

Т.А. Шароев<sup>1</sup>, Н.М. Иванова<sup>1</sup>, С.Б. Бондаренко<sup>1</sup>, О.В. Климчук<sup>1</sup>, В.Ю. Роцин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр медицинской помощи детям Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Карциноид вилочковой железы у пациентки в возрасте 16 лет: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение

Опухоли вилочковой железы представляют собой редкую патологию детского возраста. Еще реже у детей и подростков встречаются карциноиды тимуса. В обзоре литературы приведены данные по заболеваемости, морфологии, дифференциально-диагностическим признакам нейроэндокринных опухолей тимуса, клиническим проявлениям и прогностическим критериям заболевания. Подчеркиваются трудности дооперационной диагностики нейроэндокринных опухолей вилочковой железы. Для лечения карциноидов тимуса применяются хирургический, лучевой, лекарственный методы и их комбинации, что зависит от размеров опухоли, ее инвазии в окружающие органы и ткани, наличия метастазов. Приводится собственное клиническое наблюдение за пациенткой в возрасте 16 лет, которой выполнена радикальная операция по поводу карциноида вилочковой железы. Гистологическая и иммуногистохимическая картина соответствует атипичному карциноиду тимуса. Статья иллюстрирована компьютерными ангиограммами и операционными фотографиями.

**Ключевые слова:** опухоли у детей, карциноид вилочковой железы, диагностика, хирургическое лечение.

### ВВЕДЕНИЕ

Карциноид [греч. karkinos — рак (животное), раковая язва + eidos — вид; синоним: аргантаффиннома, карциноидная опухоль, нейрокарцинома] — опухоль, структурно напоминающая рак, в части случаев обладающая биологической активностью; относится к группе апудом.

Термин «карциноид» предложен Зигфридом Оберндорфером (S. Oberndorfer) в 1907 г. для обозначения опухоли кишок, имеющей подобие с раковой опухолью (карциномой), но отличающейся меньшей

злокачественностью [1–3]. Эти опухоли составляют 0,05–0,2% всех злокачественных новообразований и 0,4–1% всех неоплазм пищеварительного тракта. Около 1–3% их локализуется в толстой кишке, чаще всего в червеобразном отростке. Встречаются эти опухоли также в бронхах, поджелудочной железе, печени, желчном пузыре, предстательной железе, яичниках. Крайне редко наблюдаются карциноиды вилочковой железы [1, 4–14].

Некоторые опухоли тимуса сопровождаются клиническими проявлениями синдрома Кушинга, одна-

Т.А. Sharoev<sup>1</sup>, N.M. Ivanova<sup>1</sup>, S.B. Bondarenko<sup>1</sup>, O.V. Klimchuk<sup>1</sup>, V.Yu. Roschin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Practical Center of Medical Aid to Children of the Healthcare Department of Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Dmitry Rogachev's Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

## Carcinoid Thymus Gland in Patients 16 Years: Literature Review and Own Clinical Observation

*Tumors of the thymus gland are rare pathology in children. Even rarer in children and adolescents meet carcinoids of the thymus. In the literature review, data on morbidity, morphology, differential-diagnostic criteria of neuroendocrine tumors of the thymus, clinical manifestations and prognostic criteria of the disease. Underlined difficulties preoperative diagnosis of neuroendocrine tumors of the thymus. For the treatment of carcinoids of the thymus apply surgical, radiation and drug methods and their combinations, depending on the size of the tumor, its invasion into surrounding tissues and organs, the presence of metastases. Is its own clinical observation of the patient is 16 years old, which made radical surgery about carcinoid the thymus gland. Histological and immunohistochemical pattern corresponds to the atypical carcinoid thymus. The article is illustrated with computer angiograms and operating photos.*

**Key words:** tumor in children, carcinoid thymus gland, diagnostics, Chi-surgical treatment.

ко их стали выделять из группы тимом лишь 30 лет назад. Раньше такие опухоли вилочковой железы обозначали как «тимомы карциноидного типа», и только в 1972 г. J. Rosai и E. Higa предложили выделить их в самостоятельную группу на основании обнаружения в клетках нейросекреторных гранул, подчеркнув таким образом полную аналогию с карциноидами другой локализации [15].

Тимические карциноиды — редкие опухоли, развивающиеся обычно в молодом возрасте. Как правило, они характеризуются относительно медленным ростом, частой инвазией в соседние органы и анатомические структуры, в 30–40% наблюдений — экстраторакальными метастазами или местным рецидивом после хирургического лечения независимо от применения послеоперационной лучевой или химиотерапии в отличие от тимом, которые проявляют такое агрессивное клиническое течение менее чем в 5% наблюдений [5, 6, 16–19].

