



ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

клинично ръководство, основано на доказателства

Варна, 2012



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД

Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Аркади ИВАНОВ

IV МБАЛ – София

Доц. д-р Асен ДУДОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Проф. д-р Борислав ВЛАДИМИРОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Д-р Весела СТОЙНОВА

УНСБАЛ Св. Екатерина – София

Доц. д-р Галина КУРТЕВА

СБАЛО – София

Проф. д-р Данаил ПЕТРОВ

СБАЛББ Св. София – София

Доц. д-р Димитър КАЛЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

УМБАЛ Александровска – София

Доц. д-р Мария ЦАНЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Никола КОЛЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Павел БОЧЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Савелина ПОПОВСКА

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

Доц. д-р Светлана ХРИСТОВА

УМБАЛ Александровска – София

Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Д-р Яна БОЧЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	3
1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА	6
1.1. Симптоми и признаци при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	6
1.2. Фамилни синдроми, свързани с невроендокринни тумори	11
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	14
2.1. Лабораторни тестове при невроендокринни тумори.....	14
2.2. Образни изследвания	19
2.2.1. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография	19
2.2.2. Функционални образни изследвания	22
2.3. Ендоскопски изследвания	26
2.3.1. Ендоскопски изследвания при белодробни и тимусни невроендокринни тумори.....	26
2.3.2. Ендоскопски изследвания при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.....	33
2.4. Патологична диагноза	36
2.4.1. Патологична диагноза и класификация на белодробни и тимусни невроендокринни тумори	36
2.4.2. Патологична диагноза и класификация на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	44
3. СТАДИРАНЕ	50
3.1. TNM-стадиране	50
3.1.1. TNM-стадиране при торакални невроендокринни тумори.....	50
3.1.2. TNM-стадиране при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	54
3.2. Оценка на общо състояние (пърформанс статус)	61

4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	63
4.1. Хирургични избори при локализирана болест на торакални невроендокринни тумори	63
4.2. Хирургични избори при локализирана болест на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	66
4.3. Хирургично поведение при чернодробни метастази от невроендокринни тумори	70
5. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ	73
5.1. Лечение на хормонален синдром при невроендокринни тумори	73
5.2. Системна терапия при бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори	77
5.3. Системна терапия при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	80
6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	84
Лъчелечение при бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори лъчелечение	84
7. РАДИОПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА ТЕРАПИЯ	90
Радиопептид-рецепторна терапия	90
8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ	93
Последващо наблюдение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	93

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти по невроендокринни тумори (НЕТи) от няколко медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по гастроентерология, Българско хирургическо дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българско онкологично дружество, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина и Българско дружество по патология. От друга страна, ръководството представя принципите и практиките на двата новосъздадени национални НЕТ-центрове: УМБАЛ Царица Йоанна ИСУЛ – София и УМБАЛ Света Марина – Варна. Документът е изработен в стил на *ръководство за клинична практика, основано на доказателства* (evidence-based clinical practice guidelines).

Нуждата от национално ръководство за поведение при торакални и гастроентеропанкреасни НЕТи е обусловена от изключителната им специфика и нарастващата им клинична актуалност за световната и българската онкология. Заболеваемостта от торакални НЕТи в Европейски съюз е 1.35/100 000 и съставя около 25% от всички случаи на НЕТи.¹ При гастроентеропанкреасни НЕТи заболеваемостта в Европейски съюз отчита достоверно нарастване – от 3.0/100 000 към 5.2/100 000.² За Република България липсват прецизни епидемиологични данни.³

Цел на ръководството е да представи съвременните алгоритми за клинично поведение при торакални и гастроентеропанкреасни НЕТи в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности, които се занимават с различни направления на поведение при НЕТи: пулмолози, гастроентеролози, патолози, торакални и коремни хирурзи, радиолози, нуклеарни медици, лъчетерапевти, медицински онколози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Документът има препоръчителен характер.

МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при торакални и гастроентеропанкреасни НЕТи е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)⁴ и към тях са добавени акценти за добра практика.

Нива на доказателственост

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

Степени на препоръчителност

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 или екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 или екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 или непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.

Акценти за добра практика



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (5): 363-370
2. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220-222
3. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223-227
4. Janson ET, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49 (6): 740-756
5. Triantafillidis JK. The role of endoscopy and endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2004; 17 (2); 168-172
6. Mougey A, Adler D. Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update. *Hospital Physician* 2007; 51: 12-20

1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Борислав Владимиров

Невроендокринните тумори (НЕТи) са хетерогенна група с локализация в различни органи, поради което имат разнообразна клинична изява. Освен от локализацията, клиничните симптоми зависят и от секретираниите биологични вещества (Табл. 1 и 2). При нефункциониращи (несекретиращи) или недиференцирани НЕТи тези специфични симптоми липсват.¹⁻⁶ Най-често НЕТи се развиват в продължение на години безсимптомно или с неспецифични оплаквания и се изявяват с белезите на напреднала болест – метастази и/или усложнения (напр. обструкция, локална инвазия, задух, кръвохрак, коремна болка, гадене, повръщане, кръвоизлив, жълтеница и други).¹ Нискодиференцираният невроендокринен карцином (НЕК) протича с органоспецифични симптоми като при карцином, т.е. винаги без ендокринни симптоми. При метастази в лимфни възли от НЕТи с неуточнена първична локализация, открити случайно чрез образно изследване, най-чест симптом е дискомфорт.

