



Клинические проявления нейроэндокринных опухолей. Карциноидный синдром

К. м. н. А.А. Маркович, д. м. н. Н.Ф. Орел

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) образуют довольно разнородную группу новообразований, биологические характеристики которых зависят от клеток предшественников, анатомической локализации и секреторной функции. Специфической особенностью, объединяющей все НЭО, является способность синтезировать, запасать и выделять биологически активные вещества (пептиды, гормоны, нейротрансмиттеры) и экспрессировать нейроэндокринные маркеры.

При этом каждый вид НЭО имеет уникальный набор биохимических признаков, определяющий их функциональные особенности и различия клинического течения даже в рамках одной группы эмбриологического происхождения.

Клинические проявления болезни ассоциированы, прежде всего, с соответствующими эндокринными гиперфункциональными синдромами, характерными для так называемых функционирующих опухолей.

Таковыми являются гастриномы – гастрин-продуцирующие опухоли поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки с развитием

синдрома Золлингера-Эллисона. Признаками его являются гиперхлоргидрия, гипертрофия складок слизистой желудка вследствие избытка гастрина, наличие рецидивирующих осложненных пептических язв, не поддающихся стандартной противоязвенной терапии и в половине случаев – диарея. У 7-35% пациентов диарея может быть единственным клиническим симптомом заболевания [1, 2].

Инсулиномы – инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы и – в редких случаях – опухоли с внепанкреатическим поражением абберантной ткани в двенадцатиперстной, тощей, подвздошной кишке, легких и шейке матки [1]. Клинически проявляются симптомами гипогликемии: головной болью, вялостью, головокружениями, нарушением или затуманиванием зрения, снижением концентрации внимания, амнезией и реже судорогами или стойким неврологическим дефицитом с развитием паралича и комы; катехоламиновой реакцией в виде тремора, учащенного сердцебиения, появления холодного пота, чувства голода, беспокойства и страха. Иногда гипогликемические состояния проявляются приступами психомоторного возбуждения, заканчивающимися глубоким расстройством сознания. Клиническая картина инсулином характеризуется так называемой триадой Уиппла:

- возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки;
- проявление симптомов гипогликемии: снижение содержания сахара в крови (ниже 40 мг%-2,22 ммоль/л) во время приступа;
- купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара внутрь [3].

ВИПомы – функционирующие НЭО из островковых клеток поджелудочной железы, продуцирующие вазоинтестинальный полипептид (ВИП). Могут иметь невральное происхождение и быть представлены ганглионевромами, ганглиобластомами или нейробластомами [1, 4]. ВИП-секретирующие образования описаны также в надпочечниках, тонкой кишке, средостении и легких. Основным признаком ВИПом является постоянная или интермиттирующая диарея, боль в животе, снижение массы тела, гипокалиемия, ацидоз, обезвоживание – совокупность данных симптомов получила название «синдром Вернера – Моррисона» или панкреатическая холера. Характерным признаком секреторной диареи является отсутствие улучшения при воздержании от приема пищи. В большинстве случаев выделяется более 3-х литров жидкого стула в сутки. Иногда тяжелая водянистая секреторная диарея достигает 30 л в сутки, что приводит к выраженной потере жидкости и электролитов с развитием астении, судорог, нарушением сердечного ритма и даже внезапной смертью [4].



Глюкагономы – редкие опухоли из α -клеток поджелудочной железы. Как правило, сопровождаются типичным синдромом, развивающимся в результате избытка глюкагона: потеря массы тела, хронические высыпания на коже, нарушение углеводного обмена, стоматит, хейлит и глоссит, аллопеция, анемия, тромбозы вен, желудочно-кишечные симптомы, включающие диарею, боль в животе, колики, анорексию. Патогномичными симптомами для глюкагономы являются сыпь и некротическая мигрирующая эритема, которая чаще всего локализуется в паху с распространением на гениталии, в области промежности, ануса и на уровне бедер, довольно часто эритема наблюдается в околоушной области и сопровождается появлением язвочек в углах рта. Обычно в области пораженных участков пациенты отмечают выраженный зуд и боли. Могут возникать неврологические симптомы: атаксия, деменция, мышечная слабость, часто развиваются психические расстройства. Отмечается увеличение частоты тромбоэмболии, проявляющейся тромбозом глубоких вен и тромбозом легки. Более половины случаев смерти при глюкагономе связаны с тромбоэмболическими осложнениями [1, 5].

