Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2019, №12, с. 111-120
https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121111

Pirogov Journal of Surgery
2019, №12, pp. 111-120
https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121111

Нейроэндокринные опухоли желудка

© А.В. АЛЕКБЕРЗАДЕ[1], Н.Н. КРЫЛОВ[1], Е.М. ЛИПНИЦКИЙ[1], Р.О. ШАХБАЗОВ[2], Ф. АЗАРИ[3]

[1]ФГАОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Отделение хирургии медицинского университета SUNY Upstate, Сиракузы, Нью-Йорк, США;
[3]Отделение хирургии больницы Университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США

РЕЗЮМЕ

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта относятся к редко встречающимся новообразованиям. В настоящее время отмечается выраженный рост частоты встречаемости нейроэндокринных опухолей желудка (НЭОЖ). НЭОЖ на основе опухолевой этиологии подразделяются на три типа, и каждый имеет важные отличия с точки зрения клинической картины, прогноза и тактики лечения. НЭОЖ типа I самые распространенные (70—80% всех НЭОЖ), ассоциируются с хроническим атрофическим гастритом, включая аутоиммунный гастрит и хеликобактер-ассоциированный атрофический гастрит. НЭОЖ II типа (5—6%) ассоциируются с множественными эндокринными неоплазиями I типа и синдромом Золлингера—Эллисона. Как при I, так и при II типе наблюдаются гипергастринемия, небольшие размеры опухолей, которые являются множественными и в большинстве случаев доброкачественными. НЭОЖ III типа (10—15%), напротив, не связаны с гипергастринемией, представлены единичными образованиями больших размеров, как правило, злокачественными. Поэтому при III типе обычно выполняют хирургическую резекцию и химиотерапию. Эндоскопическое удаление с последующим наблюдением, допустимое практически при большинстве НЭОЖ I и II типа, показано только при небольших и высокодифференцированных образованиях III типа.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли желудка, патогенез, классификация, диагностика, лечение, прогноз.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алекберзаде А.В. — https://orcid.org/0000-0002-2895-8478
Крылов Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0078-9171
Липницкий Е.М. — https://orcid.org/0000-0002-2650-4181
Шахбазов Р.О. — https://orcid.org/0000-0003-1450-6398
Азари Ф. — https://orcid.org/0000-0002-5907-8158
Автор, ответственный за переписку: Крылов Н.Н. — e-mail: nnkrylov01@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Алекберзаде А.В., Крылов Н.Н., Липницкий Е.М., Шахбазов Р.О., Азари Ф. Нейроэндокринные опухоли желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;12:111-120. https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121111

Gastric neuroendocrine tumors

© A.V. ALEKBERZADE[1], N.N. KRYLOV[1], E.M. LIPNITSKIY[1], R.O. SHAKHBAZOV[2], F. AZARI[3]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Department of Surgery, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA;
[3] Department of Surgery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia PA, USA

ABSTRACT

Gastrointestinal neuroendocrine tumors are rare neoplasms. Currently, incidence of gastric neuroendocrine tumors (gNETs) is being significantly increased. There are 3 groups of gNETs: types I, II and III. Each type has important features regarding clinical picture, prognosis and treatment strategy. Type I is the most common (70—80%) and associated with chronic atrophic gastritis including autoimmune gastritis and Helicobacter associated atrophic gastritis. Type II (5—6%) is associated with multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger—Ellison syndrome (MEN I — ZES). Both types are characterized by hypergastrinemia and small tumor dimension. These neoplasms are multiple and mostly benign. On the contrary, NETs type III (10—15%) is not associated with hypergastrinemia and represented by single large neoplasms. Tumors are malignant as a rule. Therefore, surgical resection and chemotherapy are preferred for these tumors. Endoscopic surgery followed by observation is acceptable for almost all NETS type I and II. At the same time, this approach is advisable only for small and highly differentiated neoplasms type III.

Keywords: gastric neuroendocrine tumors, pathogenesis, classification, diagnosis, treatment, prognosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alekberzade A.V. — https://orcid.org/0000-0002-2895-8478
Krylov N.N. — https://orcid.org/0000-0003-0078-9171
Lipnitskiy E.M. — https://orcid.org/0000-0002-2650-4181

Shakhbazov R.O. — https://orcid.org/0000-0003-1450-6398
Azari F. — https://orcid.org/0000-0002-5907-8158
Corresponding author: Krylov N.N. — e-mail: nnkrylov01@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Alekberzade AV, Krylov NN, Lipnitskiy EM, Shakhbazov RO, Azari F. Gastric neuroendocrine tumors. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;12:111-120. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121111

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) развиваются в клетках периферической нейроэндокринной системы, рассеянной в различных органах, и наблюдаются довольно редко [1]. Отмечена тенденция к значительному увеличению частоты встречаемости НЭО, что может быть связано, с одной стороны, с совершенствованием и широким внедрением эндоскопической диагностики, с другой — с повышением информированности клиницистов и патоморфологов. Исходя из вышеизложенного, обзор литературы, посвященный патогенезу, диагностике и лечению НЭО желудка (НЭОЖ), весьма актуален.

Классификация

Классификация НЭО по стадиям имеет практическое значение в прогнозировании и выборе лечебной тактики. Европейским обществом нейроэндокринных новообразований (ENETS) предложена классификация (2006), основанная на величине митотического индекса и Ki-67 — маркера НЭО [2]. В дальнейшем (2010) эти протоколы были поддержаны классификацией ВОЗ [3], согласно которой НЭО группируют следующим образом: НЭО G1, НЭО G2, нейроэндокринная карцинома (НЭК), смешанная аденоНЭК, а также гиперпластические и предопухолевые образования **(табл. 1)**.

Опухоли класса G3 по критериям ENETS соответствуют НЭК в классификации нейроэндокринных образований ВОЗ (2010).

Эпидемиология

Среди всех первично выявленных НЭО 11—12% их локализуются в желудке. В последнее время прослеживается тенденция к увеличению доли НЭОЖ среди общего числа гастроинтестинальных НЭО [4—9]. Более чем 60-летние наблюдения позволяют предположить, что частота встречаемости НЭОЖ увеличилась с 0,3 до 1,8% среди всех злокачественных новообразований желудка, при этом у женщин европеоидной расы она возросла в 800 раз [8]. В некоторых наблюдениях отмечен 6—9-кратный рост встречаемости НЭОЖ за 1981—2000 гг. [10].

