

И.Н. Перегородиев, В.Ю. Бохян, В.В. Делекторская, А.Б. Сафонова

Современный взгляд на вопросы классификации нейроэндокринных новообразований желудка

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудка включают в себя гетерогенную группу неоплазий, характеризующихся разными патогенетическими механизмами, метастатическим потенциалом и прогнозом. Встречаемость НЭН желудка за последние несколько десятилетий увеличилась в 15 раз. Необходимо чётко различать высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭО) желудка и нейроэндокринный рак (НЭР) желудка, а также смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии.

На сегодняшний день существуют три классификации, активно применяемые в клинической практике: клинико-морфологическая классификация, классификация ВОЗ, классификация TNM. Необходимо отметить, что за прошедшие 5 лет данные классификации претерпели важные изменения. В клинико-морфологической классификации, в дополнение к существующим трем типам, рядом авторов предложено добавить 4-й тип (развивающийся на фоне неадекватного функционирования протонной помпы) и 5-й тип (развивающийся у пациентов, длительно получающих терапию ингибиторами протонной помпы). В классификации ВОЗ 2019 г. важным изменением является принятие того, что высокодифференцированные НЭО могут иметь высокую степень злокачественности (Grade) — Grade III. Основные изменения в 8-й редакции классификации TNM, (2017 г.) коснулись дифференцировки символа M.

Таким образом, на сегодняшний день классификации НЭН желудка позволяют достаточно точно характеризовать степень распространённости опухолевого процесса, патогенез, лежащий в основе их развития, характер течения заболевания и его прогноз. Они ложатся в основу выбора адекватной лечебной тактики, дающей возможность добиться наиболее благоприятного результата.

Ключевые слова: обзор, нейроэндокринные новообразования желудка, карциноид, нейроэндокринный рак, желудок

Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудка представляют собой гетерогенную группу неоплазий, характеризующихся разными патогенетическими механизмами, а также различным метастатическим потенциалом и прогнозом. Встречаемость НЭН желудка увеличилась в 15 раз за последние несколько десятилетий и продолжает расти, на сегодняшний день это определение часто используется в рутинной врачебной практике [1]. Необходимо чётко различать высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (НЭО) желудка и нейроэндокринный рак (НЭР) желудка, а также смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии. Две последние группы опухолей, хотя и имеют нейроэндокринный фенотип, отличаются по молекулярным особенностям, патогенезу, морфологической картине, ответу на лекарственное лечение и прогнозу [2, 3].

На сегодняшний день существуют три классификации, активно применяемые в клинической практике. Основной их задачей является отражения клинико-морфологических особенностей, распространённости опухолевого процесса, а также прогноза заболевания. Необходимо отметить, что за прошедшие 5 лет данные классификации претерпели важные изменения [4].

Клинико-морфологическая классификация

В 1993 г. Rindi, опираясь в том числе на работы Carney [5], выделил 3 клинико-морфологических типа НЭО желудка [6]. Первый и второй тип относятся к опухолям, возникающим из энтерохромафинноподобных (ECL) клеток в условиях длительной гипергастринемии и, как следствие, гиперплазии ECL-клеток [6–8]. Первый тип опухолей развивается на фоне хронического атрофического гастрита, который является следствием аутоиммунного метапластического атрофического гастрита (АМАГ) [6–11]. Второй тип диагностируется у пациентов в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) I типа или синдрома Золлингера–Эллисона [6–8, 12]. Опухоли III типа в отличие от двух преды-

душих являются спорадическими и не ассоциированы с хронической гипергастринемией [6–8]. Относятся к наиболее агрессивным среди трёх типов опухолей, 5-летняя выживаемость пациентов с данным заболеванием не превышает 50%, в то время как для первого типа опухолей она составляет более 95% и 60–90% — для опухолей второго типа [6, 13–17]. Спустя почти тридцать лет после того, как данная классификация была предложена, она активно используется и упоминается во всех ведущих мировых клинических рекомендациях [18, 19].

На сегодняшний день приходит чёткое понимание того, что самой по себе гипергастринемии недостаточно для развития гастрин-зависимых НЭО желудка. В частности, в НЭО первого типа стимуляция ECL-клеток гастрином происходит совместно с факторами роста, такими как трансформирующий фактор роста альфа и основной фактор роста фибробластов. А для НЭО второго типа повышенная чувствительность ECL-клеток к стимуляции гастрином, возможно, связана с нарушениями в гене *MEN 1* [20].

