

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-006.8

© Коллектив авторов, 2025

Е.В. Федотова<sup>1,2</sup>, А.Л. Петрушин<sup>3</sup>, М.Н. Нечаева<sup>1</sup>, О.А. Шаньгин<sup>1</sup>, М.Ю. Вальков<sup>2</sup>

### НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница №2  
скорой медицинской помощи», г. Северодвинск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Архангельск

<sup>3</sup>ГБУЗ АО «Карпогорская ЦРБ», п. Карпогоры

Распространенность нейроэндокринных опухолей (НЭО) за последние несколько десятилетий увеличилась, вероятно, в связи с ранней диагностикой, возросшей настороженностью и большим количеством эндоскопических и визуализирующих исследований в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Нейроэндокринные опухоли в тонкой кишке считаются редкими злокачественными новообразованиями. Однако заболеваемость и распространенность НЭО тонкой кишки постепенно растут. По данным ретроспективных исследований стандартизованный показатель заболеваемости НЭО тонкой кишки в 2018 году составил 1.46 на 100 000 населения, сравнявшись с заболеваемостью НЭО легких. В Российской Федерации до сегодняшнего дня нет статистических данных по заболеваемости НЭО, что затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма.

В статье проанализированы данные современных публикаций о клинических проявлениях НЭО тонкой кишки, основных диагностических и лечебных методиках, применяемых при данной патологии, и представлен клинический случай НЭО тонкой кишки.

*Заключение.* На ранних стадиях заболевания у большинства пациентов симптомы не выражены или вообще отсутствуют.

*Ключевые слова:* нейроэндокринные опухоли, тонкая кишка.

### E.V. Fedotova, A.L. Petrushin, M.N. Nechaeva, O.A. Shangin, M.Yu. Valkov NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE SMALL INTESTINE: PRESENTATION OF A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

The prevalence of neuroendocrine tumors (NET) has increased over the past few decades, probably due to early diagnosis, increased alertness and widespread endoscopic and imaging studies in the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract (GIT). Neuroendocrine tumors that occur in the small intestine are considered rare malignancies. Despite this, both the incidence and prevalence of NET of the small intestine are gradually increasing. According to retrospective studies, the standardized incidence rate of small intestine NET was 1.46 per 100,000 populations in 2018, equaling the incidence of lung NET. To date, there are no statistics on the incidence of NET in the Russian Federation. This makes it difficult to analyze the results of treatment and to develop a diagnostic algorithm.

The work analyzes the data of newest publications on the clinical manifestations of NET of the small intestine, the main diagnostic and therapeutic methods used in this pathology and presents a clinical case of small intestine NET.

*Conclusion.* In the early stages of the disease, most patients have slight symptoms or none at all.

*Key words:* neuroendocrine tumors, small intestine.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) происходят из обширной системы нейроэндокринных клеток, т.е. из клеток, обладающих свойствами как нервных (получающих сигналы из нервной системы), так и эндокринных (обладающих способностью к синтезу и секреции моноаминов, пептидов и гормонов). Нейроэндокринные клетки не имеют аксонов и нервных окончаний. Сигналы нервной системы могут стимулировать с клетками НЭО продукцию гормонов, пептидов и аминов [1,2].

Распространенность НЭО за последние несколько десятилетий увеличилась, вероятно, в связи с ранней диагностикой, повышенной настороженностью и большим количеством эндоскопических и визуализирующих исследований заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С 1973 по 2012 гг. отмечен 4-6-кратный ежегодный рост распро-

странности НЭО (с 1,09 на 100000 в 1973 г. до 6,98 на 100000 в 2012 г.). Данное увеличение затронуло все локализации НЭО. Наиболее распространенной локализацией являются лёгкие, заболеваемость в США доходит до 1,49 на 100 000. Вторая локализация по частоте поражения НЭО – желудочно-кишечный тракт и поджелудочная железа [3,4]. Уровень заболеваемости в Соединенных Штатах, Норвегии и Швеции несколько выше, чем в других странах с очень высоким уровнем экономического развития и значительно выше, чем в менее экономически развитых странах. Однако эти различия могут быть вызваны разнородностью источников данных и средств регистрации, а не истинными вариациями [5]. В Российской Федерации до сегодняшнего дня нет статистических данных по заболеваемости НЭО, что затрудняет анализ результатов ле-

чения и выработку диагностического алгоритма [1].

Нейроэндокринные опухоли, возникающие в тонкой кишке, считаются редкими злокачественными новообразованиями. Несмотря на это, заболеваемость и распространенность НЭО тонкой кишки постепенно растут [3]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, стандартизованный показатель заболеваемости НЭО тонкой кишки составил в 2018 году 1.46 на 100 000 населения, сравнявшись с заболеваемостью НЭО легких [6]. Скорее всего, это связано с вялотекущим течением заболевания при НЭО тонкой кишки и увеличением продолжительности жизни [4].

По поведению НЭО подразделяются на высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NET) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) в соответствии с последней классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года [4]. На ранних стадиях заболевания у большинства пациентов симптомы не выражены или вообще отсутствуют, это нефункционирующие опухоли. Однако около 30% пациентов могут иметь признаки карциноидного синдрома (КС), который может вызывать характерные симптомы, включая диарею, приливы и реже бронхиальную обструкцию, вызванную гиперсекрецией серотонина и других биоактивных веществ из опухоли. У некоторых пациентов может развиваться так называемая карциноидная болезнь сердца – разновидность ИБС и долгосрочное последствие КС [7].

По данным Surveillance, Epidemiology, and End Results (США), у 50% пациентов с NEC на момент установления диагноза выявляют локорегиональные или отдаленные метастазы [8]. Опухоли, локализующиеся в тонкой кишке, сложны для визуализации на ранних стадиях. Интестиноскопия и капсульная эндоскопия как методы диагностики в большинстве регионов России не внедрены в широкую практику. Врачи первичного звена недостаточно информированы о данной патологии и часто не имеют клинической настороженности в отношении НЭО.