Эпидемиологические показатели НЭОЖ с 2000 по 2006 г. в Великобритании среди мужчин и женщин составили соответственно 0,16 и 0,15 на 100 000 человек, что по сравнению с показателями 1995 г. демонстрирует 23-кратное увеличение заболеваемости среди мужчин и 47-кратное — среди женщин [6]. Подобное увеличение частоты встречаемости НЭОЖ наблюдалось и в США: с 0,03 (1973—1977) до 0,33 (2003—2007) на 100 000 человек [11].

Данные японских исследователей также подтверждают увеличение встречаемости НЭО, локализованных в области передней кишки (желудка и двенадцатиперстной кишки) с 1,05 (2005) до 1,67 (2010) на 100 000 человек [7, 12]. Это связывают с ростом частоты развития хронического атрофического гастрита (ХАГ) на фоне систематического приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) [13], с улучшением эндоскопической диагностики, стандартизацией морфологических исследований и возросшей публикационной активностью.

Гистологическая классификация и клиническая картина

НЭОЖ можно подразделить на хорошо и плохо дифференцированные. Хорошо дифференцированные НЭОЖ развиваются из энтерохромаффиноподобных (ЭХП) клеток тела и дна желудка, которые в норме продуцируют гистамин и участвуют в регуляции желудочной секреции.

В настоящее время НЭОЖ подразделяют на три типа [14]. В **табл. 2** представлены клинические особенности типов НЭОЖ [15—26].

Самым распространенным считают I тип — около 70—80% всех НЭОЖ, встречается преимущественно у женщин (60—70%) в возрасте старше 60—65 лет [27]. Распространенность поражения в популяции составляет 0,2 случая на 100 000 населения, при этом считают, что в последние годы она достигла 1,8 случая на 100 000 населения [10, 27].

Гистологически опухоли I типа состоят из ЭХП-клеток и обычно обнаруживаются у больных ХАГ типа А, включая аутоиммунный гастрит и атрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* [23]. Известно, что ахлоргидрия, вызванная атрофией желез дна желудка при ХАГ, приводит к гипергастринемии и повышению внутрижелу-

Таблица 1. **Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей желудка и двенадцатиперстной кишки**

Table 1. **Histological classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumors**

Классификация ENETS	Митотический индекс (×10 HPF)	Индекс пролиферации Ki-67	Классификация ВОЗ (2010 г.)
Класс G1	<2	⩽2%	НЭО G1 (карциноид)
Класс G2	2—20	3—20%	НЭО G2
Класс G3	>20	>20%	НЭК G3, крупноклеточные и мелкоклеточные

Примечание. HPF — 10-кратное увеличение.

Таблица 2. **Характеристика нейроэндокринных опухолей желудка**
Table 2. **Characteristics of gastric neuroendocrine tumors**

Показатель	НЭОЖ I типа	НЭОЖ II типа	НЭОЖ III типа
Доля среди всех НЭОЖ, %	70—80	5—10	10—15
Ассоциированные заболевания	ХАГ	МЭН тип I/СЗЭ	Нет
Встречаемость	У женщин чаще, чем у мужчин	Одинаково часто у женщин и мужчин	У женщин реже, чем у мужчин
Количество опухолей	Множественные	Множественные	Единичные
Размеры опухоли, мм	<10	<10	>10
Локализация опухоли	Дно и тело желудка	Дно и тело желудка	Любая область
Гистологическое исследование	Обычно НЭО G1	НЭО G1/G2	Обычно НЭО G3
Глубина инвазии	Слизистый и подслизистый слои	Слизистый и подслизистый слои	Любая степень
Уровень сывороточного гастрина	Высокий	Высокий	Норма
Кислотность желудка	Повышенная	Пониженная	Норма
Риск метастазирования, %	2—5	10—20	>50
Прогноз	Отличный	Хороший	Плохой

Примечание. ХАГ — хронический атрофический гастрит, МЭН — множественная эндокринная неоплазия, СЗЭ — синдром Золлингера—Эллисона.

дочного pH с развитием гиперплазии G-клеток антрального отдела желудка. Гастрин взаимодействует с CCK_2-рецепторами на мембране ЭХП-клеток и приводит к их гиперплазии. Перманентная стимуляция гастрином CCK_2-рецепторов, а также протеинкиназы С и митоген-активируемой протеиновой киназы индуцирует постоянную экспрессию клеток mcl-1, синтезирующих белок, обладающий способностью подавлять апоптоз [28].

Предполагают, что прием ИПП, а также ваготомия вкупе с генетическими, диетическими, гормональными и бактериальными факторами играют роль ко-факторов в развитии гипергастринемии и НЭОЖ. Мутация *Reg*-гена, контролирующего в норме ответ ЭХП-клеток на гастрин, приводит к его бесконтрольному стимулирующему воздействию на ЭХП-клетки, их пролиферации и увеличению риска развития НЭОЖ I типа. В эксперименте показана вероятная роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии ХАГ, гипергастринемии и НЭОЖ [29—31].

При иммуногистохимическом окрашивании клетки НЭО определяются как положительные по наличию хромогранина А (CgA), синаптофизина, везикулярного моноаминного транспортера 2 и рецептора соматостатина 2А [32]. В частности, окрашивание CgA позволяет увидеть изменения в ЭХП-клетках по типу гиперплазии и дисплазии. Для гиперплазии характерно наличие более 6 рядов линейной гиперплазии на 1 мм. Дисплазия, присутствующая главным образом в микроинфильтративных образованиях, ассоциируется с повышенным риском НЭОЖ [33].

Как правило, опухоли I типа не злокачественные, часто множественные, размером менее 2 см. Локальное поражение наблюдается в 90—95%, а отдаленные метастазы — у 1—2% больных. Злокачественный потенциал напрямую зависит от размеров опухоли и глубины ее инвазии, но при этом мультицентричность напрямую не коррелирует с вероятностью появления метастазов. Выживаемость таких больных не отличается от сроков жизни в популяции людей соответствующего возраста [34—36]. При наличии метастазов 5-летняя выживаемость составляет обычно 50—60% и не превышает 75% [8]. В связи с этими особенностями развития опухоли возникает вопрос о допустимости локальных методов лечения при очевидном операционно-анестезиологическом риске.

