© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.33-006.88.04-089

Перегородиев И.Н., Бохян В.Ю., Стилиди И.С., Делекторская В.В

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Нейроэндокринные опухоли желудка объединяют широкий перечень образований с различными вариантами течения заболевания. И если на одном полюсе клинического спектра находятся высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G I первого клинико-патологического типа, с 5-летней выживаемостью более 95%, то на противоположном — низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупно-, мелко-клеточный рак) — опухоли с крайне неблагоприятным прогнозом. Соответственно и лечебные подходы к различным типам опухолей разные. Принципиально необходимо различать лечение высокодифференцированных нейроэндокринных новообразований (первый и второй клинико-морфологические типы) и низкодифференцированных нейроэндокринных карцином. И в то же время нужно отметить, насколько сильно различается лечение высокодифференцированных нейроэндокринных новообразований с высоким индексом пролиферативной активности (третий клинико-морфологический тип опухоли) и низкодифференцированных нейроэндокринных карцином (крупно-, мелко-клеточный рак).

Ключевые слова: обзор; нейроэндокринные новообразования желудка; нейроэндокринные опухоли желудка; карциноид.

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Бохян В.Ю., Стилиди И.С., Делекторская В.В. Современный подход к лечению нейроэндокринных опухолей желудка. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (3): 165–168. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-165-168

Для корреспонденции: Перегородиев Иван Николаевич, аспирант отделения абдоминальной онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, E-mail: ivan.peregorodiev@gmail.com.

Peregorodiev I.N., Bokhian V.Y., Stilidi I.S., Delektorskaya V.V.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMORS

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Gastrointestinal neuroendocrine tumors (GI-NETs) include a wide range of tumors with different variants of the course of the disease. At the one end of the clinical spectrum there are highly differentiated type I GI-NETs, with five-year survival rate over 95%, at the another end there are low-differentiated neuroendocrine carcinoma (large-, small-cell cancers) representing a tumor with extremely poor prognosis. Therapeutic approaches to different types of tumors are different. It is necessary to distinguish the treatment of well-differentiated neuroendocrine neoplasms (I and II clinical-morphological type) and low-differentiated neuroendocrine carcinomas. At the same time, it should be noted how different is the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors with high proliferative activity index (III clinico-morphological type of tumor) and low-differentiated neuroendocrine carcinomas (large-, small-cell cancers).

Key words: review, neuroendocrine tumor; NET; carcinoid.

For citation: Peregorodiev I.N., Bokhian V.Y., Stilidi I.S., Delektorskaya V.V. Modern approaches to the treatment of gastric neuroendocrine tumors. Review of the literature. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (3): 165–168. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-165-168.

For correspondence: Ivan N. Peregorodiev, MD, postgraduate student of the Department of abdominal oncology; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: ivan.peregorodiev@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 17 November 2015

Accepted 10 December 2015

Современный подход к пациентам с локализованными нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудка (НЭОЖ) предусматривает различные варианты выбора лечения. Основной метод лечения хирургический, иногда в сочетании с медикаментозным. При этом хирургический способ можно разделить на эндоскопические методики и на различные варианты полостных операций. К эндоскопическим операциям относятся: электрокоагуляция очагов (при размерах опухоли от 1 до 3 мм), эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) (размеры опухоли от 3 до 10 мм), диссекция в подслизистом слое (размеры опухоли более 10 мм) [1]. К полостным операциям относятся резекции желудка и гастрэктомия. Также возможны комбинированные

подходы к лечению, когда эндоскопическое удаление очагов в желудке сочетается с выполнением антрумэктомии.

Необходимо отметить, что хирургическое лечение на сегодняшний день остается методом выбора и единственным способом, который может помочь достичь полного излечения у пациентов с нейроэндокринными новообразованиями [2]. Можно выделить два основных общепризнанных в медицинском мире Guidelines по лечению пациентов с НЭО ЖКТ: это рекомендации ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) [3] и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [4]. Большинство клиницистов в России и Европе при выборе тактики лечения придерживаются консенсусных

рекомендаций ENETS 2012 г. по лечению нейроэндокринных новообразований желудка.

