

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Трифанов В.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ «Ростовский научный исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: trifan1975@yandex.ru

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это группа относительно редких эпителиальных новообразований, которые чрезвычайно гетерогенны по своему происхождению, биологии и злокачественному потенциалу. НЭО чаще всего (61%) развиваются в желудочно-кишечном тракте. Опухоли данного типа встречаются во всех отделах толстой кишки, каждый из которых имеет различное эмбриологическое происхождение. К настоящему времени накоплен большой материал о биомаркерах НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки, тогда как исследования НЭО толстого кишечника остаются малочисленными. В связи с тем что за последние 50-70 лет были предприняты неоднократные попытки применить к НЭО толстого кишечника различные классификации, ввести новые терминологические определения разнообразных гистологических форм НЭО, в отечественной литературе до сих пор отсутствуют объективные сведения о НЭО ободочной и прямой кишки и их удельном весе в структуре колоректальных онкологических заболеваний, а данные немногочисленных публикаций остаются весьма противоречивыми. В настоящем обзоре рассмотрены актуальные вопросы современной эпидемиологии, классификации, диагностики и лечения НЭО толстого кишечника с учётом особенностей биологии опухолей различных локализаций. Особо отмечены дифференцирующие различия НЭО ободочной и прямой кишки по иммуногистохимическим, клиническим и прогностическим критериям. Необходимо отметить, что недостаточность знаний для охвата всего спектра гетерогенности НЭО обуславливает необходимость дальнейших исследований этой группы онкопатологии.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, биомаркеры, гетерогенность, иммуногистохимия.

## NEUROENDOCRINE COLORECTAL TUMORS

Trifanov V.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov Research institute of oncology, Rostov-On-Don, e-mail: trifan1975@yandex.ru

Neuroendocrine tumors (NEO) are a group of relatively rare epithelial neoplasms that are extremely heterogeneous in origin, biology and malignant potential. NEO most often (61%) develop in the gastrointestinal tract. Tumors of this type are found in all parts of the colon, depending of the colon site they have different embryological origin. Published data is devoted mostly to the biomarkers of pancreatic and small intestinal NEO, while trials concerning colorectal NEO remain few. Due to the fact that over past 50-70 years, numerous attempts have been made to apply various classifications for colorectal NEO, introduce new terminological definitions of various histological forms of colorectal NEO, there is still no objective data in Russian literature on NEO of the colon and rectum and their specific gravity in the structure of colorectal oncological malignancies, and the data of a few publications remain very contradictory. This review discusses issues of the current epidemiology, classification, diagnosis and treatment of colorectal NEO considering the biology of tumors of different localizations in colon. Different types of NEO of the colon and rectum according to immunohistochemical, clinical and prognostic criteria are especially noted. It should be noted that the lack of knowledge to cover the entire spectrum of heterogeneity of NEOs needs further studies for this group of malignancies.

Keywords: neuroendocrine tumor, biomarkers, heterogeneity, immunohistochemistry.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это группа редких эпителиальных новообразований, происходящих из клеток с нейроэндокринным фенотипом общей диффузной нейроэндокринной системы, которые способны продуцировать гормоны или другие биологически активные амины [1].

На сегодняшний день заболеваемость НЭО составляет 5,25 случая на 1 миллион населения в год, однако за последние 40 лет отмечается увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций более чем в три раза [2]. Однако в России единого регистра

нейроэндокринных опухолей не существует, поэтому достоверных данных о заболеваемости ими в нашей стране нет [3]. На основании соотношения статистики американского реестра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) и численности населения Российской Федерации (140 млн человек на 2012 г.) можно предположить, что ежегодно в России должно выявляться около 7350 больных НЭО [1; 3].

Целью данного обзора является полный анализ эпидемиологических, клинических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей нейроэндокринных опухолей толстой кишки.

**НЭО толстой кишки в структуре распространенности гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных новообразований.** НЭО чаще всего (61%) развиваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [2; 3]. В толстой кишке условно выделяют проксимальную и дистальную части, в каждой из которых могут развиваться НЭО. Характеристики НЭО в каждой конкретной локализации будут отличаться, и это связано с биологической гетерогенностью толстой кишки как органа в связи с различным эмбриональным развитием его частей [4]. Из средней части пищеварительной трубки развиваются слепая кишка с червеобразным отростком, восходящая и поперечная ободочная кишки. НЭО здесь происходят от серотонин-продуцирующих энтерохромаффинных клеток Кульчицкого. Нисходящая ободочная, сигмовидная и прямая кишки развиваются из задней части пищеварительной трубки, и, соответственно, НЭО этих локализаций в основном состоят из L-клеток, продуцирующих глюкагон-подобный пептид и PP/PYY [5; 6].