НЭОЖ II типа встречается реже — в 5—6%, имеет промежуточный малигнизационный потенциал и может быть ассоциирована с синдромом МЭН I типа — 10—15% и синдромом Золлингера—Эллисона (СЗЭ) — около 1%. Приблизительно у 30% больных с этим типом опухоли обнаруживают метастазы. Если опухоль I типа локализуется, как правило, в теле и фундальном отделе желудка, то новообразования II типа могут встречаться и в антральном отделе [37]. Опухоли типа II, как и типа I, ассоциированы с гипергастринемией и развиваются из ЭХП-клеток.

НЭОЖ III типа — самый агрессивный тип, на долю которого приходится около 15—20%. Это спорадические опухоли, развитие которых не связано с желудочной секрецией и гиперплазией ЭХП-клеток. Отдаленные метастазы диагностируют у 50—100% больных. Эта опухоль обычно продуцирует 5-гидрокситриптофан и не связана с гипергастринемией [38, 39].

Технология микрочипов позволила выявить различия в экспрессии генов при различных вариантах опухоли. Так, из 270 исследованных генов статистически значимое различие установлено для мутаций CagA, MAGE — D2, MTAI, CCN2, что позволяет дифференцировать III и I типы. Доказано, что мутация гена супрессора опухоли p53 прямо коррелирует с НЭОЖ III типа и обусловливает стимуляцию пролиферации клеток [38, 39].

Большинство НЭОЖ I типа представляют собой небольшие, множественные опухоли, расположенные в теле или дне желудка и ограниченные слизистым или подслизистым слоем желудочной стенки. Поскольку большинство НЭОЖ I типа — это опухоли класса G1, метастатический риск является крайне низким, а прогноз — благоприятным. У пациентов с НЭОЖ I типа, ассоциированными с аутоиммунным гастритом, могут наблюдаться и другие аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит и первичный билиарный цирроз печени) или пернициозная анемия [24].

НЭОЖ I типа обычно протекают бессимптомно и случайно выявляются при скрининговом эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Опухоли I и II типа обнаруживают эндоскопически как полипы фундального отдела (часто множественные).

НЭОЖ II типа также небольшого размера, множественные и относительно доброкачественные. Однако в отличие от типа I они встречаются у мужчин и женщин одинаково часто. Приблизительно 30% НЭОЖ II типа на момент клинических проявлений имеют метастатическое распространение [19], а показатели выживаемости пациентов с такими НЭОЖ ниже, чем при типе I [40]. Течение большинства НЭОЖ II типа асимптомное, однако повышенная секреция желудочного сока, отмечаемая у больных с типом II, может привести к образованию пептической язвы, поэтому у таких пациентов могут наблюдаться клинические признаки язвенной болезни [41].

НЭОЖ III типа обычно изолированные, размером более 10 мм [25]. Тип III чаще всего относится к классу G3 с тенденцией к инфильтративному прорастанию в мышечный слой слизистой оболочки. Опухоли такого типа также демонстрируют более высокую способность к ангиоинвазивному росту. На момент диагностирования опухолей III типа, как правило, уже есть метастазы с поражением регионарных лимфатических узлов или печени. Опухоль III типа обычно функционально активна и может вырабатывать кинины, простагландины, соматостатин, инсулин, кортикотропин и нейрон-специфическую энолазу [2, 38, 42]. Опухоль III типа часто сопровождается анорексией, диспепсией (у 70%), пернициозной или железодефицитной анемией (у 60—70%), желудочно-кишечным кровотечением и потерей массы тела. Типичные проявления карциноидного синдрома, включая приливы крови, тахикардию и диарею, у больных с НЭОЖ встречаются редко (<1%) и почти всегда связаны с опухолями III типа, особенно если есть метастазы в печени [43]. Классический карциноидный синдром (синдром Бьёрка—Торнсона), обусловленный выбросом пептидов в системный кровоток, характерен именно для НЭОЖ III типа и обычно не связан ни с одним из остальных типов НЭОЖ.

Диагностика

В диагностике НЭОЖ основное место занимает эндоскопия, в том числе в комбинации с ультрасонографией (эндосонография). Из дополнительных методов инструментального исследования применяют компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с фтордеоксиглюкозой, сцинтиграфию с меченным радиоизотопом к рецепторам соматостатина (октреоскан) и др.

Необходимо учитывать эндоскопические особенности НЭОЖ. Опухоли I типа представляют собой либо небольшие (<10 мм) полиповидные выросты, либо, что наблюдают чаще, сглаженные полусферические подслизистые образования желтого или красного цвета [24]. Каждая опухоль визуализируется в виде полусферического красноватого полипа с участком истончения в центре, который виден при эндоскопии с источником белого света. Наличие очага истончения в центре указывает на субэпителиальный рост опухоли. Эндоскопия с высоким разрешением (ME) и технологией узкой спектральной визуализации (NBI) позволяет визуализировать кратероподобные структуры на поверхности опухоли. Поскольку НЭОЖ обычно покрыты нормальной слизистой, подобная детализация может не определяться при стандартной эндоскопии. Есть данные о том, что кратероподобные структуры могут отсутствовать в области центрального углубления, где вместо этого визуализируются черно-коричневые субэпителиальные сосуды с извитыми капиллярами [24, 44]. НЭОЖ III типа обычно являются изолированными новообразованиями, больших размеров и с признаками изъязвления, указывающими на более глубокую инвазию.

Эндосонография необходима для уточнения глубины инвазии опухоли диаметром 1 см и более и прицельной тонкоигольной биопсии с целью морфологической диагностики при подслизистой локализации. Она позволяет оценить степень прорастания опухоли и ее локализацию в толще слоев стенки желудка [45]. НЭОЖ обычно располагаются во втором (глубокий слизистый) или третьем (подслизистый) эхографических слоях и идентифицируются как гипоэхогенные интрамуральные структуры.