Соматостатиномы – редкие опухоли из D-клеток поджелудочной железы. Встречаются также в желчевыводящих путях, тонкой кишке (в основном в двенадцатиперстной кишке), толстой и прямой кишках, бронхах, описаны случаи секреции соматостатина мелкоклеточным раком легкого, медуллярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой [3]. При этом виде опухолей развивается так называемый ингибиторный синдром, связанный с избыточной продукцией соматостатина, который тормозит секрецию почти всех панкреатических и кишечных гормонов, снижает моторику желудка и кишечника, ухудшает всасывание жиров и кальция. Обычно у пациентов отмечается гипергликемия, холелитиаз, диарея и стеаторея, гиперхлоридрия, диспептический синдром, анемия и потеря массы тела. Однако у большинства с внепанкреатическими соматостатиномами данный симптомокомплекс практически не наблюдается, и клинические проявления заболевания связаны с местным

воздействием опухоли, а не с общим воздействием соматостатина [6]. Существует ряд опухолей, которые секретируют эктопические гормоны, такие как АКТГ, рилизинг-гормон, паратгормонсвязанный пептид и кальцитонин, соматотропин, панкреатический полипептид, лютеинизирующий гормон и др. Клинические симптомы данных НЭО обусловлены соответствующими гормональными проявлениями. Эктопическая секреция АКТГ может привести к развитию синдрома Кушинга, эктопическая секреция паратгормона при паратиреномах связана с гиперкальциемией и известковыми отложениями, соматолибериномы могут сочетаться с акромегалией. Диагноз таких опухолей подтверждается повышением уровня соответствующих гормонов в плазме. При иммуногистохимическом исследовании данных опухолей в большей части клеток обычно имеется положительная реакция на эктопический гормон, вызывающий клиническую симптоматику.

Под нефункционирующими опухолями прежде всего подразумевают НЭО с морфологическими признаками гормональной продукции, но без проявлений клинического гиперфункционального синдрома. Бессимптомное течение может быть связано с синтезом неактивных гормонов, параллельной секрецией пептидных ингибиторов или понижающей регуляцией периферических рецепторов [1]. Клинические симптомы чаще обусловлены наличием объемного образования и местным воздействием опухоли на окружающие органы и ткани, а также проявлениями метастатической болезни.

Как уже говорилось выше, несмотря на различие тканевого происхождения и биологических свойств, НЭО имеют ряд общих особенностей, таких как выделение серотонина и экспрессия нейроэндокринных маркеров, включая хромогранин А. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ) – один из важнейших регуляторных аминов в организме человека. Образуется из триптофана с образованием промежуточного продукта 5-ГТФ (5-гидрокситриптофана) под воздействием декарбоксилазы ароматических кислот и распадается до 5-гидрокси-3-индолилуксусной кислоты (5-ГИУК), выделяющей-

ся с мочой. Около 90% эндогенного серотонина содержится в желудочно-кишечном тракте, где он синтезируется и накапливается в энтерохромаффинных клетках, участвуя в регуляции моторики и секреции слизи. 5% серотонина синтезируется в 5-ГТ-нейронах. Почти весь (95%) 5-ГТ плазмы связывается тромбоцитами [7].

Серотонин известен как нейромедиатор и нейротрансмиттер, имеющий разнообразные рецепторы, которые действуют через G-белки и ионные каналы. Существует семь основных типов серотониновых рецепторов, некоторые из них имеют подтипы: 5-ГТ1 (подтипы А, В, D, Е, F), 5-ГТ2 (подтипы А, В, С), 5-ГТ3 – 5-ГТ7 [8]. Рецепторы являются тканеспецифичными и каждый тип опосредует различный набор функций.

Серотонин оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру, в том числе в сосудистой стенке, вызывая в зависимости от условий и типа рецепторов сокращение или релаксацию. Кроме того, он может подавлять или усиливать эффекты, индуцированные другими вазоактивными агентами [9].

В норме только 1% триптофана идет на синтез серотонина, а 99% – на синтез никотиновой кислоты, однако при нейроэндокринных опухолях происходит смещение этого процесса в сторону синтеза серотонина и 5-ГИУК. Высокий уровень секреции серотонина характерен для опухолей средней кишки (все отделы тонкой кишки, кроме двенадцатиперстной, включая аппендикс и восходящий отдел ободочной кишки). Такие НЭО могут секретировать и некоторые другие вазоактивные вещества: кинины, простагландины и субстанцию В, что приводит к развитию классического карциноидного синдрома [10, 11].

