

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Дулин П.А.¹, Маканин М.А.², Крайнюков П.Е.², Симоненко А.В.², Королев А.В.²

СИНХРОННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА: КАРЦИНОИДНАЯ ОПУХОЛЬ И АДЕНОКАРЦИНОМА

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал) Министерства обороны РФ, 107392, Москва, Россия

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ, 107014, Москва, Россия

В статье описан клинический случай синхронных опухолей желудка (высокодифференцированного карциноида и аденокарциномы желудка) у 74-летнего пациента без карциноидного синдрома. Представлен обзор литературных данных, характеризующих современные методы диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: синхронные опухоли; карциноид; аденокарцинома желудка; диагностика; лечение.

Для цитирования: Дулин П.А., Маканин М.А., Крайнюков П.Е., Симоненко А.В., Королев А.В. Синхронные опухоли желудка: карциноидная опухоль и аденокарцинома. *Клиническая медицина*. 2020;98(8):619–623.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-619-623>

Для корреспонденции: Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: dulinp55@mail.ru

Dulin P.A.¹, Makanin M.A.², Krainyukov P.E.², Simonenko A.V.², Korolev A.V.²

SYNCHRONOUS GASTRIC TUMORS: CARCINOID TUMOR AND ADENOCARCINOMA

¹Branch of the Military Medical Academy named after Kirov S.M. Ministry of Defense of the Russian Federation, 107392, Moscow, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after Mandryk P.V. of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 107014, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of synchronous gastric tumors (highly differentiated carcinoid and gastric adenocarcinoma) in a 74-year-old patient without carcinoid syndrome. The review of literature data characterizing modern methods of diagnosis and treatment of this pathology is presented.

Key words: synchronous tumors; gastric carcinoid; adenocarcinoma; diagnosis; treatment.

For citation: Dulin P.A., Makanin M.A., Krainyukov P.E., Simonenko A.V., Korolev A.V. Synchronous gastric tumors: carcinoid tumor and adenocarcinoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(8):619–623. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-619-623>

For correspondence: Petr A. Dulin — MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Emergency Therapy, Military Medical Academy named after Kirov S.M.; e-mail: dulinp55@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.06.2020

В настоящее время сделан качественный шаг в лабораторной, генетической и топической диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО), что позволило значительно увеличить число диагностированных случаев. Так, в США выявляемость НЭО за 30 лет увеличилась в 5 раз (от 1,09 случая на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 тыс. в 2004 г.) [1].

Представления о НЭО, их происхождении, особенностях, течении, диагностике и лечении формировались в течение длительного времени, которое потребовалось для накопления опыта и формирования концепции о природе этих заболеваний. В 1897 г. Т. Лангханс описал опухоль тонкой кишки с «гнезным» строением, похожую на карциному. В 1897 г. Н.Н. Кульничский об-

наружил энтерохромаффиноподобные клетки в слизистой оболочке тонкой кишки. В 1907 г. S. Oberndorfer ввел термин «карциноид» для обозначения кишечных опухолей, растущих медленно и более доброкачественных, чем типичные аденокарциномы. В 1914 г. А. Gosset и Р. Masson показали аргентаффинные свойства клеток карциноидных опухолей. В 1938 г. F. Feurter предложил концепцию диффузной эндокринной системы. В 1952 г. V. Erspramer и В. Asero открыли способность карциноидов продуцировать серотонин. В 1968 г. А.Г. Pearse предложил концепцию существования периферической нейроэндокринной АПУД-системы. Клетки АПУД-системы располагаются в различных органах и тканях, способны поглощать L-дигидроксифенилаланин и 5-гидрок-

ситриптофан и декарбоксилировать их с образованием моноаминов и регуляторных пептидов. Опухоли из этих нейроэндокринных клеток получили название «апудомы», а позднее — «нейроэндокринные опухоли» [3–5].

