

# Обзор литературы



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>

## Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, [orcid.org/0000-0003-3734-2779](https://orcid.org/0000-0003-3734-2779)

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отделение амбулаторной химиотерапии, [orcid.org/0000-0003-0996-5995](https://orcid.org/0000-0003-0996-5995)

Мусин Шамиль Исмагилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, [orcid.org/0000-0003-1185-977X](https://orcid.org/0000-0003-1185-977X)

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., кафедра биологической химии, [orcid.org/0000-0002-8665-8895](https://orcid.org/0000-0002-8665-8895)

Насретдинов Айнура Фанутович — отделение амбулаторной химиотерапии, [orcid.org/0000-0001-8340-7962](https://orcid.org/0000-0001-8340-7962)

Султанбаева Надежда Ивановна — онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, [orcid.org/0000-0001-5926-0446](https://orcid.org/0000-0001-5926-0446)

Шайхутдинов Ильнур Рафисович — клиническая стоматологическая поликлиника, [orcid.org/0000-0002-2218-8337](https://orcid.org/0000-0002-2218-8337)

К.В. Меньшиков<sup>1,2\*</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, И.Р. Шайхутдинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: [kmenshikov80@bk.ru](mailto:kmenshikov80@bk.ru)

### Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований с разнообразной морфологией и номенклатурой. Исторически высокодифференцированные НЭО назывались карциноидными опухолями — термин, который привел ко многим ошибкам и путанице в классификациях. Учитывая распределение НЕ клеток по всему телу, были описаны случаи НЭО в центральной нервной системе, дыхательных путях, гортани, желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, коже, молочной железе и мочеполовой системе. Данные об эпидемиологии НЭО различны. По мнению некоторых авторов, НЭО составляют около 0,5 % всех вновь диагностированных злокачественных новообразований. Достаточно актуальным является так называемый карциноидный синдром, сопровождающий НЭО. Наличие карциноидного синдрома, возникающего в результате гиперсекреции аминов и пептидов, часто облегчает диагностику НЭО. Основным методом лечения является хирургический с лечебной целью, если это осуществимо технически. Необходимость адъювантной терапии сомнительна. В случае если операция невозможна из-за распространенности заболевания, так как большинство НЭО диагностируются на продвинутой стадии, лекарственная терапия проводится для уменьшения симптомов и контроля за заболеванием.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, карциноид, карциноидный синдром, аналоги соматостатина, классификация опухолей

**Для цитирования:** Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Шайхутдинов И.Р. Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):174–182. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>

# Neuroendocrine Tumours: a Literature Review

Konstantin V. Menshikov<sup>1,2,\*</sup>, Aleksandr V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Irina A. Menshikova<sup>2</sup>, Ainur F. Nasretdinov<sup>1</sup>, Nadezhda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Ilnur R. Shaykhutdinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

## Abstract

Neuroendocrine tumours (NETs) are a heterogeneous group of malignant neoplasms with diverse morphology and nomenclature. Well-differentiated NETs were historically termed carcinoid tumours, which entailed abundant confusion and misclassification. Cross body-localised NETs have been described from the central nervous system, respiratory and gastrointestinal tracts, larynx, thyroid, skin, breast and urogenital system. The evidence on NET prevalence is diverse, with selected sources estimating a 0.5% rate among total malignancies diagnosed. Carcinoid syndrome is a known important associate of NETs. Its presence resulting from the amine and peptide hypersecretion often facilitates the NET diagnosis, and curative surgery becomes a treatment of choice, if technically feasible. Adjuvant therapy is ambiguous. When surgery is impractical due to a usually advanced NET at diagnosis, drug therapy is adopted to relief symptoms and control the disease.

**Keywords:** neuroendocrine tumour, carcinoid, carcinoid syndrome, somatostatin analogues, tumour classification

**For citation:** Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Shaykhutdinov I.R. Neuroendocrine Tumours: a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):174–182. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>

Konstantin V. Menshikov —  
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,  
Department of Oncology  
with Courses of Oncology and  
Pathological Anatomy for Ad-  
vanced Professional Education,  
Chemotherapy Unit,  
[orcid.org/0000-0003-3734-2779](https://orcid.org/0000-0003-3734-2779)

Aleksandr V. Sultanbaev —  
Cand. Sci. (Med.), Outpatient  
Chemotherapy Unit,  
[orcid.org/0000-0003-0996-5995](https://orcid.org/0000-0003-0996-5995)

Shamil I. Musin —  
Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit  
No. 6,  
[orcid.org/0000-0003-1185-977X](https://orcid.org/0000-0003-1185-977X)

Irina A. Menshikova —  
Cand. Sci. (Med.), Department  
of Biological Chemistry,  
[orcid.org/0000-0002-8665-8895](https://orcid.org/0000-0002-8665-8895)

Ainur F. Nasretdinov —  
Outpatient Chemotherapy Unit,  
[orcid.org/0000-0001-8340-7962](https://orcid.org/0000-0001-8340-7962)

Nadezhda I. Sultanbaeva —  
Anticancer Drug Therapy Unit,  
[orcid.org/0000-0001-5926-0446](https://orcid.org/0000-0001-5926-0446)

Ilnur R. Shaykhutdinov —  
Dental Outpatient Clinic,  
[orcid.org/0000-0002-2218-8337](https://orcid.org/0000-0002-2218-8337)

## Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований с разнообразной морфологией и номенклатурой [1]. Термин «нейроэндокринные» применяется к клеткам, имеющим свойства «нервных» и «эндокринных». «Нейро» — свойство на основе наличия гранул плотного ядра (DCGs 4), которые, в свою очередь, похожи на DCG, присутствующие в серотонинергических нейронах. Однако, в отличие от нейронов, клетки нейроэндокринных опухолей не содержат синапсов. «Эндокринное» свойство относится к синтезу и секреции моноаминов. Нейроэндокринная (NE) система включает эндокринные железы, такие как гипофиз, парашитовидные железы и надпочечники, а также ткань эндокринных островков щитовидной железы и поджелудочной железы. Также в эндокринных клетках пищеварительной системы и дыхательных путей [2, 3]. Исторически высокодифференцированные НЭО назывались карциноидными опухолями, термин, который привел к разного рода ошибкам и путанице в классификациях. Учитывая распределение NE клеток по всему телу, были описаны случаи НЭО в центральной нервной системе, дыхательных путях, гортани, желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, коже, молочной железе и мочеполовой системе. Желудочно-кишечный тракт и легкие являются наиболее частыми локализациями первичных НЭО. В настоящее время, основываясь на клиническом течении, данных морфологии и индекса Ki67, НЭО обычно делятся на категории, аналогичные лимфомам, как индолентные опухоли низкой степени злокачественности и агрессивные карциномы высокой степени злокачественности [4]. Это разделение очень важно для прогноза и выбора лечения [5]. Индолентные опухоли имеют тенденцию к продолжительному клиническому течению с низким риском отдаленных метастазов даже при отсутствии лечения, тогда как агрессивные карциномы, такие как мелко-клеточная карцинома легких, быстро прогрессируют и имеют плохой прогноз [6].

**Цель исследования:** Обобщение данных о нейроэндокринных опухолях, эпидемиологии, особенностях диагностики и лечения. Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, включались публикации, характеризующие современные и исторические аспекты, отражающие состояние и возможности диагностики и лечения НЭО.

## Эпидемиология нейроэндокринных опухолей

Данные об эпидемиологии НЭО различны. По мнению некоторых авторов, НЭО составляют около 0,5 % всех вновь диагностированных злокачественных новообразований [7]. Заболеваемость, которая увеличивается, возможно, из-за повышения качества диагностики, составляет примерно 5,86 на 100 000 в год, с преобладанием женщин, соотношение по полу составляет около 2,5:1 [7, 8]. Распространенность, которая оценивается

в 103 312 случаев в США, соответствует критериям статуса орфанных заболеваний [9, 10]. Наиболее часто первичной локализацией является желудочно-кишечный тракт (62–67 %) и легкие (22–27 %). От 12 до 22 % пациентов на момент обращения имели метастатическое заболевание [7]. Большинство случаев НЭО возникают спорадически. Курение или употребление алкоголя не увеличивает риск развития НЭО. НЭО G1 чаще встречаются у афроамериканцев, чем у белых, в то время как карциноиды бронха поражают преимущественно европеоидов [11, 12].

В Российской Федерации данные о распространенности и заболеваемости НЭО в статистических отчетах не представлены [13]. В отчетах по злокачественным новообразованиям нейроэндокринные опухоли в отдельную локализацию не выносятся, а кодируются по органной принадлежности, например как C16 — злокачественные новообразования желудка или C34 — злокачественные новообразования легкого.

## Морфология нейроэндокринных опухолей

Высокодифференцированные клетки НЭО содержат большое количество нейросекреторных гранул с интенсивной экспрессией нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин А (CgA) и синаптофизин (Syn). Эти гранулы обычно расположены в виде хорошо развитого «органоида» или нейроэндокринной системы в форме с гнездовым, трабекулярным или извилистым ростом [14]. Опухолевые клетки маленькие, с относительно однородными овальными ядрами, незаметны ядрышки и мелкие или крупнозернистые глыбы хроматина, часто описываемые как «соль и перец» [15].

## Терминология и классификация НЭО

Терминология НЭО является несколько запутанной с тех пор, как патолог Зигфрид Оберндорфер впервые применил термин «карциноид». На рубеже XX века карциноид означал «подобный карциному» [16]. Это описание относилось к доброкачественному течению морфологически атипичной опухоли тонкой кишки [17]. Опухоль состояла из аргентаффиновых и аргирофильных клеток, так называемых из-за отношения к солям серебра. Термин «карциноид», в свою очередь, подвергался критике, так как являлся неточным и объединял различные опухоли, различающиеся по этиологии, прогнозу и лечению, что, в свою очередь, приводило к терминологической путанице и диагностической недостоверности [18, 19]. Зигфрид Оберндорфер ошибочно предположил, что описываемая им опухоль является доброкачественной, но впоследствии была отмечена ее склонность к рецидивированию и метастазированию.

В 1963 году Williams and Sandler классифицировали карциноиды согласно эмбриональным отделам пищеварительного тракта, то есть передней кишки (бронхолегочная, желудочная, двенадцатиперстная, желчная и поджелудочные локализации), средней кишки (тощая кишка, подвздошная кишка, аппендикс и проксимальный отдел толстой кишки) и задней кишки (дистальный

отдел ободочной и прямой кишки) [18]. На рисунке 1 представлена данная классификация.

В 1980 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) применила термин «карциноид» для описания всех НЭО, кроме легочных нейроэндокринных опухолей (pNET), выделенных как отдельная локализация [20]. Эта классификация ВОЗ вызвала больше терминологической путаницы, так как патоморфологи термином «карциноид» называли все опухоли эндокринной системы, а клиницисты применяли этот термин к пациентам, имеющим специфический карциноидный синдром, то есть совокупность кожных и системных признаков и симптомов, включая приливы крови, диарею и бронхоспазм, связанные с гиперсекрецией vasoактивных аминов (серотонина и гистамина) [21, 22].