В дополнение к НЭО первого и второго типа, были описаны редкие ECL-клеточные НЭО, ассоциированные с гипергастринемией, ахлоргидрией, гиперплазией париетальных клеток, но при этом без гастриномы и синдрома МЭН первого типа [21, 22]. Данная категория НЭО желудка была охарактеризована как НЭО желудка четвёртого типа [20]. В основе патогенеза данного типа НЭО лежит, по всей видимости, вторичная гипергастринемия, развивающаяся вследствие некорректной секреции кислоты париетальными клетками, которая происходит в результате неадекватного функционирования протонной помпы. Последнее, в свою очередь, по всей видимости определяется инактивирующей мутацией *ATP4A*, кодирующей альфа-субъединицу протонной помпы желудка [22, 23].

Впоследствии Trinh в своей статье выделил ещё один тип ECL-клеточных НЭО желудка — 5-й тип [24], развивающийся у пациентов длительно получающих терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), а также в условиях отсутствия атрофии слизистой оболочки дна и тела желудка и невыраженной гипергастринемии. Ввиду широкого распространения ИПП данный тип НЭО желудка может нередко встречаться в клинической практике и иметь важное клиническое значение. Как показывает автор, данный тип опухолей имеет хороший прогноз (за период наблюдения в течение 49 мес не было зарегистрировано ни одной смерти и случаев прогрессирования в виде отдалённого метастазирования) и не требует агрессивного хирургического подхода в лечении. Опухоли 5-го типа ассоциированы с нормальной или слегка гипертрофированной пограничной слизистой оболочкой дна и тела желудка, поэтому их легко спутать с НЭО 3-го типа, от которых они должны быть чётко дифференцированы ввиду принципиально разных подходов в лечении.

В свете представленной информации спектр НЭО желудка на сегодняшний день, вероятно, шире, чем предложенный Rindi в 1993 г., когда длительное применение ИПП еще не было так распространено [6]. С клинической и прогностической точек зрения НЭО желудка, возникающие в области дна и тела желудка могут быть разделены на две категории: опухоли, не ассоциированные с гипергастринемией (НЭО 3-го типа), которые представлены потенциально агрессивными новообразованиями [25], и разнородной группой ECL-клеточных НЭО, возникающих на фоне гипергастринемии, играющей принципиальную роль в патогенезе (табл. 1). Вторая группа опухолей имеет специфические клинико-морфологические признаки и характеризуется индолентным течением, как правило, не требующим агрессивного лечебного подхода [26].

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика ECL-клеточных НЭО желудка

| Тип | Муж/Жен | % | Гипергастринемия | Секреция соляной кислоты | Слизистая оболочка вне опухоли | Пролиферация ECL-клеток | Grade | Мтс*, % | ОПВ*, % |
|-----|------------|------------|------------------|--------------------------|--|-------------------------|-----------------|------------|------------|
| 1 | 1:2.5 | 80–90 | Есть | Снижена/отсутствует | Атрофический гастрит | Есть | G1 | 1–3 | ~100 |
| | | | | | | | G2, редко | | |
| | | | | | | | G3, очень редко | | |
| 2 | 1:1 | 5–7 | Есть | Высокая | Гипертрофия слизистой оболочки | Есть | G1 | 10–30 | 60–90 |
| | | | | | | | G2, редко | | |
| 3 | 2.8:1 | 10–15 | Нет | Нормальная | Нет специфических изменений | Нет | G1, редко | 50 | <50 |
| | | | | | | | G2 | | |
| | | | | | | | G3, редко | | |
| 4 | Нет данных | Редко | Есть | Снижена/отсутствует | Гипертрофия париетальных клеток | Есть | Нет данных | Нет данных | Нет данных |
| 5 | 1.7:1 | Нет данных | Есть | Нет данных | Изменения, связанные с воздействием ИПП* | Есть | G1 | 15–17 | ~100 |
| | | | | | | | G2 | | |
| | | | | | | | G3, редко | | |

Примечание. *ОПВ — общая 5-летняя выживаемость; *ИПП — ингибиторы протонной помпы; *Мтс — регионарные метастазы.



