

## Карциноид желудка. Возможности эндоскопической диагностики и лечения

**Д.В. Сазонов<sup>1</sup>, А.А. Будзинский<sup>1</sup>, И.А. Овсянникова<sup>2</sup>, П.А. Передков<sup>2</sup>, Д.С. Мельченко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Медицинский Центр Банка России, Москва

<sup>2</sup> Медицинский Центр Управления Делами Президента Российской Федерации, Москва

Немецкий патологоанатом S. Oberndorfer в 1907 г. ввел в медицинскую практику термин «карциноид», т.е. «подобный карциноме». Описав опухоль подвздошной кишки, имеющую однородный состав клеток, медленный рост и гистологически сходную с карциномой, он считал, что она является доброкачественной [31]. Впоследствии термин «карциноид», употреблявшийся по отношению к опухоли тонкого кишечника из энтерохромаффинных клеток, стал широко применяться и для не столь специфичных и разнообразных типов опухолей диффузной эндокринной системы других органов [22].

Впервые их обнаружил Lubarsch в 1888 г., описавший небольшие опухоли терминального отдела подвздошной кишки при исследовании аутопсийного материала, назвав «маленькими раками». В 1914 г. Gesset и Masson, используя реакцию импрегнации серебра, показали, что карциноиды могут возникать из энтерохромаффинных клеток. В 1938 г. австрийский патологоанатом Feyerter представил концепцию «диффузной эндокринной системы», в которую он объединил хромаффинные клетки всего желудочно-кишечного тракта, легких, мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, а также миоэпителиальные элементы слюнных, слезных, потовых, слизистых, молочной желез, которые обладали как эндокринной так и паракринной функцией. Спустя 20 лет гистохимик Pears пересмотрел теорию диффузной эндокринной системы. Он объединил различные типы клеток, разбросанных по всему организму, по способности поглощать предшественники аминов, декарбоксилировать их и синтезировать биогенные амины и полипептидные гормоны в единую АПУД (APUD) систему. В настоящее время в отношении этих клеток наиболее употребительным является термин – нейроэндокринные. В 1953 г. Lembeck обнаружил в карциноидных опухолях серотонин. В 1954 г. выделен карциноидный синдром у пациентов с опухолью подвздошной кишки и метастазами в печень, включающий классическую триаду – приливы, диарея, правосторонний фиброз эластоз клапанов сердца, а также покраснение кожных покровов, бронхоспазм, боли в животе [14, 3]. Карциноид желудка впервые описал Askanasy в 1923 г. [7].

Карциноид – опухоль нейроэндокринной (диффузной эндокринной) системы (ДЭС), характеризуется продукцией гранул, содержащих различные моноамины, нейропептиды и гормоны, вырабатывая маркеры нейроэндокринной ткани, такие как хромогранин A, нейрон-специфическую энолазу, синаптофизин. Клетки опухоли выявляются при окрашивании серебром и другими реактивами, выявляющими гранулы [24].

В норме нейроэндокринные клетки расположены не только в эпителии желез, но и в собственной пластинке слизистой оболочки [1]. Этот факт, в свою очередь, определяет, что зачастую опухоли, происходящие из этих клеток, относят к подслизистым.

Клетки диффузной эндокринной системы, как и происходящие из них опухоли, характеризуются рядом общих особенностей:

1. Природа секретируемых веществ не всегда определяется фенотипом клетки (могут вырабатывать и полипептиды и моноамины).
2. Секреция медиаторов может быть эпизодической или импульсной. Симптомы, которыми проявляются опухоли ДЭС, нередко носят временный характер, особенно на ранних стадиях.
3. Апудоциты или клетки опухоли ДЭС способны производить одновременно несколько пептидных гормонов, набор их может меняться под действием различных факторов, таких как стадии развития клетки, микроокружение. В опухоли могут быть смешаны несколько типов клеток; как и метастазы, они могут вырабатывать различные, несходные нейропептиды.
4. Секретируемые гормоны регулируют физиологические функции, влияют на пролиферацию или дифференцировку клеток мишени. Это обуславливает множественные нарушения, такие как гиперхлоргидрия, нарушение перистальтики, диарея, гиперплазия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, образование желчных камней, фиброз брюшины, миокарда и т.д.

