

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.33-006.88

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

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА. СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

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

Нейроэндокринные новообразования желудка (НЭНЖ) на сегодняшний день включают в себя широкий спектр опухолей с различными вариантами клинического течения, различными подходами к терапии и кардинально отличающимся прогнозом.

В желудке они встречаются достаточно редко – НЭНЖ составляют около 9% от всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и 0,3% от всех опухолей желудка. Следует отметить, что НЭНЖ значительно отличаются как биологическими, так и клиническими характеристиками от других карциноидов, эмбриологически происходящих из «передней кишки». Особенности этих опухолей в последнее время привлекают внимание многих ученых. Современные методы инструментальной диагностики, а также гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования позволяют достаточно точно оценивать злокачественный потенциал опухоли и индивидуализировать процесс лечения в каждом конкретном случае.

В данной работе мы постарались объединить информацию, касающуюся как нейроэндокринных опухолей высокой степени дифференцировки, так и низкодифференцированных нейроэндокринных карцином желудка, которые в свою очередь включают мелко- и крупноклеточные типы.

Ключевые слова: обзор; нейроэндокринные новообразования желудка; карциноид; иммуногистохимический метод.

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Бохян В.Ю., Делекторская В.В., Стилиди И.С. Нейроэндокринные опухоли желудка. Современная классификация. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 81–85. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-81-85

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., Delektorskaya V.V., Stilidi I.S.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF STOMACH. MODERN CLASSIFICATION.

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

Neuroendocrine tumors (NETs) of the stomach include a wide range of neoplasm with different variants of the disease, various approaches to the treatment and different prognosis. The incidence is quite low – NETs of stomach accounted for only 9% of all gastrointestinal (GI) NETs and 0,3% of all tumors of stomach. Gastric NETs have significantly different biological and clinical characteristics from other carcinoids developing from “foregut”. The distinctive features of these tumors attract the attention of many scientists. Modern methods of instrumental diagnostics, as well as histological, immunohistochemical and molecular genetic, make it possible to assess malignant potential of the tumor and individualize treatment in every case. In this article we have tried to bring the information about NET with high and poor differentiation, which include small and large cell types together.

Keywords: review; Neuroendocrine tumor; NET; carcinoid; immunohistochemistry.

For citation: Peregorodiev I.N., Bokhian V.Y., Delektorskaya V.V., Stilidi I.S. Neuroendocrine tumors of stomach. Modern classification. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)* 2016; 21(1–2): 81–85. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-1-81-85

For correspondence: Ivan N. Peregorodiev, 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 03 November 2015

Accepted 19 November 2015

Заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями желудка (НЭНЖ) достаточно низкая, однако отмечается стойкая тенденция к ее увеличению. Так, по данным SEER регистра Национального института рака США, заболеваемость НЭНЖ в 1975 г. составляла порядка 0,05, а в 2008 г. уже около 0,4 на 100 тыс. населения [1]. По мнению многих специалистов, это увеличение частоты является

результатом многих факторов, в том числе повышения клинического интереса к проблеме, рутинного использования биопсии при гастроскопии, частого использования иммуногистохимических методов диагностики и т. д. Следовательно, реальное увеличение частоты НЭНЖ за последние 50 лет остается неопределенным. В любом случае за последние десятилетия отмечается возросший интерес к пробле-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ме НЭНЖ со стороны как клиницистов, так и лабораторных исследователей.

Нейроэндокринные опухоли впервые были описаны в конце XIX века О. Lubarsch [2]. Во время выполнения аутопсии он обратил внимание на множественные опухолевые образования в дистальном отделе тощей кишки. Несколькими годами позже, в 1907 г., S. Oberndorfer [3] описал аналогичные опухоли, отличающиеся доброкачественным течением, и ввел термин «карциноид» (karzinoid), а в 1923 г. M. Askanazy [4] впервые сообщил о карциноиде желудка. К 1960 г. в мировой литературе встречалось описание лишь 30 подобных случаев. Позднее было открыто, что эти опухоли имеют эндокринную природу и легко могут быть идентифицированы по реакции окрашивания серебром. Большой шаг вперед в понимание природы этих образований был сделан в 70-х годах XX века, когда ученые выявили связь нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудка с пониженной кислотностью. Тогда же впервые был описан мелкоклеточный рак желудка. Это было сделано Т. Matsusaka и соавт. в 1976 г.

