© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2013 УЛК: 617-089:61(091)

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Семён Борисович Пинский<sup>1</sup>, Владимир Анатольевич Белобородов<sup>1</sup>, Юрий Клементьевич Батороев<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко <sup>1,2</sup> (¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** В последние годы все больше обсуждаются вопросы систематизации, рубрификации и классификации нейроэндокринный новообразований, в том числе отдельных новообразований, называемых карциноидами. Из-за значимых изменений по этим вопросам в последние годы возникла настоятельная необходимость их обсуждения. **Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, карциноид, эндокринные опухоли.

## URGENT PROBLEMS IN TERMINOLOGY AND CLASSIFICATION OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Simon Pinsky¹, Vladimir Beloborodov¹, Yury Batoroev², Viktorija Dvornichenko¹.² (¹Irkutsk State Medical University; ²State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia)

**Summary.** In recent years, the problems in systematization, rubrification and classification of neuroendocrine tumors, including particular tumors named carcinoids are discussed more actively. Because of the significant changes in understanding of these problems, the necessity of their discussion occurred.

**Key words:** neuroendocrine tumors, carcinoid, endocrine tumors.

Понятие «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) объединяет гетерогенную группу новообразований различных локализаций, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС), способных продуцировать нейроспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины. Чаще всего эти опухоли возникают в бронхо-легочной системе, в различных отделах желудочно-кишечного тракта и в поджелудочной железе (гастроэнтеропанкреатические), в некоторых железах внутренней секреции (в гипофизе, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации). К ним относят высокодифференцированные НЭО-карциноиды (синоним — карциноидная опухоль).

НЭО относятся к числу относительно редких новообразований. Отмечаемый в последние два десятилетия повышенный интерес к этой проблеме клиницистов (прежде всего, онкологов, хирургов и эндокринологов), патоморфологов и других специалистов объясняется несомненным увеличением частоты выявляемости этих опухолей, существующими трудностями раннего их распознавания (по причине недостаточного знакомства врачей различных специальностей с особенностями клинических проявлений или отсутствием для подавляющего большинства регионов возможности обеспечить комплексное обследование с определением общих и специфических биохимических маркеров, гормонов и вазоактивных пептидов, проведением современных электронномикроскопических, радиоиммунологических, молекулярно-генетических, иммуногистохимических, новейших инструментальных диагностических исследований), разногласиями в клинико-морфологических критериях постановки диагноза и оценке прогностических факторов, отсутствием общепризнанных стандартов лечения и объективной оценки их результатов.

Актуальность проблемы заключается также в отсутствии унифицированной рубрификации и единой терминологии, отражающей разнообразные варианты НЭО, обусловленных многочисленными (особенно часто предлагаемых в последнее десятилетие зарубежными авторами) эмбриологическими, анатомическими, биохимическими, клиническими и морфологическими классификациями с различными критериями оценки морфологической структуры, градации степени диф-

ференцировки и злокачественности этих новообразований. Нарушения терминологической преемственности и взаимопонимания между специалистами создают определенные трудности в своевременной адаптации к этим классификациям (особенно в отечественной литературе), способствуют возникновению в клинической практике и научных исследованиях «номенклатурного хаоса», о чем свидетельствует отсутствие в нашей стране единой терминологии, четких статистических данных о НЭО, их удельном весе в структуре общей онкопатологии, частоте встречаемости в зависимости от анатомической локализации и делают невозможным сопоставимость результатов исследований. Справедливо отмечено корифеями отечественной хирургии «сложно найти другое заболевание, при котором так часто и кардинально менялись классификации и термины, было такое количество разнотолков, как при опухолях нейроэндокринного происхождения» [13]

Об актуальности этой проблемы свидетельствует созданные в последнее десятилетие во многих развитых зарубежных странах ассоциации с участием крупнейших ученых разных специальностей для разработки (на основе полученных новых данных) рекомендаций по основным аспектам НЭО, включая терминологию и классификации. Опубликованы рекомендации группы экспертов Всемирной организации здравоохранения (BO3), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), решения совещаний мультидисциплинарных групп специалистов по НЭО разных локализаций. В России также организовано «Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей» (МОЛНЭО), с целью создания единого регистра улучшения диагностики и лечения этих опухолей [6].

