

Шароев Т.А., Иванова Н.М., Бондаренко С.Б., Климчук О.В., Рошин В.Ю.

КАРЦИНОИД ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ 16 ЛЕТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Научно-практический центр медицинской помощи детям ДЗ г. Москвы;
Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва

Sharoyev T.A., Ivanova N.M., Bondarenko S.B., Klimchuk O.V., Roshchin V.Yu.

THYMIC CARCINOID PATIENT 16 YEARS (REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN CLINICAL OBSERVATION)

Scientific Center for medical care for children DZ Moscow; Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, the D. Rogacheva

Резюме

Опухоли вилочковой железы – редкая патология 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 и лекарственный методы и их сочетания, что зависит от размеров опухоли, ее инвазии в окружающие органы и ткани, наличия метастазов.

Приводится собственное клиническое наблюдение за пациенткой 16 лет, которой выполнена радикальная операция по поводу карциноида вилочковой железы. Гистологическая и иммуногистохимическая картина соответствует атипичному карциноиду тимуса.

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

Abstract

Tumors of the thymus are rare conditions in children. Even rarer in children and adolescents found thymic carcinoids. In reviewing the literature, data on the incidence, morphology, differential diagnostic features of neuroendocrine tumors of the thymus, clinical features and prognostic criteria of the disease. Highlights the difficulty of preoperative diagnosis of neuroendocrine tumors of the thymus gland. For the treatment of thymic carcinoids used surgical, radiation and drug methods and combinations, depending on the size of the tumor, its invasion into surrounding organs and tissues, the presence of metastases.

Given their own clinical observation of the patients 16 years of age, who underwent radical surgery for thymic carcinoid. Histological and immunohistochemical pattern corresponds to an atypical carcinoid of the thymus.

Key words: tumor in children, thymic carcinoid, diagnosis, surgical treatment

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

Термин «карциноид» предложил S. Oberndorfer в 1907 г. для обозначения опухоли кишок, имевшей

подобие с раковой опухолью (карциномой), но отличавшейся меньшей злокачественностью [3, 4, 6]. 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. Эти опухоли также встречаются в бронхах, поджелудочной железе, печени, желчном пузыре

ре, предстательной железе, яичниках. Крайне редко наблюдаются карциноиды вилочковой железы [3, 18, 21, 23, 35–38, 49, 51, 78, 79].

Некоторые опухоли тимуса сопровождаются клиническими проявлениями синдрома Кушинга, однако 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 [60].

Тимические карциноиды являются редкими опухолями, обычно развивающимися в молодом возрасте. Как правило, они характеризуются относительно медленным ростом, часто 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 [15, 20, 21, 23, 54, 59].

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 [3, 9, 16, 17, 39, 46–48, 53, 55, 56, 60–62, 69–71, 75, 77, 80, 81]. В госпитале Генри Форда в Детройте в течение 38 лет наблюдали 7 больных (6 мужчин и 1 женщину); средний возраст 48 лет [35].

На международном симпозиуме по карциноидным опухолям в 1994 г. было предложено пересмотреть классификацию нейроэндокринных опухолей, согласно которой термин «карциноид» заменили термином «нейроэндокринная опухоль» с целью выделения группы опухолей с нейроэндокринными характеристиками, что отражает связь между нейроном и полипептидпродуцирующими клетками [3, 24, 35].

Гистологически нейроэндокринная опухоль состоит из мономорфных округлых, овальных или слегка полиэдрических клеток, их размеры меньше, чем у опухолевых клеток в светлоклеточных тимомах [9, 41].

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 не характерны для нейроэндокринных опухолей вилочковой железы, хотя в опухолях, обладающих инфильтративным ростом, они могут быть 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 [3, 9, 35]. Выделяют следующие группы дифференциально-диагностических признаков нейроэндокринных опухолей тимуса:

1) макроскопически тимические карциноиды представляют крупные инкапсулированные узлы, полностью замещающие ткань железы. Они серо-белого цвета, плотные при разрезании, часто имеют песчаную консистенцию, 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 формирования истинных розеток. Просвет розеток может содержать материал, который окрашивается альциановым 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 Па-

скаля, выявляющие специфическую зернистость в опухолевых клетках [3, 7, 9, 11, 28, 29, 31, 32, 51].