Представлены клинический случай НЭО тонкой кишки и обзор публикаций о клинических проявлениях НЭО тонкой кишки, основных диагностических и лечебных методиках, применяемых при данной патологии. Поиск источников проведен в базах данных Pubmed, Pubmed Central, Google, Sholar по ключевым словам *gastrointestinal neuroendocrine tumor*,

*neuroendocrine tumor, gastrointestinal carcinoids, tumor of the gastrointestinal tract*. Предпочитались источники, опубликованные за последние 20 лет. Более ранние источники включались в обзор в том случае, если они содержали важную информацию, отсутствующую в последних публикациях.

**Клинический случай.** Пациентка М. 62 лет поступила в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Северодвинская городская клиническая больница №2 скорой медицинской помощи» (ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП») по срочным показаниям, переведена из Северодвинской городской больницы № 1 (ГБ №1) с жалобами на боль в животе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 3-4 балла и на общую слабость.

*Анамнез заболевания.* С октября 2022 г. неоднократно обращалась за медицинской помощью с жалобами на схваткообразные боли в мезогастрии без четкой локализации, по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 4-5 баллов, многократный жидкий стул, тошноту, рвоту желчью, снижение аппетита. Самостоятельно принимала дротаверин, метоклопрамид без эффекта. 10.10.2022 г. доставлена в приемное отделение ГБУЗ АО «СГКБ № 2 СМП» с диагнозом острый панкреатит. Хирургическая патология была исключена и с диагнозом «функциональное нарушение кишечника неуточненное» больная была направлена к терапевту поликлиники. В дальнейшем обращалась за медицинской помощью к терапевту поликлиники. Диагнозы в амбулаторной карте включали: постхолестэктомический синдром, хронический гастрит, обострение, острый гастроэнтерит лёгкой степени. Назначаемое лечение не приносило облегчения. С ноября 2022 г. отмечала эпизоды повышения артериального давления. Через три месяца от начала заболевания присоединилась гиперемия лица. Неоднократно обращалась в приёмное отделение в ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП», обследована амбулаторно. В марте 2023 г. (через пять месяцев от начала заболевания) к описанной клинической картине присоединились жидкий стул до 12 раз за день, боль во всех отделах живота, рвота желчью, снижение массы тела на 20 кг. В этот же период у больной была выявлена бронхиальная астма (БА) средней степени тяжести, смешанного генеза. Объем обследования при обращении включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП), компьютерную томографию ОБП, фиброгастродуоденоскопию – без явной патологии. В

апреле 2023 г. больная была госпитализирована в ГБ №1 с диагнозом гипертоническая болезнь, ухудшение. Поскольку абдоминальный болевой синдром был ведущим в клинической картине, она была направлена на консультацию хирурга.

На момент осмотра хирургом состояние пациентки средней степени тяжести. Температура тела 36,4 °С. Шкала комы Глазго 15 баллов. Кожные покровы чистые, бледные. Питание понижено. Аускультативно: дыхание ослаблено в нижних отделах обоих легких. Частота дыхания 17 в минуту. Хрипов нет. Верхушечный толчок не усилен. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 92 в минуту. Артериальное давление 140/86 мм рт. ст. Живот симметричен, умеренно вздут (на уровне реберных дуг), участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный во всех отделах. Перистальтика кишечника резко усилена в правых отделах. Шум плеска «+». Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Отрицательный симптом раздражения брюшины. Стул за 2 дня до поступления. Выполнена компьютерная томография ОБП (КТ ОБП) – выявлены признаки кишечной непроходимости. На основании данных клинического, лабораторного и инструментального обследований установлен диагноз острая кишечная непроходимость. Больная по срочным показаниям направлена на хирургическое лечение.

*Операция.* После обработки операционного поля и наступления наркозного сна (эндотрахеальный наркоз с искусственной вентиляцией лёгких) проведена верхне-срединная лапаротомия, во всех отделах брюшной полости серозный выпот, взят материал на посев. Выполнена ревизия органов брюшной полости: желудок, селезенка, печень без патологии, толстая кишка спавшаяся, в 2 м от илеоцекального угла тонкая кишка деформирована циркулярным внутрипросветным сужением хрящевидной плотности, переходящим на брыжейку и деформируя её, имитируя заворот, приводящая петля расширена до 6 см, стенка кишки в стекловидном отёке на всём протяжении, отводящая петля спавшаяся.

Выполнена резекция тонкой кишки с опухолью, от краев сужения сделан отступ 20 и 40 см, наложен энтеро-энтеро анастомоз бок в бок однорядным швом, анастомоз 4,0 см, кишка жизнеспособна, перистальтирует, осталось 3 м тонкой кишки. Ревизия органов брюшной полости: в большом сальнике определяется узел белесоватого цвета, хрящевидной плотности с неровными контурами. Выполнена резекция большого сальника с пато-

логическим очагом. Произведена ревизия органов малого таза – патологии не выявлено, брюшная полость санирована, в малый таз установлена дренажная трубка. Лапаротомная рана ушита послойно наглухо, обработана бетедином, наложена асептическая повязка.

Макроскопическое описание удалённого препарата: 1. Большой сальник – 15×9×1 см желтого цвета, на разрезе желтоватого цвета, определяется белесоватый узел от 0,4 до 1 см. 2. Фрагмент тонкой кишки 42 см, на 17 см от ближнего края резекции по брыжеечному краю белесоватое образование 1,5×2,5×2 см с бугристой поверхностью, суживающее просвет кишки до щелевидного, на разрезе образование белесоватое с кровоизлияниями, прорастает в брыжейку. Сероза серо-синюшная. Слизистая складчатая. Края резекции без особенностей. Брыжейка желтоватая, на разрезе белесоватые и синюшные лимфоузлы.