5. Секреторная активность клетки определяется генетически, а также под влиянием гормонов и веществ, вырабатываемых соседними клетками. Рост опухоли, секреторная активность и, следовательно, клинические проявления зависят от свойств самих опухолевых клеток и их клеточного окружения [5].

Единая терминология, удобная для пользования исследователями, клиницистами и патологоанатомами, до сих пор не принята. Классификации, построенные на основе гистологического строения, гистохимических характеристик, характера продуцируемых гормонов, не всегда способствуют выработке правильной тактики, вводя в заблуждение клиницистов. В последнее десятилетие образовалась значительная дистанция между практической медициной, где используется гистологическая классификация опухолей эндокринной системы ВОЗ от 1980 г. (выделяющая клетки карциноидной опухоли при световой микроскопии на основании участия в реакции импрегнации серебра или других методах окрашивания гранул), и научными исследованиями, использующими электронную микроскопию, иммунологические, гистохимические методы выявления аминов, молекулярную биологию и радиоизотопные способы диагностики [39, 3]. В настоящее время предлагается использование вместо термина «карциноид» термин «нейроэндокринная опухоль», который имеет более широкое понятие, включая в себя нейроэндокринные опухоли от «классического карциноида», характеризующегося медленным ростом и благоприятным прогнозом, до недифференцированной карциномы, имеющей злокачественное течение [11].

Карциноид является достаточно редкой патологией. Частота его встречаемости в США составляет 1,5 на 1 000 000 [40].

Наиболее часто карциноиды встречаются у представителей негроидных рас – 48 на 1 млн. населения ежегодно. Проведенные эпидемиологические исследования по изучению баз данных США за последние 50 лет свидетельствуют о 13715 случаях карциноида, начиная с 1950 г. По данным Национального института рака США (Survivalence, Epidemiology, and End Results Program of National Cancer Institute (SEER and NCI)), в последние 30 лет имеется тенденция к избирательному возрастанию встречаемости отдельных локализаций (таких как желудок и прямая кишка) и уменьшению доли карциноидов червеобразного отростка, что может быть обусловлено изменением правил регистрации данных, усовершенствованием диагностических технологий, ростом осведомленности об этой патологии. По результатам исследований, проведенных SEER and NCI с 1950 по 1999 г., чаще встречаются опухоли, расположенные в желудочно-кишечном тракте (67,5%) и дыхательной системе (25,3%). В ЖКТ кар-

циноиды чаще встречаются в тонкой (41,8%) и прямой кишках (27,4%), а также в желудке (8,7%). Лучшие показатели 5-летней выживаемости отмечаются в группе пациентов с локализацией опухоли в прямой кишке (88,3%), респираторном тракте (73,5%) и червеобразном отростке (71,0%). Средняя 5-летняя выживаемость для больных карциноидом, включая все локализации, составляет 67,2%. На момент установления диагноза у 12,9% из всех пациентов с этим типом опухоли имеются отдаленные метастазы [30].

Доля карциноида среди всех опухолей желудка составляет не более 0,3% [19]. Карциноидный синдром при данной локализации развивается достаточно редко, у 5% больных, как правило, при наличии метастазов [12]. По данным Mizuma et al. [28]. 1983 г., ретроспективно исследовавшего 100 больных с карциноидом желудка, частота метастазирования напрямую зависит от размера опухоли. При размере менее 10 мм метастазы отсутствовали, у 16% пациентов с опухолью размером 1–2 см и 33% больных, размер опухоли у которых достигал от 2 до 5 см, течение заболевания сопровождалось метастазированием в лимфоузлы и печень. Метастазы в печени были обнаружены у 76% пациентов с карциноидом желудка, превышающим 5 см.