Проблема с терминологией уходит своими корнями в историю изучения НЭО. На протяжении более полувека все нейроэндокринные образования были известны под широко распространенным термином «карциноиды» (греч. karzinos — раковая опухоль, oidos — сходство). Этот термин принадлежит С. Оберндорферу (1907), который впервые описал группу «карциномоподобных» опухолей тонкой кишки с медленным доброкачественным течением, имевших структурное сходство с

карциномами. Спустя 20 лет он отказался от ошибочного представления о доброкачественности карциноидов, указав на их способность проявлять свойства злокачественных опухолей и метастазировать.

В 1968 г. английский гистолог Э. Пирс [33] выдвинул концепцию о существовании в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы — АПУД-система (APUD-Amine Precursor Uptake Decarboxylase), клетки которой способны поглощать предшественников аминов, декарбоксилировать их, синтезировать биогенные амины, пептидные гормоны и другие биологически активные вещества. Опухоли из клеток этой системы, ранее известные под термином «карциноид» и обладающие теми же биохимическими и морфологическими особенностями, получили название «опухоли АПУД — системы» — АПУДОМЫ.

В настоящее время термин «апудома» утратил свое значение, не применяется зарубежными авторами, отсутствует в современных классификациях, но продолжает встречаться в отечественной литературе [4, 12].

Стремительное развитие и внедрение в клиническую практику в развитых зарубежных странах широкого спектра современных методов исследования (мониторирование уровня гормонов, иммуноморфологический, молекулярно-генетический) позволили получить новые данные о клетках нейроэндокринной системы. В связи с этим в последнее десятилетие вместо термина «АПУДсистема» введен термин «диффузная нейроэндокринная система» (ДНЭС), которая считается общепризнанным регулятором гомеостаза, позволяет на уровне современных достижений объяснять сложные клинико-морфологические особенности возникающих из клеток этой системы группы гетерогенных опухолей. На основании сходства иммунофенотипа клеток эндокринной и нервной тканей, установленного по экспрессии общих нейроэндокринных маркеров, экспертами ВОЗ (2000) вместо термина «карциноиды» рекомендован термин «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) для обозначения всей группы новообразований из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Вместе с тем, до настоящего времени термин «карциноид» широко используется в зарубежной и отечественной литературе (особенно среди хирургов и онкологов), как синоним или один из вариантов высокодифференцированных НЭО [2, 3, 5, 7, 20, 21, 25].

Сохраняются терминологические разногласия в определении понятий «нейроэндокринные» и «эндокринные» опухоли [13, 27, 31]. Ряд образований эндокринных желез относят к НЭО (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, некоторые опухоли гипофиза), в то время как другие опухолевидные образования (гипофиза, околощитовидных желез и надпочечников) — к эндокринным опухолям, несмотря на наличие у них ряда общих клинико-морфологических характеристик. Большинство авторов склонны считать их синонимами. Эксперты ВОЗ (2010) все же рекомендуют использовать термин «нейроэндокринные» опухоли [26, 31]. В.А. Кубышкин и соавт. (2012) считают термин «нейроэндокринные» опухоли целесообразнее, поскольку способствует достижению единообразия номенклатуры.

Термины «эндокринные опухоли», «эндокринная неоплазия», «опухоли эндокринных органов», «опухоли эндокринных органов», «опухоли эндокринной системы» не только широко применяются в клинической практике (в хирургической эндокринологии, онкологии), но и прочно вошли в название ряда заболеваний и, в частности, синдромов «множественных эндокринных неоплазий» (МЭН-синдромы), происхождение которых рассматривают исходя из концепции о ЛНЭС.

Под синдромом МЭН понимают группу разнородных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и вариабельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей

и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [18].