*Диагноз после операции.* Основное заболевание: опухоль тонкой кишки. Код по МКБ-10 C17. Осложнения основного заболевания: острая тонкокишечная непроходимость. Распространённый серозный перитонит. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь II стадия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). По данным гистологического исследования операционного материала, проведенного в патологоанатомической лаборатории ГБ №1, в материале тонкой кишки выявлена опухоль в подслизистом слое с прорастанием всех слоев стенки кишки и инвазией в брыжейку, представленная в виде гнезд клеток с тенденцией к слиянию со слабо выраженным полиморфизмом ядер опухолевых клеток и видимыми ядрышками. Некрозы и митозы убедительно не определяются (рис. 1).

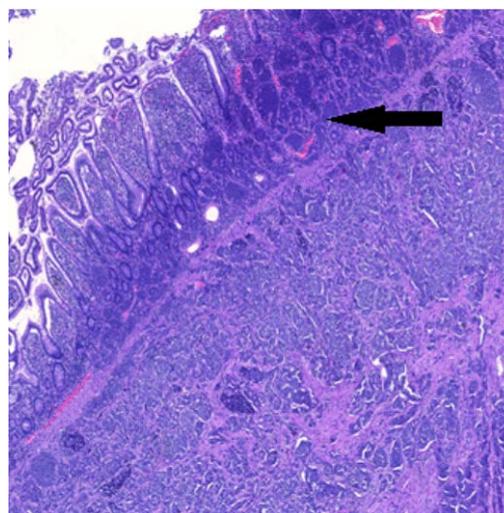


Рис.1. Инвазия опухоли в слизистую оболочку (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×200

Опухоль исходила из подслизистого слоя, что не характерно для аденокарциномы (рис. 2).

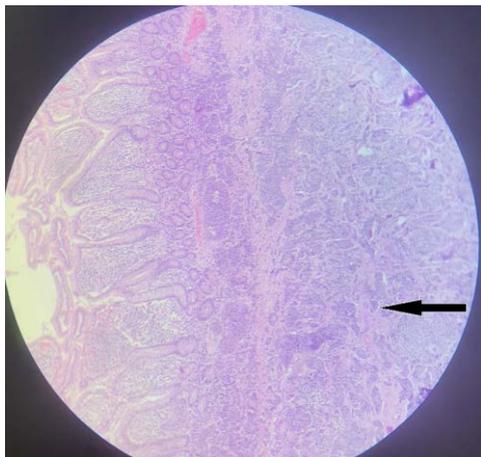


Рис. 2. Опухоль в подслизистом слое (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 200$

В лимфоузлах брыжейки определяются опухолевые гнезда (рис. 3).

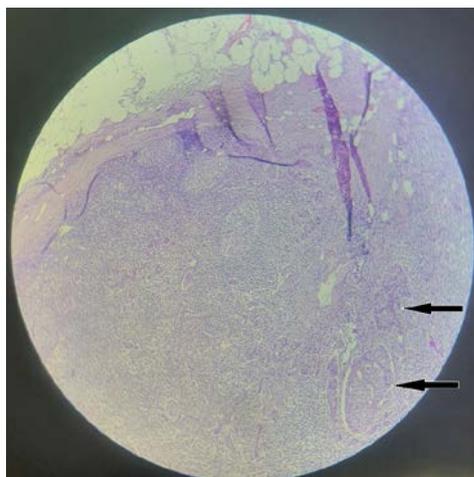


Рис. 3. Опухолевые гнезда в лимфатическом узле брыжейки (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 200$

В большом сальнике определялись метастазы опухоли (рис. 4).

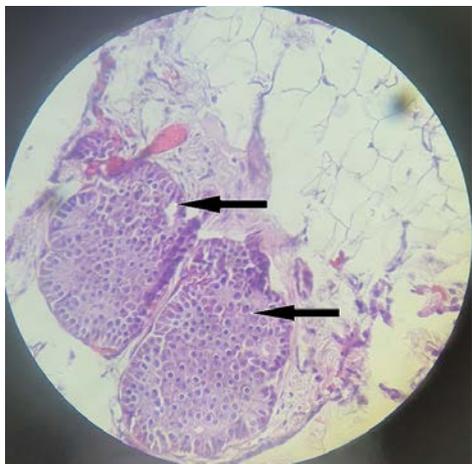


Рис. 4. Метастазы в большом сальнике (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.  $\times 400$

Пациентка направлена на консультацию абдоминального хирурга Архангельского клинического онкологического диспансера (АКОД) с выпиской, гистологическими препаратами, протоколом операции, данными обследования для пересмотра и последующего направления на консилиум хирургов для выработки тактики последующего ведения больной.

*Пересмотр гистологического препарата в патологоанатомической лаборатории АКОД 27.04.2023.* Края резекции без злокачественного роста. Исследовано 5 фрагментов лимфоузлов брыжейки: 1 фрагмент с метастазом карциномы; остальные с реактивными изменениями без метастазов. Исследованы фрагменты жировой ткани большого сальника с кровоизлияниями, очаговой лимфоидной инфильтрацией без злокачественного роста. Расстояние до проксимального и дистального краев резекции (согласно прилагаемому макроописанию) – 17 см от ближнего края резекции. Размеры опухоли (согласно прилагаемому макроописанию) – 1,5x2,5x2 см. Гистологический тип опухоли по классификации ВОЗ (в редакции 2019 года) – нейроэндокринная опухоль. Митотическая активность – митозы на 2 мм<sup>2</sup> не определяются. Степень злокачественности опухоли – низкая, G1. Распространенность первичной опухоли соответствует рТ3 (опухоль прорастает через мышечный слой и врастает в субсерозные мягкие ткани). Обнаружены эмболы в лимфатическом сосуде. Периневральной инвазии – не обнаружено. pN1 (метастаз в одном из пяти исследованных регионарных лимфатических узлов). При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования 22.05.2023 опухолевые клетки экспрессировали CD56, синаптофизин, хромогранин, Cdx2, PCK. Индекс Ki-67 2%. Заключение: нейроэндокринная опухоль G1.