Карциноиден синдром. Проявява се като късен симптом (виж Табл. 1). Характерни белези за ендокринна (секреторна) диария са: голям обем изпражнения с воднист характер, персистиращи при гладуване, симптоми на хипокалиемия, хиперхлорхидрия, ацидоза. Неендокринната (несекреторна) диария се характеризира с малък обем (< 1 l/ден) на

изпражнения и подобряване при гладуване. В част от случаите се наблюдават и крампи. Синдромът се среща при под 10% от карциноидите, като при НЕТи на тънко черво, апендикс и функциониращи тумори на панкреас е в около 30%. Честотата му е в зависимост от локализацията. При НЕТи на торакс и горен гастроинтестинален тракт (*foregut* – 10-15%), включващи тимус, бял дроб, хранопровод, стомах, дуоденум, панкреас и черен дроб, могат да протекат с атипичен карциноиден синдром. При среден гастроинтестинален тракт (*midgut* – 30-75%), включващ илеум, цекум, апендикс, и възходящо дебело черво, е характерен класически карциноиден синдром. При долен гастроинтестинален тракт (*hindgut* – 15-30%), включващ ляво дебело черво и ректум, липсват прояви на карциноиден синдром.

Клинична проява според локализация. *Торакални НЕТи (бял дроб и тимус).* Протичат без симптоми в 92%, дискомфорт в гръден кош, кръвохрак, кашлица, рецидивирани белодробни инфекции, фебрилитет, хрипове (едностранно, по-често вдъсно). Над 70% от всички НЕТи на бял дроб са локализирани в големи бронхи, а една трета са периферни; 61% са вдъсно, предимно в среден лоб.² Поради това, че НЕТи на тимус са редки тумори, до една трета се откриват случайно при рутинна торакална рентгенограма. Карциноиден синдром при торакални НЕТи е много рядък (до 2%). Може да се прояви при безсимптомни болни след фибробронхоскопия с биопсия или хирургична манипулация. Около 2% могат да се изявят клинично със синдром на *Cushing* поради ектопична секреция на адренокортикотропен хормон (АКТХ).

НЕТи на хранопровод. Те са изключително редки. Най-често се проявяват със симптоми като при карцином на хранопровод – дисфагия и ретростернална болка.⁴

Стомашни НЕТи. Най-често протичат безсимптомно и се откриват случайно по време на конвенционална гастроскопия или се проявяват с неспецифични оплаквания като дискомфорт, болка в епигастриум. Карциноидният синдром е по-рядък.^{1,3,4} Срещат се

в три разновидности: (1) тип I (свързани с хипергастринемия и автоимунен хроничен атрофичен гастрит с хипо- или ахлорхидрия) – протичат безсимптомно или с неспецифични оплаквания, рядко с карциноиден синдром и без белези за метастази (в 95% са доброкачествени); (2) тип II (гастрин-продуциращи НЕТи) – със синдром на *Zollinger-Ellison* (виж Табл. 2); (3) тип III (спорадични НЕТи или НЕК) – диспепсия, анемия, кръвоизлив, евентуално стомашна обструкция (стеноза на пилор), карциноиден синдром (в 28%), метастази (> 80% по време на диагноза).

Дуоденални НЕТи. Те са редки (< 3%), безсимптомни (спорадични, нефункциониращи), рядко със синдром на *Zollinger-Ellison* при гастриноми, проява на жълтеница (обструкция на дистална част на холедох), анемия и диспепсия (в 20-35%), с белези за метастази (при по-големи размери – 40% метастази в лимфни възли и черен дроб).

НЕТи на тънко черво. Типично е безсимптомно протичане с години. Откриват се случайно при хирургия за тънкочревна обструкция или злокачествен тумор, най-често карцином на дебело черво. Регистрират се неспецифични симптоми (дискомфорт), диария (от частична непроходимост от тумор, исхемия), илеус, малнутриция, анемия (от кръвоизлив от гастроинтестинален тракт, инвагинация), типичен разгърнат карциноиден синдром (при чернодробни метастази и голяма ретроперитонеална маса, дренираща се във *v. cava*), белези на серотонин-предизвикана мезентериална фиброза (палпираща се „маса“ в корем, картина на исхемичен ентерит, инфаркти, волвулус, фиксирани на тънкочревни бримки с обструкция), метастази, съчетание с други симптоми на карциноми на гастроинтестинален или урогенитален тракт.

НЕТи на апендикс. Предимно са безсимптомни (малки), откриват се случайно по време на апендектомия (например по повод на остър апендицит).

НЕТи на дебело черво. Демонстрират симптоми на тънкочревни НЕТи (цекум), симптоми като при дебелочревен карцином, неспецифична болка, загуба на тегло, анорексия, симптоми на метастази.

НЕТи на ректум. Те са малки, нефункциониращи, не водят до поява на органоспецифични или хормонално свързани симптоми. Откриват се случайно по време на рутинна долна ендоскопия, по-рядко са с белези на метастази по-време на диагностициране (вероятно по-ранна диагноза); големите се демонстрират с ректално кървене, а НЕК – със симптоми на ректален аденокарцином.

Панкреасни НЕТи. Често се представят с метастатична болест, с изключение на инсулин-продуциращи тумори, които са доброкачествени в 85%. Протичат безсимптомно в 40-65%, със симптоми от притискане, локална инвазия, метастази – коремна болка, безапетитие, загуба на тегло, жълтеница, подобно на признаци на панкреасен аденокарцином.^{1,4,6} Функциониращите тумори (35-55%) се изявяват със специфични симптоми, зависими от вида на секретирания хормон, най-често инсулин и гастрин (виж Табл. 2). Карциноидният синдром е много рядък (с лоша прогноза при относително голяма панкреасна туморна маса и метастази при поставяне на диагнозата). Малките функциониращи тумори остават безсимптомни.

НЕТи на ампула на Vater (сфинктер на Oddi). Често са смесени – със зони на аденом, карцином и НЕТ. Представят се с холестаза, жълтеница и анемия.