J. Ramage с соавторами в 2005 году опубликовали исследование, в котором установили, что НЭО ободочной кишки составляют 7% от всех локализаций, прямой - около 10%. Однако данные исследовательской программы SEER (1973-2004) немного отличаются: для ободочной кишки этот показатель составляет 8,8%, а для прямой - 16,3% [7].

В связи с тем что за последние 50-70 лет были предприняты неоднократные попытки применить к НЭО толстого кишечника различные классификации, ввести новые терминологические определения разнообразных гистологических форм НЭО, в отечественной литературе до сих пор отсутствуют объективные сведения о НЭО ободочной и прямой кишки и их удельном весе в структуре колоректальных онкологических заболеваний, а данные немногочисленных публикаций остаются весьма противоречивыми [3; 8]. Считается, что НЭО ободочной и прямой кишки составляют всего 0,4% от всех колоректальных опухолей [3].

Средний возраст больных НЭО ободочной кишки составляет 66 лет, у женщин встречаются чаще [6; 9].

**Клиническая классификация НЭО толстой кишки.** В настоящее время термин «карциноид» считается устаревшим. Еще в 2000 году в классификации ВОЗ он был заменен на новый термин «НЭО». Тем не менее до сих пор понятие «карциноид» используют в качестве синонима НЭО G1 [10; 11]. В 2010 году ВОЗ была предложена еще одна классификация, где для обозначения целой группы опухолей термин «НЭО» был заменен на «нейроэндокринную неоплазию» - НЭН (табл. 1) [12]. Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) разработана система определения степени злокачественности НЭО (Grade - G1; G2; G3) по уровню Ki-67, отражающему пролиферативную активность клеток (табл. 2) [13-15]. В 2010 г. система Grade была утверждена Американским объединенным комитетом по онкологии (AJCC) [16]. Индекс Ki-67 является не только показателем злокачественного потенциала опухоли, но и важным критерием в алгоритме лечения НЭО толстой кишки [17].

Таблица 1

Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (2010)

Grade1 Нейроэндокринная опухоль высокодифференцированная
Grade2 Нейроэндокринная опухоль высокодифференцированная
Grade3 Низкодифференцированный нейроэндокринный рак
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC)
Гиперпластические и предопухолевые процессы

Таблица 2

Классификация ENETS для НЭО ЖКТ (2016)

Градация	Количество митозов (10ПЗБУ)*	Индекс Ki-67 (%)**
NET G1	<2	<3
NET G2	2-20	3-20
NE C G3	>20	>20

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации ENETS (2016) [18; 19].

**Особенности клинической картины при НЭО толстой кишки.** Как правило, на начальных стадиях развития НЭО толстой кишки клинические проявления слабо выражены или полностью отсутствуют.

Для НЭО червеобразного отростка характерно развитие в его дистальных отделах, при этом опухоль достаточно агрессивно прорастает мышечную пластинку и окружающую жировую клетчатку. Клинические симптомы соответствуют таковым при остром и

хроническом аппендиците. Диагноз НЭО можно подтвердить лишь морфологически [8; 19; 20]. Так как в основном НЭО этой локализации происходят из клеток Кульчицкого, продуцирующих в избыточном количестве серотонин, то тянущие боли в правой подвздошной области при отсутствии воспаления можно объяснить паракринным действием этого гормона. Кроме того, такие опухоли очень редко метастазируют и практически не вызывают развития карциноидного синдрома [20; 21]. Наиболее часто НЭО аппендикса метастазируют в печень, забрюшинные л/у, большой сальник, яичники, легкие и периферические лимфоузлы [22].

Для НЭО толстой кишки характерен длительный период от времени возникновения самой опухоли до развития выраженной клинической картины острой кишечной непроходимости [23].

По данным некоторых авторов, в 7-13% всех случаев развиваются метакронные и синхронные опухоли ободочной кишки. Так, одновременно могут наблюдаться и НЭО, и доброкачественные полипы [23].