*Заключительный диагноз АКОД* нейроэндокринная опухоль тонкой кишки рТ3N1M0 III стадии. Проведена резекция тонкой кишки с опухолью 05.04.2023.

*Консилиум в АКОД 26.06.2023.* Рекомендовано динамическое наблюдение с контролем уровня серотонина и хромогранина А в сыворотке крови через месяц, проведением КТ органов брюшной полости, малого таза, органов грудной клетки с в/в контрастированием через 3 месяца. Контрольная явка к абдоминальному онкологу.

При контрольном обследовании 08.2023 признаков прогрессирования опухоли не обнаружено. Заключение химиотерапевта: учи-

тывая проведенное оперативное лечение, гистологический тип опухоли, данные проведенного контрольного обследования и согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, проведение адьювантной химиотерапии не показано. В связи с отсутствием карциноидного синдрома назначение специальной противоопухолевой терапии в настоящее время не показано. Необходимо динамическое наблюдение абдоминального онколога АКОД.

Через год после установления диагноза и хирургического лечения характерная для НЭО симптоматика не наблюдалась. Болей в брюшной полости нет, стул регулярный, восстановлена масса тела до уровня таковой перед началом заболевания. Больная в настоящее время проходит регулярные клинические и лабораторные обследования в рекомендованном объеме, без признаков прогрессирования.

### Обсуждение

Поскольку нейроэндокринные клетки широко представлены во всех органах, нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут формироваться в различных органах, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), поджелудочную железу, легкие, желчный пузырь, вилочковую и щитовидную железы, яички, яичники, кожу и др. Большинство НЭО распространены в ЖКТ (55%) и бронхопальмональном дереве (25%). Локализация НЭО на протяжении ЖКТ: тонкая кишка (45%), прямая кишка (20%), аппендикс (16%), толстая кишка (11%) и желудок (7%) [5].

Нейроэндокринные опухоли являются гетерогенной группой доброкачественных и злокачественных опухолей различной морфологии и функциональной значимости. 20% НЭО ассоциированы с наследственными генетическими синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазма типа 1 (MEN1) и нейрофиброматоз типа 1 (NF-1). При этом НЭО составляют лишь 0,5% от всех злокачественных заболеваний и 2% от злокачественных опухолей ЖКТ [8]. Чаше НЭО наблюдаются у лиц белой расы, реже – у afroамериканцев [9].

Впервые нейроэндокринная опухоль была описана в 1907 году, когда патологоанатом, исследователь Зигфрид Оберндорфер определил данную патологию как карциноид «безвредной природы». Однако в работах Gosset и P. Masson (1914), V. Erspamer и B. Asero (1952 г.), A.G. Pearse (1960 г.) было показано, что клетки этих опухолей обладали свойствами как эндокринных, так и нервных клеток, в связи с чем и появился термин «нейроэндокринные опухоли». В дальнейшем

предлагались различные классификации данных опухолей.

На сегодняшний день гистологическая классификация базируется на определении степени гистопатологической дифференцировки (G1-3) по митотическому индексу и индексу Ki-67. Во время деления клеток протеин Ki-67 обнаруживается в их ядрах. Пропорция Ki-67-позитивных опухолевых клеток (индекс Ki-67) коррелирует с клеточной пролиферацией, а также с клиническим течением и прогнозом. При наличии несоответствия между митотическим индексом и индексом Ki-67 опухоль относят к более высокой градации G. Смешанная аденонейроэндокринная карцинома переименована в MiNEN (mixed neuroendocrine neoplasma) в связи с тем, что смешанная неоплазма может содержать неэндокринный компонент, отличающийся от аденокарциномы, как например ацинарно-клеточная карцинома или плоскоклеточная карцинома. Для соответствия категории MiNEN содержание каждого из двух компонентов должно быть не менее 30% [12,13]. Классификация ВОЗ 2017 г. представлена в таблице [14].

Таблица

Классификация гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей ВОЗ, 2017

Степень дифференцировки	Индекс/ index Ki-67	Митотический индекс/10HPF*/ Mitotic index/10HPF*
НЭО 1 степени (G1)	Менее 3/less than 3	Менее 2/less than 2
НЭО 2 степени (G2)	3-20	2-20
НЭО 3 степени (G3)	Более 20 / More than 20	Более 20 / More than 20

\*HPF – поле высокого разрешения/ HPF – high resolution field.

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биологии НЭО. В клетках НЭО присутствуют гранулы, которые содержат хромогранин А (CgA), синаптофизин и нейронспецифичную энлазу (NSE). Клетки могут синтезировать и секретировать различные физиологически активные молекулы, пептиды и гормоны. Маркерами, подтверждающими диагноз НЭО, являются CgA и синаптофизин, а индекс пролиферации Ki-67 и митотический индекс обладают прогностической информацией [15].