НЕТи на черен дроб. Те са изключително редки първични тумори, предимно при жени. Демонстрират се с коремна болка, палпиращ се уголемен черен дроб или епигастрална маса.

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ Пациенти с панкреасни невроендокринни тумори клинично често се представят с метастатична болест, с изключение на инсулин-продуциращите тумори, които в 85% са доброкачествени.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ Установяването на един признак или комбинация от симптоми не може да предскаже наличие на торакален или гастроентеропанкреасен невроендокринен тумор. ■ Препоръчително е пациенти, при които се наблюдават признаци, суспектни за карциноиден синдром (виж Табл. 1), да бъдат насочени към специалист – пулмолог или гастроентеролог.

Таблица 1. Характеристика на типичен карциноиден синдром.

Орган	Симптом	Честота (%)
Кожа	Флъш	94
	Телеангиектазии	51
Гастроинтестинален тракт	Диария	78
Сърце: валвулопатия (фиброза на ендокарда на дясно сърце с клапни промени на <i>vv. tricuspidalis/pulmonalis</i>)	Десностранна сърдечна недостатъчност	53
Респираторен тракт	Бронхоспазъм	19
Бъбреци	Периферен оток	19
Стави	Артрит	7

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд

Таблица 2. Характеристика на панкреасни и други невроендокринни тумори според вид на секретирани хормони.

Вид/секретиран хормон	Клинична изява	Симптоми на метастатична болест (%)
Инсулином/инсулин	Прояви на хипогликемия: изпотяване, дразнимост, обърканост, ступор, кома	10
Гастрином/гастрин	Синдром на <i>Zollinger-Ellison</i> (симптоми и повишена стомашна киселинност): анамнеза за пептична язва на горен гастроинтестинален тракт – множествени язви с необичайни локализации (постбулбарно), резистентни на антисекреторна терапия, чести рецидиви след спиране на терапия или резекция на стомах; продължителна диария или стеаторея с неясен произход; фамилна анамнеза за тумори на хипофиза, панкреас или паратиреоидни жлези, нефролитиаза.	60
Глюкагоном/глюкагон	Диабет, анемия, некротизиращ мигриращ еритем (дерматит), загуба на тегло, венозна тромбоза, депресия.	60
Соматостатином/ соматостатин	Диабет, холелитиаза (дискомфорт, болка в дясно подребрие, жлъчна криза), диария, стеаторея, хипохлорхидрия.	84
Випом/VIP (72% > 5 cm)	Водниста диария, белези на хипокалиемия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, ацидоза.	70



Пациенти с клинични симптоми, предполагащи невроендокринен тумор, трябва да се насочват за диагностично уточняване към пулмологични или гастроентерологични центрове, притежаващи опит или които са специализирани за тази болест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (5): 363-370
2. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220-222
3. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223-227
4. Janson ET, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49 (6): 740-756
5. Triantafyllidis JK. The role of endoscopy and endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2004; 17 (2); 168-172
6. Mougey A, Adler D. Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update. *Hospital Physician* 2007; 51: 12-20

1.2. ФАМИЛНИ СИНДРОМИ, СВЪРЗАНИ С НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Борислав Владимиров

Торакалните и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (НЕТи) могат да бъдат свързани с генетични дефекти. Често се съчетават с други неоплазми, като белодробен карцином, карцином на гърда, простата, ларинкс, щитовидна жлеза, тимус, надбъбречни жлези.¹⁻⁵ Въпреки че повечето НЕТи се развиват спорадично, няколко генетични синдрома увеличават значимо риска за появата им; най-често са свързани с НЕТи на панкреас и дуоденум. Към тях спадат множествена ендокринна неоплазия тип 1 и 2 (МЕН 1 и 2), неврофиброматоза тип 1, болест на *von Hippel-Lindau* (VHL) и туберозна склероза. Най-чести в клиничната практика са МЕН 1 и VHL. Те са свързани с дефект на клетъчни регулаторни протеини и сигнални пътища (Табл.1). Генетичните промени могат да възникнат и спорадично.⁴ Мутацията на *MEN1*-гена или загуба на locus 11q13, където е локализиран, се откриват в 15% до 78% при спорадични НЕТи.⁵

МЕН 1 се характеризира с поява на ентопанкреасни тумори, хиперплазия на парашитовидни жлези и хипофизни аденоми. Най-чест е хиперпаратиреоидизмът (90%), но около половината от пациентите имат различни типове НЕТи – гастрином (30-50%), нефункциониращи тумори (20%), инсулином (18%), гастрином/инсулином (5%), глюкагоном (2%), VIP-продуциращи тумори (1-9%) и соматостатином (1%).⁴

МЕН 2 се подразделя на МЕН 2А, МЕН 2В. МЕН 2А, МЕН 2В и фамилият не-МЕН медуларен тиреоиден карцином са свързани с генетична мутация и поява на медуларен

тиреоиден карцином в 100%. Специално МЕН 2А е свързан също и с феохромоцитом (30-50%) и първичен хиперпаратиреоидизъм (10-20%), а МЕН 2В – с феохромоцитом (44%), неврином, мукозни невроми и марфаноиден хабитус (94-100%). Фамилният не-МЕН медуларен тиреоиден карцином се изявява самостоятелно с медуларен тиреоиден карцином и е генетично сходен с МЕН 2А, което предполага наличие на *MEN2A* с намалена пенетрация. Във връзка с високата честота на медуларен тиреоиден карцином, при тези синдроми е показана профилактична тиреоидектомия.

Неврофиброматоза 1 се характеризира с плексиформни невроми, които могат да малигнизират; синдромът е свързан също и с нефункциониращи НЕТи и соматостатином.

