

ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова»

Минздрава России

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»

И. В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый,
Д. Т. Дичева, Е. В. Великанов, С. Г. Терещенко, Т. А. Баева

СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА- ЭЛЛИСОНА

Пособие для врачей

Москва
2016

УДК: 616.33

ББК: 54.132

Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Великанов Е. В., Терещенко С. Г., Баева Т. А. **Синдром Золлингера-Эллисона**. Пособие для врачей. – М. 2016. – 48 с.: ил.

Учебное пособие подготовлено сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ФКУЗ ГКГ МВД России.

Авторский коллектив:

Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Маев И. В., Андреев Д. Н.**, к.м.н., доц. **Кучерявый Ю. А.**, к.м.н., доц. **Дичева Д. Т.**, к.м.н. **Великанов Е. В.**, д.м.н., проф. **Терещенко С. Г., Баева Т. А.**

ISBN 978-5-906592-53-8

В настоящем учебном пособии представлен обзор, посвященный этиопатогенезу, клиническим проявлениям, диагностическим методикам, а также лечению синдрома Золлингера-Эллисона. Отдельный раздел посвящен современным аспектам молекулярного патогенеза рассматриваемой патологии. В учебном пособии представлены рисунки и схемы, подробно иллюстрирующие ее текстовое содержание.

Пособие предназначено для гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов и онкологов.

УДК: 616.33

ББК: 54.132

© Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Великанов Е. В., Терещенко С. Г., Баева Т. А. 2016

Предисловие

«Болезнь не может приспособиться к знаниям врача» - это положение было выстрадано огромным клиническим опытом Парацельса. Действительно, редкая патология чрезвычайно трудна для распознавания практикующим врачом, ввиду чего информированность интерниста нередко играет ключевую роль в грамотной постановке диагноза и выбора тактики лечения. В настоящем пособии мы постарались отразить обзор современных представлений о синдроме Золлингера-Эллисона (СЗЭ) – редкой, но очень грозной патологии, ассоциированной с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке. Представленные сведения о диагностике и лечении СЗЭ основаны на анализе обширного научно-практического материала, накопленного в нашей стране и за рубежом. Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно практикующим врачам-терапевтам и гастроэнтерологам, которые каждый день у постели больного решают задачи, связанные с дифференциальной диагностикой эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

*Искренне Ваши,
авторы*

Содержание

Предисловие.....	3
История изучения.....	5
Дефиниция.....	6
Эпидемиология.....	6
Этиология и патогенез	7
Локализация.....	11
Естественное течение.....	13
Патоморфология.....	13
Гипергастринемия.....	14
Клиническая картина.....	16
Диагностика.....	20
Визуализация и стадирование.....	22
Лечение.....	24
Лечение распространенных и метастатических форм.....	28
Клиническое наблюдение.....	29
Литература.....	33

История изучения

В 1955 году американскими хирургами медицинского центра Университета штата Огайо (США) R.M. Zollinger и E.H. Ellison (рис. 1) сделали сообщение о двух пациентах с рецидивирующими и рефрактерными к терапии множественными язвенными дефектами двенадцатиперстной кишки (ДПК), выраженной гиперсекрецией соляной кислоты (СК) и небета-клеточными опухолями в поджелудочной железе (ПЖ). Клинические признаки описанного выше заболевания получили название в честь своих авторов – синдром Золлингера-Эллисона (СЗЭ).

Изначально R.M. Zollinger и E.H. Ellison сделали предположение, что причина гиперсекреции СК кроется в гормоне, продуцируемом небета-клеточными опухолями. Пятью годами позже R.A. Gregory и соавт. установили причинно-следственную связь СЗЭ с гиперпродукцией гастрина, открыв историю исследования данной патологии, объединяющей научные и практические интересы большого количества специалистов, от генетиков и патофизиологов до гастроэнтерологов, эндокринологов и онкологов.



Рисунок 1. Robert M. Zollinger и Edwin H. Ellison

Дефиниция

Синдром Золлингера-Эллисона (СЗЭ) – это клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина гастрин-продуцирующей нейроэндокринной опухолью (НЭО) – гастриномой (Маев И.В. и др., 2014; Jensen R.T., Norton J.A., 2010). В гастроэнтерологической практике СЗЭ традиционно рассматривается как наиболее грозная патология, ассоциированная с гиперсекрецией соляной кислоты (СК) в желудке.

На сегодняшний день большинство врачей обычно используют термины «гастронома» и «СЗЭ» как синонимы, хотя важно помнить, что некоторые морфологи, используя термин «гастронома» подразумевают любую опухоль, содержащую гастрин при иммуногистохимическом анализе (рак яичников, феохромоцитомы, невринома слухового нерва и др.) (Jensen R.T., 2001; Rehfeld J.F. et al., 2007). Необходимо понимать, что СЗЭ является лишь клиническим отражением гиперпродукции гастрина в организме.

Эпидемиология

Гастронома является сложной гормонально-активной нейроэндокринной опухолью; второй по частоте НЭО ПЖ после инсулиномы (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2008; Oberstein P.E. et al., 2012). В большинстве случаев гастриномы являются спорадическими (несемейными), однако примерно в четверти случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). Так, согласно различным выборкам, гастронома с СЗЭ выявляется у 20-61% пациентов с синдромом МЭН-1, и наоборот, синдром МЭН-1 выявляется у 30-38% всех пациентов с гастриномами (Gibril F. et al. 2004; Venya R.V. et al., 1994; Jensen R.T., Norton J.A., 2010).

Ежегодный показатель заболеваемости составляет 0,5-1,5 на 1 млн. человек (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). Заболеваемость синдромом МЭН-1 – 0,2-2 на 100 тыс. населения (Shepherd J.J., 1991). При анализе этиологической структуры язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) СЗЭ составляет 0,1-1% (Jensen R.T., Norton J.A., 2010).

По литературным данным СЗЭ обычно выявляется в возрасте 41-53 лет. Четкой гендерной предрасположенности не выявлено, хотя в

целом, заболеваемость СЗЭ у мужчин несколько выше, чем у женщин, и составляет – 44-70% от всех заболевших (*Gibril F., 2004; Roy P.K., 2000*).

Этиология и патогенез

В основе возникновения гастрином лежат генетические мутации, приводящие к неконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток. При этом источником развития гастрин-продуцирующих НЭО являются мультипотентные стволовые клетки (*Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2011*).

К сегодняшнему моменту многочисленные исследования показали, что в отличие от наиболее распространенных неэндокринных опухолей (например, рака толстой кишки или аденокарциномы ПЖ), мутации общих онкогенов (*Ras, Fos, c-Myc, Src, Jun*) и общих генов-супрессоров опухоли (*p53, Rb*) менее характерны и являются редкостью для НЭО (*Rindi G., Bordi C., 2005; Metz D.C., Jensen R.T., 2008; Capurso G. et al., 2012*).

Идентифицирование генетических мутаций, ответственных за инициирование онкогенеза при спорадических гастриномах мало изучено. Тем не менее, недавние исследования показывают на мутации генов онко-супрессоров, таких как *INK4a (CDKN2A/MTS-1)* и *Smad4*, амплификацию прото-онкогена *HER2/neu (ErbB-2)*, а также повышенную экспрессию ряда факторов роста и/или их рецепторов (*Capurso G. et al., 2012; Duerr E.M., Chung D.C., 2007; Corleto V.D. et al., 2002; Modlin I.M. et al., 2008*).

Стоит отметить, что альтерации гена *INK4a* встречаются в 52-90% случаев всех НЭО (*Jensen R.T., Norton J.A., 2010*). Ген *INK4a* кодирует белок онко-супрессор $p16^{INK4a}$, который в норме связывает циклин-зависимые киназы 4 и 6 типа (*CDK4, CDK6*) и тем самым препятствует образованию их функционально-активных комплексов с циклинами D (*Cyclin D*) (*Serrano J. et al., 2000; Muscarella P. et al., 1998; Li A.F. et al., 2008*). Инактивирующие мутации *INK4a* нарушают вышеописанную функцию белка $p16^{INK4a}$. При этом функционально-активный комплекс (*Cyclin D-CDK4/6*) фосфорилирует белок ретинобластомы (*pRb*), который теряет свою репрессорную связь с транскрипционным фактором E2F. Свободный E2F, взаимодействуя с другими транскрипционными факторами, инициирует переход клеточного цикла в S фазу (*Simon B., Lubomierski N., 2004; Arnold C.N. et al., 2007; Romagosa C. et al., 2011*).

Другой механизм онкогенеза связан с мутациями гена онко-супрессора *Smad4*, который кодирует одноименный белок SMAD семейства, задействованного в сигнальных путях, индуцируемых трансформирующим фактором роста- β (TGF β). В норме TGF β (в зависимости от клетки-мишени) участвует в остановке пролиферации клеток, блокировке клеточного цикла на G1 стадии и индукции апоптоза (Bartsch D. et al. 1999; Inman G.J., 2005). Связь TGF β в качестве лиганда со своим мембранным рецептором 2 типа (TGFBR2) приводит к рекрутированию рецептора 1 типа (TGFBR1), образуя гетеро-тетрамерный комплекс. Дальнейший сигнальный путь инициируется путем фосфорилирования TGFBR1, который, в свою очередь, активирует фосфорилирование рецептор-регулируемых белков SMAD2 или SMAD3 (R-SMAD). Фосфорилированные формы R-SMAD образуют комплекс с белком SMAD4, который поступает в ядро, где становится фактором транскрипции и участвует в регуляции экспрессии таргетных генов. В частности так происходит остановка пролиферативной активности клетки путем репрессии гена *c-Myc* и остановка клеточного цикла на G1 стадии путем активации генов-ингибиторов циклинзависимых киназ - p15^{Ink4b}, p27^{Kip1} и p21^{Waf1/Cip1} (Derynck R., Zhang Y.E., 2003; ten Dijke P., Hill C.S., 2004). Инактивирующие мутации гена *Smad4* приводят к нарушению сигнальной трансдукции от рецептора TGF- β , блокируя его онко-супрессивный потенциал (Pardali K., Moustakas A. 2007).