В 2010 г. Американский объединенный онкологический комитет (American Joint Committee on Cancer — AJCC) предложил разделить нейроэндокринные опухоли по степени дифференцировки на основании корреляции между числом митозов при гистологическом исследовании и индексом пролиферативной активности, который определяется при проведении иммуногистохимического исследования с антигеном Ki-67. Эти принципы легли в основу классификации нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта ВОЗ 2010. Взаимосвязь степени дифференцировки и степени злокачественности были сформулированы следующим образом:

- высокодифференцированные опухоли низкой степени злокачественности (G1), количество митозов < 2 , индекс Ki-67 ≤ 2 ;
- промежуточные опухоли (G2), количество митозов 2–20, индекс Ki-67 — 3–20;
- низкодифференцированные опухоли (G3), количество митозов > 20 , индекс Ki-67 > 20 .

В группу низкодифференцированных опухолей вошли также комбинированные злокачественные новообразования, представленные двумя компонентами опухоли: аденокарцинома и мелкоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак.

Алгоритм диагностики и лечения НЭО построен на основании классификации ВОЗ (2010), рекомендаций Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS) (2011) [5], рекомендаций Североамериканской ассоциации по изучению НЭО (NANETS) [6] и отечественных рекомендациях [7–10].

В настоящее время НЭО по степени злокачественности (Grade) разделяют на 3 основные группы — G1, G2, G3 [11].

1. НЭО G1 (синонимы: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, карциноид) — состоит главным образом из анастомозирующих трабекулярных и железистых структур. Клетки опухоли правильной формы, атипия отсутствует. Ограничена слизистой оболочкой или подслизистым слоем и имеет размеры менее 1 см. Ангиоинвазия отсутствует. Индекс пролиферации Ki-67 в опухолевых клетках менее 2%.

2. НЭО G2 (синоним: высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома) — состоит из эпителиальных клеток с умеренной атипией, формирующих солидные или трабекулярные структуры. Часто имеется глубокая инвазия стенки желудка и обнаруживаются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Размеры опухоли более 1 см. Может наблюдаться ангиоинвазия и периневральная инвазия. Индекс пролиферации Ki-67 3–20%.

3. НЭО G3 (синоним: низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома) с высоким злокачественным потенциалом — состоит из клеток с умеренной атипией малого и среднего размера. Опухолевые клетки форми-

руют солидные или нерегулярные структуры. Опухоль, как правило, больших размеров с глубокой инвазией и некрозами, выражены периневральная инвазия, ангиоинвазия, регионарное и отдаленное метастазирование. Индекс пролиферации Ki-67 более 20%, часто определяется положительный белок p53.

4. Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC) (синоним: смешанная эндо-экзокринная карцинома) — редкие биморфологические опухоли, состоящие из значительного количества экзокринных клеток в сочетании с нейроэндокринным компонентом, составляющим не менее 30%. Биологическое поведение опухоли зависит от агрессивности экзокринного компонента.

5. Гиперпластические и предопухолевые процессы.

Клиническая картина НЭО зависит от локализации, распространенности опухолевого поражения, а также от способности опухоли синтезировать и секретировать гормоны и пептиды (синдром гиперпродукции регуляторных пептидов — СГРП). Классическое описание больного с карциноидным синдромом включает приливы, телеангиоэктазии («карциноидный румянец»), бронхоспазм, диарею, боли в животе, кровотечения, отеки и сердечную недостаточность. Однако клинические проявления НЭО многообразны, могут развиваться последовательно в течение многих лет, зависят от локализации первичного очага опухоли, наличия метастазов и СГРП. Таким образом, дифференциальный диагноз НЭО практически всегда затруднителен. В связи с разнообразием возникающих синдромов диагноз НЭО врачи устанавливают только спустя несколько лет от начала заболевания. НЭО без гормональной активности могут протекать длительно бессимптомно и часто бывают случайной находкой при обследовании.

Кроме того, НЭО могут быть компонентами генетических синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН). Принято выделять три типа эпонимических синдромов: МЭН-1 (синдром Вермера: гиперпаратиреоз, опухоли островковых клеток паращитовидных желез (ПЖ), аденомы гипофиза), МЭН-2а (синдром Сипла: медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, гиперпаратиреоз) и МЭН-2б (синдром Горлина: марфаноидный облик, множественные невромы кожи и слизистых оболочек, медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома). Все синдромы наследуются как ауто-сомно-доминантный признак с высокой степенью пенетрантности, непостоянной экспрессией и значительным плейотропизмом. Клинические проявления могут возникать в определенной последовательности, как в детстве, так в пожилом возрасте.

