

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Егоров, И.А. Васильев
Клиника факультетской хирургии
им. Н.Н. Бурденко, Москва

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) брюшной полости и забрюшинного пространства, как и карциноидные опухоли различной локализации, являются не очень распространенными заболеваниями, но частота их обнаружения за последние 10–15 лет повысилась в 2–3 раза. В зависимости от секретируемых пептидов НЭО подразделяются на следующие основные типы: гастринома, соматостатинома, глюкагонома, ВИПома, инсулинома и карциноидные опухоли. Встречаются также опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами, которые называются нефункционирующими; их частота составляет 15–40 % всех НЭО. Представлены современные подходы к диагностике НЭО с использованием широкого арсенала разнообразных методов. Обсуждаются возможности хирургического и медикаментозного лечения НЭО, в т. ч. с применением аналогов соматостатина (октреотида). Применение препаратов октреотида целесообразно при невозможности выполнения операции или нерезектабельных злокачественных НЭО и их отдаленных метастазах. Проведение такой терапии в 50 % наблюдений позволяет стабилизировать рост опухоли, а в 10 % случаев добиться частичного или полного ее регресса. Подчеркивается, что результаты комплексного лечения НЭО значительно лучше, чем при других новообразованиях брюшной полости.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, регуляторные пептиды, диффузная нейроэндокринная система, гастринома, глюкагонома, ВИПома, инсулинома, соматостатин, октреотид

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) органов брюшной полости и забрюшинного пространства — это новообразования эпителиальной природы с эндокринноклеточной дифференцировкой. Английский патолог Пирс выдвинул концепцию о существовании в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы, которую он назвал APUD-системой (Amine Precursor Uptake Decarboxylase), т. к. ее клетки обладают универсальной способностью захватывать предшественников аминов, декарбоксилировать их и синтезировать амины, необходимые для построения и функционирования регуляторных пептидов. Данные о локализации моноаминов и идентичных пептидов в нервных и эндокринных клетках различных органов позволили объединить эти элементы в единую регулируемую систему организма — диффузную нейроэндокринную (этот термин заменил понятие “APUD-система”, т. к. были выявлены пептиды не связанные с метаболизмом аминов).

Распространенность и классификация

НЭО органов брюшной полости и забрюшинного пространства, как и карциноидные опухоли различной локализации, являются не очень распространенными заболеваниями и выявляются, по различным статистическим данным, с частотой, не превышающей 10–20 новых случаев на 1 млн населения в год. Частота обнаружения НЭО за последние 10–15 лет повысилась в 2–3 раза, что объясняется не только улучшением инструментальной и лабораторной диагностики с использованием иммуногистохимических маркеров и электронной микроскопии, но и возможным истинным ростом заболеваемости. Гормональноактивные опухоли приводят к тяжелым патологическим состояниям, таким как гипогликемическая болезнь, синдромы Золлингера—Эллисона (СЗЭ), Вернера—Моррисона и т. д. В диагностике и лечении этих заболеваний принимают участие врачи различных специальностей: эндокринологи, гастроэнтерологи, невропатологи, психиатры, дерматологи, а также хирурги и онкологи. До 50 %

НЭО являются злокачественными, но, несмотря на это, при своевременно начатом комплексном лечении 5-летняя выживаемость больных с этими опухолями достигает 40–70 %.

В зависимости от секретируемых пептидов НЭО подразделяются на следующие основные типы: гастринома, соматостатинома, глюкагонома, ВИПома, инсулинома и карциноидные опухоли. Встречаются также опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами, которые называются нефункционирующими; их частота составляет 15–40 % от всех НЭО.

В 1997 г. Solcia E. и соавт. предложили классификацию, согласно которой, НЭО подразделяются на доброкачественные, злокачественные и опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности. Это медленно растущие опухоли, имеющие хороший прогноз при их радикальном хирургическом лечении. Однако без лечения они могут прогрессировать и метастазировать. Наиболее важными морфологическими критериями злокачественности НЭО поджелудочной железы являются наличие метастазов, морфологическая дифференцировка,

инвазия перинеуральных пространств и кровеносных сосудов, пролиферативный индекс Ki-67, а также размеры опухоли более 2–3 см, по данным различных авторов [11].