Различают 3 основных типа множественных эндокринных неоплазиий, обусловленных развитием доброкачественных и злокачественных нейроэндокринных или эндокринных опухолей: МЭН-1, МЭН-2А и МЭН-2Б. Существуют еще 4 варианта синдрома МЭН, для которых характерно образование как эндокринных, так и неэндокринных опухолей: VHL (von Hippel-Lindau), NF-1 (neurofibromatosis type 1), CNC (Carneys complex) и MAS (Мс Cune-Albright syndrome). В настоящее время известна генетическая специфичность для каждого варианта синдрома МЭН, обусловленных мутациями гена супрессии опухоли, которые наследуются клетками эндокринных желез и другими клетками ДНЭС и приводят к их опухолевой трансформации.

При МЭ́Н-1 (синдром Вермера) отмечаются гиперплазия или аденома околощитовидных желез (ОЩЖ) — 90-100%, множественные НЭО поджелудочной железы (ПЖ) — 70-80%, аденома передней доли гипофиза — 50-70%, опухоли надпочечников — 30-35%, щитовидной железы — 15-20%, карциноидные опухоли вилочковой железы, бронхов и желудочно-кишечного тракта —15-20%. Одним из наиболее частых и первых проявлений заболевания является первичный гиперпаратиреоз, обусловленный поражением ОЩЖ. В структуре гормональноактивных НЭО ПЖ чаще выявляются гастриномы (40-50%) и инсулиномы (10-20%) и значительно реже другие опухоли (глюкоганома, випома, соматостатинома, карциноид) — 2-5%.

МЭН-2А (синдром Сиппла) характеризуется ранним проявлением медуллярного рака ЩЖ — 90-100%, феохромоцитомой надпочечников — 50 — 70%, гиперплазией или аденомой ОЩЖ — 20-30%.

Для синдрома МЭН-2Б (синдром Горлинга) характерным является сочетание медуллярного рака ЩЖ, двусторонней феохромоцитоиды, множественного нейроматоза слизистых, «марфаноидной» структурой тела, нарушениями функции кишечника.

Эти заболевания ранее были известны в литературе под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей», «множественный эндокринный аденоматоз», «полигляндулярный аденоматоз эндокринной системы». В последние два десятилетия названия этих заболеваний с общим терминологическим определением как «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» с буквенно-цифровым обозначением различных типов синдромов, стали общепризнанными, единственно применяемыми в отечественной и зарубежной литературе и вряд ли будут пересмотрены в обозримом будущем.

Одним из вариантов клинического проявления НЭО является АКТГ-эктопированный синдром, который и до настоящего времени остается наиболее сложной для диагностики и лечения формой эндогенного гиперкортицизма. Этот синдром вызывают опухоли внегипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ, значительно реже — кортикотропин-рилизинг гормон или одновременно оба гормона. Причиной синдрома эктопической продукции АКТГ являются НЭО различной локализации, но чаще он ассоциирован с бронхо-легочными карциноидами, мелкоклеточным раком легких, опухолями поджелудочной и вилочковой желез, феохромоцитомой, медуллярным раком ЩЖ [1, 8, 10, 15, 19, 22].

Терминологические разногласия существуют и в многочисленных постоянно совершенствуемых и многократно пересматриваемых как общих классификациях НЭО, так и применительно к различным ее локализациям (преимущественно легких, органов эндокринной и пищеварительной систем) В этих классификациях для обозначения опухолей нейроэндокринного происхождения в различных сочетаниях предлагались термины: «нейроэндокринная опухоль», «карциноидная опухоль» («карциноид»), «нейроэндокринная карцинома», «нейроэндокринная неоплазия».

В 1963 г. Е. Williams и М. Sandler предложили эмбриологическую классификацию карциноидов различных локализаций по их происхождению (передняя, средняя и задняя кишка). Согласно этой классификации из эндокринных клеток передней кишки развиваются карциноиды дыхательных путей, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы; из средней кишки — опухоли тонкого кишечника, аппендикса, правого отдела толстой кишки; из задней кишки — опухоли левой половины ободочной кишки и прямой кишки.

В классификации ВОЗ (1980) опухоли были представлены как: 1) карциноид; 2) мукокарциноид; 3) смешанные (карциноид, аденокарцинома; 4) псевдоопухолевые образования.

