική θέση για τα πρωτοπαθή γαστρινώματα. Επειδή τα ποσοστά επιβίωσης και μακροχρόνιας ίασης είναι υψηλά, και τα ποσοστά των επιπλοκών είναι αποδεκτά, συνίσταται επιθετική χειρουργική εξαίρεση. Επιπλέον, τα ευρήματά τους έδειξαν ότι δεδομένου ότι σχεδόν το 50% των ασθενών θα αναπτύξουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στην ηπατική πύλη ο λεμφαδενικός καθαρισμός του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου είναι απαραίτητος.

### Γαστρίνωμα στομάχου

Γαστρική προέλευση: η επίπτωση των γαστρινωμάτων γαστρικής προέλευσης έχει αυξηθεί κατά τα παρελθόντα 50 έτη<sup>419</sup>. Τα τελευταία χρόνια, μια αυξανόμενη επίπτωση των υποκλινικών γαστρικών γαστρινωμάτων έχει βρεθεί με τον αυξημένο αριθμό ενδοσκοπήσεων ανωτέρου πεπτικού. Τα γαστρικά γαστρινώματα μπορεί να αντιμετωπιστούν ανάλογα την τοπική τους επέκταση με τοπική εκτομή, όπως ενδοσκοπική υποβλεννογόνο εκτομή (ESD), με ενδοσκοπική πολυπολεκτομή, μερική γαστρεκτομή ή και ολική γαστρεκτομή μπορεί να απαιτηθεί εάν υποτροπιάσουν<sup>420-422</sup>. Επιπλέον έχουν χαμηλό δυναμικό κακοηθείας και λιγότερες λεμφαδενική και ηπατικές μεταστάσεις από γαστρινώματα άλλης προέλευσης και έτσι έχουν καλύτερη πρόγνωση<sup>422</sup>.

## Σπάνια γαστρινώματα

Άλλες πολύ σπάνιες θέσεις πρωτοπαθών γαστρινωμάτων περιλαμβάνουν τις ωθήκες, την καρδιά, το επίπλου και την νήστιδα<sup>37, 69, 183, 423-426</sup>.

Επιπλέον με την παρουσία γαστρινωμάτων σε άλλα όργανα (ήπαρ, χοληφόρα, στόμαχος κλπ.) θα μιλήσουμε στην συζήτηση των αντιστοιχών NETs αυτών των οργάνων.

## Θεραπεία μεταστατικού γαστρινώματος

### Χειρουργική θεραπεία προχωρημένης νόσου (μεταστατικό γαστρίνωμα στο ήπαρ)

Δεν υπάρχουν μελέτες στην βιβλιογραφία αποκλειστικά για ασθενείς με μεταστατικό γαστρίνωμα στο ήπαρ παρά μόνο αυτές που εντάσσονται στα πλαίσια της θεραπείας της MNH από GEP-NETs. Λόγω της κακής έκβασης των ασθενών με προχωρημένο και μεταστατικό γαστρίνωμα, και τα συνολικά απογοητευτικά αποτελέσματα της συστηματικής θεραπείας, ορισμένες ομάδες υποστηρίζουν μια πολύ επιθετική προσέγγιση θεραπείας στα μεταστατικά NETs, με ηπατεκτομή ± RFA/MWA<sup>427, 427</sup>. Σε αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν, εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, ηπατεκτομή και επικουρικά ραδιοσυχνότητες (RFA) ή μικροκύματα (MWA). Τα απώτερα αποτελέσματα ήταν αξιοσημείωτα με αναφερθέντα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης που κυμαίνονταν από 61-82% με μια διάμεση επιβίωση 96 έως 115 μήνες, και με περιεγχειρητική θνησιμότητα από 0-1,2%. Λίγοι ασθενείς ιάθηκαν τελικά μια και η υποτροπή ανήλθε στο 84% στην 5ετία. Οι μελέτες αυτές, ωστόσο, έχουν προβλήματα μια και δεν είναι προοπτικές, τυφλά ελεγχόμενες μελέτες και λογικό είναι να μην είναι τόσο αξιόπιστες, αλλά όλες οι μελέτες σε τέτοιους ασθενείς είναι ανάλογες μια και διπλές τυφλές μελέτες είναι αδύνατον να πραγματοποιηθούν σε τέτοιους ασθενείς<sup>57</sup>.

Πολλές ομάδες συνέκριναν τα αποτελέσματα μιας επιθετικής χειρουργικής προσέγγισης με άλλες μεθόδους θεραπείας. Σε μια πολυκεντρική μελέτη 339 ασθενών με MNH από GEP-NETs από 8 κέντρα χειρουργικής ΗΠΧ, αναφέρθηκε διάμεση επιβίωση 125 μηνών με υποτροπή της νόσου στο 94% στα 5 έτη<sup>357</sup>. Στην μελέτη αυτή οι ασθενείς με λειτουργικούς όγκους (F-pNETs) που είχαν R0/R1 εκτομή ωφέλησαν περισσότερο από την χειρουργική επέμβαση. Η πιο πάνω μελέτη έδειξε ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή/RFA, και TACE +/-ηπατεκτομή/RFA συγκριτικά με ασθενείς με συντηρητική θεραπεία, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της διάρκειας επιβίωσης σημαντικά από 20 μήνες σε > 96 και 50 μήνες αντίστοιχα, και η 5-ετής επιβίωση ανήλθε από 25% στο 72% και 50%, αντίστοιχα, αναδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο τον σημαντικό ρόλο της χειρουργικής θεραπείας της MNH από GEP-NETs. Οι ασθενείς με MNH από pNETs που υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή/RFA είχαν διάμεση επιβίωση 4 φορές μεγαλύτερη από ό, τι οι ασθενείς με μη επιθετικές θεραπείες (συντηρητικές), αρκετοί από τους οποίους έλαβαν χημειοθεραπεία μόνον. Ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοεμβολισμό (TACE) επίσης μπορεί να ωφεληθούν, αλλά όχι στον ίδιο βαθμό με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επιθετική χειρουργική θεραπεία. (Εικ. 52)<sup>357</sup>.

Ομοίως μια πολυκεντρική μελέτη με 753 ασθενείς με MNH από GEP-NETs συνέκρινε την χειρουργική θεραπεία της MNH με διάφορες μορφές ενδαρτηριακής θεραπείας (IAT)<sup>13, 428</sup>. Η χειρουργική ομάδα είχε λιγότερο ορμονικά ενεργούς όγκους (28% vs. 48%) και είχε λιγότερο ηπατική συμμετοχή (επιβάρυνση του ήπατος > 25%: 52% vs. 76%). Η διάμεση και η 5-ετής επιβίωση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση παρατάθηκε σημαντικά σε 123 μήνες και 74% σε σύγκριση με 34 μήνες και 30%, αντίστοιχα, για την ομάδα της IAT. Μια ανάλυση τάσης, διαπίστωσε ότι

<sup>13</sup> IAT= TACE, TAE, drug eluting beads (DEB), yttrium-90 (Y-90)

η χειρουργική επέμβαση είχε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με χαμηλή ηπατική συμμετοχή (< 25%), και σε εκείνους που ήταν συμπτωματικοί και είχαν > 25% ηπατική συμμετοχή της MNH (Εικ. 52). Αντιθέτως, μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με νευροενδοκρινικές μεταστάσεις που υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή/RFA συγκριτικά με συντηρητική θεραπεία, δεν έδειξε διαφορές στην 5-ετή ειδική της νόσου επιβίωση 74% και 78%<sup>429</sup>.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης ήπατος (MH) σε αυτούς τους ασθενείς παραμένει αμφιλεγόμενος. Μια ανάλυση της βάσης δεδομένων του UNOS έδειξε ότι από 87.280 ηπατικές μεταμοσχεύσεις, 150 έγιναν για ασθενείς με MNH από GEP-NETs. Η ομάδα αυτή περιλάμβανε και 11 (7,3%) ασθενείς με γαστρίνωμα. Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια με εκείνα ασθενών που υποβλήθηκαν σε MH για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, έτσι η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι άριστα αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν μέσα από καλή επιλογή ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από NETs<sup>430</sup>. Έτσι, η βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι φαίνεται να υπάρχει κάποιος όφελος για μια επιθετική προσέγγιση σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένο μεταστατικό γαστρίνωμα. Ωστόσο, τα κριτήρια επιλογής είναι ασαφή, οι περισσότερες από τις μελέτες είναι μικρές και μη τυχαιοποιημένες, και είναι λίγο δύσκολο να προσδιοριστεί εάν υπάρχει όφελος επιβίωσης<sup>57</sup>.

Η τρέχουσα προσέγγιση είναι ότι η χειρουργική εκτομή (ηπατεκτομή) παραμένει να είναι η κύρια θεραπεία της MNH από GEP-NETs και θα πρέπει να εξετάζεται όποτε είναι δυνατόν. Εάν το φορτίο της MNH μπορεί να μειωθεί κατά 80-90%, η κυτταρομειωτική χειρουργική με ή χωρίς τον συνδυασμό των μεθόδων καταστροφής του όγκου (RFA/MVA κ.α.), θα πρέπει να εξετάζεται. Η MH είναι δυνατή σε ασθενείς με ανεγχείρητο MNH από GEP-NETs αλλά σε ιδιαίτερα επιλεγμένη ομάδα ασθενών. Διαφορετικά, σε ασθενείς με διάχυτη νόσο MNH, οι ένδο-αρτηριακές θεραπείες και συντηρητικές θεραπείες εξακολουθούν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο<sup>431</sup>.

### Τοπική θεραπεία MNH

Επεμβατικές ενδαρτηριακές θεραπείες (IAT) με κατεύθυνση την θεραπεία της MNH (εμβολισμός (TAE), ο χημειοεμβολισμός (TACE), ο ραδιοεμβολισμός (SIRT)) και η διαδερμική ή διεγχειρητική χρήση του RFA και του MWA συνεχίζουν να διαδραματίζει σοβαρό ρόλο στη διαχείριση της MNH από NE όγκους, συμπεριλαμβανομένων των μεταστατικών γαστρινωμάτων<sup>432-437</sup>. Σήμερα, με τις πολλαπλές διαθέσιμες θεραπείες, συνιστάται μια διεπιστημονική ομάδα συζήτησης και εφαρμογής των θεραπευτικών μας επιλογών. Περισσότερα έχουμε ήδη αναφέρει πιο πάνω και στο γενικό μέρος των pNETs.

### Σύνοψη χειρουργικής θεραπείας του γαστρινώματος

#### Σποραδικό γαστρίνωμα/ΣΖΕ

##### Χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής επέμβασης

Υπάρχει γενική συμφωνία ότι οι ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και πιθανά εξαιρέσιμη νόσο και χωρίς σοβαρές αντενδείξεις στη χειρουργική επέμβαση, πρέπει να υποβληθούν σε ερευνητική λαπαροτομία με σκοπό την θεραπεία<sup>52</sup>.

Η χειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται από χειρουργούς πεπειραμένους στη χειρουργική αυτών των όγκων. Η χειρουργική διερεύνηση πρέπει συνήθως να γίνεται με λαπαροτομία και όχι λαπαροσκοπικά<sup>52</sup>. Αντίθετα ο ρόλος της χειρουργικής επέμβασης, του τύπου αυτής και του χρόνου της, σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 παραμένει αμφισβητούμενος<sup>52</sup>.

Η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων σποραδικών ZES συνδέονται με μονήρεις όγκους, και η χειρουργική προσέγγιση εξαρτάται από τη θέση του γαστρινώματος. Σε όλους τους ασθενείς με ΣΖΕ (με ή χωρίς MEN1), το 60-90% των ασθενών θα βρεθεί να έχει δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, τα οποία είναι συχνά μικρά, συνδέονται με θετικούς λεμφαδένες στο 40-60% των περιπτώσεων, δεν ανιχνεύονται στις προεγχειρητικές μελέτες απεικόνισης ή το EUS, και μπορούν να βρεθούν μόνο κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβαση με απαραίτητες την δωδεκαδακτυλοσκόπηση και την δωδεκαδακτυλοτομή ως τμήμα της επέμβασης<sup>52, 269, 438</sup>.

### **Τύπος και έκταση της χειρουργικής επέμβασης**

Για το σποραδικό γαστρίνωμα, η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει την πλήρη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό, και είναι η μόνη θεραπευτική επέμβαση<sup>52</sup>. Η χειρουργική επέμβαση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το ποσοστό ανάπτυξης MNH που είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για τη απώτερη επιβίωση και για την αύξηση της επιβίωσης που σχετίζεται με την νόσο<sup>52</sup>. Συνεπώς η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη για την αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς με σποραδικό γαστρίνωμα σε ασθενείς με γαστρίνωμα χωρίς MNH και φυσικά όταν μπορούν να χειρουργηθούν. Μετά την χειρουργική εξαίρεση του γαστρινώματος (εξαιρουμένης της Whipple), μακρά επιβίωση έχει το 20-45% των ασθενών με σποραδικό ΣΖΕ, αλλά μόνο το 0-1% των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1<sup>52</sup>.

Οι παγκρεατικοί όγκοι που είναι μακριά από τον παγκρεατικό πόρο μπορούν να εκπυρηνισθούν, όταν όμως είναι κοντά του (< 3 mm) ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε παγκρεατεκτομή μια και ο κίνδυνος τραυματισμού του παγκρεατικού πόρου είναι πολύ υψηλός<sup>320</sup>. Η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι καλή επέμβαση για τους περιφερικούς όγκους και η δωδεκαδακτυλοτομή είναι πάντα απαραίτητη για να ανιχνεύσει τα μικρά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα<sup>52</sup> όπως πολλές φορές έχουμε τονίσει.

Για τα σποραδικά γαστρινώματα, ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εντόπιση απαιτείται όπως είπαμε λεμφαδενικός καθαρισμός και προσεκτικός έλεγχος του ήπατος για MNH ή και για πρωτοπαθή γαστρινώματα του ήπατος<sup>52</sup>.

Σε ιδιαίτερα επιλεγμένους ασθενείς με γαστρινώματα της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου της αγκιστροειδούς αποφύσεως και του ισθμού του παγκρέατος, σε ασθενείς με σποραδικό ΣΖΕ και σε ΣΖΕ/MEN1, όπως πιο πάνω αναφέραμε, όπως αυτοί με μεγάλο γαστρίνωμα της κεφαλής του παγκρέατος, σε ασθενείς που δεν μπορεί για τεχνικούς λόγους να υποβληθούν σε εκπυρήνιση, ή σε ατελώς εξαιρεθέν γαστρίνωμα, ή υποτροπή της νόσου, ή αυτοί με πολλαπλά γαστρινώματα και αυτοί με καλή πρόγνωση, η κλασική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple, PD) οδηγεί στην θεραπεία της νόσου<sup>52, 324</sup>. Εντούτοις, η χρήση της δεν συστήνεται γενικά, και εκτελείται μόνο με τις ενδείξεις που πιο πάνω αναφέραμε<sup>52</sup>.

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός ρουτίνας είναι νομίζουμε ένα θέμα παλαιότερων διαφωνιών που σήμερα έχουν λυθεί. Σημαντικοί παράγοντες στην λύση των διαφωνιών ήταν η ανάδειξη των πρωτοπαθών λεμφαδενικών γαστρινωμάτων<sup>44, 68, 70, 194, 230, 231, 290, 306, 307, 349, 379, 401-415</sup> και η προγνωστική και θεραπευτική αξία του λεμφαδενικού καθαρισμού, μια και μερικοί συγγραφείς πρότειναν ότι η ανάδειξη λεμφαδενικών μεταστάσεων έχει προγνωστική αξία αλλά άλλοι δεν συμφωνούν<sup>72, 75, 301, 308, 320</sup>.

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχουν ερευνήσει τη σημασία των λεμφαδενικών μεταστάσεων στο ΣΖΕ, οι οποίες ανευρίσκονται στο 42-82% των ασθενών με ΣΖΕ<sup>44, 301, 304, 308, 439</sup>.

Φαίνεται ότι η μετεγχειρητική επιβίωση και ο χρόνος για την ανάπτυξη ηπατικών μεταστάσεων είναι σημαντικά μικρότεροι σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες από ό, τι σε εκείνους με αρνητικούς, μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό<sup>44, 301, 308</sup>. Οι Krampitz et al<sup>308</sup> αναφέρουν ότι η μείωση της επιβίωσης συνδέεται με τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων. Κάθε μία από αυτές τις μελέτες έδειξε ότι ο λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να εκτελείται συστηματικά σε ασθενείς με ΣΖΕ, και όχι μόνο μπορεί να αποτρέψει την υποτροπή και να αυξήσει την επιβίωση, αλλά έχει και σημαντική προγνωστική αξία<sup>44, 301, 304, 308, 320, 439</sup>.

Η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ΣΖΕ ιδιαίτερα από το δωδεκαδάκτυλο και το πάγκρεας, μια και είναι συχνές και καθορίζουν την πρόγνωση. Συνεπώς η ανεύρεση και η θεραπεία των μεταστάσεων αυτών κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης είναι ιδιαίτερα σημαντικές<sup>308, 320</sup>.

Μέχρι και το 30% των σποραδικών γαστρινωμάτων δεν ανιχνεύονται προεγχειρητικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται διεπιστημονική συζήτηση και διερεύνηση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της χειρουργικής επέμβασης, και όταν αποφασίζεται, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να περιλάβει την πλήρη εξερεύνηση της περιτοναϊκής κοιλότητας χειρουργικά και μέσω ΙΟΥΣ, του δωδεκαδακτύλου με ενδοσκοπική διαφανοσκόπηση και δωδεκαδακτυλοτομή και φυσικά λεμφαδενικός καθαρισμός τουλάχιστον στον τρίγωνο του γαστρινώματος<sup>52</sup>.

Αν και ένα μικρός αριθμός ασθενών με ΣΖΕ υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική διερεύνηση με αναφερόμενα ευνοϊκά αποτελέσματα<sup>376, 378, 379</sup>, σε αντίθεση με τα ινσουλινώματα, η λαπαροσκόπηση και η λαπαροσκοπική εκπυρήνιση είναι πολύ αμφισβητούμενες επεμβάσεις και δεν συστήνονται για διάφορους λόγους όπως, επειδή συχνά η πρωτοπαθής βλάβη δεν αναδεικνύεται στις προεγχειρητικές μελέτες απεικόνισης, οι όγκοι είναι συχνόι στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του δωδεκαδακτύλου και έχουν συχνά λεμφαδενικές μεταστάσεις<sup>52, 230, 320, 376</sup>.

Η ολική γαστρεκτομή μόνο σπάνια ενδείκνυται πλέον και μόνον σε ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν θα πάρουν τα αντιεκκριτικά φάρμακα (< 1-2%)<sup>10</sup>. Η υπερεκλεκτική βαγοτομή κατά την διάρκεια της ερευνητικής λαπαροτομίας σπάνια ενδείκνυται, όμως όλοι οι ασθενείς πρέπει να καλύπτονται στην περιεγχειρητική περίοδο με αντιεκκριτικά φάρμακα για να αποφύγουν τις επιπλοκές της όξινης υπολειπόμενης έκκρισης<sup>52</sup>.

### **Παρακολούθηση**

Μετά από την χειρουργική θεραπεία ασθενών με γαστρινώματα, είναι ουσιαστικό να παρακολουθούνται τακτικά οι ασθενείς με μετρήσεις FSG καθώς επίσης και με την δοκιμασία σεκρετίνης αν είναι δυνατόν<sup>52</sup>. Οι συχνές απεικονιστικές εξετάσεις δεν είναι απαραίτητες εάν η γαστρίνη νηστείας (FSG) και η δοκιμασία σεκρετίνης είναι φυσιολογικές<sup>52</sup>. Εάν το SRS, μπορεί να ανιχνεύσει την υποτροπή της νόσου πριν από αυτές τις πιο απλές εξετάσεις, είναι άγνωστο αυτή τη στιγμή<sup>52</sup>.

### **Γαστρίνωμα σε ΣΖΕ/MEN1**

#### **Χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής επέμβασης**

Ο χρόνος και ο τύπος χειρουργικής επέμβασης με ΣΖΕ/MEN1 παραμένουν αμφιλεγόμενα θέματα παρόλο που εμείς οι χειρουργοί θεωρούμε ότι τα pNETs/MEN1 μπορούν να ιαθούν χειρουργικά<sup>37, 318, 320, 371, 440</sup>. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως μια απρόβλεπτη πορεία στον χρόνο και συχνά έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, και άλλα NF-pNETs<sup>40, 53, 370, 399, 441</sup>. Κατά συνέπεια, η τοπική εκτομή ή η εκπυρήνιση σπάνια οδηγούν σε

μακροπρόθεσμη θεραπεία. Σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΖΕ/MEN1, η χειρουργική επέμβαση άλλη εκτός από Whipple (PD) σχετίζεται με υποτροπή της νόσου σχεδόν στο 100% των ασθενών<sup>37, 440</sup>. Συνιστάται γενικά όμως, ότι η χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη των μεταστάσεων θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με όγκους > 2 cm, δεδομένου ότι οι MEN1 ασθενείς με όγκους στο πάγκρεας ≤ 2 cm έχουν μεγάλο προσδόκιμο ζωής<sup>33, 40, 53, 223</sup>. Σχετικά πρόσφατες οδηγίες από τις εταιρείες ENETS και NANETS συνιστούν ότι η εκλεκτική χειρουργική επέμβαση για πιθανή ίαση, θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 που έχουν βλάβες > 2 cm, και δεν πρέπει να εκτελείται συστηματικά<sup>52, 319</sup>. Όμως, καθώς η χειρουργική επέμβαση είναι ο μόνος τρόπος για την πρόληψη ή τη θεραπεία της μετεξέλιξης σε κακοήθεια<sup>440</sup>, άλλοι θεωρούν ότι η έγκαιρη χειρουργική επέμβαση μόλις τεθεί η διάγνωση ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1<sup>6, 33, 350, 371</sup>.

### Τύπος και έκταση της χειρουργικής επέμβασης

Η εκτομή των όγκων της κεφαλής του παγκρέατος με περιορισμένη χειρουργική εκτομή με την εκτομή των δωδεκαδακτυλικών αλλοιώσεων όπως η επέμβαση Thompson ή η PPTD με τις παραλλαγές της, και η περιφερική παγκρεατεκτομή έχουν προταθεί ως χειρουργικές λύσεις για τη θεραπεία του ΣΖΕ/MEN1<sup>6</sup>. Ωστόσο, τέτοιες χειρουργικές προσεγγίσεις να συνδέονται συχνά με ένα υψηλό ποσοστό υποτροπής και χαμηλό ποσοστό ίασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ολική παγκρεατεκτομή θεωρείται η θεραπευτική επιλογή σε μια προσπάθεια να εξαιρεθούν όλες οι βλάβες<sup>320</sup>.

Σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1, η χειρουργική επέμβαση (χωρίς Whipple) συνδέεται με υποτροπή στο > 90% των ασθενών<sup>52</sup>. Επομένως, η κλασική χειρουργική διερεύνηση είναι αμφισβητούμενη στους ασθενείς με ΣΖΕ και MEN1<sup>52</sup>. Πράγματι, αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως πολλαπλά δωδεκαδακτυλικά γαστρινώματα, συχνά με λεμφαδενικές μεταστάσεις, με συνοδά άλλα pNETs κυρίως NF-pNETs, ιώνται σπάνια, και έχουν άριστο προσδόκιμο ζωής ειδικά εάν τα γαστρινώματα είναι (< 2 cm) ή όταν κανένας όγκος δεν ανιχνεύεται στις προεγχειρητικές μελέτες απεικόνισης<sup>52</sup>. Όμως, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η χειρουργική εξαίρεση είναι η μόνη προσέγγιση που μπορεί να οδηγήσει στην αποτροπή της εξέλιξης αυτών των όγκων σε κακοήγη γαστρινώματα<sup>440</sup>. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με MEN1 και με παγκρεατικούς όγκους < 2 cm, έχουν πολύ καλό προσδόκιμο ζωής, αν και μειωμένο συγκριτικά με αυτούς με MEN1 αλλά χωρίς γαστρίνωμα<sup>362</sup> (Εικ. 41), γενικά συστήνεται ότι η χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη της μεταστατικής νόσου, θα μπορούσε να περιοριστεί σε γαστρινώματα και παγκρεατικούς όγκους > 2 cm<sup>52, 362</sup>.