В опухолях передней кишки (дыхательные пути, тимус, пищевод, желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка) часто отсутствует декарбоксилаза ароматических кислот, поэтому вместо серотонина они синтезируют предшественник серотонина – 5-ГТФ, гистамин и различные полипептидные гормоны (АКТГ, субстанцию В, простагландины, калликреин и др.). Опухоли передней кишки клинически проявляются атипичным карциноидным синдромом.

В НЭО задней кишки (поперечно-ободочная, нисходящая и прямая кишка) практически не происходит превращение триптофана в серотонин и другие метаболиты, однако в них могут содержаться желудочно-кишечные гормоны. Клиническая симптоматика карциноидного синдрома возникает редко [1].

Обычно при попадании серотонина и других продуктов секреции в портальный кровоток они эффективно метаболизируются печенью, не вызывая системных эффектов. Возникновение карциноидного синдрома часто связывают с нарушением печеночного барьера и выходом пептидов в системный кровоток. Чаще всего это обусловлено наличием метастазов в печени либо первичным поражением бронхов или яичников. На логистической модели была показана корреляция метастазов в печени с уровнем сывороточного и связанного тромбоцитами серотонина, а также с 5-ГИУК мочи [12].

Основными проявлениями карциноидного синдрома являются диарея и приливы. Наличие диареи чаще всего вызвано влиянием серотонина на секрецию и моторику ЖКТ. В частности, серотонин увеличивает секрецию жидкости в кишечнике и скорость прохождения пищевых масс, что создает предпосылки для развития диареи. Другие гуморальные факторы, такие как гистамин, простагландины, тахикинин и др. также могут стимулировать перистальтику и секрецию кишечника и вызывать схваткообразные боли в животе и жидкий стул. Первоначально диарея при карциноидном синдроме носит периодический характер и не имеет каких-либо специфических отличий, однако со временем из-за хронического нарушения секреции и моторики, развития лимфангиоэктазии кишечника и избыточного размножения бактериальной флоры диарея может стать постоянной и сопровождаться приступами болей в животе, тошнотой и рвотой. Характерным признаком является отсутствие облегчения при воздержании от приема пищи.

Типичный прилив при классическом карциноидном синдроме имеет внезапное начало и проявляется розовым либо красным окрашиванием кожи лица, шеи и

верхней части туловища (эритематозный тип). В отличие от менопаузального, длительность карциноидного прилива обычно не превышает нескольких минут и он не сопровождается повышенным потоотделением. Со временем у части больных приливы становятся более продолжительными, на лице сохраняется постоянный цианотический оттенок, а нос во время приступа приобретает пурпурно-красный цвет. Частота возникновения приливов варьирует от нескольких раз в сутки до одного-трех приступов за час. Причина приливов, скорее всего, заключается в воздействии тахикининов, нейропептида К, субстанции Р и калликрейна, влияние уровня серотонина на возникновение приливов дискуссионно. Прилив может быть спровоцирован употреблением алкоголя или продуктов, содержащих тирамин: бананов, орехов, шоколада [10, 11]. Атипичный прилив может длиться несколько часов и даже дней. Он проявляется багровым окрашиванием кожи. Впоследствии развиваются гипертрофия кожи лица и верхней части шеи, телеангиоэктазии и глубокие морщины. У больных отмечается расширение сосудов конъюнктивы и слезотечение, кроме того, возможен акроцианоз верхних конечностей, отек кожи и зуд, головные боли, гипотония, бронхоспазм. Подобные симптомы наблюдаются при НЭО передней кишки и обусловлены избыточной продукцией серотонина и гистамина. Атипичный карциноидный синдром развивается примерно у 5% больных. В редких случаях у пациентов с хроническим атрофическим гастритом и гиперплазией ECL-клеток (энтерохромаффиноподобные клетки) развиваются атипичные гистамин-индуцированные приливы с образованием ярко-красных пятен неправильной формы, которые локализуются на лице, основании шеи и руках.

