

Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей женских половых органов: обзор литературы

С.О. Никогосян, О.А. Анурова, Т.Ш. Тагибова, З.Н. Хизриева, В.В. Кузнецов

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Тамилля Шахабудиновна Тагибова assya21@mail.ru

В обзоре представлены данные мировой литературы о клинико-морфологических особенностях нейроэндокринных опухолей женской половой системы. Рассматриваются вопросы патогенеза, а также этапы развития новообразований в эмбриогенезе. Приведены исторические ссылки. Освещаются вопросы диагностики и лечения этих опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, клиника, морфология, диагностика, лечение, факторы прогноза

Clinico-morphological features of the female genital tract: review of the literature

S.O. Nikogosyan, O.A. Anurova, T.Sh. Tagibova, Z.N. Khizrieva, V.V. Kuznetsov

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In the review are provided data of the world literature on clinical and morphological features of neuroendocrine tumors of the female sexual sphere. Questions of pathogenesis and stages of development of new growths in embryogenesis considered. Historical references are given. Besides, in article questions of diagnostics and treatment of these tumors are taken up.

Key words: neuroendocrine tumors, clinical, morphology, diagnostics, treatment, prognostic factors

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к числу редких новообразований человека, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (APUD-система: Amine — амин, Precursor — предшественник, Uptake — поглощение, Decarboxylation — декарбоксилирование). APUD-система человека представляет совокупность нейроэндокринных клеток, расположенных практически во всех органах и тканях (центральная нервная система, симпатические ганглии, железы внутренней секреции, желудочно-кишечный тракт — ЖКТ, почки, кожа, тимус, мочевые пути, плацента и т.д.), синтезирующих более 60 типов биогенных аминов и регуляторных пептидных гормонов, важными представителями которых являются катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза (адренокортикотропный гормон, пролактин, соматотропный гормон), щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и др. В физиологических условиях медиаторы и гормоны, секретируемые клетками APUD-системы, являются регуляторами обмена углеводов, кальция и электролитов, мышечного и сосудистого тонуса, влияют на секрецию и всасывание в ЖКТ, изменяют дифференцировку и пролиферацию разных типов клеток. Таким образом, представители клеток диффузной нейроэндокринной системы выполняют эндокринную, нейрокринную и нейроэндокринную функции, а также участвуют в паракринной регуляции органов и тканей и служат важнейшим компонентом поддержания гомеостаза [1, 2].

В норме тканевыми источниками нейроэндокринных клеток в процессе эмбриогенеза являются эктодерма (клетки аденогипофиза, осязательные клетки Меркеля, нервный гребешок, клетки мозгового вещества надпочечников, симпатические ганглии, С-клетки щитовидной железы), мезодерма (кора надпочечников) и энтодерма (щитовидная железа, паращитовидные железы, островковые клетки поджелудочной железы, нейроэндокринные клетки ЖКТ, нейроэндокринные клетки легких и мочевых путей) [1].

В литературе встречается множество синонимов НЭО: карциноид, эндокринная опухоль, АПУД-опухоль, аргентаффинома, карциноидная опухоль, нейроэндокринная опухоль, нейрокарцинома. Несмотря на то что использование термина «карциноид» впервые было предложено в 1907 г. З. Оберндорфером, имеется ряд более ранних сообщений о «карциномоподобных» опухолях кишечника. Так, в 1867 г. Langhans описал выступающую в полость кишки плотную грибовидную подслизистую опухоль, отметив ее четко очерченные границы, без опухолевой инвазии. Гистологически опухоль напоминала слабо дифференцированную железистую ткань, расположенную «гнездами», с хорошо развитой фиброзной стромой. Позднее, в 1888 г. Lubarsch в ходе проведения аутопсии множественных опухолей подвздошной кишки обнаружил наличие опухолевой инвазии во внутренний круговой мышечный слой и гиперплазию прилегающей серозно-мышечной оболочки. Несмотря на то что морфологически эти новообразования имели аденогенное происхождение,

