

## Диагностика и лечение синдрома Золлингера-Эллисона

В. Ф. Саенко.

Ю. А. Диброва

НИИ клинической и экспериментальной хирургии АМН Украины (директор - член.- корр. АМН Украины В.Ф. Саенко), Киев

За период с 1970 по 1996 год наблюдали 59 больных с синдромом Золлингера-Эллисона. Результаты комплексного обследования позволили диагностировать это заболевание у 55 из 59 пациентов. Решающее значение в диагностике принадлежит радиоиммунологическому определению уровня гастрин крови и изменению его содержания под влиянием кальция и секретина. По данным дооперационного обследования, интраоперационной ревизии и аутопсии гастриномы выявлены в 36 случаях. Оперативные вмешательства выполнены 55 пациентам. Хирургическая тактика определялась локализацией, количеством и характером гастрином. На первом этапе работы операцией выбора была гастрэктомия и максимально полное удаление тринпродуцирующих опухолей. У 21 больного гастриномы не были выявлены и им проведена гастрэктомия. Внедрение интраоперационной ультрасонографии позволило проводить удаление гастрином при их благоприятной локализации без удаления желудка (9 наблюдений). Однако спустя несколько лет после подобных операций возможно возникновение новых гастрином, что в свою очередь требует проведения повторных вмешательств. У 3 пациентов после гастрэктомии отмечено снижение гормональной активности гастрином, а в одном наблюдении – полный регресс опухоли. Минимальная продолжительность жизни после гастрэктомии по поводу неудалимой злокачественной гастриномы составила 9 лет.

## Diagnosis and Treatment of Zollinger-Ellison Syndrom

V. F. Sayenko.

Yu. A. Dibrova

Research Institute of Clinical and Experimental Surgery of Ukrainian AMSci (Director -of Ukrainian AMSci Corresponding Member V.F. Sayenko), Kiev

59 patients with Zollinger-Ellison syndrome were followed-up over the period from 1<sup>st</sup> 1970 to 1996. The findings of a comprehensive examination made it possible to diagnose this syndrome in 55 out of 59 patients. The decisive role in the diagnosis belongs to radioimmunochemical determination of the blood gastrin level and alteration in its content under effect of calcium and secretin. According to the data of preoperative examination, intraoperative revision postmortem examination, gastrinomas were revealed in 36 cases.

Operative interventions were carried out in 55 patients. The surgical policy was determined by the localization, the number and the character of gastrinomas. At the first stage of the operation of choice consisted in gastrectomy and maximally complete removal of the trypsin-producing tumours. In 21 patients no gastrinomas were revealed, and the patients were subjected to gastrectomy. Implementation of intraoperative ultrasonography made it possible to remove gastrinomas in favourable localization thereof without gastrectomy (9 cases). However, several years after such operations, new gastrinomas might probably develop, which in its turn would require secondary interventions. Decreased hormonal activity of gastrinomas following gastrectomy was observed in 3 patients, and complete regression of the tumour was noted in one case. The minimum survival following gastrectomy for inoperable malignant gastrinoma amounted to 9 years.

Синдром Золлингера-Эллисона является относительно редким и трудно диагностируемым заболеванием, которое имеет, как правило, тяжелое клиническое течение.

Синдром Золлингера-Эллисона встречается у 0.1% больных язвенной болезнью и у 2% пациентов с рецидивными язвами [1]. Ежегодно наблюдается 2-4 вновь выявленных случая на 1 млн. населения [20].

Своевременная диагностика синдрома Золлингера-Эллисона затруднена в связи с полиморфизмом клинической картины, сложностью современных диагностических тестов. Поэтому более

чем в половине случаев правильный диагноз ставится после неоднократных операций по поводу рецидива язвы.

Существовали различные точки зрения на тактику лечения больных с синдромом Золлингера-Эллисона. В настоящее время большинство авторов является сторонниками операций, направленных на полное удаление гастрином [21, 22]. В некоторых случаях допускается применение гастроэктомии [3] и даже ваготомии [11, 17]. Определенной альтернативой хирургическим методам лечения является прием больших доз  $H_2$ -блокаторов или блокаторов протонного насоса [15,21]. Условием получения положительного результата является надежное подавление желудочной гиперсекреции.