КТ или МРТ предоставляют дополнительную информацию относительно локального распространения и отдаленного метастазирования, а также помогают определить стадию опухоли. Важно отметить, что КТ выявляет полиповидные опухоли слизистой оболочки, но не визуализирует подслизистое новообразование. Селективная ангиография ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии обнаруживает вновь образованные опухолевые сосуды, но ее лучше использовать для диагностики инвазии опухоли, а не для поиска первичной локализации поражения. Забор крови в разных отделах сосудистого русла в ходе ангиографии с последующим исследованием содержания гастрина может потребоваться для определения первичной локализации опухоли (желудок, поджелудочная железа или двенадцатиперстная кишка) при отсутствии результата других методов лучевой диагностики. Диагностическая значимость ПЭТ с фтордеоксиглюкозой у больных НЭОЖ остается неясной [46]. Экспрессия соматостатиновых рецепторов (в 90% наблюдений) в клетках НЭО позволяет с успехом проводить их сцинтиграфическую диагностику по сравнению с рутинной ПЭТ, которая имеет низкую чувствительность. Октреоскан рекомендуется для выявления метастазов в печени, костях и лимфатических узлах [47]. В то же время в ходе последних исследований по диагностике НОЭЖ с помощью ПЭТ с DOTA-конъюгированным аналогом соматостатина, меченным изотопом 68Ga (68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC и 68Ga-DOTATATE), получены многообещающие результаты с более высокой частотой выявления опухолей при более низких финансовых затратах по сравнению с октреосканом, особенно при выявлении небольших НЭО [48, 49]. Однако эти публикации единичные, и требуется дальнейшее исследование.

В диагностике НЭОЖ немаловажное значение имеют лабораторные исследования. Для оценки эффективности лечения и диагностики вероятного рецидива рекомендуют определять уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) и CgA. При бессимптомном течении НЭОЖ после радикального лечения обязательное ежегодное исследование уровня CgA является частью мониторинга состояния здоровья больного. При выявлении функционально активной опухоли исследуют уровни и 5-ОИУК, и CgA. Однако лечение больного блокатором соматостатиновых рецепторов закономерно снижает уровень CgA и отражает, скорее, снижение продукции гормонов, чем уменьшение массива опухоли, что объясняет появление возможного ложноположительного результата [50].

Карциноидную опухоль, как тип НЭО, характеризует способность синтезировать 5-гидрокситриптамин из поступающего с пищей триптофана. Обычно 99% триптофана конвертируется в никотиновую кислоту, минимальный остаток — в 5-гидрокситриптамин. Однако у больного с карциноидной опухолью его продуцируется значительно больше, что приводит к увеличению продукции и конеч-

ного продукта метаболизма 5-ОИУК. Измерение содержания этого вещества в суточной пробе мочи — высокоспецифичный (100%), но малочувствительный (75%) тест для диагностики дифференцированной функционирующей НЭО [51]. Поэтому его используют прежде всего для выявления серотонин-продуцирующей НЭО и для мониторирования эффективности лечения больных с карциноидным синдромом.

У больных нефункционирующей опухолью уровень 5-ОИУК не повышается. При НЭОЖ уровень 5-ОИУК в моче чаще остается нормальным, по сравнению с ее содержанием у больных с опухолью в поджелудочной железе. Нормальный уровень 5-ОИУК прогностически более благоприятен, чем повышенный [52]. Ложноположительному результату способствует (из-за повышения уровня 5-ОИУК) прием некоторых фруктов (бананы, авокадо) и медикаментов (леводопа, аспирин, фенотиазины).

Концентрация CgA в крови возрастает у 80% больных НЭО и коррелирует с пулом клеток опухоли. В отличие от 5-ОИУК этот белок обнаруживают и при нефункционирующей опухоли. Диагностика НЭО с помощью CgA имеет специфичность 98—99% и чувствительность 60—65%. Ложноотрицательные результаты зарегистрированы при почечной недостаточности, ХАГ типа А, на фоне лечения ИПП. Не следует применять этот тест и при поиске НЭО у больных с СЗЭ [53, 54].

Измерение содержания базального гастрина в крови позволяет дифференцировать I и II типы НЭОЖ от III типа. Биопсия слизистой оболочки желудка при ее атрофии необходима для диагностики аутоиммунного гастрита. Гипергастринемия при отсутствии ХАГ позволяет заподозрить синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН-I) в сочетании с СЗЭ. Для него характерны низкий внутрижелудочный pH (менее 2) и гипергастринемия (более 1000 пг/мл). Тест с секретином проводят для исключения гастриномы: внутривенное введение секретина провоцирует пародоксальный выброс гастрина при гастриноме, но в норме снижает его концентрацию в крови. Содержание гистамина в моче повышено у 30% больных с НЭОЖ I типа и у 80% больных с НЭОЖ III типа.

Лечение

Лечение НЭОЖ проводят в зависимости от типа опухоли, ее размеров и наличия факторов риска, таких как инвазия в мышечную пластинку, степень пролиферации клеток опухоли и наличие метастазирования. При I типе возможно миниинвазивное лечение. Критериями его исключения являются размеры опухоли более 2 см, выраженная множественность и экспрессия маркера пролиферации Ki-67 более 2%. При возможности выполняют антрумэктомию с анастомозом по Roux (открытым или лапароскопическим доступом). При небольшой (менее 1 см) доброкачественной опухоли I или II типа или отсутствии глубокой инвазии допустимы эндоскопическая абляция, полипэктомия или резекция слизистой оболочки с обязательным регулярным контролем в отдаленные сроки каждые 6 мес [55].

При опухоли диаметром более 1 см возможен рецидив после экономного лечения (в среднем за 8 мес у 60—65% больных, а повторный рецидив — у 65—70% больных). Рецидив опухоли I типа после миниинвазивного лечения патогенетически обоснован, поскольку сохраняют свое значение и гиперплазия G-клеток антрального отдела желудка, и гипергастринемия. Его возникновение допускают и ожидают, обследуя больного каждые 6 мес, но не страшатся из-за доброкачественного потенциала опухоли и борются с ним повторной эндоскопической манипуляцией.

В то же время при наличии 5 опухолей и более, диаметре хотя бы одной из них более 2 см и индексе пролиферации более 2% или при повторном рецидиве после эндоскопического лечения выполняют антрумэктомию с целью устранения источника продукции гастрина. Резидуальные опухоли после такой операции чаще всего регрессируют. Для того чтобы убедиться в чувствительности клеток опухоли к гастрину и исключить другие факторы стимуляции ее роста, перед операцией используют тест с октреотидом. В случае рецидива опухоли после экономной резекции желудка следует выполнить экстирпацию его культи [34, 56].

При НЭОЖ I типа размером менее 20 мм, без признаков инвазивного роста в мышечную пластинку и при отсутствии метастазов независимо от количества образований в протоколах Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (NCCN) рекомендованы простое наблюдение или эндоскопическая резекция (ЭР) [57]. Хирургическая резекция или ЭР возможны при образованиях размером более 20 мм, единичных или множественных. В то же время, согласно протоколам ENETS, рекомендовано выполнять ЭР при НЭОЖ I типа, а возможность хирургической резекции рассматривать только тогда, когда опухоль вышла за пределы подслизистого слоя, если поражен лимфатический узел или есть отдаленный метастаз. Хирургическая резекция также рекомендована при низкодифференцированных новообразованиях [47].