Схема. Алгоритм диагностики НЭО желудка

Классификация ВОЗ 2019 г.

Классификация опухолей желудочно-кишечного тракта, предложенная ВОЗ в 2019 г. (5-е издание [27]), является значимым достижением в понимании природы опухолевого процесса. В частности, впервые тип опухоли определяется как гистологическими характеристиками, так и молекулярным фенотипом.

В ноябре 2017 г. группа экспертов встретилась в рамках конференции the International Agency for Research on Cancer (IARC). Результатом мероприятия стала публикация работы, в которой было предложено различать высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированные НЭР для всех локализаций НЭН [28]. И если в классификации ВОЗ 2010 г. [29] в основе этого разделения лежали индекс пролиферативной активности и митотический индекс, то сегодня, в том числе, молекулярные различия. Для высокодифференцированных НЭО характерны мутации в генах *MEN1*, *DAXX*, и *ATRX*, в то время как НЭР отличаются мутации в генах *TP53* и *RBI*. В некоторых случаях эти мутации могут быть полезны при установлении диагноза. Накопленные данные по генетике НЭН также привели к изменению классификации смешанных НЭН, которые се-

годня объединяются в концептуальную группу нейроэндокринных-ненейроэндокринных неоплазий (MiNENs). Они демонстрируют геномные изменения, характерные для аденокарцином или НЭР, а не НЭО, что в свою очередь отражает клональную эволюцию опухолей.

Другим важным изменением является принятие того, что высокодифференцированные НЭО могут иметь высокую степень злокачественности (Grade) — Grade III (индекс пролиферативной активности Ki67 >20%, митотический индекс >20 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении или в 2 мм². Эти новообразования имеют генетические характеристики, которые свойственны высокодифференцированным НЭО, и отличают их от низкодифференцированных НЭР. Термин НЭО Grade III впервые был предложен для НЭО поджелудочной железы, но сейчас стало понятно, что он может быть использован для всех локализаций ЖКТ. Таким образом, на сегодняшний день классификация ВОЗ для высокодифференцированных НЭО включает три степени злокачественности (Grade I, Grade II, Grade III). НЭР считаются высокозлокачественными по определению и не нуждаются в уточнении Grade, а классифицируются далее на крупно- и мелкоклеточные типы [8] (ККР, МКР) (табл. 2).

Таблица 2. Классификация ВОЗ 2019 г.

| | Дифференцировка | Степень злокачественности | Митозы/ 2мм ² | Ki-67 |
|---|--|---------------------------|--------------------------|-----------|
| НЭО Grade I | Высокодифференцированные | Низкая | <2 | <3% |
| НЭО Grade II | | Промежуточная | 2–20 | 3–20% |
| НЭО Grade III | | Высокая | >20 | >20% |
| НЭР, мелкоклеточный тип (МКР) | Низкодифференцированные | Высокая | >20 | >20% |
| НЭР, крупноклеточный тип (ККР) | | | >20 | >20 % |
| Смешанная нейроэндокринная и нейроэпителиальная неоплазия (MINEN) | Высоко- или низкодифференцированные ¹ | Различная ¹ | Различное число | Различный |

Примечание. ¹ В большинстве MINENs и нейроэндокринный, и ненейроэндокринный компоненты являются низкодифференцированными. Нейроэндокринный компонент имеет Ki67 аналогичный НЭР. В некоторых случаях один или оба компонента в этих опухолях могут быть высокодифференцированными, поэтому каждый компонент должен оцениваться отдельно.

Таблица 3. Классификация высокодифференцированных НЭО желудка (TNM 8-я редакция, 2017 г.)

| | |
|-----|---|
| | T-первичная опухоль |
| Tx | Первичная опухоль не может быть оценена |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой и ее размеры <1 см |
| T2 | Опухоль инфильтрирует мышечную оболочку или субсерозный слой и ее размеры >1 см |
| T3 | Опухоль инфильтрирует серозную оболочку |
| T4 | Опухоль прорастает серозную или распространяется на соседние структуры или органы |
| | Для любого T необходимо добавлять (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 |
| M0 | Отдаленных метастазов нет |
| M1 | Отдаленные метастазы |
| M1a | Метастазы только в печени |
| M1b | Внепеченочные метастазы |
| M1c | Печеночные и внепеченочные метастазы |

Стадирование

| | | | |
|------------|---------|---------|----|
| I стадия | T1 | N0 | M0 |
| II стадия | T2,3 | N0 | M0 |
| III стадия | T4 | N0 | M0 |
| | Любая T | N1 | M0 |
| IV стадия | Любая T | Любая N | M1 |

Классификация TNM, 8-я редакция (2017 г.)

