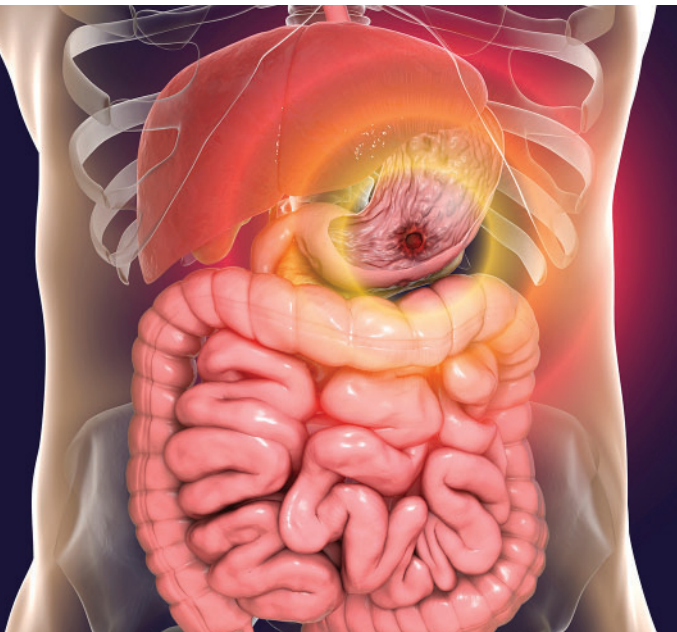


КАКВО ЗНАЕМ ЗА ГАСТРИНОМА И СИНДРОМА НА ЦЪОЛИНГЕР–ЕЛИСОН



ГАСТРИНОМИТЕ СА НЕВРОЕНДОКРИННИ НОВООБРАЗОВАНИЯ и могат да бъдат бенигни спорадични, малигнени метастатични или част от МЕН 1 синдрома. Те се срещат в панкреаса, дуоденума, тънкото черво и по-рядко в мезентериални лимфни възли, жлъчен мехур и яйчник. Гастрономът и синдромът на Цьолингер-Елисон са традиционно свързани с тежка фулминантна язвена диатеза, често множествени язви, локализирани в дуоденума. Пациенти с ПЯБ трябва да понесат скринингово изследване за гастрин и ако е повишен над 150 pg/ml, провеждат и секретин стимулационен тест и ако е над 100 pg/ml, се прави ДД на хипергастринемия с други причини. Диагнозата е сигурна, ако максималната солно-кисела секреция е над 15 mmol/l и рН е под 3 и образите от КТ сканиране, ЯМР и СР сцинтиграфия относно локализацията. Цел на лечението е контрол на киселинната секреция с ИПП, резекция на тумора и управление на метастатичната болест. Преживяемостта нараства с прилагане на соматостатин аналогова терапия.



доц. г-р **Миелена
Стамболийска**, ум

Научноизследователски институт към МУ-Плевен, гр. Плевен

Ключови думи:

гастроном, синдром на Цьолингер-Елисон, НЕТ, хипергастринемия, ПЯБ, соматостатин рецептори, соматостатин аналогова терапия

Синдромът на Цьолингер–Елисон принадлежи към т.нар. особени специфични форми на гастропатия. Явява се клинична изява на гастринома и традиционно се свързва с тежка, фулминантна язвена диатеза, често с множествени язви, на необичайни места като постбулбарната част на дуоденума и проксималния ълеюлум. Синдромът на Цьолингер–Елисон (СЦЕ) е описан за пръв път през 1955 г., като е наблюдаван при двама пациенти с тежки, рецидивиращи, мултифокални язвени лезии на проксималния стомашно-чревен тракт, рефрактерни на лечение, подложени на хирургично лечение и докладвани след

резекцията. Синдромът може да съществува в множество и различни форми: доброкачествени спорадични, злокачествени с метастази и като част от синдрома на МЕН-I.

Разпространение и честота

СЦЕ има честота от 1-1.5 случая/1 млн. годишно, причинен от гастринова хиперсекреция от дуоденални или панкреатични невроендокринни тумори (НЕТ). Гастрономите на панкреаса представляват около 15% от всички НЕТ и са на второ място

често срещани се функционални НЕТ. Спорадичната форма обикновено се диагностицира на възраст между 50 и 70 години, в съотношение мъже-жени 1.5–2:1.