Одним из основных проявлений гормонально-активных опухолей является фиброэластоз эндокарда (синдром Хедингера), так называемое карциноидное поражение сердца. Синдром Хедингера развивается у 60-80% больных, но клинически довольно редко проявляется на ранних стадиях, в большинстве случаев

протекая под маской других заболеваний сердечно-сосудистой системы [11, 13, 14].

Серотонин является одним из целого ряда факторов, приводящих к росту соединительной ткани и формированию связанного с опухолью фиброза. Створки клапанов сердца у пациентов с НЭО выделяют большое количество TGF- β (трансформирующий фактор β), который является мощным стимулятором выработки коллагена. Серотонин, в свою очередь, вызывает повышение продукции TGF- β и усиливает синтез коллагена интерстициальными клетками клапанов [15].

Карциноидное поражение сердца характеризуется утолщением правых отделов сердца, трехстворчатого клапана и клапанов легочной артерии; примерно в 10% случаев поражаются левые отделы сердца [11, 13, 14]. В эндотелии камер сердца и крупных сосудов образуются фиброзные бляшки, что приводит к деформации клапанов (чаще всего возникает регургитация клапанов со стенозом). Клинически проявляется приступами тахикардии, нарушением ритма, повышением АД, болями в области сердца в сочетании с изменениями на ЭКГ метаболического и ишемического характера.

У больных с карциноидной кардиопатией наличие эхокардиографических признаков коррелирует с уровнем серотонина и тахикинина, а выведение 5-ГИУК с мочой находится в определенном соотношении с тяжестью болезни сердца и прогнозом. Прогрессирующее поражение клапанов ассоциировано с высоким пиковым уровнем 5-ГИУК в моче, в то же время стабильно низкий уровень 5-ГИУК предполагает более благоприятное течение болезни [16]. Фиброз при карциноидном синдроме связан также с секрецией других медиаторов, таких как допамин, эпинефрин, норэпинефрин, гистамин, брадикинин, глюкагон, мотилин, вещество Р, ВИП, хромогранин А, нейрокинины [10, 11]. Эти вещества могут вызывать фиброз сердца и без участия серотонина, но в данном случае они, скорее всего, дополняют действие последнего.

Течение болезни и смертность больных с карциноидным поражением сердца связаны с хронической не-



достаточностью кровообращения. Примерно 25% смертей от карциноидного синдрома приходится на сердечную недостаточность [1, 11].

При НЭО средней кишки независимо от размера первичной опухоли часто развиваются метастазы в брыжейку с формированием перитонеального фиброза. Существует мнение, что ключевую роль здесь также играет серотонин. В одном из исследований была показана зависимость наличия тканевых образований в брыжейке кишки и соединительнотканых тяжелей в брюшной полости и малом тазу от уровня связанного тромбоцитами серотонина крови и 5-ГИУК мочи [12].

Интраабдоминальный фиброз может приводить к частичной или полной непроходимости тонкой, а иногда и толстой кишки, окклюзии сосудов брыжейки с развитием мезентериальной ишемии. Фиброзные тяжи забрюшинного пространства могут сдавливать мочеточники с нарушением функции почек. В редких случаях в результате фиброза развиваются карциноидная артропатия и фибропластическая индурация полового члена (болезнь Лейроне) [17]. У 15% больных классический карциноидный синдром сопровождается одышкой и в некоторых случаях бронхоспазмом. Возникновение бронхоспазма может быть опосредовано серотонином, гистамином и кининами, вызывающими сокращение гладких мышц и отек. В некоторых случаях при бронхоспазме необходимо проводить дифференциальную диагностику с приступами бронхиальной астмы.

Примерно у 5% больных развивается гипоальбуминемия и пеллагра (глоссит, стоматит, кожная сыпь, спутанность сознания). Она вызывается сдвигом в сторону избыточного синтеза серотонина из триптофана, который приводит к дефициту никотиновой кислоты и уменьшению синтеза белка [10-11].

В редких случаях у больных с карциноидным синдромом наблюдаются миопатии [3].

Одним из самых опасных для жизни пациента осложнением карциноидного синдрома является карциноидный криз. Клиническая картина криза характеризуется резкими колебаниями АД с преобладанием ги-

потензии, нарушением сердечного ритма, тахикардией, стридорозным дыханием, приливами и дисфункцией ЦНС (спутанность сознания и в тяжелых случаях кома). Карциноидные кризы могут возникать спонтанно или провоцироваться анестезией, диагностическими манипуляциями, приемом лекарственных средств, в том числе химиопрепаратов, вызывающих лизис опухоли и выделение в кровотоки биологически активных веществ [10, 11].