Μια πιο ριζική χειρουργική επέμβαση όπως η επέμβαση Whipple (PD) με τον συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό επίσης είναι μια λύση για αρκετούς ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1<sup>6, 371</sup> (Εικ. 46, 59, 60). Δεδομένου ότι ίαση μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την εκτέλεση ριζικών επεμβάσεων όπως η PD, μερικοί εξακολουθούν να συνιστούν ρουτίνα PD σε μια προσπάθεια να επιτευχθεί ίαση<sup>33, 40, 53, 138, 370, 399, 442</sup>, και φυσικά υπάρχουν σειρές που δεικνύουν πιθανά πολύ καλή επιβίωση μετά από Whipple για ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1, όμως η πραγματική απώτερη επιβίωση δεν είναι ακόμη γνωστή<sup>40, 52, 440</sup>. Αν και αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί δυνητικά μακροπρόθεσμη βιοχημική ύφεση μετά PD σε ΣΖΕ/MEN1 ασθενείς, οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της PD παραμένουν σε μεγάλο βαθμό απροσδιόριστες, και το πραγματικό όφελος για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση παραμένει αμφιλεγόμενο<sup>318, 324, 371, 390</sup>. Κάθε προσέγγιση έχει τους υποστηρικτές της, αλλά δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να μας δώσουν την δυνατότητα να έχουμε συγκεκριμένες οδηγίες επί του θέματος.

Οι σχετικά πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ENETS/NANETS προτείνουν ότι η PD **δεν** πρέπει να εκτελείται συστηματικά<sup>52, 319</sup>. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες της αντίστοιχης Πολωνικής



εταιρείας NE όγκων (Polish Network of Neuroendocrine Tumors) μας προτείνουν ότι αξίζει μια προσπάθεια για την εκτέλεση ριζικής εκτομής εάν η νόσος φαίνεται να είναι περιορισμένη<sup>443, 444</sup>.

Η δική μας γνώμη είναι ότι, σιγά-σιγά θα υπάρχει εξατομίκευση στην χειρουργική θεραπεία αυτών των ασθενών και σύντομα οι οδηγίες των ENETs/NANETs θα αλλάξουν, προς μια πιο επιθετική χειρουργική θεραπεία των ασθενών αυτών με ΣΖΕ/MEN1 αλλά και άλλων pNETs σε non-MEN1 και MEN1 ασθενείς με όγκους < 2 cm και ίσως το όριο κατέβει στα 1,7 cm<sup>445</sup>.

Επιπλέον, η διεγχειρητική παρακολούθηση με γαστρίνη (IOS test) μπορεί να είναι χρήσιμη για τη βελτίωση της ικανότητας προσδιορισμού της έκτασης της εκτομής<sup>350</sup>, όπως έχουμε ήδη αναφέρει. Όπως είπαμε και πιο πάνω, εκτός της Whipple άλλες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η ολική δωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του παγκρέατος (pancreas preserving total duodenectomy-PPTD) ή η επέμβαση Thompson είναι αποδεκτές αλλά είναι επεμβάσεις που χρειάζονται μεγάλη εμπειρία για την ασφαλή εκτέλεση τους (Εικ. 46, 48, 59-62).

Έτσι η βέλτιστη διαχείριση των μη λειτουργικών (NF-pNETs στο MEN1 παραμένει αμφιλεγόμενη. Ενώ η παγκρεατική εκτομή συνιστάται ευρέως για όγκους >2 cm, για μικρότερους όγκους (≤ 2 cm) δεν υπάρχει καθιερωμένη συναίνεση που να καθοδηγεί τις ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση. Αν και η ολική παγκρεατεκτομή μπορεί να είναι θεραπευτική για ορισμένους ασθενείς, τόσο οι βραχυπρόθεσμες όσο και οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές καθιστούν αυτήν μη ικανοποιητική επιλογή για πολλούς ασθενείς<sup>446</sup>. Για τα μικρά (<2 cm) NF-pNETs σε MEN1, ορισμένοι κλινικοί γιατροί υποστηρίζουν την επιτήρηση που βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε αναδρομικά δεδομένα που δείχνουν ότι το 50%-80% αυτών των βλαβών είναι σταθερές με την πάροδο του χρόνου και σπάνια παρουσιάζουν επιταχυνόμενους ρυθμούς ανάπτυξης. Αναγνωρίζεται όμως όλο και περισσότερο<sup>446</sup> ωστόσο, ότι τα NF-pNETs εμφανίζουν απρόβλεπτη κακοήγη συμπεριφορά που δεν καθορίζεται μόνο από το μέγεθος του όγκου, προτρέποντας έτσι άλλους κλινικούς ιατρούς να είναι υπέρ μιας χειρουργικής επέμβασης για όλα τα NF-pNETs/MEN1, ανεξάρτητα από το μέγεθος. Η αβεβαιότητα αυτή θέτει προκλήσεις κλινικής διαχείρισης όσον αφορά το χρονοδιάγραμμα και την έκταση της χειρουργικής επέμβασης, η οποία παρεμποδίζεται περαιτέρω από την αδυναμία διαστρωμάτωσης των ασθενών με βάση την προβλεπόμενη συμπεριφορά του όγκου. Ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας οι μελλοντικές ερευνητικές πρωτοβουλίες σε MEN1 να περιλαμβάνουν:

1. την ανακάλυψη βιοδεικτών που προβλέπουν καλύτερα τη συμπεριφορά των όγκων
2. την αξιολόγηση των ιατρικών θεραπειών που μπορεί να καθυστερήσουν, ή ακόμη και να αποτρέψουν, την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση του παγκρέατος και, τελικά,
3. την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με MEN1.

### **Άλλες επεμβάσεις σε ασθενείς με MEN1**

Ο πρωτοπαθής υπερθυρεοειδισμός είναι η πιο συχνή εκδήλωση της(ου) MEN1 με συχνές επιπλοκές από τα οστά και τους νεφρούς. Η χειρουργική επέμβαση είναι η θεραπεία της επιλογής, αλλά η καλύτερη χρονική στιγμή για τη χειρουργική επέμβαση είναι αμφιλεγόμενη και δεν είναι δυνατόν να προβλέψουμε την επιμονή και την υποτροπή της νόσου.

Όμως σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερθυρεοειδισμό (HPT) και ΣΖΕ/MEN1, η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής (PTx) στην συμπεριφορά του γαστρινώματος μπορεί να αξιολογηθεί με τα επίπεδα FSG (γαστρίνη νηστείας), την βασική παραγωγή οξέος (BAO), και την δοκιμασία σεκρετίνης<sup>447</sup>. Ορισμένες προηγούμενες μελέτες που αφορούν μικρούς αριθμούς ασθενών με ΣΖΕ/MEN1/HPT δείχνουν ότι τα επίπεδα γαστρίνης νηστείας (FSG), η BAO, ή/και η δοκιμασία σεκρετίνης βελτιώνονται

σημαντικά από την παραθυρεοειδεκτομή (PTX)<sup>448-451</sup>. Σε μια προοπτική μελέτη συμπεριλαμβανομένων 84 ασθενών με ΣΖΕ/MEN1/HPT, οι Norton et al<sup>452</sup> έδειξαν ότι η επιτυχημένη PTX βελτιώνει σημαντικά αυτές τις παραμέτρους. Έτσι μετά την παραθυρεοειδεκτομή (ολική, υφολική, μερική) και χωρίς χειρουργική θεραπεία κανενός dr-NET, το 20% των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1/HPT, δεν είχε πλέον βιοχημικές ενδείξεις του ΣΖΕ. Η προσεκτική παρακολούθηση είναι απαραίτητη μετά PTX επειδή πρωτοπαθής HPT με υπερασβεστιαμία μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή υπεργαστριναιμία, αποκρύπτοντας τη διάγνωση των ασθενών με ΣΖΕ/MEN1. Επιπλέον, αυτό το εύρημα υποστηρίζει τη στρατηγική ότι πριν από οποιαδήποτε κοιλιακή χειρουργική επέμβαση που πρόκειται να γίνεται για ΣΖΕ, η παραθυρεοειδεκτομή σε υπάρχοντα υπερπαραθυρεοειδισμό θα πρέπει να προηγηθεί<sup>320</sup> αν και η χρήση του cinacalcet μπορεί να μάς δώσει λύση για την περιεγχειρητική περίοδο<sup>453</sup>.

## Χειρουργική θεραπεία της MNH<sup>14</sup>

### Ηπατεκτομή

Για τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από κάθε GEP-NEN (τα γαστρινώματα συμπεριλαμβάνονται), αρκετές αναδρομικές μελέτες και μετα-αναλύσεις αναδεικνύουν τα οφέλη της ηπατεκτομής από την άποψη της ποιότητας ζωής και της συνολικής επιβίωσης<sup>235, 237, 454-465</sup>.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι R0 ή R1 εκτομή μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη απώτερη επιβίωση, και τα 5-ετή ποσοστά συνολικής επιβίωσης είναι περίπου 60-80% και επιβίωση ελεύθερης νόσου στο 30%<sup>235, 237, 454</sup>. Η ηπατεκτομή έχει μια αποδεκτή νοσηρότητα (περίπου 30%) και χαμηλή θνησιμότητα (< 5%). Από την άλλη πλευρά, όταν δεν εκτέμνονται οι ηπατικές μεταστάσεις, το ποσοστό απώτερης επιβίωσης είναι περίπου 30%<sup>357, 466</sup>. Ωστόσο, πρέπει να γνωρίζουμε όμως ότι οι μελέτες αυτές έχουν και σχετική μεροληψία (bias), λαμβάνοντας υπόψη την αναδρομική φύση τους, και η μεροληψία (στην επιλογή των ασθενών είναι η λιγότερο προχωρημένη νόσος και η καλύτερη φυσική κατάσταση των ασθενών που χειρουργούνται) μπορεί να επηρεάσει τα χειρουργικά αποτελέσματα.

Όμως σε μια μεγάλη και πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση φαίνεται ότι η χειρουργική θεραπεία της MNH από NENs, αν είναι δυνατή, υπερέρχει σημαντικά κάθε άλλης μορφή θεραπείας όσον αφορά την απώτερη επιβίωση<sup>462</sup> (Εικ. 63). Από την μελέτη αυτή<sup>462</sup>, φαίνεται ότι σε πολυμεταβλητή ανάλυση, η εμφάνιση σύγχρονων ή μεταχρόνων ηπατικών μεταστάσεων, η ορμονική δραστηριότητα και η ανατομική θέση του πρωτοπαθούς όγκου **δεν** ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες, ενώ το grade και τα όρια εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου ήταν.

Ακόμη είναι γνωστό από πολλές και μεγάλες, δυστυχώς αναδρομικές μελέτες, ότι η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις, επίσης αυξάνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών<sup>467-474</sup>. Επί του παρόντος, μια Γαλλική προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη διεξάγεται που διαπραγματεύεται αυτό το θέμα για τα si-NENs, δηλαδή συγκρίνοντας την εκτομή των πρωτοπαθών όγκων vs. την μη εκτομή αυτών, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ανεγχείρητη MNH (NCT03442959), ωστόσο, οι αναλύσεις επιβίωσης δεν αναμένονται σύντομα.

Η ηπατεκτομή για τις μεταστάσεις έχει μια θεραπευτική επίδραση ακόμη και ως κυτταρομειωτική επέμβαση, ακόμα και σε επίπεδα κυτταρομείωσης > 70% και ακόμα καλύτερα σε επίπεδα > 90%<sup>475</sup> (Εικ. 60, 64, 65). Ακόμη και αν καμιά αξιόπιστη προοπτική μελέτη δεν υπάρχει

<sup>14</sup> MNH=μεταστατική νόσος ήπατος

σήμερα, ορισμένες μελέτες συνιστούν επιθετική ηπατεκτομή και όχι μεταμόσχευση ήπατος σε πρώτο χρόνο. Οι τεχνικές λεπτομέρειες της ηπατεκτομής για μεταστατικό NEN είναι πολύ ιδιαίτερες και απαιτούν πολύ καλή γνώση του ΙΟΥΣ για την ανίχνευση μικρών όγκων που δεν ανιχνεύθηκαν προεγχειρητικά και είναι σημαντικό ότι πρέπει να καθοριστεί με ακρίβεια η έκταση των βλαβών και της ηπατεκτομής που σε συνδυασμό με την πολύ καλή εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας προεγχειρητικά, θα μας βοηθήσει να αποφύγουμε την ηπατική δυσλειτουργία μετά τη χειρουργική επέμβαση που είναι η αιτία μείζονος μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας<sup>324</sup>.

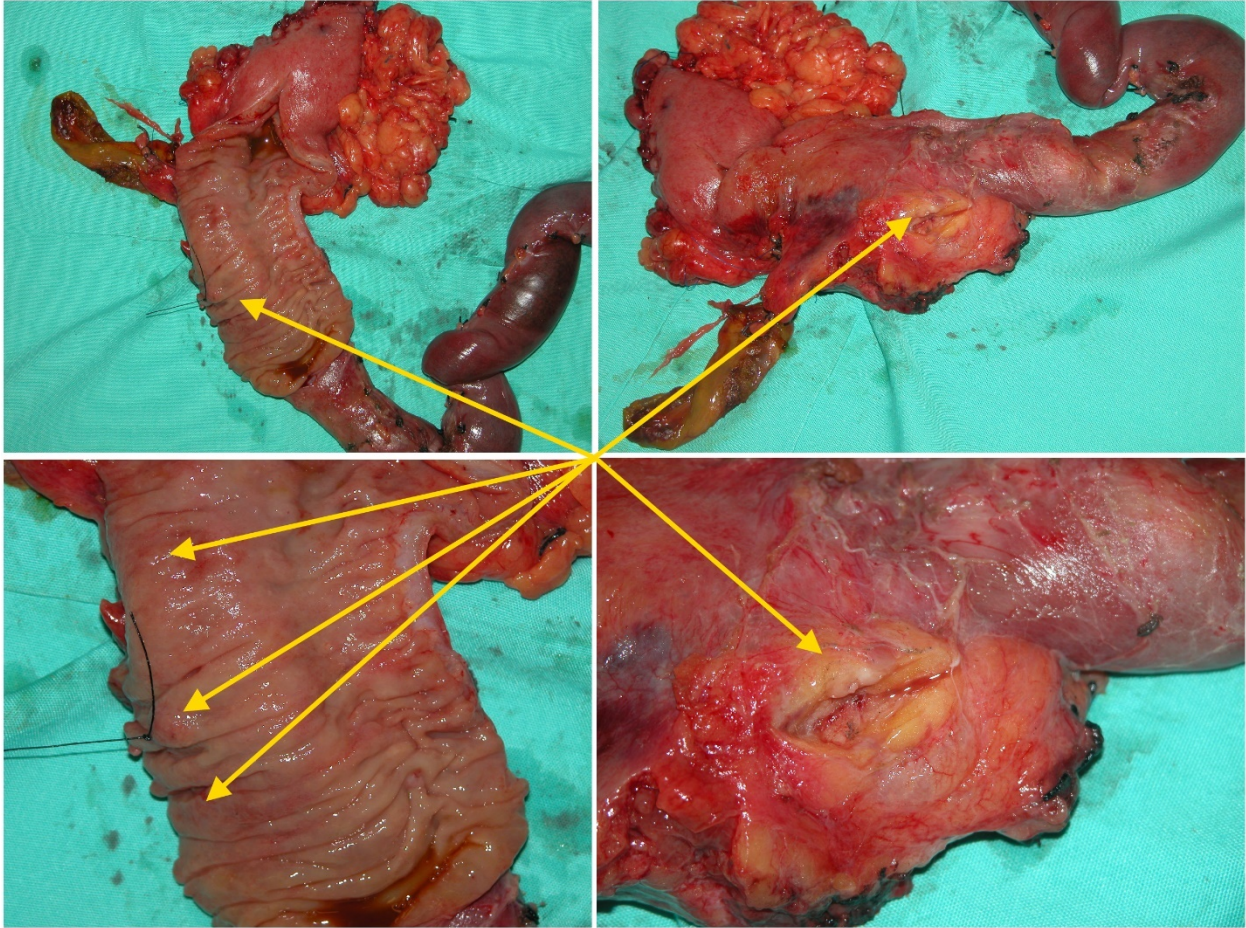
Συνεπώς η χειρουργική εκτομή της ΜΝΗ πρέπει να θεωρείται η πιο κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση για τα μεταστατικά GEP-NENs (ειδικά τα pNETs και si-NENs) όλων των grades, σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μείζονα χειρουργική επέμβαση. Η χημειοθεραπεία και εμβολισμός θα πρέπει να θεωρούνται ως εναλλακτική λύση σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή<sup>462</sup> (Εικ.63). Ως εκ τούτου, και εμείς υποστηρίζουμε ότι όλοι οι ασθενείς με ΜΝΗ από pNETs/si-NENs θα πρέπει να συζητούνται σε κέντρα παραπομπής με εξειδικευμένες διεπιστημονικές συναντήσεις για NENs, κατά προτίμηση σε ENETS κέντρα αριστείας, όπως αυτό του [Λαϊκού Νοσοκομείου](#).

### **Μεταμόσχευση ήπατος**

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος έχει θεωρηθεί ως μια άλλη επιλογή για τους ασθενείς που δεν είναι δυνατόν να έχουν ηπατεκτομή λόγω κυρίως πολλαπλών ηπατικών μεταστάσεων που τους καθιστά ανεγχείρητους ή λόγω ESLD (end stage liver disease). Η 5-ετής επιβίωση χωρίς νόσο είναι παρόμοια (περίπου 30%) με αυτό της σειράς των ηπατεκτομών στις δύο μεγαλύτερες σειρές και η 5-ετής συνολική επιβίωση ίδια με αυτήν του ΗΚΚ (50%)<sup>430, 431, 461, 476-483</sup>. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων τονίστηκε σε πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις που έδειξαν την ανάγκη για καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες<sup>484, 485</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους της μεταμόσχευσης, η μεταμόσχευση θεωρείται ακόμα ως ερευνητική μέθοδος για τη θεραπεία του ΣΖΕ και γενικά των pNETs με ΜΝΗ και χρειάζονται ακόμα τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες για να καθιερωθεί ως μια λύση στο πρόβλημα<sup>475</sup>.

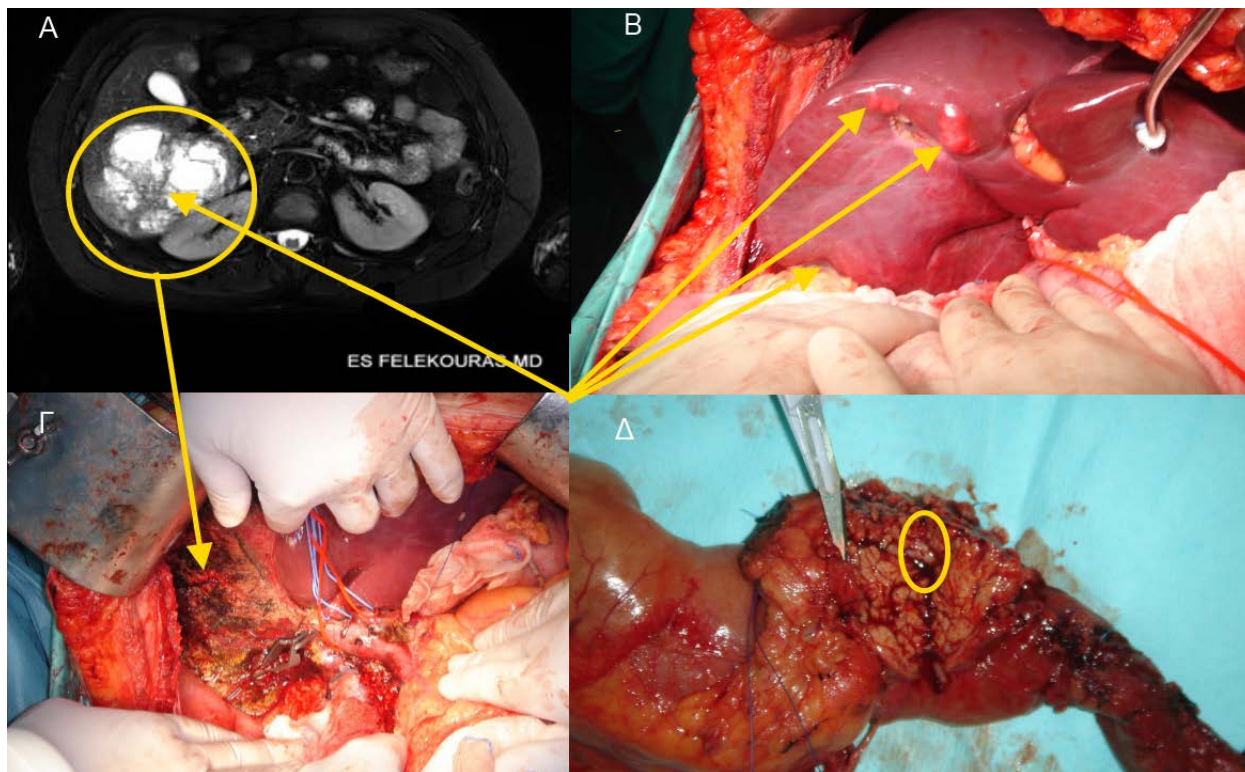
### **Συμπέρασμα**

Εν κατακλείδι, η χειρουργική θεραπεία είναι ο μόνος τρόπος θεραπείας του ΣΖΕ, αλλά ο ρόλος της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με ΣΖΕ (και ειδικά σε ΣΖΕ/MEN1) παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενος σε μερικά σημεία. Μέχρι τώρα, μόνο δύο κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης των γαστροδωδεκαδακτυλικών NETs υπάρχουν (συμπεριλαμβανομένων και των γαστρινωμάτων) με θεραπευτικές συστάσεις για ΣΖΕ, αλλά όχι λεπτομερώς<sup>443, 444</sup>. Για πολλές πτυχές της χειρουργικής θεραπείας του ΣΖΕ υπάρχει έλλειψη συναίνεσης των ειδικών και ως εκ τούτου, ο νεότερος χειρουργός έχει πάντα σύγχυση στην διαχείριση των ασθενών με ΣΖΕ. Έτσι και εμείς ακολουθούμε τον δικό μας αλγόριθμο της χειρουργικής θεραπείας για ΣΖΕ με βάση την πολυετή εμπειρία μας και τα νεότερα δεδομένα και παραθέτουμε και έναν ακόμα αλγόριθμο που θεωρούμε πιο σύγχρονο από τον δικό μας (Εικ. 66, 67). Οι καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες και οι βέλτιστοι θεραπευτικοί αλγόριθμοι για το ΣΖΕ είναι απαραίτητοι για την διαχείριση αυτών των ασθενών σε ένα πιο πολύπλοκο μέλλον.

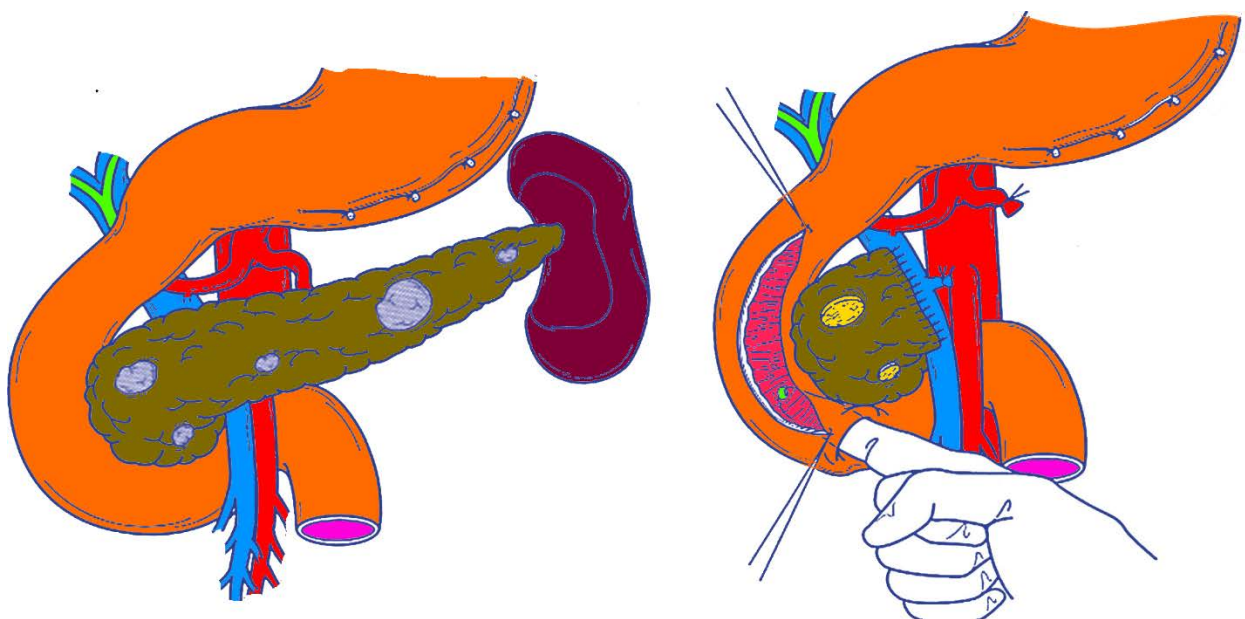


**Εικόνα 59:** Επέμβαση Whipple (PD) σε ασθενή με γαστρίνωμα. Με τα κίτρινα βέλη αναδεικνύονται οι πολλαπλές εστίες του γαστρινώματος στο πάγκρεας και το 12/λο. Η επέμβαση αυτή έγινε τον 8/2007 και ο ασθενής είναι πολύ καλά κλινικά χωρίς υποτροπή του γαστρινώματος και οι απεικονιστικές εξετάσεις του αναδεικνύουν pNETs στο περιφερικό πάγκρεας < 2 cm (Εικ. 60).