Среди больных с карциноидами вилочковой железы преобладают лица мужского пола (95%). Возраст пациентов колеблется от 20 до 84 лет, но чаще это заболевание наблюдается у лиц молодого возраста [1, 15, 20–38]. В госпитале Генри Форд в Детройте в течение 38 лет наблюдали 7 больных (6 мужчин и 1 женщину); средний возраст 48 лет [7].

На международном симпозиуме по карциноидным опухолям в 1994 г. предложено пересмотреть классификацию нейроэндокринных опухолей, согласно которой термин «карциноид» заменен термином «нейроэндокринная опухоль» с целью выделения группы опухолей с нейроэндокринными характеристиками, что отражает связь между нейроном и полипептидпродуцирующими клетками [1, 7, 39].

Гистологически нейроэндокринная опухоль состоит из мономорфных округлых, овальных или слегка полиэдрических клеток, которые по размерам меньше опухолевых клеток в светлоклеточных тимом [20, 40].

Опухолевые клетки имеют округлые гиперхромные ядра, содержащие 1–2 ядрышка. Ядра расположены в центре клетки и окружены эозинофильной, иногда мелкозернистой, плохо контурированной цитоплазмой. Фигуры атипических митозов нехарактерны для нейроэндокринных опухолей вилочковой железы, хотя в опухолях, обладающих инфильтративным ростом, они могут быть довольно многочисленными. Разнообразие гистологической картины опухоли связано с многообразием возможных группировок опухолевых клеток. В одной и той же опухоли можно встретить солидно-альвеолярные, лентовидные и трабекулярные структуры [1, 7, 20]. Выделяют следующие группы дифференциально-диагностических признаков нейроэндокринных опухолей тимуса:

1) макроскопически тимические карциноиды представляют собой крупные инкапсулированные узлы, полностью замещающие ткань железы. Имеют серо-белый цвет. Плотные при разрезании, часто

имеют песчаную консистенцию и в них мало фиброзных перегородок. Примерно в 70% наблюдений отмечаются участки кровоизлияний и некрозов;

2) микроскопически строение апудом тимуса сходно со структурой нейроэндокринных опухолей других локализаций, в частности желудочно-кишечного тракта и бронхов. Общая структура новообразований, в отличие от эпителиальных тимом, имеет типично эндокринный характер: четкие клеточные гнезда отделены друг от друга тонкими прослойками соединительной ткани с проходящими в них щелевидными и синусоидальными сосудами. Могут наблюдаться участки псевдожелезистого строения;

3) более 50% нейроэндокринных опухолей тимуса имеют области трабекулярного роста и формации истинных розеток. Просвет розеток может содержать материал, который окрашивается алциановым синим или коллоидным железом;

4) наличие центрального некроза внутри гнезд опухолевых клеток отражает дистрофическую кальцификацию и является гистологическим основанием песчаной консистенции, которая отмечается при микроскопическом исследовании нейроэндокринных опухолей тимуса.

Наибольшее значение для дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей тимуса имеют гистохимические реакции Гримслиуса и Паскаля, выявляющие специфическую зернистость в опухолевых клетках [1, 12, 20, 41–46].

Отличительным признаком нейроэндокринных опухолей является присутствие во всех клетках большого количества специфических электронно-плотных секреторных гранул, ограниченных двухконтурной мембраной, весьма разнообразных по величине, форме и электронной плотности. В клетках нейроэндокринных опухолей вилочковой железы преобладают округлые гранулы диаметром 70–150 нм, тонофиламенты в клетках отсутствуют [1, 20, 47–49].

Чаще опухоли тимуса сопровождаются характерной клинической картиной генерализованной миастении. Примерно 30% нейроэндокринных опухолей тимуса клинически проявляются синдромом Кушинга [7, 12, 13, 50]. Кроме того, у больных с такими опухолями иногда наблюдается несоответствующая эктопическая продукция антидиуретического гормона, гипертрофическая остеоартропатия и синдром Итона–Ламберта [5, 8, 9, 51]. Нейроэндокринные опухоли тимуса могут сопровождаться такими симптомами и признаками смещения (сдавления) органов грудной клетки, как одышка, кашель, боли в грудной клетке, синдром сдавления верхней полой вены, или выявляться случайно при рентгенологическом исследовании грудной клетки [13, 14]. В отдельных наблюдениях описаны эндокринные нарушения в виде карциноидного синдрома — приступы удушья с выраженным цианозом, поносы [1, 41]. Редко первыми проявлениями этих опухолей служат метастазы в шейные лимфоузлы, кости или кожу [12, 14, 47].