### **Материал и методы**

За период с 1972 по 1996 год под нашим наблюдением находилось 432 больных послеоперационными рецидивными язвами желудочно-кишечного соустья. У 59 пациентов был диагностирован синдром Золлингера-Эллисона. Возраст больных был в пределах от 17 до 65 лет. Мужчин было 45, женщин -14.

У 51 больного язва первоначально локализовалась в двенадцатиперстной кишке, и у 8-в желудке. 52 пациента были неоднократно оперированы в других лечебных учреждениях. У 38 пациентов первая операция была выполнена по поводу возникших осложнений язвенной болезни (у 18 - желудочно-кишечное кровотечение, у 9 -пилоростеноз, у 11- перфорация). Рецидивные язвы у больных с синдромом Золлингера-Эллисона также склонны к частым осложнениям (у 21 больного наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, у 8 - перфорация язвы, у 6 - желудочно-ободочные фистулы).

Рецидив язвы в подавляющем большинстве случаев возникал в сроки от 2-3 недель до 5-6 месяцев после операции. Только у двух пациентов язвы возникли соответственно через 10 и 12 лет после резекции желудка.

У всех больных выполнены эндоскопическое и рентгенологическое исследования желудочно-кишечного тракта. Желудочная кислотопродукция вначале изучалась по методике Кау [12], а с 1980 года с применением пентагастрина.

Изучение желудочной секреции сочетали с радиоиммунологическим определением базального уровня гастринина и изменений его содержания под влиянием секретина и кальция. Результаты расценивали как положительные при увеличении содержания гастринина на 100 пг/мл и более по сравнению с базальным уровнем.

Для дооперационной локализации гастрином применяли УЗИ, компьютерную томографию, ангиографию.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия *t* Стьюдента.

### **Результаты**

Обследование больных начинали с эндоскопического и рентгенологического исследований. При этом выявляли неспецифические признаки синдрома Золлингера-Эллисона: большие или множественные язвы с признаками пенетрации в соседние органы (у 14 пациентов язвенный процесс напоминал опухолевое поражение культи желудка), большое количество секреторной жидкости в желудке натощак при отсутствии стеноза, грубые утолщенные складки слизистой желудка с множественными геморрагиями и эрозиями.

Определенное значение в диагностике синдрома Золлингера-Эллисона имеет исследование характера желудочной секреции. После оперативных вмешательств на желудке (ваготомия, резекция желудка) наблюдается некоторое снижение уровня желудочной секреции, однако, в большинстве случаев он значительно превышал нормальные показатели. У пациентов, не имевших операций на желудке, базальный уровень кислотопродукции (БДО) колебался от 16.8 до 71.0 ммоль/час ( $M \pm m = 41.6 \pm 9.5$  ммоль/час), а после операции на желудке эти показатели составили 8.8-27.7 ммоль/час ( $M \pm m = 17.6 \pm 2.0$  ммоль/час;  $p < 0.05$ ). Уровень максимальной кислотопродукции (МАО) у пациентов без вмешательств на желудке колебался от 57.7 до 83.0 ммоль/час ( $M \pm m =$

65.7 ± 31.4 ммоль/час). У пациентов, перенесших операции на желудке, уровень МАО составил от 10.8 до 50.3 ммоль/час ( $M \pm m = 25.9 \pm 3.1$  ммоль/час;  $p < 0.05$ ).

Уровень базального гастринина был в пределах от 150 до 3200 пг/мл ( $M \pm m = 510 \pm 120$  пг/мл). В связи со значительными колебаниями уровня базального гастринина, особенно при относительно низком его содержании (не более 300 пг/мл), проводили пробы с кальцием и секретинном. После введения секретина уровень гастринина крови повышался на 115-1800 пг/мл ( $M \pm m = 980 \pm 190$  пг/мл), разница между базальным и послесекретинным гастринином крови статистически достоверна ( $p < 0.05$ ). Введение кальция приводило к увеличению гастринина крови на 80-315 пг/мл по сравнению с базальным его уровнем ( $M \pm m = 140 \pm 55$  пг/мл), что также было статистически достоверно ( $p < 0.05$ ). Ложноотрицательные результаты кальциевой и секретинной проб наблюдались у троих больных.