В рамках гистологической классификации ВОЗ 1980 г. карциноидные опухоли подразделены на три группы:

- 1) «классический» карциноид, происходящий из энтерохромаффинных клеток;
- 2) карциноид из G-клеток;
- 3) другие карциноиды. С использованием общепринятых методик окрашивания довольно легко можно идентифицировать только карциноид из энтерохромаффинных клеток (EC), т.н. «классический» карциноид. Остальные группы можно далее различить по их участию в аргентаффинных и аргирофильных реакциях [22].

Williams и Sandler в 1963 г. предложили классификацию нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, разделив их в зависимости от эмбриональной закладки в кишечной трубке органа, несущего опухоль, на карциноиды производных передней, средней и задней кишки, характеризуя опухоль в соответствии с ее клинико-патологическими проявлениями (табл. 1) [16].

Карциноиды, расположенные в производных передней кишки, к которым относятся желудок, начальная часть двенадцатиперстной кишки, бронхи, вырабатывают чаще гормоны или нейропептиды, воздействующие на респираторный, желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу [14]. Карциноиды производных средней кишки, к которым относятся тощая, тонкая кишка, правая половина ободочной кишки, чаще относятся к

«классическому» типу, являясь производными энте-рохромаффинных клеток они продуцируют серотонин, субстанцию Р и тахикинины, обуславливая развитие карциноидного синдрома. Большинство карциноидов органов производных передней и задней кишки, относятся к третьему типу, отличаясь по клиническим проявлениям от «классического» карциноида [11]. Опухоли, локализующиеся в прямой кишке, как правило, имеют небольшие размеры, им чаще свойственно доброкачественное течение, в основном продуцируют со-матостатин, глиментин, энкефалины, субстанцию Р, се-ротонин, иногда инсулин [14].

В конце XX века в 1994 г. группой патологов – Carlo Capella, Philipp U. Heitz, Heinz Hufler, Enrico Solcia, Gylter Kluppel из Италии, Швейцарии, Германии и Бельгии, была предложена так называемая «пересмотренная классификация нейроэндокринных опухолей легкого, поджелудочной железы и кишечника». В частности, нейроэндокринные опухоли (карциноиды) же-лудка были разделены по их биологическому поведению на основании размера, глубины инвазии, анио-инвазии, наличию или отсутствию метастазов на неоп-лазии с доброкачественным, низким и высоким уровнем злокачественного поведения и карциному. Необходимо указать, что подразделение нейроэндокринных опухолей желудка на три основные типа было обусловлено наличием или отсутствием такого этиопатогенетического фактора, как гипергастринемия для первых двух типов карциноидов желудка. В соответствии с предложенной классификацией к первому (1) типу НЭО желудка относятся карциноиды, ассоциирован-ные с хроническим атрофическим гастритом и гипер-гастринемией. Второй (2) тип НЭО – ассоциирован-ные с множественной эндокринной неоплазией I типа и синдромом Золлингера-Эллисона (МЭН/СЗЭ). Тре-тий тип (3) – спорадический карциноид, который не зависит от ХАГ и МЭН/СЗЭ. Опухоли 1 и 2 типа, по данной классификации, содержат ЕСЛ клетки, которые высоко восприимчивы к трофической стимуляции гас-трином. При первом типе, хронический атрофический гастрит тела желудка с ахлоргидрией вызывает компенсаторное повышение гастрина в крови с или без развития пернициозной анемии. При втором типе НЭО гипергастринемия, вызывающая гиперплазию клеток слизистой оболочки желудка, обусловлена синдромом множественной эндокринной неоплазии I типа с синдромом Золлингера-Эллисона (МЭН/СЗЭ). НЭО 1 и 2 типа обычно расположены в слизистой оболочке дна и тела желудка, как правило, имеют доброкачествен-ное поведение и низкую степень малигнизации. В то же время необходимо отметить, что описаны случаи злокачественного течения карциноида желудка у боль-ных с МЭН-I/СЗЭ. Это вероятно требует более вни-мательного подхода к этой группе больных, в связи с

генетически обусловленным механизмом опухолеоб-разования при МЭН I в других органах. Не исключено, что трофический характер гипергастринемии в дан-ном случае не имеет значения, как при карциноиде 1 типа [9].