Амплификация прото-онкогена HER2/*neu* может приводить к усиленной инициации ряда сигнальных путей, ответственных за пролиферацию и динамику клеточного цикла. В частности, к таким путям относят PI3K/АКТ/mTOR и Ras/Raf/MEK/MAPK (Wieduwilt M.J., Moasser M.M., 2008; Ménard S. et al., 2004; Hynes N.E., MacDonald G., 2009). При гастриномах амплификация HER2/*neu* выявляется в 14-45% случаев и часто ассоциируется с мультифокальным или метастатическим характером поражения (Evers B.M. et al., 1994; Goebel S.U. et al., 2002).

Повышенная экспрессия факторов роста и их рецепторов при НЭО активно изучалась в последние десятилетия. Поверхность клеток НЭО представлена несколькими типами рецепторов к факторам роста, в том числе рецепторами с тирозинкиназной активностью, такими как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор инсулин-подобного фактора роста 1-типа (IGF1R), рецептор c-KIT (CD117) к фактору стволовых клеток (SCF) и рецептор тромбоци-

тарного фактора роста (PDGFR) (Fjällskog M.L. et al., 2003; Capurso G. et al., 2012; Corbo V. et al., 2012).

По данным Peghini и соавт. (2002) гиперэкспрессия EGFR выявляется у 18% пациентов с гастриномами и часто коррелирует с наличием метастатического поражения и, соответственно, плохим клиническим прогнозом. Повышенная экспрессия IGF1 и IGF1R также часто отмечается при гастриномах. При этом в исследовании Furukawa и соавт. (2005), уровень гиперэкспрессии IGF1R был связан с агрессивностью и метастатической активностью опухоли.

c-KIT является рецептором с тирозинкиназной активностью III типа, чьим лигандом является SCF. Патологическая экспрессия данного рецептора отмечается при многих злокачественных новообразованиях и нередко имеет предиктивную ценность. В то время как ранние работы показали противоречивые результаты, в более поздних исследованиях было выявлено прогностическое значение экспрессии c-KIT у пациентов с НЭО (Corbo V. et al., 2012; Fjällskog M.L. et al., 2003; Lennartsson J., Rönstrand L., 2012; Koch C.A. et al., 2006). В частности в работе Zhang и соавт. (2009) отмечалась высокая корреляция гиперэкспрессии c-KIT с агрессивностью опухоли и низкой выживаемостью пациентов. Эти результаты представляют несомненный клинический интерес в свете того, что недавно был зарегистрирован новый мультитаргетный препарат, мишенями которого являются многие рецепторы с тирозинкиназной активностью, в том числе и c-KIT – сунитиниб (Raymond E. et al., 2009).

Развитие гастриномы в рамках синдрома МЭН-1 имеет несколько иную концепцию онкогенеза. Синдром МЭН-1 (ранее синдром Вермера) – это группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, при которых выявляются опухоли или гиперплазии в двух и более эндокринных органах, имеющих эмбриологическую связь с нейроэктодермальным ростком (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2011; Gaztambide S. et al., 2013). Синдром ассоциирован с инактивирующей мутацией гена *MEN1*, картированного в 1988 году в перичентрической области 11 хромосомы (локус 11q13) (Larsson C. et al., 1988). На сегодняшний день согласно данным литературы идентифицировано более 1336 различных мутаций гена *MEN1* (Lemos M.C., Thakker R.V., 2008).

Согласно теории «двух ударов», предложенной А.Г. Knudson (Knudson's two-hit model of oncogenesis, 1971), такая фенотипическая вариабельность обусловлена случайностью поражения второй аллели

гена *MEN1*. В рамках данной гипотезы под первым ударом подразумевается мутация гена *MEN1* в герминативной клеточной линии, унаследованная от родителей (наследственная форма) или приобретенная в раннем эмбриональном периоде (спорадическая форма). Вторым ударом является соматическая мутация второй аллели гена *MEN1* (Knudson A.G. Jr., 1971). Именно это и обуславливает высокую вариабельность органов и систем, вовлеченных в патологический процесс и различный возраст дебюта заболевания (Gaztambide S. et al., 2013; Тюльпаков А.Н. и др., 2010; Маев И.В. и др., 2013). Стоит отметить, что соматические мутации гена *MEN1* выявляются примерно у трети пациентов со спорадическими формами гастриномы (Zhuang Z. et al., 1997).

Продуктом гена *MEN1* является 610-аминокислотный белок онко-супрессор – менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза (Agarwal S.K. et al., 2004; Marx S.J., 2005). В частности менин модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции, и участвует в процессах репарации ДНК (Poisson A. et al., 2003; Yang Y., Hua X., 2007).

Менин в кооперации с белковым комплексом MLL (Mixed Lineage Leukemia), регулирует экспрессию ингибиторов циклинзависимых киназ – p18^{INK4C} и p27^{Kip1}, ответственных за препятствие формирования функционально-активных циклиновых комплексов Cyclin D-CDK4/6 и Cyclin E-CDK2 соответственно (Yang Y., Hua X., 2007; Milne T.A. et al., 2005; Karnik S.K. et al., 2005).

C-терминаль домена менина взаимодействует с белком DBF4 (ASK), предотвращая формирование его комплекса с киназой Cdc7. Данный комплекс (киназа Cdc7-DBF4) необходим для инициации репликации ДНК в S-фазе клеточного цикла (Masai H., Arai K. 2002; Sato N. et al., 2003; Schnepf R.W. et al., 2004).

Другой антипролиферативный эффект менина опосредуется подавлением транскрипционной активности ядерного фактора κB (NFκB) и транскрипционного фактора JunD (в последнем случае при участии комплекса mSin-HDAC) (Agarwal S.K. et al., 1999; Kim H. et al., 2003; Agarwal S.K. et al., 2003). Оба вышеназванных фактора задействованы в регуляции путей сигнальной трансдукции апоптоза, которые нарушаются в процессе онкогенеза (Heppner C. et al., 2001).

Антипролиферативное действие менина также опосредовано через ингибирование экспрессии каталитического компонента теломеразы человека - обратной транскриптазы теломеразы (hTERT), играющей ключевую роль в поддержании длины теломер (Lin S.Y., Elledge

S.J., 2003). Гиперэкспрессия hTERT непосредственно связана с нерегулируемым клеточным ростом и выявляется при многих онкологических заболеваниях (Hashimoto M. et al., 2008).

В рамках синдрома МЭН-1, пораженные клетки обладают ослабленным потенциалом к репарации ДНК, что приводит к накоплению точечных мутаций и последующей хромосомной нестабильности. Роль менина в репарации ДНК сводится к его возможностям функционального взаимодействия с белком FANCD2 и репликативным белком А 2 типа (RPA2) (Jin S. et al., 2003; Sukhodolets K.E. et al., 2003; Busygina V. et al., 2004).

В ряде исследований у пациентов с НЭО ЖКТ при синдроме МЭН-1 выявляется гиперэкспрессия генов сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR. Он является одним из наиболее важных путей сигнальной трансдукции, ассоциированных с онкогенезом (Averous J., Proud C.G., 2006; Maev I.V. et al., 2014). Белок mTOR является серин-треониновой киназой, при активации которой происходит фосфорилирование белка 4EBP1, теряющего свою репрессорную связь по отношению к фактору инициации трансляции эукариот 4E (eIF₄E). Свободный eIF₄E иницирует трансляцию мРНК и синтез белков в рибосомах, необходимых для пролиферации клеток и регуляции клеточного цикла (Shida T. et al., 2010; Kasajima A. et al., 2011). По сообщениям Kasajima и соавт. (2011) и Di Florio и соавт. (2011) гиперэкспрессия и активность mTOR у пациентов с НЭО может иметь прямую корреляционную связь с наличием отдаленных метастазов и является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза. Тем не менее, механизмы, приводящие к гиперактивации сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR у пациентов с НЭО в рамках синдрома МЭН-1, мало изучены. На сегодняшний день предполагается, что менин может играть ингибирующую роль по отношению к одному из непосредственных участников этого сигнального пути – протеинкиназе В (АКТ) (Wang Y. et al., 2011).

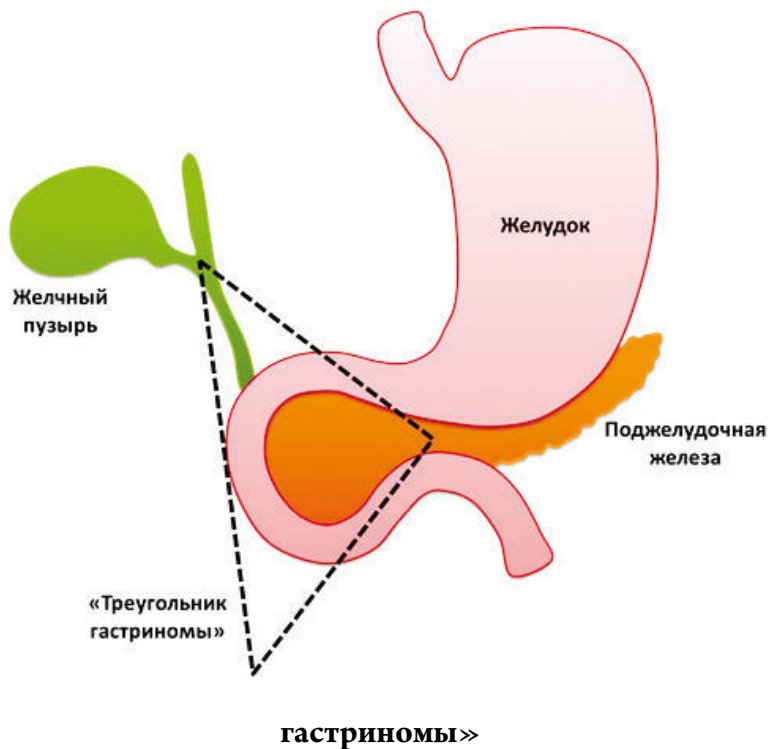
Локализация

По современным данным наиболее частой локализацией гастрином является стенка ДПК (60-80%) и ПЖ (10-40%) (Jensen R.T. et al. 2006; Ellison E.C., Johnson J.A., 2009; Ito T. et al., 2012). Эти наблюдения сильно отличаются от старых литературных источников, где указывалось, что в 80% случаев гастриномы локализуются в ПЖ и лишь в

12–20% – в ДПК (Ellison E.H., Wilson S.D, 1964). Диаметральные изменения в воззрении на локализацию гастрином за последние несколько десятилетий, безусловно, связаны с совершенствованием инструментальных диагностических методик.