Рациональный подход к номенклатуре НЭО пищеварительной системы обеспечила классификация Всемирной организации здравоохранения, опубликованная в 2000 г., в которой впервые была представлена обоснованная терминология и прогностическая стратификация данного типа неоплазий. Учитывая, что общепризнанный термин «карциноид» не мог в полной мере охватить весь спектр нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы, классификация (ВОЗ, 2000) заменила его более общими терминами «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак/карцинома». Предложена единая схема классификации, выделяющая 3 основные категории опухолей независимо от места их развития в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, для оценки дифференцировки опухоли были введены 2 основные категории, разделяющие высоко- и низкодифференцированные новообразования, которые значительно различаются по своему клиническому течению. Данная классификация разработала критерии для практического использования. Однако ее применение было ограничено необходимостью встраивать информацию, относящуюся к стадированию, в систему определения степени злокачественности опухоли. На сегодняшний день с учетом изменений, включенных в последнюю классификацию ВОЗ, 2010, термин «карциноид» сохранен только для высокодифференцированных опухолей ЖКТ, включая НЭО желудка, которые имеют низкую степень злокачественности (НЭО G1).

Патофизиологические особенности НЭНЖ

Можно выделить несколько типов эндокринных клеток в слизистой оболочке желудка: энтерохромоаффиноподобные клетки (ECL-клетки), энтерохромоаффинные клетки (EC-клетки), G-, D-, D1-, A-, P- и X-клетки [5]. Каждый тип клеток характеризуется продукцией определенных аминокислот/пептидов. G-клетки располагаются в антральном отделе, в то время как остальные клеточные элементы определяются в кислотопродуцирующих отделах (дне и теле желудка). Исключение составляют EC-клетки, которые располагаются как в антральном отделе желудка, так и в теле. Все эндокринные клетки могут быть распознаны по наличию в них хромогранина

A, белка, который способствует генерации и стабилизации секреторных гранул [6]. Эндокринные клетки могут подвергаться неопластической трансформации и давать начало гормонпродуцирующим НЭО. В зависимости от того, какая клетка лежит в основе развития опухоли, НЭНЖ можно условно разделить на ECL-, G-клеточные [7] и прочие НЭО. Современная концепция неопластической трансформации ECL-клеток связана с действием на них повышенного уровня гастрина. Чаще всего гипергастринемия является результатом низкой кислотности желудочного сока на фоне атрофического гастрита или связана с наличием гастринсекретирующих опухолей. Снижение pH желудочного сока приводит к развитию гиперплазии антральных G-клеток и гипергастринемии. Гастрин связывается с рецепторами ECL-клеток и стимулирует их функцию и пролиферацию. В результате происходит их гиперплазия, злокачественная трансформация [8]. Однако изолированно гипергастринемии часто недостаточно для развития опухоли. Считается, что в злокачественной трансформации ECL-клеток существенную роль играют генетические изменения, в частности гиперэкспрессия bcl2, что в свою очередь приводит к блокированию апоптоза [9]. Изучение гастрин при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) подтверждает, что определенные генетические аномалии необходимы для злокачественной трансформации гиперплазированных ECL-клеток [10].

Современные классификации НЭНЖ

Классификация ВОЗ, 2010

В процессе морфологической диагностики НЭНЖ в настоящее время применяется классификация Всемирной организации здравоохранения, разработанная в 2010 г., в которую вошли установленные ранее критерии определения степени злокачественности (ENETS, 2006, 2007) и TNM-стадирования (AJCC, 2009) [11]. Согласно современным представлениям, все нейроэндокринные новообразования обладают потенциалом злокачественности, при этом их клиническое течение может варьировать от индолентного до высокоагрессивного, сопровождающегося быстрым развитием метастазов и рецидивов заболевания. Показано, что клиническое поведение нейроэндокринных новообразований главным образом определяют биологические характеристики и стадия на момент диагностики. Различная степень злокачественности этих опухолей (Grade, G1, G2, G3) основана на оценке гистологии и определений пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67 (табл. 1)

Таблица 1

Система определения степени злокачественности (Grade) ВОЗ, 2010

Степень злокачественности (Grade)	Количество митозов × 10 полей зрения при большом увеличении (2 мм ²)	Индекс пролиферативной активности Ki-67, %
G1	< 2	≤ 2
GII	2–20	3–20
GIII	> 20	> 20