Необходимо отметить, что большинство НЭО при иммуногистохимическом исследовании отличаются выраженным полиморфизмом, т. е. состоят из нескольких клеточных типов, являясь мультигормональными. НЭО могут возникать изолированно или быть компонентами синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН). В зависимости от типа НЭО частота МЭН составляет от 15 до 60 %. Клиническое течение заболевания в рамках этого синдрома отличается от такового при изолированной опухоли, также имеются отличия в лечебной тактике и прогнозе болезни.

Наиболее часто встречается синдром МЭН 1-го типа (МЭН-1), при котором синхронно или последовательно развиваются эндокринно-клеточные гиперпластические процессы и опухоли паращитовидных желез, поджелудочной железы и передней доли гипофиза, реже — тимуса, легких, надпочечников. Генетически детерминированный синдром МЭН-1 встречается в одном случае на 30 тыс. населения [19].

Диагностика

Диагностика НЭО сводится к постановке **на первом этапе** синдромального, а затем топического диагноза. Исключение составляют нефункционирующие опухоли, которые зачастую являются случайной находкой (инциденталомой) или проявляются симптомами сдавления соседних органов и отдаленными метастазами, а также признаками опухолевой интоксикации. Постановка синдромального диагноза при гормональноактивной опухоли заключается в тщательном изучении клинической картины заболевания и определении гормонального профиля, а в ряде случаев предполагает использование стимулирующих тестов (проба с голоданием — при подозрении на инсулиному, пробы с секретинном или нагрузкой кальцием — в случае СЗЭ). Из гормональных наиболее часто встречаются синдромы гипогликемии, гипергастринемии,

гипреглюкагонемии и карциноидный синдром [9].

Для **инсулиномы** [4, 23] характерны клинические проявления в виде гипогликемической болезни. Ее типичные симптомы характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 г.:

- развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натошак или после физической нагрузки;
- снижение содержания сахара в крови (ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа;
- быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом сахара.

У этих пациентов развиваются следующие симптомы: двоение в глазах, нарушения сознания, дезориентация в пространстве и времени, нарушения речи, эпилептиформные приступы, головная боль, головокружения. У большинства больных определяются слабость, неадекватное поведение, сонливость, раздражительность, нарушения памяти, снижение остроты зрения, парестезии, в тяжелых случаях — вплоть до судорог и комы. Примерно у 70 % пациентов наблюдается увеличение массы тела с развитием выраженного ожирения, обусловленного постоянным чувством голода и необходимостью частого приема пищи. Все перечисленные симптомы встречаются в различных комбинациях с частотой от 25 до 90 %. Вначале они носят интермиттирующий характер, но с течением времени гипогликемические состояния становятся ежедневными.

Гастриннома [4, 23] клинически проявляется развитием СЗЭ, обусловленного выраженной гиперсекрецией соляной кислоты, значительным повышением дебита желудочной и панкреатической секреции, а на более поздних стадиях развития заболевания — метастатическим поражением отдаленных органов. У 90 % больных выявляется язвенное поражение верхних отделов пищеварительного тракта, причем наиболее часто язва локализуется в 12-перстной кишке и гораздо реже — в желудке; также могут встречаться “низкие” постбульбарные язвы 12-перстной кишки. Наряду с основным симптомом — пептической болью

в эпигастральной области, более чем у половины больных отмечаются различные диспепсические расстройства, из числа которых следует отметить рвоту большим объемом желудочного содержимого на высоте болей (даже в отсутствие сужения пилоробульбарной зоны), возникающую за счет выраженного увеличения продукции желудочного сока. Также довольно часто наблюдается жжение за грудиной вследствие рефлюкс-эзофагита.

Характерным признаком СЗЭ является диарея, которая наблюдается у 30–65 % больных, причем у 10–20 % пациентов она становится ведущим клиническим симптомом, иногда сочетаясь с умеренно выраженными диспепсическими расстройствами в отсутствие болей в животе. Диарея может быть как постоянной, так и интермиттирующей. В тяжелых случаях она способна приводить к быстрому истощению больного с развитием выраженных водно-электролитных нарушений и существенных сдвигов кислотно-основного баланса организма (гиповолемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз).

Более чем у половины пациентов развиваются тяжелые хирургические осложнения язв верхних отделов пищеварительного тракта (в ряде наблюдений это и становится манифестацией заболевания), среди которых наиболее часто отмечаются профузное желудочно-кишечное кровотечение и перфорация. Также нередко выявляют пенетрацию язвы в окружающие органы и ткани, реже формируется рубцовый стеноз 12-перстной кишки.