Сporadический карциноид желудка имеет более зло-качественное поведение, чем 1 и 2 типы. Когда размер опухоли превышает 2 см и / или имеется аниоинвазия, метастазирование достигает 60% случаев, при этом половина из них метастазы в печень [11, 29]. Низко-дифференцированные нейроэндокринные раки же-лудка сравнимы с аналогичными опухолями других лока-лизаций, имеют неблагоприятный прогноз: с больных с метастазами погибает в первый год установления диагноза [27].

Диагностика карциноидной опухоли, как правило, бы-вает случайной. При выраженной картине классичес-кого карциноидного синдрома установить диагноз не пред-ставляет труда. Даже при наличии хотя бы одно-го симптома (при том, что можно выделить различные варианты течения нейроэндокринных опухолей) [4], врач может заподозрить наличие опухоли и вести це-ленаправленный поиск (табл. 2) [15, 25].

Диагностический поиск включает в себя три этапа – клинический, лабораторный и топический. Гормонально неактивные опухоли проявляются симптомами, обусловленными их прямым влиянием на органы же-лудочно-кишечного тракта, т.е. тошнота, рвота, абдо-минальные боли, тонкокишечная непроходимость, желтуха вследствие обструкции желчевыводящих путей, желудочно-кишечное кровотечение. Лаборатор-ный этап включает в себя определение уровня серото-нина в крови или его метаболита 5-гидроксинацетилук-сусной кислоты (5ГОИУК) в моче. Повышение пока-зателей 5ГОИУК в моче определяется у 84% больных с карциноидной опухолью. Чувствительность теста при его правильном проведении (исключение определен-ных патологических состояний, продуктов, лекарств) со-ставляет 74%, а специфичность – 90%.

Карциноиды производных передней кишки часто ли-шены декарбоксилазы и вместо серотонина секрети-руют в плазму крови 5-гидрокситриптофан. Последний не превращается в 5-ГОИУК, соответственно, повыше-ния ее уровня в моче не наблюдается. В этом случае определяется повышенный уровень серотонина в моче, поскольку декарбоксилаза имеется в почках. Кроме того, переднекишечные карциноиды чаще секретиру-ют гистамин, чем опухоли расположенные в произ-водных средней кишки [18].

Анатомическая локализация карциноида определяет-ся методами лучевой и эндоскопической диагностики. Степень инвазии стенки органов же-лудочно-кишечно-го тракта оценивается с использованием эндоскопичес-

кой ультрасонографии. Информацию о наличии метастазов в лимфатические узлы и печень позволяет получить компьютерная томография, магнито-резонансная томография, трансабдоминальная и эндоскопическая ультрасонография.

Эхокардиография отражает изменения клапанного аппарата сердца – фиброзеластоз, развивающийся при классическом карциноидном синдроме. При невозможности уточнить локализацию или выявить метастазы указанными способами ответ на вопрос можно получить при проведении сцинтиграфии с октреотидом, меченым  $^{111}\text{In}$ . Его применение позволяет оценить не только локализацию, но также стадию и рецепторный статус опухоли [21, 2].

Эндоскопическая ультрасонография наиболее достоверно отражает степень инвазии опухолью стенки желудка [16, 42, 43].

Эндоскопическая картина карциноида желудка не имеет специфических характеристик: новообразование может выглядеть как пятно, полип на широком основании, на ножке [17] с неизмененной поверхностью или аррозией, подслизистого образования или иметь вид злокачественной опухоли. Цвет варьирует от желтого до красного [29, 10].

Эндоскопическая щипцовая биопсия является важным методом подтверждения диагноза, однако, при подслизистом типе расположения опухоли ее диагностическая значимость достигает не более 25% [26]. Это связано с тем, что нейроэндокринные клетки располагаются в глубине крипты слизистой оболочки, что создает картину подслизистой опухоли.

В настоящее время существует мнение, что небольшие, до нескольких миллиметров, множественные карциноиды желудка, возникающие на фоне хронического атрофического гастрита, с пернициозной анемией или без нее, могут динамически контролироваться в ходе регулярных эндоскопических обследований [6].