В гистологической классификации ВОЗ (2000) с учетом критериев оценки злокачественного потенциала в отдельные группы выделены: 1) высокодифференцированные НЭО (доброкачественные или с неопределенным потенциалом злокачественности; 2) высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) с низкой степенью злокачественности; 3) низкодифференцированные (мелкоклеточные) НЭК с высокой степенью злокачественности; 4) смешанные экзокринноэндокринные карциномы; 5) опухолеподобные образования. Термин «карциноиды» употребляется для обозначения высокодифференцированных НЭО [14,29,35].

В классификациях ВОЗ (2004) и Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS, 2006) дополнительно введена градация (G — Grade) степени злокачественности НЭО (G1 — низкая, G2 —промежуточная и G3 — высокая), основанной на оценках гистологической дифференцировки и комплекса значимых прогностических факторов злокачественности опухолей, к которым относятся размер первичной опухоли, наличие некроза, метастазов, инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, митотическая активность, индекс пролиферативной активности клеток Кі-67. Соответственно были выделены высокодифференцированные НЭО низкой степени злокачественности (G1), высокодифференцированные НЭО промежуточной степени злокачественности (G2) и низкодифференцированные НЭК высокой степени злокачественности (G3). Отдельно выделена смешанная экзокринно-эндокринная карцинома. Термин «карциноид» употребляется для обозначения НЭО G1 [27, 34].

В 2010 г. экспертами ВОЗ предложена новая классификация, в которой общий термин для всех опухолей нейроэндокринного происхождения — «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) заменен на «нейроэндокринная неоплазма» (НЭН). Согласно этой классификации выделяют 3 группы НЭН: НЭО G1, НЭО G2 и НЭК G3 и смешанная адено-нейроэндокринная карцинома. В общей классификации термин «карциноид» отсутствует, но используется как синоним в классификациях для различных локализаций новообразований как НЭО G1. В классификации представлены рекомендации по TNM стадированию для различных локализаций НЭО, которые пока еще не получили общего признания [26, 28, 31].

В.А. Кубышкин и соавт. (2012), ссылаясь на международные классификации ENETS (2006) и ВОЗ (2010), рекомендуют использовать следующие термины: нейроэндокринные неоплазии (НЭН) обобщающее все новообразования нейроэндокринной природы; НЭО-НЭН классифицируются как неоплазии G1 и G2; НЭК-НЭН классифицируются как неоплазии G3. При формулировании диагноза авторы считают целесообразным использовать систему стадирования по TNM, указывать наличие гиперфункционального синдрома и спорадический или наследственный характер неоплазии.

Об отсутствии общепринятой терминологии в отношении НЭО свидетельствует наличие разноречивых мнений о «карциноиде», как об одной из существующих морфологических форм высокодифференцированных НЭО, так и о его анатомических локализациях. Одни авторы относят к карциноидам НЭО с карциноидным

синдромом (9), другие используют термин «карциноид» только для обозначения НЭО легких и в контексте карциноидного синдрома, характерного для опухолей, продуцирующих серотонин [17]. Следует отметить, что клиническая картина карциноидного синдрома с типичными или атипичными проявлениями выявляется в среднем у 10% пациентов, а при НЭО легких и бронхов — только в 1,5-3% [3, 21]. Также известно, что карциноидные опухоли могут протекать бессимптомно и без карциноидного синдрома [20, 23].

А.Х. Трахтенберг и соавт. (2011), крупнейшие специалисты в области легочной онкопатологии, считают, что в настоящее время термин «карциноид» сохранен как исключение только для НЭО легких и бронхов. В своей работе авторы ссылаются на гистологическую классификацию ВОЗ (2004), согласно которой НЭО легких включают четыре подтипа: 1) типичные карциноиды; 2) атипичные карциноиды; 3)мелкоклеточный легочный рак; 4) крупноклеточный нейроэндокринный рак. На основании изучения морфологической структуры, электронно-микроскопической характеристики и отдаленных результатов собственных наблюдений, авторы посчитали целесообразным выделить три подтипа карциноида легких: высокодифференцированный (типичный) карциноид (G1), умереннодифференцированный (атипичный) карциноид (G2a) и низкодифференцированный аттипичный (анаплазированный) карциноид (G2b). Эти варианты карциноидных опухолей отличаются разным потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии, способности к метастазировании, а прогноз коррелирует с вариантом карцинойда, стадией заболевания, размером опухоли, состоянием внутригрудных лимфатических узлов, инвазией сосудов. По данным авторов в Московском онкологическом институт им. П.А. Герцена (МНИОИ) карциноидные опухоли составили 66,8% среди оперированных больных по поводу НЭО.