Таблица 2

Классификации НЭО желудка (ВОЗ, 2000 и 2010) и японская классификация рака желудка

ВОЗ, 2000	ВОЗ, 2010	JCGC 14
Высокодифференцированные эндокринные опухоли	Высокодифференцированные НЭО G1 (карциноиды)	Карциноид
Высокодифференцированные эндокринные карциномы	Высокодифференцированные НЭО G2	
Низкодифференцированные эндокринные карциномы (мелкоклеточный рак)	Нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный и крупноклеточный типы)	Эндокринно-клеточный рак
Смешанный экзоэндокринный рак	Смешанный адено-нейроэндокринный рак	
Опухолоподобные поражения	Гиперпластические и пренеопластические поражения	

Согласно действующей классификации ВОЗ, 2010, все НЭНЖ делятся на высококодифференцированные НЭО желудка (НЭО желудка G1 и G2) и низкодифференцированный нейроэндокринный рак желудка (НЭР желудка), к которому относятся мелко- и крупноклеточные типы. Смешанные аденонейроэндокринные карциномы и гиперпластические и пренеопластические изменения выделены в отдельную группу.

Следует отметить, что высокий индекс Ki-67 (более 20%) может определяться и в высококодифференцированных НЭО желудка (как правило, это опухоли III клиничко-морфологического типа). В классификации ВОЗ, 2010, такие образования не выделены в отдельную категорию, хотя изучению этой проблемы посвящено большое число научных исследований (табл. 2).

Клиничко-морфологическая классификация НЭНЖ

Начиная с 80-х годов прошлого столетия в основе классификации НЭНЖ лежал уровень гастрина в крови. Впоследствии классификация претерпела некоторые изменения, в нее стали входить не только ECL-клеточные опухоли.

На сегодняшний день выделяют 3 клиничко-морфологических типа НЭНЖ.

НЭО I типа составляют 75–80% всех НЭО желудка [12], развиваются из ECL-клеток на фоне атрофического гастрита. Хронический атрофический гастрит типа А характеризуется хроническим воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка, который сопровождается ее атрофией и ахлоргидрией. Часто гастрит сочетается с аутоиммунными заболеваниями, например с пернициозной анемией. Гиперплазия ECL-клеток, ассоциированная с гипергастринемией на фоне хронического атрофического гастрита типа А, чаще встречается у женщин. Соотношение женщин к мужчинам составляет 2–3: 1 [13]. Средний возраст больных от 50 до 60 лет, несмотря на то что возрастной диапазон пациентов с атрофическим гастритом значительно шире и составляет от 15 до 88 лет [14]. Эти новообразования редко вызывают какую-либо симптоматику [15]. Обычно они представляют собой нефункционирующие опухоли и выявляются в ходе эндоскопического исследова-

ния [16]. Опухоли часто выглядят как полипы дна желудка. При НЭО желудка I типа в прилегающих к опухоли зонах визуально не пораженной слизистой оболочки желудка нередко находят очаги микрокарциноидов [17]. Приблизительно в 65% случаев у пациентов развиваются множественные очаги, средний размер которых 5 мм [18]. Как правило, это благоприятно протекающие высококодифференцированные НЭО (G1) [19]. Однако нередки случаи, когда размер опухоли достигает 1–2 см и более. Как правило, эти опухоли имеют более злокачественное течение и при гистологическом исследовании нередко характеризуются клеточным полиморфизмом, более глубокой инвазией стенки желудка и ангиоинвазией [20]. В 3–8% встречаются метастазы в лимфатических узлах, в 2% – отдаленные метастазы, как правило, в печени [21]. Наличие метастазов является единственным фактором, достоверно ухудшающим прогноз. Также можно говорить о том, что метастатический потенциал возрастает вместе с увеличением глубины инвазии, а мультицентрическая форма роста не коррелирует с риском метастазирования [15].