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 [3, 9, 30, 52, 66].

Чаще опухоли тимуса сопровождаются характерной клинической картиной генерализованной миастении. Примерно 30% нейроэндокринных опухолей тимуса клинически проявляются синдромом Кушинга [35, 51, 58, 78]. Кроме того, у больных с такими опухолями иногда наблюдаются несоответствующая эктопическая продукция антидиуретического гормона, гипертрофическая остеоартропатия и синдром Итона–Ламберта [19, 21, 36, 37, 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 [78, 79]. В отдельных наблюдениях описаны эндокринные нарушения в виде карциноидного синдрома – приступы удушья с выраженным цианозом, поносы [3, 7]. Редко первыми проявлениями этих опухолей служат метастазы в шейные лимфоузлы, кости или кожу [30, 51, 79].

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 [13, 33–35, 73].

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 томографии, позволяет лишь установить наличие опухоли вилочковой железы, при этом ошибки в выявлении тимом составляют 20–30%, что снижает возможность своевременного хирургического лечения больных [1, 2, 5, 8, 10, 12–14, 57, 65]. Определенное значение на этапе дооперационной диагностики нейроэндокринных опухолей тимуса имеет применение УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией вилочковой железы и последующим цитологическим исследованием полученного материала [40, 43].

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) [26, 27, 30, 45, 68, 81].

Основным прогностическим критерием является наличие или отсутствие инфильтративного роста опухоли. Сроки выживания больных в первую очередь зависят 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 [25, 26, 35, 42, 50, 63, 64, 67].

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 была выявлена случайно [61, 71].

При оценке прогноза статистически достоверное значение имеют возраст, размер опухоли, степень инвазии, вовлеченность лимфоузлов и стадия заболевания [76]. В клинике Мейо у 8 из 15 пациентов с нейроэндокринными опухолями тимуса в сочетании с синдромом МЭН-1 отмечена местная инвазия опухолью [35].

Несмотря на хирургическое удаление и в 9 наблюдениях лучевую и химиотерапию, метастазы развились у 73% больных, у 3-х больных не было метастазов, но более 5 лет жил только 1 больной. Учитывая неблагоприятный прогноз при нейроэндокринных опухолях вилочковой железы, некоторые авторы рекомендуют проводить в послеоперационном периоде лучевую терапию, особенно если опухоль обладает инвазивным ростом [18, 41, 72,

74]. Тотальное удаление опухоли в сочетании с лучевой и химиотерапией в 57,1% наблюдений приводит к полному выздоровлению [9, 22, 44].

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

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 16 лет, считает себя больной с конца ноября 2012 г., когда появились боли в левой руке, возникающие в основном после нагрузок, усиливающиеся в ночное время и купирующиеся приемом трамадола. Девочку беспокоят 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 мягкотканое 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, компремирует верхнюю долю левого легкого без признаков прорастания.

Заключение: опухоль переднего верхнего средостения.

Состояние ребенка при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые 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 мочеиспускания без особенностей.

Было проведено комплексное обследование, включающее лабораторные (общие 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 миелограммы и опухолевых маркеров патологии не выявили. Анализ пунктата из новообразования клеток опухоли не выявил.

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 поверхностям опухоли (рис. 1–3).

По совокупности проведенных исследований был установлен диагноз опухоли переднего верхнего средостения, исходящей, более вероятно, из вилочковой железы. Не исключалась герминогенная природа 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. Новообразование кровоснабжается 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. Проведена краевая резекция перикарда с ушиванием образовавшегося дефекта. После мобилизации нижнего полюса, передней и латеральной поверхностей новообразование отделено от дуги аорты, ее ветвей и 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. Лимфо-