Одиночные карциноиды от 1,0 до 1,5 см в диаметре, связанные с хроническим атрофическим гастритом и гипергастринемией, как правило, также имеют достаточно доброкачественное течение [32], в связи с чем рекомендуется их эндоскопическое удаление [8, 36, 20, 34, 35, 33].

Отдельные авторы допускают удаление карциноида желудка размером до 20 мм эндоскопическим методом, если доказано отсутствие метастазов [13].

Немногочисленные публикации позволяют говорить о том, что и спорадический карциноид (который имеет более злокачественное течение, нежели карциноид 1 и 2 типа) размером менее 1 см, без признаков атипии

и инвазии глубже подслизистого слоя, также может быть удален эндоскопически [38].

Диаметрально противоположная точка зрения – хирургическое лечение спорадического карциноида по правилам онкохирургии – основывается на интраоперационном исключении регионального метастазирования [37].

Несмотря на то, что карциноиды среднего размера (1–2 см) имеют низкий уровень злокачественного поведения и могут быть удалены эндоскопически, ткань опухоли должна быть направлена на патоморфологическое исследование, для исключения поражения слоев глубже подслизистого, хотя рецидив может ожидаться и при этом варианте лечения. Это в свою очередь объясняет позицию ряда авторов, предлагающих хирургическое лечение в объеме секторальной резекции, предполагая возможность удаления любого регионального лимфатического узла, который может присутствовать, хотя и нечасто, у больных этой группы [8, 38].

Опухоли 1 типа, размером более 2 см, достаточно редки и должны быть удалены хирургическим методом. Соответственно, гастрэктомия показана, когда имеется глубокая инвазия или множественный рост карциноидов большего размера [8].

При эндоскопическом методе лечения самым оптимальным способом удаления поражений, располагающихся в слизистой оболочке желудка и подслизистом слое, является техника эндоскопической резекции слизистой, имеющая варианты:

- 1) инъекция раствора в подслизистый слой и иссечение;
- 2) инъекция раствора в подслизистый слой, поднимание опухоли вторым инструментом вверх и иссечение (при использовании двухканального эндоскопа);
- 3) введение раствора и использование колпачка-насадки;
- 4) введение физиологического раствора, лигирование опухоли, отсечение [37].

По сравнению с обычной петлевой биопсией метод с использованием колпачка-насадки на эндоскоп считается более эффективным [23].

Критерием радикального удаления является патоморфологическое исследование удаленного материала с определением границ резецированной опухоли.