Еще одна важная черта клинического течения СЗЭ — быстрый рецидив язвы после оперативного лечения, проведенного по поводу предполагаемой обычной язвенной болезни. Рецидивные язвы неизбежно развиваются после любого вида хирургического вмешательства, будь то органосберегающие операции с различными типами ваготомии или резекция желудка.

Для СЗЭ характерна резистентность к проводимому стандартному противоязвенному лечению. Лишь применение современных мощных антисекреторных препаратов — ингибиторов

протонной помпы в довольно высоких дозировках — позволяет купировать болевой синдром. Вместе с тем необходимо отметить, что пепсические боли довольно быстро возобновляются при отмене медикаментозного лечения.

Для **глоагономы** [4, 23] характерны следующие клинические проявления:

- некротическая мигрирующая эритема, нередко в сочетании с ангулярным хейлитом, стоматитом, гингивитом и глосситом;
- умеренный сахарный диабет;
- диарея разной степени выраженности;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

В клинической картине **ВИПомы** [4, 23] на первый план выходит постоянная или интермиттирующая диарея в объеме более литра в сутки, но иногда достигающая 10–15 литров. Это приводит к выраженному обезвоживанию организма и водно-электролитным нарушениям.

Карциноидный синдром [4, 23] проявляется “приливами” (чувством жара), сопровождающимися тахикардией, обильным мочеиспусканием и пототделением. Однако в большинстве наблюдений карциноидные опухоли протекают без соответствующего симптомокомплекса.

Из лабораторных методов диагностики в настоящее время основное значение приобретает определение уровней неспецифических маркеров НЭО — хромогранина А и синаптофизина. Наиболее часто оценивают первый показатель, уровень которого в сыворотке крови повышается вне зависимости от типа опухоли. Хромогранин А обнаруживается как в секретирующих гормоны, так и в нефункционирующих нейроэндокринных опухолях, поэтому определение данного показателя используется в скрининговых исследованиях. Повышение уровня хромогранина А отмечено в 85–90 % наблюдений пациентов с НЭО, и его определение является обязательным при обследовании этих больных [8]. При исследовании гормонального профиля в сыворотке крови чаще всего определяют уровни инсулина, гастрина, глюкагона, vasoинтестинального пептида (ВИП), серото-

нина и гистамина, а в моче — 5-оксииндолауксусной кислоты [11].

Вторым этапом диагностики является выявление источника гиперпродукции гормонов, что зачастую представляет значительные трудности в связи с небольшими размерами НЭО и возможностью множественного поражения. Спектр методов, используемых для диагностики НЭО, достаточно широк: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическое УЗИ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), скintiграфия соматостатиновых рецепторов (ССР), селективная ангиография в сочетании с артериальной стимуляцией и забором венозной крови для последующего определения гормонов (АСЗК), интраоперационное УЗИ, интраоперационная дуоденоскопия с трансиллюминацией.

Чувствительность УЗИ в диагностике НЭО достаточно низкая и не превышает 40 %, тем не менее она используется для первичной оценки состояния органов и метастатического поражения билиопанкреатодуоденальной области [21]. КТ позволяет диагностировать от 50 до 80 % первичных и метастатических форм НЭО [11]. Ее возможности во многом зависят от размера опухоли.

Особое место в диагностике НЭО поджелудочной железы занимает эндоскопическое УЗИ: этот высокочувствительный метод топической диагностики позволяет выявить в головке и теле поджелудочной железы опухоли размером менее 10 мм. По литературным данным, чувствительность этого метода при изолированных НЭО поджелудочной железы составляет 85–95 % [7, 11, 19]. В настоящее время эндоскопическое УЗИ становится основным методом обследования пациентов с НЭО гепатопанкреатодуоденальной области.

Благодаря тому что НЭО и их метастазы имеют соматостатиновые рецепторы, ССР с использованием радиоактивного октреотида является перспективным методом топической диагностики указанных опухолей. В настоящее время при проведении ССР используют октреотид, меченный

индием 111. По данным литературы, чувствительность ССР при диагностике НЭО в среднем достигает 75 %, специфичность — 100 % [10, 12]. При этом наибольшая чувствительность отмечается при диагностике гастрином (92 %), ВИПом (80–86 %) и нефункционирующих опухолей (78–84 %), а наименьшая — при выявлении инсулином (всего 40 %).