Нейроэндокринные опухоли тимуса по клиническому течению значительно более агрессивны, чем эпителиальные опухоли вилочковой железы — тимомы, у которых в большинстве наблюдений выражена макро- и микроинвазия в ткани средостения. У 30% больных нейроэндокринными опухолями вилочковой железы наблюдаются отдаленные метастазы в отличие от тимом, при которых инфильтрирующий рост в окружающие ткани отмечается довольно редко [7, 52–55].

Дооперационная диагностика нейроэндокринных опухолей вилочковой железы представляет значительные трудности. Использование специальных методов исследования, таких как пневмомедиастинография, радиоизотопное сканирование, флебография вилочковой железы, компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяет лишь установить наличие опухоли вилочковой железы, при этом ошибки в выявлении тимом составляют 20–30%, что снижает возможность своевременного хирургического лечения больных [52, 56–64]. Определенное значение на этапе дооперационной диагностики нейроэндокринных опухолей тимуса имеет ультразвуковое исследование с тонкоигльной аспирационной биопсией вилочковой железы с последующим цитологическим изучением полученного материала [65, 66].

Однако окончательная диагностика возможна только при гистологическом исследовании операционного материала. У больных с приступами гиперемии и другими симптомами карциноидного синдрома диагноз может быть установлен на основании высокого уровня 5-гидроксииндолацеталовой кислоты в моче (метаболит серотонина) [38, 47, 67–70].

Основным прогностическим критерием служит наличие или отсутствие инфильтративного роста опухоли. Сроки выживания больных зависят в первую очередь от размеров первичной опухоли и наличия метастазов. Наиболее часто имеются отдаленные метастазы в печени, легких, в то время как метастазы в кости, кожу и нервную систему отмечают реже [7, 67, 71–76].

В клинике Мейо с 1972 по 1984 г. наблюдали 154 больных (51% женщин, 49% мужчин) в возрасте от 12 до 84 лет с гистологически доказанной нейроэндокринной опухолью. У 93 (60%) больных бессимптомная опухоль выявлена случайно [30, 34].

При оценке прогноза статистически достоверное значение имеют возраст, размер опухоли, степень инвазии, вовлеченность лимфоузлов и стадия заболевания [77]. В клинике Мейо у 8 из 15 пациентов с нейроэндокринными опухолями тимуса в сочетании с синдромом МЭН-1 отмечена местная инвазия опухолью [7].

Несмотря на хирургическое удаление и в 9 наблюдениях лучевую и химиотерапию, метастазы развились у 73% пациентов, у 3 — не было метастазов, но более 5 лет прожил только 1 больной. Учитывая неблагоприятный прогноз при нейроэн-

докринных опухолях вилочковой железы, некоторые авторы рекомендуют проводить в послеоперационный период лучевую терапию, особенно если опухоль обладает инвазивным ростом [4, 40, 78, 79]. Тотальное удаление опухоли в сочетании с лучевой и химиотерапией приводит в 57,1% наблюдений к полному выздоровлению [20, 80, 81].

Учитывая крайнюю редкость карциноидов вилочковой железы, каждый новый случай представляет безусловный интерес для клиницистов-онкологов, хирургов и всех врачей, интересующихся проблемами онкологии.

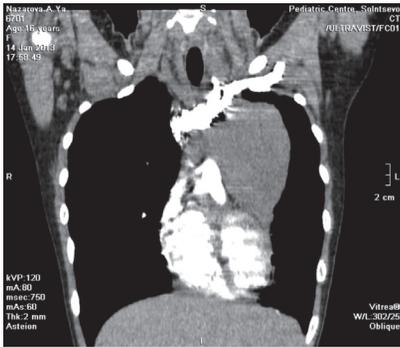
### Клинический случай

Пациентка Н., 16 лет, считает себя больной с конца ноября 2012 г., когда появилась боль в левой руке, возникающая в основном после нагрузок, усиливающаяся в ночное время, купирующаяся приемом трамадола. Девочку беспокоит чувство дискомфорта в груди, затрудненность дыхания, одышка при нагрузке. По поводу вышеперечисленных жалоб больная обратилась к педиатру в поликлинику по месту жительства, где после проведенной флюорографии была диагностирована аневризма аорты. При компьютерной томографии было выявлено мягкотканное новообразование в области верхнего переднего средостения с четкими бугристыми контурами, неоднородной структуры, плотностью 40–45 ед. НУ, размерами 82 × 82 × 67 мм. В структуре новообразования определяются очаги пониженной плотности 25–30 ед. НУ (полости распада). В толще нижнего полюса опухоли определяется дополнительный очаг до 1,5 см в диаметре, предположительно увеличенный лимфоузел. Новообразование интимно прилежит к передней грудной стенке, органам средостения, дуге аорты, компримирует верхнюю долю левого легкого без признаков прорастания.