НЭО II типа (ECL-клеточные опухоли на фоне синдрома Золлингера–Эллисона) развиваются почти исключительно у пациентов с МЭН-1 [22]. НЭНЖ II типа отмечаются у 23–29% пациентов с МЭН-1 и лишь у 1–3% больных со спорадическими гастриномами [23]. Чем это вызвано, пока так и остается неясным. НЭО желудка II типа составляют не более 8% от всех НЭНЖ. В отличие от НЭО желудка I типа НЭО II типа одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, а также могут наблюдаться в молодом возрасте. Эти опухоли выглядят как небольшие полипы (диаметр 1–2 см) и могут возникать, в отличие от НЭО I типа, не только в теле и дне желудка, но и в антральном отделе на фоне гиперплазии слизистой желудка. Для НЭО желудка II типа характерно бессимптомное течение, но более высокий метастатический потенциал (по сравнению с НЭО I типа). По клиническому течению они занимают промежуточную позицию между НЭО желудка III типа (гастриннезависимые) и наиболее благоприятно протекающими НЭО I типа. Так, инвазия опухолью стенки желудка, как правило, ограничена слизистослизистым слоем (90%). Однако метастатическое поражение лимфатических узлов выявляется в 30% случаев, а отдаленные метастазы развиваются у 10% больных [24].

НЭО III типа составляют 15–20% всех НЭНЖ и называются также спорадическими карциноидами желудка. НЭО III типа являются наиболее злокачественными НЭНЖ, характеризуются более высокой пролиферативной активностью, соответствующей по уровню градации G2 или G3. В отличие от НЭО желудка I и II типов спорадические НЭО не ассоциированы с гипергастринемией и не зависят от пролиферативной стимуляции гастрином [10]. НЭО желудка III типа чаще выявляются у мужчин старше 50–60 лет. Встречаются независимо от фоновой патологии, наиболее часто локализируются в дне и теле желудка, но могут встречаться и в антральном отделе [25]. Морфологически это наиболее гетерогенная группа. В основном эти опухоли имеют ECL-клеточный состав, однако нередко выявляется смешанная клеточная популяция, в том числе энтерохромаффинные и X-клетки. В некоторых опухолях выявляется

TNM-классификация НЭО желудка (ENETs, 2007; UICC, 2009)

T	Первичная опухоль
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Опухоль <i>in situ</i> /дисплазия (< 0,5 мм)
T1	Опухоль инфильтрирует собственную оболочку слизистой или подслизистый слой и ее размеры ≤ 1 см
T2	Опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или субсерозный слой и ее размеры > 1 см
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку
T4	Опухоль распространяется на соседние структуры
Для любого значения T необходимо добавить (m) при множественном поражении	
N	Состояние регионарных лимфатических узлов
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет признаков поражения лимфатических узлов
N1	Регионарные лимфатические узлы поражены
M	Отдаленные метастазы
Mx	Отдаленное метастазирование не может быть оценено
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы есть

небольшое количество серотонин-, соматостатин- и даже гастринпозитивных клеток. НЭО желудка III типа могут быть случайной находкой, но чаще они проявляются болями, снижением массы тела и железодефицитной анемией. В некоторых случаях НЭО желудка III типа клинически проявляются атипичным карциноидным синдромом, характеризующимся покраснением кожных покровов, генерализованным зудом, кожной сыпью, бронхоспазмом, слезотечением, иногда – отеками, гипотонией. Атипичный карциноидный синдром вызывается нерегулируемой экскрецией гистамина ECL-клетками, что может быть спровоцировано приемом в пищу определенных продуктов, в частности некоторых сортов сыра и вина [26]. Карциноидный синдром крайне редко встречается при НЭО желудка I и II типов.

По данным шведской группы авторов [27], у пациентов с НЭО желудка III типа инвазия опухолью мышечной или серозной оболочек стенки желудка наблюдалась в 100% случаев. К моменту диагностики у 15% больных заболевание было локализованным, у 50% больных выявлялись метастазы в печени. По данным M. Schindl и соавт. [28], у 82% больных выявлено поражение регионарных лимфатических узлов, у 64% – инвазия в соседние структуры.

Клинико-морфологическая классификация за последнее время претерпела ряд изменений. Низкодифференцированные и не ECL-клеточные нейроэндокринные карциномы исторически не включались в эту классификацию. Эти опухоли нередко трактовались как аденокарцинома желудка с нейроэндокринным компонентом. На сегодняшний день низкодифференцированный нейроэндокринный рак (НЭР) составляет отдельную категорию НЭНЖ, которая значительно отличается своими биологическими характеристиками от спорадических высокодифференцированных опухолей. Некоторые авторы выделяют эти опухоли в отдельную группу НЭО желудка IV типа. Так, K. Borch и соавт. [15] выделяли IV тип карциноидов желудка, куда относили не ECL-клеточные (серотонин-, АКТГ-, гастринпродуцирующие и др.) опухоли, а также низкодифференцированные карциномы.