Ранее ЭР слизистой оболочки была рекомендована при НЭОЖ I типа с ограниченной локализацией. Однако в связи с тем, что опухоль I типа часто прорастает в подслизистый слой, радикальное удаление при помощи петли или в ходе стандартной ЭР слизистой оболочки представляется затруднительным. Эндоскопическая подслизистая диссекция эффективна при удалении подслизистых опухолей, включая опухоли I типа. В исследованиях приведены превосходные результаты радикального удаления НЭОЖ при помощи эндоскопической подслизистой диссекциии по сравнению с ЭР слизистой оболочки [58, 59].

Сообщается об отсутствии летальных исходов среди пациентов с НЭОЖ I типа, находившихся под эндоскопическим контролем без лечения [22, 60, 61]. Поэтому эндоскопический контроль — разумное решение для определенных больных с НЭОЖ I типа, например для пожилых пациентов с опухолями малых размеров или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В [52] приводятся данные о 4 пациентах с НЭОЖ I типа небольшого размера (<1 см), которые осложнились капиллярной инвазией в лимфатические (2 случая) и венозные (2 случая) капилляры. Таким образом, решение об эндоскопическом наблюдении без лечения необходимо принимать после тщательного анализа.

Резекция антрального отдела желудка является одним из вариантов хирургического лечения рецидивирующей НЭОЖ I типа. Антрумэктомия снижает проявления гипергастринемии G-клеток, приводящей к гипертрофии ЭХП-клеток. Однако вмешательство может оказаться неэффективным с точки зрения профилактики рецидива или метастазирования [35]. Кроме того, оно является более инвазивным и связано с повышенными рисками осложнений [62]. Вместе с тем пациенты после антрумэктомии имеют более низкую степень риска рецидива и нуждаются в мень-

шем количестве контрольных ЭГДС по сравнению с больными после ЭР [63].

Лапароскопическая антрумэктомия — малоинвазивная альтернатива хирургического лечения при НЭОЖ I типа [63, 64]. Поэтому в случаях рецидива или персистирования НЭОЖ после ЭР или локальной резекции необходимо выполнять антрумэктомию или субтотальную резекцию желудка с лимфодиссекцией.

Аналоги соматостатина, которые ингибируют желудочную секрецию G-клеток и уменьшают гиперплазию ЭХП-клеток, эффективно сокращают количество и размеры НЭОЖ I и II типов [65—68]. Однако регулярный прием аналогов соматостатина не рекомендован из-за краткосрочного эффекта, рецидива после отмены терапии [69] и высоких затрат на лечение. По этим причинам терапию аналогами соматостатина следует проводить только у пациентов с рецидивирующими или множественными мультифокальными НЭОЖ I типа [70]. По последним данным, прием с перерывами аналогов соматостатина у пациентов с НЭОЖ I типа, которым не производили ЭР, может быть безопасным и эффективным методом лечения [71].

Нетазепид (YF476) — мощный антагонист гастрин/холецистокинин B-рецепторов, подавляет выработку желудочного сока и снижает сывороточные уровни CgA независимо от размеров и числа НЭОЖ I типа [72, 73]. Это позволяет считать нетазепид потенциально применимым препаратом для лечения подобных опухолей. Однако уровни мРНК CgA восстанавливаются до исходных значений после прекращения его приема [73]. Таким образом, долгосрочное применение нетазепида в контексте НЭОЖ I типа нуждается в дальнейшей оценке.

При гастриноме желудка (опухоль II типа) рекомендуют прибегать к трансиллюминации двенадцатиперстной кишки и дуоденотомии, поскольку именно там может находиться вторая опухоль диаметром менее 1 см [55]. Такую опухоль удаляют по принципу энуклеации или локальной резекции. Эндоскопическое удаление дуоденальной гастриномы размером более 1 см считают неприемлемым, поскольку она в 50% случаев сочетается с локорегионарными метастазами в лимфатические узлы, для нее характерна мультифокальность поражения, в том числе с аденоматозом поджелудочной железы при синдроме МЭН-I [56]. Поэтому при гастриноме двенадцатиперстной кишки размером более 1 см самым надежным способом лечения является панкреатодуоденальная резекция [74, 75].

Согласно рекомендациям NCCN, лечение НЭОЖ типов II и III практически одинаково [57]. Между тем в протоколах ENETS четко обозначено, что из-за более высоких рисков метастазирования по сравнению с I типом при НЭОЖ II типа показана хирургическая резекция [47]. Кроме того, несмотря на то что частота встречаемости различных гистологических вариантов гиперплазии ЭХП-клеток (диффузная, линейная, микроузловая) в околоопухолевой слизистой оболочке желудка у пациентов с МЭН-I-ассоциированной и спорадической гастриномой приблизительно равна, дисплазия ЭХП-клеток и нейроэндокринные опухоли из ЭХП-клеток диагностированы только у больных с МЭН-I [76]. Резекцию сопутствующей гастриномы следует выполнять в максимально возможном радикальном объеме. Для пациентов с клиническими проявлениями НЭОЖ II типа терапия аналогами соматостатина часто является вполне достаточной [57].

При НЭОЖ III типа, особенно при распространении опухоли на подслизистый слой, показана радикальная субтотальная резекция желудка (или гастрэктомия) с лимфодиссекцией (как при аденокарциноме) [77].

Согласно протоколам ENETS, НЭОЖ III типа следует вести так же, как аденокарциному желудка. Поэтому рекомендованы хирургическая резекция (субтотальная или гастрэктомия) с лимфодиссекцией и химиотерапия [47]. То же предписывают и протоколы NCCN: радикальная субтотальная резекция желудка с иссечением перигастральных лимфатических узлов при локализованном III типе НЭОЖ [57]. При этом NCCN указывает, что эндоскопическая или клиновидная резекция может рассматриваться в качестве варианта лечения при НЭОЖ III типа менее 2 см. В [25] предлагается небольшие высокодифференцированные (G1) опухоли III типа лечить консервативно при помощи ЭР. В [78] также утверждается, что если опухоль меньше 2 см и ограничена подслизистым слоем без прорастания лимфатических сосудов, эндоскопическое лечение нужно рассматривать в качестве терапии первого выбора.