Применение селективной целиако- и мезентерикографии в сочетании с артериально-стимулированным забором крови (АСЗК) является обязательным при подозрении на множественный характер НЭО, т. к. диагностические возможности метода зависят не от размеров опухоли, а от ее гормональной активности. Эту особенность метода трудно переоценить с учетом частоты микроаденом и незидиобластоза при синдроме МЭН-1. Однако ангиографические методики часто не позволяют дифференцировать опухоль 12-перстной кишки от опухоли головки поджелудочной железы. Чувствительность данного метода при гормональноактивных новообразованиях составляет 70–90 % [10, 12].

В связи со сложностью топической диагностики поражений панкреатодуоденальной зоны диагностический поиск продолжается и в ходе операции, причем интраоперационным методам исследования уделяется особое значение. Они включают осмотр, пальпацию поджелудочной железы и обязательное интраоперационное УЗИ. Необходимо учитывать, что визуальный осмотр и пальпация в этой ситуации не позволяют выявить до 15–20 % причин заболевания [4, 12], но при помощи интраоперационного УЗИ удается определить до 95–100 % солитарных опухолей поджелудочной железы [2]. В то же время данный метод недостаточно эффективен при внепанкреатической локализации НЭО, расположенных чаще всего в стенке 12-перстной кишки и парааортально, что определяет меньшую точность выявления гастрином (не превышающую 50 %) по сравнению с инсулиномами [5].

Для обнаружения и удаления опухолей, локализующихся в подслизистом слое 12-перстной кишки, а именно здесь чаще всего локализуются

гастриномы, требуется дуоденотомия с последующей пальпацией. В некоторых ситуациях полезную информацию может дать использование эндоскопической трансиллюминации желудка и 12-перстной кишки. Сочетание этих методик в большинстве случаев позволяет локализовать все дуоденальные аденомы. Таким образом, диагностика НЭО основывается на изучении клинической картины, исследовании гормонального профиля и проведении комплексной топической диагностики (см. таблицу).

Оценка эффективности оперативно-го вмешательства проводится на основании динамики клинических данных, многократных общеклинических и биохимических исследований крови, а также результатов морфологического исследования удаленных препаратов. Морфологическое исследование включает изучение серийных и ступенчатых срезов как самой опухоли, так и внеопухолевой ткани поджелудочной железы. Иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к гормонам, продуцируемым клетками островков Лангерганса, позволяет оценить секреторные свойства опухоли, а также степень ее дифференцировки, что в значительной степени определяет прогноз течения заболевания [4, 23].

Лечение

Основным является хирургический метод лечения НЭО – удаление опухоли, т. к. это позволяет не только ликвидировать источник заболевания, но и избавляет больного от симптоматики гиперпродукции того или иного гормона [13]. Необходимо отметить, что пациенты со злокачественными формами НЭО на момент первичного обращения к врачу в 60–70 % случаев имеют метастазы в печень и другие органы, что требует комплексного подхода к лечению. В случае резектабельности опухоли на первом этапе лечения необходимо провести циторедуктивное удаление первичного очага НЭО с последующей адьювантной и симптоматической терапией. Нerezектабельные опухоли поджелудочной железы и метастазы в печень могут стать показанием к проведению

Таблица Чувствительность методов топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной зоны [2, 11, 12]

Метод	Чувствительность, %
УЗИ	25–60
Эндоскопическое УЗИ	80–95
КТ с внутривенным контрастированием	30–82
МРТ	30–75
ССР	58–92
Ангиография	62–85
АСЗК	90–100
Чрескожный чреспеченочный забор венозной крови из системы воротной вены	85–100
Комбинация дооперационных методов диагностики	80–100
Интраоперационная пальпация	75–90
Интраоперационное УЗИ + эндоскопическая трансиллюминация	95–100

селективной химиоэмболизации опухоли и внутриартериальной химиоинфузии [22].

Спектр химиотерапевтических препаратов лечения генерализованных форм НЭО не столь велик. Основным препаратом, используемым для этой цели, остается стрептозотоцин. В настоящее время при хорошо дифференцированных эндокринных опухолях наиболее эффективной принято считать комбинацию стрептозотоцина и доксорубина (положительный эффект отмечается в 60–75 % наблюдений) [15].

В последние годы приоритет в медикаментозном лечении НЭО отдается биотерапии. В основе этого лечения лежит использование аналогов соматостатина (октреотид), которые не только нивелируют или смягчают симптомы, связанные с гормональной активностью НЭО, но и замедляют/останавливают рост новообразований [15, 23]. Применение препаратов октреотида целесообразно при невозможности выполнения операции или нерезектабельных злокачественных НЭО и их отдаленных метастазах.