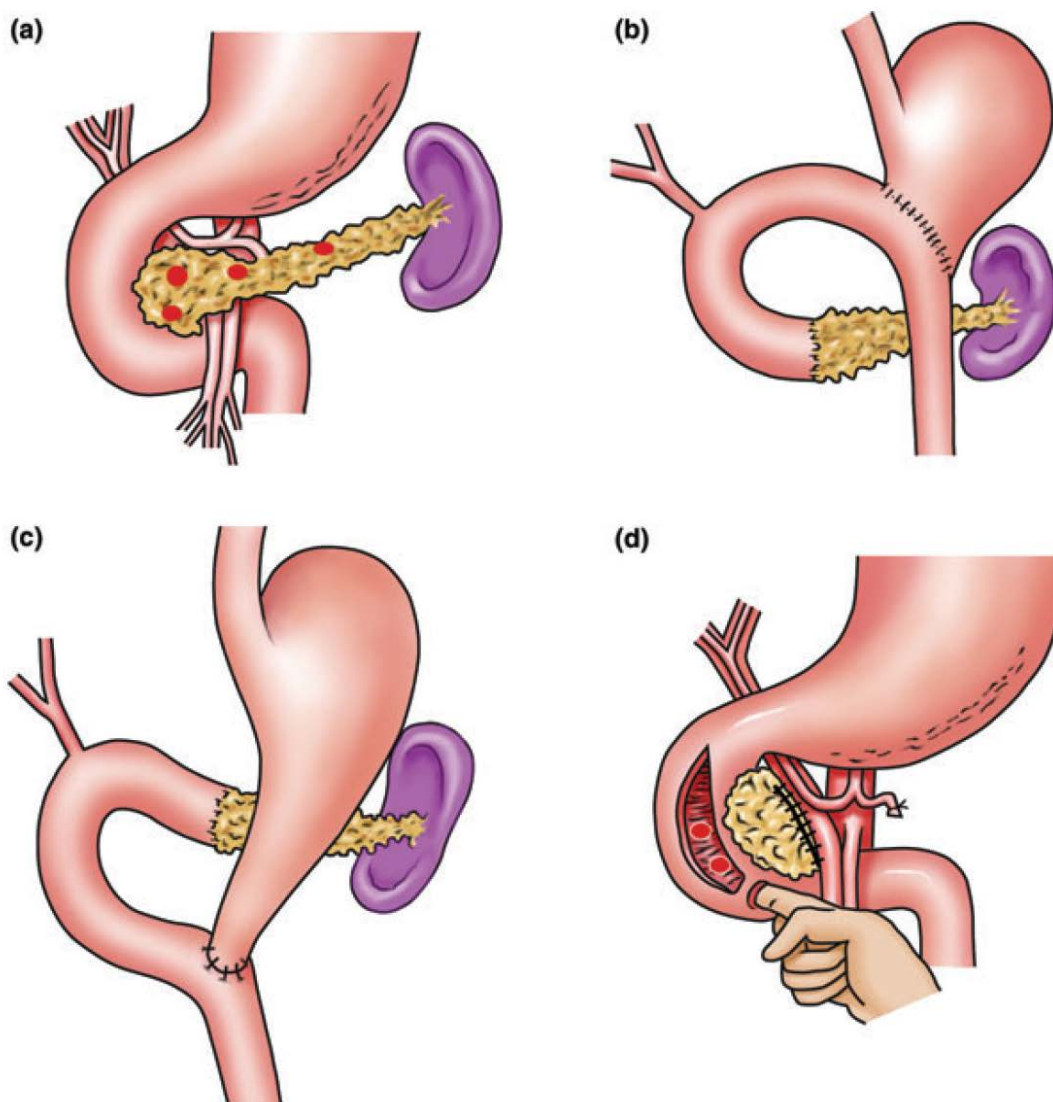


**Εικόνα 60:** Whipple και εκτομή μεταστάσεων ήπατος [άτυπη δεξιά ηπατεκτομή (κυρίως τμήματα 5, 6, 7 και άλλες εστίες αρ. λοβού)] σε ασθενή με γαστρίνωμα σε ΣΖΕ/MEN1.



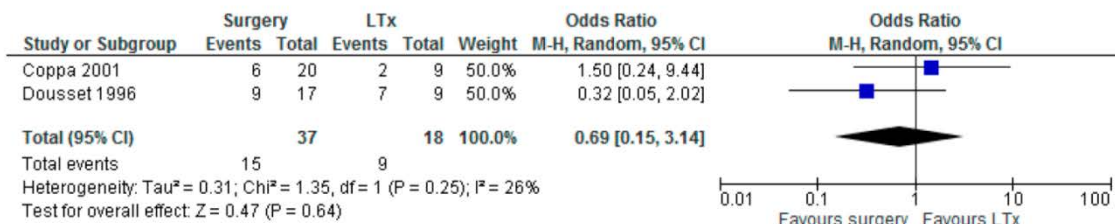
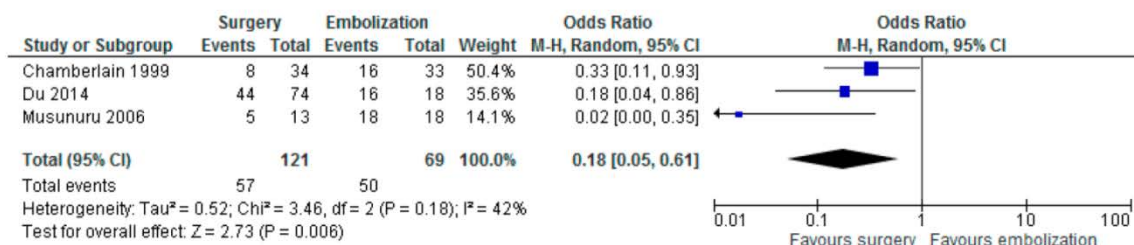
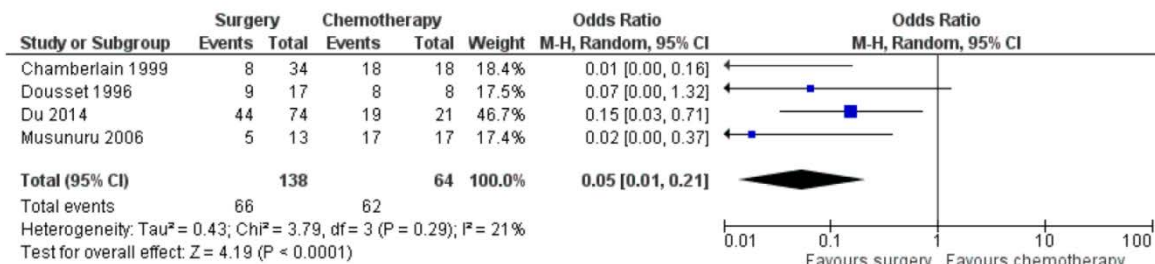
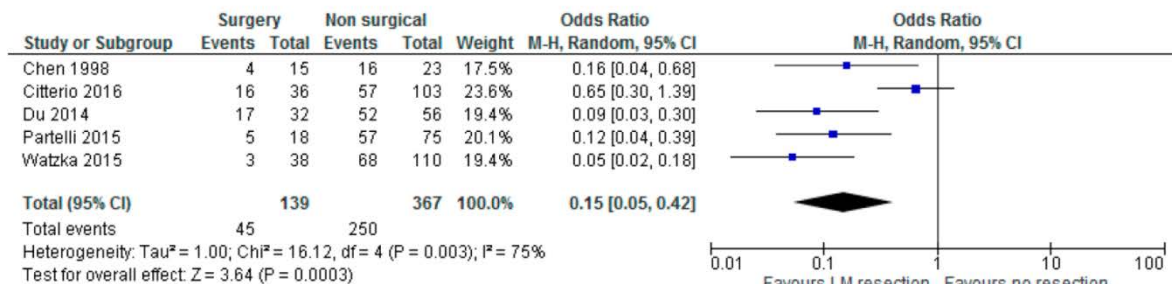
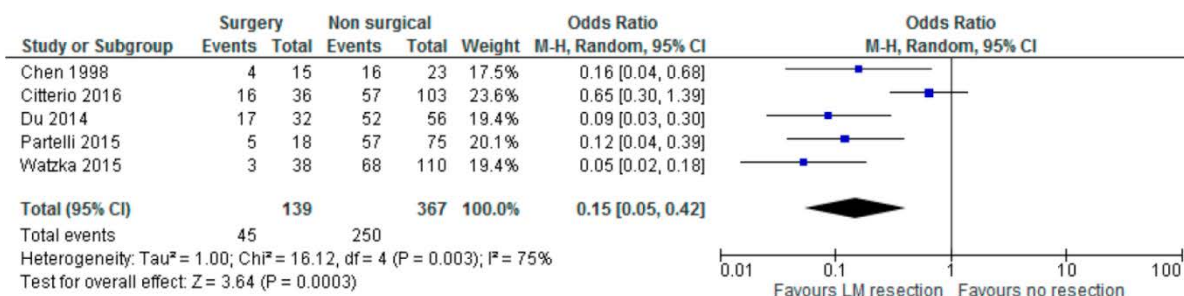
**Εικόνα 61:** Η υφολική περιφερική παγκρεατεκτομή (N Thompson procedure), ήταν συχνή επέμβαση (80%), κατά το πρόσφατο παρελθόν, σε ασθενείς με γαστρινώματα και άλλα PNETs σε σύνδρομο MEN1, μια και συνδυάζει την περιφερική παγκρεατεκτομή και την εκπυρήνιση των όγκων της κεφαλής του παγκρέατος. Η δωδεκαδακτυλεκτομή είναι απαραίτητη στους ασθενείς με υποψία γαστρινώματος

(υψηλή γαστρίνη). Τροποποιημένη από Skogseid B et al. *Surgical Endocrinology*. Doherty GM, Skogseid B (Eds), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 511–525) και <sup>486, 487</sup>.



**Εικόνα 62:** Σχηματικά οι επεμβάσεις για pNETs σε ΣΖΕ/MEN1 (γαστρινώματα και pNETs). (a) Η θέση των pNETs στο πάγκρεας. (b) η κλασική Whipple (PD). (c) Η PPPD (Pylorus preserving pancreatoduodenectomy). (d) Η επέμβαση Thompson. Από <sup>487</sup>. Εναλλακτική αυτών σε μη ανεύρεση pNETs > 2 cm, αλλά μόνον πολλαπλών δωδεκαδακτυλικών γαστρινωμάτων, η PPTD (Εικ. 48).





**Εικόνα 63:** Στην μετα-ανάλυση αυτή φαίνεται η υπεροχή της ηπατεκτομής από κάθε άλλου είδους θεραπεία της MNH από GEP-NENs όπως η χημειοθεραπεία ο εμβολισμός (TACE) και η μεταμόσχευση ήπατος. Από <sup>462</sup>



Surgery is the choice in most pts with NETs and MNH

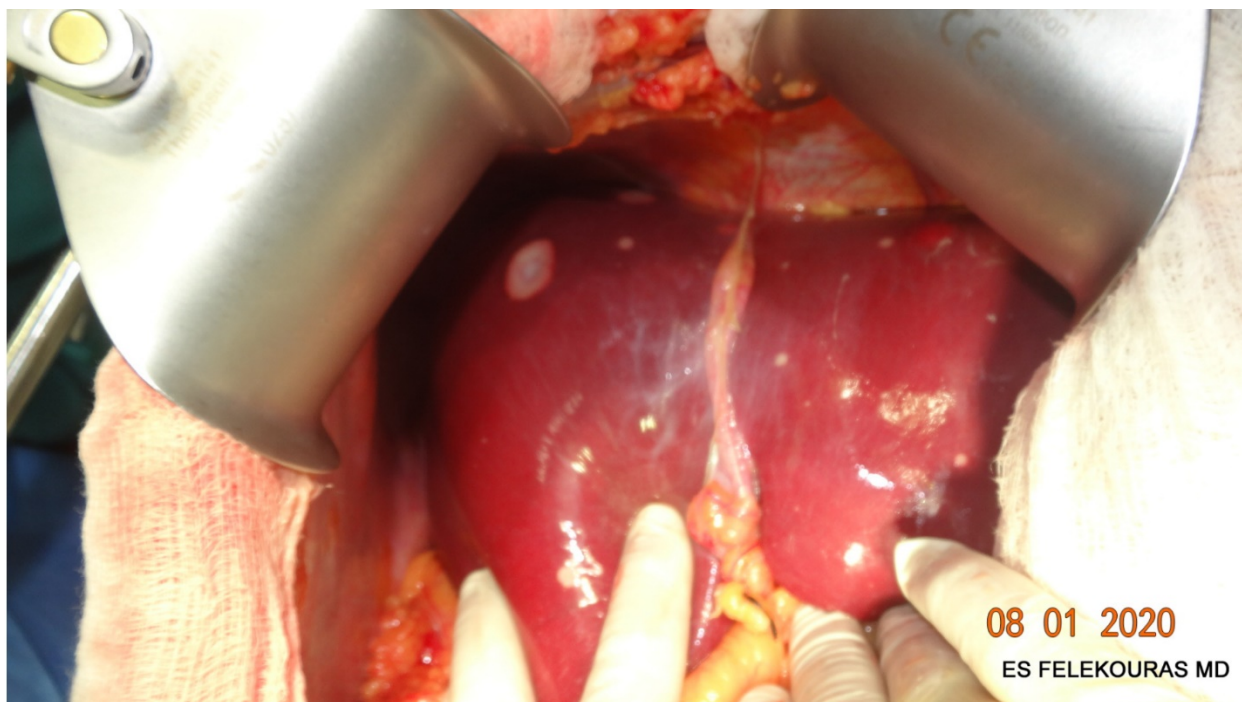
[www.surgery.gr](http://www.surgery.gr)

First Department of Surgery, NIKUOA MS, Laiko General Hospital.

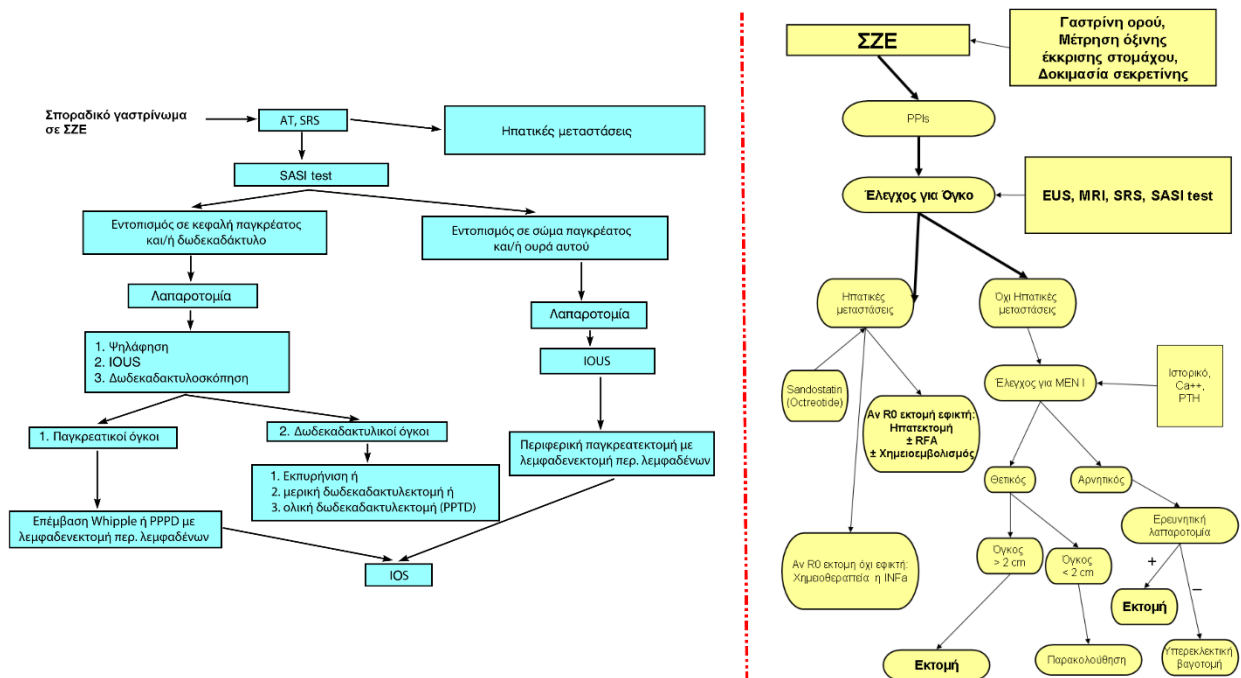
41



**Εικόνα 64:** Σύγχρονη περιφερική και δεξιά ηπατεκτομή για ρNET

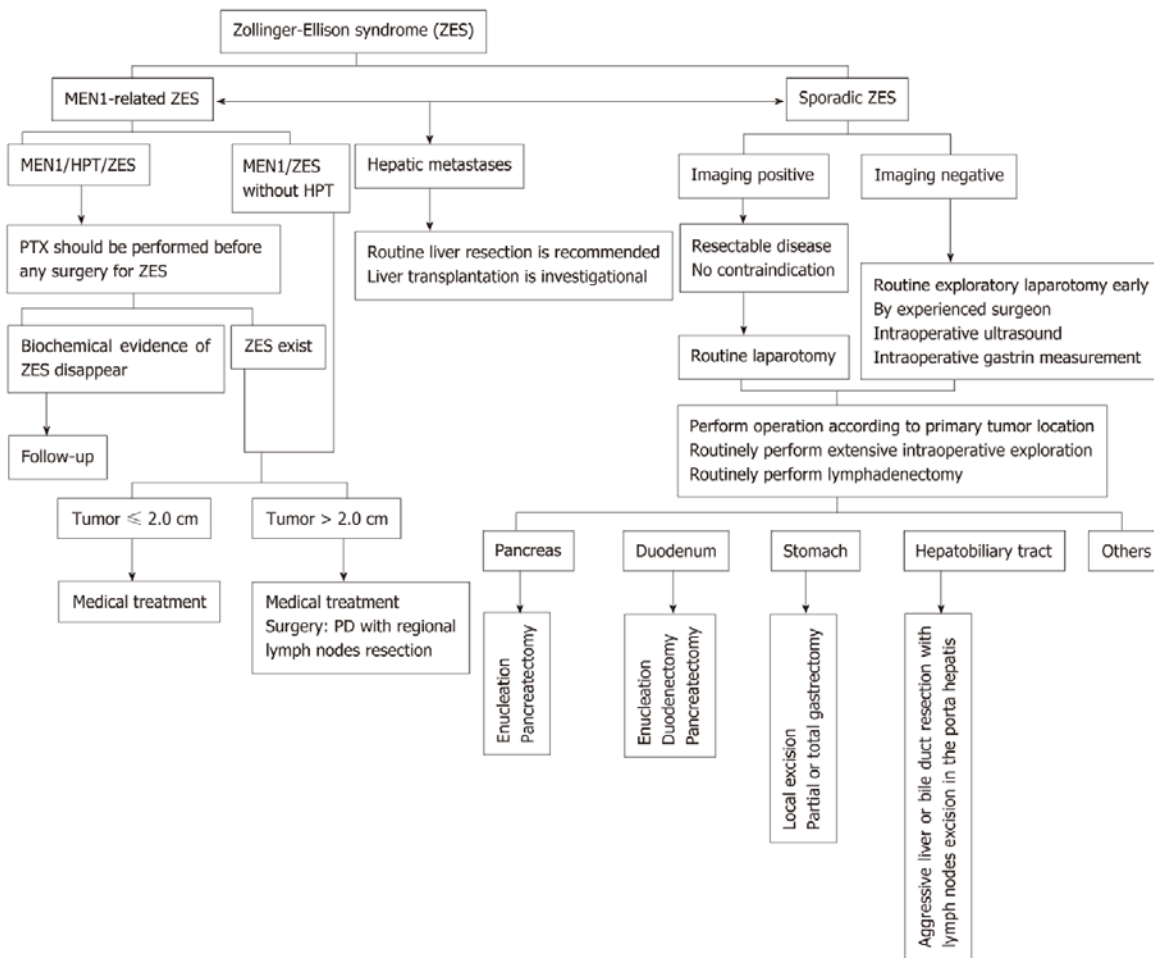


**Εικόνα 65:** Εκτομές πολλαπλών μικρών ηπατικών μεταστάσεων σε συνδυασμό με MWA σε ασθενή με MNH από si-NEN.



**Εικόνα 66:** Ένας αρκετά παλιός αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με ΣΖΕ και γαστρίνωμα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δική μας χειρουργική προτίμηση ήταν παλιότερα μόνο η Whipple για τα σποραδικά γαστρινώματα του παγκρέατος λόγω της κακοηθείας. Σήμερα έχει προστεθεί και η εκπιρήνιση για παγκρεατικά σποραδικά γαστρινώματα < 2 cm. Τροποποιημένος από 175, 207.





**Εικόνα 67:** Αλγόριθμος χειρουργικής θεραπείας ΣΖΕ (Zollinger-Ellison syndrome). ZES: Zollinger-Ellison syndrome; MEN1: Multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1/ZES: Multiple endocrine neoplasia type 1-related Zollinger-Ellison syndrome; MEN1/HPT/ZES: Patients with primary hyperparathyroidism and Multiple endocrine neoplasia type 1-related Zollinger-Ellison syndrome; PTX: Parathyroidectomy. Από 320.

### Συστηματική θεραπεία (βλέπε γενικό μέρος pNETs)<sup>15</sup>

Η δραστικότητα της συστηματικής θεραπείας και ιδιαίτερα της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρίνωμα, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, καθώς οι περισσότερες δημοσιευμένες σειρές έχουν μελετήσει την χημειοθεραπεία για όλους τους ιστολογικούς τύπους των ενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος μαζί. Επιπλέον, ο ρυθμός προόδου του μεταστατικού γαστρίνωματος ποικίλλει σημαντικά<sup>57</sup>, περιπλέκοντας περαιτέρω την αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία.

Η συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο εξαρτάται από την έκταση της νόσου και τα συμπτώματα. Λόγω της σχετικής αργής ανάπτυξης που μπορεί να παρατηρηθεί σε νευροενδοκρινικούς όγκους, οι ασθενείς με χαμηλό φορτίο νόσου και χωρίς συμπτώματα μπορούν να μπουν σε

<sup>15</sup> Η συστηματική θεραπεία του μεταστατικού γαστρίνωματος στο ήπαρ είναι ίδια με όλων των μεταστατικών pNETs. Για όλα αυτά έχουμε μιλήσει εκτενώς στο γενικό μέρος και δεν θα αναφερθούμε εδώ.

παρακολούθηση και συστηματική επιτήρηση, όπως πχ οι ασθενείς μετά από μια ιστολογική και βιοχημική ίαση ενός γαστρινώματος. Όσοι έχουν συμπτώματα αντιμετωπίζονται συνήθως με ανάλογα σωματοστατίνης (SSAs) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη διαχείριση των συμπτωμάτων και τον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου.

### Θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής - Ανάλογα σωματοστατίνης.

Η οκτρεοτίδη είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο SSA, και έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τα επίπεδα γαστρίνης κατά 76%, το BAO (βασική όξινη έκκριση) και το PAO (μέγιστη όξινη έκκριση) κατά 68% σε ασθενείς με γαστρίνωμα<sup>57</sup>. Εκτός από την επίδραση στην υπερέκκριση γαστρικού οξέος, τα ανάλογα σωματοστατίνης έχει δειχθεί σε σημαντικό αριθμό προοπτικών μελετών να έχουν ανασταλτική επίδραση και στην αύξηση του όγκου. Οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν F-pNETs και κυρίως NF-pNETs αλλά εμπεριέχουν μόνο έναν μικρό αριθμό ασθενών με γαστρίνωμα. Και τα δύο SSAs, οκτρεοτίδη (30 mg μηνιαίως) και λαντρεοτίδη (120 mg μηνιαίως) έχουν βρεθεί να παρατείνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με μεταστατικά GEP-NETS<sup>488, 489</sup>.