Нередко больные с гормонально активными неоплазиями до постановки диагноза опухолевого поражения наблюдаются у невропатолога либо психиатра, так как на первый план клинической картины выступают симптомы расстройства ЦНС: неустойчивое настроение, гипертрофированная психоэмоциональная реакция на стрессовые ситуации, нарушения сна, некоторые больные страдают депрессией, страхами, навязчивыми состояниями. Такие пациенты склонны к плаксивости, раздражительности, повышенной мнительности, фиксированы на своем самочувствии. При детальном сборе анамнеза часто выясняется, что начало болезни многие связывают с перенесенным стрессом, который для них явился своеобразным «пусковым механизмом» прогрессивного развития симптоматики. При этом отдельные нарушения поведенческих реакций наблюдались на протяжении нескольких лет и воспринимались как особенности характера.

Заключение

Без сомнения, разнообразие клинических проявлений нейроэндокринных опухолей затрудняет своевременную постановку правильного диагноза, что усугубляет течение болезни и часто приводит к необратимым изменениям органов и систем. Поэтому очень важное значение для пациентов с НЭО приобретает онкологическая настороженность терапевтов, дерматологов, инфекционистов, невропатологов, психиатров и врачей других специальностей, что поможет скорректировать диагностический поиск в нужном направлении при наблюдении таких больных.

Лечение пациентов с НЭО зависит от многих факторов и предполагает

мультидисциплинарный подход. В частности, для устранения гиперпродукции гормонов и истощающих симптомов заболевания, даже с паллиативной целью, используется хирургический метод. Однако у большинства пациентов на момент установления диагноза имеются проявления метастатической болезни, осложненной симптомокомплексом карциноидного и других синдромов, которые представляют реальную угрозу для жизни больного. Проведение хирургического вмешательства таким больным затруднено, поэтому предпочтение отдается биологической терапии аналогами соматостатина.

Предпосылкой для использования аналогов соматостатина в лечении НЭО стали следующие факты: описание ингибирующего влияния соматостатина на функцию нейроэндокринных и эпителиальных клеток, идентификация его пяти специфических рецепторов (SSTR1 – SSTR5) и обнаружение их экспрессии в большинстве нейроэндокринных опухолей [18]. Новые данные были получены в исследовании PROMID - это плацебо-контролируемое двойное слепое проспективное рандомизированное исследование эффективности октреотида ЛАР в контроле опухолевого роста у пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями средней кишки [19]. Данное исследование показало, что Сандостатин ЛАР ингибирует рост метастатических высококодифференцированных НЭО ЖКТ. Медиана времени до прогрессирования в группе Сандостатина ЛАР и плацебо составила 14,3 и 6 месяцев соответственно, и через 6 месяцев стабилизация заболевания отмечена у 66,7% пациентов, получавших Сандостатин ЛАР.

Благодаря широкому использованию аналогов соматостатина в клинической практике удалось существенно повлиять на течение болезни и улучшить качество жизни больных. Клиницисты получили возможность купировать либо контролировать проявления карциноидного синдрома, что значительно снизило процент осложнений и нежелательных явлений. Карциноидные кризы в настоящее время практически не встречаются. ☺