Низкодифференцированные карциномы желудка, представленные в соответствии с современной классификацией мелко- и крупноклеточными типами, значительно отличаются от других категорий НЭНЖ по клиническому течению и прогнозу. Мелкоклеточный рак желудка – крайне редко встречающееся заболевание [29]. В процентном отношении среди всех типов рака желудка его доля не превышает 0,1, а среди гастроинтестинального мелкоклеточного рака – 11 [30]. Эти новообразования имеют наихудший прогноз и относятся к наиболее агрессивным опухолям. Большинство больных умирают спустя год после постановки диагноза. Гистологическое строение мелкоклеточного рака желудка сходно с таковым при мелкоклеточном раке легкого. Он характеризуется диффузным ростом мелких клеток со скудной цитоплазмой, небольшими овальными ядрами и высокой митотической активностью. Иногда наблюдаются смешанные варианты, включающие компоненты мелкоклеточного рака и аденокарциномы или плоскоклеточного рака [31]. Окончательный диагноз в таких случаях определяет морфологическое исследование, нередко включающее иммуногистохимический анализ. Мелкоклеточный рак желудка протека-

ет также неблагоприятно, как и мелкоклеточный рак легкого, и намного более агрессивно, чем аденокарцинома желудка. Медиана выживаемости составляет всего 7 мес [32]. Как правило, на момент постановки диагноза уже определяются вазолимфатическая инвазия, глубокая инфильтрация стенки желудка и отдаленные метастазы [33].

К крупноклеточному раку желудка относятся низкодифференцированные карциномы, образованные клетками крупного/промежуточного размера с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, значительной ядерной атипией. Как правило, эти опухоли сохраняют нейроэндокринную морфологию, содержат мультифокальные некрозы, большое число митозов и ядра с гранулярным хроматином и отчетливыми ядрышками. Для подтверждения диагноза необходимо иммуногистохимическое исследование. Прогноз при крупноклеточном НЭР желудка, как и при мелкоклеточном типе, значительно хуже, чем при аденокарциноме.

Для стадирования высокодифференцированных НЭО желудка используется классификация TNM (табл. 3). Нейроэндокринные карциномы желудка стадированы по TNM-системе как аденокарциномы.

Таким образом, можно говорить о двух, дополняющих друг друга классификациях НЭНЖ: во-первых, это классификация ВОЗ, определяющая степень дифференцировки, степень злокачественности (Grade) и TNM-стадию опухолевого процесса, во-вторых, это клинико-морфологическая классификация, учитывающая функциональные особенности и тип новообразования (табл. 4). Все эти данные направлены на то, чтобы облегчить клиницисту выбор метода лечения.

Таблица 4

Сопоставление классификации НЭО желудка (ВОЗ, 2010) и клинико-морфологической классификации НЭО желудка

Классификация НЭО желудка (ВОЗ, 2010)	Клинико-морфологический тип
Высокодифференцированные НЭО желудка	НЭО G1, Ki-67 ≤ 2% Как правило, I, II типы Редко III тип
Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы желудка	НЭО G2, Ki-67 3–20% Как правило, III тип Редко I, II типы
	НЭО G3, Ki-67 > 20% III тип
Смешанные адено-нейроэндокринные карциномы	Мелко-, крупноклеточный тип
Опухолоподобные изменения	