Карциноидный синдром при НЭО ободочной и прямой кишки встречается редко: даже при наличии метастазов в печени он возникает не более чем в 20% случаев [24]. Отсутствие ярких клинических симптомов на ранних стадиях объясняет факт поздней постановки диагноза [3; 24]. В целом для НЭО толстой кишки характерны те же симптомы, которыми манифестируют любые новообразования кишечника [23; 25]. Очень часто НЭО случайно выявляются при рутинном физикальном, инструментальном исследовании.

**Морфологическая характеристика НЭО толстой кишки.** Морфологическая оценка НЭО ободочной кишки включает в себя поэтапное проведение гистологического и иммуногистохимического исследования. Заключение морфолога всегда следует рассматривать в контексте клинических данных [26]. Высокодифференцированные НЭО толстой кишки отличает хорошо организованная структура. На микропрепаратах четко видна либо органоидная, либо трабекулярная, либо альвеолярная модели строения. Специфические скопления опухолевых клеток обычно разграничивает тонкая фиброзная ткань, при этом образуются структуры по типу «палисадов» и «розеток» [25; 26].

Низкодифференцированные НЭО толстой кишки разделяются на мелко- и крупноклеточные типы [27]. НЭО мелкоклеточного типа состоит из мелких однотипных клеток округлой, овальной, вытянутой формы со скудной цитоплазмой, нечеткими границами [27; 28]. НЭО крупноклеточного типа построена из клеток крупного размера, характерно низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение, значительная атипия ядра [29]. Низкодифференцированные НЭО ободочной кишки имеют сходство в строении с низкодифференцированными аденокарциномами [29; 30].

Отдельную проблему составляет диагностика смешанных аденонейроэндокринных карцином толстой кишки. Некоторые источники сообщают, что 40% аденокарцином содержат небольшое количество клеток с нейроэндокринным фенотипом, однако по-прежнему считается, что выявление таких опухолей большая редкость [31].

**Иммуногистохимическая характеристика НЭО толстой кишки.** Ключевым моментом установления степени дифференцировки НЭО является определение индекса клеточной пролиферации Ki-67 [32]. Поскольку только небольшая часть НЭО толстой кишки секретирует биоактивные амины, иммуногистологическое исследование включает определение нескольких ключевых биомаркеров для дифференциальной диагностики (табл. 3).

Таблица 3

Основные диагностические иммуногистохимические маркеры нейроэндокринных новообразований толстой кишки

Наименование	Локализация первичной опухоли	Чувствительность, %	Специфичность, %
Chromogranin A (21,56)	Все локализации	43–100	10–96
Серотонин (51, 56)	Редко в прямой и дистальном отделе ободочной кишки	35	до 100
Кератины (AE1 / AE3, CK8, CK18, CAM 5.2) [37; 44; 51].	Все локализации		
Substance P (15, 53)	Средняя кишка	32	85
Neuron-specific enolase (56,8)	Все локализации	33	до 100
Chromogranin B (56)	Все локализации	57–99	до 100

Основные диагностические иммуногистохимические маркеры, рекомендованные для практического применения – хромогранин А (ХрА) и синаптофизин (Syn), которые ассоциированы с секреторными гранулами [33]. CD56 (NCAM), NES и PGP9 не рекомендованы для диагностики [34]. Однако CD56 считается чувствительным маркером при низкодифференцированных НЭО мелкоклеточного типа, но ввиду низкой специфичности интерпретировать данные требуется лишь в контексте соответствующей морфологической

картины. Высокая экспрессия цитокератинов (AE1/AE3, CK8, CK18, CAM 5.2) подтверждает эпителиальную структуру опухоли [33; 35]. В настоящее время продолжают проводиться исследования по изучению новых эффективных маркеров НЭО толстой кишки: VMAT1 и VMAT2, NESP55, SV2 [36].

**Биохимические характеристики НЭО толстой кишки.** В качестве скрининг-теста на НЭО до сих пор активно продолжает использоваться определение уровней основного метаболита серотонина – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) [37]. Хромогранин А также является обязательным показателем, который учитывают при диагностике [1; 38]. Тем не менее в 2015 году группа экспертов по нейроэндокринным опухолям пришла к выводу, что ни один моноаналитический биомаркер НЭО не удовлетворяет критериям для практического использования [39].

Учитывая успехи таргетной терапии, считается перспективным исследование ряда маркеров, таких как рецепторы соматостатина SSTR I-V типов, тимидилатсинтетаза (TS), факторы ангиогенеза (VEGF), его рецепторы VEGFR1–3, IGF-1, mTOR, MGMT, рецепторы тирозинкиназы (c-Kit, EGFR) и ряд других белков [34; 40].