ние, особенности роста опухоли в прилежащий внутренний мышечный слой не позволяли автору отнести эти новообразования к категории истинных карцином. В 1890 г. Ransom обнаружил опухоль схожего строения, которая, помимо морфологических особенностей, отличалась клиническими проявлениями, в частности диареей и одышкой. Тем не менее, несмотря на все эти ранние сообщения, только Оберндорфер распознал их природу, описав ряд отличительных особенностей: «в основном это небольшого размера множественные опухоли, окруженные недифференцированными тканями, потенциально инвазивны, не метастазируют и очень медленно растут, в связи с чем не являются опасными». Спустя 22 года после первой характеристики карциноида Оберндорфер описывает свои дальнейшие наблюдения 36 случаев карциноидных опухолей аппендикса и тонкой кишки, в ходе которого пересматривает собственную оценку доброкачественного поведения опухолей этого типа и подтверждает возможность того, что карциноиды способны проявлять свойства злокачественных опухолей и метастазировать [1, 2].

Причины развития карциноидных опухолей до сих пор остаются неясными. НЭО могут возникать самостоятельно или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных злокачественных новообразований. Патогенез НЭО, так же как и патогенез других карцином, связан с накоплением соматических мутаций в онкогенах и антионкогенах. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, при попытке определения основных генов, связанных с развитием НЭО, точных механизмов, инициирующих переход нормальной эндокринной клетки в опухолевую клетку, не выявлено. Установлено, что возникновение НЭО может быть связано с нарушением регуляции деления клетки, в частности с нарушением регуляции репликации и репарации ДНК. При этом в настоящее время не идентифицированы конкретные гены или белки, которые являются инициаторами возникновения НЭО [2].

Заболеваемость НЭО составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения в год. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, Research), в период с 1973 по 2002 г. из общего числа выявленных новообразований в мире на НЭО приходилось только 2,2 % [2–4]. При этом большинство исследователей отмечают увеличение заболеваемости НЭО за последние 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3 % [3, 4].

НЭО локализуются преимущественно в ЖКТ (73,7 % случаев) и бронхолегочной системе (25,1 %). В пределах ЖКТ большинство опухолей развивается в тонкой кишке (28,7 % наблюдений), аппендиксе (18,9 %) и прямой кишке (12,6 %). Также НЭО встречаются в поджелудочной железе, желчном пузыре,

печени, половых органах. Размеры новообразований — в среднем от 0,1 до 2 см, иногда достигают 6–8 см в диаметре. Опухоль имеет плотнoэластическую консистенцию, серо-желтую окраску. Гистологически характерным признаком карциноида является наличие в цитоплазме клеток двоякопреломляющих липидов и аргентаффиновых гранул. Особенность карциноидов — это медленный рост, т. е. опухоль длительное время находится в латентном состоянии. Метастазы появляются на поздних стадиях заболевания. В целом для всех типов карциноидных опухолей частота метастазирования на момент постановки диагноза составляет 12,9 % [2].

Согласно классификации НЭО, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2000), различают следующие виды новообразований [1]:

- 1) инсулинома — опухоль из инсулинсекретирующих β -клеток поджелудочной железы (ПЖ);
- 2) гастринома — синдром Золлингера–Эллисона;
- 3) карциноиды — опухоли, развивающиеся из энтерохромаффиновых EC-клеток ЖКТ;
- 4) вилома — синдром Вернера–Моррисона — опухоль, исходящая из эндокринных клеток ПЖ, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид;
- 5) глюкагонома — опухоль из альфа-клеток островков ПЖ;
- 6) феохромоцитома — гормонально-активная опухоль мозгового слоя надпочечников;
- 7) множественные эндокринные неоплазии, характеризующиеся возникновением новообразований в нескольких (≥ 2) эндокринных органах.

В зависимости от эмбриогенеза НЭО различают опухоли производных передней кишки (желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка — органы, получающие кровоснабжение от чревного ствола), средней кишки (тонкая кишка, правая половина ободочной кишки — органы, получающие кровоснабжение от верхней брыжеечной артерии) и задней кишки (левая половина ободочной кишки и прямая кишка — органы, получающие кровоснабжение от нижней брыжеечной артерии). Карциноиды передней кишки содержат мало серотонина и часто секретируют его предшественник 5-гидрокситриптофан, гистамин и множество пептидных гормонов. Они сопровождаются атипичным карциноидным синдромом и могут метастазировать в кости. Опухоли средней кишки отличаются высоким содержанием серотонина и могут секретировать другие вазоактивные вещества, в том числе и простагландины. При этом более вероятным считается развитие карциноидного синдрома с метастазами в печень и редким метастазированием в кости. Карциноиды задней кишки содержат мало серотонина, практически не вызывают карциноидного синдрома и очень редко метастазируют в кости. Частота карциноидного синдрома составляет приблизительно 10 %,

большинство карциноидных опухолей задней и средней кишки являются функционально не активными [5].