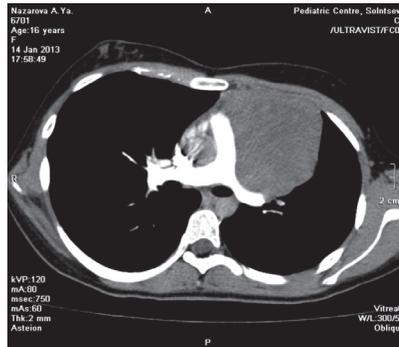
**Заключение:** опухоль переднего верхнего средостения.

Состояние ребенка при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Над легкими с обеих сторон проводится везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. При перкуссии границы средостения расширены влево на 4 см от среднеключичной линии. Со стороны систем пищеварения и мочевого выделения — без особенностей.

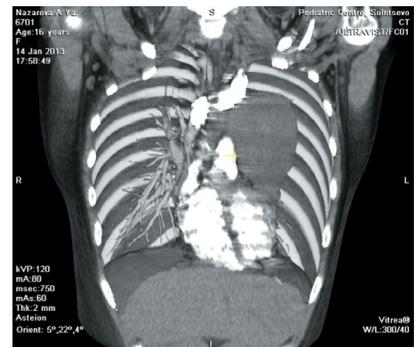
Ребенку было проведено комплексное обследование: лабораторные (клинические и биохимические анализы крови, мочи; исследования крови на опухолевые маркеры; анализ миелограммы), визуализирующие (ультразвуковая доплерография, компьютерная томо- и ангиография) и морфологические (исследование миелограммы и анализ пунктата из опухоли) исследования. Анализы миелограммы и опухолевых маркеров патологии не выявили. Анализ пунктата из новообразования клеток опухоли не выявил.



**Рис. 1.** Компьютерная ангиография у ребенка Н., 15 лет. Опухоль переднего средостения имеет довольно четкий неровный контур, прилежит к предсердию своим нижним полюсом. Дуга аорты проходит пор медиальному краю опухоли.



**Рис. 2.** Компьютерная ангиограмма ребенка Н., 15 лет. Опухоль переднего средостения. Отчетливо визуализируется дуга аорты, проходящая по внутренней поверхности опухоли.



**Рис. 3.** Компьютерная ангиография, 3D-реконструкция. Отчетливо визуализируется дуга аорты и ее ветви, проходящие по верхнемедиальной поверхности опухоли переднего средостения. Определяется связь нижнего полюса опухоли с левым предсердием.

При компьютерной ангиографии выявляется опухоль переднего средостения, имеющая довольно четкий неровный контур, прилежащая к левому предсердию своим нижним полюсом. Дуга аорты проходит по медиальной, а ее сосуды — по медиальной и верхней поверхности опухоли (рис. 1, 2, 3).

По совокупности проведенных исследований был установлен диагноз опухоли переднего, верхнего средостения, исходящей, более вероятно, из вилочковой железы. Не исключалась герминогенная природы опухоли. Исходя из возможности выполнения радикальной операции, было принято решение о выполнении на первом этапе хирургического вмешательства — торакотомии слева, удаления опухоли средостения.

При ревизии плевральной полости — выпота нет. Левое легкое без признаков патологии. В верхней половине левого гемиторакса определяется опухоль багрово-синего цвета с бугристой поверхностью, преимущественно очень плотной, местами плотноэластической консистенции, размерами 13,0 × 12,0 × 10,0 см (рис. 4). Опухоль покрыта сетью патологических сосудов. Кровоснабжение новообразования осуществляется от сосудов среднего порядка, идущих от ветвей дуги аорты. Медиальная поверхность новообразования интимно прилежит к дуге аорты и корню левого легкого. Острым путем опухоль выделена из окружающих тканей, при этом обнаружено подрастание нижнего полюса опухоли к левой стенке перикарда на участке ~2,0 × 1,0 см. Произведена краевая резекция перикарда с ушиванием образовавшегося дефекта.