О терминологических нестыковках свидетельствуют многочисленные публикации не только о бронхолегочном карциноиде, но и о других его локализациях: в органах желудочно-кишечного тракта, в поджелудочной железе, в желчном пузыре, печени, вилочковой железе [2, 5, 7, 16, 20, 24, 25]. Карциноиды наблюдаются и в составе синдрома МЭН-1 [9,16,18]. R. Gagel и S. Marx (2008) при синдроме МЭН-1 в 2% выявили нефункционирующий карциноид вилочковой железы, в 4% — нефункционирующий карциноид бронхов, в 19% — нефункционирующий карциноид желудочно-кишечного тракта. G. Waldman и соавт. (2009) при МЭН-1 диагностировали карциноид бронхов в 6%, вилочковой железы — в 3%, желудочно-кишечного тракта — в 3%.

Представленные выше противоречивые взгляды по ключевым аспектам НЭО свидетельствует о необходимости создания интегративной группы из различных специалистов для выработки консенсуса по унификации и оптимизации единой максимально простой, ясной и общедоступной терминологии и классификации нейроэндокринных опухолей различных локализаций. В этом плане заслуживает внимание предложение о целесообразности разделения терминов «карциноид» и «НЭО» на относящихся к концепции нозологии и основанные на функциональных критериях — инсулинома, глюкагонома и т.д. и более общих, относящихся к концепции гистогенеза — карциноид, аденома, карцинома и т.д. [11].

С учетом последних международных классификаций следует считать актуальным необходимость унифицировать терминологические понятия.

Термин «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН) является обобщающим для всех новообразований нейроэндокринного происхождения. Термины «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) и «нейроэндокринная карцинома» (НЭК) выделены в виде самостоятельных вариантов НЭН. С указанием степени градации их классифицируют как НЭО G1 и G2 (высокодифференцированные) и НЕК G3 (низкодифференцированные).

Термин «карциноид» сохранен для НЭО легких, для серотонинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы и как синоним для НЭО G1 некоторых органов желудочно-кишечного тракта.

Унифицированная терминология может служить платформой для постановки предварительного диагноза. Для большинства регионов нашей страны пока существуют трудности в до и послеоперационной верификации диагноза вследствие отсутствия возможностей использования специфических тестов на пептиды и амины, вырабатываемые НЭО, наличия всего спектра иммуноцитохимических и иммуногистохимических панелей для фенотипирования опухолей, основных маркеров нейроэндокринных компонентов и современной молекулярнобиологической оценки опухоли. При постановке диагноза по классификационным критериям целесообразно дополнительно указывать функционирующий и нефункционирующий, спорадический и наследственный характер НЭО.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1. Афанасьева З.А., Галеева А.В., Дружкова Н.Б. Синдром Иценко-Кушинга при медуллярном раке щитовидной железы у подростка: клиническое наблюдение // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С. 313-315.
- 2. Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Маканин М.И. и др. Высокодифференцированные эндокринные опухоли желудка // Онкология. — 2012. —  $\mathbb{N}^3$ . — С.8-10. 3. Бирюков Ю.В., Паршин В.Д., Мирзоян О.С. Хирургиче-
- ское лечение бронхопульмонального карциноида // Российский онкологический журнал. 2011.  $\mathbb{N}^2$  4. С. 14-18.
- 4. Бойко Н.И., Павловский М.П., Кеминь Р.В. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. -C. 51-55.
- 5. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли
- (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Литтерра, 2007. 104 с. 6. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей // Современная онкология. 2010. №1. С. 30-35.
- 7. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Зубов А.Д. и др. Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — N1. — C. 82-85.
- 8. *Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П.* и др. Клинико-морфологические особенности АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С. 68-70.
- 9. *Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Керсакова Н.А.* Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — C. 69-71.
- 10. Древаль А.В., Комердус И.В., Бритвин Т.А. и др. АКТГсекретирующая карцинома тимуса с метастазами в головной мозг, яичник и кожу (клиническое наблюдение) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 127-130.
- 11. Евменова Т.Д., Шайдулина О.Г., Гуревич Л.Е. Эхо-негативная и эктопированная инсулиномы в сочетании с незидиобластозом как причина рецидива органического гиперинсулинизма // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 322-326.
- 12. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. ранск, 2007. — С. 128.
- 13. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование // Хирургия. — 2012. — N6. — С. 4-8. 14. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Рукво для врачей. — М.: Практическая медицина, 2011. — 224 с.
- 15. Лапшина А.М., Марова Е.И., Абросимов А.Ю. и др. Клинико-морфологическая характеристика опухолей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом // Проблемы эндокриноло-– 2008. – №6. – C.21-25.
- 16. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Совеменные аспекты диагностики и хирургического лечения нейроэндокринных опухолей забрюшинного пространства // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Казань, 2012. — С. 164-166.