В 1999 году классификация Travis-WHO разделила легочные и тимусные НЭО на четыре подтипа. Принцип классификации основан на агрессивности заболевания: типичные карциноидные опухоли с низкой степенью злокачественности с высокой продолжительностью жизни, атипичные карциноидные опухоли с промежуточной дифференцировкой и более агрессивным клиническим течением, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) и мелкоклеточная карцинома легкого (SCLC) с высокой степенью злокачественности и плохим прогнозом [23].

В 2000 г. ВОЗ подготовила пересмотренный вариант классификации НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. В этой классификации термин «карциноид» не использовался, применялся термин «НЭО». Выделили три гистологические категории независимо от локализации:

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль;
- умеренно дифференцированная нейроэндокринная опухоль;
- низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома с высокой степенью злокачественности [24].

В 2004 году ВОЗ предложила классификацию новообразований легкого и тимуса. Все НЭО делились на три группы по митотическому индексу и наличию некрозов [25].

В 2010 году появилась последняя версия классификации ВОЗ, которая переопределила всю группу опухолей как НЭО. НЭО с локализацией в желудочно-кишечном тракте подразделяются в соответствии с их митотическим числом или индексом Ki67, ассоциированными с клеточной пролиферацией.

В 2015 году по NCCN рекомендуется включение степени дифференцировки опухолей, скорости митоза и Ki67 в патологоанатомическое заключение с указанием конкретной схемы классификации [26]. Таким образом, на настоящем этапе с учетом отсутствия простой, практичной и общепринятой системы номенклатуры и классификации укоренившиеся термины, такие как «карциноид» и «атипичный карциноид», применяются в отношении к НЭО с легочной локализацией. Применение данных терминов потенциально вводит в заблуждение.

## Генетические аспекты НЭО

Большинство НЭО являются спорадическими заболеваниями. Имеются данные о наследственных синдромах, которые предрасполагают к развитию НЭО. Они включают множественную эндокринную неоплазию 1 типа (MEN-1), MEN-2, синдром фон Гиппеля — Линдау (VHL), нейрофиброматоз и туберозный склероз (болезнь Бурневилля) [27, 28]. Мутации в протоонкогене RET связаны с MEN-2A [29]. Геномные исследования при НЭО поджелудочной железы по данным Jiao et al. выявили мутации в пути mTORy 15 % пациентов, что является обоснованием для терапии ингибиторами mTOR [30, 31]. Обильная васкуляризация НЭО свидетельствует о подавлении сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF), что, в свою очередь, определяет терапевтический эффект соответствующей терапии. Ген VHL связан с регуляцией индуцируемого гипоксией фактора (HIF); потеря экспрессии гена VHL приводит к активации HIF и повышению экспрессии мишеней HIF, таких как VEGF, что, в свою очередь, связано с развитием НЭО поджелудочной железы [32]. Мутационный анализ НЭО с легочной локализацией также продемонстрировал множественные генетические aberrации, включая мутации FGF2 в больших клетках НЭО, изменения KIT, PTEN, HNF1A и SMO у атипичных карциноидов. Мутации JAK3, NRAS, RB1 и VHL1 — при мелкоклеточном раке легкого и мутации SMAD4 в типичных карциноидах [33].

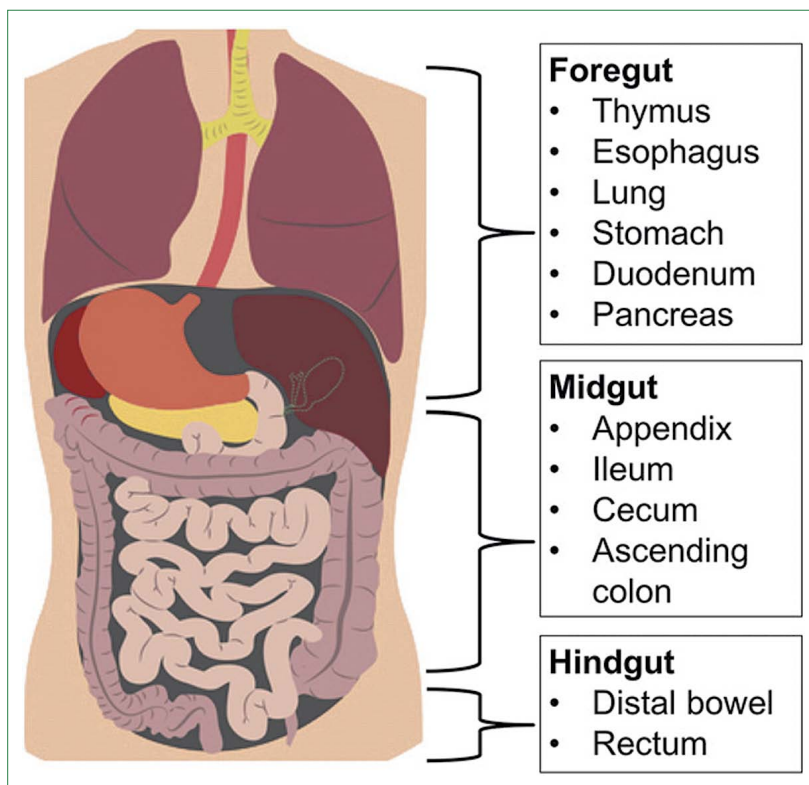


Рисунок 1. НЭО в зависимости от места локализации согласно эмбриональным отделам пищеварительного тракта [18]

Figure 1. NET type by embryonic gut localisation [18]