В заключение хотелось бы отметить, что более глубокое понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития широкого спектра НЭОЖ, совершенствование современных методов эндоскопической визуализации и морфологического исследования опухоли составляют основу как точной диагностики, так и правильного выбора тактики ведения данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsikitis V.L., Wertheim B.C., Guerrero M.A. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: A seer. *Analysis*. 2012; 3: 292–302.
2. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch*. 1888; 111: 280–317.
3. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907; 1: 425–9.
4. Askanazy M. Zur Pathogenese der Magenkre. bse und über ihren gelegentlichen Keimen in der Magenwand. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1923; 49: 49–51.
5. Lehy T., Mignon M., Cadiot G. Gastric endocrine cell behaviour in Zollinger–Ellison patients upon long-term potent antise-cretory treatment. *Gastroenterology*. 1989; 96: 1029–40.
6. Fischer-Colbrie M., Hagn C., Schober M. Chromogranins A, B and C: widespread constituents of secretory vesicles. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1987; 493: 120–34.
7. Grimelius L., Wilander, E. Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. *Invest. Cell Pathol*. 1980; 3: 3.
8. Gladdy R., Strong V., Coit D., Allen P., Gerdes H., Shia J. et al. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann. Surg. Oncol*. 2009; 16: 3154–60.
9. Kölby L., Bernhardt P., Sward C., Johanson V., Ahlman H., Forsell-Aronsson E. et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Reg. Pept*. 2004; 120: 269–73.
10. Modlin I.M., Lawton G.P., Miu K. et al. Pathophysiology of the fundic enterochromaffin-like (ECL) cell and gastric carcinoid tumours. *Ann. Roy Coll. Surg. Engl*. 1996; 78: 133–8.
11. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010.
12. Bordi C., D’Adda T., Azzoni C., Ferraro G. Pathogenesis of ECL

- cell tumors in humans. *Yale J. Biol. Med*. 1998; 71: 273–84.
13. Gilligan C.J., Rappel S., Gilligan C.J., Lawton G.P., Tang L.H., West A.B. et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am. J. Gastroenterol*. 1995; 90: 338–52.
14. Bordi C., Yu J.Y., Baggi M.T. et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions: a histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer*. 1991; 67: 663.
15. 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.
16. Borch K., Renvall H., Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology*. 1985; 88: 638–48.
17. Reinecke P., Borchard F. Pattern of gastric endocrine cells in microcarcinoidosis—an immunohistochemical study of 14 gastric biopsies. *Virchows Archiv*. 1996; 428: 237–41.
18. Merola E., Sbrozzi-Vanni A., Panzuto F., D’Ambra G., Di Giulio E., Pillozzi E. et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (3): 207–13.
19. Rindi G., Arnold R., Bosman F.T. et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman F.T. et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2010: 13–4.
20. Arnold R. Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. *World J. Surg*. 1996; 20: 203–7.
21. La Rosa S., Inzani F., Vanoli A. et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum. Pathol*. 2011; 42: 1373–84.
22. Rindi G., Bordi C., Rappel S. et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J. Surg*. 1996; 20: 168–72.
23. Norton J.A., Melcher M.L., Gibril F. et al. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger–Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery*. 2004; 136: 1267–74.
24. Gilligan C.J., Lawton G.P., Tang L.H., West A.B., Modlin I.M. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am. J. Gastroenterol*. 1995; 90: 338–52.
25. Mulkeen A., Cha Ch. Gastric carcinoid. *Curr. Opin. Oncol*. 2004; 17: 1–6.
26. Lehy T., Cadiot G., Mignon M., Ruzsniwski P., Bonfils S. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger–Ellison syndrome. *Gut*. 1992; 33: 1275.
27. Akerstrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *World J. Surg*. 1996; 20: 173–82.
28. Schindl M., Kaserer K., Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch. Surg*. 2001; 136: 49–54.
29. Matsusaka T., Watanabe H., Enjoji M. Oat-cell carcinoma of the stomach. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1976; 67: 65–73.
30. Brenner B., Tang L.H., Klimstra D.S., Kelsen D.P. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22: 2730–9.
31. Cioppa T., Marrelli D., Neri A., Caruso S., Pedrazzani C., Malagnino V. et al. A case of small-cell gastric carcinoma with an adenocarcinoma component and hepatic metastases: treatment with systemic and intra-hepatic chemotherapy. *Eur. J. Cancer Care*. 2007; 16: 453–7.
32. Fukuda T., Ohnishi Y., Nishimaki T., Ohtani H., Tachikawa S. Early gastric cancer of the small cell type. *Am. J. Gastroenterol*. 1988; 83: 1176–9.
33. Matsui K., Kitagawa M., Miwa A., Kuroda Y, Tsuji M. Small cell carcinoma of the stomach: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am. J. Gastroenterol*. 1991; 86: 1167–75.

Поступила 03.11.15
Принята к печати 19.11.15