Для стадирования высокодифференцированных НЭО желудка используется классификация TNM, претерпевшая некоторые изменения в 8-й редакции (табл. 3). Нейроэндокринные карциномы (НЭР) желудка стадируются по TNM-системе как аденокарциномы.

Заключение

На сегодняшний день классификации нейроэндокринных новообразований желудка позволяют достаточно точно характеризовать степень

распространённости опухолевого процесса, патогенез, лежащий в основе их развития, характер течения заболевания и его прогноз. Они ложатся в основу выбора адекватной лечебной тактики, дающей возможность добиться наиболее благоприятного результата. В то же время, остаются нерешённые вопросы, в частности, всестороннего анализа молекулярно-генетических особенностей данной категории нейроэндокринных неоплазий и, как следствие, введение новой молекулярно-генетической классификаций, дающей возможность более точно определять прогноз заболевания и подбирать модели лечебного воздействия.

Вклад авторов:

Перегородиев И.Н. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Бохян В.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Делекторская В.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Сафонова А.Б. — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States // *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–1342. <https://doi:10.1001/jama-oncol.2017.0589>
2. Jesinghaus M, Konukiewicz B, Keller G et al. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas // *Mod Pathol.* 2017;30(4):610–619. <https://doi:10.1038/modpathol.2016.220>
3. Uccella S, La Rosa S. Looking into digestive mixed neuroendocrine — nonneuroendocrine neoplasms: subtypes, prognosis, and predictive factors // *Histopathology.* 2020;77(5):700–717. <https://doi:10.1111/his.14178>
4. Перегородиев И.Н., Бохян В.Ю., Делекторская В.В., Стилиди И.С. Нейроэндокринные опухоли желудка. Современная классификация // *Российский онкологический журнал.* 2016;21:81–85. <https://doi:10.18821/1028-9984-2016-21-1-81-85> [Peregorydiev I.N., Bokhian V.Y., Delektorskaya V.V., Stilidi I.S. Neuroendocrine tumors of stomach. Modern classification // *Russian Journal of Oncology.* 2016;21:81–85 (in Russ.)]. <https://doi:10.18821/1028-9984-2016-21-1-81-85>
5. Carney JA, Go VL, Fairbanks VF et al. The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumors and nonantral gastric atrophy // *Ann Intern Med.* 1983;99(6):761–766 <https://doi:10.7326/0003-4819-99-6-761>
6. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study // *Gastroenterology.* 1993;104(4):994–1006. [https://doi:10.1016/0016-5085\(93\)90266-f](https://doi:10.1016/0016-5085(93)90266-f)
7. Bordi C. Neuroendocrine pathology of the stomach: the Parma contribution // *Endocr Pathol.* 2014;25(2):171–180. <https://doi:10.1007/s12022-014-9315-x>
8. La Rosa S, Rindi G, Solcia E, Tang L. Gastric neuroendocrine neoplasms. WHO classification of tumors digestive system tumors. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2019:104–109.
9. Bordi C, Yu JY, Baggi MT et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases // *Cancer.* 1991;67(3):663–672. [https://doi:10.1002/1097-0142\(19910201\)67:3<663::aid-cnrcr2820670323>3.0.co;2-1](https://doi:10.1002/1097-0142(19910201)67:3<663::aid-cnrcr2820670323>3.0.co;2-1)
10. Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in outpatients referred for gastroscopy // *Gut.* 2000;46(4):460–463. <https://doi:10.1136/gut.46.4.460>
11. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J et al. Gastric carcinoma tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with Helicobacter pylori infection // *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):579–585. <https://doi:10.1023/a:1017972204219>
12. Berna MJ, Annibale B, Marignani M et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1582–1591. <https://doi:10.1210/jc.2007-2279>
13. Borch K, Ahrén B, Ahlman H et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type // *Ann Surg.* 2005;242(1):64–73. <https://doi:10.1097/01.sla.0000167862.52309.7d>
14. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms // *Hum Pathol.* 2011;42(10):1373–1384. <https://doi:10.1016/j.humpath.2011.01.018>
15. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours // *Digestion.* 1995;56(6):455–462. <https://doi:10.1159/000201276>
16. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathologic analysis // *Gastroenterology.* 1999;116(3):532–542. [https://doi:10.1016/S0016-5085\(99\)70174-5](https://doi:10.1016/S0016-5085(99)70174-5)
17. Vanoli A, La Rosa S, Miceli E et al. Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up // *Neuroendocrinology.* 2018;107(2):114–126. <https://doi:10.1159/000489902>
18. https://doi:www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf Delle Fave GF, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage J, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniwski P; all other Vienna Consensus Conference participants.
19. [https://doi:www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36394-8/fulltext](https://doi:www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/fulltext)
20. La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions // *J Clin Pathol.* 2014;67(11):938–948. <https://doi:10.1136/jclinpath-2014-202515>
21. Ooi A, Ota M, Katsuda S et al. An Unusual Case of Multiple Gastric Carcinoids Associated with Diffuse Endocrine Cell Hyperplasia and Parietal Cell Hypertrophy // *Endocr Pathol.* 1995;6(3):229–237. <https://doi:10.1007/BF02739887>
22. Abraham SC, Carney JA, Ooi A et al. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder // *Am J Surg Pathol.* 2005;29(7):969–975. <https://doi:10.1097/01.pas.0000163363.86099.9f>
23. Fossmark R, Calvete O, Mjønes P et al. ECL-cell carcinoids and carcinoma in patients homozygous for an