Карциноиды желудка наблюдают редко: 0,4–0,6% всех опухолей желудка и 2,7–3% карциноидов. Преимущественная локализация опухоли в желудке — антральный отдел (30,2%) и тело желудка (59,3%). Патогномоничных признаков карциноид желудка не имеет. Чаще всего его течение бессимптомно или проявления сходны с симптомами других желудочных заболеваний.

Ниже представлена классификация ВОЗ для НЭО [11]. Это наиболее распространенные высокодифферен-

цированные опухоли, развивающиеся из энтерохромаффиноподобных клеток. Они часто возникают при гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток на фоне гастрита и гипергастринемии.

Классификация ВОЗ для НЭО желудка

1. Высокодифференцированная НЭО (ранее — карциноид).

- «Доброкачественная»: нефункционирующая, расположенная в слизистой оболочке и подслизистом слое, без инвазии в сосуды, размер менее 1 см.
- Опухоль из энтерохромаффиноподобных клеток тела/дна желудка (часто множественные опухоли) в сочетании с хроническим атрофическим гастритом или синдромом МЭН-1.
- Серотонинпродуцирующая или очень редко гастринпродуцирующая опухоль.
- «Доброкачественная» или с низкой степенью злокачественности (с неопределенным потенциалом малигнизации): функционально не активная, расположенная в слизистой оболочке и подслизистом слое, с инвазией в сосуды или без нее, размер от 1 до 2 см.
- Опухоль из энтерохромаффиноподобных клеток в сочетании с хроническим атрофическим гастритом или синдромом МЭН-1 или спорадическая опухоль.
- Серотонинпродуцирующая или очень редко гастринпродуцирующая опухоль.

2. Высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома (ранее — злокачественный карциноид).

- С низкой степенью злокачественности: с инвазией в мышечную оболочку или глубже либо с метастазами, размер более 2 см.
- Нефункционирующая: обычно спорадическая карцинома из энтерохромаффиноподобных клеток, редко в сочетании с хроническим атрофическим гастритом или синдромом МЭН-1, либо серотонинпродуцирующая или гастринпродуцирующая опухоль.
- Функционирующая: серотонинпродуцирующая карцинома (атипичный карциноидный синдром) или гастринпродуцирующая карцинома (гастринома).

3. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома с высокой степенью злокачественности.

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) составляют не более 6% среди НЭО желудка, однако их истинная распространенность может быть недооценена из-за сложностей морфологической диагностики. Мужчины заболевают в 3 раза чаще женщин, средний возраст составляет 64 года. У 1,15% больных с одной карциноидной опухолью выявлены дополнительные карциноидные опухоли (в среднем 2,5 отдельных новообразований). Выявление множественных опухолей, вероятно, является следствием системного воздействия патогенетических факторов или регионарной аномалией клеток слизистой желудка.

Иногда карциноидные опухоли проявляются только в поздних стадиях такими осложнениями, как желу-

дочное кровотечение, стеноз привратника, перфорация вследствие распада опухоли. Карциноиды нередко сочетаются с эрозиями и язвами желудка, двенадцатиперстной кишки и сопровождаются гипергастринемией. По мнению некоторых авторов, гипергастринемия обусловлена не опухолью, а гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка — вероятной компенсаторной реакцией на гипохлоргидрию, связанную с атрофическим гастритом. На этом фоне развиваются гиперплазия EC- и ECL-клеток, микрокарциноиды и карциноиды с инвазивным ростом. У многих пациентов карциноиды желудка достаточно долго протекают без выраженных клинических проявлений и могут быть обнаружены при плановых профилактических обследованиях.

Основным инструментальным методом диагностики НЭО желудка является эндоскопический. В настоящее время для уточняющей диагностики полиповидных образований желудка применяется мультимодальное эндоскопическое исследование, включающее осмотр слизистой оболочки в белом свете с высоким разрешением (WLI-HD), узкоспектральную эндоскопию (NBI), в том числе с близким фокусом (NBI-CF) и оптическим увеличением изображения (NBI-ME). Обязательным методом обследования при НЭО желудка является эндоскопическая ультрасонография для оценки глубины инвазии опухоли в стенку желудка и выявления возможного метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [12].

Нередко НЭО желудка ошибочно принимают за гиперпластические полипы, полипы фундальных желез, хронические эрозии и даже подслизистые новообразования.