Известно, что около 80% гастрином локализуются в анатомической области, известной как «треугольник гастриномы» (gastrinoma triangle). Границами которой являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями ДПК и проекция зоны соединения головки и тела ПЖ (рис. 2) (Stabile B.E. et al., 1984). Более редко гастриномы локализуются в яичниках, печени, желчных путях, желудке, почечной капсуле и в тощей кишке (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Ellison E.C., Johnson J.A., 2009; Soga J., Yakuwa Y. 1998). Кроме того, описаны единичные случаи локализации гастрин-продуцирующих опухолей в желудочке сердца и легких (Noda S. et al., 1999; Bou-Saif A. et al., 2001).

Рисунок 2. Условная анатомическая область «треугольник



Естественное течение

Согласно ранним литературным данным гастриномы являются достаточно агрессивными опухолями, с высоким процентом малигнизации, варьирующим от 60 до 90% (*Ellison E.H., Wilson S.D., 1964*). Тем не менее, на сегодняшний день предполагается, что мнение о безусловной злокачественности гастрином несколько завышено. Два исследования Национальных институтов здоровья США (*National Institutes of Health; NIH*) выявили, что для гастрином характерны две основные модели роста (*Weber H.C. et al., 1995; Norton J.A. et al., 1999*):

- агрессивный характер (злокачественное течение с частотой 25% случаев от всех гастрином),
- неагрессивный характер (условно доброкачественное течение – 75%).

Метастазирование гастриномы, как правило, происходит в печень, регионарные лимфатические узлы и кости. Реже выявляются метастазы в селезенку, брюшину и средостение. Важным предиктором наличия метастазов в печени является локализация опухоли в ПЖ при размерах более 3 см (*Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Ito T. et al., 2012*).

Важно отметить, что у пациентов с уже имеющимися метастазами в печень дельнейшая скорость прогрессии метастатического процесса может варьироваться. В исследовании *Sutliff* и соавт. (1997) среди пациентов с СЗЭ (не получающих терапию) и метастатическим поражением печени на протяжении 29-месячного периода зафиксирована различная активность прогрессии метастазов. Так, у 26% пациентов не было отмечено прогрессирования метастатического процесса, у 32% имелся незначительный рост, и у 42% отмечено быстрое прогрессирование. При этом 62% пациентов с быстрым темпом прогрессирования метастазирования погибли в течение периода наблюдения, в то время как летальных исходов в двух других группах не отмечалось (*Sutliff V.E. et al., 1997*).

Наличие метастазов в кости является неблагоприятным прогностическим фактором. Выживаемость таких пациентов составляет 1.9 ± 0.4 года (*Yu F. et al., 1999*). Стоит отметить, что среди костей наиболее часто поражаются кости таза (75%), лопатки и ребра (*Gibril F. et al., 1998*).

Патоморфология

Структура гастриномы может быть трабекулярной, солидной или железистой. Размеры опухолей варьируют от 0,4 до 15 см, и в среднем

составляют 4 см (Гуревич Л.Е., 2005). При этом отмечается, что гастриномы с локализацией в стенке ДПК имеют малые размеры, редко превышающие 1 см (Jensen R.T. et al. 2006; Ito T. et al., 2012).

Клетки гастриномы круглой формы с небольшими ядрами и различимыми ядрышками. Они, как правило, умеренно- или высокодифференцированные и экспрессируют иммунофенотипические маркеры НЭО, такие как хромогранин А (СgА), синаптофизин (SYN), нейроспецифическую энолазу (NSE) и маркер молекул нейроадгезии (CD56). Помимо этого выявляются маркеры экзокринной дифференцировки – цитокератин 19 (СК19) и цитокератин 20 (СК20). Таким образом, коэкспрессия маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки указывает на то, что гастриномы одновременно являются нейроэндокринными и экзокринными новообразованиями (Gurevich L., et al., 2003).

Гастрономы помимо гастрина имеют способность продуцировать ряд других гормонов и пептидов. В частности при иммуногистохимическом анализе определяется панкреатический полипептид, соматостатин, инсулин, глюкагон, адренкортикотропный гормон (АКТГ) и вазоактивный интестинальный пептид (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Jensen RT, et al. 2006). В рамках СЗЭ значимость их продукции в клиническом плане незначительная. Тем не менее, развитие эктопического кушингоидного синдрома (вследствие гиперпродукции АКТГ опухолью) при СЗЭ является плохим прогностическим фактором (выживаемость 1.7 ± 0.4 года) (Yu F. et al., 1999).

Гипергастринемия

Как уже говорилось выше, главным элементом патогенеза СЗЭ, находящим свое отражение в клинической картине заболевания, является гипергастринемия и ассоциированная с ней гиперпродукция СК париетальными клетками желудка.

Гастрин, вырабатываемый в большом количестве клетками опухоли, достигает париетальных клеток посредством системного кровотока. Его прямое стимулирующее действие реализуется через холецистокининовые ССК-В (ССК2 по номенклатуре IUPHAR) рецепторы на базолатеральной поверхности париетальной клетки. Холецистокининовый ССК-В рецептор сопряжен с Gq белком, за счет которого происходит дальнейшая сигнальная трансдукция внутри клетки. Это приводит к активации фосфолипазы-С, которая катализирует расщепление мембран-

ного фосфолипида фосфатидинозитол-4,5-дифосфата (PIP₂) на инозитолтрифосфат (IP₃) и диацилглицерол (DAG). Инозитолтрифосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca²⁺ в париетальной клетке. Молекулы диацилглицерола совместно с ионами Ca²⁺, активируют протеинкиназы C, которые в свою очередь, фосфорилируют ряд таргетных белков, ответственных за перестроение апикальной поверхности париетальных клеток по секреторно-активному типу, увеличивая тем самым секреторный потенциал париетальной клетки (Ивашкин В.Т., Лопина О.Д., 2013; Rang H.P. et al., 2007; Yao X., Forte J.G., 2003).

Также гастрин оказывает опосредованное стимулирующее воздействие на париетальные клетки желудка через взаимодействие с ССК-В рецепторами на мембране энтерохромаффиноподобной (ECL) клетки. Последняя, в ответ на взаимодействие, дегранулирует с высвобождением локально-действующего вещества - гистамина. Взаимодействие гистамина с париетальной клеткой происходит через ее гистаминовые H₂-рецепторы, расположенные на базолатеральной поверхности клетки. H₂-рецепторы сопряжены с Gs белком, стимулирующим аденилатциклазу, которая катализирует реакцию синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ). Являясь вторичным мессенджером в процессе стимуляции секреторной активности, цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназы А). Таргетными белками этой протеинкиназы являются многие белки цитоскелета, в частности эзрин, который принимает ключевое участие в перестроение апикальной поверхности париетальной клетки задействованной в процессе активации секреции СК (Ивашкин В.Т., Лопина О.Д., 2013; Rang H.P. et al., 2007; Zhou R. et al., 2003).

Длительная стимуляция гастрином париетальных клеток приводит к их повышенной пролиферации и гиперплазии (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). Аналогичные явления происходят и с ECL-клетками, с возможным развитием карцинодных опухолей желудка 2 типа (ECL-клеточные карциноиды; ECLомы). Эти опухоли выявляются у 13-30% пациентов с СЗЭ, ассоциированным с синдромом МЭН-1 и у 0-0.6% пациентов со спорадическими гастриномами. Как правило, они мультицентричны, характеризуются низким митотическим индексом, размерами до 1 см в диаметре и ограничиваются слизистой оболочкой и подслизистой основой (Lehy T. et al., 1992; Peghini P.L. et al., 2002).

Клиническая картина

Клиническая картина СЗЭ является прямым отражением гиперсекреции СК. Локализация гастриномы (дуоденальная или панкреатическая) не имеет существенного влияния на вариабельность и характер симптоматики у пациентов с СЗЭ (*Hoffmann K.M. et al., 2005*). Частота основных клинических проявлений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота основных клинических проявлений при СЗЭ

Клиническое проявление	Данные Национальных институтов здоровья США	Данные литературы
Абдоминальный болевой синдром	75%	26-98%
Диарея	73%	17-73%
Изжога	44%	0-56%
Тошнота	30%	8-37%
Рвота	25%	26-51%
Кровотечения	24%	8-75%
Перфорация	5%	5-18%
Стриктуры пищевода	4%	4-6%

Эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК при СЗЭ (рис. 3, 4) сопровождается характерными болями в эпигастрии «язвенно-подобного» типа и выявляется у 75-98% пациентов (*Gibril F, et al., 2004; Jensen R.T., Norton J.A., 2010*). На первых этапах заболевания болевой абдоминальный синдром является абсолютно типичным и мало чем отличается от других форм язвенной болезни (*Helicobacter pylori*-ассоциированной или НПВП-индуцированной) (*Jensen R.T. et al., 2006*). На данном этапе предположить СЗЭ может агрессивное (с частыми обострениями – 3-5 и более раз в год) и/или рефрактерное к стандартной терапии течение болезни (*Jensen R.T., Norton J.A., 2010*). Кроме того, большинство пациентов с СЗЭ являются *H. pylori*-негативными (50-90%) и не имеют длительного приема НПВП в анамнезе (*Weber H.C. et al., 1997*). Условной особенностью СЗЭ являются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей. В дальнейшем по мере прогрессирования СЗЭ, боли могут приобретать постоянный характер.

На сегодняшний день большинство пациентов с СЗЭ имеют типичную локализацию и характер язвенных дефектов на момент постановки диагноза, что контрастирует с более ранними литературными данными об атипичности локализации (постбульбарные язвы, язвы тощей кишки), а также наличии множественных язвенных дефектов (*Jensen R.T. et al., 2006*). Следует отметить, что у 18%-29% пациентов на момент постановки диагноза СЗЭ язвенные дефекты могут не обнаруживаться, что обусловлено цикличным течением болезни (обострение, ремиссия) и применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) до проведения эндоскопического исследования (*Roy P.K., et al., 2000*).