Μια μικρή μελέτη με 15 ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από γαστρίνωμα έδειξαν ποσοστό μερικής ανταπόκρισης 6% και σταθεροποίησης σε 47% με μακράς δράσης οκτρεοτίδη<sup>490</sup>, όμως τέτοιες μικρές σειρές και μεμονωμένες περιπτώσεις δεν μπορούν με ασφάλεια να τεκμηριώσουν την δράση των SSAs στο μεταστατικό γαστρίνωμα<sup>491</sup>.

### Θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

Η θεραπεία δεύτερης γραμμής διαθέσιμη για ασθενείς με νευροενδοκρινικούς όγκους ανθεκτικούς στη θεραπεία με σωματοστατίνη ή έχουν προχωρημένη/μεταστατική νόσο, περιλαμβάνει τους:

1. αναστολείς του mTOR όπως το everolimus
2. αναστολείς της τυροσινικής κινάσης όπως η sunitinib.
3. νεότερα SSAs όπως η pasireotide
4. κυτταροτοξική χημειοθεραπεία με streptozotocin και temozolomide και σήμερα temozolomide με capecitabine.
5. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT).

Η υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να είναι προσαρμοσμένη ώστε να ανταποκρίνεται στις ανάγκες κάθε ασθενούς με βάση την ηλικία, την γενική του κατάσταση, την ειδική χειρουργική προσέγγιση, τις χρησιμοποιούμενες θεραπευτικές ουσίες και ανάλογα του κίνδυνου των επιπλοκών. Αντιδιαρροϊκά φάρμακα είναι απαραίτητα, εάν ενδείκνυται κλινικά.

### Παρουσίαση περιστατικού

Ο ασθενής 45 ετών, εισήχθη στην κλινική μας για χειρουργική διερεύνηση μορφώματος 12/λου σε πρόσφατη ΑΤ. Ο ασθενής από το ιστορικό του έχει με πολλές εισαγωγές σε νοσοκομεία της Αθήνας από 7 ετίας και πλέον, λόγω επεισοδίων διαρροιών και επιγαστραλγίας που τον οδηγούσαν σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές αφυδάτωση και αναφερομένους σπασμούς από αυτές, με πολλαπλές ενδοσκοπήσεις ανώτερου πεπτικού (μικρά έλκη και διαβρώσεις 12/λου, υπερτροφικές γαστρικές πτυχές, ανάλογες των εικόνων 10 και 11) και πολλαπλές κολonosκοπήσεις για τις διάρροιες, χωρίς ποτέ να τεθεί συγκεκριμένη διάγνωση.



Από το ατομικό ιστορικό του, ο ασθενής είχε πριν από 8 χρόνια Wegener granulomatosis με προσβολή δέρματος πνευμόνων νεφρών, με την διάγνωση να τίθεται με διαδερμική βιοψία δεξιού νεφρού και υπεβλήθη σε αγωγή και είναι σε ύφεση έκτοτε.

Πριν 2 χρόνια είχε υποβληθεί σε AT και MRI για τα ίδια συμπτώματα και ανεδείχθη μórφωμα περίπου 2 cm μεταξύ της αγκύλης του 12/λου και του δεξιού νεφρού (Εικ. 30), όπως και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του σπληνός όπου και όλα αυτά αποδόθηκαν πάλι στην υποκείμενη νόσο (Wegener, για την οποία πήρε στο παρελθόν αγωγή πάντα υπό PPIs) (Εικ. 30). Τα συμπτώματα υποχωρούσαν με την λήψη PPIs και ειδικά με την αύξηση της ημερησίας δόσης. Χαρακτηριστικά ο ασθενής αναφέρει ότι όταν ελάμβανε υψηλές δόσεις PPIs ήταν καλύτερα, όταν το διέκοπτε αρχίζαν οι διάρροιες, και όταν πήγαινε στο νοσοκομείο και τοποθετούταν ρινογαστρικός σωλήνας (Levin) οι διάρροιες αυτόματα σταματούσαν και σε 2-3 ημέρες έπαιρνε εξιτήριο.

Από το οικογενειακό του ιστορικό του η μητέρα του είχε υποβληθεί σε παραθυροειδεκτομή για αδένωμα παραθυροειδούς.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε πλήρη βιοχημικό και απεικονιστικό έλεγχο που ήταν σε φυσιολογικός (Ca/P σε φυσιολογικά επίπεδα, όπως και ο έλεγχος επινεφριδίων και υπόφυσης) και σε επιμελή ενδοσκόπηση (υπό PPIs) όπου και ανεδείχθησαν υπερτροφικές γαστρικές πτυχές και γραμμοειδείς εξελκώσεις στομάχου και φυσιολογικό 12/λο. Οι βιοψίες του στομάχου ανέδειξαν μικροσκοπικές θέσεις νευροενδοκρινικής υπερπλασίας και εν συνεχεία μετρήθηκε η γαστρίνη ορού νηστείας που ήταν γύρω στα 800 pg/ml (υπό PPIs), συνεπώς αναξιόπιστη μέτρηση. Εν συνεχεία υπεβλήθη σε EUS-FNA του μορφώματος μεταξύ του 12/λου και του δεξιού νεφρού και η ιστολογική εξέταση ανέδειξε NE όγκο με ki67 12%, και δεν ανευρέθει άλλη βλάβη σε στόμαχο 12/λο και πάγκρεας (Εικ. 68). Με την διάγνωση dp-NET υπεβλήθη σε νέο έλεγχο με AT κοιλίας και θώρακος και MRI κοιλίας (Εικ. 69), όπως και σε SRS (Tekrotyde) (Εικ. 31), όπου και ανεδείχθη η βλάβη στην περιοχή του 12/λου στα 2,5 cm και μια ακόμη στον εγγύς του κάτω πόλου του σπληνός και υπεβλήθη ξανά σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού με ειδική οδηγία για επιμελή δωδεκαδακτυλοσκόπηση που και πάλι ήταν αρνητική για μορφώματα 12/λου, και τελικά σε Ga PET/CT όπου και αναδείχθηκαν οι βλάβες του 12/λου (SUVmax 69) και σπληνός (SUVmax 20) (Εικ. 70).

Ο ασθενής και η μητέρα του υπεβλήθησαν σε πλήρη εργαστηριακό και γενετικό έλεγχο για σύνδρομο MEN1 που ήταν αρνητικός.

Με την διάγνωση dp-NET πιθανό σποραδικό γαστρίνωμα, υπεβλήθη σε ερευνητική λαπαροτομία με πλήρη διερεύνηση όλης της κοιλίας και του ήπατος, όλου του παγκρέατος και του 12/λου με ΙΟΥS, διεγχειρητική δωδεκαδακτυλοσκόπηση και δωδεκαδακτυλοτομή και δακτυλική ψηλάφηση του αυλού του 12/λου μέχρι και την 4η μοίρα, με ευρήματα 2 σαφείς βλάβες εντός του 12/λου, σε βλεννογόνιο θέση η μια στην 1η μοίρα στο ελάχιστον τόξο αυτού (παγκρεατικό χείλος) και η άλλη στο τέλος της 2<sup>ης</sup> έναντι και κεντρικότερα του φ. Vater σε υποβλεννογόνιο θέση, και τα μορφώματα μεταξύ 12/λου και δεξιού νεφρού και το μórφωμα στην πύλη του σπληνός, ο οποίος ήταν με πλήρη διαταραχή της αρχιτεκτονική του δομής του (Εικ. 71, 72). Το ΙΟΥS του ήπατος και του παγκρέατος δεν ανέδειξαν άλλη παθολογία (Εικ. 73 άνω).

Ο ασθενής υπεβλήθη σε σπληνεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό, εκτομή του μείζονος επιπλόου, χολοκυστεκτομή, πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου με συνοδό εκτομή των λεμφαδένων της ΗΑ, με λεμφαδενικό καθαρισμό των υπέρ- και υπό- πυλωρικών και περιπαγκρεατικών λεμφαδένων και αυτών μεταξύ κκ φλεβός και αορτής (η βλάβη ήταν

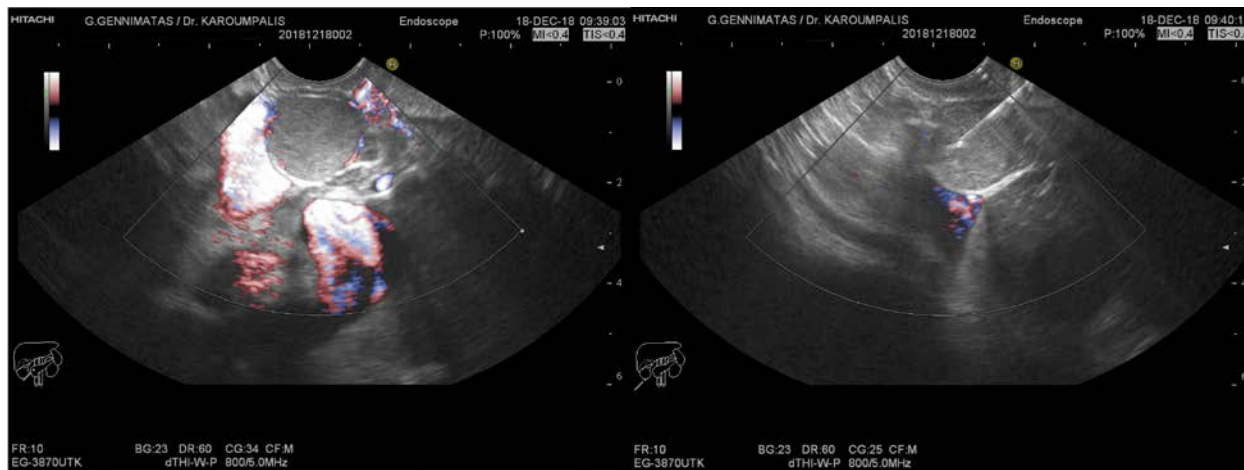
λεμφαδένας του 12λου έναντι της 2η και 3ης μοίρας αυτού) όπως και φυσικά σε πλήρη εκτομή των ένδοαυλικών μορφωμάτων του 12λου που είχαν σημανθεί με την δωδεκαδακτυλοσκόπηση και την δωδεκαδακτυλοτομή. Τα διεγχειρητικά βήματα της επέμβασης για σποραδικό γαστρίνωμα/ΣΖΕ/dp-NET αναδεικνύονται στις εικόνες 71-77).

Άμεσα μετεγχειρητικά ο ασθενής και σε επανειλημμένες μετρήσεις είχε γαστρίνη ορού νηστείας υπό PPIs < 60 pg/ml. Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων ανέδειξε d-NETs (x 1, η μεγάλη βλάβη της 1<sup>ης</sup> μοίρας του 12/λου ήταν έκτοπος γαστρικός και παγκρεατικός ιστός εντός του 12/λου)<sup>16</sup>, με 1 θετικό περιπαγκρεατικό λεμφαδένα (ο μεγάλος που αναδεικνυόταν σε όλες τις προεγχειρητικές εξετάσεις (Εικ. 68-70, 72). Το συμπέρασμα της ιστολογικής έκθεσης ήταν: καλά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές νεόπλασμα 2<sup>ης</sup>-3<sup>ης</sup> μοίρας δωδεκαδακτύλου μδ 0,6 cm, με ευμεγέθη μετάσταση σε ένα λεμφαδένα μδ 3,5 cm και ελεύθερους 28 λεμφαδένες (1/29), σταδίου pT1,N1 κατά TNM 8η έκδοση. Παρά το χαμηλό δείκτη Ki67 στον πρωτοπαθή όγκο (ki67 2%), η λεμφαδενική μετάσταση εμφανίζει υψηλότερο ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού (ki67 6%) κατατάσσοντας το νεόπλασμα σε grade 2 (NETG2). Η σπληνεκτομή: ο σπλήνας ήταν ρικνός με κεντρική θέση ίνωσης και ουλοποίησης, παρουσία κρυστάλλων χοληστερίνης και αιμοσιδηρινοφάγα ιστοκύτταρα, ένδειξη προηγηθείσης αιμορραγίας. Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ προηγηθέντος εμφράκτου. Στην περιφέρεια της ουλώδους περιοχής αναγνωρίζονται αγγειακοί κλάδοι με ανώμαλο σχήμα, απόφραξη του αυλού, αναδιπλασιασμού του ελαστικού πετάλου και σημαντική ελάστωση του τοιχώματος χωρίς φλεγμονώδη στοιχεία, ώστε να μη τεκμηριώνονται αλλοιώσεις αγγειίτιδας και με 4 λεμφαδένες αρνητικούς.

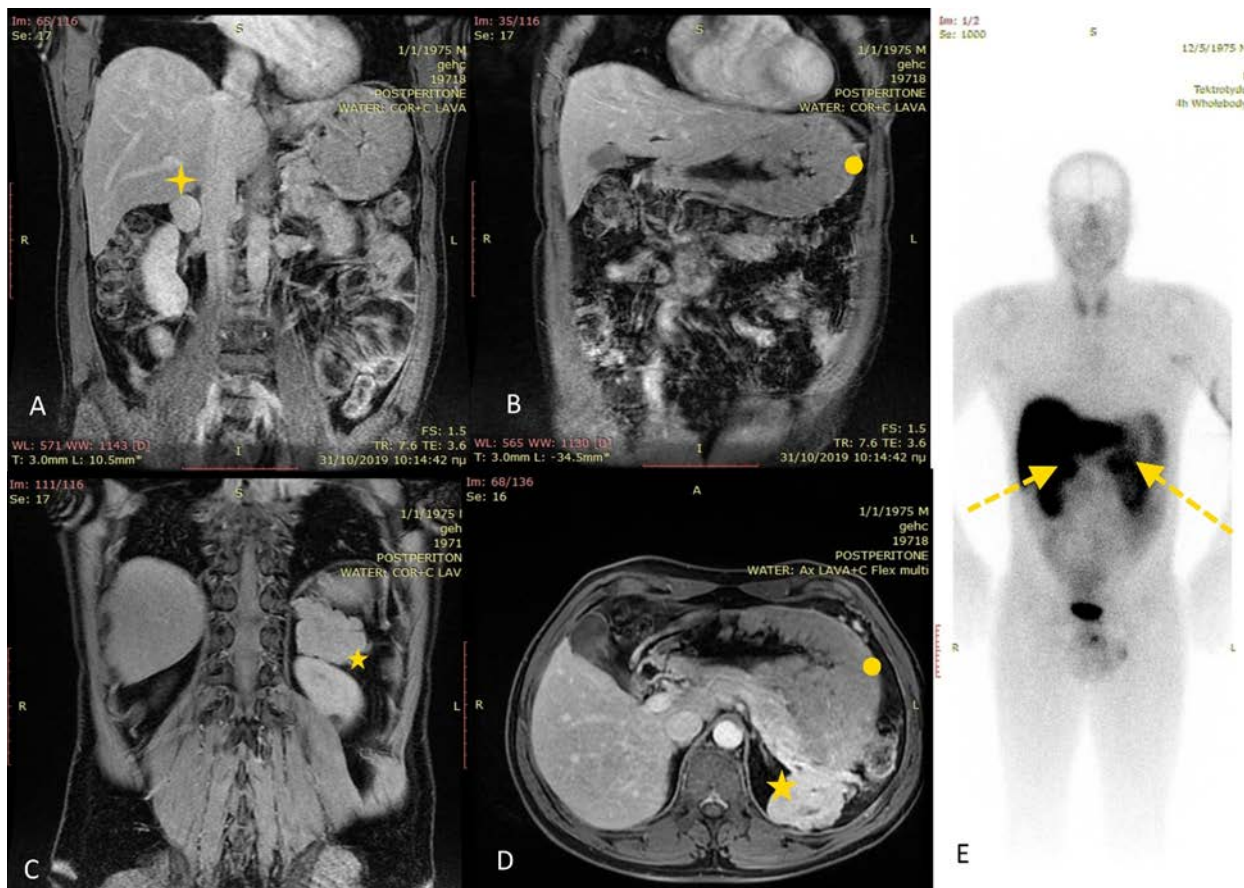
Η παρακολούθηση του ασθενούς συνεστήθη να γίνεται κάθε 3 μήνες με εξετάσεις αίματος και γαστρίνη ορού και MRI κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια και μετα άπαξ ετησίως. Η περίπτωση του συζητήθηκε στα ογκολογικά συμβούλια της κλινικής μας και του [Κέντρου Νευροενδοκρινών όγκων του Λαϊκού Νοσοκομείου](#) και η σύσταση ήταν παρακολούθηση μια και θεωρείται ως R0 εκτομή.

Η περίπτωση του ασθενούς αυτού αναδεικνύει την προβληματική διάγνωση, που καθυστέρησε επί χρόνια λόγω ανεπαρκείας του συστήματος και των ιατρών να αναγνωρίσουν την πάθηση (ΣΖΕ) όπως επίσης αναδεικνύει την δυσκολία εφαρμογής των κλασσικών πρωτοκόλλων διάγνωσης ενός κλασσικού πρωτοπαθούς γαστρινώματος την εποχή των PPIs, και ακόμα είναι μια σπάνια και εξαιρετικά διδακτική περίπτωση για την πλήρη διεγχειρητική προσπέλαση ενός τέτοιου ασθενούς σήμερα, για νέους χειρουργούς και όχι μόνον.

<sup>16</sup> Τμήμα δωδεκαδακτύλου, το οποίο φέρει έκτοπο γαστρικό ιστό μδ 0,8 cm στο βλεννογόνο και έκτοπο παγκρεατικό ιστό μδ 1,5 cm στον υποβλεννογόνο και μυϊκό χιτώνα αποτελούμενο από αδενοκυψέλες και πόρους και σπάνια μικρά νησίδια Langerhans.

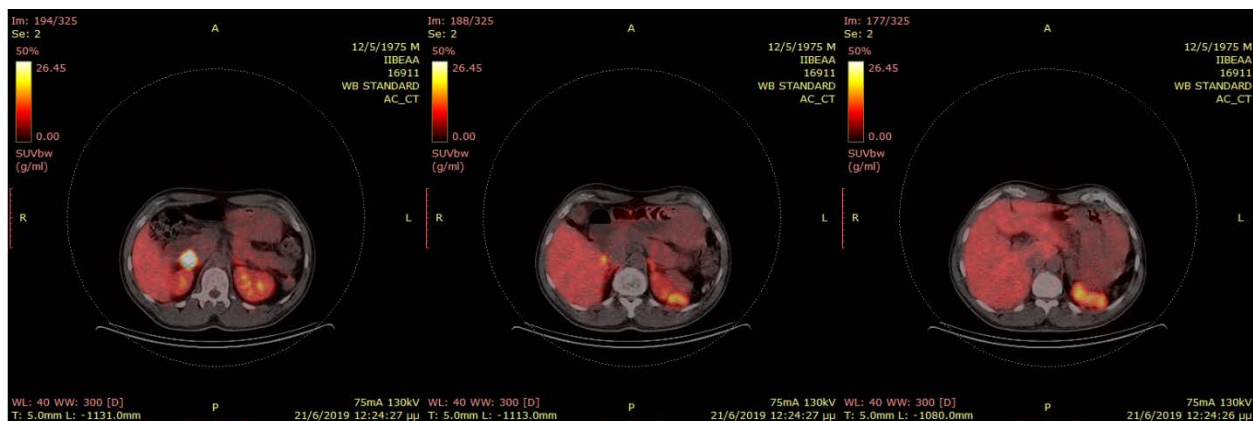


**Εικόνα 68:** EUS-FNA του μορφώματος του 12/λου στον ασθενή μας.

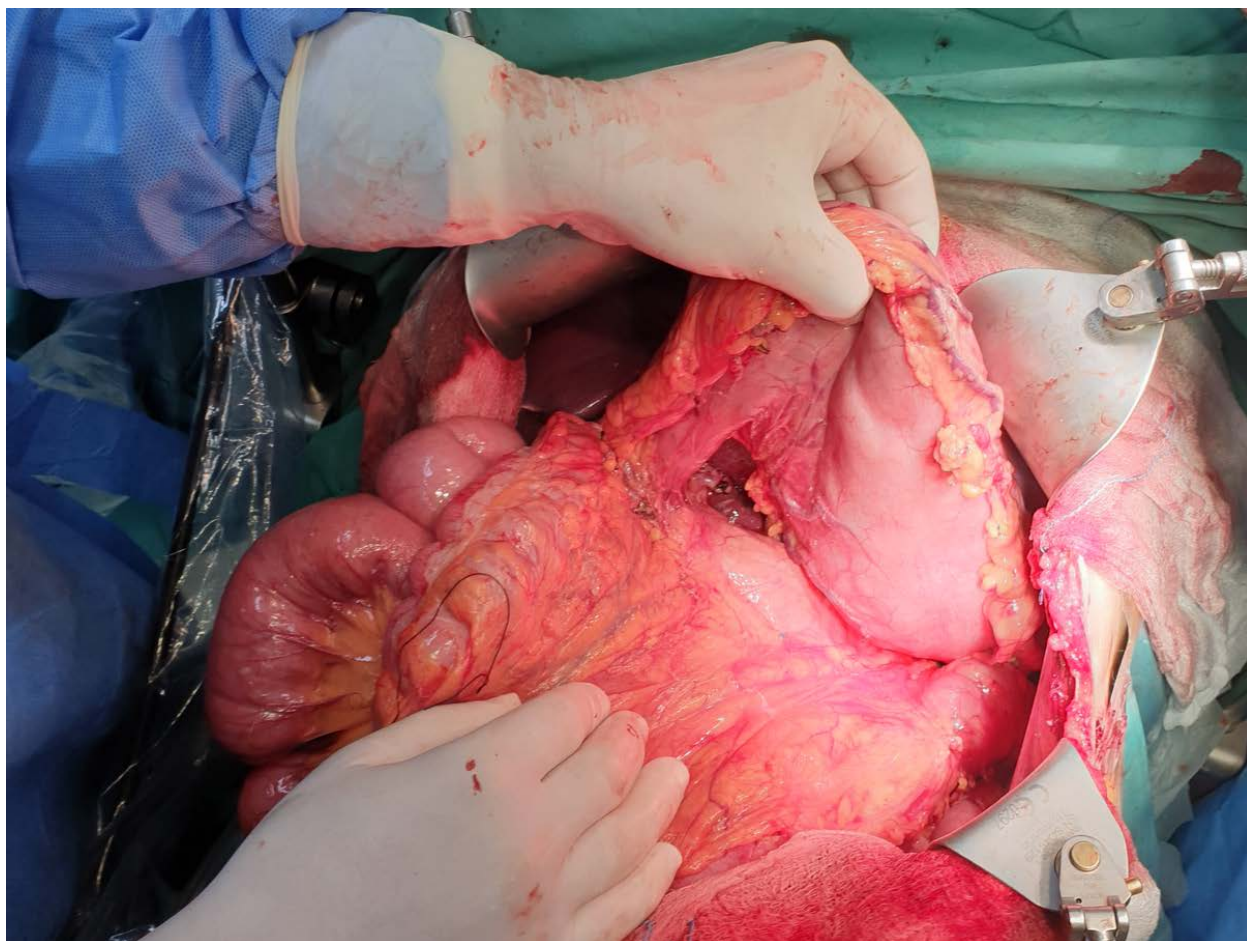


**Εικόνα 69:** Ο επαναληπτικός απεικονιστικός έλεγχος του ασθενούς πριν το χειρουργείο (MRI, Tektrotyde) (τα αστέρια και τα βέλη αναδεικνύουν τις βλάβες μεταξύ δεξιού νεφρού και 12/λου και την περιοχή του σπληνός και οι κύκλοι τις υπερτροφικές πτυχές του στομάχου).