Гастрономите са невроендокринни новообразования, разположени в дуоденума (70%), панкреаса (25%) и рядко в други места (5% в стомах, черен дроб, яйчници и бял дроб) и имат следната характеристика: секретират гастрин и причиняват клинично изявен СЦЕ. Резултатната хипергастринемия води до хиперсекреция на стомашна киселина и развитие на ПЯБ и ГЕРБ с тежка изява; те са добре диференцирани неоплазми

(НЕН G1/G2). Злокачествени са в 60-90% от случаите. Счита се, че 81% от пациентите със СЦЕ имат тумор на дуоденума. Интересен факт е, че 60-95% от всички пациенти със СЦЕ демонстрират история на консумация на алкохол в дългосрочен план или злоупотреба (>50 g/ден). Следователно това може да е значителен рисков фактор за СЦЕ.

Видове гастринومي

В зависимост от локализацията и присъствието в МЕН-1 синдрома, гастриномът се демонстрира със следните видове: **дуоденални и панкреасни**.

Характеристика на дуоденалните гастринومي: 50-88% от гастриномите в спорадична форма са разположени в дуоденума; 90-100% от гастриномите в СЦЕ в МЕН-1 са разположени в дуоденума; обикновено са разположени в булба на дуоденума и се спускат в средната и долната му част; те са малки (77% <1 cm); може да са множество; демонстрират локална инвазивност; първичният тумор може да се появи и в перипанкреасен лимфен възел; чернодробните метастази са редки (5-10%) и обикновено се появяват късно в хода на заболяването; свързани са с метастази в най-близките лимфни възли.

Характеристика на панкреасните гастринومي: те са големи (средно 3.8 cm, само 6% са <1 cm); може да се намерят във всяка част на панкреаса; 60% от гастриномите на панкреаса развиват чернодробни метастази бързо в хода на заболяването.

Характеристика на гастриноми в хода на МЕН1: 20-30% от пациен-

тите със СЦЕ са диагностицирани в хода на МЕН-1; 70-100% от МЕН-1 са разположени в дуоденума; туморите почти винаги са множество; средната възраст при поставяне на диагнозата е 32-35 години, за спорадична форма: 48-55 год.; при 45% от пациентите симптомите на СЦЕ предхождат симптоматична хиперкалциемия с давност от няколко години; при 25% от пациентите със СЦЕ в МЕН1 фамилната история на МЕН-1 липсва; при спорадични СЦЕ гастриноми могат да се появяват от време на време в черния гроб (<1%) и чернодробните жлъчни пътища; най-често туморите обикновено са множество и често са малки и неоткриваеми; в повечето случаи се откриват в по-млада възраст отколкото при спорадичните случаи; въпреки че тези тумори са по-рядко (7-12%) злокачествени, честотата им е висока; заради множественост на туморите и малкия им размер; доста трудно да се намери специфичният тумор(и), който е секретирал гастрин.

Гастриноми с рядка локализация: първичните гастриноми на лимфните възли се дължат на запушване на невроендокринните клетки по време на развитието. Около 5-6% от пациентите имат първичен гастрином, разположен в ектопични места. Предполага, че до 10% от спорадичните гастриноми са в лимфни възли. Солитарните тумори в ектопичните места са по-малко склонни да бъдат злокачествени отколкото самотните тумори в панкреаса. Първичните тумори също могат да се появят в различни ектопични места: тяло на стомаха, ъйбнум, перипанкреатични лимфни възли, в хилуса на слезката, мезентериум, оментум, черен гроб, жлъчен мехур, общ жлъчен канал, яйчник.

Характеристика на спорадичните гастриноми: приблизително 66% от гастриномите са спорадични; спорадичните тумори са злокачествени в приблизително 40-85% от случаите.

Спорадичните гастриноми се срещат предимно в триъгълника на панкреаса, дефиниран като сливане на кистозната и общата жлъчна канална система, втората и третата част на дванадесетопръстника, както и шията и тялото на панкреаса медиално; могат да се появят в панкреаса; дуоденумът е най-често срещаното място на гастриноми. Спорадичните тумори, възникващи в панкреаса, са склонни да бъдат самотни.

Особености при диагностицирането

Диагностичното забавяне в диагностициране на СЦЕ е около 5 години, това може да окаже негативно влияние върху клиничния ход и прогнозата. Към днешна дата естествена история на гастрином и СЦЕ е добре проучена. Съществуват спорове за управлението на тези тумори, за ролята на соматостатинови аналози (ССА) при тяхното лечение, по-специално при СЦЕ.

Клинична изява

Пациентите с гастрином могат да се изявят с редица симптоми и признаци, свързани с хиперсекреция на стомашната киселина. Основно проявите са на по-леки форми на ПЯБ и/или секреторна диария. Двата основни симптома са: коремна болка и обемна диария. Допълнителни по-редки симптоми са загуба на тегло и

стомашно-чревна кървене.