### Карциноидный синдром

Достаточно актуальным является так называемый карциноидный синдром, сопровождающий НЭО. Наличие карциноидного синдрома, возникающего в результате гиперсекреции аминов и пептидов, часто облегчает диагностику НЭО. Энтерохромаффинные клетки или клетки Kulchitsky, входящие в состав диффузных нейроэндокринных клеток кишечника, синтезируют серотонин. Классический карциноидный синдром с эпизодами диареи, гиперемией, бронхоспазмом, гипотензией коррелирует с гиперсекрецией серотонина, поскольку к эффекту серотонина относят расширение сосудов, сужение бронхов и сокращение гладких мышц [34, 35]. Рецепторы серотонина также экспрессируются на субэндокардиальных клетках клапанов сердца, и повышение уровня серотонина вызывает нарушения в работе клапанов [36]. Левые отделы сердца поражаются редко из-за особенностей метаболизма серотонина при перфузии через легкие [37]. Поскольку серотонин из опухолей тонкой кишки выводится посредством системы воротной вены и инактивируется моноаминоксидазами в печени до того, как он достигает системного кровообращения, карциноидный синдром обычно возникает только при наличии очагов в печени или других отдаленных метастазов [38]. Подтверждение диагноза НЭО основывается на измерении содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в моче, являющейся метаболитом серотонина, и плазменного гликопротеина СgA, который секретируется вместе с серотонином [39]. Гипопротеинемия обычно

сопровождает пациентов с карциноидным синдромом из-за истощения содержания триптофана, являющегося незаменимой аминокислотой [40]. Поскольку выработка никотиновой кислоты зависит от триптофана, то симптомы пеллагры (диарея, дерматит и деменция), указывающие на дефицит никотиновой кислоты, встречаются у пациентов с НЭО [41].

### Особенности диагностики НЭО

Для диагностики НЭО применены несколько методов визуализации, в том числе компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография. Локализация опухоли важна, так как хирургическое вмешательство остается оптимальным методом лечения локального процесса [42]. У большинства пациентов с подозрением на НЭО с легочной локализацией первым этапом диагностики является рентгенография грудной клетки, которая является в 90 % случаев информативной [43]. Фибробронхоскопия необходима прежде всего для проведения биопсии [44]. НЭО-опухоли, которые, как правило, выглядят локализованными, расположены в корне легкого, имеют рентгенологические симптомы обструктивной пневмонии [45]. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта является предпочтительным методом диагностики НЭО двенадцатиперстной кишки, толстой, прямой кишки и желудка [46]. На ранних стадиях опухоли кишечника сложно обнаружить, поскольку они обычно небольших размеров и ограничиваются стенкой кишечника. В случае если рентгеноскопия с бариевым контрастом или компьютерная томография неубедительны, может быть предпочтительна ангиография, потому что НЭО — гиперваскулярные опухоли. Поскольку НЭО с локализацией в поджелудочной железе обычно экспрессируют рецепторы соматостатина, эффективна радионуклидная диагностика. Октреотид, аналог соматостатина, меченный радионуклидом, таким как <sup>123</sup>I или <sup>111</sup>In, связывается с рецептором соматостатина, этот метод является чувствительным для обнаружения первичной опухоли и ее метастазов [47].

### Опухолевые маркеры

Обычно изучаемые опухолевые маркеры при НЭО — это сывороточный СgA и 5-HIAA, конечный продукт метаболизма серотонина, который определяется уровнем в 24-часовом образце мочи [48]. Поскольку сывороточный СgA является более чувствительным и широко применимым маркером, чем 5-HIAA, не зависит от уровня серотонина, он предпочтительнее, чем 5-HIAA, для бронхиальных и толстокишечных НЭО, которые обычно не секретируют серотонин [49]. Помимо значения для установки диагноза НЭО, уровень СgA в плазме коррелирует с размером опухоли, дифференцировкой и секреторной активностью, которые, в свою очередь, могут прогнозировать ответ на лечение и общую выживаемость. Быстрое повышение уровня СgA, по-видимому, указывает на плохой прогноз [50]. Помимо СgA и 5-HIAA, НЭО, как известно,

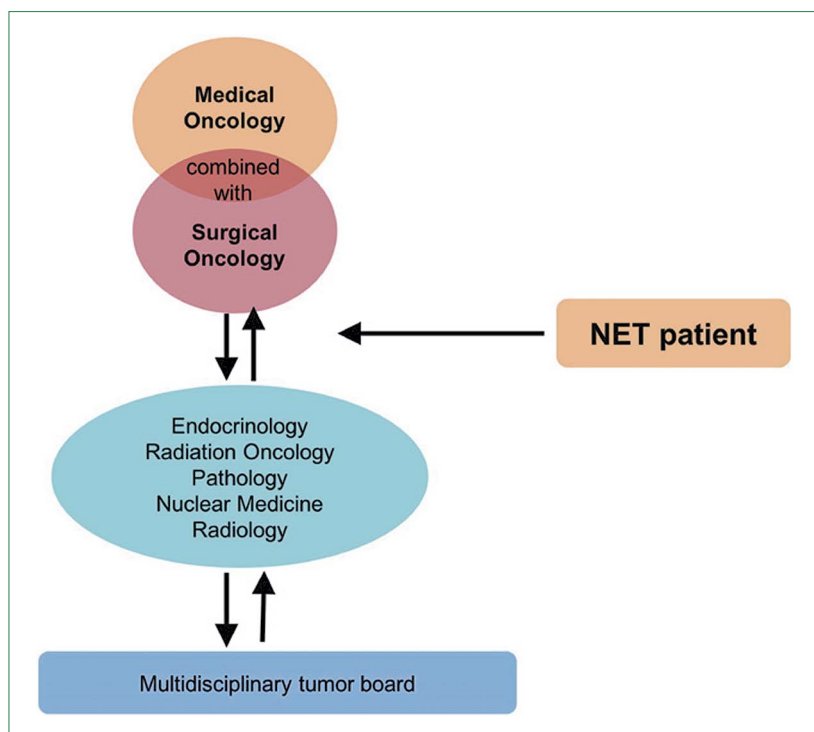


Рисунок 2. Мультидисциплинарный подход к лечению НЭО [52]  
Figure 2. Multidisciplinary approach to NET therapy [52]