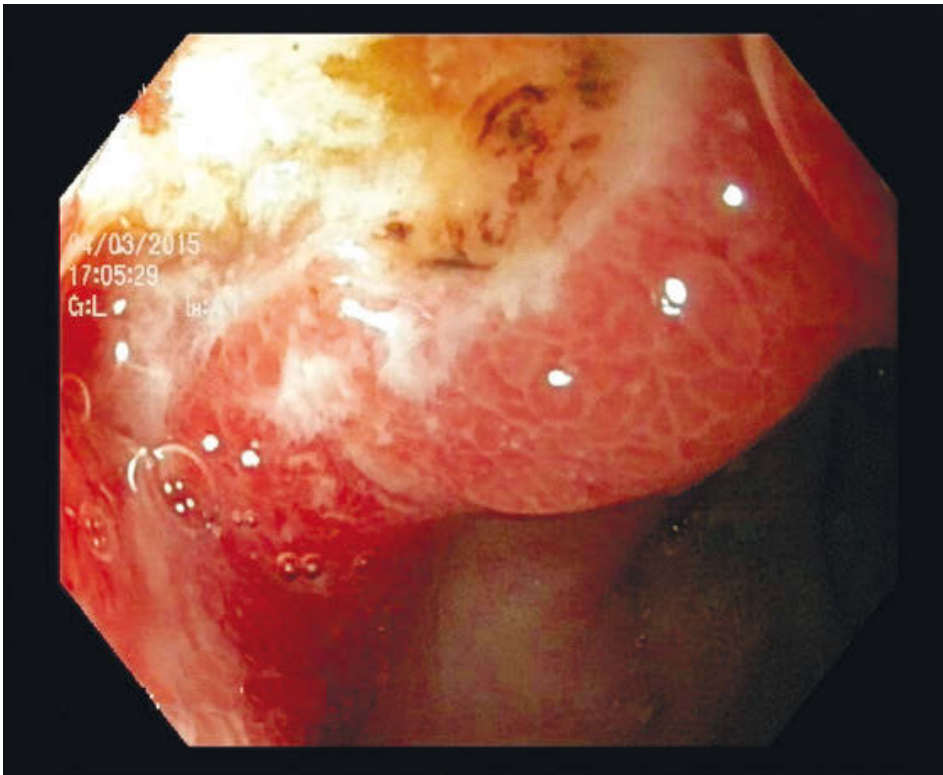


Рисунок 3. Язвенный дефект субкардиального отдела желудка неправильной формы с наложением фибрина и гемосидерина у пациента с СЗЭ

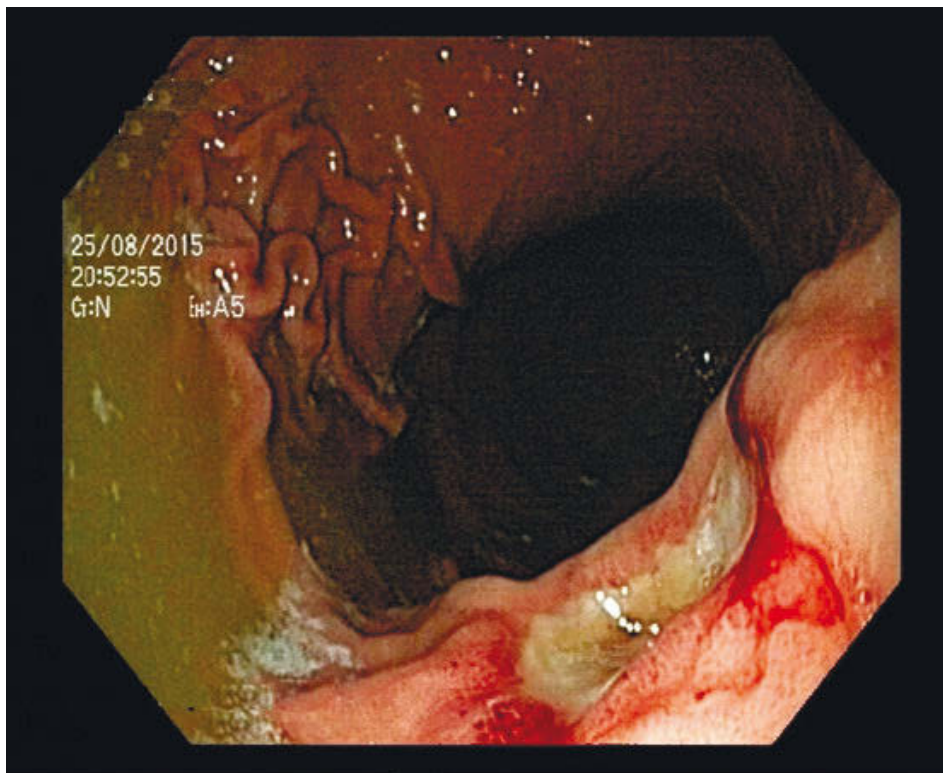


Рисунок 4. Язвенный дефект слизистой задней стенки тела желудка овальной формы размерами 2,5x1,5 см с наложением фибрина в центре у пациента с СЗЭ

Явления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности, изжога выявляется более чем у половины (56%) больных СЗЭ (Roy P.K., et al., 2000). Тяжесть рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации при СЗЭ может варьироваться от легких степеней (А, В) до тяжелых (С, D) с развитием таких осложнений как стриктуры и пищевод Баррета (Miller L.S., et al., 1990).

Согласно современным данным частота развития осложнений эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК, а также рефлюкс-эзофагита в рамках СЗЭ не превышает 30%, что, несомненно, связано с успехами антисекреторной терапии, достигнутыми в последние годы (Hoffmann K.M. et al., 2005).

Диарея является вторым после абдоминальной боли наиболее частым симптомом СЗЭ (до 73% пациентов). В 9-10% случа-

ев диарея может быть первым и единственным симптомом СЗЭ (Roy P.K., et al., 2000). В основе развития хронической диареи при СЗЭ также лежит гиперпродукция СК. СК оказывает прямое разрушающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки, а также индуцирует развитие компенсаторной секреторной диареи. Кроме того, низкие значения внутрипросветного рН в ДПК и начальных отделах тощей кишки сохраняют высокую активность пепсина, обладающего детергентными свойствами по отношению к энтероцитам (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Jensen R.T. et al., 2006; Tomassetti P., 2005).

Развитие стеатореи является результатом инактивации панкреатических липазы и фосфолипазы под воздействием низких значений внутрипросветного рН в ДПК. Помимо этого происходит precipitation ряда желчных кислот с нарушением формирования мицелл, что еще более усугубляет всасывание жиров (крупных гидрофобных молекул) альтернативными путями (пиноцитоз) в тонкой кишке (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Маев И.В. и др., 2014).

Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастриномах и гастриномах в рамках синдрома МЭН-1 не имеет высокоспецифичных отличий. Тем не менее, необходимо обратить внимание на ряд особенностей, которые должны ориентировать врача на возможное сочетание СЗЭ с синдромом МЭН-1 (Jensen R.T., et al. 2008; Jensen R.T. 1998):

1. нефролитиаз и почечные колики в анамнезе (47%);
2. более ранний возраст дебюта заболевания (средний возраст дебюта – 34 года);
3. отягощенный по эндокринопатиям семейный анамнез (72%);
4. гиперпаратиреоз (88-94%);
5. заболевания гипофиза (31-60%);
6. карциноидные опухоли желудка/bronхов/вилочковой железы (6-30%);
7. другие функционально-активные НЭО ПЖ (6-16%).

Таким образом, диагноз СЗЭ должен быть заподозрен у всех пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и НПВП-неассоциированной, резистентной к терапии язвенной болезнью желудка или ДПК; с тяжелым рефлюкс-эзофагитом; с диареей неясного генеза; с отягощенным по эндокринопатиям семейным анамнезом (Roy P.K. et al., 2000; Jensen R.T. et al., 2006; Маев И.В. и др., 2014).

Так же ориентировать на диагноз СЗЭ должны утолщенные складки слизистой оболочки желудка. Эта особенность, выявляемая

при проведении эзофагогастродуоденоскопии, является отражением гиперпластических процессов слизистой оболочки желудка и выявляется в 94% случаев (Roy P.K. et al., 2000).

Диагностика

Несмотря на совершенствование диагностических методик и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой. От момента манифестации симптоматики до постановки диагноза проходит, как правило, от 4 до 6 лет (Gibril F. et al., 2004; Roy P.K. et al., 2000). Одной из главных причин такой тенденции является широкое использование ИПП, которое в большинстве случаев усложняет и откладывает постановку правильного диагноза. Высокая эффективность и длительность действия, по сути, может маскировать СЗЭ, особенно в дебюте заболевания. С другой стороны, длительное применение ИПП может само по себе индуцировать компенсаторную гипергастринемия, приводя к ложной диагностике СЗЭ. Так, длительная терапия ИПП таких состояний как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *H. pylori*-ассоциированная язвенная болезнь в 80-100% случаев приводит к гипергастринемии с повышением уровня сывороточного гастрин до 5 раз (Arnold R., 2007; Corleto V.D. et al., 2001; Murugesan S.V. et al., 2009; Banasch M., Schmitz F., 2007).

Безусловно, одним из базисных методов диагностики СЗЭ является определение уровня сывороточного гастрин. У 97-99% пациентов с СЗЭ определяется гипергастринемия (Berna M.J. et al., 2006). Остальные 1-3% пациентов с нормальными уровнями сывороточного гастрин представляют две отдельные группы пациентов. Первая группа – это пациенты с ассоциированным синдромом МЭН-1, которым была произведена паратиреоидэктомия с целью коррекции гиперпаратиреоза (Jensen R.T., 1998; Norton J.A. et al., 1987; Norton J.A. et al., 2008). Вторую группу представляют пациенты, которым ранее уже проводилась резекция гастриномы, однако заболевание вылечено не было в связи с множественностью поражения или его рецидивированием (Berna M.J. et al., 2006).

Для исключения ложноположительных результатов перед определением уровня сывороточного гастрин целесообразно отменить прием ИПП на срок не менее недели (Banasch M., Schmitz F. 2007; Berna M.J. et al., 2006). В данный период времени, когда ожидается нор-

мализация уровня сывороточного гастрита у лиц без СЗЭ, пациентам с симптоматической целью допускается применение антацидных препаратов, хотя данный обсуждаемый экспертами вопрос не регламентируется каким-либо стандартами.