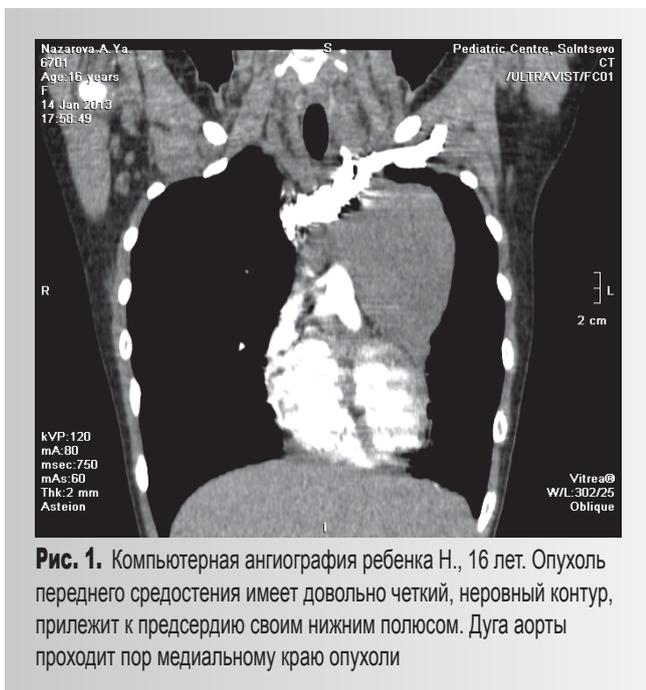


Рис. 1. Компьютерная ангиография ребенка Н., 16 лет. Опухоль переднего средостения имеет довольно четкий, неровный контур, прилежит к предсердию своим нижним полюсом. Дуга аорты проходит пор медиальному краю опухоли

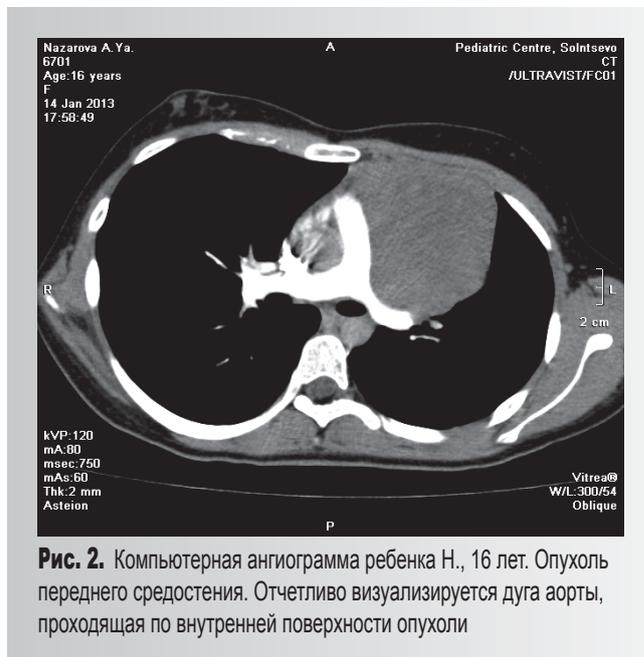


Рис. 2. Компьютерная ангиограмма ребенка Н., 16 лет. Опухоль переднего средостения. Отчетливо визуализируется дуга аорты, проходящая по внутренней поверхности опухоли

узел успешно удален. 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 сутки после операции появилась лимфоррея (по дренажу из левой плевральной полости). На фоне проведенной консервативной терапии (парентеральное питание) через 3 суток лимфоррея прекратилась. Швы сняты на 11-е сутки, 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. Отличительные признаки – очаги некрозов и высокая митотическая активность (2–10 митозов на 2 мм²). В остальном данная опухоль идентична типическому карциноиду. Классическая гистологическая картина представлена трабекулами, солидными узлами, розетками, палисадными структурами и любыми их сочетаниями в окружении васкуляризированной фиброзной