Лечение высокодифференцированных НЭО I и II клиничко-морфологических типов

Согласно консенсусным рекомендациям ENETS 2012 г., у пациентов с НЭО I типа следует предпочесть консервативную тактику ведения с эндоскопической резекцией очагов и наблюдением [5]. Такого же мнения придерживается и R. Basuroy и соавт. [6]. Рекомендуются, при наличии такой возможности, удалять все ECL-клеточные опухоли, хотя нет данных, позволяющих предположить, что у больных с оставленными опухолями размером менее 1 см динамика менее благоприятная. При полипах размером более 1 см до выполнения полипэктомии или ЭРС следует выполнить эндоскопическое УЗИ для оценки глубины инвазии и состояния лимфатических узлов. В случае инвазии глубже подслизистой основы или при наличии опухолевых клеток в краях ЭРС требуется операция (атипичная резекция и антрумэктомиа или гастрэктомиа в зависимости от гистологических особенностей опухоли, глубины инвазии и локализации образования). Операция также показана при поражении лимфатических узлов [5]. Показание к применению аналогов соматостатина или резекции дистального отдела желудка для подавления гипергастринемии и ограничения роста ECL-клеток все еще остаются спорным вопросом. Сторонники выполнения антрумэктомии аргументируют тактику тем, что гипергастринемия имеет ключевую роль в возникновении НЭОЖ I и II типов. Удаление антрального отдела желудка приводит к нормализации уровня гастринна и ликвидации предпосылок к пролиферации ECL-клеток. Однако не всегда пролиферация определяется только уровнем гастринна, что и объясняет непредсказуемость результатов при выполнении антрумэктомии.

При НЭОЖ II типа рекомендуется только местное иссечение, при этом наличие множественных опухолей само по себе не влияет на тактику операции. В рекомендациях NCCN 2015 г. при выборе тактики лечения акцентируют внимание на размере опухоли. Если у пациентов опухоль меньше 2 см (единичный или множественные узлы) рекомендуется либо осуществлять динамическое наблюдение, либо выполнять ЭРС, либо проводить консервативное лечение аналогами соматостатина у пациентов с синдромом Золлинге-Эллисона. При опухоли больше 2 см (единичный или множественные узлы) если возможно, выполняется ЭРС, если нет — резекция желудка. Безусловно, лечение больших НЭОЖ II типа должно включать локализацию и удаление гастринном.

K. Borch, и соавт. [7] пришли к выводу, что опухоли I типа общим числом не более пяти и размером не более 10 мм должны подвергаться ЭРС, если же количество опухолевых образований превышает пять, но размеры были не больше 10 мм, должна выполняться антрумэктомиа. Если размеры узлов более 10 мм (независимо от количества узлов) показано выполнение антрумэктомии совместно с иссечением этих узлов. Если есть признаки вовлечения в процесс серозного покрова либо выхода опухоли за пределы желудка, авторы рекомендуют выполнять гастрэктомию с лимфодиссекцией. НЭОЖ II типа размером не более 10 мм должны подвергаться ЭРС, более 10 мм — лапаротомии и иссечению опухоли.

D. Crosby и соавт. [8] отмечают, что с учетом того, что НЭОЖ I типа являются самыми распространенными опухолями и в подавляющем большинстве случаев имеют хороший прогноз, основным методом их лечения должен быть эндоскопический, хотя есть ряд характеристик, которые являются показанием к выполнению хирургического вмешательства. Это размер боль-

ше 2 см, мультицентрическая форма роста и, особенно, атипичная морфология с индексом Ki-67 > 2%. В таких случаях показано выполнение антрумэктомии, которая может быть выполнена в том числе эндоскопически [8].

Так или иначе, хирургическое лечение в большем объеме (резекции желудка, гастрэктомиа и лимфодиссекция) редко выполняются при опухолях I и II типов, наиболее часто эти методы лечения используются у пациентов с НЭОЖ III типа.