Мы наблюдали 3 пациентов с НЭОЖ III типа без клинических проявлений карциноидного синдрома. Двум из них с дистальной локализацией опухоли выполнили дистальную субтотальную резекцию (R0) желудка с D2-лимфодиссекцией, 1 больному с локализацией опухоли в теле желудка и стадией заболевания T3N1M0 произвели гастрэктомию (R0) с D2-лимфодиссекцией. Больных после субтотальной резекции наблюдали в течение 5 лет. Больной после гастрэктомии скончался через 2 года после операции от прогрессирования основного заболевания.

Альтернативы хирургического лечения

Альтернативой хирургическим вмешательствам при неметастазирующей опухоли I или II типа может быть лечение аналогами соматостатина (октреотид или препарат пролонгированного действия «Ланкреотид» (соматулин). Продемонстрирована их эффективность при лечении множественных (более 5) высокодифференцированных образований диаметром менее 1 см в теле и фундальном отделе желудка. Однако гормонотерапия не гарантирует успех и не всегда приводит к снижению уровня гастрина, поэтому ее применяют у больных с высоким риском хирургического вмешательства. При НЭОЖ III типа методом выбора является только хирургическое лечение [65, 67, 69, 79].

Для симптоматического лечения IV стадии НЭОЖ с успехом применяют синтетические аналоги соматостатина: они купируют ощущение «приливов» у 70%, диарею у 60% больных с карциноидным синдромом. При метастазах НЭО в печень возможны циторедуктивные операции. Так, обширная резекция печени увеличивает 5-летнюю выживаемость до 76—81% против 20—30% при отказе от операции.

К хирургическому лечению не прибегают при билобарной локализации метастазов, печеночной недостаточности и метастазах в другие (кроме печени) органы. Очень редко удаляют одновременно и первичную опухоль, и ее метастазы. Паллиативная хирургия осложнений НЭО тонкой кишки увеличивает медиану выживаемости почти в 2 раза (с 4 лет до 7,4 года). Экстраполяция этих данных для НЭОЖ возможна, но не зеркальна, так как биологические характеристики опухоли, по-видимому, различаются [80].

Эмболизацию ветвей печеночной артерии выполняют у больных в случае отказа от хирургического лечения. Клинический ответ наблюдается в 80% случаев продолжительностью от 4 до 20 мес. Небольшие немногочисленные метастазы в печень можно редуцировать радиочастотной

абляцией или криоабляцией чрескожным или лапароскопическим доступом, которые следует сочетать с обязательным хирургическим удалением первичного очага [81].

При отсутствии ответа на гормонотерапию у больных с НЭОЖ III типа показана химиотерапия. Однако НЭО характеризуются низкой или умеренной чувствительностью к химиопрепаратам, поэтому стандартных схем пока не существует. Чаще всего используют комбинацию стрептозотоцина, 5-фторурацила, доксирубицина или циклофосфамида. Только у $^1/_3$ таких больных зарегистрирован положительный эффект — медиана выживаемости не превысила 11 мес.

При низкодифференцированной опухоли возможно назначение этопозида в сочетании с цисплатином. Терапия октреотидом, дополненная введением α-интерферона, увеличивает вероятность биологического ответа на лечение до 50%, но регрессия опухоли и в этом случае наблюдается лишь в 10—20% случаев [82, 83].

Достижение прогресса в лечении связывают с вероятным использованием таргетной терапии: бевацизумаба (ингибирование рецепторов фактора роста эндотелия), иматиниба или сунитиниба (ИПП), эверолимуса (ингибитор пролиферативного сигнала). Так, эверолимус увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования заболевания до 11 мес (по сравнению с 4,6 мес при назначении плацебо) и демонстрирует 65% снижение риска прогрессирования заболевания [84]. Дальнейшие исследования должны указать их место в адъювантной или неоадъювантной терапии НЭОЖ (самостоятельно или в комбинации с химиопрепаратами).

Эффективность лучевой терапии аналогами соматостатина, меченными источником β-частиц Y^{90} или Lu^{177}, может достигать 9—30%. Так, в группе из 310 больных НЭО у 2% достигнут полный клинический эффект, а у 28% — частичный с медианой выживаемости без прогрессирования заболевания 40 мес. Однако самые лучшие результаты установлены в группе больных с функционирующей НЭО поджелудочной железы, но не желудка [85].

Контрольное обследование и прогноз

Программы контрольного обследования составляют в зависимости от типа и размеров опухоли, характера проведенного лечения, наличия рецидива. Контрольное обследование включает сбор анамнеза, осмотр, инструментальные исследования: ЭГДС, по показанию — КТ и МРТ в зависимости от клинических проявлений.

Прогноз при НЭОЖ зависит от ее локализации, гистологического строения и стадии заболевания. Высокий риск рецидива наблюдается при размере опухоли более 2 см, метастазах в лимфатические узлы или индексе пролиферации более 2%. Таким пациентам необходимо каждые 3—6 мес исследовать уровень 5-ОИУК и CgA, ежегодно проводить КТ и сцинтиграфию аналогом соматостатина с метайодбензилгуанидином, меченным слаборадиоактивным I^{123}.

При опухоли I типа весь комплекс исследований повторяют 1 раз в 2 года, при опухоли II типа — ежегодно. В ходе ЭГДС необходима биопсия слизистой оболочки в зоне фонового ХАГ (для исключения развития аденокарциномы). Уровень гастрина исследуют у больных опухолью I и II типа.

Больным с высокодифференцированной опухолью III типа показана радикальная операция. В послеоперационном периоде проводят сцинтиграфию и исследование уровня CgA каждые 6 мес в течение 2 лет, а затем ежегодно в течение 3 лет. При метастазах опухоли контроль эффективности лечения осуществляют каждые 6 мес.

При опухоли I типа, как правило, указывают на 100% 5-летнюю выживаемость и крайне редкие летальные исходы, при опухоли II типа выживаемость составляет 60—75%, отражает уровень смертности при синдроме МЭН-I и более высокий потенциал малигнизации. При НЭОЖ III типа после радикального хирургического лечения 5-летняя выживаемость достигает 75%, а при злокачественной гастриноме IV стадии не превышает 20—38% [86].