А.А. Маркович, Н.Ф. Орел

Клинические проявления нейроэндокринных опухолей, карциноидный синдром

1. *Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B.* The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // *Endocrinol Rev.* 2004. Vol. 25. P. 458-511.
2. *Jensen R.T.* Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma* // *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 10. P. 603-643.
3. *Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А.* Нейроэндокринные опухоли. М.: Гэотар-Медиа, 2010. С. 111, 121, 138-139.
4. *Soga J., Yakuwa Y.* Vipoma/diarrheogenic // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 17. P. 389-400.
5. *Chastain M.A.* The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives // *Amer. J. Med. Sci.* 2001. Vol. 321. P. 306-320.
6. *Soga J., Yakuwa Y.* Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. Syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases (as compared to other pancreatic endocrinomas) // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 18. P. 13-22.
7. *Lesurtel M., Soll C., Graf R., Clavien P.A.* Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives // *Cell. Moll. Life Sci.* 2008. Vol. 65. P. 940-952.
8. *Barnes N.M., Sharp T.A.* Review of central 5-HT receptors and their function // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. P. 1083-1152.
9. *Пальцев М.А., Кветной И.М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии // М.: Медицина, 2008. С. 79.
10. *Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J.* et al. Carcinoid tumour // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 799-805.
11. *Kulke M.H., Mayer R.J.* Carcinoid tumours // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 858-868.
12. *Woodart P.K., Feldman J.M., Paine S.S., Baker M.E.* Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995. Vol. 19. P. 400-405.
13. *Modlin I.M., Lye K.d., Kidd M.A.* 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 934-959.
14. *Pellikka P.A., Tajik A.J., Khandheria B.K.* et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 1188-1196.
15. *Jian B.* et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease: serotonin-induced upregulation of transforming growth factor beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells // *Amer. J. Pathol.* 2002. Vol. 161. P. 2111-2121.
16. *Moller J.E.* et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1005-1015.
17. *Oberg K.* Neuroendocrine gastrointestinal tumours—a condensed overview of diagnosis and treatment // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10 (Suppl 2). P. S3-S8.
18. *Reubi J., Wasser B., Schaer J.* et al. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 836-846.
19. *Rinke A., Arnold C.* Placebo-Controlled Double-Blind, Prospective Randomized study of effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDGUT tumors // *J. Clinical Oncology.* 2009. № 22. P. 8510.

Л.Е. Гуревич, Н.А. Корсакова

Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

1. *Ganberg D., Oberg K.* // *Update on cancer treatment.* 2006. №1. P. 75-74.
2. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H.* World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer, 2000.
3. *Rindi G., Kloppel G., Althman H.* et al. // *Virch. Arch.* 2006. Vol. 449. P. 395-401.
4. *Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V.* et al. // *Surg Path.* 2010. Vol. 34. № 3. P. 300-313.
5. *Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П.* и соавт. // *Анн. хирургии.* 2007. № 3. С. 41-46.
6. *Гуревич Л.Е.* // *Практическая онкология.* 2005. Т. 6. № 4. С. 193-201.
7. *Deshapande V., Selig M.K., Nielsen G.P.* et al. // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2003. Vol. 27. № 4. P. 461-468.
8. *Gonzales-Gonzales A., Recio-Cordova J.* // *J. Pancreas (Online).* 2006. Vol. 7. № 2. P. 226-229.
9. *Sata N., Kimura W., Kanazawa T., Muto T.* // *Surg. Today.* 1995. № 25. P. 640-42.
10. *Halfdanson T.R., Rubin J., Farnell M.B.* // *Endocrine-Related Cancer.* 2008. № 15. P. 409-427.
11. *Гуревич Л.Е.* В кн.: Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека. Под ред. Райхлина Н.Т., С.В. Петрова. Казань, 2004. С. 76-92.
12. *Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V.* et al. // *Cancer.* 2003. Vol. 98. № 9. P. 1967-76.
13. *Ellison E.Ch., Sparks J.* // *Amer. J. Surg.* 2003. Vol. 186. P. 245-248.
14. *Arnold R.* // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 491-505.
15. *Kloppel G., Anlauf M.* // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 507-17.
16. *Chu Q.D., Hill H.C., Douglass H.O.* et al. // *Annals Surgical Oncology.* 2002. Vol. 9. № 9. P. 855-862.
17. *Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 273-281.
18. *Matthias D.H., Martin C. C., Kelly A.H.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 933-939.
19. *Modlin I.M., Lay K.D., Kidd M.* // *Surg. Oncol.* 2003. Vol. 12. P. 153-172.
20. *Massironi S., Sciola V., Spampatti M.P.* et al. // *World J. Gastroenterology.* 2009. Vol. 15. № 18. P. 2177-2183.
21. *Cunningham J.L., Grimelius L., Sundin A.* et al. // *Acta Oncologica.* 2007. P. 1-10.
22. *Chaudhry A., Oberg K., Wilander E.* // *Tumour Biol.* 1992. Vol. 13. P. 27-35.
23. *Deschamps L., Couvelard A.* // *Arch. Pathol. Lab Med.* 2010. Vol. 134. P. 871-875.
24. *Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В.* и соавт. // *Анн. хирург. гепатол.* 2010. Т. 14. № 4. С. 1-7.
25. *Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. V. 22. P. 273-281.
26. *Padberg B., Schroder S., Capella C.* et al. // *Virch. Arch.* 1995. Vol. 426. P. 541-48.