Наблюдават се и усложнения като перфорации и обструкции, както и предшествващи и рецидивиращи операции заради усложненията. Пептични язви, свързани с гастрини, са по-склонни да бъдат рефрактерни към стандартната терапия. Гастрини могат да метастазират до различни места, включително лимфни възли и черен дроб. Наличието на гастрин в перипанкреасните лимфни възли не се приема като доказателство за неизлечимост.

Кога да подозираме СЦЕ?

СЦЕ трябва да се подозира при пациенти с язвена болест; с множество язви на горната част на стомашно-чревния тракт; с необичайно местоположение; с рецидиви след лечение; съпътстващ тежък езофагит; с отрицателни резултати от теста за *H. pylori* и усложнения на заболяването (перфорация, кървене, стенози); с наличие на водниста диария; със задебеляване на стомашните гънки (присъства в 92%) от пациенти със СЦЕ.

Инфекцията с *H. pylori* е по-рядка при пациенти със СЦЕ (24-48% от пациентите) в сравнение при тези с ПЯБ, която не е резултат от прекомерна гастринова секреция и най-често е свързана с инфекцията (Нр в 90% от пациентите). В случаи с отрицателни резултати от тестовете за *H. pylori* при пациенти с рецидивираща ПЯБ, които не получават НСПВС или аспирин, трябва да се обсъжда гастрини! Инфекцията с *H. pylori* не представлява рисков фактор за пептична язва при пациенти с гастрини! В проучване, включващо 84

пациенти с гастрини, участието на *H. pylori* е само в 23% и само 10% от тях са с активна инфекция, много по-малко в сравнение с общата популация.

Агресивният ход на заболяването се определя от редица прогностични фактори: Клиничният курс е агресивен в приблизително 25% от пациентите със спорадичен гастрини и в 15% от пациентите със СЦЕ/MEN-1 форма на заболяването.

Кои са лошите прогностични фактори? Контрол на стомашната киселинна хиперсекреция; чернодробни метастази; женски пол; спорадична форма; кратък интервал от време между първоначалните симптоми и диагнозата; високосерумен гастрин на гладно; голям размер (1-3 cm в диаметър) на първичния тумор; местоположение в панкреаса на първичния тумор; костни метастази; ангиоинвазия и инфилтрация на перинеума.

Биохимична диагностика

Основава се на хипергастринемия, свързана с базална хиперсекреция на стомашната киселина. Установява се серумна стойност на гастрин, по-голяма повече от десет пъти горната нормална граница (>1000 pg/mL), т.е. стомашно рН по-малко от 2. Тези резултати сочат сигурна диагностика за ЦЕС. Задължително трябва да се извърши секретинов тест, тъй като базалните нива на гастрин не са достатъчни. Увеличение на нивата на гастрин над 120 pg/mL за базалните нива на гладно се считат за положителни, с чувствителност и специфичност съответно 94 и 100%. Гастрин нивата трябва да се измерват след спира-

не лечението с ИПП за най-малко 5-7 дни, като се има предвид, че хипохлорхидрията, предизвикана от ИПП, е една от най-честите причини за хипергастринемия. Доказателства за хипергастринемията не са достатъчни за поставяне на диагноза СЦЕ!!! Разбира се, има и други причини за увеличаване концентрацията на гастрин. Това налага да се прави ДД на хипергастринемията с други състояния: в случаите с хипо/ахлорхидрия, атрофичен гастрит, използване на ИПП, в случаите с хиперхлорхидрия: инфекция с *H. pylori*, стомашна обструкция, бъбречна недостатъчност, хиперкалцитонемия, хиперпаратиреоидизъм, антрални G-клетъчни синдроми, синдром на късото черво.

Кои случаи и какви заболявания имат потенциален риск от развитие на гастрини? Вероятността от гастрини трябва да се има предвид при всички пациенти със СЦЕ в MEN тип I, като 50-60% от тях ще развият гастрини. Пациентите с хиперпаратиреоидизъм са също в риск, тъй като до 38% може да се открие гастрини в бъдеще.

Кога да се провежда скрининг за гастрини с изследване на нивата на гастрин на гладно?

Възможността за гастрини трябва да се има предвид при всички пациенти с пептична язва и тези с необяснима секреторна диария. Всички такива пациенти трябва да се подлагат на измерване на серумните нива на гастрин на гладно (чрез радиоимунологичен метод).