Согласно классификации ВОЗ, выделены 3 основные категории дифференцировки НЭО [3, 4, 6]:

- высокодифференцированные карциномы (доброкачественный характер и неопределенный потенциал злокачественности);
- высокодифференцированные карциномы низкой степени злокачественности;
- низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы высокой степени злокачественности.

Кроме того, большое значение для лечения и прогноза заболевания играют размер опухоли, прорастание в кровеносные сосуды, пролиферативная активность, метастазы и гормональная активность (сопутствующие клинические синдромы или заболевания) [3, 4].

Высокодифференцированные НЭО — это медленно растущие злокачественные новообразования с низким митотическим и пролиферативным индексом. Отличие этих опухолей заключается в том, что они не теряют антигенных составляющих, характерных для нормальных клеток нейроэндокринной системы.

Низкодифференцированные карциномы состоят из клеток с измененным или неполным фенотипом и усиленной пролиферативной и метастатической активностью, определяющих их высокую степень злокачественности.

В настоящее время выделяют 2 категории НЭО, которые классифицируют по характеру и количеству секретируемых опухолью биологически активных пептидов. К ним относят нефункционирующие и функционирующие (с карциноидным синдромом) НЭО [1, 2].

Нефункционирующие НЭО отличаются низкой биологической, секреторной активностью опухолевых клеток, на ранней стадии развития не имеют каких-либо клинических признаков болезни и чаще всего обнаруживаются случайно. Нефункционирующий карциноид, особенно червеобразного отростка, длительное время может протекать бессимптомно. Лишь в поздних стадиях в случаях механического вдавления или врастания опухоли в соседние структуры могут появиться боль, кишечная непроходимость, перитонит, кровотечение, ателектаз легкого [1, 2].

Функционирующие НЭО характеризуются высокой биологической активностью, т. е. клетки этих новообразований продуцируют в избыточном количестве гормоны — пептиды (серотонин, гистамин, кинины и др.), которые с легкостью экскретируются из ткани опухоли в кровеносное русло. Повышенный уровень того или иного биологически активного пептида в крови определяет так называемый карциноидный синдром. Карциноидный синдром проявляется приливами в виде диффузной или пятнистой гиперемии кожи лица и верхней половины туловища, сопровождающейся чувством жара, иногда тахикардией,

падением артериального давления. Такие вазомоторные приступы возникают спонтанно. Они бывают кратковременными или продолжаются несколько дней, могут протекать со спастическими болями в животе, диареей, одышкой, психомоторным возбуждением. При длительном течении процесса у больных появляются телеангиоэктазии и пигментация кожи, наблюдаются поражение эндокарда клапанов сердца (трехстворчатого и легочного ствола), явления бронхоспазма, эктерит [2].

Часто при НЭО клинические симптомы отсутствуют до возникновения осложнений или развития карциноидного синдрома. Карциноидный синдром наблюдается приблизительно у 25 % больных, обычно при возникновении метастазов. По этой причине в большинстве случаев диагностика первичной опухоли и метастазов затруднена [2].

Точная гистогенетическая диагностика НЭО и установление степени злокачественности возможны с использованием электронной микроскопии и иммуногистохимии (ИГХ). В настоящее время идентифицирован ряд специфических ИГХ-маркеров (хромогранин А, синаптофизин, NSE — нейронспецифическая енолаза, цитокератины — CK7, CK20, виментин, ЕМА, CD56, РGP9), с помощью которых стало возможным проведение дифференциальной диагностики НЭО с другими опухолями [1, 2].

Основным методом лечения НЭО является хирургический. При консервативном лечении используют гормональные и противоопухолевые препараты. В качестве гормональной терапии предлагаются гормоны — антагонисты соматостатина, которые подавляют секрецию гормонов и пептидов. При противоопухолевой терапии чаще всего применяются схемы с включением дакарбазина, 5-фторурацила, доксорубина [1, 2, 6, 7].