Согласно рекомендациям NCCN [57], пациенты с небольшими (<20 мм) НЭОЖ I и II типов должны проходить контрольное обследование каждые 6—12 мес после лечения в течение первых 3 лет, включая сбор анамнеза, осмотр и ЭГДС. По истечении 3 лет ЭГДС можно выполнять ежегодно. Пациенты с НЭОЖ III типа или НЭОЖ типа I и II больших размеров (>20 мм) должны обследоваться каждые 3—12 мес после резекции и каждые 6—12 мес в дальнейшем.

ENETS [47] рекомендует эндоскопический контроль пациентам с рецидивирующими НЭОЖ I типа каждые 12 мес, пациентам без рецидива каждые 24 мес. Ежегодная ЭГДС рекомендована больным с НЭОЖ II типа. Дальнейшее обследование пациентов с НЭОЖ III типа, перенесших гастрэктомию, проводят так же, как и после аналогичной операции при аденокарциноме желудка.

Таким образом, НЭОЖ представлены широким спектром новообразований, включающих и очень медленно прогрессирующие, и рано метастазирующие. Наблюдается значительное увеличение частоты встречаемости НЭОЖ. В соответствии с гистологическими критериями НЭОЖ делятся на 3 типа. Лечение каждого больного должно быть строго индивидуальным и проводиться командой специалистов разного профиля. При выборе способа лечения НЭОЖ следует исходить из типа опухоли, ее гистологических характеристик, локализации и степени выраженности местной инвазии, а также наличия метастазов. Личный опыт большинства хирургов ограничен небольшой группой больных, поэтому для выбора оптимального лечения необходимо опираться на результаты опубликованных исследований. Для определения оптимального способа диагностики и лечения НЭОЖ требуются дальнейшие исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40:1-18. PMID: 21349409 https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005
2. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Erikssson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449:395-401. PMID: 16967267 https://doi.org/10.1007/s00428-006-0250-1
3. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. *Nomenctlature and classification of neuroendo-*

crine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of Tumours of the digestive system*. Lyon: IARC, 2010;13-14.

4. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res*. 2011;17:759-763.
PMID: 21476126
https://doi.org/10.1007/s12253-011-9382-y

5. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park do Y, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000—2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat*. 2012;44:157-165.
PMID: 23091441
https://doi.org/10.4143/crt.2012.44.3.157

6. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2563-2569.
PMID: 20823835
https://doi.org/10.1038/ajg.2010.341

7. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45:234-243.
PMID: 20058030
https://doi.org/10.1007/ s00535-009-0194-8

8. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004;99:23-32.
PMID: 14687136
https://doi.org/10.1046/ j.1572-0241.2003.04027.x

9. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:909-918.
PMID: 20702725
https://doi.org/10.1677/ERC-10-0152

10. Hodgson N, Koniaris L, Livingstone A, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005;19:1610-1612.

11. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.
PMID: 18565894
https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377

12. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, Komoto I, Tanaka M, Imamura M, Jensen RT, Takayanagi R, Shimatsu A. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol*. 2015;50:58-64.
PMID: 24499825
https://doi.org/10.1007/s00535-014-0934-2

13. Ono M, Sato H, Kazumori H, Yuki M, Rumi MAK, Ortega-Cava CF, Ishihara Y, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Effect of a gastrin/cholecystokinin B receptor antagonist, S-0509, on the omeprazole-induced proliferation of gastric mucosa in rats. *J Lab Clin Med*. 2003;142:364-371.

14. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104:994-1006.
PMID: 7681798
https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90266-F

15. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, Klimstra DS, Brennan MF, Tang LH. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3154-3160.
PMID: 19727959
https://doi.org/10.1245/s10434-009-0687-y

16. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol*. 2006;93:368-372.
PMID: 16550587
https://doi.org/10.1002/jso.20468

17. Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Thomas D, Tsolakis AV, Gross D, Grossman AB. Current concepts in the diagnosis and management of type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:157-168.
PMID: 24750249
https://doi.org/10.1111/cen.12476

18. Li TT, Qiu F, Qian ZR, Wan J, Qi XK, Wu BY. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2014;20:118-125.
PMID: 24415864
https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.118

19. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2177-2183.
PMID: 19437556
https://doi.org/10.3748/wjg.15.2177

20. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:287825.
PMID: 23316222
https://doi.org/10.1155/2012/287825

21. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:719-735.
PMID: 23582915
https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.01.002

22. Sato Y, Imamura H, Kaizaki Y, Koizumi W, Ishido K, Kurahara K, Suzuki H, Fujisaki J, Hirakawa K, Hosokawa O, Ito M, Kaminishi M, Furuta T, Chiba T, Haruma K. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: retrospective, multicenter study in Japan. *Dig Endosc*. 2014;26:377-384.
PMID: 24188531
https://doi.org/10.1111/den.12197

23. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, Sugimura K, Honma T, Narisawa R, Ichida T, Asakura H, Van Thiel DH. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci*. 2002;47:579-585.
PMID: 11911346

24. Sato Y. Endoscopic diagnosis and management of type I neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7:346-353.
PMID: 25901213
https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i4.346

25. Cherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010;42:664-671.
PMID: 20669078.
https://doi.org/10.1055/s-0030-1255564

26. Zhang L, Ozao J, Warner R, Divino C. Review of the pathogenesis, diagnosis, and management of type I gastric carcinoid tumor. *World J Surg*. 2011;35:1879-1886.
PMID: 21559999
https://doi.org/10.1007/s00268-011-1137-0

27. Modlin IM, Moss SF, Oberg K, Padbury R, Hicks RJ, Gustafsson BI, Wright NA, Kidd M. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust*. 2010;193:46-52.

28. Pritchard DM, Berry D, Przemeck SM, Campbell F, Edwards SW, Varro A. Gastrin increases mcl-1 expression in type I gastric carcinoid tumors and a gastric epithelial cell line that expresses the CCK-2 receptor. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:798-805.

29. Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2002;7:390-397.

30. Kidd M, Modlin IM, Eick GN, Camp RL, Mane SM: Role of CCN2/CTGF in the proliferation of *Mastomys* enterochromaffin-like cells and gastric carcinoid development. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292:191-200.