Целью нашего исследования было изучение эффективности эндоскопической полипэктомии и методики расширенной резекции слизистой у больных с карциноидом желудка, а также оценка критериев динамического наблюдения и тактики ведения больных после удаления карциноида желудка, включая случаи, когда удаляется так называемый «полип», при гистологическом анализе оказывающейся карциноидной опухолью.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с 1983 по 2003 год в двух клинических больницах г. Москвы выявлено 14 случаев карциноида желудка. Средний возраст больных составил – 57 лет. Женщин было 10, мужчин – 4. Ни в одном случае перед выполнением ЭГДС не было подозрений на нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, т.е. все они были находками при эндоскопическом исследовании. Всем пациентам проведено инструментальное обследование, включающее ЭГДС, трансабдоминальную ультрасонографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Дополнительно пяти пациентам, обследованным в последнее время, диагностический поиск включил в себя компьютерную томографию, эндо-УЗИ, колоноскопию. Классический карциноидный синдром отсутствовал. Только одна пациентка отмечала эпизоды покраснения лица и ощущения жара. Размер обнаруженных образований был от 4 до 10 мм. Внешне карциноиды имели вид полипов с неизмененной поверхностью в 11 наблюдениях, с эрозированной поверхностью – 2, подслизистого образования – 1. Мультицентрический рост имелся в 2 случаях. В антравальном отделе опухоль наблюдалась у 3 пациента, в теле желудка – у 11. Опухолевые клетки отсутствовали в биоптатах у 5 пациентов и были обнаружены только после проведения полипэктомии и патоморфологического исследования удаленного материала. В одном случае опухолевые клетки были выявлены только в одном из 7 биоптатов ткани. Повышение уровня серотонина сыворотки крови, 5-гидроксинафтилуксусной кислоты (5ГОИУК) в моче имелось у пациентки, имевшей ощущения жара и ощущения приливов. Исследование уровня гистамина и гастрина плазмы крови проведено 5 пациентам, при этом ни в одном случае не зарегистрировано его увеличение. Метастазы в забрюшинное пространство и средостение заподозрены у 2 пациентов. Эндоскопическая ультрасонография проведена 5 из 14 пациентов. В одном случае, когда имелся мультицентрический рост карциноидов, имевших вид полипов 2–5 мм, этот метод не позволил обнаружить изменений со стороны слизистой оболочки желудка, в трех наблюдениях имелась инфильтрация слизистой и подслизистого слоев, в одном – до мышечного слоя. Ретроспективно пациенты были разделены на две группы. Группа А – 12 больных, которым проведено эндоскопическое удаление опухоли. Группа В – 3 пациента, перенесшие хирургическое лечение. В группе А удаление карциноида желудка в 3 х случаях произведено с применением методики расширенной резекции и использованием колпачка-насадки на эндоскоп, в остальных удаление проводилось по методу обычной полипэктомии. Когда имелось предварительное гистологическое подтверждение карциноида, удаление опухоли заканчивалось дополнительной электро- или аргоноплазменной коагулацией. У двух пациентов зона резекции прошла через опухоль, в связи с чем один из них оперирован (субтотальная резекция желудка), второму выполнена множественная биопсия зоны удаленной опухоли, при этом опухолевые клетки не обнаружены.

В группу В включены 3 пациента: два из них с подозрением на внутригрудное и внутрибрюшное метастазирование и один больной после эндоскопического лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Осложнений после эндоскопического и хирургического лечения карциноида желудка не было. В группе А за время наблюдения признаков рецидива опухоли не обнаружено. Пациенты не предъявляют жалоб, нет клинических проявлений заболеваний. В группе В, пациент перенесший субтотальную резекцию желудка, через 3 месяца после операции стал отмечать сердцебиение. Уровень 5ГОИУК превышал норму в 2 раза по сравнению исходным уровнем, но свидетельств рецидива или наличие метастазов при инструментальном обследовании (ЭГДС, УЗИ, КТ, рентгенологическое исследование грудной клетки и брюшной полости) не обнаружено.

Сроки наблюдения составили от 6 мес. до 10 лет. За это время у 13 из 14 больных признаков рецидива заболевания нет выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы считаем, что эндоскопическое удаление карциноида желудка оправдано при соблюдении следующих условий: опухоль размером не более 10 мм, расположена в пределах слизистого или слизисто-подслизистого слоя, при отсутствии признаков регионарного или отдаленного метастазирования. Использование методики расширенной резекции или обычной полипэктомии позволяет удалить опухоль в пределах здоровых тканей, при этом значимых различий в отдаленных результатах мы не обнаружили. Мы считаем, что монополярная электрокоагуляция или аргоноплазменная коагуляция области удаленной опухоли целесообразна с точки зрения гемостаза и аблстики. При подозрении на наличие метастазов и невозможности подтвердить или исключить их необходимо сделать выбор в пользу онкохирургии. Эндоскопическая ультрасонография является основным методом определения степени инвазии карциноида в стенку желудка, но в ряде случаев может быть малоинформативной из-за небольших размеров опухоли (до 5 мм), особенно при мультицентрической форме роста опухолей до 5 мм. Когда результатом патогистологического исследования удаленного эндоскопическим способом «полипа»