Общая 5-летняя выживаемость больных с карциноидными опухолями, по данным разных авторов, составляет от 67,2 до 82 % [4]. На момент установления диагноза около 13 % пациентов имеют метастазы. Наиболее часто (60 % случаев) злокачественные карциноиды метастазируют в печень и лимфатические узлы, реже — в кости. Редкими локализациями метастазов являются головной мозг и молочная железа [1, 2, 6].

Прогноз заболевания зависит от степени распространенности, локализации, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, а также от подходов и стратегии лечения [2].

НЭО могут возникать также и в органах женской репродуктивной системы. Проведенные клинические исследования показали, что НЭО женских половых органов являются довольно редкой патологией, и составляют 0,92 % от общего числа НЭО другой локализации. Эти новообразования могут развиваться в яичниках, маточных трубах, теле и шейке матки, стенке

влагалища и вульве. В связи с этим выделяют следующие микроскопические варианты НЭО, возникающие в конкретно взятом органе половой системы женщин [8].

НЭО в яичниках представлены следующим образом:

- поверхностный эпителиальный рак (муцинозный, эндометриоидный, серозный и опухоль Бреннера) с наличием нейроэндокринных клеток;
- опухоли из клеток Сертоли–Лейдига с гетерологичными элементами, содержащие нейроэндокринные клетки;
- тератомы, включающие нейроэндокринные клетки, в частности, инсулярный, трабекулярный, муцинозный, струмальный карциноиды, смешанные;
- смешанные или гетерогенные карциноидные опухоли;
- мелкоклеточный рак, легочный тип;
- недифференцированный рак, немелкоклеточный нейроэндокринный тип.

В маточных трубах НЭО могут быть представлены в виде карциноида и мелкоклеточного недифференцированного рака.

В шейке матки НЭО встречаются как в смешанном (аденокарцинома и железисто-плоскоклеточный рак с включением нейроэндокринных клеток), так и в мономорфном (мелко- и крупноклеточный недифференцированный рак, типичный и атипичный рак) виде.

В теле матки также могут развиваться НЭО, представленные в смешанном (эндометриоидная аденокарцинома с включением нейроэндокринных клеток) и чистом (мелкоклеточный недифференцированный рак) виде.

Во влагалище НЭО встречаются только в чистом виде (мелкоклеточный рак).

В вульве НЭО представлены в виде мелкоклеточного рака бартолиновой железы и опухоли, развивающейся из клеток Меркеля.

Чаще всего из всех перечисленных выше НЭО женских половых органов отмечается карциноид яичников.

Впервые карциноид яичников был описан еще в 1939 г. Первичные карциноиды яичников являются редкими новообразованиями и составляют < 0,1 % злокачественных опухолей яичников. Карциноидные опухоли яичников, как правило, односторонние. Выделяют инсулярный, трабекулярный, струмальный, муцинозный и смешанный типы карциноида [9].

Наиболее распространенным из всех карциноидов яичника является инсулярный карциноид [10].

НЭО яичников встречается преимущественно у пациенток в период постменопаузы. Карциноидный синдром развивается у 1/3 больных. Реже этот синдром возникает при муцинозном карциноиде. Основные клинические проявления карциноидного синдрома при НЭО яичников — приливы и диарея. Также

отмечаются отеки нижних конечностей и артериальная гипертензия, а при высокой секреции нейрогормональных пептидов могут наблюдаться признаки гипогликемии, нарушение углеводного обмена. Часто имеют место повышенный уровень 5-гидрооксииндоловой уксусной кислоты в моче, которая является метаболитом серотонина, а также повышение уровня кальцитонина [11].

Макроскопически чистые карциноиды визуализируются как солидные, желто-серые гомогенные массы различного размера, в случае карциноида, ассоциированного со зрелыми кистозными тератомами, опухоль представлена солидным узлом в стенке кисты. Реже карциноидная опухоль преимущественно кистозная. Редко наблюдаются очаги геморрагии и некроза.

Основной метод лечения карциноида яичников — хирургический.

Примерно 95 % карциноидов имеют доброкачественный характер течения, однако выделяют инсулярный и муцинозный варианты карциноидов яичников, склонных к озлокачествлению [11].