продуцируют множество биоактивных аминов и пептидов, таких как 5-гидрокситриптамин, 5-гидрокситриптофан, серотонин, инсулин, гастрин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид, гормон роста, аденокортикотропный гормон, меланоцитстимулирующий гормон, полипептид поджелудочной железы, кальцитонин, панкреастатин и т.д., что приводит к относительно редким, но уникальным клиническим синдромам [51].

### Лечение НЭО

НЭО являются гетерогенным и сложным типом опухоли. Для лечения данной патологии требуется многопрофильная помощь, включая химиотерапевтов, радиологов, хирургов, патоморфологов, эндокринологов, пульмонологов и гастроэнтерологов (рис. 2).

Основным методом лечения является хирургический с лечебной целью, если это осуществимо технически. Необходимость адъювантной терапии сомнительна

[53]. В случае если операция невозможна из-за распространенности заболевания, так как большинство НЭО диагностируются на продвинутой стадии, лекарственная терапия проводится для уменьшения симптомов и контроля за заболеванием [54]. Хирургическое лечение показано для паллиативного удаления опухоли, чтобы уменьшить опухолевую нагрузку или снизить выработку гормонов. При поражении печени НЭО, учитывая, что большинство из них гиперваскулярны, показано проведение абляционной терапии, трансартериальной эмболизации, трансартериальной химиоэмболизации и селективной лучевой терапии с микросферами иттрия-90 [55]. Системные, т.е. нехирургические методы лечения включают аналоги соматостатина, радионуклидную терапию пептидных рецепторов (PRRT), низкие дозы интерферона, эверолимус, сунитиниб, бевацизумаб, и цитотоксические режимы [56, 57].

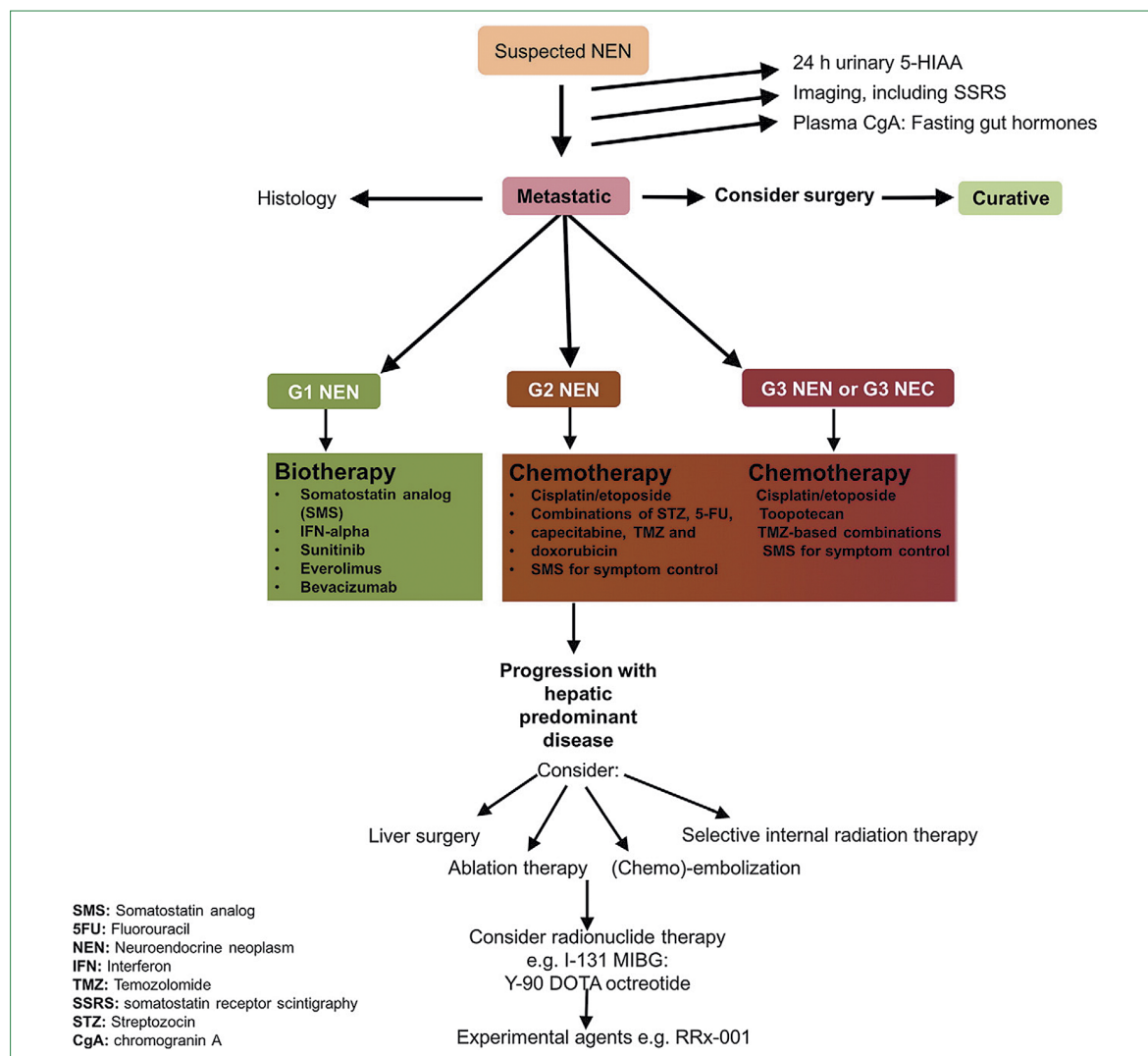


Рисунок 3. Алгоритм обследований и лечения НЭО [52]

Figure 3. NET check-up and treatment algorithm [52]

На рисунке 3 представлен алгоритм обследований и лечения НЭО в зависимости от локализации, степени дифференцировки и распространенности опухоли.