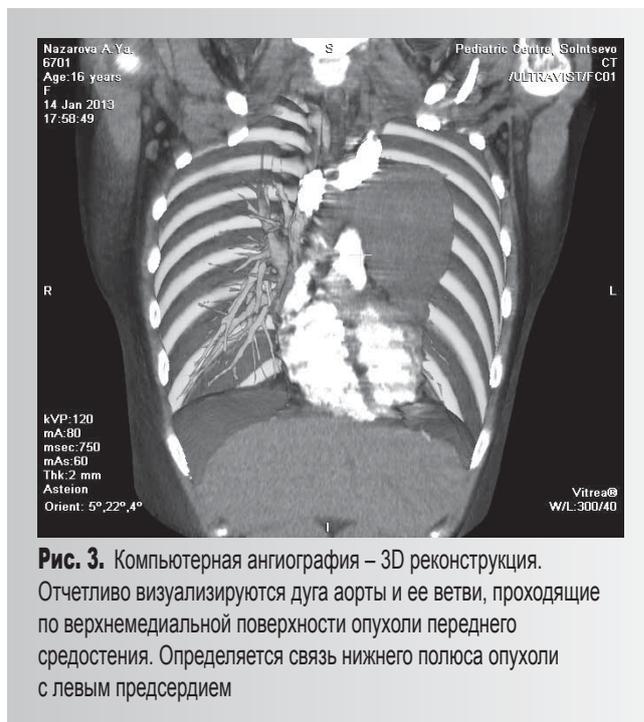


Рис. 3. Компьютерная ангиография – 3D реконструкция. Отчетливо визуализируются дуга аорты и ее ветви, проходящие по верхнемедиальной поверхности опухоли переднего средостения. Определяется связь нижнего полюса опухоли с левым предсердием

стромы. Трабекулы и розетки встречаются более чем в половине случаев. Клеточные элементы мноморфные, округлой, овоидной или полигональной формы со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлые или овоидные, содержат мелкодисперсный хроматин.

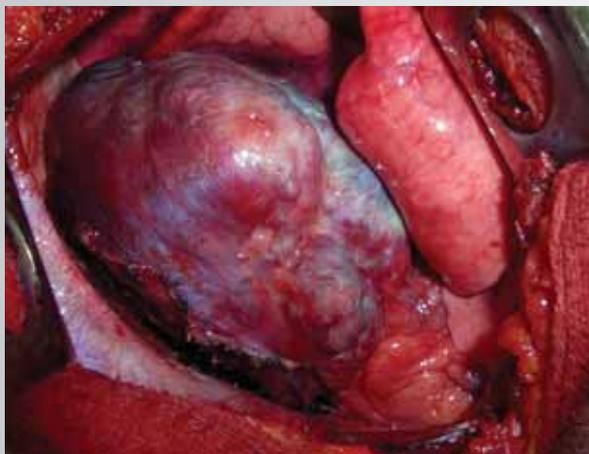


Рис. 4. Вид опухоли вилочковой железы после вскрытия грудной полости и выделения новообразования из многочисленных спаек. Нижний полюс опухоли связан с перикардом

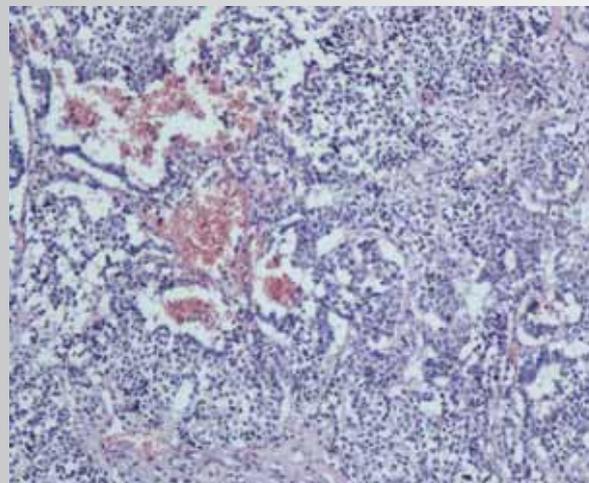


Рис. 6. Гистологическая картина (микропрепарат) удаленной опухоли – атипического карциноида вилочковой железы



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

Цитоплазма с четкими контурами, слабозозинофильная или оптически пустая. Редко можно встретить немногочисленные анаплазированные клетки и кальцинаты (рис. 6).

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

Учитывая радикальность выполненной операции, а также 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.

Таким образом, карциноид вилочковой железы редко регистрируется у взрослых и крайне редко наблюдается у детей и подростков. Диагностика карциноидов тимуса представляет определенные трудности, она должна быть комплексной и включать методы лабораторных (в том числе определение гормонов и опухолевых маркеров), визуализирующих (УЗИ, доплерографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию) и морфологических исследований. При отсутствии отдаленных метастазов 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.