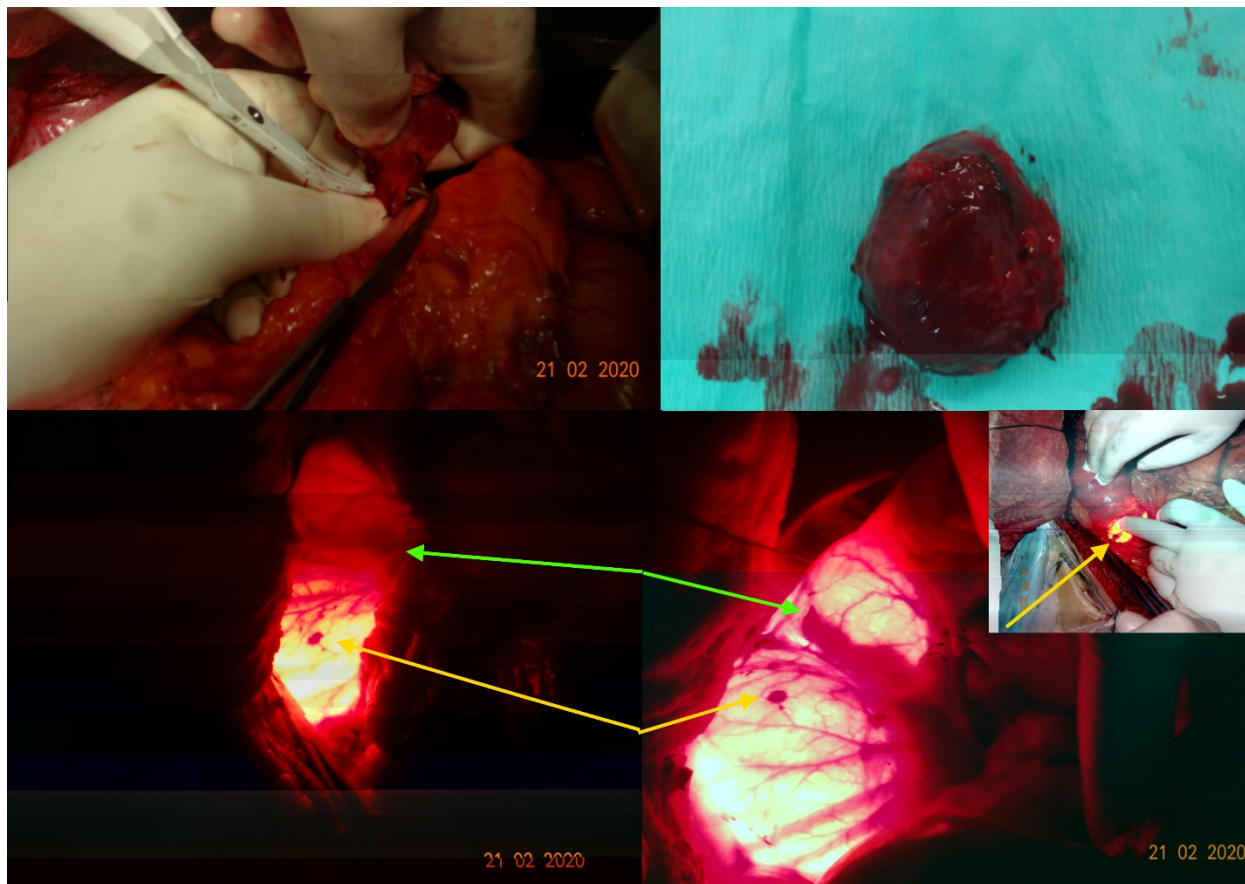




**Εικόνα 70:** Το Ca PET/CT του ασθενούς με ανάδειξη τη βλάβης πλησίον του 12/λου και στην περιοχή του κάτω πόλου του σπληνός.

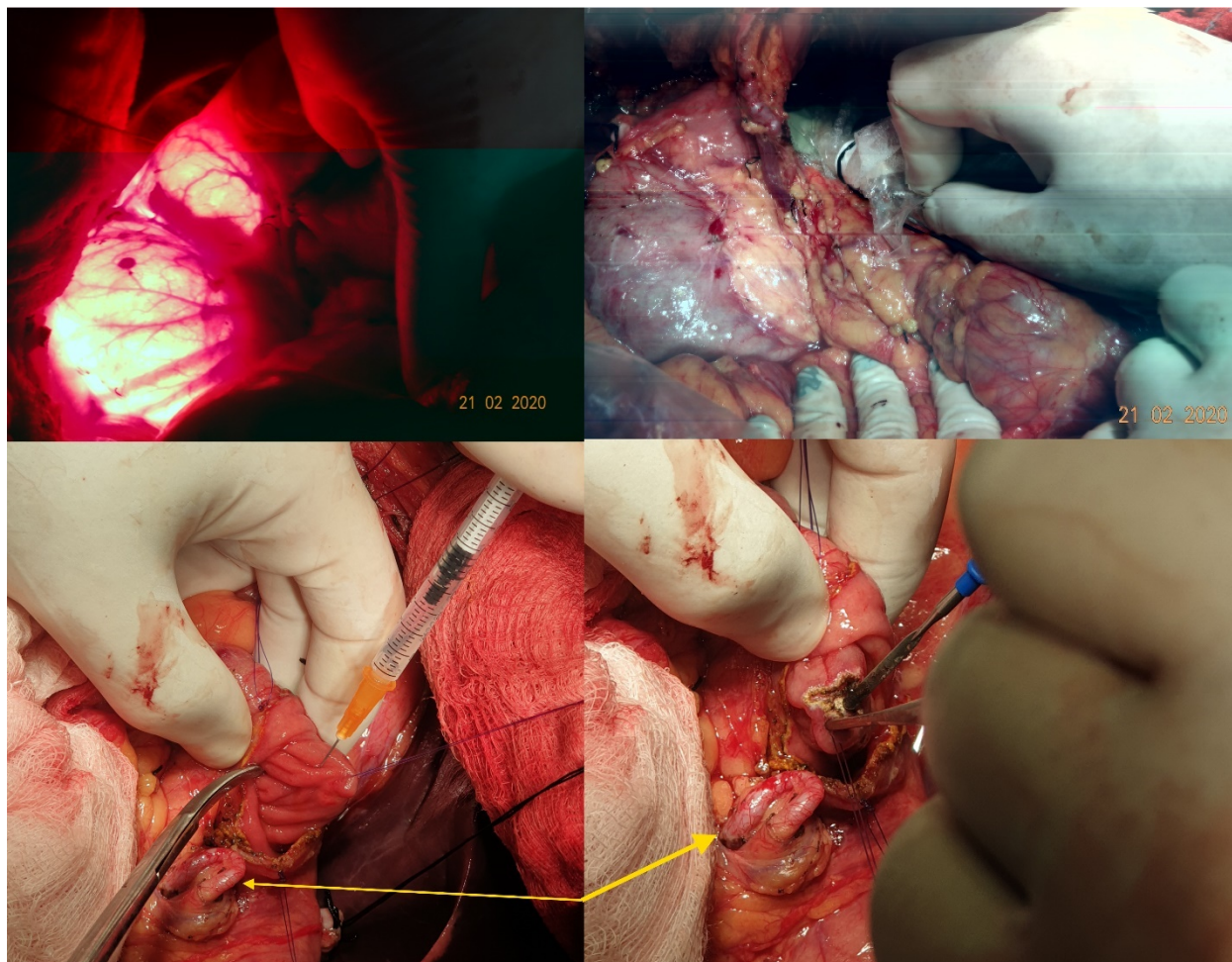


**Εικόνα 71:** Σε ασθενή με πιθανό γαστρίνωμα ή άλλο dp-NET, η τομή που προτιμάμε είναι η άμφω υποπλευρία τομή με την οποία ελέγχεται όλη η περιτοναϊκή κοιλότητα από το διάφραγμα μέχρι την ελάχισσα πύελο. Εν συνεχεία διενεργείται εκτομή του μείζονος επιπλόου (μια και περιστατικά γαστρινώματος έχουν αναφερθεί με εστία εντός του επιπλόου)<sup>69, 290, 320, 492-496</sup>, και έτσι αποκαλύπτεται και ελέγχεται όλη η άνω κοιλία και ειδικά το πάγκρεας το 12/λο και το τρίγωνο του γαστρινώματος.

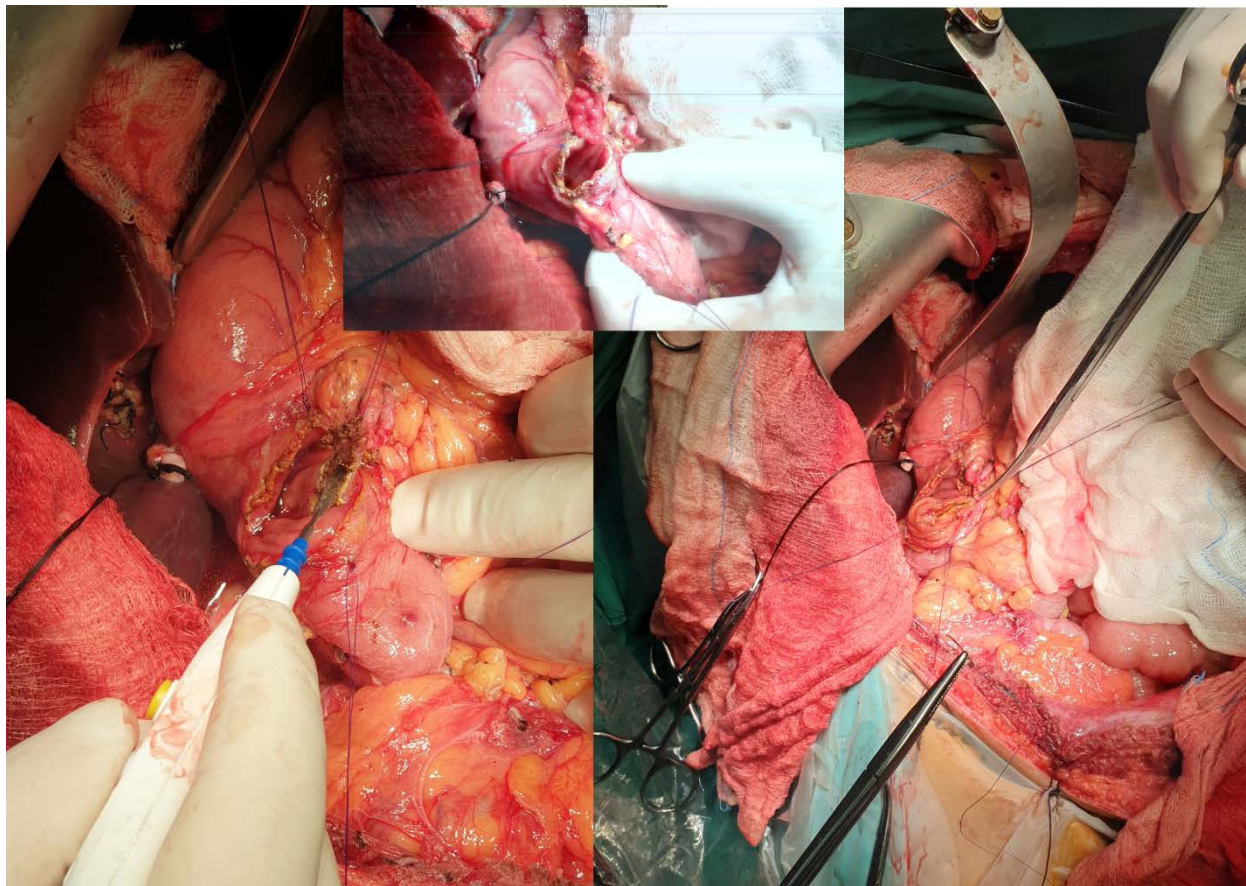


**Εικόνα 72:** Ανευρίσκεται μεταξύ 12/λου και νεφρού η ύποπτη βλάβη των εικόνων 68-70, η οποία και εκτέμνεται (άνω) και εν συνεχεία μετά την απελευθέρωση του 12/λου με εκτεταμένη κινητοποίηση κατά Kocher, διενεργείται και εν συνεχεία διεγχειρητική δωδεκαδακτυλοσκόπηση όπου και με δυσκολία ανακαλύπτονται μια μικρή βλάβη στην 2<sup>η</sup> μοίρα στο μείζον τόξο του 12/λου (κίτρινα βέλη) και μια πολύ μεγαλύτερη επίπεδη στο έλασσον τόξο του 12λου στο τέλος της 1<sup>ης</sup> μοίρας αυτού (πράσινα βέλη)



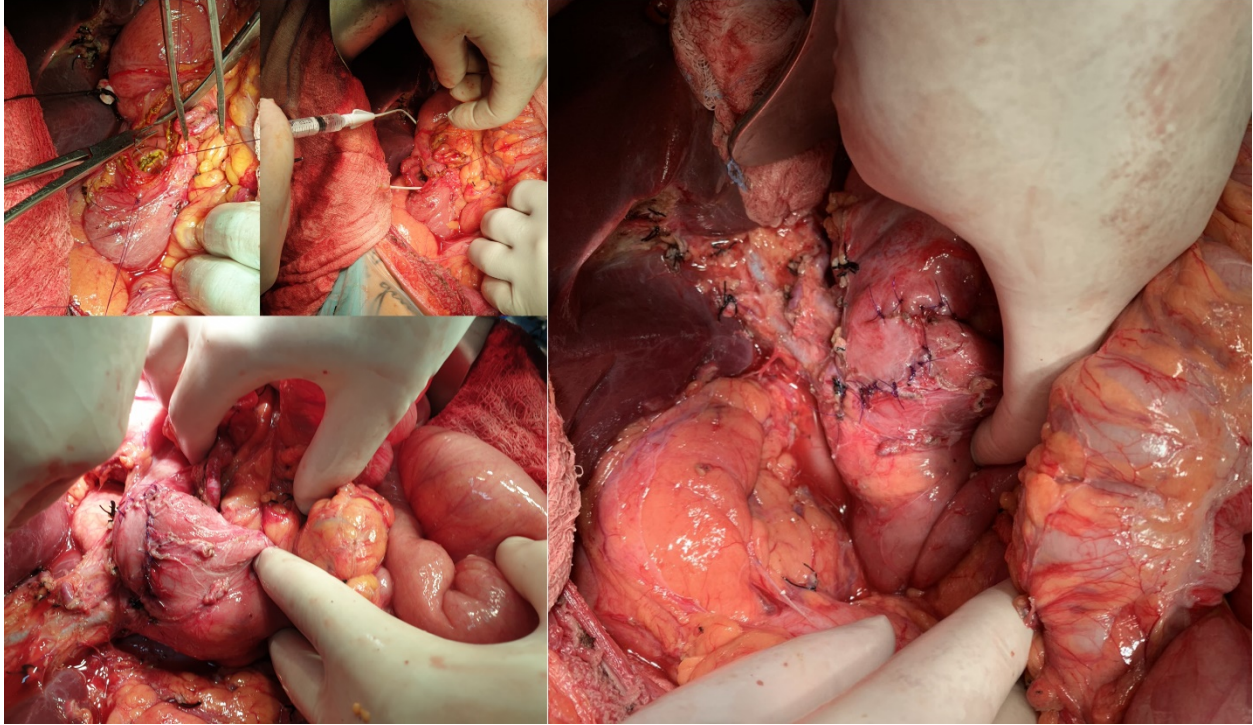


**Εικόνα 73:** Εν συνεχεία και μετά την δωδεκαδακτυλοσκόπηση και το ΙΟΥΣ του ήπατος και του παγκρέατος (άνω), διενεργείται εκτομή των βλαβών αυτών μετά από δωδεκαδακτυλοτομή x 2 και φυσικά ελέγχεται όλο το 12/λο με δακτυλική αμφίχειρη ψηλάφηση εκ των έσω και έξω, μετά την εκτομή των βλαβών. Διακρίνεται ευχερώς ο λεμφαδενικός καθαρισμός γύρω από τα την δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία (υποπυλωρικοί λεμφαδένες, κίτρινα βέλη).

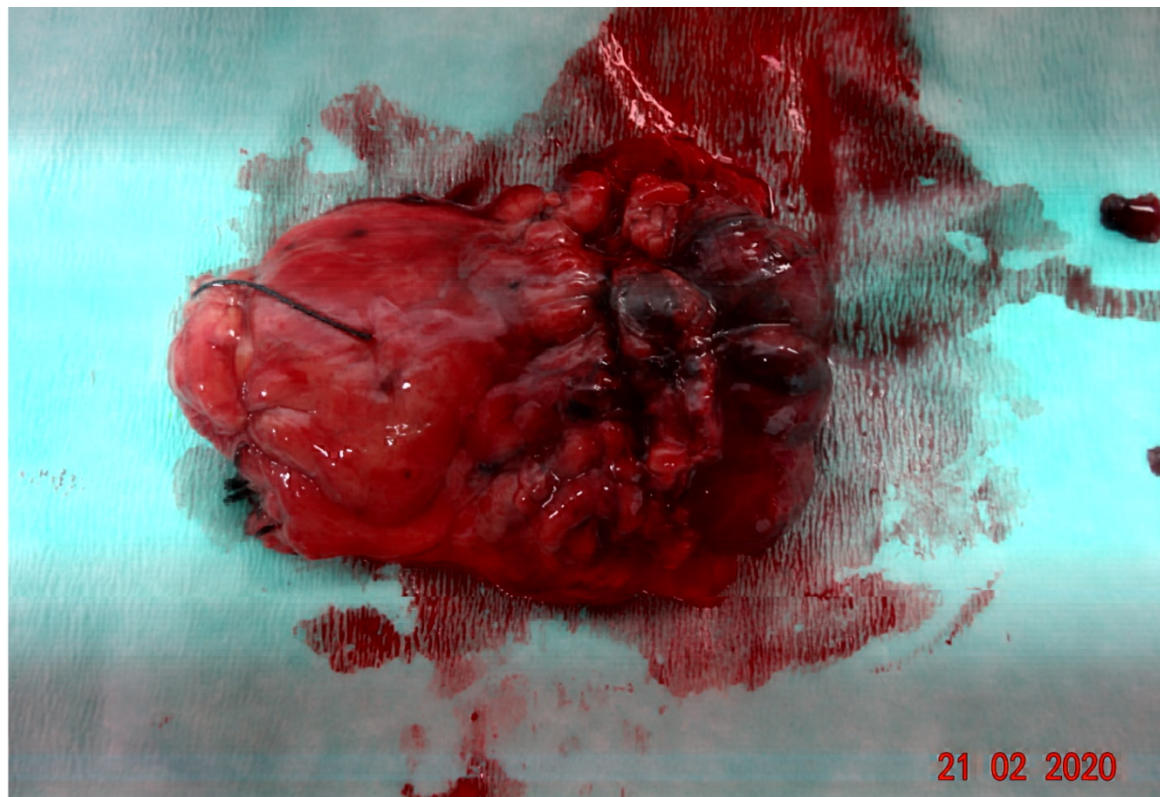


**Εικόνα 74:** Η εκτομή των βλαβών του 12/λου.



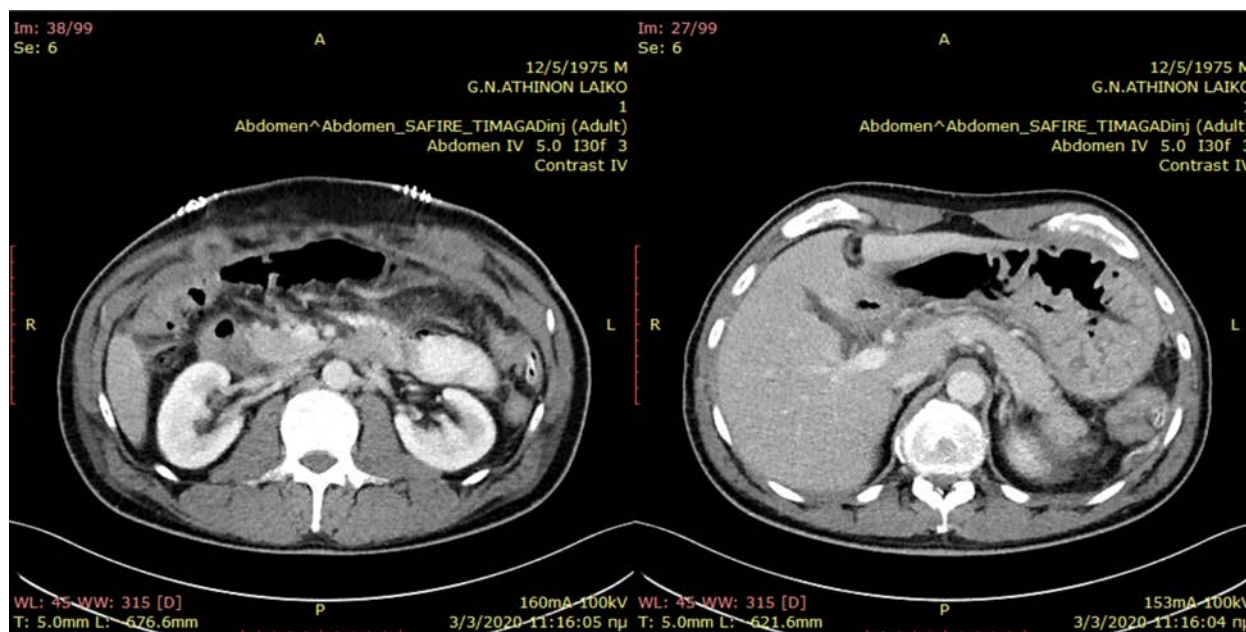


**Εικόνα 75:** Ιδιαίτερη προσοχή δίδεται στην ακεραιότητα της ένδο παγκρεατικής μοίρας του χοληδόχου πόρου (το φύμα του Vater, που ανευρίσκεται με την τοποθέτηση εντός του ΧΠ καθετήρος Fogarty χοληφόρων μετά από την απαραίτητη χολοκυστεκτομή), και μετά συγκλείονται οι 12/λοτομές σε 2 στρώματα, με μια πανοραμική άποψη του πεδίου στο τρίγωνο του γαστρινώματος.





**Εικόνα 76:** Εν συνεχεία ο ασθενής υπεβλήθη σε ουραία παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή. Τα παρασκευάσματα συμπεριλάβουν ουραία παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό και εκτομή του μείζονος επιπλόου, χολοκυστεκτομή, πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου με λεμφαδενικό καθαρισμό των υπέρ- και υπό- πυλωρικών και περιπαγκρεατικών λεμφαδένων και αυτών μεταξύ κκ φλεβός και αορτής (η βλάβη ήταν λεμφαδένας του 12λου έναντι της 2η και 3ης μοίρας αυτού) όπως και φυσικά σε πλήρη εκτομή των ένδοαυλικών μορφωμάτων του 12λου που είχαν σημανθεί με την δωδεκαδακτυλοσκόπηση και την δωδεκαδακτυλοτομή.



**Εικόνα 77:** Μετεγχειρητική ΑΤ του ασθενούς μετά από σπληνεκτομή και την εκτομή των 12/λικών βλαβών, χολοκυστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό στο τρίγωνο του γαστρινώματος. Είναι πολύ ορατή η ύπαρξη υπερτροφικών γαστρικών πτυχών ίδια στο σώμα και τον θόλο του στομάχου.

### Συμπεράσματα

Το γαστρίνωμα/ΣΖΕ, είτε σποραδικό είτε σε ασθενείς με MEN1 είναι νόσος ιδιαίτερα απαιτητική στην διάγνωση και την θεραπεία της και είναι δύσκολο να παρακολουθεί κάποιος τις εξελίξεις επί του θέματος. Είναι μια ιδιαίτερη πάθηση και πολύ όμορφη διδακτικά γιατί περικλείει πολλά κομμάτια της ιατρικής γνώσης παλιάς και καινούργιας. Συνεπώς απαιτείται οι ιατροί που ασχολούνται με αυτή την πάθηση να είναι ειδικοί και έμπειροι.

Θεωρούμε μετα από πολλά χρόνια ενασχόλησης με τους GEP-NENs ότι οι αλγόριθμοι διάγνωσης και θεραπείας του NCCN ανταποκρίνονται στην σύγχρονη προσέγγιση του θέματος και τους οποίους συνηγορούμε, οι ενδιαφερόμενοι να παρακολουθούν περιοδικά<sup>300</sup>. Οι αλγόριθμοι αυτοί είναι σημαντικοί και απλοί παρόλο όπως θα δείτε ότι το επίπεδο evidence base δεν είναι το υψηλότερο (2<sup>Α</sup>) (Εικ. 78-81).



Ακόμη είναι σαφές ότι η συνδιαχείριση των άλλων NF-pNETs που θα βρεθούν σε ασθενείς με ΣΖΕ/MEN1 είναι σημαντική, και παρόλο που σε αυτούς τους ασθενείς θα λέγαμε ότι η ολική παγκρεατεκτομή θα ήταν η καλύτερη λύση δεν είναι έτσι πάντα απλά τα θέματα<sup>446</sup>. Έτσι παραθέτουμε ένα συγκεντρωτικό αλγόριθμο της διαχείρισης των pNETs σε ασθενείς με MEN από διάφορες εταιρείες (Εικ. 77).