Клетки НЭО воздействуют на микроокружение, активируя пролиферацию стромальных клеток, например фибробластов, путем секреции различных факторов, включающих серотонин: фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Активация фибробластов

приводит к развитию локального фиброза и фиброза в удаленных от новообразования анатомических областях. Для различной локализации НЭО существуют особенности биологии. В НЭО тонкой кишки обычно присутствует локальная десмоплазма [16] вследствие наличия большого количества миофибробластов/звездчатых клеток, продуцирующих волокна коллагена 3-го типа – десмин и виментин [16]. Первичными регуляторами пролиферации нейроэндокринных клеток, синтеза и секреции гормонов являются рецепторы соматостатина и его нисходящий путь активации [17]. Клетки НЭО секретируют и ряд различных проангиогенетических факторов, включающих сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF, PDGF, семафорины и ангиопоэтины. Это ведет к активации пролиферации и неоваскуляризации, делая опухоль высоко васкуляризированной (плотность микрососудов в 10 раз превышает таковую у эпителиальных опухолей) [18]. Различные иммунные клетки (Т-клетки, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки и тучные клетки инфильтрируют опухоль, делая ее иммуносупрессивной, что более характерно для НЭО поджелудочной железы, чем для поражений тонкой кишки, возможно из-за большей частоты мутаций в опухолях данной локализации [19]. С низкой степенью гистопатологической дифференцировки и плохим прогнозом НЭО ассоциируются CD+FoxP3+T (Treg) регуляция и опухоль ассоциированная инфильтрация макрофагами [20]. Ингибиторы, секретируемые НЭО, угнетают созревание и функцию дендритных клеток, в результате презентация антигенов на мембранах дендритных клеток нарушается. НК-клетки у пациентов с НЭО тонкой кишки также демонстрируют нарушения цитолитической активности. Опухоль-инфильтрирующие нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги способны вызывать комплексный воспалительный и ангиогенетический эффект. В настоящее время неизвестно, могут ли опухоль инфильтрирующие лимфоциты в микроокружении проявлять противоопухолевую активность, которая приводит к более медленному течению НЭО. Однако установлено, что белки контрольных точек иммунного синапса гетерогенно вырабатываются в НЭО G2/G1. Таким образом, биологические особенности НЭО обуславливают их течение, рост, инвазивность и способность к метастазированию, локальный и общий иммуноподавляющий эффект, а также ответ на проводимую терапию.

Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки составляют 23%-28% всех НЭО ЖКТ [21,22]. Среди новообразований тонкой кишки НЭО по данным мировой литературы встречаются чаще, чем аденокарциномы тонкой кишки, причем около 25% из них носят злокачественный характер [8]. Опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток, расположенных в подслизистом слое кишечных крипт. Распространенность НЭО тонкой кишки увеличивается, вероятно, в связи с ростом диагностических возможностей [23].

Для НЭО тонкой кишки в целом характерен медленный рост, часто мультифокальный характер и локализация в дистальных отделах: более 2/3 опухолей располагаются в пределах 60 см от илеоцекального угла. Примерное распределение по локализации следующее: 12-перстная кишка – 2%, тощая кишка – 7% и подвздошная кишка – 89% [1]. Часто наблюдается клиническая симптоматика. Дистальное метастазирование при НЭО тонкой кишки встречается чаще, чем при других локализациях НЭО. Дуоденальные и тонкокишечные опухоли отличаются по биологической структуре [9].

Большинство тонкокишечных НЭО являются нефункциональными, как правило, у пациентов старше 60 лет, без гендерной разницы [23]. На момент выявления наиболее часто размер опухоли превышает 2 см. В 40% случаев это множественные опухоли [24], у 70% пациентов имеется инвазия за мышечный слой и метастазы в регионарные лимфоузлы, у 50% – метастазы в печень вне зависимости от размера опухоли [25]. Типичным признаком НЭО тонкой кишки является десмопластическая реакция, ведущая к мезентериальному фиброзу, выявляемому в 50% случаев [26]. Фиброз вокруг лимфоузлов, пораженных метастазами, вызывает перегиб брыжейки и кишечную непроходимость. Мезентериальный фиброз также может нарушать мезентериальный кровоток, приводящий к ишемии тонкой кишки у 10% пациентов [27]. Десмопластическая реакция распространяется и на забрюшинную клетчатку, что приводит к ретроперитонеальному фиброзу, обструкции мочеточников и гидронефрозу. Клиническая картина варьирует от бессимптомного течения до тяжелых прогрессирующих симптомов, включающих болевой синдром, тонкокишечную непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, редуциацию диуреза. Рентгенографически мезентериальный фиброз выглядит как мезентериальные массы с линейными мягкоткаными затемнениями, при

кальцификации возможны радиальные ответвления в виде спиц колеса. Мезентериальный фиброз не зависит от размера опухоли или пролиферативного индекса Ki-67, он ассоциирован не только с различными коморбидностями, но и с более высокой частотой отдаленного метастазирования и плохим прогнозом [28]. Диагностические модальности включают: 1) биомаркеры – сывороточный CgA, сывороточный NSE, уринарную 5-гидрокси индол уксусную кислоту (маркер карциноидного синдрома); 2) диагностическую эндоскопию (капсульная эндоскопия и баллонассистированная или спиральная эндоскопия); 3) имиджевую диагностику: SRS (октреосан), (68) Ga-DOTATE PET/CT или 111 In-DTPA-Octreotid-сканирование.

Лечение НЭО тонкой кишки включает хирургическую резекцию первичной опухоли с регионарной лимфаденэктомией, в том числе и при наличии метастазов в печень. При высокодифференцированных НЭО химиотерапия не показана, в случаях, а при низкодифференцированных НЭО применяется комбинированная химиотерапия: капецитабин и темозоламид при наличии метастазов [29] и цисплатин или карбоплатин + этопозид при нейроэндокринных карциномах [30]. При наличии метастазов в печень используются: терапия октреотидом, трансартериальная эмболизация микрочастицами, трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ), радионуклидная терапия с помощью препаратов, таргетирующих пептидные рецепторы с иттрий-90-ДОТА-ланреотидом или лютеций-177-ДОТА-ланреотидом, а также с радиочастотной абляцией. Пятилетняя выживаемость при НЭО тонкой кишки зависит от стадии и составляет 60% при неметастазирующих опухолях, снижается до 18% при наличии метастазов в печень [1,30].