После мобилизации нижнего полюса, передней и латеральной поверхностей новообразование отделено от дуги аорты, ее ветвей, корня левого легкого и удалено. При ревизии ложа удаленной опухоли был выявлен увеличенный лимфоузел, багрово-серого цвета, с гладкой поверхностью, плотноэластической консистенции, размерами ~3,0 × 2,0 × 2,0 см. Лимфоузел располагался в углу между трахеей и левым главным бронхом. Произведено удале-

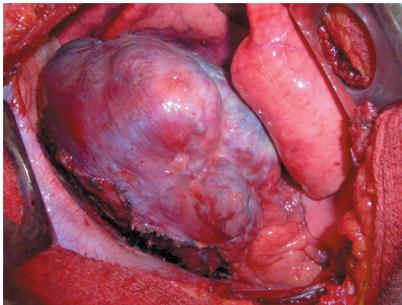
ние лимфоузла. Опухоль удалена макроскопически радикально (рис. 5). Послеоперационный период осложнился развитием транзиторных неврологических нарушений в виде левостороннего сегментарно-диссоциированного расстройства чувствительности с уровня L1, по поводу чего проводилась специфическая терапия, на фоне которой эти явления купировались. На 5-е сут после операции появилась лимфорея (по дренажу из левой плевральной полости). На фоне проведенной консервативной терапии (парентеральное питание) лимфорея через 3 сут прекратилась. Швы сняты на 11-е сут, заживление раны — первичным натяжением.

**Гистологическое заключение:** атипичский карциноид вилочковой железы.

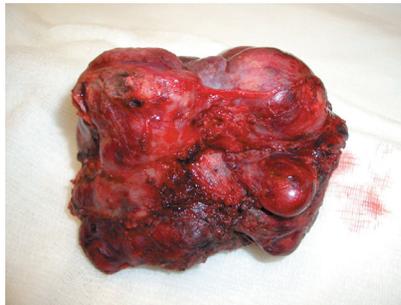
Опухолевые маркеры в сыворотке крови не увеличены.

Атипичский карциноид тимуса относится к высокодифференцированным нейроэндокринным карциномам. Отличительными признаками служат очаги некрозов и высокая митотическая активность (2–10 митозов на 2 мм<sup>2</sup>). В остальном данная опухоль идентична типическому карциноиду. Классическая гистологическая картина представлена следующими признаками: трабекулы, солидные узлы, розетки, палисадные структуры и любое их сочетание в окружении васкуляризированной фиброзной стромы. Трабекулы и розетки встречаются более чем в половине случаев. Клеточные элементы митотические, округлой, овоидной или полигональной формы со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлые или овоидные, содержат мелкодисперсный хроматин. Цитоплазма с четкими контурами слабоэозинофильная или оптически пустая. Редко можно встретить немногочисленные анаплазированные клетки и кальцинаты (рис. 6).

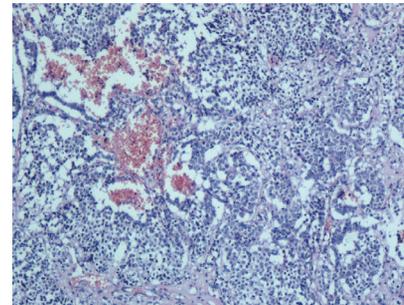
Особенностью иммунного фенотипа опухоли является коэкспрессия эпителиальных маркеров (Pancytokeratin, EMA) и маркеров нейрональной дифференцировки (NSE, Synaptophysin, Chromogranin).



**Рис. 4.** Вид опухоли вилочковой железы после вскрытия грудной полости и выделения новообразования из многочисленных спаек. Нижний полюс опухоли связан с перикардом.



**Рис. 5.** Макропрепарат удаленной опухоли вилочковой железы. Новообразование в основном имеет хрящевую плотность, на отдельных участках опухоли встречаются участки округлой формы, эластической плотности. Размеры опухоли 13,0 × 12,0 × 10,0 см.



**Рис. 4.** Гистологическая картина (микропрепарат) удаленной опухоли — атипического карциноида вилочковой железы.

Учитывая радикальность выполненной операции, отсутствие опухолевых маркеров в сыворотке крови, после проведенного консилиума врачей отдела онкологии НПЦ медицинской помощи детям было принято решение о проведении динамического наблюдения за пациенткой в условиях консультативно-диагностического центра НПЦ и участкового педиатра. Девочка в удовлетворительном состоянии выписана домой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Карциноид вилочковой железы редко регистрируется у взрослых и крайне редко наблюдается у детей и подростков.
- Диагностика карциноидов тимуса представляет определенные трудности, должна быть комп-

лексной и включать методы лабораторных (в том числе определение гормонов и опухолевых маркеров), визуализирующих (УЗИ, доплерография, компьютерная и магнитно-резонансная томография), морфологических исследований.