Образна диагностика. Прилагат се следните образни методи: абдоминално ултразвуково изследване; соматостатин рецепторна (СР) сканиграфия; КТ сканиране; ЯМР;

ПЕТ/СТ със СР. Посочените методи имат своите предимства и недостатъци. Например абдоминалната ехография и КТ имат ограничена стойност, тъй като тези тумори често са малки и под резолюцията на техниките. В допълнение, плътността на тези тумори са подобни на тези на околната тъкан на панкреаса, правейки ги трудни за откриване. ЯМР не е доказано, че е по-добър от предишни техники. Най-голямата стойност има КТ сканиране, то идентифицира повечето пациенти с чернодробни метастази

Кога е сигурна е диагностиката: продукцията на стомашна киселина е $>15 \text{ mmol/h}$ и pH е <3 ; КТ сканиране, ЯМР и СР сцинтиграфии дават най-добри резултати; малките тумори изискват портална венозна проба, подсилена със стимулация на секретин или калций за определяне на локализация; техниката $^{68}\text{Ga-DOTATATE PET}$ открива в 75-85% и има чувствителност 93.5%.

Диагностични методи: предимства и недостатъци

Абдоминалната ехография и КТ имат ограничена стойност, тъй като тези тумори често са малки и под резолюцията на техниките. В допълнение, плътността на тези тумори са подобни на тези на околната тъкан на панкреаса, правейки ги трудни за откриване. ЯМР не е доказано, че е по-добър от предишни техники. Най-голямата стойност има КТ сканирането, то идентифицира повечето пациенти с чернодробни метастази. Ендоскопският

ултразвук в опитни ръце е успешен метод от 80-100% при пациенти с гастриноми на панкреаса. Въпреки това способността за откриване на малки лезии по-малки от размер 5 mm или окултни лезии на дуоденума е несигурно и остава диагностично предизвикателство! Ендоскопското ултразвуково изследване има по-висока чувствителност при откриване на малки тумори на панкреаса и позволява аспирация с биопсична игла за хистологична идентификация! Препоръчва се оценка на генетичен скрининг, защото приблизително 20% от гастриномите възникват в контекста на МЕН тип 1 синдром. Последните две изследвания са с най-сигурна диагностична стойност. Настоящият диагностичен подход включва комбинация от СР сцинтиграфия заедно със/или КТ сканиране или ЯМР, за да предоставят анатомична информация и да помогнат за изключване на чернодробни метастази. Това е в съответствие с настоящите насоки с препоръка за измерване на гастриномите нива и прилагане на мултифазни КТ или ЯМР, СР сцинтиграфия, ехоендоскопско изследване и хромозгранин А. Измерванията се извършват „според случая“.

Лечение

Целите на лечението са:

- Контрол на киселинната хиперсекреция с ИПП.
- Резекция на тумора.
- Управление на метастатичната болест.
- МЕН-1 изисква идентификация на тумора, произвеждащ гастрин, с внимание към хипофизата и парашитовидната жлеза.

Хирургично лечение на гастринома. Препоръки

Спорадичен гастрином:

- Ако болестта не е генерализирана и ако туморът е локализиран в периферната част на панкреаса, се прави дистална панкреатектомия.
- Ако туморът е разположен в главата на панкреаса, при възможност – опит за енуклеиране на тумора; ако това не е възможно – панкреатодуоденектомия.
- Ако туморът е разположен в дуоденалната стена, необходимо е извършване на дуоденектомия с тумор ексцизия или панкреатодуоденектомия.
- Гастрином в МЕН-1 (най-често множествен) – радикалното лечение е рядко възможно.
- Ако болестта изглежда ограничена, опит за извършване на радикална резекция.
- Консенсусно изявление за ендоскопски/хирургични лечения.
- При стомашни НЕН тип 1, по-големи от 1 cm, без инвазия на muscularis propria, ендоскопска субмукозна дисекция е лечението на избор.
- При стомашни НЕН от тип 3, както при други видове новообразувания, с дълбоко нахлуване в стената на органа, хирургичната процедура е лечение по избор.
- В дуоденума НЕН с размер $\leq 1 \text{ cm}$, без инвазия на мускулатурата, след изключване на метастази, ендоскопска субмукозна дисекция е лечението на избор.
- Тумори, по-големи от 2 cm и всеки тумор, нахлул в muscularis propria и/или с метастази в лимфните възли трябва да се лекуват хирургично.