Одним из проявлений НЭО тонкой кишки является карциноидный синдром. Он включает в себя комбинацию симптомов, развивающихся у 20-30% пациентов с НЭО тонкой кишки, метастазирующих в печень. Причина синдрома – выброс биоактивных аминов и пептидов (около 40 различных типов) в системный кровоток. В 90% случаев карциноидный синдром характерен для НЭО ЖКТ с метастазами в печень, крайне редко встречается при бронхопульмональных НЭО и НЭО яичников. Карциноидный синдром может также присутствовать при НЭО тонкой кишки с метастазами в забрюшинные лимфоузлы, поскольку при них биоактивные амины выделяются непосредственно в системный кровоток и без печеночных метастазов. Клинически

карциноидный синдром характеризуется гиперемией лица (в 94% случаев) и /или диареей (в 80% случаев). В лёгких появляются хрипы (10-20%) вследствие бронхоспазма. Вследствие дефицита никотиновой кислоты развивается пеллагра и карциноидные поражения сердца (40-50%). Гиперемия обусловлена экстенсивным выбросом тахикининов (субстанция Р, нейрокинин А, нейропептид К) и гистамина. Причиной диареи является повышение секреции серотонина, который в свою очередь увеличивает секрецию и моторику ЖКТ. Бронхоспазм индуцирован выбросом гистамина, эту ситуацию не следует путать с бронхиальной астмой, так как назначение бета-2 блокаторов способно вызвать тяжелую и длительную вазодилатацию. Поскольку основная часть триптофана, получаемого с пищей (70% в отличие от нормального значения в 1%) при наличии НЭО конвертируется в серотонин, развивается дефицит триптофана, необходимого для синтеза никотиновой кислоты и, как следствие, ее недостаточность. Карциноидные поражения сердца проявляются появлением гистамининдуцированных бляшкообразных фиброзных образований в эндокарде и клапанах правых отделов сердца, что ведет к рестриктивной кардиомиопатии, трикуспидальной и легочной регургитации с сопутствующим стенозом или без него и постепенному развитию недостаточности правых отделов сердца [1]. Диагноз карциноидного синдрома устанавливается на основе повышения суточного уровня содержания в моче 5-гидроксининдол уксусной кислоты (5-HIAA) чувствительность и специфичность данного маркера превышает до 90% [1] и повышенного уровня сывороточного CgA, который выделяют высокодифференцированные НЭО. Уровень 5-HIAA зависит от распространенности опухоли и уменьшается в процессе лечения. Следует помнить о возможных ложноположительных лабораторных тестах при употреблении пищи, богатой триптофаном и приеме некоторых лекарственных препаратов.

Осложненное течение карциноидного синдрома характеризуется развитием карциноидного криза, проявляющееся гемодинамической нестабильностью с преобладанием гипотензии, резким покраснением и оглушенностью вследствие выброса большого количества биоактивных аминов из НЭО в системный кровоток [31]. Криз провоцируется либо воздействием анестезирующих агентов, либо манипуляциями с опухолью во время биопсии, хирургического вмешательства или эмболизации.

Клинически карциноидные поражения сердца обычно проявляются симптоматикой правожелудочковой недостаточности с систолическим шумом у левого края грудины. Диагностика основывается на суточной концентрации 5-НИАА и трансторакальной эхокардиографии [32]. Полезным биомаркером является N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), содержание которого превышающее 260 нг/мл, свидетельствующим о наличии карциноидного поражения сердца [32].

Постановка диагноза НЭО, как правило, всегда связана с определенными трудностями в связи с неспецифической клинической картиной и низкой онконастороженностью первичного звена медицинской помощи.

Данная пациентка прошла долгий путь после появления первых симптомов до установления окончательного диагноза. С декабря 2022 года пациентка испытывала боли в животе до 2-й степени по шкале ВАШ, купировала самостоятельно спазмолитиками. Неоднократно обращалась за медицинской помощью к терапевтам и хирургам. Была обследована в период с октября 2022 года по апрель 2024 года, проведены эзофагодуоденоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, общеклинические анализы. Госпитализирована 05.04.2024 года в хирургическое отделение по поводу острой тонкокишечной непроходимости. Диагноз НЭО тонкой кишки установлен 05.04.2024 во время оперативного вмешательства. Окончательное стадирование проведено после изучения послеоперационного материала: стадия рТ3N1M0 III (рТ3 – опухоль прорастает через мышечный слой и врастает в субсерозные мягкие ткани), наличие поражения проксимального края резекции – не обнаружено, наличие поражения дистального края резекции – не обнаружено, обнаружены эмболы в лимфатическом сосуде, наличие периневральной инвазии – не обнаружена, pN1 – исследовано лимфоузлов – 5, поражен – 1). При ИГХА подтверждена низкая степень злокачественности опухоли: опухолевые клетки экспрессировали CD56, синаптофизин, хромогранин, Cdx2, PCK, индекс Ki-67 2%.

Заключение: нейроэндокринная опухоль GI. Учитывая локальную jgthf, tkmye стадию заболевания, низкую степень злокачественно-

сти опухоли, согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ, послеоперационная противоопухолевая терапия не показана и не была рекомендована онкологическим консилиумом. В случае прогрессирования заболевания с отдаленными метастазами в дальнейшем планируется биологическая терапия аналогами соматостатина [1].

**Заключение.** Данный случай отражает особенности клинической картины нейроэндокринных опухолей, трудности диагностики НЭО ЖКТ на ранних стадиях заболевания, до развития осложнений, таких как острая кишечная непроходимость.