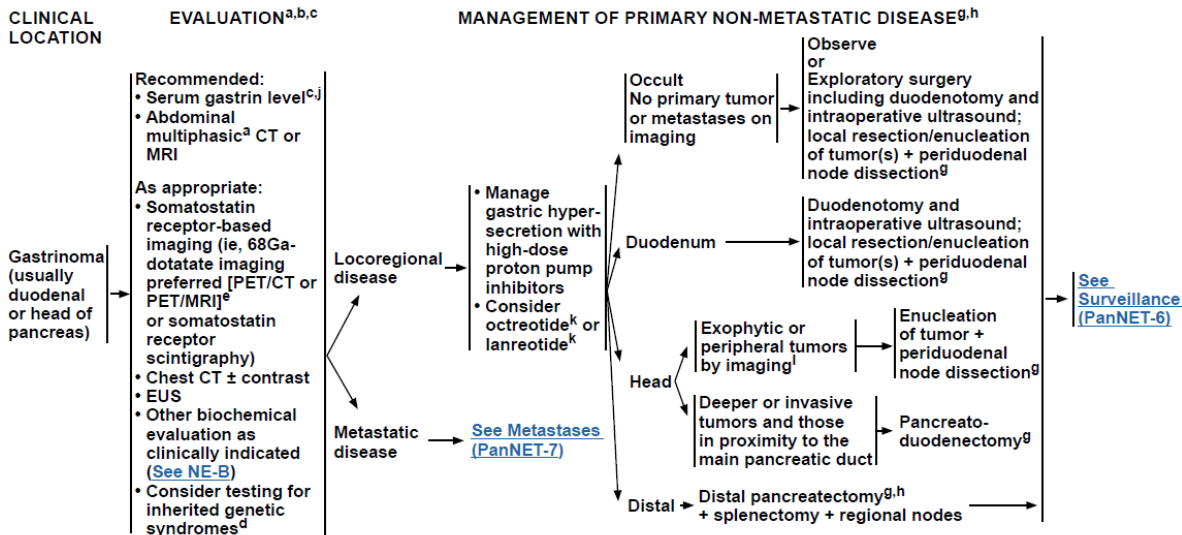
Printed by Evangelos Felekouras on 2/19/2020 4:12:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National Comprehensive Cancer Network®

**NCCN Guidelines Version 1.2019**  
**Neuroendocrine Tumors of the Pancreas**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)



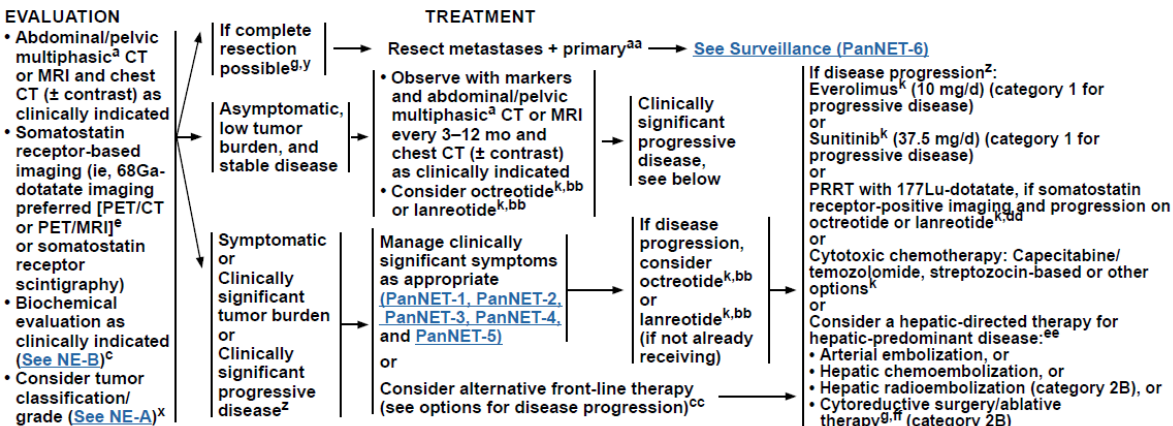
<sup>a</sup>Multiphasic imaging studies are performed with IV contrast.  
<sup>b</sup>See Principles of Pathology for Diagnosis and Reporting of Neuroendocrine Tumors (NE-A).  
<sup>c</sup>See Principles of Biochemical Testing (NE-B).  
<sup>d</sup>For all patients with PanNET, evaluate personal and family history for possibility of MEN1 or other hereditary syndromes as appropriate. See Multiple Endocrine Neoplasia, Type 1 (MEN1-1).  
<sup>e</sup><sup>68</sup>Ga-dotatate PET/CT or PET/MRI is more sensitive than somatostatin receptor scintigraphy with SPECT/CT for determining somatostatin receptor status. PET/CT or PET/MRI of skull base to mid-thigh; CT with IV contrast when possible. Data are limited on the optimal timing of scans following administration of somatostatin analogs.  
<sup>g</sup>See Surgical Principles for Management of Neuroendocrine Tumors (NE-C).  
<sup>h</sup>Preoperative trivalent vaccine (ie, pneumococcus, haemophilus influenzae b, meningococcal group C), if considering surgery with possible splenectomy.  
<sup>i</sup>Serum gastrin can be falsely elevated with proton pump inhibitor (PPI) use. To confirm diagnosis, it should ideally be checked when fasting and off PPI for >1 week. However, PPI should be continued in patients with overt clinical symptoms of gastrinoma and/or risks of complications.  
<sup>k</sup>See Principles of Systemic Anti-Tumor Therapy (NE-D).  
<sup>l</sup>Not adjacent to the main pancreatic duct.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**Εικόνα 78:** Η διάγνωση και η θεραπεία του σποραδικού γαστρινώματος/ΣΖΕ σύμφωνα με το NCCN. Από 300



**MANAGEMENT OF LOCOREGIONAL ADVANCED DISEASE AND/OR DISTANT METASTASES<sup>g</sup>**



<sup>a</sup>Multiphasic imaging studies are performed with IV contrast.  
<sup>c</sup>See Principles of Biochemical Testing (NE-B).  
<sup>e</sup>68Ga-dotatate PET/CT or PET/MRI is more sensitive than somatostatin receptor scintigraphy with SPECT/CT for determining somatostatin receptor status. PET/CT or PET/MRI of skull base to mid-thigh; CT with IV contrast when possible. Data are limited on the optimal timing of scans following administration of somatostatin analogs.  
<sup>g</sup>See Surgical Principles for Management of Neuroendocrine Tumors (NE-C).  
<sup>k</sup>See Principles of Systemic Anti-Tumor Therapy (NE-D).  
<sup>x</sup>There are limited data on management of well-differentiated G3 tumors. Treatment options will vary based on clinical judgment, but may include those options for poorly differentiated G3 tumors, or well-differentiated G1-2 tumors. See Discussion.  
<sup>y</sup>Noncurative debulking surgery might be considered in select cases.  
<sup>z</sup>If disease progression, treatment with octreotide or lanreotide should be discontinued for non-functional tumors and continued in patients with functional tumors; those regimens may be used in combination with any of the subsequent options. For details on the administration of octreotide or lanreotide with 177Lu-dotatate, see NE-E.  
<sup>aa</sup>Staged or synchronous resection when possible. When performing staged pancreaticoduodenectomy and liver resection, consider hepatectomy prior to pancreatic resection in order to reduce risk of perihepatic sepsis. De Jong MC, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A dual-center analysis. Ann Surg 2010;252:142-148.  
<sup>bb</sup>For patients with insulinoma, octreotide or lanreotide should be used only if somatostatin scintigraphy is positive. If used, they should be used with caution in patients with insulinoma as they may transiently worsen hypoglycemia. (See Discussion for details).  
<sup>cc</sup>In select cases it may be appropriate to proceed to front-line systemic therapy or liver-directed therapy prior to or concurrently with octreotide or lanreotide.  
<sup>dd</sup>See Principles of PRRT with 177Lu-dotatate (NE-E).  
<sup>ee</sup>After a whipple, there are increased risks associated with liver-directed therapies.  
<sup>ff</sup>Includes ablative techniques such as radiofrequency, microwave, and cryotherapy. There are no randomized clinical trials and prospective data for these interventions are limited. However, data on the use of these interventions are emerging.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**Εικόνα 79:** Η θεραπεία της προχωρημένης νόσου (μεταστατικής και τοπικοπεριοχικής) σε γαστρίνωμα που είναι ίδια με τα άλλα pNETs. Από <sup>300</sup>.



**NCCN Guidelines Version 1.2019**  
**Multiple Endocrine Neoplasia, Type 1**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**DIAGNOSIS OF OR CLINICAL SUSPICION OF MEN1**

- A clinical diagnosis for MEN1 includes two or more MEN1-associated tumors in a single patient: multi-gland parathyroid hyperplasia; pancreatic NET (PanNET); or pituitary tumors.<sup>a,b</sup>
  - ▶ The most common MEN1 neoplasm is parathyroid hyperplasia (affecting 98% of patients), followed by islet cell tumors of the pancreas (50%), pituitary adenomas (35%), and/or lung/thymus neuroendocrine carcinoid tumors (10%).<sup>b</sup>
  - ▶ MEN1 may also be associated with NETs of the lung and thymus, adrenal tumors, multiple lipomas, and cutaneous angiomas.<sup>a,b</sup>
  - ▶ Patients with MEN1 are more likely to have multiple PanNETs than those with sporadic tumors.
  - ▶ Type 2 gastric NETs occur frequently in MEN1 patients with gastrinoma.
  - ▶ A higher incidence of adrenal tumors is also observed in MEN1.
- For patients known or suspected to have MEN1, a clinical evaluation includes: [See MEN1 Clinical Evaluation and Treatment \(MEN1-2\)](#)
  - 1) Biochemical tests evaluating hormone levels;
  - 2) Imaging tests needed to localize the site of the tumor or hyperplasia; and
  - 3) Genetic counseling and testing
- Genetic counseling and MEN1 genetic testing should be offered to the following:
  - ▶ An individual with a clinical diagnosis or suspicion of MEN1<sup>a,b,c,d</sup>
  - ▶ An at-risk relative of an individual with a known germline MEN1 mutation<sup>a</sup>
- MEN1 clinical evaluation should be offered to the following:
  - ▶ Individuals with a clinical diagnosis or suspicion of MEN1 even with a negative MEN1 genetic test
  - ▶ At-risk relatives even if MEN1 mutation has not been identified in the affected family member or if MEN1 genetic testing has not been performed in the affected or at-risk family member
- A consultation with an endocrinologist for all patients with MEN1 should be considered.

<sup>a</sup>Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990-3011.  
<sup>b</sup>Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2015 Feb 12]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.  
<sup>c</sup>A germline MEN1 mutation is seldom found in individuals with a single MEN1-associated tumor and no family history. (Ellard S, Hattersley AT, Brewer CM, Vaidya B. Detection of an MEN1 gene mutation depends on clinical features and supports current referral criteria for diagnostic molecular genetic testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:169-175.)  
<sup>d</sup>10% of cases have *de novo* MEN1 mutations.

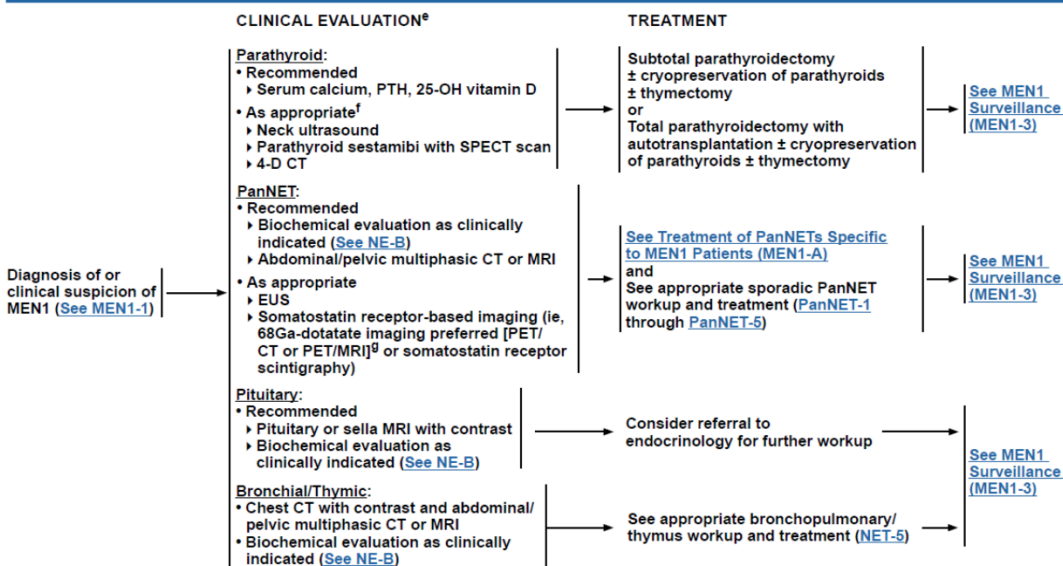
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MEN1-1



**NCCN Guidelines Version 1.2019**  
**Multiple Endocrine Neoplasia, Type 1**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)



<sup>a</sup>For MEN1 genetic testing recommendations, see MEN1-1.  
<sup>f</sup>Preference of scan will depend on institutional practice/protocol.  
<sup>g</sup>68Ga-dotatate PET/CT or PET/MRI is more sensitive than somatostatin receptor scintigraphy with SPECT/CT for determining somatostatin receptor status. PET/CT or PET/MRI of skull base to mid-thigh; CT with IV contrast when possible. Data are limited on the optimal timing of scans following administration of somatostatin analogs.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MEN1-2

**Εικόνα 80:** Η διάγνωση του γαστρινώματος/ΣΖΕ/MEN1 σύμφωνα με το NCCN. Από <sup>300</sup>.

Printed by Evangelos Felekouras on 2/19/2020 4:12:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2019 Multiple Endocrine Neoplasia, Type 1

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### TREATMENT OF PanNETs SPECIFIC TO MEN1 PATIENTS<sup>1</sup>

- In general, surgical management of patients with MEN1 is similar to those with sporadic tumors. Refer to the relevant site-specific recommendations for PanNETs earlier in these guidelines. (See [PanNET-1](#) through [PanNET-5](#))
- However, one notable exception is the multi-focality of pancreaticoduodenal NETs in patients with MEN1. The role of surgery remains controversial in patients with multifocal tumors.
- Decision to resect a pancreatic or duodenal NET in the setting of multifocal disease is complex. If surgery is performed to resect hormonally functional tumor(s), attempts should be made to preoperatively localize the site of the functional tumor. Surgical resection can be considered in the following scenarios:
  - ▶ Symptomatic functional tumors refractory to medical management
  - ▶ Tumor larger than 1–2 cm in size
  - ▶ Tumor with relatively rapid rate of growth over 6–12 months
- Endoscopy with EUS is recommended prior to pancreatic surgery in order to preoperatively assess and localize tumors.
- MEN1-associated metastatic PanNETs are often slower growing than metastatic sporadic tumors. Observation can be considered for non-functioning indolent tumors.

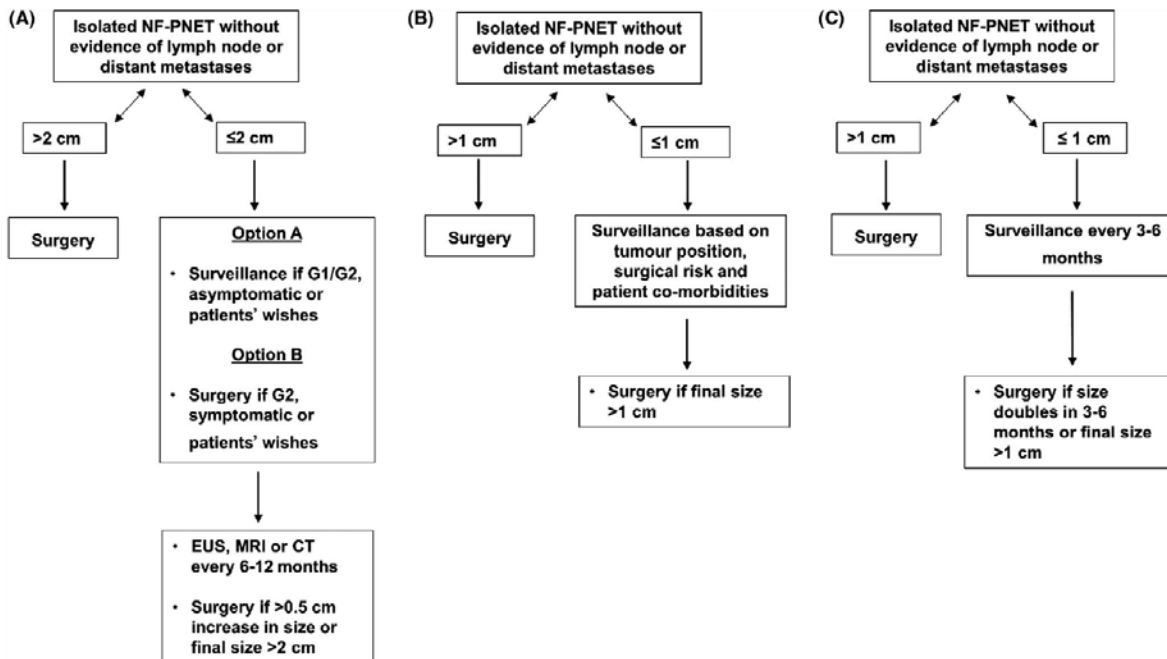
<sup>1</sup>Yates CJ, Newey PJ, Thakker RV. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:895-905.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2019, 03/05/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEN1-A

**Εικόνα 81:** Η θεραπεία του γαστρινώματος/ΣΖΕ/MEN1 σύμφωνα με το NCCN. Από <sup>300</sup>.



**Εικόνα 82:** Α. Οι οδηγίες της European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (2016) για την χειρουργική αντιμετώπισης των NF-pNETs, υποστηρίζουν την επιτήρηση παρά τη χειρουργική επέμβαση για όλα τα τυχαία (ασυμπτωματικά) ανακαλυφθέντα NF-pNETs <2 cm<sup>80</sup>. Β. Οι αντίστοιχες οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN) για τα NF-pNETs που προτείνει χειρουργική εξαίρεση για όλα τα NF-pNETs >1 cm<sup>497</sup>, που όμως πρόσφατα άλλαξαν σε αυτές της εικόνας 76<sup>300</sup>. Γ. Οι κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πράξης σε ασθενείς με MEN1 από μια ομάδα διεθνών εμπειρογνομόνων, η οποία προτείνει χειρουργική εκτομή για NF-pNETs >1 cm<sup>498</sup>.



## Βιβλιογραφία

1. Hirschowitz BI. Clinical course of nonsurgically treated Zollinger-Ellison syndrome. In: Mignon M, Jensen RT, editors. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. *frontiers of gastrointestinal research*. Vol. 23. Basel, Switzerland: S. Karger; 1995. p. 360-71., 1995.
2. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc* 2017; 50(6):537-545.
3. Young K, Iyer R, Morganstein D, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. *Future Oncol* 2015; 11(5):853-64.
4. Bergsland E. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Clinical manifestations and diagnosis. . Waltham, MA, : UpToDate 2019.
5. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6):379-411.
6. Norton JA, Foster DS, Ito T, et al. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47(3):577-601.
7. Phan J, Benhammou JN, Pisegna JR. Gastric Hypersecretory States: Investigation and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015; 13(4):386-97.
8. Cingam SR, Karanchi H. Gastrinoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2020.
9. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142(4):709-23; discussion, 724-8.
10. Ellison EH, Wilson SD. The Zollinger-Ellison Syndrome: Re-Appraisal and Evaluation of 260 Registered Cases. *Ann Surg* 1964; 160:512-30.
11. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(6):454-63.
12. Stabile BE. Gastrinoma before Zollinger and Ellison. *American Journal of Surgery* 1997; 174(3):232-236.
13. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, et al. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(1):3-17.
14. Strom R. A case of peptic ulcer and insuloma. *Acta Chir Scand* 1952; 104(2-3):252-60.
15. Soreide JA, Lea D. The Gastrinoma Saga Before Zollinger and Ellison: The Strom Case Revisited. *Ann Surg* 2019; 270(2):e19-e21.
16. Wilson SD, Ellison EC. Invited Commentary. *Ann Surg* 2019; 270(2):e22.
17. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46(1):13-106.
18. Bayliss WM, Starling EH. On the causation of the so-called 'peripheral reflex secretion' of the pancreas. (Preliminary communication.). *Proceedings of the Royal Society of London* 1997; 69(451-458):352-353.
19. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; 28(5):325-53.
20. Edkins JS. On the Chemical Mechanism of Gastric Secretion. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 1905; 76(510):376.
21. Edkins JS. The chemical mechanism of gastric secretion. *J Physiol* 1906; 34(1-2):133-44.
22. Gregory RA, Tracy HJ, French JM, et al. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1960; 1(7133):1045-8.

23. Gregory RA, Grossman MI, Tracy HJ, et al. Nature of the gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumours. *Lancet* 1967; 2(7515):543-4.
24. Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas; report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13(1):20-47.
25. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16(3):363-71.
26. Oberhelman HA, Jr., Nelsen TS. Surgical Consideration in the Management of Ulcerogenic Tumors of the Pancreas and Duodenum. *Am J Surg* 1964; 108:132-41.
27. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960; 39(7):1157-75.
28. McGuigan JE, Trudeau WL. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *N Engl J Med* 1968; 278(24):1308-13.
29. Isenberg JI, Walsh JH, Passaro E, Jr., et al. Unusual effect of secretin on serum gastrin, serum calcium, and gastric acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1972; 62(4):626-31.
30. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E, Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147(1):25-31.
31. Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE. Microgastrinomas of the duodenum. A cause of failed operations for the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1989; 209(4):396-404.
32. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004; 239(5):617-25; discussion 626.
33. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004; 240(5):757-73.
34. Jensen RT, Maton PN, Gardner JD. Current management of Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32(2):188-96.
35. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5):657-66.
36. Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2020.
37. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341(9):635-44.
38. Jensen RT. Gastrin-producing tumors. *Cancer Treat Res* 1997; 89:293-334.
39. Rehfeld JF, Van Solinge WW. The Tumor Biology Of Gastrin And Cholecystokinin. In: Vande Woude GF, Klein G, eds. *Advances in Cancer Research*, Vol. 63: Academic Press; 1994:pp. 295-347.
40. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):173-82.
41. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1469-92.
42. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, et al. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *Int J Endocr Oncol* 2017; 4(4):167-185.
43. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):737-53.

44. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(6):650-61.
45. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, et al. Location, incidence, and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991; 110(6):1086-91; discussion 1091-3.
46. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322(11):723-7.
47. Attili F, Capurso G, Vanella G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Liver Dis* 2014; 46(1):9-17.
48. Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2017; 23(27):4847-4855.
49. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, et al. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:425-36.
50. Pavlovic Markovic A, Rosch T, Alempijevic T, et al. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of duodenal lesions. *Ultraschall Med* 2012; 33(7):E210-E217.
51. Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7(2):114-21.
52. 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.
53. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113(7 Suppl):1807-43.
54. Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schroder S, et al. Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer* 1991; 68(6):1329-34.
55. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1:S1-16.
56. Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz PU, et al. Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg*. 1993; 17(4):481-488.
57. Feliberti E, Hughes MS, Perry RR, et al. Gastrinoma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
58. Debas HT, Soon-Shiong P, McKenzie AD, et al. Use of secretin in the roentgenologic and biochemical diagnosis of duodenal gastrinoma. *Am J Surg* 1983; 145(3):408-11.
59. Trede M. *Surgery of the Pancreas*, 2nd edition, 1997. In Carter DC, ed., 2005.
60. Thompson JC. *Endocrine Pancreas*. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed., Copyright © 2004 Elsevier pp 1001-1022. In CM.Jr. T, ed., 2004.
61. Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81(3):511-25.
62. Gulbransen BD. Enteric Glia: The Origin of Duodenal Gastrinomas? *Gastroenterology* 2017; 153(6):1473-1475.
63. Fendrich V, Ramerth R, Waldmann J, et al. Sonic hedgehog and pancreatic-duodenal homeobox 1 expression distinguish between duodenal and pancreatic gastrinomas. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(2):613-22.
64. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005; 128(5):1187-98.