Эффективность УЗИ зависела от размеров гастриномы и выраженности спаечного процесса в брюшной полости после предшествующих операций. Данная методика позволила выявить гастриномы у 4 из 18 больных, у которых размеры опухоли превышали 2 см. При визуализации гастриномы проводили чрескожную пункционную биопсию последней. С помощью целиако- и мезентерикографии опухоли обнаружены у 7 больных, а у двух - заподозрены. В последующем локализация гастриномы была подтверждена данными интраоперационной ревизии. У 7 пациентов гастриномы были обнаружены при компьютерной томографии.

У 7 пациентов синдром Золлингера-Эллисона был диагностирован до операции на желудке на основании значительной желудочной гиперсекреции, положительной кальциевой и секретинной проб, гипергастринемии. Результаты комплексного дооперационного обследования позволили поставить диагноз синдрома Золлингера-Эллисона у 54 и 59 больных.

## **Лечение**

Оперативные вмешательства были проведены 55 из 49 больных с синдромом Золлингера-Эллисона. Четверо пациентов от предложенных оперативных вмешательств отказались и им была рекомендована консервативная терапия.

При ревизии брюшной полости у больных с синдромом Золлингера-Эллисона обнаружены язвы значительных размеров с пенетрацией в соседние органы, иногда имеющие атипичную локализацию (залуковичную часть двенадцатиперстной кишки - 3, пищевод - 2 больных). Достоверным признаком синдрома Золлингера-Эллисона было обнаружение опухоли и интраоперационная гистологическая верификация диагноза. Гастринины различной локализации выявлены у 36 больных. Единичные гастриномы определены у 12 пациентов, причем у 5 из них наблюдалась внепанкреатическая локализация: желудок (2), двенадцатиперстная кишка (1), малый сальник (1), лимфатический узел брыжейки тонкой кишки (1). Множественные опухоли обнаружены у 10 больных. Множественный эндокринный аденоматоз 1 типа (МЭД - 1) распознан в 8 наблюдениях. У этих пациентов, кроме гастрином, находившихся в различных отделах поджелудочной железы, были выявлены аденомы в надпочечниках, паращитовидных и щитовидных железах, гипофизе, вилочковой железе.

Злокачественные гастриномы обнаружены у 8 больных. У 3 из них метастазы располагались в печени, у 1-в брыжейке тонкой кишки, у 2-в правом легком. У двоих выявлены морфологические признаки малигнизации гастрином (инвазивный рост опухоли в капсулу, сосуды и окружающие ткани в сочетании с морфологическими признаками клеточного полиморфизма и атипии). У 21 больных гастриномы располагались в так называемом "треугольнике гастрином" [19]. Гистологическое строение интрапанкреатических гастрином соответствовало солидной или трабекулярной структуре, в некоторых случаях наблюдались смешанные формы. В одном наблюдении был выявлен микроаденоматоз поджелудочной железы.

В первый период (1972-1989) в подавляющем большинстве случаев основным видом оперативного вмешательства была гастрэктомия.

При множественных гастриномах проводили удаление желудка и максимально полное иссечение гастрином. Гастрэктомии проводили также при злокачественных гастриномах, так как после

неадекватных оперативных вмешательств больные погибают раньше от осложнений симптоматической язвы, чем от прогрессирования опухоли или ее метастазов. Гастрэктомия выполнена 21 пациенту, у которых гастринемы не были выявлены во время операции. Синдром Золлингера-Эллисона у них был диагностирован на основании клиники, характерных нарушений желудочной секреции, высокого уровня гастрин крови и положительных секретинной и кальциевой проб.

Внедрение методики интраоперационного УЗИ [16] позволило изменить лечебную тактику и ознаменовало второй период нашей работы. Так, при одиночных доброкачественных гастринемах и их благоприятной топографо-анатомической локализации мы стали применять операции обеспечивающие ремиссию заболевания. Контроль полноты удаления гастринемы осуществляли с помощью интраоперационного УЗИ. Подобные вмешательства выполнены 9 пациентам.

Характер оперативных вмешательств у больных с синдромом Золлингера-Эллисона представлен в таблице № 1.

У 4 пациентов синдром Золлингера-Эллисона не удалось распознать при их первом обращении в клинику. Правильный диагноз был установлен во время повторного обследования по поводу рецидива язвы. Особый интерес, на наш взгляд представляют следующие наблюдения: во время операции по поводу пептической язвы соустья двоих больных был выявлен удаленный антральный отдел желудка, который признан основной причиной рецидива язвы. Спустя 6-9 месяцев после ваготомии и удаления оставленного антрального отдела у них возник рецидив язвы. При повторном обследовании был диагностирован синдром Золлингера-Эллисона и выполнена гастрэктомия.