### Заключение

НЭО — это гетерогенная популяция подтипов и морфологических вариантов злокачественных новообразований от NEN и pNET до мелкоклеточного рака легкого и крупноклеточных NEC. Эти опухоли исторически объединялись в однородную группу и характеризовались одним общим термином на основе одного общего фактора — экспрессии нейроэндокринных маркеров, таких как СgA и Syn. Однако в качестве общего название «нейроэндокринная система» может принести больше вреда, чем пользы, поскольку подразумевает биологически «безвредное» поведение для опухоли. Различная степень дифференцировки характеризует различие в клиническом течении этой группы опухолевых заболеваний. Исследование Tang et al. в 2016 году показало, что НЭО бронхолегочной системы следует рассматривать как варианты SCLC и лечить их платиносодержащими комбинациями, а не аналогами соматостатина.

Новые возможности лечения пациентов с НЭО, прогноз при которых остается неблагоприятным, открываются в последние годы. Ингибиторы контрольных точек, такие как ниволумаб или пембролизумаб, представляют собой новые соединения, которые изучаются для терапии НЭО особенно при G3. При карциноме Меркеля, которая также представляет собой НЭО, пембролизумаб в качестве терапии первой линии привел к объективному ответу у 56 %. Другой подход — оценка новых таргетных препаратов. Например, повышенное содержание дельта-подобного белка 3 (DLL3) было обнаружено при легочных НЭО. Антитело против DLL3 будет исследоваться при НЭО в том числе желудочно-кишечных локализаций.

Таким образом, проблемы диагностики, классификации и методов терапии НЭО различных локализаций далеки от решения. Проводимые исследования новых молекул, совершенствование диагностики и хирургической техники позволяют рассчитывать на успехи в лечении данной патологии.

### Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

### Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

### Список литературы

- Zandee W.T., de Herder W.W. The evolution of neuroendocrine tumor treatment reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):357–65. DOI: 10.1159/000486096
- Scalettar B.A., Jacobs C., Fulwiler A., Prah L., Simon A., Hilken L., et al. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol*. 2012;72(9):1181–95. DOI: 10.1002/dneu.20984
- Oronsky V., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing But NET: A Review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *Classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2010.
- Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;29:11–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005
- Rossi G., Bertero L., Marchiò C., Papotti M. Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung. *Histopathology*. 2018;72(1):142–52. DOI: 10.1111/his.13394
- Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3–7. DOI: 10.1159/000080731
- Cives M., Strosberg J.R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471–87. DOI: 10.3322/caac.21493
- Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Abstracts Presented at the 7th Annual Meeting of the North American NeuroEndocrine Tumor Society, October 10–11, 2014, Nashville. *Tennessee Pancreas J*. 2015;44(2):347–62.
- Avcu S., Ozen O., Bulut M.D., Bora A. Hepatic metastases of primary jejunal carcinoid tumor: A case report with radiological findings. *N Am J Med Sci*. 2009;1(6):305–8. PMID: 22666712
- Fink G., Krelbaum T., Yellin A., Bendayan D., Sauter M., Glazer M., et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647–51. DOI: 10.1378/chest.119.6.1647
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. Герцена, 2020.
- Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol*. 2013;40(1):23–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.001
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2010.
- Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*. 2004;35(12):1440–51. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.09.018
- Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S53–7. DOI: 10.1038/modpathol.2010.166
- Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1(7275):238–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6
- Soga J. The term “carcinoid” is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):15. DOI: 10.1186/1756-9966-28-15
- Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg*. 1996;20(2):126–31. DOI: 10.1007/s002689900020
- Chang S., Choi D., Lee S.J., Lee W.J., Park M.H., Kim S.W., et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathological basis, and imaging features. *Radiographics*. 2007;27(6):1667–79. DOI: 10.1148/rg.276075001
- Howe J.R. Carcinoid Tumors: Past, Present, and Future. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(2):182–7. DOI: 10.1007/s13193-020-01079-6
- Pusceddu S., Catena L., Valente M., Buzzoni R., Formisano B., Del Vecchio M., et al. Long-term follow up of patients affected by pulmonary carcinoid at the Istituto Nazionale Tumori di Milan: a retrospective analysis. *J Thorac Dis*. 2010;2(1):16–20. PMID: 22263011
- Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 (Suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013
- Travis W.D. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis W.D., Brambilla E., Müller-Hermelink H.K., Harris C.C., (eds.) *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
- Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. 3rd, Bergsland E., Berlin J.D., Blazzkowsky L.S., et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(1):78–108. DOI: 10.6004/jncn.2015.0011
- Gut P., Komarowska H., Czarnywojtek A., Waligórska-Stachura J., Bączyk M., Ziennicka K., et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(3):176–83. DOI: 10.5114/wo.2015.52710
- Di Domenico A., Wiedmer T., Marinoni I., Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(9):R315–34. DOI: 10.1530/ERC-17-0012
- Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C., et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658–71. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8070
- Jiao Y., Shi C., Edil B.H., de Wilde R.F., Klimstra D.S., Maitra A., et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331(6021):1199–203. DOI: 10.1126/science.1200609