После выполнения эндоскопической резекции слизистой не редки случаи возникновения локального рецидива. В таких ситуациях предложено хирургическое лечение в объеме антрумэктомии и иссечения опухоли [9]. По данным M. Schindl и соавт. [10], у 7 больных из 8 после мукозэктомии или частичной резекции желудка в дальнейшем отмечалась гиперплазия ECL-клеток с метаплазией. Рецидив опухоли, однако, возник только у 1 больного. После гастрэктомии или резекций желудка ни у одного больного не отмечено прогрессирования заболевания.

Отдельно хотелось бы остановиться на медикаментозном лечении. Рецепторы соматостатина находятся на поверхности нейроэндокринных клеток, и когда происходит их связывание с соматостатином, происходит торможение гормональной секреции. НЭОЖ I типа (без метастазов) могут подвергаться лечению аналогами соматостатина, в том числе длительно действующими. Есть ряд исследований, которые демонстрируют регресс НЭОЖ I и II типов, располагающихся в теле и дне желудка, диаметром менее 1 см и общим числом не менее пяти [11]. Однако уровень гастринна снижается не всегда, и в данном случае необходим постоянный эндоскопический контроль. Как правило, терапии аналогами соматостатина подвергаются пациенты, которым не выполнялось оперативное лечение. Недавнее исследование, включившее 5 пациентов, получавших октреотид LAR (без выполнения хирургического этапа) показало прогрессирование заболевания у всех пациентов в течение пяти лет [12].

Лечение высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G III третьего клиничко-морфологического типа

Рекомендации ENETS и R. Basuroy и соавт. [6] указывают на то, что у больных с НЭОЖ III типа тактика хирургических вмешательств аналогична таковой при аденокарциноме желудка (резекция желудка либо гастрэктомиа с лимфодиссекцией). Однако есть и другие точки зрения на ведение таких пациентов. Так, в рекомендациях NCCN 2015 г. указано, что если у пациента нормальный уровень гастринна (НЭОЖ III типа), а размер опухоли не больше 2 см, оптимальным выбором тактики лечения будет являться ЭРС либо клиновидная резекция желудка. Если размер опухоли более 2 см показано выполнение гастрэктомии с лимфодиссекцией.

K. Borch и соавт. [7] говорят, что подход к лечению НЭОЖ III типа определялся на основании данных КТ и интраоперационной картины и может заключаться либо в иссечении опухоли, либо в выполнении резекции желудка с лимфаденэктомией.

Необходимо отдельно отметить, что нет единого подхода к выполнению *лимфодиссекции* у пациентов с НЭОЖ III типа. На сегодняшний день нет достоверных исследований, свидетельствующих о связи метастазирования в лимфатические узлы с прогнозом у этих больных. Несмотря на это, большинство авторов считают выполнение лимфодиссекции необходимой [13].

Химиотерапия как самостоятельный метод лечения применяется редко, так как побочные явления могут превышать возможный эффект. Тем не менее есть сообщения о частоте эффекта до 20—40% [14]. Как пра-

вило, применяли схемы химиотерапии, включающие циклофосфамид, доксорубин, 5-ФУ, стрептозоцин или схему клиники Мейо — стрептозоцин, 5-ФУ, доксорубин [15—17].

Лечение низкодифференцированных нейроэндокринных карцином (мелко-, крупноклеточный рак)

На сегодняшний день единого подхода к лечению низкодифференцированных нейроэндокринных карцином желудка нет. Во многом это связано с низкой встречаемостью этой патологии. Оперативное и/или химиотерапевтическое лечение на сегодняшний день являются наиболее распространенным подходом, однако результаты терапии остаются неудовлетворительными.