Болестта на VHL се характеризира с хемангиобластоми на централна нервна система, ретинални ангиоми и бъбречноклетъчен карцином. Около 65% от пациентите развиват НЕТи, най-често феохромоцитом или НЕТи на панкреас.

Туберозната склероза се изявява клинично с множествени фиброми, хамартоми и различни други доброкачествени лезии на съединителната тъкан; много рядко се асоциира със злокачествени тумори на ендокринния панкреас.

При наличие на фамилна анамнеза за НЕТи трябва да се проведе генетичен анализ, да се изследват родственици от първа линия и да се търсят НЕТи извън първоначално установената локализация.

А При торакални или гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори в млада възраст могат да се подозират генетични дефекти (множествена ендокринна неоплазия тип 1 и 2, неврофиброматоза тип 1, болест на *von Hippel-Lindau* и туберозна склероза) и се препоръчва търсене на множествена туморна локализация, както и провеждане на консултация със специалист по медицинска генетика.

Таблица 1. Фамилни туморни синдроми, свързани с невроендокринни тумори.

Синдром	Генетичен дефект/продукт	Тип НЕТ
МЕН 1	Мутация на <i>MEN1</i> -ген Мутацията на <i>MEN1</i> -ген (11q13), кодиращ тумор-супресорен протеин менин	
	Гастроинном – нефункциониращ НЕТ – инсулином – други НЕТи	
МЕН 2	Мутация на <i>RET</i> -протоонкоген, рецептор на тирозин-киназа	Медуларен тиреоиден карцином, феохромоцитом
Неврофиброматоза 1	Загуба на <i>NF1</i> -ген на хромозома 17, кодиращ тумор-супресорен протеин хамартин, участващ в регулация на клетъчния растеж	Соматостатином
Болест на <i>von Hippel-Lindau</i>	Мутация на <i>3p25-26-VHL</i> тумор-супресорен протеин	Нефункциониращ НЕТ
Туберозна склероза	Дефект в <i>TSC1</i> и <i>TSC2</i> -гени, кодиращи протеини туберин и хамартин	Рядко нефункциониращ НЕТ, инсулином, гастринном



- При млади пациенти със симптоми за тумор трябва да се търсят фамилни синдроми, свързани с невроендокринни тумори.
- При фамилна анамнеза за невроендокринни тумори трябва да се провежда генетичен анализ на родственици от първа линия и да се търсят невроендокринни тумори извън храносмилателната система.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220–222
2. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223–227
3. Janson ET, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49 (6): 740-756
4. Mougey A, Adler D. Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update. *Hospital Physician* 2007; 51: 12-20
5. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1): 3-18

2 Диагностични изследвания



2.1. ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Яна Бочева

При диагностициране и проследяване на невроендокринни тумори (НЕТи) с различна първична локализация се използват няколко универсални плазмени туморни маркера. Изолирано повишение на който и да е от тях е недостатъчно за диагноза без патолого-анатомично тъканно потвърждение.

Хромогранин А (Cg A). Определя се като универсален плазмен туморен маркер при пациенти с торакални и гастроентеропанкреасни НЕТи, феохромоцитом, невробластом, медуларен тиреоиден карцином и някои хипофизни тумори. Не е диагностичен маркер, но повишените му нива се свързват с поява на рецидив на болестта. Независимо от секреторната активност на тумора, повишени плазмени нива на Cg A се намират при 60-100% от пациентите с НЕТи с различна първична локализация. При пациенти с метастатична болест маркерът има специфичност 100% и превъзхожда по чувствителност абнормно високите нива на 5-хидрокси-индолацетна киселина (5-Н1АА) в 24-часова урина (87% срещу 76%). Чувствителността на теста се различава според обема и вида на тумора. Интерпретацията на повишените стойности се съобразява с подлежащи бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, прием на инхибитори на протонната помпа; при тези условия са възможни фалшиво положителни стойности. При пациенти, приемащи инхибитори на протонната

помпа, изследването се прави след двуседмична пауза на лечение, а при прием на соматостатинови аналози – според последното приложение и полуживота на терапевтичния агент. При прием на стероиди, болест на *Parkinson*, хроничен атрофичен гастрит, нелекувана артериална хипертония и бременност могат да се отчетат фалшиво положителни резултати. За определяне на Cg A се използват различни методи и производствени китове с различни референтни граници, без да е наличен международен стандарт. При проследяване на болните следва да се използва една и съща референтна лаборатория, метод и референтни интервали. Резултатите при използването на различни методики не са сравними.²

5-хидрокси-индолацетна киселина (5-Н1АА). Определя се в 24-часова урина като биохимичен маркер за активност на чревен карциноид. Според някои проучвания чувствителността и специфичността на теста при наличен карциноиден синдром достига съответно 70% и 90%, а специфичността е значително по-ниска при липсата му.² Уринната концентрация на 5-Н1АА може да е нормална при неметастатични карциноиди. Диагностичната значимост на маркера съществено зависи от избора на граничната стойност; за изключване на карциноид се препоръчва избор на ниска стойност – 2.8 mmol/mol креатинин, а при изследване за наличие на карциноид – по-висока стойност от 6.8 mmol/mol креатинин.² Понижените нива след проведено лечение маркират добър терапевтичен отговор и обратно – повишаващите се концентрации след лечение говорят за терапевтичен неуспех. При интерпретация на резултатите трябва да се взема предвид диета и прием на някои медикаменти, които не трябва да се употребяват в продължение на 48 часа преди предстоящо изследване: авокадо, пъпеш, банани, сливи, патладжан, домати, ананас, киви, ядки, кафе, алкохол, тютюнопушене. Медикаменти, повишаващи концентрациите на 5-Н1АА в 24-часова урина, са *acetaminophen*, *ephedrine*, *diazepam*, *phenobarbital*, някои сиропи против кашлица. Медикаменти, понижавачи концентрацията на 5-Н1АА, са *chlorpromazine*,

imipramine, levodopa, heparin, трициклични антидепресанти, MAO-инхибитори и др. Фалшиво ниски стойности се наблюдават при пациенти с бъбречна недостатъчност, провеждащи хемодиализа, а високи стойности – при болест на *Whipple*, тропическо спру, глютенова ентеропатия и кистична фиброза.² При изследване е необходимо да се следват точно инструкциите на лабораторията за събиране на урина, използване на консерванти, транспорт и съхранение.