У 22 больных в ближайшем послеоперационном периоде наблюдались различные осложнения характер которых представлен в таблице № 2.

Отдаленные результаты хирургического лечения в сроки от 2 до 15 лет изучены у 34 пациентов. Отличные и хорошие результаты получены у 6 в 9 пациентов, которым было выполнено удаление гастрином без удаления желудка. У этих больных нормализовались уровни желудочной секреции, показатели гастрин крови. У троих больных этой группы спустя 2-9 лет после операции повторно возникли симптоматические язвы, что явилось следствием рецидива гастрином. Двоим из них была выполнена гастрэктомия. Особого внимания заслуживает следующее наблюдение:

Больная 17 лет поступила с клинической картиной синдрома Золлингера-Эллисона. При обследовании была выявлена язва нисходящей части двенадцатиперстной кишки размерами 2.5 см БАО = 70 ммоль/час, уровень базального гастрин составил 380 пг/мл, а после введения секретина-1300 пг/мл. Во время операции удалено две гастринемы в области перешейка и хвостовой части поджелудочной железы размерами 1 x 1 см и 1.5 x 2.0 см солидно-трабекулярной структуры. После операции нормализовался уровень гастрин крови. Спустя 9 лет у больной снова возникла клиника синдрома Золлингера-Эллисона, уровень базального гастрин составил 540 пг/мл. При повторной операции удалена гастринема трабекулярного строения, размерами 2 x 2 см, локализуемая в области связки Трейтца. В течении 5 лет больная чувствовала себя вполне удовлетворительно. Затем вновь наступал рецидив

**Таблица 1. Виды оперативных вмешательств у больных с синдромом Золлингера-Эллисона**

Вид оперативного вмешательства	Число операций	Количество умерших
Гастрэктомия	25	3
Гастрэктомия с удалением гастриномы	20	6
Полное удаление гастрином	9	—
Прочие операции	1	1
Итого:	55	10(18%)

**Таблица 2. Послеоперационные осложнения**

Характер осложнений	Число осложнений
Пневмония	12
Недостаточность пищевого кишечного анастомоза	4
Кишечная непроходимость	2
Поддиафрагмальный абсцесс	1
Несостоятельность желудочно-кишечного соустья	1
Наружный свищ поджелудочной железы	1
Наружный свищ двенадцатиперстной кишки	1
Итого:	22

болезни. Консервативное лечение блокаторам  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и омепразолом было неэффективным, и больная оперирована Третий раз - произведено удаление гастриномы размерами 0.5 см, располагавшейся в лимфатическом узле брыжейки тонкой кишки. При гистологическом исследовании установлено, что наряду лимфоидной тканью узла определяется ткань эндокринной опухоли солидного строения без четкой капсулы (гастринома).

В группе больных, перенесших гастрэктомию, хорошие и удовлетворительные результат в отдаленном периоде получены у 18 из 25 пациентов. У 3 из них отмечено снижение уровня гастрин крови, что косвенно свидетельствовало снижении функциональной активности гастриномы. Полный регресс гастриномы в одном наблюдении был подтвержден нормализацией уровня гастрин крови и сравнительными данными ангиографического исследования. Минимальная продолжительность жизни пациентов после гастрэктомии по поводу злокачественной гастриномы составила 9 лет.

### **Обсуждение**

С момента описания Золлингером и Эллисоном достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении этого заболевания. На начальном этапе изучения данного заболевания диагностик основывалась на характерной клинической картине и результатах исследования желудочной кислотопродукции. Сопоставляя показатели желудочной секреции у обследованных больных с данными литературы [13], можно сделать вывод, что это исследование имеет определенную диагностическую ценность. Желудочная гиперсекреция, характерная для синдрома Золлингера-Эллисона выявлена нами у 64% пациентов с данным заболеванием.