**Генетические характеристики НЭО толстой кишки.** Несмотря на большой поток информации о генетическом профилировании нейроэндокринных опухолей, исследования НЭО толстой кишки носят фрагментарный характер. Это связано как с низкой частотой заболевания, так и с ограниченным объёмом биологического материала. Доступные данные по исследованию НЭО аппендикса фокусируются на бокаловидноклеточных карциноидах, в которых отмечено отсутствие мутаций в KRAS, BRAF, TP53, SMAD4 и генах mismatch-репарации, обычно встречающихся в карциномах [41]. Только в одном исследовании сравнили профиль НЭО аппендикса (n=3) с бокаловидноклеточными карциноидами с (n=9) и без (n=4) карциномного компонента. Из 379 исследованных онко-ассоциированных генов не было зарегистрировано мутаций только в образцах НЭО червеобразного отростка [42; 43]. С молекулярной точки зрения НЭО толстой кишки сходны с колоректальной аденокарциномой. Для них также были описаны драйверные мутации в APC, KRAS, BRAF и TP53 и возникновение микросателлитной нестабильности [44]. Тем не менее НЭО толстой кишки отличается от НЭО других локализаций пониженной экспрессией Rb и избыточной экспрессией p16 и Bcl-2 [45]. В случае смешанных аденонейроэндокринных карцином, два компонента опухоли имеют основной набор мутаций, но различаются по менее распространенным генетическим абберациям. Это указывает на общее происхождение с ранним разделением железистых и нейроэндокринных компонентов во время онкогенеза [42; 45]. В исследовании Mitsuhashi K. и соавт. ректальные НЭО продемонстрировали отсутствие микросателлитной нестабильности и мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA; а

также была выявлена ассоциация между инвазией в лимфатические узлы, CpG-метилированием и экспрессией miR-885-5p, что характерно и для рака толстой кишки без НЭО-компонента [23]. Наконец, полногеномное секвенирование шести метастазов в печень от одного и того же пациента показало, что 11 из 18 соматических мутаций были идентифицированы во всех образцах, включая известные онко-ассоциированные гены HSPG2, SERPINF2 (ремоделирование внеклеточного матрикса) и SMARCA1 (ремоделирование хроматина) [15].

**Лечение.** Хирургическое лечение по-прежнему является основным методом радикального лечения НЭО толстой кишки. Хирургическая тактика определяется локализацией и размерами образования, степенью и глубиной инвазии, наличием или отсутствием метастазов [1]. Схема и длительность лечения зависят от биологических характеристик опухоли (рис. 1).