- 17. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Любимова Н.В. Биохимические маркеры в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2011. — №12. — С.28-36.
- 18. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии — Новосибирск: Наука, 2012. — 164 c.
- 19. Приступюк А.М., Шабалтас Н.Л. Синдром эктопической секреции кортикотропина // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 273-279.
- 20. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и
- нейроэндокринные опухоли. М.: Медицина. 2008. 176 с. 21. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. — М.: Практическая медицина, 2012. - 200 c.
- 22. Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Егоров А.В. и др. Опыт диагностики и лечения синдрома эктопической продукции АКТГ // Современные аспекты хирургической эндокринолог. — Пермь, 2008. — С. 227-229. 23. *Циммерман Я.С.* Нейроэндокринные опухоли подже-
- лудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Клиническая медицина. 2009.  $\mathbb{N}$ 12. С. 7-13. 24. Чекини А.К., Павловская А.И., Смирнова Е.А. Карцино-
- идные опухоли легких и тимуса. Морфологические особенности // Архив патологии. 2012. №2. С. 40-41.
- 25. Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и др. Сцинтиграфия с 111 In-октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного нейроэндокринного рака поджелудочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. -2008. — №1. — C. 53-62.
- 26. Bosman F., Carneiro F., Hruban R., Treise N. WHO classification of tumours of the digestive system — Lyon: JARC,
- 27. De Lellis, Lloyd R., Heitz., Eng C. Pathology and Genetics of

- 27. De Lellis, Lloyd R., Heitz., Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs Lyon: JARC, Press, 2004.
  28. Edge S., Byrd D., Carducci M., et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. New York: Springer, 2009.
  29. Fritz A., Percy C., Jack A., et al. International Classification of Diseases for Oncology // WHO, Geneva. 2000.
  30. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia // Williams Texbook of Endocrinology. Sundery: Philodelf, 2008. P. 1705-1734 1734.
- 31. Klimstra D., Modlin I., Adsay N., et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // Am. J. Surg. Pfthol. 2010. Vol. 34, №3. P. 300-313.

  32. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms // Franf
- Z.Pathol. 1907. №1. S.423-426.

  33. *Pearse A.* The cytochemistry and ultrastructure of
- polypeptide-hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implication of the concept // J. Histochem Cytochem. 1969. Vol. 17. H. 303-313. 34. Rindi G., Kloppel G., Alhman H., et al. TNM staging of
- foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // Virchows Arch. — 2006. — Vol. 449. — P. 395-340.
- 35. Solcic E., Kloppel G., Sobin L., et al. Histological Typing of Endocrine Tumours // New York, Springer. 2000.

  36. Waldmann J., Fendrich V., Hable N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN- 1): a critical analysis of its volue // World. J. Surg. 2009. Vol. 33. P. 1208-1218
- 37. Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours // Lancet. 1963. Vol.1. P. 238-239.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952)703-729, e-mail: BVA555@yandex. ru, Пинский Семен Борисович — профессор, д.м.н.; Белобородов Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Батороев Юрий Клементьевич — ассистент кафедры, д.м.н., Дворниченко Виктория Владимировна — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.