65. Sundaresan S, Meininger CA, Kang AJ, et al. Gastrin Induces Nuclear Export and Proteasome Degradation of Menin in Enteric Glial Cells. *Gastroenterology* 2017; 153(6):1555-1567 e15.
66. Connell WR, Price JD, Lowe DG, et al. Zollinger-Ellison syndrome caused by a mucinous cystadenocarcinoma of the ovary. *Aust N Z J Med* 1993; 23(5):520-1.
67. Garcia-Villanueva M, Badia FN, Ruiz del AL, et al. Zollinger-Ellison syndrome due to a borderline mucinous cystadenoma of the ovary. *Obstet.Gynecol.* 1990; 75(3 Pt 2):549-552.
68. Herrmann ME, Ciesla MC, Chejfec G, et al. Primary nodal gastrinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(6):832-5.
69. Wu PC, Alexander HR, Bartlett DL, et al. A prospective analysis of the frequency, location, and curability of ectopic (nonpancreaticoduodenal, nonnodal) gastrinoma. *Surgery* 1997; 122(6):1176-82.
70. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg* 2003; 237(5):650-7; discussion 657-9.
71. Zollinger RM. Gastrinoma: factors influencing prognosis. *Surgery* 1985; 97(1):49-54.
72. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108(6):1637-49.
73. Stamm B. Gastrin-producing tumors and the Zollinger-Ellison syndrome. In: Dayal Y (ed). *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas*, CRC Press, Boca Raton, FL,1991. pp 155-194. In Hacki WH KG, et al., ed., 1991.
74. Solcia E KGLSH. *Histological typing of endocrine tumours*. 2nd edition. Heidelberg: World Health Organization; 2000.
75. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):615-30.
76. Jensen Rt NJA. Endocrine tumors of the pancreas. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Gastrointestinal and Liver Disease*, vol 1, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 871.
77. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):43-83.
78. MacFarlane MP, Fraker DL, Alexander HR, et al. Prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995; 118(6):973-9; discussion 979-80.
79. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243(6):489-94.
80. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):153-71.
81. Huang LC, Poultides GA, Norton JA. Surgical management of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25(9):794-803.
82. Zogakis TG, Gibril F, Libutti SK, et al. Management and outcome of patients with sporadic gastrinoma arising in the duodenum. *Ann Surg* 2003; 238(1):42-8.
83. Lerwill MF, Young RH. Mucinous tumours of the ovary. *Diagnostic Histopathology* 2008; 14(8):366-387.

84. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(6):295-330.
85. Gordon JN. An unusual cause of watery diarrhoea. Diagnosis: metastatic Zollinger-Ellison syndrome. *Postgrad Med J* 2000; 76(898):512, 517-8.
86. Ohike N AN, La Rosa S, et al. . Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms. In: Lloyd RV OR, Kloppel G, Rosai J (Eds), ed. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed.,. Lyon, France: IARC Press; 2017:pp. p.238.
87. Chiruvella A, Kooby DA. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2):401-21.
88. Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed: IARC, Lyon, France., 2017.
89. WHO. WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, 5th ed, . Lyon, France: IARC Press,, 2019.
90. Vakil NB. Physiology of gastric acid secretion. UpToDate: UpToDate, Waltham, MA, 19 February 2019; 2019.
91. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. *Oncologist* 2014; 19(1):44-50.
92. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(3):189-222.
93. Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, et al. Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 9:47-56.
94. Day JP, Richter JE. Medical and surgical conditions predisposing to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19(3):587-607.
95. Sarosiek J, Jensen RT, Maton PN, et al. Salivary and gastric epidermal growth factor in patients with Zollinger-Ellison syndrome: its protective potential. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5):1158-65.
96. de Mestier L, Hentic O, Cros J, et al. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med* 2015; 162(10):682-9.
97. Thompson JC, Lewis BG, Wiener I, et al. The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1983; 197(5):594-607.
98. Ellison EC, Carey LC, Sparks J, et al. Early surgical treatment of gastrinoma. *Am J Med* 1987; 82(5B):17-24.
99. Weber HC, Venzon DJ, Jensen RT, et al. Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, Helicobacter pylori, and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 1997; 112(1):84-91.
100. Mendelson AH, Donowitz M. Catching the Zebra: Clinical Pearls and Pitfalls for the Successful Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Dig Dis Sci* 2017; 62(9):2258-2265.
101. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(6):331-64.
102. Tang S-j, Wu R, Bhaijee F. Zollinger–Ellison Syndrome. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2014; 1(3-4):666-668.



103. Dai YC, Tang ZP, Zhang YL. How to assess the severity of atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2011; 17(13):1690-3.
104. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10:19-27.
105. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10):1161-81.
106. Oh DS, Wang HS, Ohning GV, et al. Validation of a new endoscopic technique to assess acid output in Zollinger-Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12):1467-73.
107. Shroff SR, Kushnir VM, Wani SB, et al. Efficacy of Endoscopic Mucosal Resection for Management of Small Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25(5):e134-9.
108. Furnari M, Buda A, Delconte G, et al. The role of wireless capsule endoscopy (WCE) in the detection of occult primary neuroendocrine tumors. *J Gastrointestin Liver Dis* 2017; 26(2):151-156.
109. Oppong K. Advancing the diagnostic and therapeutic role of EUS in pancreaticobiliary disease: Hopkins Lecture 2016. *Frontline Gastroenterol* 2017; 8(2):115-118.
110. Pellicano R, Fagoonee S, Altruda F, et al. Endoscopic imaging in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Minerva Endocrinol* 2016; 41(4):490-8.
111. Corleto VD, Annibale B, Gibril F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(10):1555-61.
112. Dyck WP. Pancreatic hypersecretion in the Zollinger-Ellison syndrome. Case report. *Gastroenterology* 1971; 60(1):90-5.
113. Dreiling DA, Greenstein A. Pancreatic function in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Observations concerning acid-bicarbonate secretion ratios. *Am J Gastroenterol* 1972; 58(1):66-72.
114. Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J. Radioimmunoassay of secretin in plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(2):155-62.
115. Singh Ospina N, Donegan D, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Assessing for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Patients Evaluated for Zollinger-Ellison Syndrome-Clues to a Safer Diagnostic Process. *Am J Med* 2017; 130(5):603-605.
116. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Hypervascular gastric masses: CT findings and clinical correlates. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(6):W415-20.
117. Metz DC. Diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(2):126-30.
118. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012; 18(39):5495-503.
119. Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, et al. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology* 2011; 140(5):1444-53.
120. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L, et al. Pitfalls in diagnostic gastrin measurements. *Clin Chem* 2012; 58(5):831-6.
121. Cadiot G, Jais P, Mignon M. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. From symptoms to biological evidence. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2:S147-52.
122. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples (GENEM and groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). *Gastroenterology* 1999; 116(2):286-93.

123. Jowell PS, Robuck-Mangum G, Mergener K, et al. A double-blind, randomized, dose response study testing the pharmacological efficacy of synthetic porcine secretin. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(12):1679-84.
124. Feldman M, Schiller LR, Walsh JH, et al. Positive intravenous secretin test in patients with achlorhydria-related hypergastrinemia. *Gastroenterology* 1987; 93(1):59-62.
125. Shah P, Singh MH, Yang YX, et al. Hypochlorhydria and achlorhydria are associated with false-positive secretin stimulation testing for Zollinger-Ellison syndrome. *Pancreas* 2013; 42(6):932-6.
126. Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. Secretin stimulation test for gastrin release in Zollinger-Ellison syndrome: to do or not to do? *Pancreas* 2013; 42(6):903-4.
127. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):201-211.
128. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(8):2622-8.
129. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(1):55-8.
130. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9):2427-43.
131. Lamers CB, Buis JT, van Tongeren J. Secretin-stimulated serum gastrin levels in hyperparathyroid patients from families with multiple endocrine adenomatosis type I. *Ann Intern Med* 1977; 86(6):719-24.
132. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(6):693-702.
133. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol* 2012; 47(9):941-60.
134. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92(3):135-81.
135. Ito T, Jensen RT. Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *Int J Endocr Oncol* 2016; 3(1):53-66.
136. Bartsch DK, Albers MB. Controversies in surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated Zollinger-Ellison syndrome. *International Journal of Endocrine Oncology* 2015; 2(4):263-271.
137. Jensen RT, Norton JA. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Some Clarity But Continued Controversy. *Pancreas* 2017; 46(5):589-594.
138. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J, et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2013; 257(2):308-14.
139. Pisegna JR. The effect of Zollinger-Ellison syndrome and neuropeptide-secreting tumors on the stomach. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1(6):511-7.
140. Quintero E, Kaunitz J, Nishizaki Y, et al. Uremia increases gastric mucosal permeability and acid back-diffusion injury in the rat. *Gastroenterology* 1992; 103(6):1762-8.
141. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243(6):477-88.
142. Gibril F, Lindeman RJ, Abou-Saif A, et al. Retained gastric antrum syndrome: a forgotten, treatable cause of refractory peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46(3):610-7.

143. Scully JM, Lynch FJ, Passaro E, Jr., et al. Serum gastrin concentrations in infants with short gut syndrome. *J Pediatr Surg* 1976; 11(3):315-7.
144. Junghanns K, Kaess H, Dorner M, et al. The influence of resection of the small intestine on gastrin levels. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140(1):27-9.
145. Villar HV, Fender HR, Rayford PL, et al. Suppression of gastrin release and gastric secretion by gastric inhibitory polypeptide (GIP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Ann Surg* 1976; 184(1):97-102.
146. Meyers WC, Jones RS. Hyperacidity and hypergastrinemia following extensive intestinal resection. *World J Surg* 1979; 3(5):539-44.
147. Feldman M, Dickerman RM, McClelland RN, et al. Effect of selective proximal vagotomy on food-stimulated gastric acid secretion and gastrin release in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1979; 76(5 Pt 1):926-31.
148. Thompson SM, Vella A, Thompson GB, et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11):4189-97.
149. Straus E, Gerson CD, Yalow RS. Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1974; 66(2):175-80.
150. Schjonsby H, Willassen Y. Renal extraction of endogenous gastrin in patients with normal renal function. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12(2):205-7.
151. Imamura M, Takahashi K, Adachi H, et al. Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1987; 205(3):230-9.
152. Rosato FE, Bonn J, Shapiro M, et al. Selective arterial stimulation of secretin in localization of gastrinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171(3):196-200.
153. Doppman JL. Pancreatic endocrine tumors--the search goes on. *N Engl J Med* 1992; 326(26):1770-2.
154. Schroder W, Holscher AH, Beckurts KT, et al. [Surgical therapy of gastrinoma with associated Zollinger-Ellison syndrome]. *Z Gastroenterol* 1996; 34(8):465-72.
155. Thodiyil PA, El-Masry NS, Williamson RC. Achieving eugastrinaemia in Zollinger-Ellison syndrome: resection or enucleation? *Dig Surg* 2001; 18(2):118-23.
156. Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system: the role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Dig Dis* 2002; 20(1):49-60.
157. Madeira I, Terris B, Voss M, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998; 43(3):422-7.
158. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV, et al. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11):5282-93.
159. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. 1955. *CA Cancer J Clin* 1989; 39(4):231-47.
160. Imamura M, Takahashi K, Isobe Y, et al. Curative resection of multiple gastrinomas aided by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretin test. *Ann Surg* 1989; 210(6):710-8.
161. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013; 54(3):364-72.
162. Naswa N, Sharma P, Soundararajan R, et al. Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using 68Ga-DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings. *Abdom Imaging* 2013; 38(3):552-60.

163. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of (6)(8)Ga-DOTATATE and (6)(8)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(8):1271-7.
164. Sharma P, Singh H, Bal C, et al. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with (68)Gallium-labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med* 2014; 29(1):2-12.
165. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2016; 57(5):708-14.
166. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol* 2016; 34(6):588-96.
167. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51(6):875-82.
168. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2018; 59(1):66-74.
169. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, et al. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(2):375-400.
170. Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(1):164-71.
171. Webb K, Hwang JH. Endoscopic Ultrasound-Fine Needle Aspiration versus Core Biopsy for the Diagnosis of Subepithelial Tumors. *Clin Endosc* 2013; 46(5):441-4.
172. Thom AK, Norton JA, Doppman JL, et al. Prospective study of the use of intraarterial secretin injection and portal venous sampling to localize duodenal gastrinomas. *Surgery* 1992; 112(6):1002-8; discussion 1008-9.
173. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125(1):26-34.
174. Alexander HR, Bartlett DL, Venzon DJ, et al. Analysis of factors associated with long-term (five or more years) cure in patients undergoing operation for Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1998; 124(6):1160-6.
175. Imamura M, Komoto I, Ota S. Changing treatment strategy for gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 2006; 30(1):1-11.
176. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Ann Surg* 2004; 239(5):637-45; discussion 645-7.
177. Imamura M, Takahashi K. Use of selective arterial secretin injection test to guide surgery in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17(4):433-8.
178. Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, et al. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. *World J Surg* 2002; 26(10):1267-71.
179. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:416-24.
180. Oberg K. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: recent advances in molecular genetics, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4):386-91.

181. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):753-81.
182. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993; 20(8):716-731.
183. Noda S, Norton JA, Jensen RT, et al. Surgical resection of intracardiac gastrinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(2):532-3.
184. Johnbeck CB, Knigge U, Kjaer A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014; 10(14):2259-77.
185. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4):508-18.
186. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics* 2015; 35(2):500-16.
187. Polenta V, Slater EP, Kann PH, et al. Preoperative Imaging Overestimates the Tumor Size in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Associated with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg* 2018; 42(5):1440-1447.
188. Gincul R, Lepilliez V, Walter T, et al. Diagnosis and preoperative tagging of duodenal gastrinoma by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2015; 47 Suppl 1 UCTN:E504-5.
189. Wada M, Komoto I, Doi R, et al. Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. *World J Surg* 2002; 26(10):1291-6.
190. Dhillon WS, Jayasena CN, Jackson JE, et al. Localization of gastrinomas by selective intra-arterial calcium injection in patients on proton pump inhibitor or H2 receptor antagonist therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(4):429-33.
191. Turner JJ, Wren AM, Jackson JE, et al. Localization of gastrinomas by selective intra-arterial calcium injection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(6):821-5.
192. Itami A, Kato M, Komoto I, et al. Human gastrinoma cells express calcium-sensing receptor. *Life Sci* 2001; 70(2):119-29.
193. Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al. Gastrinomas: localization by means of selective intraarterial injection of secretin. *Radiology* 1990; 174(1):25-9.
194. Ogawa S, Wada M, Fukushima M, et al. Case of primary hepatic gastrinoma: Diagnostic usefulness of the selective arterial calcium injection test. *Hepatol Res* 2015; 45(7):823-6.
195. Okada K, Sudo T, Miyamoto K, et al. The Selective Arterial Calcium Injection Test is a Valid Diagnostic Method for Invisible Gastrinoma with Duodenal Ulcer Stenosis: A Case Report. *Hiroshima J Med Sci* 2016; 65(1):13-7.
196. Hayashi R, Minami I, Sasahara Y, et al. Diagnostic accuracy of selective arterial calcium injection test for localization of gastrinoma. *Endocr J* 2020; 67(3):305-315.
197. Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. In: Doherty GM, Skogseid B (eds). *Surgical Endocrinology* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001. pp 291-343.
198. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017; 105(3):212-244.
199. Krudy AG, Doppman JL, Jensen RT, et al. Localization of islet cell tumors by dynamic CT: comparison with plain CT, arteriography, sonography, and venous sampling. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143(3):585-9.



200. Cherner JA, Doppman JL, Norton JA, et al. Selective venous sampling for gastrin to localize gastrinomas. A prospective assessment. *Ann Intern Med* 1986; 105(6):841-7.
201. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):1040-53.
202. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2004; 36 Suppl 1:S106-20.
203. Gibril F, Jensen RT. Comparative analysis of diagnostic techniques for localization of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1997; 70(5-6):509-22.
204. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(1):15-24.
205. Oberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(12):R551-R566.
206. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect* 2016; 5(5):174-87.
207. Φελέκουρας. Ε, Αρβελάκης. Α, Ρόζενμπεργκ Θ. Πάγκρεας. Στο βιβλίο ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ. Εκδόσεις Λίτσας. 2008. σελ 2573-2691., 2008.
208. Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS, et al. Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery* 1988; 104(6):1011-7.
209. Kato M, Imamura M, Hosotani R, et al. Curative resection of microgastrinomas based on the intraoperative secretin test. *World J Surg* 2000; 24(11):1425-30.
210. van Treijen MJC, van Beek DJ, van Leeuwen RS, et al. Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN1: The Evidence Base. *J Endocr Soc* 2018; 2(9):1067-1088.
211. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999; 40(4):539-53.
212. Fendler WP, Barrio M, Spick C, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT Interobserver Agreement for Neuroendocrine Tumor Assessment: Results of a Prospective Study on 50 Patients. *J Nucl Med* 2017; 58(2):307-311.
213. Matsumura S, Okuyama Y, Doi R, et al. (68)Ga-DOTATOC-PET/CT for effective diagnosis and treatment of pancreatic tail gastrinoma with multiple liver metastases: a case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2016; 113(1):86-93.
214. Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(6):740-7.
215. Ambrosini V, Fanti S. 68Ga-DOTA-peptides in the diagnosis of NET. *PET Clin* 2014; 9(1):37-42.
216. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(8):716-31.
217. Sollini M, Erba PA, Fraternali A, et al. PET and PET/CT with 68gallium-labeled somatostatin analogues in Non GEP-NETs Tumors. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:194123.
218. Redeen S, Petersson F, Kechagias S, et al. Natural history of chronic gastritis in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(5):540-9.
219. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12):3492-500.

220. Sclafani F, Carnaghi C, Di Tommaso L, et al. Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Tumori* 2011; 97(5):620-8.
221. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with (6)(8)Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(9):1659-68.
222. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24(4):795-832.
223. Norton JA, Fang TD, Jensen RT. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4(2):148-53.
224. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244(3):410-9.
225. PathPedia.com. Ico. [www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/intestine\\_small/gastrinoma\\_-\\_duodenum.aspx](http://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/intestine_small/gastrinoma_-_duodenum.aspx) 2019. Accessed 03/02/2019.
226. Cameron AJ, Hoffman HN, 2nd. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical features and long-term follow-up. *Mayo Clin Proc* 1974; 49(1):44-51.
227. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1:23-7.
228. Metz DC. Diagnosis of non-Zollinger-Ellison syndrome, non-carcinoid syndrome, enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2:S153-9.
229. Howard TJ, Zinner MJ, Stabile BE, et al. Gastrinoma excision for cure. A prospective analysis. *Ann Surg* 1990; 211(1):9-14.
230. Chen Y, Deshpande V, Ferrone C, et al. Primary lymph node gastrinoma: A single institution experience. *Surgery* 2017; 162(5):1088-1094.
231. Sparkman BK, Earl TM. Sporadic, Primary Lymph Node Gastrinoma. *Am Surg* 2016; 82(7):e155-7.
232. Clark OH. What's new in endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 1997; 184(2):126-36.
233. Delcore R, Jr., Cheung LY, Friesen SR. Outcome of lymph node involvement in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1988; 208(3):291-8.
234. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 169(1):36-42; discussion 42-3.
235. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187(1):88-92; discussion 92-3.
236. Plockinger U WB. Systemic therapy for metastatic or residual extrapancreatic endocrine tumors. In Doherty GM & Skogseid B (eds.) *Surgical Endocrinology*. Lippincott, PA: Williams & Wilkins, 2001, pp. 461-476.
237. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190(4):432-45.
238. Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81(3):527-42.
239. Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison syndrome. Advances in treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. *JAMA* 1994; 271(18):1429-35.
240. Quatrini M, Castoldi L, Rossi G, et al. A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: effects of surgical and medical treatments on long-term survival. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(5):376-80.

241. Morrow EH, Norton JA. Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome; state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5):1091-103.
242. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg* 1992; 215(1):8-18.
243. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F, et al. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol* 1997; 15(6):2420-31.
244. Metz DC, Strader DB, Orbuch M, et al. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(6):597-610.
245. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(3):307-21.
246. Jensen RT. Gastrinoma. In Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al (eds): *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, p 931. In JD: G, ed., 1993.
247. Mignon M, Cadiot G. Natural history of gastrinoma: lessons from the past. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2:S98-103.
248. Wells SA, Jr. Surgery for the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341(9):689-90.
249. Hirschowitz BI. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341(27):2096-7.
250. Ellison EC, O'Dorisio TM, Woltering EA, et al. Suppression of Gastrin and Gastric Acid Secretion in the Zollinger-Ellison Syndrome by Long-Acting Somatostatin (SMS 201-995). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009; 21(sup119):206-211.
251. Maton PN, Lack EE, Collen MJ, et al. The effect of Zollinger-Ellison syndrome and omeprazole therapy on gastric oxyntic endocrine cells. *Gastroenterology* 1990; 99(4):943-50.
252. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98(1):4-19.
253. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002; 123(1):68-85.
254. Jensen RT. Basis for failure of cimetidine in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1984; 29(4):363-6.
255. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, et al. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17(4):468-80.
256. Raufman JP, Collins SM, Pandol SJ, et al. Reliability of symptoms in assessing control of gastric acid secretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1983; 84(1):108-13.
257. Jensen RT, Gardner JD, Raufman JP, et al. Zollinger-Ellison syndrome: current concepts and management. *Ann Intern Med* 1983; 98(1):59-75.
258. Maton PN, Mackem SM, Norton JA, et al. Ovarian-Carcinoma as a Cause of Zollinger-Ellison Syndrome - Natural-History, Secretory Products, and Response to Provocative Tests. *Gastroenterology* 1989; 97(2):468-471.
259. Fox PS, Hofmann JW, Wilson SD, et al. Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1974; 54(2):395-407.
260. Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. In: Olbe L, ed. *Proton Pump Inhibitors*. Basel: Birkhäuser Basel; 1999:pp. 205-221.
261. McCarthy DM, Olinger EJ, May RJ, et al. H<sub>2</sub>-Histamine receptor blocking agents in the Zollinger-Ellison syndrome. Experience in seven cases and implications for long-term therapy. *Ann Intern Med* 1977; 87(6):668-75.
262. Collen MJ, Howard JM, McArthur KE, et al. Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric hypersecretion. *Ann Intern Med* 1984; 100(1):52-8.

263. Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J. Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1):39-48.
264. Metz DC, Pisegna JR, Ringham GL, et al. Prospective study of efficacy and safety of lansoprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38(2):245-56.
265. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40(1):52-62; quiz 121-3.
266. Lambers CB, Lind T, Moberg S, et al. Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. Effects of a single dose and of long-term treatment in patients resistant to histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *N Engl J Med* 1984; 310(12):758-61.
267. Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(2):169-75.
268. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 97(4):827-36.
269. Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, et al. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg* 1993; 218(2):138-44.
270. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(1 Pt 1):224-33.
271. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, et al. Currently Used Doses of Omeprazole in Zollinger-Ellison Syndrome Are Too High. *Gastroenterology* 1992; 103(5):1498-1508.
272. Metz DC, Comer GM, Soffer E, et al. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(3):437-44.
273. Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, et al. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118(4):696-704.
274. Waldum HL, Brenna E, Kleveland PM, et al. Gastrin-physiological and pathophysiological role: clinical consequences. *Dig Dis* 1995; 13(1):25-38.
275. Helander HF, Rutgersson K, Helander KG, et al. Stereologic investigations of human gastric mucosa. II. Oxyntic mucosa from patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(10):875-83.
276. Solcia E, Capella C, Fiocca R, et al. Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(6):503-13.
277. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(7):644-9.
278. Redulla R. Long-Term Proton Pump Inhibitor (Ppi) Use and the Development of Gastric Premalignant Lesions. *Gastroenterol Nurs* 2017; 40(6):511-512.
279. Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J, et al. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123(2):114-121.
280. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B<sub>12</sub>, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6):448-57.
281. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(7):1295-1302.

282. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998; 104(5):422-30.
283. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(1):29-33.
284. Pisegna JR, Norton JA, Slimak GG, et al. Effects of curative gastrinoma resection on gastric secretory function and antisecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102(3):767-78.
285. Townsend CM, Thompson JC. Surgical-Management of Tumors That Produce Gastrointestinal Hormones. *Annual Review of Medicine* 1985; 36:111-124.
286. Fishbeyn VA, Norton JA, Benya RV, et al. Assessment and prediction of long-term cure in patients with the Zollinger-Ellison syndrome: the best approach. *Ann Intern Med* 1993; 119(3):199-206.
287. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12(34):5440-6.
288. Sheppard BC, Norton JA, Doppman JL, et al. Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia: a prospective study. *Surgery* 1989; 106(6):1108-17; discussion 1117-8.
289. Thompson NW. Surgical treatment of the endocrine pancreas and Zollinger-Ellison syndrome in the MEN 1 syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1992; 40(3-4):195-8.
290. Wolfe MM, Alexander RW, McGuigan JE. Extrapancreatic, extraintestinal gastrinoma: effective treatment by surgery. *N Engl J Med* 1982; 306(25):1533-6.
291. McCarthy DM. The place of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1980; 302(24):1344-7.
292. Frucht H, Norton JA, London JF, et al. Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination. A prospective study. *Gastroenterology* 1990; 99(6):1622-7.
293. Thompson NW, Pasiaka J, Fukuuchi A. Duodenal gastrinomas, duodenotomy, and duodenal exploration in the surgical management of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17(4):455-62.
294. Thompson GB, Service FJ, van Heerden JA, et al. Reoperative insulinomas, 1927 to 1992: an institutional experience. *Surgery* 1993; 114(6):1196-204; discussion 1205-6.
295. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(1):1-16.
296. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, et al. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(8):1187-96.
297. Jensen R. T. Natural history of digestive endocrine tumors. In Mignon M, Colombel JF (eds): *Recent Advances in Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Diseases and Digestive Endocrine Tumors*. Paris, John Libbey Eurotext, 1999, p 192. 1999.
298. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii124-30.
299. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42(4):557-77.
300. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Neuroendocrine Tumors. Version 1.2019 — March 5, 2019. *Journal* [serial online]. 2019.



301. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg* 2012; 99(9):1234-40.
302. Ateama JJ, Amri R, Busch OR, et al. Surgical treatment of gastrinomas: a single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2012; 14(12):833-8.
303. 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(3):509-17.
304. Giovinazzo F, Butturini G, Monsellato D, et al. Lymph nodes metastasis and recurrences justify an aggressive treatment of gastrinoma. *Updates Surg* 2013; 65(1):19-24.
305. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, et al. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 1994; 220(3):320-8; discussion 328-30.
306. Arnold WS, Fraker DL, Alexander HR, et al. Apparent lymph node primary gastrinoma. *Surgery* 1994; 116(6):1123-9; discussion 1129-30.
307. Harper S, Carroll RW, Frilling A, et al. Primary lymph node gastrinoma: 2 cases and a review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(4):651-5.
308. Krampitz GW, Norton JA, Poultides GA, et al. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2012; 147(9):820-7.
309. Conrad C, Kutlu OC, Dasari A, et al. Prognostic Value of Lymph Node Status and Extent of Lymphadenectomy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors Confined To and Extending Beyond the Pancreas. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(12):1966-1974.
310. Curran T, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(1):152-60; discussion 160.
311. Zhang X, Lu L, Shang Y, et al. The number of positive lymph node is a better predictor of survival than the lymph node metastasis status for pancreatic neuroendocrine neoplasms: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017; 48:142-148.
312. Liu P, Zhang X, Shang Y, et al. Lymph node ratio, but not the total number of examined lymph nodes or lymph node metastasis, is a predictor of overall survival for pancreatic neuroendocrine neoplasms after surgical resection. *Oncotarget* 2017; 8(51):89245-89255.
313. Wu L, Sahara K, Tsilimigras DI, et al. Therapeutic index of lymphadenectomy among patients with pancreatic neuroendocrine tumors: A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol* 2019; 120(7):1080-1086.
314. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995; 46:395-411.
315. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(3):327-31.
316. Surgeons AAOE. What is the surgical management of gastrinoma and ZES 2019. Available at: [http://endocrinediseases.org/neuroendocrine/gastrinoma\\_surgical.shtml](http://endocrinediseases.org/neuroendocrine/gastrinoma_surgical.shtml). Accessed 3/2/2019.
317. Norton JA, Sugarbaker PH, Doppman JL, et al. Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma. *Ann Surg* 1986; 203(4):352-9.
318. Bartsch DK, Langer P, Rothmund M. Surgical aspects of gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20):602-8.
319. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39(6):735-52.
320. Shao QQ, Zhao BB, Dong LB, et al. Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: Classical considerations and current controversies. *World J Gastroenterol* 2019; 25(32):4673-4681.
321. 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):228-38.

322. Singh G, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN I, Wermer Syndrome). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2020.
323. Norton JA, Jensen RT. Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4 Suppl):S34-7.
324. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22(8):610-7.
325. Bartlett EK, Roses RE, Gupta M, et al. Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries. *J Surg Res* 2013; 184(1):221-7.
326. Norton JA, Cromack DT, Shawker TH, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Ann Surg* 1988; 207(2):160-8.
327. Weinstein S, Morgan T, Poder L, et al. Value of Intraoperative Sonography in Pancreatic Surgery. *J Ultrasound Med* 2015; 34(7):1307-18.
328. Shirota T, Nagakawa Y, Sahara Y, et al. Surgical resection of neuroendocrine tumors of the pancreas (pNETs) by minimally invasive surgery: the laparoscopic approach. *Gland Surg* 2018; 7(1):12-19.
329. Bhutani MS, Dexter D, McKellar DP, et al. Intraoperative endoscopic ultrasonography in Zollinger-Ellison syndrome. *Endoscopy* 1997; 29(8):754-6.
330. Attili F, Capurso G, Vanella G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Vol. 46, 2013.
331. Muntean V, Tantau A, Strilciuc S, et al. Intraoperative near-infrared fluorescence visualization of the duodenal gastrinoma in a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 2016; 159(5):1474-6.
332. Flacs M, Prunel F, Groussin L, et al. Surgical procedure for multifocal duodenopancreatic gastrinomas in a MEN-1 patient (with video). *J Visc Surg* 2019; 156(1):69-71.
333. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):799-805.
334. Norton JA, Harris EJ, Chen Y, et al. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg* 2011; 146(6):724-32.
335. Proye C, Pattou F, Carnaille B, et al. Intraoperative gastrin measurements during surgical management of patients with gastrinomas: experience with 20 cases. *World J Surg* 1998; 22(7):643-9; discussion 649-50.
336. Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:182-4.
337. Doherty GM, Thompson NW. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumours. *J Intern Med* 2003; 253(6):590-8.
338. Okuzawa A, Kobayashi S, Sakamoto K, et al. Metastatic gastrinoma to the liver 20 years after primary resection. *J Gastroenterol* 2000; 35(9):717-20.
339. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2000; 231(6):909-18.
340. Bartsch DK, Langer P, Wild A, et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance? *Surgery* 2000; 128(6):958-66.
341. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2005; 242(6):757-64, discussion 764-6.
342. Sadowski SM, Cadiot G, Dansin E, et al. The future: surgical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10):T243-T260.
343. Imamura M, Komoto I, Doi R, et al. New pancreas-preserving total duodenectomy technique. *World J Surg* 2005; 29(2):203-7.

344. Singh MH, Fraker DL, Metz DC. Importance of surveillance for multiple endocrine neoplasia-1 and surgery in patients with sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(11):1262-9.
345. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Vining CC, et al. Prophylactic Cholecystectomy at Time of Surgery for Small Bowel Neuroendocrine Tumor Does Not Increase Postoperative Morbidity. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(1):239-245.
346. Plockinger U, Wiedenmann B, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):159-61.
347. Jabbour N, Ramos H, Wright H, et al. Transluminal ligation of bleeding angiodysplasia of the small bowel without need for surgical resection. *Dig Dis Sci* 1993; 38(12):2305-6.
348. Norton JA, Jensen RT. Current surgical management of Zollinger–Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). *Surgical Oncology* 2003; 12(2):145-151.
349. Teng A, Haas C, Lee DY, et al. Primary lymph node gastrinoma. A diagnosis of exclusion. A case for duodenotomy in the setting of a negative imaging for primary tumor: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5(11):849-52.
350. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(36):4519-25.
351. Gu G, Brown JR, Melton DA. Direct lineage tracing reveals the ontogeny of pancreatic cell fates during mouse embryogenesis. *Mech Dev* 2003; 120(1):35-43.
352. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. Gastrinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10(4):603-43.
353. Howard TJ, Sawicki MP, Stabile BE, et al. Biologic behavior of sporadic gastrinoma located to the right and left of the superior mesenteric artery. *Am J Surg* 1993; 165(1):101-5; discussion 105-6.
354. Kowdley KV, Hassanein T, Kaur S, et al. Primary liver cancer and survival in patients undergoing liver transplantation for hemochromatosis. *Liver Transpl Surg* 1995; 1(4):237-41.
355. Norton JA. Gastrinoma: advances in localization and treatment. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(4):845-61.
356. Norton JA, Doherty GM, Fraker DL, et al. Surgical treatment of localized gastrinoma within the liver: a prospective study. *Surgery* 1998; 124(6):1145-52.
357. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241(5):776-83; discussion 783-5.
358. Jensen RT. Should the 1996 citation for Zollinger-Ellison syndrome read: "Acid-reducing surgery in, aggressive resection out"? *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6):1067-70.
359. Ojeaburu JV, Ito T, Crafa P, et al. Mechanism of acid hypersecretion post curative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci* 2011; 56(1):139-54.
360. McArthur KE, Richardson CT, Barnett CC, et al. Laparotomy and proximal gastric vagotomy in Zollinger-Ellison syndrome: results of a 16-year prospective study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6):1104-11.
361. Norton JA, Foster DS, Blumgart LH, et al. Incidence and Prognosis of Primary Gastrinomas in the Hepatobiliary Tract. *JAMA Surg* 2018; 153(3):e175083.
362. van Beek DJ, Nell S, Pieterman CRC, et al. Prognostic factors and survival in MEN1 patients with gastrinomas: Results from the DutchMEN study group (DMSG). *J Surg Oncol* 2019; 120(6):966-975.
363. Fernandez-Cruz L, Pelegrina A. [Surgery for gastrinoma: Short and long-term results]. *Cir Esp* 2015; 93(6):390-5.
364. Norton JA. Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):699-704.

365. Norton JA. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4):577-83.
366. Tonelli F, Giudici F, Nesi G, et al. Operation for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1: When pancreatoduodenectomy is appropriate. *Surgery* 2017; 161(3):727-734.
367. Akerstrom G, Stalberg P, Hellman P. Surgical management of pancreatico-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 Suppl 1(Suppl 1):173-8.
368. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern.Med.* 1998; 243(6):495-500.
369. Thompson NW. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(4):881-91.
370. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234(4):495-505; discussion 505-6.
371. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006; 244(1):61-70.
372. Vinault S, Mariet AS, Le Bras M, et al. Metastatic Potential and Survival of Duodenal and Pancreatic Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A GTE and AFCE Cohort Study (Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines and Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne). *Ann Surg* 2018.
373. Heniford BT, Arca MJ, Iannitti DA, et al. Laparoscopic cryoablation of hepatic metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 15(3):194-201.
374. Shoji H, Kuroki M, Nakano E, et al. An enucleated duodenal gastrinoma with multiple type 1 endocrine neoplasia located by selective arterial calcium injection. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011; 108(1):80-7.
375. Lopez CL, Albers MB, Bollmann C, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatic Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg* 2016; 40(7):1729-36.
376. Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, et al. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J.Surg.* 2008; 32(5):904-917.
377. Nell S, Brunaud L, Ayav A, et al. Robot-assisted spleen preserving pancreatic surgery in MEN1 patients. *J Surg Oncol* 2016; 114(4):456-61.
378. Haugvik SP, Marangos IP, Rosok BI, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2013; 37(3):582-90.
379. Atalar K, Warren OJ, Jacyna M, et al. Laparoscopic resection for primary lymph node gastrinoma. *Pancreas* 2013; 42(4):723-5.
380. Murase N, Uchida H, Tainaka T, et al. Laparoscopic-assisted pancreaticoduodenectomy in a child with gastrinoma. *Pediatr Int* 2015; 57(6):1196-8.
381. Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg* 2013; 50(11):509-45.
382. Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* 2013; 47:59-79.
383. Haugvik SP, Labori KJ, Waage A, et al. Pancreatic surgery with vascular reconstruction in patients with locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(7):1224-32.
384. Prakash L, Lee JE, Yao J, et al. Role and Operative Technique of Portal Venous Tumor Thrombectomy in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(11):2011-8.

385. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology* 2012; 96(4):294-300.
386. Grobmyer SR, Hochwald SN. Reoperative surgery for the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* 2010; 44:327-46.
387. Grobmyer SR, Vogel SB, McGuigan JE, et al. Reoperative surgery in sporadic Zollinger-Ellison Syndrome: longterm results. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5):718-22; discussion 722-4.
388. Nishio K, Nishio A, Nishikawa T, et al. Recurrent gastrinoma in the mesentery 19 years after primary resection. *Dig Dis Sci* 2007; 52(11):3104-8.
389. Jaskowiak NT, Fraker DL, Alexander HR, et al. Is reoperation for gastrinoma excision indicated in Zollinger-Ellison syndrome? *Surgery* 1996; 120(6):1055-62; discussion 1062-3.
390. Norton JA, Krampitz GW, Poultsides GA, et al. Prospective Evaluation of Results of Reoperation in Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Surg* 2018; 267(4):782-788.
391. Karpathakis A, Pericleous M, Luong TV, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *Pancreas* 2013; 42(4):725-6.
392. Smith JP, Fonkoua LK, Moody TW. The Role of Gastrin and CCK Receptors in Pancreatic Cancer and other Malignancies. *Int J Biol Sci* 2016; 12(3):283-91.
393. Ballas KD, Rafailidis SF, Demertzidis C, et al. Mixed exocrine-endocrine tumor of the pancreas. *JOP* 2005; 6(5):449-54.
394. Terada T, Matsunaga Y, Maeta H, et al. Mixed ductal-endocrine carcinoma of the pancreas presenting as gastrinoma with Zollinger-Ellison syndrome: an autopsy case with a 24-year survival period. *Virchows Arch* 1999; 435(6):606-11.
395. van Wijk JP, Dreijerink KM, Pieterman CR, et al. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(1):67-71.
396. Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1066-81.
397. Cisco RM, Norton JA. Surgery for gastrinoma. *Adv Surg* 2007; 41:165-76.
398. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(6):719-35.
399. Albers MB, Manoharan J, Bollmann C, et al. Results of Duodenopancreatic Reoperations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg* 2019; 43(2):552-558.
400. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(1):229-41.
401. Twerdahl EH, Costantino CL, Ferrone CR, et al. Primary Hepatic Gastrinoma. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(3):662-3.
402. Singh D, Lal SB, Sood A, et al. Management of Primary Lymph Nodal Gastrinoma With Liver Metastases Resulting in Zollinger-Ellison Syndrome. *Clin Nucl Med* 2019; 44(1):e36-e39.
403. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T, et al. Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(7):1101-5.
404. Nazir Z. Long-term follow-up of a child with primary lymph node gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. *J Pediatr Surg* 2011; 46(5):969-72.
405. Citak EC, Taskinlar H, Arpacı RB, et al. Primary lymph node gastrinoma: a rare cause of abdominal pain in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5):394-8.
406. Abu Ghanimeh M, Abuamr K, Sadeddin E, et al. Severe chronic diarrhoea secondary to primary lymph node gastrinoma. *BMJ Case Rep* 2017; 2017.



407. Ayyappan AP, Subathira, Govil S, et al. Primary lymph node gastrinoma in jejunal mesentery. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24(6):266-7.
408. Zhou H, Schweikert HU, Wolff M, et al. Primary peripancreatic lymph node gastrinoma in a woman with MEN1. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(5):477-81.
409. Mian O, Mahmoud A, Ibrahim M, et al. Primary gastrinoma of lymph node: fact or fiction? *Am Surg* 2009; 75(3):208-11.
410. Jaenigen B, Kayser G, Steinke B, et al. Five-Year Long-Term Followup of a Primary Lymph node Gastrinoma: Is a Pancreaticoduodenectomy Justified? *Case Rep Med* 2009; 2009:762791.
411. Odelowo OO, Nidiry JJ, Zulu SH. Primary lymph node gastrinoma: a case report. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(2):168-71.
412. Westreich R, Brower S, Lawson W. Primary lymph node malignant gastrinoma with metastasis to Virchow's node: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(6):1027-8.
413. Perrier ND, Batts KP, Thompson GB, et al. An immunohistochemical survey for neuroendocrine cells in regional pancreatic lymph nodes: a plausible explanation for primary nodal gastrinomas? Mayo Clinic Pancreatic Surgery Group. *Surgery* 1995; 118(6):957-65; discussion 965-6.
414. Bhagavan BS, Slavin RE, Goldberg J, et al. Ectopic gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. *Hum Pathol* 1986; 17(6):584-92.
415. MacGillivray DC, Rushin JM, Zeiger MA, et al. The significance of gastrinomas found in peripancreatic lymph nodes. *Surgery* 1991; 109(4):558-62.
416. Passaro E, Jr., Howard TJ, Sawicki MP, et al. The origin of sporadic gastrinomas within the gastrinoma triangle: a theory. *Arch Surg* 1998; 133(1):13-6; discussion 17.
417. Mussig K, Wehrmann M, Horger M, et al. Lymph node gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 - a diagnostic challenge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(9):554-7.
418. Gauger PG, Doherty GM, Broome JT, et al. Completion pancreatectomy and duodenectomy for recurrent MEN-1 pancreaticoduodenal endocrine neoplasms. *Surgery* 2009; 146(4):801-6; discussion 807-8.
419. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
420. Li QL, Zhang YQ, Chen WF, et al. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: an initial study. *World J Gastroenterol* 2012; 18(40):5799-806.
421. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, et al. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg* 2012; 29(4):331-48.
422. Huang SF, Kuo IM, Lee CW, et al. Comparison study of gastrinomas between gastric and non-gastric origins. *World J Surg Oncol* 2015; 13:202.
423. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5):657-65.
424. Gibril F, Curtis LT, Termanini B, et al. Primary cardiac gastrinoma causing Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112(2):567-74.
425. Bhattacharyya P. Recurrent Peptic Ulcer due to Carcinoid Tumour of Jejunum. *Indian J Surg* 2011; 73(4):298-300.
426. Wang KA, Chou YH, Huang SH, et al. Primary jejunal gastrinoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2015; 13:313.
427. !!! INVALID CITATION !!! 217-229.
428. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(13):3657-65.

429. Norlen O, Stalberg P, Zedenius J, et al. Outcome after resection and radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2013; 100(11):1505-14.
430. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146(8):953-8.
431. Chan MY, Ma KW, Chan A. Surgical management of neuroendocrine tumor-associated liver metastases: a review. *Gland Surg* 2018; 7(1):28-35.
432. Nazario J, Gupta S. Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Oncol* 2010; 37(2):118-26.
433. Arslan N, Emi M, Alagoz E, et al. Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for hepatic neuroendocrine metastases: initial experience at a single center. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(4):341-8.
434. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(16):2191-2205.
435. Kim HS, Shaib WL, Zhang C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Cancer* 2018; 124(9):1992-2000.
436. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Kaltsatou M, et al. Hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice. *Endocrine* 2018; 60(3):499-509.
437. Maccauro M, Follacchio GA, Spreafico C, et al. Safety and Efficacy of Combined Peptide Receptor Radionuclide Therapy and Liver Selective Internal Radiation Therapy in a Patient With Metastatic Neuroendocrine Tumor. *Clin Nucl Med* 2019; 44(4):e286-e288.
438. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1):87-109.
439. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol* 2012; 47(6):678-85.
440. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, et al. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 2007; 94(11):1331-41.
441. Albers MB, Manoharan J, Bartsch DK. Contemporary surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(5):101318.
442. Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17(10):1343-53.
443. Lipinski M, Rydzewska G, Foltyn W, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68(2):138-153.
444. Rydzewska G, Cichocki A, Cwikla JB, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64(6):444-58.
445. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery* 2016; 159(3):901-7.
446. Challis BG, Casey RT, Grossman A, et al. What is the appropriate management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours disclosed on screening in adult patients with multiple endocrine neoplasia type 1? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(6):708-715.

447. Gogel HK, Buckman MT, Cadieux D, et al. Gastric secretion and hormonal interactions in multiple endocrine neoplasia type I. *Arch Intern Med* 1985; 145(5):855-9.
448. Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL, et al. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study. *Surgery* 1987; 102(6):958-66.
449. Oberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg* 2018; 7(1):20-27.
450. Turbey WJ, Passaro E, Jr. Hyperparathyroidism in the Zollinger-Ellison syndrome. Influence of hypercalcemia on clinical course. *Arch Surg* 1972; 105(1):62-6.
451. Christiansen J, Aagaard P. Parathyroid adenoma and gastric acid secretion. *Scand J Gastroenterol* 1972; 7(5):445-9.
452. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008; 247(3):501-10.
453. van Leeuwen RS, de Laat JM, Pieterman CRC, et al. The future: medical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10):T179-T193.
454. Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133(4):375-82.
455. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001; 130(4):677-82; discussion 682-5.
456. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):29-37.
457. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):231-42.
458. Bacchetti S, Bertozzi S, Londero AP, et al. Surgical treatment and survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Int J Hepatol* 2013; 2013:235040.
459. Al-Toubah T, Partelli S, Cives M, et al. Local treatment for focal progression in metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26(4):405-409.
460. Yu X, Gu J, Wu H, et al. Resection of Liver Metastases: A Treatment Provides a Long-Term Survival Benefit for Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol* 2018; 2018:6273947.
461. Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, et al. Long term results of hepatic resection or orthotopic liver transplantation in patients with liver metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Oncol Lett* 2016; 12(5):3563-3570.
462. Kacmaz E, Heidsma CM, Besselink MGH, et al. Treatment of Liver Metastases from Midgut Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 8(3).
463. Zhou B, Zhan C, Ding Y, et al. Role of palliative resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018; 11:975-982.
464. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg* 2006; 141(10):1000-4; discussion 1005.
465. Bacchetti S, Pasqual EM, Bertozzi S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Gland Surg* 2014; 3(4):243-51.

466. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, et al. [Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. treatment of hepatic metastases]. *J Chir (Paris)* 2005; 142(4):208-19.
467. Hung JS, Chang MC, Lee PH, et al. Is surgery indicated for patients with symptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor and unresectable hepatic metastases? *World J Surg* 2007; 31(12):2392-7.
468. Bertani E, Falconi M, Grana C, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: Prognostic factors for decision making. *Int J Surg* 2015; 20:58-64.
469. Bertani E, Fazio N, Botteri E, et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach. *Surgery* 2014; 155(4):607-14.
470. Huttner FJ, Schneider L, Tarantino I, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(6):715-23.
471. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2016; 159(1):311-8.
472. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(10):1808-1815.
473. Lewis A, Raoof M, Ituarte PHG, et al. Resection of the Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Improves Survival With or Without Liver Treatment. *Ann Surg* 2019; 270(6):1131-1137.
474. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2019; 165(3):644-651.
475. Halperin DM, Kulke MH, Yao JC. A tale of two tumors: treating pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine tumors. *Annu Rev Med* 2015; 66:1-16.
476. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013; 257(5):807-15.
477. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant* 2016; 16(10):2892-2902.
478. Woltering EA, Voros BA, Beyer DT, et al. Aggressive Surgical Approach to the Management of Neuroendocrine Tumors: A Report of 1,000 Surgical Cytoreductions by a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2017; 224(4):434-447.
479. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 2017; 162(3):525-536.
480. Sposito C, Droz Dit Busset M, Citterio D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: Pros and cons. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(4):473-483.
481. Shimata K, Sugawara Y, Hibi T. Liver transplantation for unresectable pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases in an era of transplant oncology. *Gland Surg* 2018; 7(1):42-46.
482. Lim C, Lahat E, Osseis M, et al. Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors: What Have We Learned? *Semin Liver Dis* 2018; 38(4):351-356.
483. Ruzzenente A, Bagante F, Bertuzzo F, et al. Liver Resection for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases Within Milan Criteria for Liver Transplantation. *J Gastrointest Surg* 2019; 23(1):93-100.
484. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(7):2398-405.

485. Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017; 116(3):288-297.
486. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab* 2007; 21(1):87-109.
487. Tonelli F, Fratini G, Falchetti A, et al. Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: review and personal experience. *J Intern Med* 2005; 257(1):38-49.
488. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.
489. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3):224-33.
490. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94(2):331-43.
491. 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.
492. Chang FY, Liao KY, Wu L, et al. An uncommon cause of abdominal pain and diarrhea-gastrinoma in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2010; 169(3):355-7.
493. Labidi A, Hamdi S, Ben Othman A, et al. A rare cause of upper gastrointestinal bleeding: Primary gastrinoma of the lesser omentum. *Presse Med* 2018; 47(10):913-915.
494. Michaelis S, Fibbe C, Layer P. [PPI-sensitive diarrhea - unusual case of an adolescent with sporadic gastrinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(37):1797-800.
495. Scopinaro F, Schillaci O, Delle Fave G, et al. 111In-pentetreotide detection of gastrinoma before and after surgery. *Anticancer Res* 1997; 17(3B):1757-60.
496. Shibata C, Funayama Y, Fukushima K, et al. The glucagon provocative test for the diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(2):344-9.
497. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(1):78-108.
498. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):2990-3011.