Список литературы

1. Вишневецкий А.Л., Адамян А.А. Хирургия средостения. – М., 1977.
2. Демидов В.П., Лебедев В.Я. Диагностика и лечение новообразований средостения: Научный обзор. – М., 1978. – 77 с.
3. Дерижанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы – карциноиды. – Ростов-на/Д., 1991.
4. Краевский Н.А., Смольяникова А.В. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. – М., 1976. – 111 с.
5. Лайсек Р.П., Барни Р.Л. Миастения / Пер. с англ. – М., 1984.
6. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И. и др. Новообразования вилочковой железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2008. №1 (25). С. 75–84.
7. Сидорин В.С. Карциноидная АКТГ-активная опухоль вилочковой железы с гиперплазией надпочечников и синдромом Иценко – Кушинга // Арх. пат. 1984. №7. С. 58–62.
8. Соколов А.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении при опухолях вилочковой железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1988.
9. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. – М., 1998. С. 179–183.
10. Чаклин Д.А. Флебография вилочковой железы у больных миастенией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1980.
11. Черемных А.А. Карциноиды вилочковой железы // Труды Ленинградского общества патологоанатомов. – Л., 1986. С. 27, 36–39.
12. Шкроб О.С., Гехт Б.М., Ветшев П.С. и др. // Хирургия. 1987. №11. С. 121–125.
13. Шкроб О.С., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. и др. Тимомы с миастеническим синдромом // Хирургия. 1998. №6. С. 95–99.
14. Шкроб О.С., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. Тридцатилетний опыт хирургического лечения больных генерализованной миастенией // Хирургия. 1995. №5. С. 13–17.
15. Asha Devereaux M.D. A Rare Case: ACTG producing Thymic Carcinoid Tumor. – Naval Medical Center, San Diego, California // Chest. 1997. Suppl. P. 160–161.
16. Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E. Atypical carcinoid tumors of the lung // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1972. Vol. 64. P. 413.
17. Bertelsen S., Aasted A., Lund C. et al. Bronchial carcinoid tumors: a clinicopathologic study of 82 cases // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1985. Vol. 19. P. 105.
18. Brown M.L., Perez-Monte J.E., Clark M.R. et al. // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38, N 11. P. 1767–1768.
19. Cupisti K., Dotzenrath C., Simon D. et al. // Pathol. 1997. Bd. 18, N 4. S. 286–300.
20. Chan K. Y., Thang N.L., Yim A.P. et al. // Surgery. 1997. Vol. 46, N 7. P. 584–586.
21. Chenson P., Cadiot G., Murat A. // Le Kremlin-Bisetre. France. 1996. Vol. 15, N 5. P. 439–441.
22. Chigot J.P., Bendib S., Turpin G. et al. Service de Chirurgie viscerale. Group Hospitalier Pitie-Salpetriere // Paris. 1997. Vol. 25, N 27. P. 1229–1233.
23. Caserews W., Baldison C. Sanches J. // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 21, N 1. P. 80–84.
24. Capella C., Heitz P.U., Hofler H. et al. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut // Digestion. 1994. Vol. 50 (Suppl. 3). P. 11.
25. Chejfec G., Prinz R., Staren E.D. et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract with and without the carcinoid syndrome. – Boca Raton: CRC Press, 1991. P. 135–154.
26. Chejfec G., Falkmer S., Askensten U. et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointesinal tract // Pathol. Res. Pract. 1988. Vol. 183. P. 143.
27. Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C. et al. Biochemical and morphological investigation of 30 human insulinomas // Diabetologia. 1973. N 9. P. 217.
28. 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. Inv. 1973. N 3. P. 371.
29. Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C. et al. Pathomorphologie, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas // Hum. Pathol. 1975. Vol. 6. P. 47.
30. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge // World J. Surg. 1966. Vol. 20. P. 126–131.
31. Dayal Y. Neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract: introduction and historical perspective. – Boca Raton: CRC Press. 1991. P. 1–31.