- При отсутствии отдаленных метастазов или возможности выполнения радикальной операции (по данным визуализирующих методов диагностики) на первом этапе может быть выполнено хирургическое вмешательство.
- Послеоперационная тактика ведения больного зависит от морфологических особенностей новообразования, наличия резидуальной опухоли (микро- или макроскопической) и опухолевых маркеров. В последних случаях следует рассмотреть вопрос о назначении пациенту химиолучевого лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дерижанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы — карциноиды. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та. 1991. 288 с.
2. Краевский Н.А., Смольяникова А.В. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. М. 1976. 111 с.
3. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Малаев С.Г., Карселадзе А.И., Савелов Н.А. Новообразования вилочковой железы (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2008; 1 (25): 75–84.
4. Brown M.L., Perez-Monte J.E., Clark M.R., Watson C.G., Carty S.E. Hospital Edouard Herriot, Lion. *J Nucl Med*. 1997; 38 (11): 1767–1768.
5. Chenson P., Cadiot G., Murat A. Service d'Endocrinologie. Le Kremlin-Bisetre. France. 1996; 15 (5): 439–441.
6. Caserews W., Baldison C., Sanches J. *J Clin Oncol*. 1998; 21 (1): 80–84.
7. Dasmeth M.E., McKneally V.F. Pulmonary and Thymic Carcinoid Tumors. *World J Surg*. 1996; 20: 189–195.
8. Department of Pathology. University of Pittsburg Medical Center: PA. USA. 1997; 15 (5): 439–441.
9. Department of Pathology. University of Pittsburg Medical Center; PA; USA. *Surgery*. 1997; 68 (2): 136–140.
10. Economopoulos G.C., Lewis Jr.J.W., Lee M.W., Silverman N.A. Carcinoid tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg*. 1990; 50: 58.
11. Kobu Geka. *Thoracic Surgery*. 1997; 50 (3): 247–250.
12. Jean-Claud Give (Ed). *Surgery of the Thymus. Pathology, Associated Disorders and Surgical Technique*. Co-editors: Marco Merlini, David B. Clarke, Michael Dusmet. Springer-Verlag. Ch. 10.
13. Wick M.R., Carney J.A., Bernatz P.E., Brown L.R. Primary mediastinal carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol*. 1982; 6: 195.
14. Wick M.R., Scot R.E., Li C.Y., Carney J.A. Carcinoid tumors of the thymus: a clinicopathologic report of 7 cases with a review of the literature. *Mayo Clinic Proc*. 1980; 55: 246.
15. Rosai J., Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer*. 1972; 29: 1061–1074.
16. Asha Devereaux M.D. M PH. A Rare Case: ACTG producing Thymic Carcinoid Tumor. Naval Medical Center, San Diego, California. *Chest* September. 1997; Suppl.: 160–161.
17. Chan K.Y., Thang N.L., Yim A.P., Chung S.S., Lee T.W. Department of Surgery. Chinese University of Hong Kong. *Surgery*. 1997; 46 (7): 584–586.