Возможности диагностики синдрома Золлингера-Эллисона значительно расширились после внедрения методики радиоиммунологического определения гастрин крови с применением кальциевого и секретинового тестов [2, 4]. Результаты этих тестов показали их высокую диагностическую информативность, особенно в тех случаях, когда уровень базального гастрин  $m$  превышал 300 пг/мл. Ложноотрицательные результаты проб наблюдались в 5% случаев. Дальнейшим шагом в этом направлении была разработка методик интраоперационной диагностики гастрином. Поэтому было предложено определять уровень гастрин в различных ветвях портальной вены [5]. Определяется также уровень гастрин в печеночной вене после последовательного селективного введения секретина в основные ветви чревного ствола и верхнюю брыжеечную артерию [10].

Значительный прогресс обеспечило внедрение методики интраоперационной ультрасонографии [7].

До сих пор не выработана единая тактика хирургического лечения синдрома Золлингера-Эллисона. Мы считаем, что в случаях, когда можно полностью удалить гастриному, показаны операции, обеспечивающие ремиссию заболевания. В отдаленном периоде такие больные нуждаются в динамическом наблюдении для своевременного выявления возможного рецидива гастрином. О необходимости этого говорят наши наблюдения, когда рецидив гастриномы возник у троих больных через 2-9 лет после операции. Особого внимания заслуживает случай позднего повторного образования гастрином через 9 и 14 лет после радикального их удаления. При этом вновь возникшие гастриномы локализовались в других местах с и имели другую гистологическую структуру, чем у первые опухоли. Возникновение гастриномы в лимфатическом узле подтверждает точку зрения ряда авторов о возможности подобной локализации этих опухолей [8, 14]. Мы считаем, что во всех этих трех случаях образовались новые гастриномы. Можно предположить, что у двоих больных, у которых симптоматические язвы рецидивировали через 2 и 3 года после удаления гастрином, возникли гормонально активные метастазы, которые не были выявлены во время повторной операции. Подтверждением этого служит тот факт, что у одной из этих больных через 3 года после гастрэктомии был выявлен метастаз гастриномы в правом легком. Гастрэктомия как способ лечения больных с синдромом Золлингера-Эллисона в настоящее время не потерял актуальности. Мы считаем, что а подобная операция оправдана при множественных, а также злокачественных гастриномах или их гормонально-активных метастазах. Гастрэктомия была выполнена 21 пациенту, у которых при интраоперационной ревизии гастриномы не удалось

выявить. Эти больные были оперированы до появления публикаций, в которых указывалось на возможность локализации микрогастрином в стенке двенадцатиперстной кишки [23]. По данным этих же авторов дуоденальные гастриномы выявляются в 30-40% пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона, и для их обнаружения следует прибегать к дуоденотомии [23].

Сходную с синдромом Золлингера-Эллисона клиническую картину имеет пептическая язва со- устья при неудаленной антральной слизистой у двенадцатиперстной кишки после резекции желудка "на выключение" [6]. Для больных пептическими язвами на почве оставленной антральной слизистой характерны более низкие, чем при синдроме Золлингера-Эллисона уровни желудочной секреции (БАО = 6.3-7.5 ммоль/час, МАО = 14.0-20.0 ммоль/час) и уровни гастрин крови (30-130 пг/мл). Неудаленный антральный отдел желудка в части случаев при значительных его размерах удавалось идентифицировать до операции с помощью сканирования органов брюшной полости с <sup>99</sup>Tc-пертехнетатом или при выполнении ретроградной релаксационной дуоденографии.

Таким образом, наш опыт показывает, что полное удаление гастрином не исключает их рецидив в отдаленном периоде. По этой причине мы не являемся сторонниками панкреато-дуоденальной резекции при локализации гастрином в так называемом треугольнике гастрином [18]. При подобной локализации гастрином следует по возможности максимально удалить гастринпродуцирующую опухоль и выполнить гастрэктомию. Оправданием такой тактики являются наши наблюдения, подтверждающие точку зрения [9] о возможном регрессе гастрином после гастрэктомии.

Наши взгляды на тактику хирургического лечения больных синдромом Золлингера-Эллисона отражают наши сегодняшние диагностические возможности и по мере их совершенствования следует вносить изменения в хирургическую тактику.