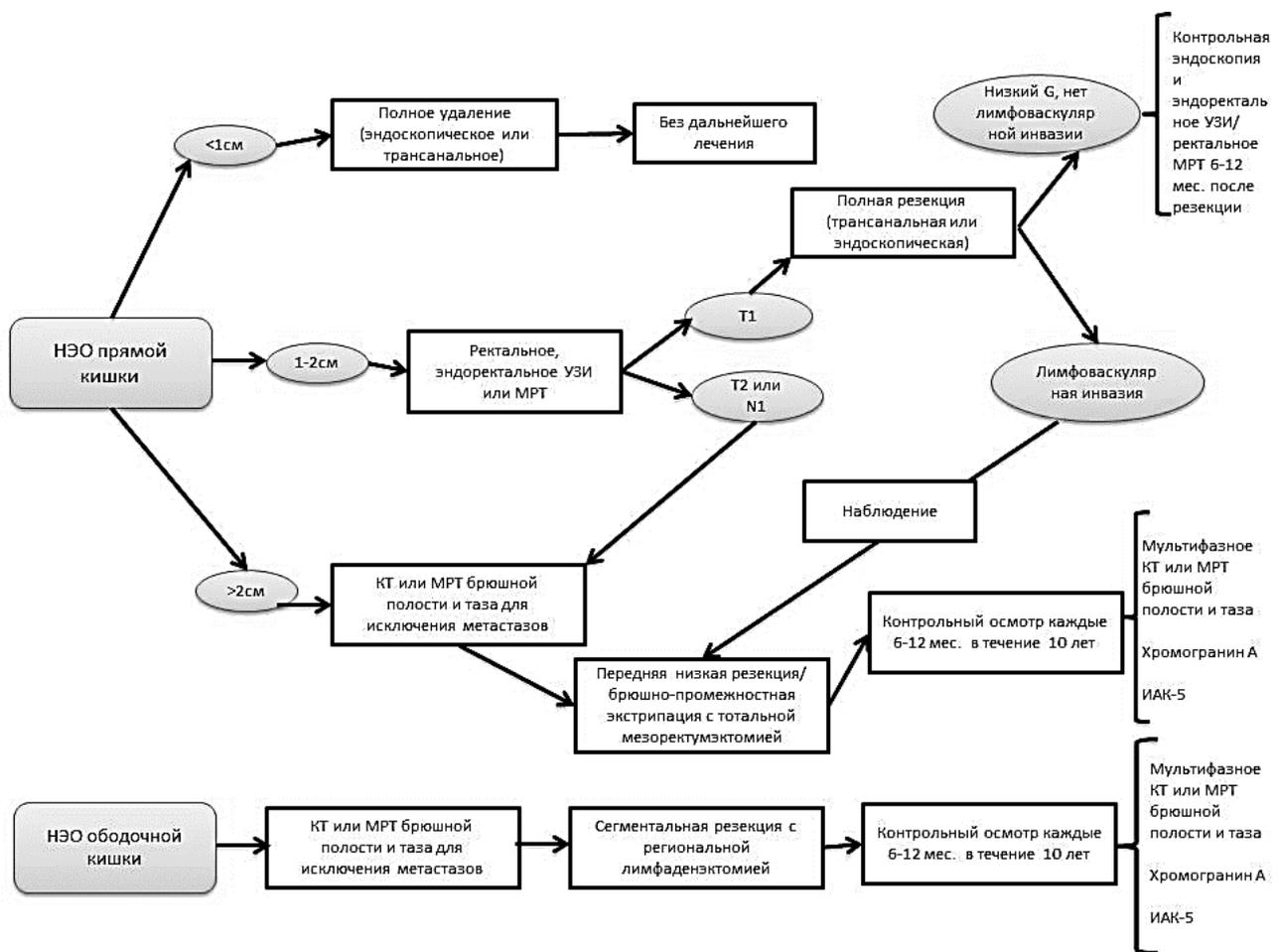


Рис. 1. Алгоритм лечения НЭО толстой кишки

Недавно было проведено исследование, результаты которого показали, что комбинация стрептозотоцина с доксорубицином вызывает полный опухолевый ответ у 69% больных, а комбинация стрептозотоцина с фторурацилом эффективна только у 45% больных

[21; 37]. Стрептозотоцин с доксорубицином обычно назначают при высокодифференцированных НЭО, при низкодифференцированных более эффективны цисплатин и этопозид (полный опухолевый ответ достигается у 67% больных) [37]. Показания к химиотерапии должны быть четко определены. Это обусловлено, во-первых, большой токсичностью химиопрепаратов, а во-вторых, наличием других препаратов со значительно меньшей токсичностью [2; 5; 7; 12].

Для биотерапии характерно использование аналогов соматостатина – октреотида обычного или пролонгированного типа (сандостатин ЛАР, соматулин, ланреотидаутогель), а также альфа-интерферонов. Рекомендовано использование интерферона при высокодифференцированных НЭО толстой кишки в качестве второй линии терапии после химиотерапии. Применение такой схемы позволило получить опухолевый ответ в 77% случаев [32; 34]. Также возможна комбинация интерферона и аналогов соматостатина, которая целесообразна при клинически манифестированных формах НЭО толстой кишки. Так как пациенты с НЭО толстой кишки в небольшом проценте случаев могут страдать от осложнений, вызванных синдромом гормональной гиперпродукции, то особое место в терапии функционально активных опухолей занимает аналог природного соматостатина – октреотид [2; 7; 14; 24]. Большинство авторов признано, что аналоги соматостатина в обычных дозах замедляют рост нейроэндокринных опухолей, а также позволяют добиться значительного клинического улучшения на период от 6 до 12 месяцев [11; 45]. Значимым является использование аналогов соматостатина для профилактики карциноидного криза во время операции, а также при нефункционирующих НЭО G1 толстой кишки с метастатическим поражением печени. Определенный интерес представляет депо-форма октреотида – сандостатин (LAR). Кроме удобства применения, он имеет преимущества перед обычным сандостатином за счет поддержания непрерывной концентрации препарата в организме [22; 25; 37; 39; 40].