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы желудка отличаются быстрым темпом роста и крайне злокачественным течением. Учитывая это обстоятельство, радикальное хирургическое лечение затруднительно, а выполнение циторедуктивной операции малоцелесообразно. Однако у некоторых больных она показана с симптоматической целью (при возникновении таких осложнений, как перфорация, кровотечение из опухоли или стеноз желудка). Тем не менее при резектабельных формах возможно выполнение расширенных операций. Такой подход встречается в рекомендациях NCCN — врач может выбирать между оперативным лечением (в комплексе с химиотерапевтическим лечением и возможной лучевой терапией) и химиолучевой терапией. В то же время результаты хирургического лечения остаются крайне неудовлетворительными. Обзор 54 больных мелко-клеточным раком желудка показал, что только 3 пациента без метастазов пережили 2-летний срок наблюдения после операции [18]. По данным Okita (2011) у 8 из 14 радикально оперированных больных возник рецидив. Только 4 пережили 3-летний срок наблюдения. Авторы также предлагают проводить адъювантную химиотерапию препаратом S-1. При нерезектабельных либо местно-распространенных формах применяется химиолучевая терапия [4].

Говоря о медикаментозном лечении, следует отметить, что при низкодифференцированных формах нейроэндокринного рака желудка стандартизованных схем химиотерапии нет. Одной из наиболее эффективных считается комбинация иринотекана и цисплатина. Есть сообщения, что этот режим более эффективен, чем сочетание цисплатина и эпопозида [19]. По данным N. Okita и соавт. [20], частота эффекта схемы цисплатин + иринотекан составила 75%.

Определение подходов к лечению пациентов с низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами желудка нуждается в дальнейшем изучении. Применение аналогов соматостатина у пациентов с нейроэндокринными карциномами не показано [21].

Метастатические нейроэндокринные новообразования желудка

Паллиативная терапия

Основная мишень метастазирования — печень. У большинства больных метастазы выявляются только в печени. При лечении метастатического поражения печени применяют как методы локального воздействия (химиоэмболизацию печеночной артерии, разные методы абляции), так и системную медикаментозную терапию: лечение аналогами соматостатина, α -интерфероны, химиотерапию [22]. Радиочастотная абляция, применяемая при воздействии на метастатические узлы размерами менее 5 см, демонстрирует ответ в 70—80% случаев с контролем симптомов более одного года. Селективная печеночная эмболизация и химиоэмболизация могут

применяться при метастазах в печень всех типов нейроэндокринных опухолей G I, G II. Описана методика и небольшой опыт применения регионарной гипертермической перфузии печени мелфаланом или цисплатином [23]. При этой манипуляции выполняют сосудистую изоляцию печени путем катетеризации портальной вены, печеночной артерии, нижней полой вены, верхней полой вены, а также формированием временного портального шунта [24]. Повторная процедура, как правило, невозможна из-за фиброзных изменений сосудов. Есть крайне ограниченный опыт применения трансплантации печени в определенных случаях, у строго отобранных больных. По мнению M. Olausson, показаниями к трансплантации печени являются: изолированное, нерезектабельное поражение печени, отсутствие ответа на системное или интервенционное лечение, значимая гормональная активность опухоли, низкая митотическая активность (Ki-67 менее 10%). Тем не менее случаев выздоровления (многолетней безрецидивной выживаемости) в литературе не описано. Впрочем, все вышесказанное относится к нейроэндокринным опухолям в целом, опыта трансплантации печени при НЭО желудка крайне мало.

Медикаментозная терапия занимает важное место в лечении пациентов с метастатическими НЭОЖ. Применение аналогов соматостатина позволяет достаточно успешно справляться с проявлениями карциноидного синдрома у таких больных [25]. Так, выраженность приливов уменьшается в 70% случаев, а диареи более чем в 60%. В некоторых проспективных исследованиях (PROMID) у отдельных пациентов происходит снижение динамики роста опухоли [26].