#### **Список литературы**

1. *Andersen D.K.* What's new in general surgery? *Ann Surg.* 1989; 210:685-703.
2. *Basso N., Passaro B Jr.* Calcium stimulated gastric secretion in the Zollinger-Ellison syndrome. *Arch. Surg.* 1970; 101:399-402.
3. *Bonfils S., Jensen R.T., Malagelada J.L., Stadil F.* Zollinger-Ellison syndrome management a protocol for strategy. *Gastroenterol.* 1989; 2: 9-18.
4. *Brooks A.M., Grossman M.L.* Effect of secretin and cholecystokinin on pentagastrin stimulates gastric secretion in man. *Gastroenterol.* 1970; 59: 114-119.
5. *Burcharth F., Stage J.C., Stadil F. et al.* Localization of Gastrinomas by Transhepatic Portal Catheterization and Gastrin Assay. *Gastroenterol.* 1979; 77: 444-450.
6. *Corton A., Fleming R., et al.* Isolated Retained Antrum. Diagnosis by Gastrin Challenge Tests and radioscintillation scanning. *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26: 748-751.
7. *Cromack D.T., Norton J.A., Sigel B. et al.* The use of high-resolution intraoperative ultrasound to localize gastrinomas: an initial report of a prospective study *World. J. Surg.* 1987; 11:648-653.
8. *Delcore R., Cheund L.Y., Friesen S.R.* Outcome of lymph node involvement in patients with the Zollinger Ellison syndrome. *Ann. Surg.* 1988; 208: 291-298.
9. *Friesen S.R., Bolinger R.E., Pearse A.G.E., Mc Guingan J.E.* Serum gastrin levels in malignant Zollinger-Ellison syndrome after total gastrectomy and hypophysectomy. *Ann. Surg.* 1970; 173: 504-521.
10. *Imamura M., Minematsu S., Suzuki T. et al.* Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 1987; 205:230-239.
11. *Jensen R.T., Doppmann J.L., Gardner J.D.,* Gastrinoma in the Pancreas. *Biology, Pharmacology and Disease* V.L.W.G. E.P. Di Mango. J.D. Gardner, E. Lebonkil H. Reber, G.A. Scheete editors, second edition. New York, Raven Press. 1993: 931-978.
12. *Kay A.* Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCL an augmented histamine test. *Brit. Med J.* 1953; 2:77-80.
13. *Lammler J., Ammann R., Knoblauch M. u.a.* Das Klinische Spectrum des Zollinger—Ellison-Syndrome. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1976; 106: 49: 1745-1747.

14. *MacGillivray D.C., Rushin J.M., Zeiger M.A., Shukir K.M.M.* The significance of gastrinomas found in peri pancreatic lymph nodes. *Surgery*. 1991; 109: 558-562.
15. *Men D.C., Pisegna J.R., Fishbeyn V.A., Benya R.V, Jensen R.T.* Control of Gastric Acid Hypersecretion in the Management of Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *World J. Surg.* 1993; 17:463-468.
16. *Norton J.A., Cromack D.T., Shawker T.H. et al.* Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumor a prospective comparison of palpation. *Ann. Surg.* 1988 207:160-168.
17. *Richardson C.T., Peters M.N., Feldman M. et al.* Treatment of Zollinger-Ellison syndrome with exploratory laparotomy, proximal gastric vagotomy and H<sub>2</sub>-receptor antagonists: a prospective study. *Gastroenterol* 1985;89:357-365.
18. *Sawicki M.P., Howard T.J., Dalton M. et al.* The dichotomous distribution of gastrinomas. *Arch. Surg* 1990; 125:1584-1587.
19. *Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro E. Jr.* The gastrinoma triangle: operative implications. *Ann. J. Surg.* 1984 147:25-31.
20. *Stamm B., Hacki W.H., Kloppel G., Heitz P.U.* Gastrin production tumors and the Zollinger-Ellison syndrome in "Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas". Edited by Y. Daya Boca Raton. Florida; CRC Press. 1991.
21. *Stadil F., Uardrun L., Gustafsen I., Efsen F.* Surgical Treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *World. J Surg.* 1993; 17:463-468.
22. *Thompson N.M., Vinik A.I., Echauser F.E.* Microgastrinomas of the duodenum a case of failed operations for the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann. Surg.* 1989; 209 396-401.
23. *Thompson N.W., Pasiaka J., Tokuuchi A.D* Duodenal Gastrinomas, Duodenotomy, and Duodenal Exploration in the Surgical Management of Zollinger-Ellison Syndrome. *World J. Surg.* 1993; 17: 455-462.