- 31 Bousquet C., Lasfargues C., Chalabi M., Billah S.M., Susini C., Vez-zosi D., et al. Clinical review: current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):727–37. DOI: 10.1210/jc.2011-2088
- 32 Speisky D., Duces A., Bièche I., Rebours V., Hammel P., Sauvanet A., et al. Molecular profiling of pancreatic neuroendocrine tumors in sporadic and Von Hippel-Lindau patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2838–49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2759
- 33 Vollbrecht C., Werner R., Walter R.F., Christoph D.C., Heukamp L.C., Peifer M., et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer.* 2015;113(12):1704–11. DOI: 10.1038/bjc.2015.397
- 34 Lips C.J., Lentjes E.G., Höppener J.W. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 6):612–27. DOI: 10.1258/000456303770367207
- 35 Wolin E.M., Benson Iii A.B. Systemic treatment options for carcinoid syndrome: a systematic review. *Oncology.* 2019;96(6):273–89. DOI: 10.1159/000499049
- 36 Gustafsson B.I., Tommeras K., Nordrum I., Loennechen J.P., Brunsvik A., Solligård E., et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation.* 2005;111(12):1517–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159356.42064.48
- 37 de Vries H., Verschuuren R.C., Willemsse P.H., Kema I.P., de Vries E.G. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(1):11–25. DOI: 10.1053/ctrv.2001.0239
- 38 Fanciulli G., Ruggeri R.M., Grossrubatscher E., Calzo F.L., Wood T.D., Faggiano A., et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):599–612. DOI: 10.1007/s11154-020-09547-8
- 39 Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012;61(1):6–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831
- 40 Graham G.W., Unger B.P., Coursin D.B. Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38(4):31–67. DOI: 10.1097/00004311-200010000-00004
- 41 Reichman O., Sobel J.D. Vulvovaginal pellagra and lichen sclerosis complicating carcinoid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 2):543–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318191bb51
- 42 Kerström G., Hellman P., Hesson M.O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):717–28. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.005
- 43 Coruh A.G., Kul M., Kuru Oz D., Yenigun B., Cansız Ersoz C., Ozalp Ateş F., et al. Is it possible to discriminate pulmonary carcinoids from hamartomas based on CT features? *Clin Imaging.* 2020;62:49–56. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.001
- 44 Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(1):41–57; discussion 57–8. DOI: 10.1148/rg.261055057
- 45 Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso P., Garcia-Yuste M., Lim E., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604–20. DOI: 10.1093/annonc/mdv041
- 46 Salyers W.J., Vega K.J., Munoz J.C., Trotman B.W., Tanev S.S. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(8):301–10. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i8.301
- 47 Kulke M.H. Somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(3):241–2. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0029
- 48 Kulkarni R.S., Anand A.S., Parikh S.K., Panchal H.P., Patel A.A., Mehta D.P., et al. Clinical and epidemiological profile of neuroendocrine tumors: An experience from a regional cancer center from Western India. *South Asian J Cancer.* 2019;8(3):198–202. DOI: 10.4103/sajc.sajc\_364\_18
- 49 Kulke M.H. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(3):433–55; vii–viii. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.04.004
- 50 Chou W.C., Chen J.S., Hung Y.S., Hsu J.T., Chen T.C., Sun C.F., et al. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5661–9. PMID: 25275071
- 51 Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S17–25. DOI: 10.1530/ERC-10-0280
- 52 Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- 53 Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E., Fisher G., Jaffe D., Haller D.G., et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):934–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2056
- 54 Oberg K.E. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(4):282–93. DOI: 10.1016/j.clon.2011.08.006
- 55 Frilling A., Clift A.K. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172–86. DOI: 10.1002/cncr.28760
- 56 Faggiano A., Lo Calzo F., Pizzi G., Modica R., Colao A. The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(10):1149–61. DOI: 10.1080/14740338.2017.1354984

## References

- Zandee W.T., de Herder W.W. The evolution of neuroendocrine tumor treatment reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology.* 2018;106(4):357–65. DOI: 10.1159/000486096
- Scalettar B.A., Jacobs C., Fulwiler A., Prahl L., Simon A., Hilken L., et al. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol.* 2012;72(9):1181–95. DOI: 10.1002/dneu.20984
- Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing But NET: A Review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. Classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2010.
- Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017;29:11–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005
- Rossi G., Bertero L., Marchiò C., Papotti M. Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung. *Histopathology.* 2018;72(1):142–52. DOI: 10.1111/his.13394
- Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:3–7. DOI: 10.1159/000080731
- Cives M., Strosberg J.R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):471–87. DOI: 10.3322/caac.21493
- Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Abstracts Presented at the 7th Annual Meeting of the North American NeuroEndocrine Tumor Society, October 10–11, 2014, Nashville. *Tennessee Pancreas J.* 2015;44(2):347–62.
- Avcu S., Ozen O., Bulut M.D., Bora A. Hepatic metastases of primary jejunal carcinoid tumor: A case report with radiological findings. *N Am J Med Sci.* 2009;1(6):305–8. PMID: 22666712
- Fink G., Krelbaum T., Yellin A., Bendayan D., Saute M., Glazer M., et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001;119(6):1647–51. DOI: 10.1378/chest.119.6.1647
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds) State of cancer care for population in Russia in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.).
- Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol.* 2013;40(1):23–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.001
- Bosman F.T., Carneim F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
- Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. Siegfried Oberdorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1440–51. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.09.018
- Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S53–7. DOI: 10.1038/modpathol.2010.166
- Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;1(7275):238–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6
- Soga J. The term “carcinoid” is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1):15. DOI: 10.1186/1756-9966-28-15