Новая терапевтическая стратегия

Сигнальный путь mTOR является очень важным звеном в развитии злокачественной опухоли и является центральным регулятором белкового синтеза. Он отвечает за такие процессы, как клеточный рост и пролиферация, ангиогенез и клеточный метаболизм. Ряд генетических синдромов, ассоциированных с НЭО, возникают посредством проведения сигнала через mTOR. Это натолкнуло исследователей на мысль, что возможно использование ингибиторов mTOR в лечении пациентов с НЭО. На сегодняшний день есть исследования, демонстрирующие преимущество применения ингибитора mTOR — эверолимуса в комплексе с октреотидом LAR по сравнению с плацебо + октреотид LAR у пациентов с высокодифференцированными НЭО G I, G II [27]. Так, у пациентов с колоректальными НЭО продемонстрировано выраженное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования заболевания. Данное исследование позволяет надеяться на эффект от лечения с применением ингибиторов mTOR и у пациентов с НЭОЖ. Однако этот вопрос требует проведения более глубоких рандомизированных исследований.

Обсуждение

Таким образом, говоря о лечении высокодифференцированных НЭОЖ нельзя не отметить отсутствие единого подхода в выборе тактики хирургического лечения. Показатели опухоли, определяющие подход к лечению, — это размер опухоли, количество узлов, уровень гастрина, тип опухоли, глубина инвазии, степень злокачественности. С уверенностью можно говорить о том, что ключевое значение из всех этих показателей играют степень злокачественности и глубина инвазии. Здесь подход у всех авторов единый: глубокая инвазия, высокая степень злокачественности либо вместе, либо по отдельности являются показанием к «большой» операции. При этом подход к лимфодиссекции до конца не определен и под «большой» операцией не все понимают одно и то же. Большая часть клиницистов считает не-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

обходимым выполнять гастрэктомию, однако есть и те, кто считает возможным выполнять атипичную резекцию желудка. Следующим по «важности» показателем является размер опухоли. Большинство авторов склоняются к тому, что пороговым значением является диаметр опухоли 10 мм. Этот же размер является пороговым и в TNM-классификации. Опухоли размером не более 10 мм могут быть достаточно безопасно подвергнуты эндоскопической резекции, при размере более 10 мм возможно выполнение антрумэктомии. Из всей проанализированной нами литературы только NCCN-рекомендации и D. Crosby и соавт. берут размер опухоли в 20 мм как пороговый. Количество опухолевых узлов, как правило, существенно не влияет на тактику лечения. Только K. Borch и соавт. [7] и D. Crosby и соавт. [8] обращают внимание на то, что если количество узлов больше пяти, необходимо выполнять антрумэктомию. В некоторых же работах указывается на отсутствие необходимости удаления всех узлов, если их много, как фактора улучшения прогноза. Уровень гастрина при выборе тактики хирургического лечения учитывается только в рекомендациях NCCN, но при этом он является первым показателем при дифференцировке больных, и только после определения уровня гастрина идет размер опухоли.

Отдельно хотелось бы остановиться на лечении мелко- и крупноклеточного рака желудка. Формально объединенные в одну группу G III с высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами эти образования отличаются принципиально другим, наиболее неблагоприятным прогнозом и абсолютно другим подходом к лечению.

Четко выработанного подхода к лечению больных мелкоклеточным раком желудка на сегодняшний день не существует. Это связано прежде всего с тем, что это крайне редко встречающаяся нозология. Оперативное и/или химиотерапевтическое лечение — наиболее часто встречающийся подход к таким пациентам. Ввиду сходства клинических и биологических характеристик мелкоклеточного рака легкого и желудка, некоторые авторы предлагают использовать одинаковые химиотерапевтические схемы у данной группы пациентов. Хирургический метод занимает важное место в лечении больных не только с локализованными стадиями, но и с отдаленными метастазами. Однако результаты такого лечения остаются неудовлетворительными. Необходимо еще раз отметить, что на сегодняшний день не существует четко определенных подходов к лечению такой группы пациентов и данный вопрос определенно нуждается в более глубоком изучении.