Определянето на Cg A в плазма и 5-HIAA в 24-часова урина влиза в задължителния лабораторен панел за диагностициране и проследяване на гастроентеропанкреасни НЕТи; проследяване на нивата им при НЕТи на йеюnum, илеум, дебело черво, дуоденум, апендикс и цекум се извършва между трети и шести месец след тотална резекция и на всеки шест или дванадесет месеца поне до седма година.³

Неврон-специфична енoлаза (NSE). Маркерът не зависи от секреторната активност на тумора и е по-неспецифичен от Cg A. Може да служи за проследяване.

Специфични диагностични маркери. При инсулином. Тези НЕТи секретират инсулин и по принцип са интрапанкреасни. При диагностициране се изследва инсулин, проинсулин, плазмена глюкоза (2-4 пъти дневно), С-пептид (при доказана хипогликемия) и β -хидроксисутират (уринни кетони) в урина в хода на 72-часов глад.²

При гастринoм. Диагностичният подход включва доказване на повишени серумни нива на гастрин (стойности над 1000 pg/ml) и ниско стомашно рН. При стойности на гастрин между 200 и 1000 pg/ml следва провеждане на секретинoв тест. При достигане на стойности > 120 pg/ml делта-гастрин в хода на теста резултатът е диагностично позитивен с чувствителност и специфичност съответно 94% и 100%.¹

При феохромоцитoм, параганглиoм. Препоръките за диагностично уточняване включват измерване на фракционирани метанефрини в плазма, урина (вкл. ванилбадемова киселина) или и двете при стриктно спазване на преданалитичните изисквания за вземане на венозна кръв (легнало положение и венозен катетър, въведен преди 20 минути); да не се приемат 12 часа преди изследване медикаменти, храна, напитки, съдържащи кофеин; физически усилия не се извършват през същия период. Диагностичният критерий е покрит при увеличение на концентрациите на изследваните метанефрини повече от четири пъти над горна референтна граница. При пациенти с абнормни резултати, непокриващи критерия, се препоръчва супресиoнен тест с *clonidine*, както и измерване на катехоламини и норметанефрини в плазма.^{5,6}

При медуларен карцином на щитовидна жлеза. Калцитонинът е най-полезен биохимичен маркер при диагностициране и проследяване на пациенти; стойността му корелира с туморен обем и има прогностична стойност за хода на болестта. Стойности на калцитонин в плазма над 100 pg/ml (норма < 10 pg/ml) са диагностично доказателствени за медуларен карцином, като при стойност > 150 pg/ml се предполагат далечни метастази. Карциноeмбриoналният антиген (CEA) също влиза в съображение при по-ниско диференцирани варианти; предoперативни стойности над 100 ng/ml се свързват с лимфни и далечни метастази; нарастване на нивата при стабилни плазмени калцитонинoви концентрации се интерпретира като знак за дедиференциация и лоша прогноза.^{5,6}

При бронхопулмонални НЕТи и тимус. При диагностицирането обикновено се измерват повишени нива на Cg A, въпреки че около 50% от туморите са секреторно неактивни. При съпътстваща хормонална активност се изследват нива на адренoкортикoтропен хормон (АКТХ), растежен хормон (GHRH), инсулиноподобен растежен фактор-1

(IGF-1) в плазма, както и свободен кортизол и 5-НИАА в 24-часова урина. Препоръчва се проследяването да продължи до десет години след хирургично лечение с мониториране на нива на Сg А в плазма на всеки три-шест месеца, при условие на абнормно високи изходни нива.

За всички плазмени тестове при НЕТи е валидна честа промяна в секрецията на хормонално активни субстанции, затова изходно и при рецидив на болестта следва да се изследва широк панел, за да се идентифицира абнормен маркер при конкретния пациент. Не е необходимо изследване на цял панел при всяка визита.

- В**
- За диагностициране и проследяване на гастроентеропанкреасни, бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори, медуларен тиреоиден карцином, феохромоцитом и параганглиом се препоръчва задължително изследване на плазмен хромогранин А.
 - След хирургично лечение на невроендокринни тумори на йеюnum, илеум, дебело черво, дуоденум, апендикс и цекум се препоръчва проследяване на плазмени нива на хромогранин А между трети и шести месец и на всеки шест или дванадесет месеца поне до седма година.
 - След хирургично лечение на тимусни и бронхопулмонални невроендокринни тумори с абнормно високи изходни плазмени нива на хромогранин А се препоръчва десетгодишно проследяване на маркера на всеки три-шест месеца.
 - За диагностициране и проследяване на гастроентеропанкреасни, бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори със секреторна активност се препоръчва изследване на 5-хидрокси-индолоцетна киселина в 24-часова урина.
 - След хирургично лечение на невроендокринни тумори на йеюnum, илеум, дебело черво, дуоденум, апендикс и цекум с абнормно високи изходни нива на 5-хидрокси-индолоцетна киселина в 24-часова урина се препоръчва проследяване на маркера между трети и шести месец и на всеки шест-дванадесет месеца поне до седма година.
 - След хирургично лечение на тимусни и бронхопулмонални невроендокринни тумори с абнормно високи изходни нива на 5-хидрокси-индолоцетна киселина в 24-часова урина се препоръчва десетгодишно проследяване на маркера на всеки три-шест месеца.