32. *de Lellis R.A., Dayal K, Wolfe H.J.* Carcinoid tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* 1984. Vol. 8. P. 295.
33. *de Lellis R.A.* The multiple endocrine neoplasia syndromes. – Boca Raton: CRC Press. 1991. P. 305–317.
34. *Duh Q.Y., Hybarger C.P., Geist R. et al.* Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes // *Am. J. Surg.* 1987. Vol. 154. P. 142.
35. *Dasmet M.E., McKneally V.F.* Pulmonary and Thymic Carcinoid Tumors // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20. P. 189–195.
36. Department of Pathology. University of Pittsburg Medical Center: PA, USA. – 1997. Vol. 15, N 5. P. 439–441.
37. Department of Pathology. University of Pittsburg Medical Center: PA, USA // *Surgery.* 1997. Vol. 68, N 2. P. 136–140.
38. *Economopoulos G.C., Lewis Jr. J. W., Lee M.W. et al.* Carcinoid tumors of the thymus // *Ann. Thorac. Surg.* 1990. Vol. 50. P. 58.
39. *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. Vol. 95. P. 828.
40. *Falkmer S., Martensson H., Nobin A. et al.* Peptide hormones in various types of gastro-entero-pancreatic tumors: immunohistochemical patterns and evolutionary background // *Prog. Cancer Res. Ther.* 1984. Vol. 31. P. 597.
41. *Feyrter F.* Uber diffuse endocrine epitheliale Organe. – Leipzig, Barth., 1938.
42. *Godwin D.J.* Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases // *Cancer.* 1975. Vol. 36. P. 560.
43. *George L., Nichols Jr., M. D., Marbry B. et al.* Thymic Carcinoid Report of a Case with Diagnosis by Fine Needle Aspiration Biopsy // *Acta Cytol.* 1997. Vol. 41. P. 1839–1844.
44. *Grinquette J., Saut J., Creusy G. et al.* // *J. Sci. Med. Lille.* 1979. Vol. 97. P. 313, 316, 318–319, 321–322.
45. *Gosset A., Masson P.* Tumeurs endocrine de l'appendice // *Presse. Med.* 1914. Vol. 22. P. 237.
46. *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. Vol. 23. P. 275.
47. *Harpole D.H., Feldman J.M., Buchanan S. et al.* Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients // *Ann. Thorac. Surg.* 1992. Vol. 54. P. 50.
48. *Hurl R., Bates M.* Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 year experience // *Thorax.* 1984. Vol. 39. P. 617.
49. *Kobu Geka* // *Thor. Surgery.* 1997. Vol. 50, N 3. P. 247–250.
50. *Isler P., Hedinger C.* Metastasierendes Dunndarmcarcinom mit schweren vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose ein eigenartiger symptomkomplex // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1953. Bd. 83, N 4.
51. *Surgery of the Thymus / Jean-Claud Givè (Ed)* // *Pathology, Associated Disorders and Surgical Technique.* Co-editors: marco Merlini, D.B. Clarke, M. Dusmet. – Springer-Verlag. Ch. 10.
52. *Lubarsch O.* Uber den primaren Krebs des Ileum nebst Betmerkungen uber das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose // *Virchow Arch.* 1888. N 3. S. 280.
53. *Martensson H., Bottcher G., Hambraeus G. et al.* Bronchial carcinoids: an analysis of 91 cases // *World J. Surg.* 1987. Vol. 11. P. 356.
54. *Menon J., Hartley L., Pullan P. et al.* // *Med. Baltimore.* 1997. Vol. 76, N 1. P. 21–29.
55. *McCaughan B. C., Martini V., Bains M.S.* Bronchial carcinoids: review of 124 cases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985. Vol. 89. P. 8.
56. *Okike N., Bernantz P.E., Payne W.S. et al.* Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1978. Vol. 76. P. 281.
57. *Oosterhuis H.* Myasthenia Gravis. – Edinburg, 1984. P. 112–115.
58. *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. Vol. 17. P. 303.
59. *Pernow B., Waldenslom J.* Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumors // *Lancet.* 1954. N 2. P. 951.
60. *Rosai J., Higa E.* Mediastenal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases // *Cancer.* 1972. Vol. 29. P. 1061–1074.
61. *Rosai J., Levine G.* Tumors of the thymus. Atlas of tumor pathology // Washington: Armed. Forces Inst. Pathol. 1976. P. 26–33, 133–137.
62. *Rea F., Binda R., Spriafco G. et al.* Bronchial carcinoids: a review of 60 patients // *Ann. Thorac. Surg.* 1989. Vol. 47. P. 412.
63. *Rosenbaum F.F., Santer D.G., Claudon D.B.* Essential telangiectasia, pulmonic and tricuspid stenosis and neoplastic liver disease: a possible new clinical syndrome // *J. Lab. Clin. Med.* 1953. Vol. 42. P. 941.