Норма сывороточного гастрина составляет менее 150 пг/л. У пациентов с СЗЭ определяется как минимум десятикратное увеличение этого показателя (как правило, за расчетную точку принимают уровень >1000 пг/мл) (Arnold R. 2007; Berna M.J. et al., 2006).

Для исключения других причин гипергастринемии (атрофический гастрит, H. pylori-ассоциированный гастрит, пернициозная анемия, хроническая почечная недостаточность, применение антисекреторной терапии, ваготомия) целесообразно повторное определение уровня сывороточного гастрина в совокупности с определением pH желудочного сока (Маев И.В. и др., 2014; Gibril F., Jensen R.T. 2004; Osefo N., et al. 2009). В силу кратковременности исследования определение pH во время проведения эндоскопического исследования недостаточно информативно. Методом выбора является [суточная внутрижелудочная pH-метрия](#). Непрерывный тип кислотообразования, стойкая гиперацидность с $\text{pH} \leq 1,5$ и повторный уровень сывороточного гастрина >1000 пг/мл является существенным основанием постановки диагноза СЗЭ. Значение pH от 1,5 до 2,5 соответствует нормальному уровню кислотообразования, а выше 2,5 – гипоацидности, что, в свою очередь, исключает диагноз СЗЭ. В случае если показатель pH желудочного сока $\leq 1,5$, а повторный уровень сывороточного гастрина располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, рекомендуется проведение провокационных тестов с внутривенным введением кальция (5 мг/кг в 1 ч в течение 3 ч) или секретина (3 ед/кг в 1 ч) (Berna M.J. et al., 2006; Roy P.K. et al., 2001; Long S.H. et al., 2007). В настоящее время наиболее широко распространенным методом является провокационный тест с использованием синтетического секретина. Положительным диагностическим критерием данного теста долго являлся показатель увеличения уровня сывороточного гастрина на >200 пг/мл. Однако относительно недавно было показано, что увеличение уровня сывороточного гастрина на >120 пг/мл имеет значительно более высокую чувствительность, чем прежний критерий (94% при гастрин-тесте и 83% при провокационном тесте с секретин-пептидифлавином) (Vagno M. et al., 2006). В настоящее время может применяться тест определения

базального уровня желудочной секреции (БУЖС). Базальная секреция кислоты более 15 мэкв/ч (или 5 мэкв/ч после частичной резекции желудка) заставляет предположить диагноз СЗЭ (Roy P.K. et al., 2001). Стоит отметить, что в настоящее время в России определение БУЖС с помощью аспирационного метода изучения уровня кислотообразования практически не производится. Наиболее распространен в клинической практике метод 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии, позволяющий оценить уровень кислотообразования как натощак, так и после еды. С нашей точки зрения, в случае если показатель рН желудочного сока $\leq 1,5$, то есть соответствует гиперацидности, а повторный уровень сывороточного гастрина располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, целесообразно проведение 48-часовой внутрижелудочной рН-метрии, что может повысить чувствительность метода. При подобной модификации, уровень кислотообразования у пациентов оценивается на протяжении 2 последующих суток, что повышает диагностическую значимость полученных результатов (Маев И. В. и др., 2014). Для пациентов с СЗЭ характерен непрерывный тип кислотообразования с выраженным закислением на всех 3-5 регистрирующих датчиках. Как правило, рН-грамма имеет малый размах колебаний, рН не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5. Достаточно характерными является наличие большого количества «кислых рефлюксов в пищевод». Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи.

При подозрении на ассоциацию СЗЭ с синдромом МЭН-1 необходимо определение уровня хромогранина А. Повышение уровня последнего выше 10 нмоль/л (норма – 4,5 нмоль/л) указывает на наличие синдрома МЭН-1. При этом уровень >75 нмоль/л часто связан с неблагоприятным клиническим прогнозом (Ardill J.E., Eriksson B., 2003). Также возможно применение молекулярно-генетических методов исследования на предмет выявления герминальных мутаций в гене MEN1 (Benya R.V. et al., 1994).

Визуализация и стадирование

Для определения локализации и стадирования опухоли, а также выявления метастазов необходимо проведение дополнительных визуализационных методов диагностики. Однако ввиду небольших размеров новообразований большинство методов визуализации имеют достаточно ограниченное значение (табл. 2) (Tan E.H., Tan C.H., 2011; Sahani D.V. et al., 2013).

Наиболее важным методом диагностики на этой стадии является скинтиграфия рецепторов к соматостатину (СРС) с использованием ^{111}In -пентетреотида и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Gibril F. et al., 1996; van Eijck C.H., 1996). Современные исследования показали, что данный метод имеет наивысшую чувствительность при определении локализации опухоли и выявлении метастазов в сравнении с традиционными визуализационными методами исследования (Sahani D.V. et al., 2013). Этот факт позволяет позиционировать его, как метод выбора при первичном обследовании пациентов с СЗЭ. В целом СРС приводит к выявлению первичной локализации гастриномы в 58-77% случаев, а метастазов в более чем 88% случаев (Gibril F., Jensen R.T., 2004; Sundin A. et al. 2007).

Эндоскопическое УЗИ (Э-УЗИ) является ценным методом для диагностики гастрином, локализованных в ПЖ, с чувствительностью более 85% (McLean A.M., Fairclough P.D, 2005). Однако чувствительность Э-УЗИ при визуализации гастрином, локализованных в стенке ДПК не превышает 50% (Anderson M.A. et al., 2000; Kann PH, 2007).

Традиционные методы визуализации, к которым относится компьютерная томография и магнитно-резонансная томография имеют достаточно низкую чувствительность, коррелирующую с размерами опухоли. Так, при гастриномах размерами менее 1 см чувствительность не превышает 20%, при 1-3 см – 30-40%, при более 4 см – превышает 50% (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Tan E.H., Tan C.H., 2011). Тем не менее, магнитно-резонансная томография считается одним из наиболее чувствительных методом для визуализации метастазов в печень и кости скелета у пациентов с НЭО и рекомендуется для мониторинга ответа на терапию (Debray M.P. et al., 2001).

С учетом того, что большинство гастрином являются гиперваскуляризированными образованиями, для определения локализации первичной опухоли целесообразно выполнение селективной абдоминальной ангиографии (САА). Чувствительность этого метода может достигать 75%, однако высокая инвазивность ограничивает его применение (Maton P.N. et al., 1987; Sahani D.V. et al., 2013).

На сегодняшний день большое внимание уделено возможностям позитронно-эмиссионной томографии при выявлении НЭО. Недавние исследования показывают, что ^{11}C -5-гидрокситриптофан и аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-tyr3-Октреотид) - имеют большую чувствительность, чем SRS и традиционные методы диагностики (Sundin A. et al. 2007; Gabriel M. et al., 2007; Sahani D.V. et al., 2013).

Примерно у 20% пациентов традиционные методы визуализации и СРС не позволяют выявить признаки объемного образования и его локализацию (Norton J.A. et al., 1999). В таких случаях целесообразно проведение лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ или трансиллюминации ДПК (Assalia A., Gagner M., 2004).

Таблица 2. Чувствительность различных методов визуализационной диагностики при выявлении гастрином

Метод	Локализация	
	Первичной опухоли (%)	Метастазов (%)
УЗИ органов брюшной полости	22 (6-70)	44 (14-76)
КТ	42 (33-100)	70 (35-100)
МРТ	27 (21-100)	80 (67-100)
Селективная абдоминальная ангиография	70 (35-100)	-
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов	70 (58-77)	93 (88-100)
Эндоскопическое УЗИ	70 (40-100)	-
Интраоперационное УЗИ	91 (80-100)	-

Лечение

Радикальным методом лечения является хирургическое удаление солитарной опухоли в случае ее обнаружения методами, представленными выше. У больных с синдромом МЭН-1, неоперабельных больных (с метастатическим распространенным процессом) или в случае невозможности обнаружения опухолевого очага в большинстве случаев применимы методики консервативного лечения и/или паллиативного хирургического лечения (Tomassetti P. et al., 2005).

Первый опыт радикального лечения гастрином имел неудовлетворительные результаты с полным излечением после радикальной резекции в пределах 10%, что, вероятно было связано с возможностью диагностики только крупных новообразований и низкой разрешающей способностью методик визуализации в выявлении метастатиче-

ских очагов, что способствовало впечатлению о псевдорадикальности вмешательства. В настоящее время результаты радикального хирургического лечения более оптимистичны - примерно у 50% пациентов с СЗЭ отмечается излечение без последующего рецидивирования в течение 5-10 лет проспективного наблюдения (*Norton J.A. et al., 2006; Lorenz K., Dralle H., 2007; Norton J.A., Jensen R.T., 2007*). Безусловно, такие результаты связаны с совершенствованием диагностических методов, позволяющих выявлять опухоли малых размеров внепанкреатической локализации. Существуют указания, что при невозможности определения точной локализации опухоли и в случае предпочтения хирургической тактики лечения, в ходе диагностической лапаротомии необходима тщательная ревизия зоны ДПК с проведением дуоденотомии и визуального и пальпаторного осмотра всех стенок ДПК на предмет поиска не визуализированных на предоперационном этапе опухолей (*Norton J.A. et al., 2004*).

Вопрос о проведении оперативного вмешательства у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 является довольно спорным. Частота излечения после оперативных вмешательств у этой группы пациентов не превышает 5%. Поскольку в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 опухоли <2 см не связаны с повышенной смертностью, панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) рекомендуется лишь при размерах опухоли более 2 см в головке ПЖ (*Norton J.A. et al., 2001; Triponez F. et al., 2006*).

Главными целями медикаментозной терапии СЗЭ является снижение гиперсекреции СК, а также контроль роста опухоли и ее метастатической активности.

До конца 1970-х годов, единственным эффективным методом предотвращения рецидивирующих язв и кровотечений вследствие гиперсекреции СК являлась тотальная гастрэктомия. Внедрение в клиническую практику блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов несколько уменьшило количество гастрэктомий, однако основной причиной смертности больных с СЗЭ оставались осложнения язвенных поражений желудка и ДПК в силу отсутствия адекватного контроля кислотообразования. На сегодняшний день в силу того, что ИППП доказали свою безопасность и эффективность в подавлении гиперсекреции СК у пациентов с СЗЭ, они полностью вытеснили блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов из терапевтического арсенала (*Tomassetti P. et al., 2005; Metz D.C. et al., 1993; Welage L.S., Berardi R.R., 2000*).