В последние годы широкое применение получила радионуклидная терапия октреосканом, при которой используются высокие кумулятивные дозы радиоактивного октреоскана – 20 Gbq, подавляющего секрецию гормонов и оказывающего антипролиферативный эффект [9; 33; 41].

**Прогноз.** Наиболее благоприятный прогноз из группы НЭО толстой кишки характерен для опухолей червеобразного отростка, что связано с меньшим процентом метастазирования [9; 40]. Способность образовывать метастатические очаги в отдаленных органах четко коррелирует с размерами опухоли. Метастазы НЭО толстой кишки встречаются в 4-18% случаев [36; 42]. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (44%) довольно часто обнаруживаются уже при постановке первичного диагноза [19; 21; 23].

Наглядной иллюстрацией к этой статистике служат результаты метаанализа, проведенного для 41 553 пациентов с НЭО толстой кишки [6; 28] (рис. 2).

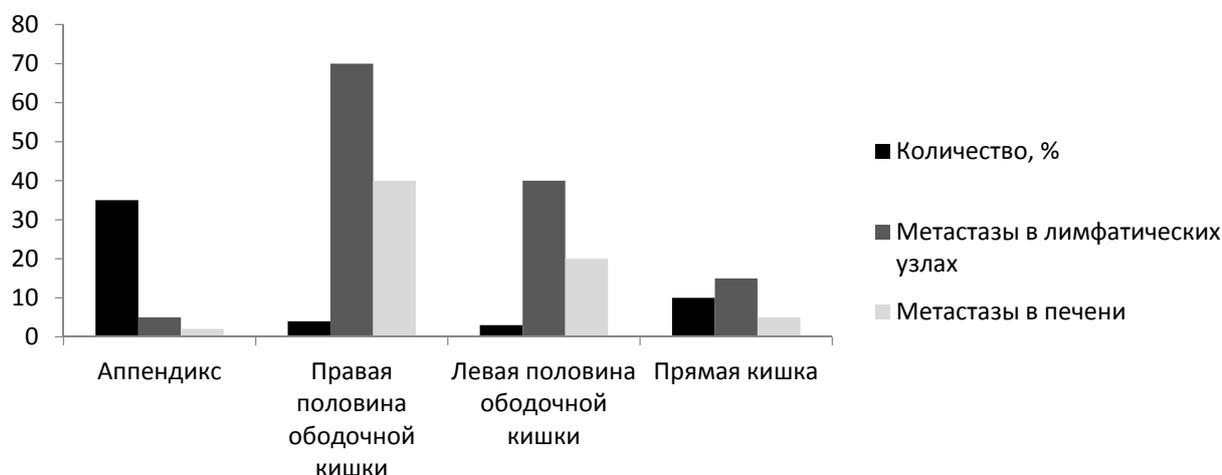


Рис. 2. Частота встречаемости первичных нейроэндокринных опухолей толстой кишки

В целом, по сообщениям разных авторов, 5-летняя выживаемость пациентов с НЭО ободочной кишки составляет 62% [13; 45]. Отягчающим прогностическим фактором для таких пациентов является повышенный риск (30-50%) развития метакронной некарциноидной опухоли (чаще аденокарциномы). Возможно также сочетание НЭО с аденоматозными полипами толстой кишки [7; 22; 25].

Прогностическими факторами считаются размеры опухоли более 2 см, глубина инвазии, наличие изъязвлений, кровотечений, дифференцированность опухоли [1; 4; 5; 7; 8; 11; 23]. Комплексная оценка этих показателей позволяет выделять группы пациентов с различным прогнозом для выбора адекватного лечения.

В настоящее время ведется активный поиск новых факторов прогноза, с помощью которых в ближайшее время можно будет с высокой степенью достоверности предсказывать эффективность той или иной схемы лечения. С одной стороны, анализируется значимость клинических и патоморфологических характеристик, а с другой – молекулярных и генетических параметров НЭО толстой кишки [45].

### Список литературы

1. Трифанов В.С., Кит О.И., Колесников Е.Н., Карнаухов Н.С., Тимошкина Н.Н., Непомнящая Е.М., Гудцова Т.Н., Мещерякова М.Ю. Клинико-иммуногистохимический анализ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные проблемы науки и образования. 2019. №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28865>.

2. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncology*. 2015. vol. 16. no.9. P.435-446. doi:10.1016/S1470-2045(15)00186-2
3. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка. Новочеркасск: Издательство «Лик», 2014. 224 с.
4. Тимошкина Н.Н., Водолажский Д.И., Ефимова И.Ю., Петрусенко Н.А., Маслов А.А., Бурцев Д.В., Николаева Н.В. Исследование CpG-метилирования промоторных участков генов APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16, RASSF1A при метастазирующем раке толстой кишки // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017. № 3-2 (195-2). С. 111-117.
5. Кит О.И., Водолажский Д.И., Двадненко К.В., Ефимова И.Ю., Олейникова Е.Н., Олейников Д.Д., Тимошкина Н.Н. Абerrантное метилирование промоторных участков генов APC, CDH13 и MGMT у больных колоректальным раком // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15. №2. С. 48-55.
6. Mitsuhashi K., Yamamoto I., Kurihara H., Kanno S., Ito M., Igarashi H., Ishigami K., Sukawa Y., Tachibana M., Takahashi H., Tokino T., Maruyama R., Suzuki H., Imai K., Shinomura Y., Yamamoto H., Noshio K. Analysis of the molecular features of rectal carcinoid tumors to identify new biomarkers that predict biological malignancy. *Oncotarget*. 2015. vol. 6. no. 26. P. 22114-22125.
7. Гилязутдинов И. А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 455 с.
8. Hur K., Toiyama Y., Schetter A.J., Okugawa Y., Harris C.C., Boland C.R., Goel A. Identification of a metastasis-specific MicroRNA signature in human colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015. vol. 107. no. 3. P. 113-120.
9. Iino I., Kikuchi H., Miyazaki S., Hiramatsu Y., Ohta M., Kamiya K., Kusama Y., Baba S., Setou M., Konno H. Effect of miR-122 and its target gene cationic amino acid transporter 1 on colorectal liver metastasis. *Cancer Science*. 2013. vol. 104. no. 5. P. 624–630.
10. Slattery M.L., Wolff E., Hoffman M.D. MicroRNAs and colon and rectal cancer: differential expression by tumor location and subtype. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011. vol. 50. no. 3. P. 196–206.
11. Tang L.H., Untch B.R., Reidy D.L., O'Reilly E., Dhall D., Jih L., Basturk O., Allen P.J., Klimstra D.S. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clinical Cancer Response*. 2016. vol. 22. no. 1. P. 1011–1017.
12. Shenoy S. Goblet cell carcinoids of the appendix: tumor biology, mutations and management strategies. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016. vol. 8. no. 10. P. 660–669.

13. Wen K.W., Grenert J.P., Joseph N.M., Shafizadeh N., Huang A., Hosseini M., Kakar S. Genomic profile of appendiceal goblet cell carcinoid is distinct compared to appendiceal neuroendocrine tumor and conventional adenocarcinoma. *Human Pathology*. 2018. vol. 77. no. 1. P. 166–174.
14. Feldman J.M., O’Dorisio T.M. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *American Journal of Medicine*. 1986. vol. 81. no.3. P. 41–48.
15. Sahnane N., Furlan D., Monti M., Romualdi C., Vanoli A., Vicari E., Solcia E., Capella C., Sessa F., La Rosa S. Microsatellite unstable gastrointestinal neuroendocrine carcinomas: a new clinicopathologic entity. *Endocrine Related Cancer*. 2015. vol. 22. no. 1. P. 35-45.
16. Jesinghaus M., Konukiewitz B., Keller G., Kloor M., Steiger K., Reiche M., Penzel R., Endris V., Arsenic R., Hermann G., Stenzinger A., Weichert W., Pfarr N., Kloppel G. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. *Modern Pathology*. 2017. vol. 30. no. 4. P. 610-619.
17. Barshack A., Goldberg I., Chowers Y. Different beta-catenin immunoeexpression in carcinoid tumors of the appendix in comparison to other gastrointestinal carcinoid tumors. *Pathology: Response and Practice*. 2012. vol. 198. no. 8. P. 531-536.
18. Neary P.C., Redmond P.H., Houghton T. Carcinoid disease: review of the literature. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2017. vol. 40. no. 3. P. 349-362.
19. Bornstein-Quevedo L. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison. *Human Pathology*. 2001. vol. 32. no. 11. P. 1252-1256.
20. Bartos M., Narebski J.M., Kaczka K., Pomorski L. Colorectal carcinoid tumors own experience. *Neoplasma*. 2010. vol. 47. no. 6. P. 409-412.
21. Zyromski N.J., Kendrick M.L., Nagorney D.M. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011. vol. 5. no.6. P. 588-593.
22. Burke A.P., Thomas R.M., Elsayed A.M., Sobin L.H. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*. 2010. vol. 79. no. 6. P. 1086-1093.
23. Hao L., Friedman A.L., Navarro V.J. Carcinoid tumor of the common bile duct producing gastrin and serotonin. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1996. vol. 23. no.1. P. 63-65.
24. Beltsevich, D.G. Causes of recurrence of patients with chromaffin tumors. *Khirurgiia*. 2002. vol. 2 no. 8. P. 19-23.
25. Box, J.C. Small bowel carcinoid: review of a single institution experience and review of the literature. *American Journal of Surgery*. 1996. vol. 62. no. 4. P. 280-286.