Мелкоклеточный рак яичников (РЯ), легочный тип НЭО, составляет 2 % от всех типов нейроэндокринных опухолей женских половых органов. Мелкоклеточный РЯ встречается у женщин в возрасте от 26 до 63 лет (средний возраст составляет примерно 43 года). Из вредных привычек у всех пациенток в анамнезе отмечается курение. Клинически проявляется в виде легочных симптомов, болями в животе, увеличением живота в объеме и наличием асцита. В 50 % случаев мелкоклеточный РЯ возникает и диагностируется у тех женщин, которые ранее перенесли операцию по поводу мелкоклеточного рака легкого. В среднем РЯ диагностируется через год после хирургического лечения мелкоклеточного рака легкого. В 30 % наблюдений мелкоклеточный РЯ и мелкоклеточный рак легкого обнаруживаются синхронно, и лишь в 15 % наблюдений мелкоклеточный РЯ выявляется самостоятельно [12].

Опухоли чаще односторонние, размеры их в среднем достигают 8 см. Наружная поверхность — гладкая и неповрежденная, тогда как поверхность среза — твердая или мягкая, дольчатая, белого и желтого, желто-коричневого цветов, отмечаются гемморагии и/или некроз с вторичными кистозными изменениями.

Основной метод лечения мелкоклеточного РЯ — хирургический в объеме экстирпации матки с придатками и удаления регионарных лимфатических узлов. С учетом агрессивного характера этой опухоли назначают адъювантную химиотерапию (ХТ). По данным литературы, наиболее эффективными схемами ХТ являются этопозид и цисплатин или VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфан). Применение высоких доз ХТ еще не исследовано. Лучевую терапию проводят только для локального воздействия.

Из нейроэндокринных опухолей шейки матки чаще всего встречается мелко- и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома.

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки гистологически идентична мелкоклеточному раку легкого. Развивается у женщин в возрасте от 36 до 42 лет. Чаще всего встречается в зоне трансформации. В клинической картине наблюдается вагинальное кровотечение или паранеопластические синдромы, как при синдроме Кушинга. Кроме того, макроскопически отличается инвазивным ростом в толщу шейки матки, что в конечном итоге приводит к бочкообразной гипертрофии шейки матки. Мелкоклеточный рак шейки матки характеризуется высокой степенью злокачественности. Так, в течение первого года после установления диагноза умирают 75 % женщин. Основным методом лечения является комбинированный, включающий хирургическое и противоопухолевое лекарственное лечение.

Карциноидная опухоль шейки матки (карциноид) по клинко-морфологическим критериям схожа с карциномами ЖКТ, но в большинстве случаев представлена смешанной опухолью. В карциноиде шейки матки обнаружено более 10 биологически активных веществ, приводящих к возникновению синдрома Кушинга, карциноидного синдрома и гипогликемии, однако эндокринная симптоматика у таких больных развивается редко.

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки встречается крайне редко, при этом нет характерного клинического проявления карциноидного синдрома. Отличается агрессивным течением и быстрым метастазированием. В настоящее время стандартных схем лечения данной патологии не существует.

Среди НЭО тела матки чаще отмечается мелкоклеточная карцинома.

Мелкоклеточный рак тела матки относится к редким новообразованиям тела матки. Возникает в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст составляет примерно 60 лет). Клинически проявляется кровянистыми выделениями из половых путей и маточными кровотечениями. Прогноз крайне неблагоприятный. Медиана выживаемости у больных с III–IV стадией — всего 5 мес. Оптимальных схем лечения также не разработано.

Среди НЭО вульвы и влагалища в литературе встречается только мелкоклеточный рак.

Мелкоклеточный рак влагалища и вульвы — чрезвычайно редкое заболевание. Чаще всего встречается у женщин в возрасте от 41 года до 78 (в среднем — 67) лет [13]. Клинически проявляется болевым синдромом и затруднением мочеиспускания. Терапия включает хирургическое (в объеме расширенной экстирпации матки с/без придатков) и лучевое лечение. Однако при

распространенной опухоли прибегают к адьювантной ХТ [14, 15].