В

- За диагностициране и проследяване на медуларен тиреоиден карцином се препоръчва задължително изследване на плазмен калцитонин и карциноембрионален антиген.
- За диагностициране и проследяване на инсулином се препоръчва изследване на серумен инсулин, проинсулин, плазмена глюкоза и С-пептид.
- За диагностициране на гастрином се препоръчва изследване на серумен гастрин (доказателствен критерий – над 1000 pg/ml) и провеждане на секретинов тест при изходни стойности между 200 и 1000 pg/ml.
- За диагностициране на катехоламин-продуциращи тумори (феохромоцитом, параганглиом) се препоръчва изследване на фракционирани метанефрини в плазма, урина (вкл. ванилбадемова киселина) или и двете (доказателствен критерий – стойности над четири пъти спрямо горна референтна граница) и супресионен тест с *clonidine* с изследване на катехоламини и норметанефрини в плазма при изходни стойности под четири пъти спрямо горна референтна граница.



- *Лабораторното изследване на плазмен хромогранин А, 5-хидрокси-индолоцетна киселина в урина, метанефрини и норметанефрини е силно зависимо от преаналитичния лабораторен етап – подготовка на болния, коморбидност, положение на тяло, транспорт и съхранение на проби.*
- *Всеки специализиран център за невроендокринни тумори трябва да работи с една референтна лаборатория, метод и референтни граници и стриктно да спазва дефинираните преаналитични изисквания.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Berna MJ, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome. II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine* (Baltimore) 2006; 85: 331-364
2. O'Toolea D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194-202
3. Boudreaux JP, et al. The NANETS Consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumours well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas* 2010; 39 (6): 753-766
4. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5): v223-v227
5. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5): v220-v222
6. Chen H, et al. The north american neuroendocrine tumor society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39 (6): 775-783
7. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Neuroendocrine tumors v1.2012. Available on: www.nccn.org

2.2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.2.1. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

Весела Стойнова

Най-често прилаган образен метод за локализиране и стадиране на невроендокринни тумори (НЕТи) е мултидетекторната компютър-томография (МДКТ); важни предимства са широкото ѝ разпространение, обективност и разделителна способност. Магнитнорезонансната томография (МРТ) не използва йонизиращо лъчение (за продължително проследяване) и в редица случаи е с чувствителност, сравнима с МДКТ; има определени предимства за оценка на чернодробното ангажиране и локалното разпространение на ректални и анални тумори. Директното сравняване на възможностите на МДКТ и МРТ в повечето случаи е некоректно, тъй като резултатите отразяват стадия на развитие на дадена методика, а сравнителните проучвания са ограничени в малки серии.

Торакални НЕТи. Образен метод на избор е МДКТ. Бронхиалните НЕТи имат еднакъв образ, независимо от степента на малигненост. Разликата зависи от разположение-то – централно или периферно. Централните са с гладки очертания и поради честа бронхиална обструкция се съпровождат от рецидивиращи пневмонии или ателектаза; обикновено са с малки размери, могат да се разполагат само в лумен или да имат и екстралуменна компонента. Периферните са около 20% и се представят като кръгъл нодул с гладки очертания; често се откриват калцификати; значително повишават плътността си при контрастиране. При тимусен карциноид МДКТ и МРТ са показани за локализиране на първичен тумор и далечни метастази. Туморната формация е

в преден медиастинум, може да има калцификати и да ангажира горна куха вена. Ако произвежда адренокортикотропен хормон, може да се открие надбъбречна хиперплазия. Хиперпластични костни метастази, белодробни и чернодробни лезии могат да се открият още при диагностициране на първичния тумор.

Гастроинтестинални НЕТи. Основен срезобразен метод за локализиране и стадиране е МДКТ. При стомашна и дуоденална локализация МДКТ и МРТ имат ограничени възможности, особено при стомашен карцином тип 1 поради обичайно малките му размери. При тип 2 образното изследване може да бъде полезно във връзка с уточняване на мултиплена ендокринна неоплазия (МЕН). При Тип 3 МДКТ е препоръчителна и информативна, тъй като туморът е солитарен и голям. Локалната инвазия и метастазите са чести. Проучванията доказват, че чувствителността на КТ за гастриноми на дуоденум зависи от размерите на тумора: 15% при тумори под 1 cm и над 95% при размер над 3 cm.¹ Като правило за стадиране се използва МДКТ.² При пациенти с авансирала болест и специално при чернодробни метастази е задължително изследване на скелет за костно ангажиране (МРТ или нуклеарен метод).

При тънкочревни НЕТи, туморите обикновено са с малки размери, единични или множествени; често се откриват вторични дезмопластични промени, костни или чернодробни метастази. Изследването е показано за начално стадиране и предоперативно планиране.^{3,4} Много добра чувствителност и специфичност демонстрират МДКТ и МРТ (ентероклиза или ентоерография), тъй като позволяват едновременно оценка на лумен, стена на черво, околни тъкани и далечни органи.^{5,6} За оценка на регионално ангажиране и далечни метастази от НЕТи на апендикс се използва МДКТ или МРТ.⁷ Проследяване с образни методи се налага при тумори над 1 cm или при инфилтрация на мезото на апендикс или съдова инвазия.⁸

Дебелочревни НЕТи. Незаменима роля при стадиране на ректален тумор има МРТ. Компютър-томографската колонография е с доказана чувствителност за откриване и стадиране на първични тумори. И МРТ, и МДКТ са подходящи за откриване на лимфни възли и чернодробни метастази.