18. Menon J., Hartley L., Pullan P., Knir A. *Medicine Baltimore*. 1997; 76 (1): 21–29.
19. Pernow B., Waldenslom J. Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumors. *Lancet*. 1954; 2: 951.
20. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х. 1998. С. 179–183.
21. Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972; 64: 413.
22. Bertelsen S., Aasted A., Lund C. et al. Bronchial carcinoid tumors: aclinicopathologic study of 82 cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 19: 105.
23. El-Naggar A.K., Ballance W., Karim F.W.A. et al. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids: a clinicopathological and flow cytometric study. *Am J Clin Pathol*. 1991; 95: 828.
24. Hallgrimsson J.G., Jonsson T., Johannsson J.H. Bronchopulmonary carcinoids in Iceland 1955–1984: a retrospective clinical and histopathologic study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 23: 275.
25. Harpole D.H., Feldman J.M., Buchanan S., Young W.G., Wolfe W.G. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 50.
26. Hurl R., Bates M. Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax*. 1984; 39: 617.
27. Martensson H., Bottcher G., Hambraeus G., Sundler F., Widen H., Nobin A. Bronchial carcinoids: an analysis of 91 cases. *World J Surg*. 1987; 11: 356.
28. McCaughan B.C., Martini V., Bains M.S. Bronchial carcinoids: review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 89: 8.
29. Okike N., Bernantz P.E., Payne W.S., Woolner L.B., Leonard P.F. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978; 76: 281.
30. Rosai J., Levine G. Tumors of the thymus. Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Inst of Pathol. 1976; 26 (33): 133–137.
31. Rea F., Binda R., Spriaflo G. et al. Bronchial carcinoids: a review of 60 patients. *Ann Thorac Surg*. 1989; 47: 412.
32. Schreurs A.J.M., Westerman C.J.J., van der Bosch J.M.M., Vanderschuerren R.G., de la Riviere A.B., Knaepen P.J. A 25 year follows up of 93 resected typical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 104: 1470.
33. Smolle-Juettner F.M., Popper H., Klemen H. et al. Clinical features and therapy of «typical» and «atypical» bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993; 7: 121.
34. Soreide J.A., van Heerden J.A., Haman R., Thompson G.B., Shleck C, Listrup D. Gastrointestinal carcinoid tumors: a long-term follow — up study. *Department of surgery, Mayo Clinic. Rochester; USA*. 1984.
35. Todd T.R., Cooper I.D., Weissberg D., Delarue N.C., Pearson F.G. Bronchial carcinoid tumors: twenty year's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 79: 532.
36. Warren W.H., Faber L.P., Gould V.E. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 98: 321.
37. Wilkins E.W., Grillo H.C., Moncure A.C, Scannell J.G. Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg*. 1984; 38: 339.
38. Williams textbook of endocrinology, 9-th Edition. W.B. Saunders Company. Ch. 37. Disorders of vasodilator hormones: carcinoid syndrome and mastocytosis. L.J. Roberts, L.B. Anthony, J.A. Oates. Philadelphia, PA: WB Saunders Company. 1998. P. 1711–1718.
39. Capella C., Heitz P.U., Hofler H., Solcia E., Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion*. 1994; 50 (Suppl. 3): 11.
40. Feyrter F. Uber diffuse endocrine epitheliale Organe. Leipzig, Barth. 1938.
41. Сидорин В.С. Карциноидная АКГГ-активная опухоль вилочковой железы с гиперплазией надпочечников и синдромом Иценко–Кушинга. *Архив патологии*. 1984; 7: 58–62.
42. Черемных А.А. Карциноиды вилочковой железы. В сб.: Труды Ленинградского общества патологоанатомов. Л. 1986; 27: 36–39.
43. Creutzfeldt C., Track N.S., Creutzfeldt W. In vitro studies of the rate of proinsulin and insulin turnover in seven human insulinomas. *Eur J Clin Invest*. 1973; 3: 371.
44. Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C., Track N.S. Pathomorphologie, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas. *Hum Pathol*. 1975; 6: 47.
45. Dayal Y. Neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract: introduction and historical perspective. Boca Raton, CRC Press. 1991. P. 1–31.
46. De Lellis R.A., Dayal K., Wolfe H.J. Carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8: 295.
47. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg*. 1966; 20: 126–131.
48. Lubarsch O. Uber den primaren Krebs des Ileum nebst Betnerkungen uber das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchow Arch*. 1888; 3: 280.
49. Solcia E., Polak J.M., Larsson L.I., Buchanan A.M.J., Capella I.I. Update of the Lausanne classification of endocrine cells. *Edinburgh, Churchill Livingstone*. 1981. P. 96–100.
50. Pearse A.G.E. The cytochemistry and infrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embriologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*. 1969; 17: 303.
51. Cupisti K., Dotzenrath C., Simon D., Gorezki P.E., Roher I.O. Klinik fur Allgemein und Unfallchirurgie, Heinrich-Heinc-Universitat. *Pathol*. 1997; 18 (4): 286–300.
52. Thymic Lesions: Thymic carcinoid. *J Thorac Imag*. 1996; 11: 64.
53. Шкроб О.С., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х., Зайратьянц С.В., Пономарёв А.Б. Тимомы с миастеническим синдромом. *Хирургия*. 1998; 6: 95–99.
54. De Lellis R.A. The multiple endocrine neoplasia syndromes. Boca Raton, CRC Press. 1991. P. 305–317.
55. Duh Q.Y., Hybarger C.P., Geist R. et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg*. 1987; 154: 142.