64. Souma T., Kasuyu S., Irisava T. et al. // Surgery Japan. 1998. Vol. 45, N 2. P. 213–219.
65. Shamji F., Pearson F.G., Todd R.J. J. // Thorac. Cardiovasc. Surg. 1984. Vol. 87. P. 43–47.
66. Solcia E., Polak J.M., Larsson L.I. et al. Update of the Lausanne classification of endocrine cells. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981. P. 96–100.
67. Sjoblom S.M. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors // Scand. J. Gastroenterol. 1988. Vol. 23. P. 779.
68. Sanders R.G. Carcinoids of the Gastrointestinal tract. – Springfield I.L. Charles C, Thomas, 1973. P. 73.
69. Schreurs A.J. M., Westerman C.J. J., van der Bosch J.M. M. et al. A 25 year follow up of 93 resected typical carcinoid tumors of the lung // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1992. Vol. 104. P. 1470.
70. 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. N 7. P. 121.
71. Soreide J. A., van Heerden J.A., Haman R. et al. Gastrointestinal carcinoid tumors: a long-term follow – up study // Department of surgery, Mayo Clinic. – Rochester, USA, 1984.
72. Stomatis G., Freitag L., Greschuchna D. Limitid and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumor, report on 227 cases // Eur.J. Cardiothorac. Surg. 1990. N 4. P. 527.
73. Thymic Lesions: Thymic carcinoid // J. Thorac. Imag. 1996. N 11. P. 64.
74. Thorson A., Bjorc G., Bjorcman G. et al. 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. Vol. 47. P. 795.
75. Todd T.R., Cooper I.D., Weissberg D. et al. Bronchial carcinoid tumors: twenty years experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980. Vol. 79. P. 532.
76. Vadesz P., Palffy G., Egervary M. et al. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors: clinical and pathological review of 120 operated patients// Eur.J. Cardiothorac. Surg. 1993. N 7. P. 8.
77. Warren W.H., Faber L.P., Gould V.E. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a clinicopathologic update// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989. Vol. 98. P. 321.
78. Wick M.R., Carney J.A., Bernatz P.E. et al. Primary mediastinal carcinoid tumors // Am.J. Surg. Pathol. 1982. N 6. P. 195.
79. Wick M.R., Scot R.E., Li C.Y. et al. Carcinoid tumors of the thymus: a clinicopathologic report of 7 cases with a review of the literature // Maeo Clinic. Proc. 1980. Vol. 55. P. 246.
80. Wilkins E.W., Grillo H.C., Moncure A.C. et al. Changing times in surgical menegement of bronchopulmonary carcinoid tumor // Ann. Thorac. Surg. 1984. Vol. 38. P. 339.
81. Roberts L.J. II, Anthony L.B., Oates J.A. Disorders of vasodilatator hormones: carcinoid syndrome and mastocytosis // Williams textbook of endocrinology. – W.B. Saunders Company, 1998. Ch. 37. P. 1711–1718.

Авторы

| | |
|--|--|
| Контактное лицо: ШАРОЕВ Тимур Ахмедович | Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НПЦ медицинской помощи детям по научной работе. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Контактный телефон: +7 (903) 199-07-03. |
| ИВАНОВА Надежда Михайловна | Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии НПЦ медицинской помощи детям. |
| БОНДАРЕНКО Сергей Борисович | Кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии НПЦ медицинской помощи детям. |
| КЛИМЧУК Олег Владимирович | Кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевых методов диагностики НПЦ медицинской помощи детям. |
| РОЩИН Виталий Юрьевич | Врач-патологоанатом Федерального научного клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. |