Панкреасни НЕТи. Тук МДКТ се извършва по строго определен протокол, изпълнявайки стриктно условията за подготовка, контрастиране и параметри на сканиране. Пациентът гладува не по-малко от четири часа преди изследването, за да се осигури пълно евакуиране на храната от стомах и дуоденум; непосредствено преди изследване стомахът се изпълва с вода. Провежда се трифазно изследване: нативна, артериална (панкреасна) и портовенозна фаза. Дебелината на среза е не по-голяма от 2.5 mm, тъй като туморите са малки по размери, хипервасуларизирани и хиперденсни, т.е. по-добре видими в артериална фаза.⁹ Туморите между 1-3 cm се откриват само в 30%, докато тези с размер над 3 cm – в 95%. Откриването им корелира с локализацията на тумора: туморите в глава се откриват в 90%, в тяло – 80% и в опашка – 45%.¹⁰ За откриване на тумори МРТ има сходна чувствителност, но демонстрира по-добри резултати за оценка на чернодробни метастази. Туморите в стадий T1 са с нисък сигнална интензитет, а най-добре различими са при потискане на мастната тъкан; след прилагане на гадолиниев контраст се отчита значимо хомогенно усилване. Хепатоспецифичните контрасти подобряват откриването на чернодробните метастази.

Метастатични НЕТи. Чернодробни метастази. В тези случаи трифазна МДКТ е задължителна, тъй като в портовенозна фаза метастазите са изоденсни с паренхимата; в артериална фаза те се контрастират интензивно, имитирайки хемангиоми. Големите

метастази могат да имат калциеви включвания или некротични зони. При МРТ метастазите са хипоинтензни в стадий T1 и са с висок сигнална интензитет в T2. Поради хиперваскуларния си характер, те са с висок интензитет в артериална фаза при инжектиране на гадолиниев контраст.

Мезентериални и перитонеални метастази. При тънкочревна локализация на първичен тумор с големина около 3 cm се откриват мезентериални лезии в около 50-70%.¹¹ Демонстрират се с лъчисти контури в 65-100% поради изразена дезмопластична реакция; откриват се и калцификати.¹² В 20-30% от случаите се открива перитонеално засягане с асцит. При панкреасни НЕТи перитонеалното засягане е по-рядко.

Лимфни метастази. Най-често се ангажират регионални лимфни възли, а ретроперитонеални и мезентериални – в около 20-30%.¹³ В случай на ретроперитонеална лимфаденомегалия може да се наблюдава ретроперитонеална фиброза.

Белодробни метастази. Могат да бъдат хормонално активни, но най-често са безсимптомни.

Костни метастази. Предимно са склеротични, могат да се представят като множество точковидни калцификати; по-рядко се срещат при тънкочревни НЕТи.

Проследяване на НЕТи. За оценка на отговор на лечение (на първичен тумор и метастази) се използва МДКТ и МРТ (по-рядко). При проследяване на пациенти МДКТ и МРТ са най-подходящи поради възможност за надеждно сравнение и независимост на метода от оператора.

С

За диагноза, стадиране, оценка на терапевтичен отговор и проследяване на торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се препоръчва използване на мултидетекторна компютър-томография и магнитнорезонансна томография.



- За диагностика на бронхопулмонални невроендокринни тумори метод на избор е мултидетекторна компютър-томография.
- За диагностика на тънкочревни невроендокринни тумори най-подходящ метод е компютър-томографска (магнитнорезонансна) ентероклиза.
- За диагностика на дебелочревни невроендокринни тумори най-чувствителен метод е компютър-томографска колонография.
- За диагностика на ректални и анални невроендокринни тумори метод на избор е магнитнорезонансна томография.
- За диагностика на панкреасни невроендокринни тумори метод на избор е трифазно контрастно компютър-томографско изследване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander HR, et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1998; 228: 228-238
2. Yoshikane H, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 375-383
3. Ricke J, et al. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001; 37: 8-17
4. Kaltsas G, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15-27
5. Masselli G, et al. Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 2009; 251: 743-750
6. Kamaoui I, et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR* 2010; 194: 629-633
7. Pickhardt PJ, et al. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 645-662
8. Grossman AB, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15-27
9. Van Hoe L, et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1437-1439.
10. Wank SA, et al. Prospective study of the ability of computed axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92: 905-912
11. Sugimoto E, et al. Midgut carcinoid tumours. CT appearance. *Acta Radiol* 1995; 36: 367-71.
12. Pantongrag-Brown L, et al. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 387-391
13. Woodard PK, et al. Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 400-405

2.2.2. Функционални образни изследвания

Ирена Костадинова, Анелия Клисарова, Павел Бочев

Първичната образна диагностика на невроендокринни тумори (НЕТи) обикновено е представена от компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ), които в част от случаите са проведени по повод диагностициране на туморна формация преди да е известна хистологичната диагноза. По-голяма част от НЕТи се характеризират със специфична продукция, вътреклетъчно съхранение и секреция на специфични биологично активни субстанции, позволяващи да бъдат визуализирани посредством функционално нуклеарномедицинско изобразяване със значителна специфичност и типова зависима чувствителност. Най-чести мишени за функционално изобразяване са соматостатиновите рецептори, експресирани от повечето НЕТи, както и системите за трансмембранен транспорт и вътреклетъчно съхранение на катехоламини (при феохромоцитом и параганглиом).¹ За специфично изобразяване на този тип субклетъчни структури и процеси са валидирани специфични радиофармацевтици.