31. Schaffer K, McBride EW, Beinborn M, Kopini AS. Interspecies polymorphisms confer constitutive activity to the *Mastomys* cholecystokinin-B/gastrin receptor. *J Biol Chem*. 1998;273:28779-28784.
32. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol*. 2011;42:1373-1384.
PMID: 21531442
https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.01.018
33. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, Rossi S, Trespi E, Zangrandi A, Sessa F, Capella C, Solcia E. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol*. 2013;44:1827-1837.
PMID: 23642738
https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.02.005
34. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005;242:64-73.
35. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, Klimstra DS, Brennan MF, Tang LH. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3154-3160.
PMID: 19727959
https://doi.org/10.1245/s10434-009-0687-y
36. Jordan PH Jr, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. *J Am Coll Surg*. 2004;199:552-555.
37. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol*. 2003;12:153-172.
38. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Eick GN, Latich I, Zikusoka MN. Utility of molecular genetic signatures in the delineation of gastric neoplasia. *Cancer*. 2006;106:1480-1488.
39. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro UJr, Corbett CE, Iriya K, Kobata CH, Sakai P, Yagi OK, Pinto PEJr, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J. Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:21-28.
40. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger Ellison syndrome. *Ann Rev Med*. 1995;46:395-411.
PMID: 7598474
41. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, Giannatou E, Marinou K, Safioleas M, Karamanolis D. Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1668-1676.
PMID: 16334754
42. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Shapiro MD. Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg*. 2006;243:273-280.
43. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O' Toole D, Reynolds JV. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg*. 2012;29:331-348.
PMID: 23075625
https://doi.org/10.1159/000342988
44. Singh R, Yao K, Anagnostopoulos G, Kaye P, Ragunath K. Microcarcinoid tumor diagnosed with high-resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. *Endoscopy*. 2008;40(2):E12.
PMID: 18278715
https://doi.org/10.1055/s-2007-995393
45. Makhlouf HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer*. 1999;85:1241-1249.
PMID: 10189128
https://doi.org/10.1002/(SI CI)1097-0142(19990315)85:6<1241::AID-CNCR5>3.0.CO;2-4
46. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40:153-162.
PMID: 21349416
https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.002
47. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:700-704.
PMID: 1694655
48. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol*. 2014;10:2259-2277.
PMID: 25471038
https://doi.org/ 10.2217/fon.14.139
49. Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:740-747.
PMID: 25959100
https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1033454
50. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, Reid R, Rowsell C, Shah A, Singh S, Van Uum S, Wong R. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Curr Oncol*. 2010;17:49-64.
51. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E: Chromogranin A, neuron-specific enolase, carcino- embryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86:858-865.
https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<858::AID-CNCR23>3.0.CO;2-8
52. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol*. 2005;89:151-160.
53. Bashir S, Gibril F, Ojeaburu JV, Asgharian B, Entsuah LK, Ferraro G, Crafa P, Bordi C, Jensen RT. Prospective study of the ability of histamine, serotonin or serum chromogranin A levels to identify gastric carcinoids in patients with gastrinomas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1367-1382.
54. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sas-solas G, Borson-Chazot F. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol*. 2004;60:644-652.
55. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:526-547.
56. Guillem P. Gastric carcinoid tumours. Is there a place for antrectomy? *Ann Chir*. 2005;130:323-326.
57. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW, Lieu C, Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg JR, Vauthey JN, Wolfgang C, Yao JC, Burns J, Freedman-Cass D. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:78-108.
PMID: 25583772
58. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:253860.
PMID: 24693280
https://doi.org/10.1155/2014/253860
59. Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Kobayashi M, Iwafuchi M, Narisawa R, Aoyagi Y. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:1524-1529.
https://doi.org/10.5754/hge121185
60. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Albertelli M, Berretti D, Castellani D, Cacciari G, Fazio N, Colao A, Ferone D, Tomassetti P. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: a retrospective, multicentre study. *Endocrine*. 2016;51:131-139.
PMID: 25814125
https://doi.org/10.1007/s12020-015-0584-z
61. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Fazio N, Bonomo G, Luca F, Bodei L, Pelosi G, Tamayo D, Crosta C. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2007;39:537-543.
PMID: 17433795
https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.01.018
62. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, MüllerNordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B, Pape UF.

Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011;117:3332-3341.
PMID: 21246527
https://doi.org/10.1002/cncr.25855

63. Jenny HE, Ogando PA, Fujitani K, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *Am J Surg*. 2016;211:778-782.
PMID: 26992358
https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.040

64. Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res*. 2010;162:22-25.
PMID: 20421108
https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.01.005

65. Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:337-342.
PMID: 18310299
https://doi.org/10.1677/ ERC-07-0251

66. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I, Gross DJ. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:475-482.
PMID: 18662970
https://doi.org/10.1530/EJE-08-0420

67. Manfredi S, Pagenault M, de Lajarte-Thirouard AS, Bretagne JF. Type 1 and 2 gastric carcinoid tumors: long-term follow-up of the efficacy of treatment with a slow-release somatostatin analogue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:1021-1025.
PMID: 18049175
https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328220eae0

68. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, Gross DJ, Kaltsas G. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:185-193.
PMID: 23132699
https://doi.org/10.1530/EJE-12-0836

69. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Fykse V, Waldum HL. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:456-463.
PMID: 21133821
https://doi.org/10.3109/00365521.2010.539255

70. Massironi S, Zilli A, Conte D. Somatostatin analogs for gastric carcinoids: For many, but not all. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6785-6793.
PMID: 26078554
https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i22.6785

71. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, Ciafardini C, Conte D, Peracchi M. Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. *Dig Liver Dis*. 2015;47:978-983.
PMID: 26321479
https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.07.155

72. Fossmark R, Sørdal Ø, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Boyce M, Waldum HL. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1067-1075.
PMID: 23072686
https://doi.org/10.1111/apt.12090

73. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One*. 2013;8:e76462.
PMID: 24098507
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076462

74. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg*. 2004;239:617-625; discussion 626.
PMID: 15082965
https://doi.org/10.1097/01. sla.0000124290.05524.5e

75. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2004;240:757-773.
PMID: 15492556
https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143252.02142.3e

76. La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol*. 2014;67:938-948.
PMID: 25053544
https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202515

77. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61:6-32.

78. Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8703-8708.
PMID: 24379589
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8703

79. Khuroo MS, Khuroo NS. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:548-554.

80. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. 2005;241:776-783.

81. Gunji N, Miyamoto H, Orii K, Kawamoto T, Fukao K. Pancreatic carcinoid: transcatheter arterial chemoembolization of liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2166-2168.

82. Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 2):l04-l05.

83. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12(Suppl 2):111-114.

84. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Oberg K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.

85. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu-DOTA, Tyr^3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124-2130.

86. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:419-428.

Поступила 24.11.18
Received 24.11.18
Принята в печать 10.12.18
Accepted 10.12.18