56. Вишневский А.Л., Адамян А.А. Хирургия средостения. М.: Медицина. 1977. 400 с.
57. Демидов В.П., Лебедев В.Я. Диагностика и лечение новообразований средостения: Научный обзор. М. 1978. 77 с.
58. Лайсек Р.П., Барни Р.Л. Миастения. Пер. с англ. М.: Медицина. 1984. 272 с.
59. Соколов А.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении при опухолях вилочковой железы. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 1988.
60. Чаклин Д.А. Флебография вилочковой железы у больных миастенией. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 1980.
61. Шкроб О.С., Гехт Б.М., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. и др. Хирургия. 1987; 11: 121–125.
62. Шкроб О.С., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. Тридцатилетний опыт хирургического лечения больных генерализованной миастенией. Хирургия. 1995; 5: 13–17.
63. Oosterhuis H. Myasthenia Gravis. *Edinburg*. 1984. P. 112–115.
64. Shamji F., Pearson F.G., Todd R.J.J. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 87: 43–47.
65. Falkmer S., Martensson H., Nobin A., Sundler F. Peptide hormones in various types of gastro-entero-pancreatic tumors: immunohistochemical patterns and evolutionary background. *Prog Cancer Res Ther*. 1984; 31: 597.
66. George L., Nichols Jr.M.D., Marbry B. Hopkins M.D., Kim R. Geisinger M.D. Thymic Carcinoid Report of a Case with Diagnosis by Fine Needle Aspiration Biopsy. *Acta Cytol*. 1997; 41: 1839–1844.
67. Chejfec G., Falkmer S., Askensten U., Grimeius L., Gould V.E. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract*. 1988; 183: 143.
68. Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C., Deuticke U., Frerichs H., Track N.S. Biochemical and morphological investigation of 30 human insulinomas. *Diabetologia*. 1973; 9: 217.
69. Gosset A., Masson P. Tumeurs endocrine de l'appendice. *Pressc Med*. 1914; 22: 237.
70. Sanders R.G. Carcinoids of the Gastrointestinal tract. Springfield I.L., Charles C., Thomas Publisher. 1973. P. 73.
71. Chejfec G., Prinz R., Staren E.D., Gould V.E. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract with and without the carcinoid syndrome. *Boca Raton, CRC Press*. 1991. P. 135–154.
72. Godwin D.J. Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases. *Cancer*. 1975; 36: 560.
73. Isler P., Hedinger C. Metastasierendes Dunndarmcarcinom mit schweren vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose ein eigenartiger Symptomkomplex. *Schweiz Med Wochenschr*. 1953; 83: 4.
74. Rosenbaum F.F., Santer D.G., Claudon D.B. Essential telangiectasia, pulmonary and tricuspid stenosis and neoplastic liver disease: a possible new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1953; 42: 941.
75. Souma T., Kasuyu S., Irisawa T., Sakashita I. Department of Cardiothoracic Surgery. *Japan*. 1998; 45 (2): 213–219.
76. Sjoblom S.M. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23: 779.
77. Vadesz P., Palffy G., Egervary M., Schaff Z. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors: clinical and pathological review of 120 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993; 7: 8.
78. Stomatis G., Freitag L., Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumor, report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990; 4: 527.
79. Thorson A., Bjorc G., Bjorcman G., Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestinal with metastases to the liver, valvular disease of the right heart peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis. *Am Heart J*. 1954; 47: 795.
80. Chigot J.P., Bendib S., Turpin G., Benlian P. Service de Chirurgie viscerale. Group Hospitalier Pitie-Salpetriere. *Paris*. 1997; 25 (27): 1229–1233.
81. Grinquette J., Saut J., Creusy G. et al. *J Sci Med Lille*. 1979; 97: 313–322.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шароев Тимур Ахмедович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НПЦ медицинской помощи детям по научной работе

**Адрес:** 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **тел.:** +7 (903) 199-07-03, **e-mail:** timuronco@mail.ru

**Иванова Надежда Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии НПЦ медицинской помощи детям

**Адрес:** 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **тел.:** +7 (903) 599-05-55

**Бондаренко Сергей Борисович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии НПЦ медицинской помощи детям

**Адрес:** 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **тел.:** +7 (916) 969-03-63

**Климчук Олег Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевых методов диагностики НПЦ медицинской помощи детям

**Адрес:** 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, **тел.:** +7 (906) 784-28-15

**Роцин Виталий Юрьевич**, врач-патологоанатом Федерального научного клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва МЗ РФ

**Адрес:** 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, **тел.:** +7 (926) 287-28-74