26. Khetan N., Bose N.C., Arya S.V., Gupta H.O. Carcinoid tumor of the gallbladder: report of a case. *Surgery Today*. 2015. vol. 25. no.12. P. 1047-1049.
27. Nishigami T., Yamada M., Nakasho K. Carcinoid tumor of the gallbladder. *International Medicine*. 1996. vol. 35. no. 12. P. 953-956.
28. Maitra A., Krueger J.E. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases. *American Journal of Surgeon Pathology*. 2010. vol. 24. no. 11. P. 1501-1510.
29. Koura A.N., Giacco G.G., Curley S.A. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer*. 2017. vol. 79. no. 3. P. 1294-1298.
30. Levy N.T., Rubin J., De Remeo R.A. Carcinoid tumors and sarcoidosis - does a link exist. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007. vol. 72. no. 2. P. 112-116.
31. Yoshikane H., Suzuki T., Yoshioka N. Duodenal carcinoid tumor: endosonographic imaging and endoscopic resection. *American Journal of Gastroenterology*. 2015. vol. 90. no. 4. P. 642-644.
32. Кит О.И., Дерижанова И.С., Карнаухов Н.С., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Трифанов В.С. Скрининг нейроэндокринного компонента в раке желудка // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25092>.
33. Fottner C., Weber M.M. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. Classification, clinical presentation and diagnosis. *Internist*. 2012. vol. 53. no. 2. P. 131—144.
34. Hotz H.G., Bojarski C., Buhr H.J. Neuroendocrine colorectal tumors. Surgical and endoscopic treatment. *Chirurgia*. 2011. vol. 82. no. 7. P. 607—611.
35. Ansell S.M., Pitot H.C., Burch P.A. A Phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2011. vol. 91. no. 8. P. 1543-1548.
36. Araki Y. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. *American Journal of Gastroenterology*. 2011. vol. 15. no. 4. P. 402-404.
37. Sinkre P.A., Murakata L., Rabin L. Clear cell carcinoid tumor of the gallbladder: another distinctive manifestation of von Hippel-Lindau disease. *American Journal of Surgeon Pathology*. 2011. vol. 25. no. 10. P. 1334-1339.
38. Schimanski C.C., Frerichs K., Rahman F. High miR-196a levels promote the oncogenic phenotype of colorectal cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2009. vol. 15. no. 17. P. 2089–2096.
39. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. *Нейроэндокринные опухоли: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медия, 2010. 114 с.
40. Lamarre-Cliché M., Gimenez-Roqueplo A.P., Billaud E. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients

with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clinical Endocrinology*. 2012. vol. 57. no. 5. P. 629-634.

41. Clift A.K., Frilling A. Management of patients with hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Annals of Saudi Medicine*. 2014. vol. 34. no. 4. P. 279-290.

42. Koşaloğlu Z., Zörnig I., Halama N., Kaiser I., Buchhalter I., Grabe N., Eils R., Schlesner M., Califano A., Jäger D. Identification of immunotherapeutic targets by genomic profiling of rectal NET metastases. *Oncoimmunology*. 2016. vol. 5. no. 11. P. 121-393.

43. Frankel T.L., D'Angelica M.I. Hepatic resection for colorectal metastases. *Journal of Surgical Oncology*. 2014. vol. 109. no. 1. P. 2-7.

44. Eadens M.J., Grothey A. Curable metastatic colorectal cancer. *Current Oncology Report*. 2011. vol. 13. no. 3. P. 168-176.

45. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. vol. 27. no. 223. P. 677-3683.