В заключение хотелось бы отметить, что увеличение заболеваемости и более глубокое понимание механизмов и закономерностей развития нейроэндокринных новообразований желудка ставит перед клиницистами новые задачи по определению тактики лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Перфильев И.Б., Кувшинов Ю.П., Унгиадзе Г.В., Малихова О.А., Поддубный Б.К., Делекторская В.В. и др. Междисциплинарный подход в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей желудка. В кн.: *Материалы XVII Российско-Японского симпозиума: «Воспоминание о будущем эндоскопии»*, 19–21 февраля 2015 года, Москва. Perfil'ev I.B., Kuvshinov U.P., Ungiadze G.V., Malichova O.A., Poddubnyu B.K., Delektorskaya V.V. et al. Multidisciplinary approach in diagnostics and treatment of neuroendocrine tumours of stomach. In: *Proceedings of XVII Russian-Japanese Symposium: Memory of the Future of Endoscopy*. Moscow, February 19–21, 2015. (in Russian)

2. Oberg K. Management of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (Suppl 4): 293–8.
3. Delle Fave G., Kwekkeboom D.J., Van Cutsem E., Rindi G. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95: 74–87.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NCCN.org
5. Merola E., Sbrozzi-Vanni A., Panzuto F. et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(3): 207–13.
6. Basuroy R., Srirajaskanthan R., Prachalias A. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(10): 1071–84.
7. Borch K., Ahren B., Ahlman H. et al. Gastric carcinoids biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann. Surg.* 2005; 242: 64–73.
8. Crosby D.A., Donohoe C.L., Fitzgerald L., Muldoon C., Hayes B., O'Toole D., Reynolds J.V. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig. Surg.* 2012; 29: 331–48.
9. Ahlman H., Kolby L., Lundell L., Olbe L., Wängberg B., Granérus G. et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion*. 1994; 55 (Suppl. 3): 77–85.
10. Schindl M., Kaserer K., Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: necessity of a type-adapted treatment. *Arch. Surg.* 2001; 136: 49–54.
11. Campana D., Nori F., Pezzilli R., Piscitelli L., Santini D., Brocchi E. et al. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr. Relat. Cancer*. 2008; 15: 337–42.
12. Jianu C.S., Fossmark R., Syversen U., Hauso O., Fykse V., Waldum H.L. 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: 456–63.
13. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012; 61: 6–32.
14. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (Suppl 2): S111–14.
15. Kvols L.K., Buck M. Chemotherapy of metastatic carcinoid and islet cell tumors. *Am. J. Med.* 1987; 82: 77–83.
16. Christopoulos C., Papavassiliou E. Gastric neuroendocrine tumors: biology and management. *Ann. Gastroenterol.* 2005; 18(2): 127–40.
17. Oberg K. Management of neuroendocrine tumors: current and future therapies. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2011; 6(1): 49–62.
18. Arai K., Matsuda M. Gastric small-cell carcinoma in Japan: a case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998; 21(5): 458–61.
19. Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M., Negoro S., Sugiura T., Yokoyama A. et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 85–91.
20. Okita Tsuda N., Kato K., Takahari D., Hirashima Y., Nakajima T.E., Matsubara J. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011; 14: 161–5.
21. Nilsson O., van Cutsem E., Delle Fave G., Yao J.C., Pavel M.E., McNicol A.M. et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3): 212–5.
22. Arnold R. Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. *World J. Surg.* 1996; 20: 203–7.
23. Kölby L., Bernhardt P., Sward C., Johanson V., Ahlman H., Forssell-Aronsson E. et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Reg. Pept.* 1991; 120: 269–73.
24. Modlin I.M., Moss S.F., Oberg K., Padbury R., Hicks R.J., Gustafsson B.I. et al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med. J. Aust.* 2010; 193: 46–52.
25. Rinke A., Müller H.-H., Schade-Brittinger C., Klöse K.-J., Barth P., Wied M. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656–63.
26. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham D.B., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113(7, Suppl.): 1807–43.
27. Castellano D., Bajetta E., Panneerselvam A., Saletan S., Kocha W., O'Dorisio T. et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT-2 Study. *Oncologist*. 2013; 18(1): 46–53.

Поступила 17.11.15

Принята к печати 10.12.15