Фармакотерапия. Лечение с ИПП – консенсусни препоръки

Прекомерната секреция на стомашна киселина при гастрином трябва да се инхибира фармакологично при всички пациенти, за да се предотвратят усложнения. Лечението на избор включва ИПП (ниво на доказателство 3). Всички предлагани на пазара ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) имат подобна ефикасност. Приложение на ИПП веднъж или два пъти на ден е ефективен при повечето пациенти. ИПП във високи дози (3-4 пъти стандартната доза) са лекарствата по избор. Най-препоръчителна начална доза за омепразол при спорадични форми на СЦЕ е 60 мг веднъж дневно, за пантопразол – 60 мг веднъж на ден, а за езомепразол – 2 x 40 мг. При невъзможно за хирургично лечение, ИПП терапията трябва да се продължи за неопределен период от време. При пациенти след успешна резекция на гастринома може да се използва още дълго време. Прекратяване на ИПП и прозритичаща хиперсекреция може да доведе до тежки усложнения.

Други опции за лечение на гастринома

За злокачествено метастатично заболяване, преживяемостта може да се увеличи с черnodробно насочени терапии, включващи хирургия, употреба на радиочестотна аблация и химио- и чиста емболизация.

Спиране на прогресията и свободната преживяемост се повишава с помощта на аналогова терапия със соматостатин. Peptide рецепторна терапия с радиологанг (PRRT) удължава преживяемостта и повишава качеството на живот. Втората линия терапия включва MTOR и тирозин киназни инхибитори. Химиотерапията постига отговори при >50% от случаите. Системна химиотерапия: при пациенти с диагноза НЕК, принципите на локалното и системното лечение са същите като при пациентите с аденокарцином. Системно лечение на избор е химиотерапия. Цитостатици като: 5-флуорацил, капецитабин, дакарбазин, оксалиплатин, както и стрептозоцин или темозолом при пациенти с прогресираща болест при метастатични НЕН и НЕК, при липса на други терапевтични възможности (*ниво на доказателство 3).

Радиоизотопна терапия с етикетирани соматостатинови аналози (ССА). Радионоуклидна терапия с пептидни рецептори (PRRT) е форма на палиативно лечение. Както при стомашни НЕТ от тип 3, така и в дуоденални НЕТ, тази терапия може да се използва в напреднали, прогресивни обработени случаи, след неуспеха на предишно лечение. Високата експресия на СР при гастриноми ги прави много подходящи към ССА като лекарства за противодействие на растежа на тумора при пациенти неподлежащи на хирургично лечение. Ограничени данни подкрепят използването на ССА при напреднали гастриноми, като е трудно да се определи количествено способността им да контролират растежа на тумора. Това лечение може да се проведе в случай на потвърдената висока експресия на соматостатиновите

рецептори и когато няма противопоказания за този тип терапия. ■

Книгопис:

1. McCarthy DM, Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome. *Current Issues* 25, 1985.
2. Guarnota V, Martini Ch, Davi M. Et al. The Zollinger Ellison syndrm is there role bfr somatostatin analogies in the treatment of gastrinoma? *Endocrine* 60:15-27, 2017.
3. Feliberti E, Marybeth S Huges, Roger R Perry et al. Gastrinoma. *Endotext ncbi, Bookshelf, www.endotext-org.3:19-34, 2017.*
4. Passaro E Jr, Howard TJ, Sawicki MP, Watt PC, Stabile BE: The origin of sporadic gastrinomas within the gastrinoma triangle: a theory. *Arch Surg* 133:13-16, 1998.
5. Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P: The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology* 140:1444-1453, 2011.
6. Lipinski M., Rydzewska G., Foltthyn W., Andresian M., et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma- malignant guidelines, recommended by the Polish Network of neuroendocriners tumors in *Endocrinologic Polska*, 3, 2017.
7. Stabile BE, Passaro E Jr: Benign and malignant gastrinoma. *Am J Surg* 149:144-150, 1985.
8. Kulke MH, Benson AB, III, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, Clark OH, et al.: Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 10:724-764, 2012.
9. Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE: Microgastrinomas of the Gastrinoma – *Endotext – NCBI Bookshelf duodenum. A cause of failed operations for the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg* 209:396-404, 1989.
10. Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn V, Benya RV, Shaker TH, Doppman JL, Jensen RT: A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg* 218:138-144, 1993.
11. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J: The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 51:875-882, 2010.
12. Bhagavan BS, Slavin RE, Goldberg J, Rao RN: Ectopic gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome. *Hum Pathol* 17:584-592, 1986.
13. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvoils LK: Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 29:3044-3049, 2011.
14. Fernandez-Cruz L, Herrera M, Saenz A, Pantoja JP, Astudillo E, Sierra M: Laparoscopic pancreatic surgery in patients with neuroendocrine tumours: indications and limits. *Best Pract Res Clin. Endocrinol. Metab.* 15:161-175, 2001.
15. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, El PJ, Reubi JC, Caplin ME: Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 54:364-372, 2013.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendilfar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 376:125-135, 2017.