Наименее изученной и агрессивной формой НЭО является рак Меркеля вульвы. Как известно, в норме клетки Меркеля располагаются рядом со слоем базальных клеток эпидермиса и отвечают за функцию осязания. Впервые рак Меркеля был описан Токером в 1972 г. Большинство гистологов считают, что злокачественные нейроэндокринные новообразования кожи промежути возникают из клеток Меркеля. В большинстве случаев опухоль поражает женщин старше 65 лет. Однако возраст заболевших может колебаться от 7 до 97 лет [16–18]. В 50 % случаев опухоль проявляется единичным эритематозным узлом в толще и/или на коже промежности, диаметром 2–4 см. У 50–75 % пациенток при развитии заболевания через некоторое время появляются метастазы в лимфатических узлах [19]. Нередко рак Меркеля развивается у пациенток с псориазом, другими онкологическими заболеваниями, с привычными травмами и ожогами кожи на одном и том же месте, а также у лиц, перенесших трансплантацию органов, с нарушениями иммунитета [17, 18].

Рак Меркеля вульвы диагностируется световой и электронной микроскопией, а также с помощью ИГХ-метода исследования.

Основной метод лечения рака Меркеля — хирургический. Рекомендуют широкое иссечение образования на уровне здоровых тканей. При наличии метастазов иссекаются и лимфатические узлы, в которых они обнаружены. При далеко зашедшем метастатическом процессе проводится паллиативная ХТ. Некоторые авторы полагают, что облучение столь же эффективно, как и хирургическое удаление опухоли [17]. Средняя выживаемость в течение 5 лет после удачной операции составляет 40–55 %, а в случае если опухоль прорастает в подлежащие мышцы или определяются регионарные или отдаленные метастазы, выживаемость больных не превышает 30 % [19].

Рак Меркеля вульвы более агрессивен, чем рак Меркеля других локализаций. Общий показатель выживаемости для 5-летнего периода составляет 30–64 % [18–21].

Таким образом, приведенные выше данные литературы свидетельствуют об успехах ИГХ- и биохимических методов исследований, с помощью которых стало возможным провести более квалифицированную дифференциальную диагностику опухолей яичников, ранее относившихся к категории мало- и/или недифференцированных форм злокачественных новообразований. Накопленные знания об этиологии, патогенезе, биологических свойствах и особенностях клинического течения НЭО позволяют практикующим врачам усовершенствовать алгоритмы диагностики и подходы к лечению этих редких злокачественных новообразований.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М., 2010. С. 6, 16.
2. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88, 100.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Program 2005 Public-use Data (1973–2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission.).
4. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934–59.
5. Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J. et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799–805.
6. Tan E.H., Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *WJ Clin Oncol* 2011;2(1):28.
7. Bektas H., Langer F., Piso P. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach. Surgery therapy and prognosis. *J Chirurg* 2002;73(4):331–5.
8. Eichhorn J.H., Young R.H. Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol* 2001;115(Suppl 1):94–112.
9. Scully R.E., Aguirre P., De Lellis R.A. Argrophilia, serotonin and peptide hormones in the female genital tract and its tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:51–70.
10. Scully R.E. Germ cell tumors of the ovary and fallopian tube. In: Progress in gynecology. V. 4. J.V. Meigs, S.H. Strugis eds. NY: Grune and Stratton, 1963. P. 335–47.
11. Bancroft J.H., O'Brien D.J., Tickner A. Carcinoid syndrome due to carcinoid tumor of the ovaries. *Br Med J* 1964;2:1440–1.
12. Eichhorn J.H., Young R.H., Scully R.E. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type: a clinicopathologic, immunohistologic and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:926–38.
13. Ulich T.R., Yailo S.-Y., Layfield L. et al. Endocrine tumor differentiation markers in poorly differentiated small-cell carcinoids of the cervix and vagina. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:1054–7.
14. Chafe W. Neuroepithelial small cell carcinoma of the vagina. *Cancer* 1989;64:1948–51.
15. Joseph R.E., Enghardt M.H., Doering D.L. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. *Cancer* 1992;70:784–9.
16. Bottles K., Lacey C.G., Goldberg J. et al. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1984;63(3 Suppl):61–5.
17. Copeland L.J., Cleary K., Sneige N. et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1985;22:367–78.
18. Husseinadeh N., Wesseler T., Newman N. et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1988;29:105–12.
19. Visscher D., Cooper P.H., Zarbo R.J. et al. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: an immunophenotypic, clinicopathologic, and flow cytometric study. *Mod Pathol* 1989;2:331–8.
20. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2010;39(6):707–12.
21. Hidvegi D., Cibils L.A., Sorensen K. et al. Ultrastructural and histochemical observations of neuroendocrine granules in nonneoplastic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:590–4.