является обнаружение карциноида, необходимо оценить край резекции. Мы считаем, что при удалении карциноида желудка в пределах здоровых тканей, достаточно обследования по принятому алгоритму (клинический, лабораторный, инструментальный метод диагностики) и при исключении поражения глубже подслизистого слоя, метастазирования, отрицательных результатах биопсии места удаленной опухоли, показано динамическое наблюдение по онкологическим принципам. Для определения дальнейшей тактики лечения, наблюдения пациентов необходимо оценивать тип карциноидной опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Гитель Е.Ф., Фадеев В.В. Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей //Проблемы эндокринологии. – 1996. – Т.42, №6.-С.34-40.
3. Дерижанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы – карциноиды. – Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1991. – 285 с.
4. Дулин П.А. Клинические варианты течения нейроэндокринных опухолей //Клин. медицина. – 2002. – №11. – С.64-68.
5. Каплан Л. Гормонально-активные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы //Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: Пер. с англ. /Под. ред. Э. Фаучи и др. – М.: Практика, 2002. – Кн.1. – С.700-710.
6. Ekerstrom G. Management of carcinoid tumours of the stomach, duodenum, and pancreas //World J. Surg. – 1996. – Vol.20, N2. – P.173-182.
7. Askanazy M. Zur Pathogenese der Magenkrebs und über ihren gelegentlichen Ursprung aus angeborenen epithelialen Keimen in der Magenwand //Dtsch. Med. Wochenschr. – 1923. – Bd.49. – S.49.
8. Borch K., Renvall H., Kullman E., Wilander E. Gastric carcinoid associated with the syndrome of hypergastrinemic atrophic gastritis //Am. J. Surg. Pathol. – 1987. – Vol.11, N6. – P.435-444
9. Bordin C., Falchetti A., Azzoni C. et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type I //Am. J. Pathol. – 1997. – Vol.21, N9. – P.1075-1082.
10. Caletti G.C., Guzzardi G., Brocchi E. et al. Gastric carcinoid: a clinical and endoscopic assessment of four cases //Endoscopy. – 1986. – Vol.18, N3. – P.101-114.
11. Capella C., Heitz P.U., Hufner H. et al. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut //Digestion. – 1994. – Vol.55, Suppl.3. – P.11- 23.
12. Christodoulopoulos J.B., Klotz A.P. Carcinoid syndrome with primary carcinoid tumor of the stomach //Gastroenterology. – 1961. – Vol.40. – P.429.
13. Classen M., Tytgat G.N.J., Lioghtdale C.J. Gastroenterological endoscopy. – Stuttgart; New York: Thieme, 2002. – 778 p.
14. Creutzfeld W. Carcinoid tumours: Development of our knowledge //World J. Surg. – 1996. – Vol.20. – P.126-131.
15. Creutzfeldt W., Stockmann F. Carcinoids and carcinoid syndrome //Am. J. Med. – 1987. – Vol.82, N5B. – P.4-16.
16. De Angelis C., Carucci P., Repici A., Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors //Eur. J. Ultrasound. – 1999. – Vol.10, N2-3. – P.139-150.
17. Devarbhavi H., Alvares J.F. Polypoid gastric tumour presenting as hematemesis with prolapse into the duodenum //Gasrointest. Endosc. – 2003. – Vol.57, N4. – P.618-620.
18. Endocrinology /Ed. by L.J. DeGroot, J.L. Jameson. - 4<sup>th</sup> ed. – Philadelphia etc.: Saunders. – 2001. – Vol.3. – P.2533-2558.
19. Godwin, J. Carcinoid tumors: analysis of 2,837 cases //Cancer. – 1975. – Vol.36. – P.560-569.
20. Gough D.B., Thompson G.B., Crotty T.B. et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia //World J. Surg. – 1994. – Vol.18, N4. – P.473-479.
21. Holland J.F., Frei E. Cancer medicine. – 5<sup>th</sup> ed. – London: Decker, 2000. – P.1121-1172.
22. International histological classification of tumours №23. Histological typing of endocrine tumours /Ed by E.D. Williams et al. – Geneva: WHO; М.: Медицина, 1983.
23. Kajima T., Hjiro K., Sakai M. et al. Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal lesions: a comparison between strip biopsy and aspiration lumpectomy //Gastrointest. Endosc. – 1996. – Vol.44, N4. – P.404-410.
24. Kulke H., Robert J.M. Carcinoid tumors Matthew //N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.340, N11. – P.858-868.
25. Kvols L. Medical oncology considerations in patients with metastatic neuroendocrine carcinomas //Semin Oncol. – 1994. – Vol. 21, 5 Suppl. 13. – P.56-60.
26. Martin T.R., Onstad G.R., Silves S.E. et al. Lift and cut biopsy technique for submucosal sampling //Gastrointest. Endosc. – 1976. – Vol.23, N1. – P.29-30.
27. Matsui K., Kitagawa M., Miwa A. et al. Small cell carcinoma of the stomach: a clinicopathologic study of 17 cases //Am J Gastroenterol. – 1991. – Vol.86, N9. – P.1167-1175.
28. Mizuma K., Shibuya H., Totsuka M., Hayasaka H. Carcinoid of the stomach: a case report and review of 100 cases reported in Japan //Ann. Chir. Gynaecol. – 1983. Vol.72. – P.23-27.
29. Modlin I.M., Cilligan C.J., Lawton G.P. et al. Gastric carcinoids //Arch. Surg. – 1995. – Vol.130. – P.250-256.
30. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors //Cancer. – 2003. – Vol.97. – P.934-959.
31. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms //Frankf. Zschr. Pathol. – 1907. – Bd.1. – S.426.
32. Rappel S., Altendorf-Hofmann A., Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours //Digestion. – 1995. – Vol.56, N6. – P.455-462.
33. ReMine S.G., Huges R.W., Jr, Weilend L.H. Endoscopic gastric polypectomies //Mayo Clin. Proc. – 1981. – Vol.56, N6. – P.371-375.
34. Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M. et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinico-pathological study //Gastroenterology. – 1993. – Vol.104, N4. – P.994-1006.
35. Schindl M., Kaserer K., Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumours //Arch. Surg. – 2001. – Vol.136. – P.49-54.
36. Sjöblom S.M., Sipponen P., Järvinen H. Gastroscopic follow-up of pernicious anaemia patients //Gut. – 1993. – Vol.34, N1. – P.28-32.
37. Soetikno R.M., Gotoda T., Nakanishi Y., Soeendra N. Endoscopic mucosal resection //Gasrointest. Endosc. – 2003. – Vol 57,N4. – P.567-579.
38. Storck, M., Jauch K.W., Wiebeke B., Denecke H. Das Carcinoides des Magens—Aspekte zur chirurgischen Therapie //Chirurg. – 1991. – Bd.62. – S.284-288.