- inactivating mutation in the gastric H(+) K(+) ATPase alpha subunit // *APMIS*. 2016;124(7):561–566. <https://doi:10.1111/apm.12546>
24. Trinh VQ, Shi C, Ma C. Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis // *Histopathology*. 2020;77(6):865–876. <https://doi:10.1111/his.14220>
 25. Lee HE, Mounajjed T, Erickson LA, Wu TT. Sporadic Gastric Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors Have a Higher Ki-67 Proliferative Index // *Endocr Pathol*. 2016;27(3):259–267. <https://doi:10.1007/s12022-016-9443-6>
 26. La Rosa S, Solcia E. New insights into the classification of gastric neuroendocrine tumours, expanding the spectrum of ECL-cell tumours related to hypergastrinaemia // *Histopathology*. 2020;77(6):862–864. <https://doi:10.1111/his.14226>
 27. WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. *WHO Classification of Tumors: Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. World Health Organization Classification of Tumours; vol 1.
 28. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal // *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770–1786. <https://doi:10.1038/s41379-018-0110-y>
 29. Rindi G, Arnold R, Bosman FT 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.

Поступила в редакцию 25.05.2021 г.

*I.N. Peregorodiev, V.Y. Bokhian, V.V. Delektorskaya,
A.B. Safonova*

Modern view on the classification of neuroendocrine neoplasms of stomach

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO), Moscow

Neuroendocrine neoplasms (NEN) of the stomach include a heterogeneous group of neoplasms characterized by different pathogenetic mechanisms, metastatic potential, and prognosis. The incidence of gastric NAN has increased 15-fold over the past few decades. It is necessary to clearly distinguish between well-differentiated neuroendocrine neoplasms (NETs) of the stomach and neuroendocrine cancer (NECs) of the stomach, as well as mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms.

To date, there are three classifications that are used in clinical practice: clinicopathological classification, WHO classification, and UICC TNM classification. It should be noted that over the past five years, these classifications have undergone important changes. In the clinicopathological classification, in addition to the existing three types, a number of authors proposed to add the 4th type (developing as a result of inadequate functioning of the proton pump) and the 5th type (developing in patients who receive long-term therapy with proton pump inhibitors). In the 2019 WHO classification, an important change is the acceptance that well-differentiated NETs can have a high degree of malignancy — Grade III. The main changes in the 8th edition of the TNM classification concerned the differentiation of the M symbol.

Thus, to date, the classification of gastric NENs allows us to accurately characterize tumor staging, the pathogenesis underlying their development, and prognosis. They form the basis for choosing an adequate treatment strategy that makes possible to achieve the most favourable result.

Key words: review; neuroendocrine neoplasms of the stomach; carcinoid; neuroendocrine cancer, stomach, NET