В настоящее время разработаны надежные эндоскопические критерии для дифференциальной диагностики НЭО желудка всех типов. Так, при эндоскопическом исследовании в белом свете НЭО желудка 1-го типа визуализируются как множественные ярко гиперемированные плоские образования размером 0,2–0,5 см, локализуемые в теле и проксимальных отделах желудка. Вследствие фиброзных изменений определяются признаки атрофии в виде истонченной белесой слизистой. Реже при 1-м типе НЭО наблюдается полиповидная форма роста. В отличие от гиперпластических полипов карциноиды 1-го типа не имеют «ножек» и аналогично плоским вариантам характеризуется выраженной гиперемией вследствие повышенной неоваскуляризации. При использовании NBI НЭО 1-го типа характеризуются точечной и извитой архитектурой ямок, а также патологической извитостью, расширением и избыточным количеством собирательных венул слизистой оболочки. В большинстве случаев НЭО 1-го типа локализуются в пределах слизистой оболочки и при эндоскопической ультрасонографии визуализируются как гипоехогенные образования, исходящие из глубоких слоев слизистой. Подобная же эндоскопическая картина имеет место и при карциноидах желудка 2-го типа.

Карциноиды 3-го типа имеют полиповидную или бляшковидную форму и широкое основание, что похоже на гиперпластические полипы. Они часто прорастают

в подслизистый слой, что определяется при эндоУЗИ.

При низкодифференцированных НЭК эндоскопическая картина аналогична раку желудка диффузного типа. Дифференциальный диагноз проводится на основании результатов биопсии и иммуногистохимического исследования [12].

Ультразвуковое исследование, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) применяются для определения локализации, распространенности и глубины инвазии первичной опухоли (карциномы 3-го типа и НЭК), а также для выявления регионарных и отдаленных метастазов. Стандартным методом исследования пациентов с НЭО желудка выступает спиральная КТ с внутривенным контрастированием. Альтернативным методом служит МРТ, которая позволяет визуализировать опухоль без контрастирования.

Сцинтиграфия с меченым изотопом индия-111 (^{111}In) аналогом соматостатина применяется для диагностики распространенных форм высокодифференцированных НЭО желудка, главным образом 3-го типа (G2). Так как при карциномах 1-го и 2-го типов частота регионарных и отдаленных метастазов низка показаний к выполнению радиоизотопной сцинтиграфии не возникает. При низкодифференцированных НЭК данный метод неэффективен.

Измерение концентрации гастрина в сыворотке крови натощак является основным методом дифференциальной диагностики при НЭО желудка 1-го, 2-го и 3-го типов. Виды продуцируемых НЭО гормонов зависят от локализации и происхождения опухоли. При обнаружении признаков эктопической гормональной секреции (например, эктопический АКТГ-синдром) необходимо иммуногистохимическое определение соответствующих гормонов. Если клинический синдром относится к конкретному гормону, а результаты иммуногистохимического исследования отрицательны, определяют РНК путем гибридизации *in situ*. Значимость этих показателей для диагностики и прогноза течения опухолей поджелудочной железы достоверно велика, однако для карцином желудка эти показатели менее значимы.

Карциноидный синдром при НЭО желудка встречается крайне редко. В этом случае определяют количество 5-гидроксиндолоуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче. Нормальным считается показатель до 8 мг/сут. Клиническая значимость ограничивается возможностью ложноположительных результатов при употреблении пищи, богатой триптофаном и серотонином.

Для морфологической верификации НЭО необходимым является иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием нейроэндокринных маркеров. К таким маркерам относят хромогранин А (ХрА) и синаптофизин. Кроме того, основным этапом иммуногистохимического исследования НЭО является определение уровня пролиферативной активности клеток опухоли и метастазов с учетом иммуногистохимического маркера Ki-67, который отражает агрессивность процесса и важен для оценки чувствительности опухоли к лекарственной терапии. Маркер пролиферативной активности

Ki-67 целесообразно определять не только в первичной опухоли, но и в процессе лечения пациентов при повторных биопсиях опухоли и метастазов. Исследование нейронспецифической енолазы (NSE) недостаточно специфично, и в данном случае его не рекомендуют [12, 13].