- 20 Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg.* 1996;20(2):126–31. DOI: 10.1007/s002689900020
- 21 Chang S., Choi D., Lee S.J., Lee W.J., Park M.H., Kim S.W., et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics.* 2007;27(6):1667–79. DOI: 10.1148/rg.276075001
- 22 Howe J.R. Carcinoid Tumors: Past, Present, and Future. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(2):182–7. DOI: 10.1007/s13193-020-01079-6
- 23 Pusceddu S., Catena L., Valente M., Buzzoni R., Formisano B., Del Vecchio M., et al. Long-term follow up of patients affected by pulmonary carcinoid at the Istituto Nazionale Tumori of Milan: a retrospective analysis. *J Thorac Dis.* 2010;2(1):16–20. PMID: 22263011
- 24 Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013
- 25 Travis W.D. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C., (eds.) *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* Lyon: IARC Press; 2004.
- 26 Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. 3rd, Bergsland E., Berlin J.D., Blazzkowsky L.S., et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(1):78–108. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0011
- 27 Gut P., Komarowska H., Czarnywojtek A., Waligórska-Stachura J., Bączyk M., Ziennicka K., et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(3):176–83. DOI: 10.5114/wo.2015.52710
- 28 Di Domenico A., Wiedmer T., Marinoni I., Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(9):R315–34. DOI: 10.1530/ERC-17-0012
- 29 Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordin C., et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658–71. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8070
- 30 Jiao Y., Shi C., Edil B.H., de Wilde R.F., Klimstra D.S., Maitra A., et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science.* 2011;331(6021):1199–203. DOI: 10.1126/science.1200609
- 31 Bousquet C., Lasfargues C., Chalabi M., Billah S.M., Susini C., Vez-zosi D., et al. Clinical review: current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):727–37. DOI: 10.1210/jc.2011-2088
- 32 Speisky D., Duces A., Bièche I., Rebours V., Hammel P., Sauvanet A., et al. Molecular profiling of pancreatic neuroendocrine tumors in sporadic and Von Hippel-Lindau patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2838–49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2759
- 33 Vollbrecht C., Werner R., Walter R.F., Christoph D.C., Heukamp L.C., Peifer M., et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer.* 2015;113(12):1704–11. DOI: 10.1038/bjc.2015.397
- 34 Lips C.J., Lentjes E.G., Höppener J.W. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 6):612–27. DOI: 10.1258/000456303770367207
- 35 Wolin E.M., Benson Iii A.B. Systemic treatment options for carcinoid syndrome: a systematic review. *Oncology.* 2019;96(6):273–89. DOI: 10.1159/000499049
- 36 Gustafsson B.L., Tommeras K., Nordrum I., Loennechen J.P., Brunsvik A., Solligård E., et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation.* 2005;111(12):1517–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159356.42064.48
- 37 de Vries H., Verschuere R.C., Willems P.H., Kema I.P., de Vries E.G. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(1):11–25. DOI: 10.1053/ctrv.2001.0239
- 38 Fanciulli G., Ruggeri R.M., Grossrubatscher E., Calzo F.L., Wood T.D., Faggiano A., et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):599–612. DOI: 10.1007/s11154-020-09547-8
- 39 Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012;61(1):6–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831
- 40 Graham G.W., Unger B.P., Coursin D.B. Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38(4):31–67. DOI: 10.1097/00004311-200010000-00004
- 41 Reichman O., Sobel J.D. Vulvovaginal pellagra and lichen sclerosis complicating carcinoid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 2):543–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318191bb51
- 42 Kerström G., Hellman P., Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):717–28. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.005
- 43 Coruh A.G., Kul M., Kuru Oz D., Yenigun B., Cansız Ersoz C., Ozalp Ateş F., et al. Is it possible to discriminate pulmonary carcinoids from hamartomas based on CT features? *Clin Imaging.* 2020;62:49–56. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.001
- 44 Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(1):41–57; discussion 57–8. DOI: 10.1148/rg.261055057
- 45 Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso P., Garcia-Yuste M., Lim E., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604–20. DOI: 10.1093/annonc/mdv041
- 46 Salyers W.J., Vega K.J., Munoz J.C., Trotman B.W., Tanev S.S. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(8):301–10. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i8.301
- 47 Kulke M.H. Somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(3):241–2. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0029
- 48 Kulkarni R.S., Anand A.S., Parikh S.K., Panchal H.P., Patel A.A., Mehta D.P., et al. Clinical and epidemiological profile of neuroendocrine tumors: An experience from a regional cancer center from Western India. *South Asian J Cancer.* 2019;8(3):198–202. DOI: 10.4103/sajc.sajc\_364\_18
- 49 Kulke M.H. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(3):433–55; vii–viii. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.04.004
- 50 Chou W.C., Chen J.S., Hung Y.S., Hsu J.T., Chen T.C., Sun C.F., et al. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5661–9. PMID: 25275071
- 51 Oberk K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S17–25. DOI: 10.1530/ERC-10-0280
- 52 Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- 53 Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E., Fisher G., Jaffe D., Haller D.G., et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):934–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2056
- 54 Oberk K.E. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(4):282–93. DOI: 10.1016/j.clon.2011.08.006
- 55 Frilling A., Clift A.K. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172–86. DOI: 10.1002/cncr.28760
- 56 Faggiano A., Lo Calzo F., Pizzi G., Modica R., Colao A. The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(10):1149–61. DOI: 10.1080/14740338.2017.1354984