Нейроэндокринные опухоли ЖКТ считаются редкими опухолями, однако их распространенность увеличивается. Данные опухоли характеризуются особенной биологией, гистопатологией и клиническим течением. В большинстве случаев они растут медленно, но может наблюдаться и быстрый рост в зависимости от локализации, размеров и степени опухоли. Большинство НЭО ЖКТ являются нефункционирующими, за исключением некоторых, которые могут секретировать биологически активные амины и гормоны и продуцировать гормональный синдром. Для опухолей характерна тенденция к асимптомному течению, иногда они проявляются механической обструкцией из-за увеличения размеров или сопутствующего фиброза, или гастродуоденального кровотечениями. Диагностика и определение стадии основываются на эндоскопии с биопсией, серологических исследованиях и использовании биомаркеров, эндоУЗИ, имиджевых исследованиях и функциональном сканировании с использованием соматостатина. Диагноз подтверждается позитивным иммуногистохимическим исследованием CgA и синаптофизина. Лечение и прогноз зависят от вида и стадии опухоли. Современные лечебные модальности включают эндоскопическую резекцию, открытую хирургию и терапию аналогами соматостатина. Радиолигандная терапия пептидных рецепторов, химиотерапия и таргетированная печеночная терапия (радиочастотная абляция, эмболизация и химиоэмболизация) являются симптоматическими методами лечения. В качестве будущей модальности перспективна иммунотерапия. После лечения пациенты с НЭО ЖКТ нуждаются в динамическом наблюдении.

*Сведения об авторах статьи:*

**Федотова Елена Владимировна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, врач-хирург ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП». Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: elena.liza2011@yandex.ru.

**Петрушин Александр Леонидович** – к.м.н., зав. хирургическим отделением ГБУЗ АО «Карпогорская ЦРБ». Адрес: 164600, с. Карпогоры, ул. Ленина, 47. E-mail: petrushin.59@mail.ru.

**Нечаева Марина Николаевна** – к.м.н., врач-онколог, зав. Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП». Адрес: 164500, г. Северодвинск, пр. Морской, 49. E-mail: sm\_nechaev@mail.ru.

**Шаньгин Олег Александрович** – врач-патологоанатом ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП». Адрес: 164500, г. Северодвинск, пр. Морской, 49. E-mail: tlsx@yandex.ru.

**Вальков Михаил Юрьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий 51. E-mail: i@mvalkov.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. – Москва, 2020. – 54 с.
2. Ahmed, M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020 / M. Ahmed // World J. Gastrointest. Oncol. – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. 791-807.
3. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases / A. P. Burke, R. M. Thomas, A. M. Elsayed, L. H. Sobin // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P. 1086-1093.
4. Characterization of the Neuroendocrine Tumor Immune Microenvironment / A. da Silva [et al.] // Pancreas. – 2018. – Vol. 47. – P. 1123-1129.
5. Cives, M. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors / M. Cives, J. R. Strosberg // CA Cancer. J. Clin. – 2018. – Vol. 68. – P. 471-487.
6. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours / K. Daskalakis [et al.] // Br. J. Surg. – 2017. – Vol. 104. – P. 69-75.
7. CTGF, intestinal stellate cells and carcinoid fibrogenesis / M. Kidd [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 5208-5216.
8. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors / K. J. Woodside, C.M. Townsend, B. Mark Evers // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – № 8. – P. 742-756.
9. Current status of gastrointestinal carcinoids / I.M. Modlin [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 1717-1751.
10. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 guidance paper for carcinoid syndrome and carcinoid heart disease / S. Grozinsky-Glasberg [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2022. – Vol. 34, № 7. – P. e13146.
11. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma / H. Sorbye [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2023. – Vol. 35, № 3. – P. e13249.
12. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis / S. Taghavi [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2013. – Vol. 56. – P. 952-959.
13. Fox, D.J. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management / D.J. Fox, R.S. Khattar // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1224-1228.
14. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior / G. Rindi [et al.] // World. J. Surg. – 1996. – № 20. – P. 168-172.
15. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: a retrospective, population-based study / B. E. White [et al.] // Lancet. – 2022. – Vol. 23. – P. 100510.
16. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature / M. Fraenkel [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 153-163.
17. Intra-abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine ('carcinoid') tumours of the small bowel / M. R. Druce [et al.] // QJM. – 2010. – Vol. 103. P. 177-185.
18. Kim, J. Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors / J. Y. Kim, S. M. Hong, J. Y. Ro // Ann. Diagn. Pathol. – 2017. – Vol. 29. P. 11-16.
19. Klöppel, G. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification / G. Klöppel, A. Perren, P. U. Heitz // Ann. N Y Acad Sci. – 2004. – Vol. 1014. – P. 13-27.
20. Maggard, M. A. Updated population-based review of carcinoid tumors / M. A. Maggard, J. B. O'Connell, C. Y. Ko // Ann. Surg. – 2004. – Vol. 240. – P. 117-122.
21. Moertel, C. G. Kamofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors / C. G. Moertel // J. Clin. Oncol. – 1987. – № 5. – P. 1502-22.
22. Molecular biology of neuroendocrine tumors: from pathways to biomarkers and targets / J. Capdevila [et al.] // Cancer. Metastasis. Rev. – 2014. – Vol. 33. – P. 345-351.
23. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review / E.E. Ilett [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2015. – № 5. – P. 119-176.
24. Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort / F. Bösch [et al.] // Surgery. – 2018. – Vol. 164. – P. 1093-1099.
25. Pasięka, J. L. Carcinoid tumors. / J. L. Pasięka // Surg. Clin. North. Am. – 2009. Vol. 89. – P. 1123-1137.
26. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the duodenum – a case report and review of literature / N. Sata [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2004. – № 2. – P. 28.
27. Small intestinal neuroendocrine tumours and fibrosis: an entangled conundrum / A. Blažević [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2018. – Vol. 25. – P. 115-130.
28. The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors / R. A. Ramirez [et al.] // Oncologist. – 2016. – Vol. 21. – P. 671-675.
29. The Tumor Microenvironment in Neuroendocrine Tumors: Biology and Therapeutic Implications / M. Cives [et al.] // Neuroendocrinology. – 2019. – Vol. 109. P. 83-99.
30. Therapeutic targeting of tumor-associated macrophages in pancreatic neuroendocrine tumors / S. Krug [et al.] // Int. J. Cancer. – 2018. – Vol. 143. – P. 1806–
31. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States / A. Dasari [et al.] // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3, № 10. – P. 1335-1342.
32. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease / S. Bhattacharyya, C. Toumpanakis, M.E. Caplin, J. Davar // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102. – P. 938-942.

## REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii. Nejroendokrinnye opuholi (Clinical recommendations. Neuroendocrine tumors). Moskva, 2020:54 (in Russ.)
2. Rindi G, Bordi C, Rappell S. [et al.] Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. World J Surg. 1996; (2):168–72. (in Engl) doi: 10.1007/s002689900026
3. Dasari A, Shen C, Halperin D. [et al.] Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017; (3): 1335–1342. (in Engl) doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
4. Sorbye H, Grande E, Pavel M. [et al.] European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. J Neuroendocrinol. 2023; 35(3): e13249. (in Engl) doi: 10.1111/jne.13249.
5. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A. [et al.] Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. Endocr Relat Cancer. 2014; 21(3): R153–R163. (in Engl) doi: 10.1530/ERC-13-0125.
6. White BE, Rous B, Chandrakumaran K. [et al.] Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: a retrospective, population-based study. Lancet Reg Health Eur. 2022; (23):100510. (in Engl) doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100510
7. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J. [et al.] European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 guidance paper for carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. J Neuroendocrinol. 2022; 34(7): e13146. (in Engl) doi: 10.1111/jne.13146.
8. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. World J Gastrointest Oncol. 2020; 12(8): 791–807. (in Engl)
9. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. Ann Surg 2004; 240: 117–122. (in Engl)

10. Modlin IM, Kidd M, Latich I. [et al.] Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717–1751 (in Engl)
11. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 1502–1522. (in Engl)
12. Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD. [et al.] Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56: 952–959 (in Engl) doi: 10.1097/DCR.0b013e318291f512
13. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017; 29:11–16. (in Engl) doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005.
14. Capdevila J, Meeker A, Garcia-Carbonero R. [et al.] Molecular biology of neuroendocrine tumors: from pathways to biomarkers and targets. *Cancer Metastasis Rev.* 2014; 33:345–351. (in Engl) doi: 10.1007/s10555-013-9468-y.
15. Blažević A, Hofland J, Hofland LJ [et al.] Small intestinal neuroendocrine tumours and fibrosis: an entangled conundrum. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25: R115–R130. (in Engl) doi: 10.1530/ERC-17-0380.
16. Kidd M, Modlin I, Shapiro M. [et al.] CTGF, intestinal stellate cells and carcinoid fibrogenesis. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:5208–5216. (in Engl) doi: 10.3748/wjg.v13.i39.5208.
17. Cives M, Pelle' E, Quaresmini D [et al.] The Tumor Microenvironment in Neuroendocrine Tumors: Biology and Therapeutic Implications. *Neuroendocrinology.* 2019; 109:83–99. (in Engl) doi: 10.1159/000497355.
18. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:471–487. (in Engl) doi: 10.3322/caac.21493.
19. da Silva A, Bowden M, Zhang S. [et al.] Characterization of the Neuroendocrine Tumor Immune Microenvironment. *Pancreas.* 2018; 47:1123–1129. (in Engl) doi: 10.1097/MPA.0000000000001150.
20. Krug S, Abbassi R, Griesmann H. [et al.] Therapeutic targeting of tumor-associated macrophages in pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2018; 143:1806–1816. (in Engl) doi: 10.1002/ijc.31562.
21. Sata N, Tsukahara M, Koizumi M. [et al.] Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the duodenum - a case report and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2004; 2:28. (in Engl)
22. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer.* 1997; 79:1086–1093 (in Engl)
23. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1014:13–27. (in Engl) doi: 10.1196/annals.1294.002.
24. Pasiaka JL. Carcinoid tumors. *Surg Clin North Am.* 2009; 89:1123–1137. (in Engl) doi: 10.1016/j.suc.2009.06.008.
25. Druce MR, Bharwani N, Akker SA. [et al.] Intra-abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine ('carcinoid') tumours of the small bowel. *QJM.* 2010; 103:177–185. (in Engl) doi:10.1093/qjmed/hcp191.
26. Daskalakis K, Karakatsanis A, Stålberg P. [et al.] Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br J Surg.* 2017; 104:69–75. (in Engl) doi: 10.1002/bjs.10333.
27. Bösch F, Bruewer K, D'Anastasi M [et al.] Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort. *Surgery.* 2018; 164:1093–1099. (in Engl) doi: 10.1016/j.surg.2018.06.026.
28. Ramirez RA, Beyer DT, Chauhan A. [et al.] The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist.* 2016; 21:671–675. (in Engl) doi: 10.1634/theoncologist.2015-0470.
29. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH [et al.] Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel).* 2015; 5:119–176. 10.3390/diagnostics5020119. (in Engl)
30. Woodside KJ, Townsend CM, Mark Evers B. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8:742–756. (in Engl) doi: 10.1016/j.gassur.2004.04.010.
31. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart.* 2004; 90:1224–1228. (in Engl) doi: 10.1136/hrt.2004.040329.
32. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102:938–942. (in Engl) doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.047.