Имеются сообщения о сочетании карциноидных опухолей с другими новообразованиями. Так, при аутопсии 199 больных с карциноидными опухолями у 40,7% из них обнаружены сопутствующие новообразования [14]. В другом исследовании сообщается о выявлении дополнительных опухолей у 18–25% больных с карциноидными опухолями [15]. Наличие метакронных и синхронных опухолей другой локализации свидетельствует об общих генетических предпосылках, которые приводят к образованию опухолей и гиперпродукции факторов роста [16].

Высказываются различные точки зрения о гистогенезе смешанных опухолей. Некоторые исследователи полагают, что опухоли развиваются из клеток-предшественников. Другие авторы считают, опухоли могут возникать из различных клеточных линий [17–20].

Собственное наблюдение

Больной Ш., 74 года, поступил в хирургическое отделение ЦВКГ им П.В. Мандрыка с диагнозом «рак желудка».

При эзофагогастродуоденоскопии — напротив угла желудка по большой кривизне ближе к передней стенке обнаружена изъязвленная опухоль блюдцеобразной формы диаметром 1,5 см.

При гистологическом исследовании биопсированных фрагментов опухоли выявлена высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома.

Для оценки распространенности процесса проведена компьютерная томография брюшной полости с внутривенным введением контрастного препарата, при которой в пилорической части желудка найдена вторая опухоль: полиповидное округлое образование, размерами 9 × 8 мм с признаками скопления контрастного вещества в артериальную фазу.

Таким образом, при первичном эндоскопическом исследовании вторая опухоль не выявлена. В связи с этим биопсия этого образования не проводилась.

Выполнена дистальная резекция желудка по Ру—Опокину. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При исследовании операционного материала обнаружены две опухоли. Первая опухоль на расстоянии 1,0 см от края резекции двенадцатиперстной кишки, в области привратника, экзофитное образование диаметром 0,9 см на широком основании с гладкой поверхностью, на разрезе желтого цвета. Вторая опухоль на расстоянии 3,5 см от первой вблизи большой кривизны желудка, на слизистой оболочке участок поверхностного изъязвления диаметром 1,0 см.

Микроскопическое исследование: первично-множественные опухоли желудка.

Первая опухоль: в образовании в области привратника — морфологическая картина высокодифференциро-

ванной нейроэндокринной опухоли (карциноида) из мноморфных мелких базофильных клеток с крупными округлыми ядрами, низкой митотической активностью, формирующих альвеолярные, тубулярные структуры. Опухоль локализуется в пределах слизистой оболочки желудка без инвазии в подслизистый слой (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Вторая опухоль: морфологическая картина высокодифференцированной аденокарциномы желудка тубулярного строения с изъязвлением без инвазии в подслизистый слой стенки желудка, мышечный слой интактен (рис. 2, 3, см. 2-ю стр. обложки). Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

Для верификации НЭО предпринято иммуногистохимическое исследование тканей обеих опухолей с целью выявления маркеров нейроэндокринной дифференцировки (рис. 4–6, см. 2-ю стр. обложки; 7, 8, см. 3-ю стр. обложки).