Главной целью терапии ИПП у пациентов с СЗЭ является достижение стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. Различные исследования показали, что в случаях неосложненного СЗЭ, надежным критерием, отражающим адекватный контроль секреторной функции, является снижение БУЖС ниже 10 мэкв/ч до момента следующего приема препарата. В случаях СЗЭ ассоциированного с синдромом МЭН-1, тяжелым рефлюкс-эзофагитом или у пациентов с частичной резекцией желудка - ниже 5 мэкв/ч (*Metz D.C. et al., 1993; Nieto J.M., Pisegna J.R., 2006*).

Для достижения вышеуказанных целей терапии ИПП при неосложненном СЗЭ рекомендуется начальная доза, эквивалентная 60 мг/сут омепразола. В остальных случаях суточная доза должна быть в два раза выше с разделением на два приема (по 60 мг дважды в день). Если уровень БУЖС на вышеуказанных дозах продолжает оставаться более 10 мэкв/ч, дозу ИПП следует постепенно увеличивать и/или делить на два приема до достижения обозначенной цели (*Маев И.В. и др., 2014; Tomassetti P. et al., 2005; Termanini B. et al., 1996*).

Для оценки адекватной частоты приема, а также индивидуальной эффективности ИПП у конкретного пациента желательно выполнение 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии. Достигнув устойчивого контроля секреторной функции желудка, дальнейшее динамическое наблюдение подразумевает проведение эндоскопического исследования и оценку кислотопродукции не реже чем два раза в год (*Tomassetti P. et al., 2005; Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Маев И.В. и др., 2014*).

Стоит отметить, что ахлоргидрия ни в коем случае не является целью терапии пациентов с СЗЭ, поэтому при выявлении полного подавления секреции СК, дозировка ИПП должна быть уменьшена.

Завершая раздел, посвященный применению ИПП у больных СЗЭ, следует отметить, что данные лекарственные средства при правильном подборе дозы способны обеспечить отсутствие рецидивов язв, что существенно сказалось на спектре причин летальности. Действительно, значительно снизилась летальность от кровотечений и прободений и увеличилась продолжительность жизни больных СЗЭ, в связи с чем в последние десятилетия более половины случаев летальных исходов у больных СЗЭ обусловлены прогрессированием опухолевого процесса (*Jensen R.T., Norton J.A., 2010*), с учетом чего весь

ма интересны методики способные приостановить злокачественное течение гастрином.

Таким эффектом обладают синтетические аналоги соматостатина, способные не только подавлять секрецию СК, но и обладать противоопухолевым действием (*Ruszniewski P. et al., 1988; Oberg K. et al., 2004; Arnold R. et al., 1996; Panzuto F. et al., 2006*). Наиболее распространенным на рынке аналогом соматостатина является октреотид. Препарат рекомендуется назначать в дозе 0,05-0,2 мг 2-3 раза в сутки внутримышечно (*Ивашкин В. Т., Лапина Т.Л., 2008*). Также на рынке доступны пролонгированные длительно-действующие аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид ЛАР и др.), целесообразность применения которых определяется сопоставимой эффективностью при существенно меньшей стоимости, рассчитанной на месяц лечения. К настоящему моменту существует только одно исследование эффективности октреотида в рамках контроля опухолевого роста у пациентов с метастатическими гастриномами. В этом исследовании, проведенном на 15 больных, было показано, что у 53% пациентов отмечалось дальнейшее прогрессирование роста опухоли, у 47% пациентов отмечалась стабилизация, и лишь у 6% удалось достичь уменьшения размеров опухоли. В дальнейшем у пациентов, которые ответили на лечение, зафиксирована длительная стабилизация опухоли, а частота побочных эффектов была ниже по сравнению с группой, получающей системную химиотерапию (*Shojamanesh H. et al., 2002*).

В последнее время в целях стабилизации роста опухоли при различных НЭО, в том числе и при гастриномах, нередко применяют интерферон- α (в ряде случаев в комбинации с октреотидом). Согласно литературным данным, терапия интерфероном- α приводит к стабилизации опухоли в 20-40% случаев, а в 12% случаев способна привести к регрессии размера (*Oberg K., 1998; Faiss S. et al., 2003*). Как представляется туморостатический эффект данного препарата может быть обусловлен индукцией и увеличением экспрессии гена Bcl-2 в клетках НЭО и последующей стабилизацией клеточного цикла в G0 фазе (*Imam H. et al., 1997*). Некоторые специалисты рекомендуют использовать интерферон- α в комбинации с аналогами соматостатина для потенцирования стабилизации опухолевого роста (*Frank M. et al., 1999; Faiss S. et al., 2003*).

Лечение распространенных и метастатических форм

На настоящий момент, в эпоху применения ИПП, распространение опухолевого процесса (метастазирование) является основной причиной смертности при СЗЭ. Десятилетняя выживаемость у пациентов без метастазов и с метастазами только в лимфатические узлы составляет 96-100%, а с метастазами в печень – 26-30% (*Weber H.C. et al., 1995; Sutliff V.E. et al., 1997*).

Лечение метастатических форм гастрином является серьезной проблемой. Современные рекомендации регламентируют комбинированное назначение стрептозотоцина и доксорубина, как наиболее эффективной схемы (*Plockinger U., Wiedenmann B., 2005; O'Toole D., et al., 2004*). Эта рекомендация основана на исследовании, инициированном Восточной объединенной группой онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) в 1992 году. В этой работе было показано, что комбинация стрептозотоцина с доксорубином вызывает регрессию опухоли у 69% больных (*Moertel C.G. et al., 1992*). Назначение комбинации стрептозотоцина с 5-фторурацилом рассматривается в качестве альтернативной схемы (*Plockinger U., Wiedenmann B., 2005*).

Выполнение циторедуктивных операций показано лишь небольшому количеству пациентов (10-15%) с СЗЭ, имеющих метастазы в печень. Процент излечения при данном типе хирургического вмешательства незначительный, однако, предполагается, что он может способствовать увеличению выживаемости, хотя проспективных исследований доказывающих это не существует (*Touzios J.G. et al., 2005*).

Многообещающими являются перспективы применения радиочастотной абляции (РЧА) при метастатических формах НЭО ПЖ. Процедура, как правило, выполняется лапароскопическим доступом. РЧА целесообразно применять по отношению к печеночным метастазам, если их количество невелико (обычно < 5), и если они не слишком большие (обычно < 3,5 см в диаметре). Процент ответа на РЧА достаточно высокий (обычно > 80%), побочные явления редки (*Mazzaglia P.J. et al., 2007; Elvin A. et al., 2005*).

Другим перспективным направлением для пациентов с неоперабельными и/или метастатическими опухолями является пептидная радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина, в частности методика с использованием ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Trp3-октреотида. Данная терапия показывает обнадеживающие результаты у

пациентов с метастатическими формами гастрином и приводит к регрессии метастазов у четверти пациентов (Leimer M. et al., 1998). Тем не менее данный метод пока не имеет широкого распространения в клинической практике, а также нередко ассоциирован с побочными явлениями, такими как миело- и нефротоксичность (Paganelli G. et al., 2001). В последние годы опубликованы данные о модификации описанного выше метода с использованием изотопа лютеция (^{177}Lu) вместо иттрия, который по первым данным является менее токсичным для почек (Kwekkeboom D. J. et al., 2008).

На сегодняшний день продолжают исследования по применению молекулярной таргетной терапии при НЭО. К наиболее многообещающим направлениям данного типа онкотерапии относятся мультитаргетные ингибиторы рецепторов с тирозинкиназной активностью (сунитиниб) и ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимус) (Маев И. В. и др., 2013; Peng L., Schwarz R.E., 2013). В 2011 году по результатам успешных двух клинических исследований III фазы сунитиниб и эверолимус были одобрены для лечения распространенных НЭО ПЖ (Wiedmann M. W., Mössner J. 2012; Ito T. et al., 2013).

Клиническое наблюдение

Больной А., 47 лет обратился в нашу клинику 25.11.2013 с жалобами на ночные и голодные боли в эпигастрии, а также изжогу.

Анамнез пациента занимает полтора года, когда стала нарастать изжога от 1-2 раз в неделю до ежедневной, затем появились боли в верхней половине живота, несколько уменьшающиеся после еды, выраженное чувство голода. Несмотря на прием пищи каждые 2-3 часа (что субъективно несколько облегчало жалобы пациента) в течение последних 6 месяцев отмечает похудание. При обращении в поликлинику терапевтом были назначены антацидные препараты, а через три месяца комбинация антацидов и прокинетиков. В связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения через 6 месяцев от начала заболевания проконсультирован гастроэнтерологом поликлиники, направившем пациента для проведения ЭГДС. При ЭГДС от 08.2012 впервые выявлен язвенный дефект по передней стенке луковицы ДПК размером 5 мм, явления выраженного бульбита. Выполнен тест с мочевиной, меченной ^{13}C , подтверждающий инфицированность *Helicobacter pylori*. Проведена эрадикационная терапия (тройная терапия 1 линии), после которой про-