39. Tomita T. Immunocytochemical localization of prohormone convertase 1/3 and 2 in gastrointestinal carcinoids //Endocrine Pathology. – 2001. – Vol.12, N2. – P.137-145.
40. Vinik AI., McLeod M.K., Shapiro B., Lloyd R.V. Clinical features diagnosis, and localization of carcinoid tumours and their management //Gastroenterol. Clin. North Am. – 1989. – Vol.18. – P.865-896.
41. Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours //Lancet. – 1963. – Vol.1. – P.238-242.
42. Yasuda K., Nakajima M., Yoshida S. et al. The diagnosis of submucosal tumours of the stomach by endoscopic ultrasonography //Gastrointest. Endosc. – 1989. – Vol.35, N1. – P.10-15.
43. Yoshicane H., Tsukamoto Y., Niwa Y. et al. Carcinoid tumours of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography //Gastrointest. Endosc. – 1993. – Vol.39, N3. – P.375-383.

## КОНТАКТЫ

Дмитрий Владимирович Сазонов – Медицинский Центр Банка России, Москва

The advertisement features a night photograph of the London skyline, including the Palace of Westminster and Big Ben, reflected in the River Thames. The event logo, "GASTRO 2009 UEGW/WCOG, London", is prominently displayed at the top left, with the website "www.gastro2009.org" below it. At the bottom, the text "November 21 - 25, 2009" and "ExCeL London EACCME applied" is shown. Logos for the United European Gastroenterology Federation (UEG), World Gastroenterology Organization (WGO), International Society of OMED, and British Society of Gastroenterology are at the bottom.