В описанном клиническом случае представлено редкое сочетание аденокарциномы и нейроэндокринной опухоли желудка (карциноида). Несмотря на проведенное комплексное обследование больного, подтвердить наличие нейроэндокринной дифференцировки опухоли (карциноида) желудка удалось только при проведении иммуногистохимического исследования тканей опухолей. Отсутствие антител к хромогранину А и синаптофизину в первой опухоли (аденокарциноме) и наличие антител к этим маркерам нейроэндокринной дифференцировки во второй опухоли (карциноиде) позволяют считать каждую опухоль самостоятельным новообразованием. Таким образом, у нашего пациента имели место синхронные опухоли желудка: высокодифференцированная аденокарцинома и высокодифференцированная эндокринная опухоль желудка — карциноид.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «Carcinoid». Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the US. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:3063–72.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. *Нейроэндокринные опухоли легких*. М.: Практическая медицина; 2012:200. [Trahtenberg A.H., Chissov V.I., Frank G.A. *Neuroendocrine tumors of the lung*. М.: Prakticheskaja medicina; 2012:200. (in Russian)]
3. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. *Нейроэндокринные опухоли: руководство*. М.: «ГЕОТАР-Медиа»; 2010:240. [Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. *Neuroendocrine tumors*. М.: «GEOTAR-Media»; 2010:240. (in Russian)]
4. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р., Кроненберг Г.М. *Полиэндокринопатии и паранеопластические синдромы*. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: «ГЕОТАР-Медиа»; 2019:304. (Серия «Эндокринология по Вильямсу»). [Melmed, Polonski K.S., Larsen P.R., Cronenberg G.M. *Polyendocrinopathies and paraneoplastic syndromes*. Per. from English. ed. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. М.: «GEOTAR-Media», 2019:304. (Series «Endocrinology according to Williams»). (in Russian)]
5. Klöppel G., Couvelard A., Perren A. et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2008;5.
6. Vinik A.L., Woltering E.A., Warner R.R., Caplin M., O'Dorisio T.M., Wiseman G.A., Coppola D., Go V.L. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010;39:713–34.
7. Нейроэндокринные опухоли. Проект клинических рекомендаций МЗ РФ. 2019. Источник: oncology. Ru. [Neuroendocrine tumors. Draft clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019. Source: oncology. Ru. (in Russian)]
8. Делекторская В.В. Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016;3:56–66. [Delektorskaya V.V. Morphological classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system: current state of the problem and unresolved issues. *Advances in molecular oncology*. 2016;3:56–66. (in Russian)]
9. 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. [Peregorydiev 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 Russian)]
10. *Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей*. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России. Москва; 2014. [Clinical guidelines for the treatment of neuroendocrine tumors. Approved at the Board Meeting of the Russian Association of Oncologists. Moscow; 2014. (in Russian)]. URL: www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/26.pdf
11. *Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей*. Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина; 2010:244. [Neuroendocrine tumors. Ed. M. Caplin, L. Kvols. М.: Prakticheskaja medicina; 2010:244 (in Russian)].
12. Хомяков В.М., Пирогов С.С., Иванов А.В. Нейроэндокринные опухоли желудка: классификация, диагностика, лечение (обзор литературы). *Фарматека*. 2016;17:75–81. [Khomyakov V.M., Pirogov S.S., Ivanov A.V. Neuroendocrine tumors of the stomach: classification, diagnosis, treatment (literature review). *Farmateka*. 2016;17:75–81. (in Russian)]
13. Дулин П.А., Маканин М.А., Крайнюков П.Е., Симоненко А.В. Возможности диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей. *Клиническая медицина*. 2019;6:965–973. [Dulin P.A., Makanin M.A., Krainyukov P.E., Simonenko A.V. Possibilities of diagnostics and treatment of neuroendocrine tumors. *Klinicheskaya meditsina*. 2019;6:965–973. (in Russian)]
14. Berge T., Linell F. Carcinoid Tumors. Frequency in a defaned population during a 12-year period. *Acta Patol. Microbiol. Scand.* 1976;84:322–330.
15. Marshall J.B., Bodnarchuc G. Carcinoid tumors of the gut. Our experiens over three decades and revive of the literature. *J. Clin. Gastroenterol.* 1993;16:123–129.
16. Modlin I., Lye K., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934–959.
17. Burkitt M.D., Pritchard D.M. Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;24(9):1305–20.
18. Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Маканин М.А. *Высокодифференцированные эндокринные опухоли желудка (карциноиды)*. Онкология 3. 2012;8. [Belous T.A., Zavalishina L.E., Makanin M.A. *Highly differentiated gastric endocrine tumors (carcinoids)*. *Oncology* 3. 2012;8. (in Russian)]
19. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Бурагина Т.А., Барсков И.В. Случай шестилетнего наблюдения пациентки с карциноидом желудка с метастатическим поражением печени. *Гастроэнтерология (приложение Consilium medicum)*. 2014;1:10–12. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Buragina T.A., Barskov I.V. A case of a six-year follow-up of a patient with gastric carcinoid with metastatic liver disease. *Gastroenterology (Consilium medicum supplement)*. 2014;1:10–12. (in Russian)]
20. Кузьминов А.Е., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли: общая характеристика и особенности тактики ведения. *Фарматека*. 2018;12:66–71. [Kuzminov A.E., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors: general characteristics and features of management tactics. *Farmateka*. 2018;12:66–71. (in Russian)]