должен прием омепразола в стандартной дозе. На фоне терапии пациент отмечал улучшение самочувствия, боль в верхней половине живота практически купирована, однако сохранялась редкая изжога до 1 раза в неделю, что объяснялось недостаточно строгим соблюдением пациентом рекомендованной диеты. Контроль успешности эрадикации *Helicobacter pylori* не проводился. На протяжении последующих двух месяцев больной отмечал удовлетворительное самочувствие. В начале 10.2012 возобновилась изжога, что пациент связывал с употреблением в пищу квашеной капусты. Самостоятельно начал прием омепразола в стандартной дозе, однако в связи с сохраняющейся изжогой и появлением боли в эпигастрии в предутренние часы вновь обратился за медицинской помощью. При контрольной ЭГДС от 11.2012 выявлено два язвенных дефекта в луковице ДПК размерами 8 и 4,5 мм. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка выявлена умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация, инфекция *Helicobacter pylori* гистологически не выявлена. Пациенту вновь назначены дженерики омепразола в стандартной дозе. В связи с сохраняющейся изжогой доза была увеличена в два раза по 40 мг (утром и вечером) в течение 1,5 месяцев. При ЭГДС, проведенной через 4 недели, отмечалось рубцевание обоих язвенных дефектов, однако сохранялся выраженный бульбит. Пациент продолжил прием омепразола в стандартной дозе на протяжении следующего месяца, а затем в поддерживающей дозе 20 мг утром в последующие три недели. На фоне проводимой поддерживающей терапии вновь возникла изжога в ночное время и выраженный дискомфорт в эпигастрии в предутренние часы. При контрольной ЭГДС от 02.2013 вновь выявлены два язвенных дефекта размерами 8x9 и 4 мм, а также точечные эрозии по всем стенкам луковицы ДПК. Гастроэнтерологом был рекомендован прием лансопризола в дозе 30 мг два раза в сутки. В связи с сохраняющимся дискомфортом в эпигастрии натоцик доза препарата была увеличена (30 мг – утром и 60 мг – вечером). Через месяц было отмечено уменьшение в размерах язвенного дефекта на передней стенке до 3 мм, эрозии отсутствуют. Пациенту продолжена терапия в прежней дозе. Рубцевание язвенных дефектов было полностью достигнуто к 04.2013, впервые описана рубцовая деформация луковицы. Гастроэнтерологом было рекомендовано продолжить прием лансопризола на протяжении последующих 3 месяцев. При попытке снижения дозы возобновлялась изжога, появлялся дискомфорт в эпигастрии в предутренние часы, от которого пациент пробуждался. Очередное обострение пациент отметил в 08.2013 года после употребления в пищу яблок.

Самостоятельно вернулся к употреблению стандартной дозы лансопризола. Обратился в поликлинику через 3 недели, т.к. был в отпуске. При ЭГДС от 09.2013 выявлено рубцевание двух язвенных дефектов (стадия красного рубца) и наличие третьего язвенного дефекта размером 5 мм с конвергенцией складок, что свидетельствует о начале рубцевания. На протяжении месяца пациент принимал удвоенные дозы лансопризола, а затем еще месяц стандартную дозу. При уменьшении дозы до стандартной в конце 10.2013 возобновились боли в эпигастрии, в связи с часто рецидивирующей язвенной болезнью ДПК пациент был направлен на обследование и лечение в гастроэнтерологическое отделение.

Общее состояние удовлетворительное, конституция нормостеническая, ИМТ = 22,1. При общем осмотре язык влажный, обложен густым белым налетом. Живот симметричен, умеренно вздут за счет кишечных газов, выраженно болезненный в эпигастрии и мезогастррии справа, кишечная перистальтика выслушивается. Симптомов раздражения брюшины не отмечалось.

При плановой ЭГДС луковица ДПК деформирована, слизистая оболочка ярко гиперемирована, отмечается контактная кровоточивость, по передней стенке выявлен язвенный дефект округлой формы до 10 мм в диаметре, средней глубины, дно выполнено белым фибрином. В залуковичном отделе ДПК было выявлено 2 постбульбарные язвы по 3 и 4 мм. При проведении общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, копрологии диагностически значимой патологии не выявлено. При УЗИ ОБП небольшое количество билиарного сладжа в полости желчного пузыря. В связи с неэффективностью проводившейся ранее терапии, о чем свидетельствовало рецидивирование язвенной болезни ДПК, пациенту назначен пантопризол в/в капельно 80 мг в сутки в течение 5 дней с продолжением приема препарата перорально в той же дозе.

Пациентом отмечена положительная клиническая динамика в виде купирования боли и изжоги, улучшения аппетита. При проведении ЭГДС в динамике через две недели выявлено, что все дефекты слизистой уменьшились в размерах, покрыты фибрином. На 3 неделе пребывания пациента в стационаре больному было выполнено суточное мониторирование рН на фоне продолжения приема пантопризола в дозе 80 мг/сут (утро и вечером по 40 мг). Среднесуточный уровень результата рН в теле желудка составил 5,4 ед., что свидетельствует об адекватном ощелачивании. В антральном отделе рН составил 6,0 ед. По техническим причинам введение зонда в ДПК не представлялось возможным. Таким образом, рН-метрическая проба с пантопризолом свидетельствовала о

достаточном антисекреторном эффекте, кислотных прорывов за 24 часа наблюдения отмечено не было. Пациенту был выполнен анализ на определение уровня сывороточного гастрина, который составил 1380 пг/мл. В последующем высокий уровень гипергастринемии позволил предположить наличие у пациента СЗЭ. Этот диагноз требовал подтверждения при повторном определении уровня гастрина на фоне отмены ИПП сроком не менее недели. Уровень гастрина 02.2014 (на фоне отмены ИПП) составил 1452 пг/мл, что подтвердило наличие у пациента СЗЭ. Динамическая мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости не выявила признаков опухолевого поражения. Пациенту было рекомендовано продолжить плановый прием пантопразола 80 мг/сут, а также динамическое наблюдение у гастроэнтеролога.

Приведенный случай иллюстрирует что, несмотря на совершенствование лабораторно-инструментальных методик и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой.

Типичный болевой абдоминальный синдром, наличие рецидивирующих эрозивно-язвенных поражений ДПК, инфицированность *H. pylori* привели к постановке у пациента диагноза язвенная болезнь ДПК на фоне хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и назначению инициальной терапии ИПП, эрадикационной терапии с контролем. Эрадикация инфекции *H. pylori* была подтверждена при последующем гистологическом исследовании биоптатов, однако сохранение симптоматики на фоне применения стандартных доз омепразола (40 мг/сут) не привело к адекватному контролю кислотообразующей функции желудка, что клинически отражалось в рецидивировании эрозивно-язвенных поражений ДПК. Совокупность вышеизложенных данных привела врачей к мысли о необходимости исключения СЗЭ. Безусловно, одним из базисных методов диагностики СЗЭ является определение уровня сывороточного гастрина, что и явилось основополагающим диагностическим критерием у нашего пациента.

Применительно к нашему случаю с не выявленным путем применения динамических ультразвуковых исследований и мультиспиральной компьютерной томографии первичным очагом опухоли, можно ожидать, что при проведении этих методов в динамике будет получен результат, либо при проведении эндоскопической ультрасонографии, имеющей большую чувствительность при диагностике гастрином.

Таким образом, особенностью заболевания у данного пациентка явилось частое рецидивирующее течение эрозивно-язвенных пораже-

ний ДПК, что заставило включать в круг дифференциальной диагностики более редкие заболевания верхних отделов ЖКТ.

Литература

1. Гастроэнтерология: национальное руководство / под. ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Гуревич Л. Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология. 2005; 4: 193-201.
3. Ивашкин В. Т., Лопина О. Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса. В кн.: Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. акад. РАМН В.Т.Ивашкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
4. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия. 2000; 65: 5-33.
5. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Тимченко И. В., и др. Трудности дифференциальной диагностики язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (клиническое наблюдение). Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 4: 35-42.
6. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Баркалова Е. В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера-Эллисона. Тер. архив. 2014; 2: 82-89.
7. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т. Синдром Золлингера–Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения. РЖГТК. 2014; 4: 57-69.
8. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. и др. Молекулярные аспекты развития наследственных синдромов, ассоциированных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Современная онкология. 2013; 2: 36-9.
9. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008.
10. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Анализ результатов клинических исследований III фазы по применению таргетной терапии у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Академический журнал Западной Сибири. 2013; 4: 57-58.
11. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т.

- Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии. Молекулярная медицина. 2013; 5: 20-27.
12. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
 13. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
 14. Тюльпаков А. Н., Рожинская Л. Я., Мокрышева Н. Г., и др. Особенности диагностики и лечения пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. *Consilium medicum*. 2010; 12: 87-93.
 15. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
 16. Agarwal SK, Burns LA, Sukhodoleets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014:189-98.
 17. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 1999; 96:143-52.
 18. Agarwal SK, Novotny EA, Crabtree JS et al. Transcriptional factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10770-5.
 19. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:2271-7.
 20. Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):459-62.
 21. Arnold CN, Sosnowski A, Schmitt-Gräff A, et al. Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *Int J Cancer*. 2007;120(10):2157-64.
 22. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38: 430-438.
 23. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:564–569.
 24. Assalia A, Gagner M: Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28:1239-47.
 25. Averous J, Proud CG. When translation meets transformation: the mTOR story. *Oncogene*. 2006 Oct 16;25(48):6423-35.
 26. Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of

- proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119:573–578.
27. Bartsch D, Hahn SA, Danichevski KD, et al. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors. *Oncogene.* 1999;18(14):2367-71.
 28. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):436-44.
 29. 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.
 30. 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; 85:295-330.
 31. Bou-Saif A, Lei J, McDonald TJ, et al. A new cause of Zollinger-Ellison syndrome: non-small cell lung cancer. *Gastroenterology* 2001; 120: 1271-1278.
 32. Busygina V, Suphapeetiporn K, Marek LR, et al. Hypermutability in a *Drosophila* model for multiple endocrine neoplasia type 1. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2399–408.
 33. Capurso G, Festa S, Valente R, et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours. *J Mol Endocrinol.* 2012;49(1):R37-50.
 34. Corbo V, Beghelli S, Bersani S, et al. Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries. *Ann Oncol.* 2012;23(1):127-34.
 35. 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;15:1555–1561.
 36. Corleto VD, Delle Fave G, Jensen RT. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances. *Dig Liver Dis.* 2002; 34:668-80.
 37. Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP, et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 2001; 74:1065-1070
 38. Derynck R., Zhang Y. E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling. *Nature (London)* 2003;425:577–584.
 39. Di Florio A, Adesso L, Pedrotti S, et al. Src kinase activity coordinates cell adhesion and spreading with activation of mammalian target of rapamycin in

- pancreatic endocrine tumour cells. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(5):541-54.
40. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21:1-14.
 41. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg*. 2009;46:13–106.
 42. Ellison EH, Wilson SD: The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg*. 1964; 160:512-30.
 43. Elvin A, Skogseid B, Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imaging*. 2005; 30:427-34.
 44. Evers BM, Rady PL, Sandoval K, et al. Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/neu proto-oncogene. *Ann Surg*. 1994;219(6):596-601.
 45. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2689-96.
 46. Fjällskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE, et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res*. 2003;9(4):1469-73.
 47. Frank M, Klose KJ, Wied M, et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1381-7.
 48. Furukawa M, Raffeld M, Mateo C, et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3233-42.
 49. 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;48:508–518.
 50. Gaztambide S, Vazquez F, Castaño L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Minerva Endocrinol*. 2013;38(1):17-28.
 51. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al: Bone metastases in patients with gastrinomas: A prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and MRI in their detection, their frequency, location and effect of their detection on management. *J Clin Oncol*. 1998; 16:1040-53.
 52. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis*. 2004; 36:S106-20.

53. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: Diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004; 6:454-63.
54. 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: 26-34
55. 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.
56. Goebel SU, Iwamoto M, Raffeld M, et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. *Cancer Res.* 2002;62(13):3702-10.
57. Gregory RA, Tracy HJ, French JM, Sircus W. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet.* 1960; 1: 1045-1048.
58. Gurevich L, Kazantseva I, Isakov V. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer.* 2003; 98(9): 1967-1976.
59. Hashimoto M, Kyo S, Hua X, et al. Role of menin in the regulation of telomerase activity in normal and cancer cells. *Int J Oncol.* 2008;33(2):333-40.
60. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene.* 2001;20(36):4917-25.
61. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19:675-97.
62. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):177-84.
63. Imam H, Gobl A, Eriksson B, Oberg K. Interferon-alpha induces bcl-2 proto-oncogene in patients with neuroendocrine gut tumor responding to its antitumor action. *Anticancer Res.* 1997; 17:4659-66.
64. Inman GJ. Linking Smads and transcriptional activation. *Biochem J.* 2005 Feb 15;386(Pt 1):e1-e3.
65. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol.* 2012 1;18(39):5495-503.
66. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(3):307-21.

67. Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD, Norton JA. Inherited pancreatic endocrinum tumors syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113(Suppl):1087-43.
68. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) *Neuroendocrinology*. 2006;84:173–182.
69. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 32.
70. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243:477-88.
71. Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. In: Doherty GM, Skogseid B, eds. *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:291–344.
72. Jin S, Mao H, Schnepf RW et al. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. *Cancer Res* 2003; 63:4204-10.
73. Kann PH. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(19-20):585-7.
74. Karnik SK, Hughes CM, Gu X et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:14659-64.
75. Kasajima A, Pavel M, Darb-Esfahani S, et al. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):181-92.
76. Kim H, Lee JE, Cho EJ et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. *Cancer Res* 2003; 63:6135-9.
77. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820–3.
78. Koch CA, Gimm O, Vortmeyer AO, et al. Does the expression of c-kit (CD117) in neuroendocrine tumors represent a target for therapy? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:517-26.
79. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30.
80. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85-87
81. Lehy T, Cadiot G, Mignon M, et al. Influence of multiple endocrine

- neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut*. 1992; 33: 1275-1279.
82. Leimer M, Kurtaran A, Smith-Jones P, et al. Response to treatment with yttrium 90-DOTA-lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:2090-2094
 83. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008;29(1):22-32.
 84. Lennartsson J, Rönnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1619-49.
 85. Li AF, Li AC, Tsay SH, et al. Alterations in the p16INK4a/cyclin D1/RB pathway in gastrointestinal tract endocrine tumors. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(4):535-42.
 86. Lin SY, Elledge SJ. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell*. 2003;113(7):881-9.
 87. Long SH, Berna MJ, Thill M, et al. Secretin receptor and secretin-receptor-variant expression in gastrinomas: Correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:4394-402.
 88. Lorenz K, Dralle H. Surgical treatment of sporadic gastrinoma. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:597-601.
 89. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Neuroendocrine tumors of the pancreas: molecular pathogenesis and perspectives on targeted therapies. *Journal of Cancer Research Updates*. 2014; 3(3): 141-150.
 90. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:367-375.
 91. Masai H, Arai K. Cdc7 kinase complex: a key regulator in the initiation of DNA replication. *J Cell Physiol* 2002;190:287-96.
 92. Maton PN, Miller DL, Doppman JL, et al. Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92: 913-918
 93. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: A 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142:10-19.
 94. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19:177-93.
 95. Ménard S, Casalini P, Campiglio M, et al. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(23):2965-78.
 96. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic

- endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469-92.
97. Metz DC, Strader DB, Orbuch M, et al. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison: A prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993; 7:597-610.
98. Miller LS, Vinayek R, Frucht H, et al. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:341-6.
99. Milne TA, Hughes CM, Lloyd R et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:749-54.
100. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9:61-72.
101. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-flourouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992; 326:519-23.
102. Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(10):1055-68.
103. Muscarella P, Melvin WS, Fisher WE, et al. Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res*. 1998;58(2):237-40.
104. 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.
105. Noda S, Norton JA, Jensen RT, Gay WA Jr. Surgical resection of intracardiac gastrinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 532-533
106. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced ad limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2001;234(4):495-505.
107. 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 (ZES)? *Ann Surg*. 2004;239:617-626.
108. 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; 102:958-66.

109. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg.* 2006;244:410–419.
110. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al: Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1999; 341:635-44.
111. Norton JA, Jensen RT. Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J Am Coll Surg.* 2007;205:S34–S37.
112. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): Long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surgery.* 2008; 247(3):501-10.
113. O'Toole D, Hentic O, Corcos O, Ruzsniewski P. Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(Suppl 1):79-84.
114. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004; 15:966-73.
115. Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 1998; 10: 58-65.
116. Oberstein PE, Remotti H, Saif MW, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era. *JOP.* 2012;13(2):169-73.
117. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11(6):433-41.
118. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTAD-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 426-434.
119. Panzuto F, Di Francesco V, Iannicelli E, et al: Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17:461-6.
120. Pardali K, Moustakas A. Actions of TGF-beta as tumor suppressor and pro-metastatic factor in human cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Jan;1775(1):21-62.
121. 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; 123:68-85.
122. Peghini PL, Iwamoto M, Raffeld M, et al. Overexpression of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor receptors in a proportion of gastrinomas correlates with aggressive growth and lower curability. *Clin Cancer Res.* 2002;8(7):2273-85.

123. Peng L, Schwarz RE. Pancreatic neuroendocrine tumors: signal pathways and targeted therapies. *Curr Mol Med*. 2013;13(3):333-9.
124. Plockinger U, Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19:553-76.
125. Poisson A, Zablewska B, Gaudray P. Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Lett*. 2003;189:1-10.
126. Pritchard DM. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? *Gastroenterology*. 2011;140(5):1380-3.
127. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. London: Churchill Livingstone. 2007. – 792 p.
128. Raymond E, Faivre S, Hammel P, et al. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors. *Target Oncol*. 2009 Dec;4(4):253-4.
129. Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, et al. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(12):1154-65.
130. Rindi G, Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(4):519-34.
131. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, et al. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene*. 2011;30(18):2087-97.
132. 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.
133. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(6):379-411.
134. Ruzsniowski P, Laucournet H, Elouaer-Blanc L, et al. Long-acting somatostatin (SMS 201-995) in the management of Zollinger-Ellison syndrome: evidence for sustained efficacy. *Pancreas* 1988; 3: 145-152
135. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*. 2013;266(1):38-61.
136. Sato N, Sato M, Nakayama M et al. Cell cycle regulation of chromatin binding and nuclear localization of human Cdc7-ASK kinase complex. *Gene Cell* 2003; 8:451-63.
137. Schnepf RW, Hou Z, Wang H, et al. Functional interaction between tumor suppressor menin and activator of S-phase kinase. *Cancer Res*.

- 2004;64(18):6791-6.
138. Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, et al. Alterations in the p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor gene in gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4146-56.
 139. Shepherd JJ. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg.* 1991;126(8):935-52.
 140. Shida T, Kishimoto T, Furuya M, et al. Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(5):889-93.
 141. 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: 331-343
 142. Simon B, Lubomirski N. Implication of the INK4a/ARF locus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumorigenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:284-99.
 143. Soga J, Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 77-85.
 144. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro Jr E: The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg.* 1984; 147:25-31.
 145. Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK et al. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene. *Mol Cell Biol* 2003; 23:493-509.
 146. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21:69-85.
 147. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F, et al: Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol.* 1997; 15:2420-31.
 148. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol.* 2011;2(1):28-43.
 149. ten Dijke P, Hill C. S. New insights into TGF- β -Smad signalling. *Trends Biochem. Sci.* 2004;29:265-273.
 150. Termanini B, Gibril F, Stewart CA, et al: A prospective study of the effectiveness of low-dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:61-71.
 151. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005;11(35):5423-32.
 152. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases:

- Does aggressive management improve survival? *Ann Surg.* 2005; 241:776-83.
153. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al: Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; 30:654-62.
154. van Eijck CH, Lamberts SW, Lemaire LC, et al. The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors. *Ann Surg* 1996;224: 119-124
155. Wang Y, Ozawa A, Zaman S, et al. The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization. *Cancer Res.* 2011;71(2):371-82.
156. Weber HC, Venzon DJ, Jensen RT, Metz DC. Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 1997; 112:84-91.
157. 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; 108:1637-49.
158. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 52-62.
159. Wiedmann MW, Mössner J. Safety and efficacy of sunitinib in patients with unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Oncol.* 2012;6:381-93.
160. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(10):1566-84.
161. Yang Y, Hua X. In search of tumor suppressing functions of menin. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 265–266: 34–41.
162. Yao X, Forte JG: Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol.* 2003; 65:103-131.
163. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al: Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol.* 1999; 17:615-30.
164. Zhang L, Smyrk TC, Oliveira AM, et al. KIT is an independent prognostic marker for pancreatic endocrine tumors: a finding derived from analysis of islet cell differentiation markers. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1562-9.
165. Zhou R, Cao X, Watson C, et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation. *J*

- Biol Chem. 2003;278(37):35651-9.
166. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Res* 1997; 57: 4682-4686.
167. 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.

«Авторский коллектив выражает искреннюю благодарность
Григорию Григорьевичу Терещенко за помощь в издании
данного пособия.»

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
www.gastroscan.ru/literature/