Терапия аналогами соматостатина (у 50 % больных) позволяет стабилизировать рост опухоли, а в 10 % – добиться частичного или полного ее регресса [14, 23]. В 30–70 % случаев достигается нормализация уровня гормонов в периферической крови и устраняется симптоматика заболевания [14, 23]. Продолжительность жизни больных в сравнении с пациентами, не получающими биотерапию, возрастает в 1,5–3,0 раза [14, 23]. Несомненный

интерес представляют пролонгированные формы октреотида – Сандостатин Лар, Октреотид-депо. Помимо удобства (поскольку вводится один раз в 28 дней) Сандостатин Лар имеет преимущества перед обычным сандостатином короткого действия за счет поддержания непрерывной адекватной концентрации препарата в организме, что усиливает симптоматический и противоопухолевый эффекты. В последние годы за рубежом открыты новые возможности терапии злокачественных НЭО, что связано с внедрением в клиническую практику радионуклидной терапии Октреосканом (октреотид In111). Радиоактивный октреотид, внедряясь в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект [20].

При злокачественных НЭО наряду саналогами соматостатина используют иммунотерапию (препараты группы интерферона). Из числа последних наиболее часто применяют интерферон α, в частности Реаферон. При проведении такой терапии также наблюдается антипролиферативное влияние на НЭО. Иммунотерапия всегда проводится в сочетании с био-, а в ряде случаев – и с химиотерапией [15, 23].

Результаты комплексного лечения НЭО значительно лучше, чем при других новообразованиях брюшной полости. Частота рецидива болезни после удаления доброкачественных НЭО не превышает 3–8 %. Пятилетняя выживаемость больных, радикально оперированных по поводу злокачественных НЭО, достигает 70–90 %, а при комплексном лечении пациентов с нере-

зектабельными новообразованиями и отдаленными метастазами — 30–60 % [5, 9, 11, 23].

Таким образом, проблемы диагностики и лечения НЭО приобретают все большую актуальность для врачей многих специальностей, что опреде-

ляется многообразием их клинической картины, значительными трудностями в лабораторной и топической диагностике, а также многокомпонентными подходами к лечению. Только объединение усилий специалистов лабораторного дела, морфологов,

эндокринологов, гастроэнтерологов, хирургов и онкологов, а также врачей других специальностей позволит добиться дальнейших успехов в лечении НЭО и продления жизни контингента больных, страдающих этими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Хирургия. 2005. № 9.
2. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005. Т. 6. № 4. С. 206–212.
3. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Лотов А.Н. Диагностика органического гиперинсулинизма // Мед. визуал. 2002. № 2. С. 43–47.
4. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М., 2001.
5. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Кондрашин С.А. и др. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей и синдрома Золлингера–Эллисона // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007. № 3.
6. Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. 2005. Т. 6. № 4. С. 227–233.
7. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2271–77.
8. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):820–27.
9. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocrine-related Cancer* 2004;11:1–18.
10. Bukowski RM, Tangen C, Lee R, et al. Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1914.
11. Caplin M. Current Status of the Diagnosis and Treatment of Hereditary and Sporadic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System. *Diagnostic algorithms for GEP NET An Educational Conference of the European Neuroendocrine Tumor Network – Budapest, 2004.*
12. Chayvialle JA. A comparison of imaging techniques for the localisation gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Dig* 1996;57(Suppl. 1):54–56.
13. Chen H. Consensus statements. *The society for surgery of the alimentary tract* 2006;3.
14. Eriksson B, Renstrup J, Iman H, et al. High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: Clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997;8:1041–44.
15. Helen K. Therapeutic and palliative options for diffuse neuroendocrine metastatic disease. *J Gastrointestinal Surgery* 2006;10(3):337–40.
16. Herder W, Niederle B, Scoazec J, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/ carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183–88.
17. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant Insulinoma Spectrum of Unusual Clinical Features. *Cancer* 2005;104(2):264–71.
18. Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis. *J Gastrointest Surg* 2006;10(3):324–26.
19. Kann PH, Balakina E, Ivan D, et al. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(4):1195–202.
20. Krenning E. Current Status of the Diagnosis and Treatment of Hereditary and Sporadic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System. *Radiotherapy in NET. An Educational Conference of the European Neuroendocrine Tumor Network. Budapest, 2004.*
21. London JB, Shawker TH, Doppman HL, et al. Prospective assessment of abdominal ultrasound in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Radiology* 1991;178:763
22. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10(3):327–31.
23. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54:iv1–iv16.