^{123/131}I-MIBG-metaiodobenzylguanidine. Разработен е за визуализация на тумори на надбъбречна медула; попада в клетките чрез активен транспорт и се съхранява интрацелуларно в невросекреторните гранули. И двата процеса могат да бъдат повлияни от голям брой медикаменти, което следва да се има предвид при провеждане на диагностични или терапевтични процедури³, най-често при невробластом, ганглионевробластом, феохромоцитом и параганглиом. Изследването е с много висока специфичност за експресия на катехоламинови рецептори, а целотелесната сцинтиграфия позволява визуализация на локализацията им. По този начин се определя стадия на заболяването, обосновава се прилагането на метаболитна радионуклидна терапия (с високи дози ¹³¹I-MIBG) и може да се проследи ефекта от нея.^{2,3}

Соматостатин-рецепторна сцинтиграфия. Активно са търсени варианти за замяна на ^{131/123}I-MIBG с оглед по-ранна визуализация на НЕТи с използване на позитрон-емитиращи радиофармацевтици (напр. ¹⁸F-DOPA, ¹²⁴I-MIBG) и др., но в момента няма достатъчно системни проучвания, от които да могат да се изведат препоръки. След откриването на повишена експресия на рецептори за пептидни хормони непрекъснато нараства ролята на нуклеарномедицинските методи в диагностичния алгоритъм на тези НЕТи.⁴ Чрез целотелесно изследване се постига ранна специфична функционална диагноза с възможност за онагледяване на неясно първично огнище, разпространение, избор на терапия и доказване на мултифокалност.⁵ За първи път стана възможна успешна визуализация на соматостатинови рецептори при тумори на пациенти, благодарение на свързането на ¹¹¹In със соматостатиновия аналог *octreotide*⁶. Впоследствие ¹¹¹In октреоскен стана най-използваният радиофармацевтик с чувствителност за визуализация на гастроентеропанкреасни и карциноидни белодробни тумори, варираща между 80 и 95%.⁵ В последствие се появи първият радиофармацевтик, маркиран с ^{99m}Tc – ^{99m}Tc-depreotid, одобрен специално за визуализация на соматостатинови рецептори при солитарен белодробен нодул (чувствителност 97% и специфичност 73%).⁷ Понастоящем се предлага и ^{99m}Tc-tektrotyd за онагледяване както на белодробни карциноиди, така и на гастроентеропанкреасни тумори с оглед предприемане на специфично лечение.⁸ През последните десет години се съобщават и първите резултати от клиничното приложение на значително по-скъпи, но с възможност за визуализация на минимални по размери огнища с позитронни емитери – ⁶⁸Ga-DOTANOC, ⁶⁸Ga-DOTATOC, ¹⁸F-DOPA; използват се за специфично визуализиране на соматостатинови рецептори при диференцирани гастроентеропанкреасни тумори (чувствителност 100%). ¹⁸F-FDG се прилага при недиференцирани тумори, като дребноклетъчни белодробни карциноми.⁵ От друга страна, натрупването на ⁶⁸Ga-DOTANOC и ⁶⁸Ga-DOTATOC в туморни огнища и метастази е предпоставка за лечение със специфични радиофармацевтици (⁹⁰Y-или ¹⁷⁷Lu-DOTATATE). При нискоди-

ференцирани или недиференцирани тумори това специфично лечение е неефективно. Сцинтиграфската техника включва планарно и томографско изображение, включително и целотелесен протокол за търсене на неясни по локализацията огнища.

Много успешно е използването на хибридни образни технологии, като еднофотонна емисионна томография с компютър-томография (SPECT/CT – с прилагане на гама-емитиращи радионуклиди) и позитронно-емисионна томография с компютър-томография (PET/CT – с прилагане на позитрон-емитиращи радионуклиди); с тях е възможно не само онагледяване на соматостатинови рецептори, но и точна локализация с оглед хирургия или лъчелечение.⁹ Повечето автори са на мнение, че PET/CT и съответните позитронни радиофармацевтици са по-чувствителни за визуализация на патологични огнища в сравнение със SPECT-технологията и гама-емитиращите радиофармацевтици.^{5,9} Оценяват се диагностичните възможности на новата хибридна техника SPECT/CT, но тепърва предстои обобщение на клиничните резултати. Очаква се, че тя ще е алтернатива на PET/CT чрез използване на много по-евтини и достъпни радиофармацевтици.

За да се избегне блокиране на соматостатинови рецептори от терапевтичните им аналози, последните трябва да бъдат спрени за определен период от време, в зависимост от продължителността на действието им. За намаляване на радиационната доза и избягване на фалшиво позитивни резултати е уместно подаване на достатъчно количество течности и диуретик. Клиничното приложение на соматостатин-рецепторна сцинтиграфия за визуализация на гастроентеропанкреасни и торакални НЕТи е в следните направления^{4,6,10,12}: (1) подпомагане поставянето на диагноза и локализиране на първичния тумор; (2) определяне на стадия на болестта; (3) подпомагане на избор на терапевтичен подход; (4) проследяване на ефекта от оперативно, химиотерапевтично или биологично лечение;

(5) вземане на решение за приложение на метаболитна радионуклидна терапия и прогнозиране на ефекта ѝ; (6) определяне на прогнозата на пациента.

Не се препоръчва рутинно проследяване на пациенти с НЕТи чрез соматостатин-рецепторно изобразяване, но то може да влезе в съображение, когато резултатите от другите образни методи са неясни или несигурни.¹² Повечето проучвания са върху метастазирани НЕТи и основният интерес за хирурга е локализацията на първичния тумор. За медикаментозното или метаболитното радионуклидно лечение е изключително важна информацията за разпространение на болестта и количествената оценка на степента на соматостатиновата рецепторна експресия с оглед адекватна терапия. В този аспект най-честото приложение на PET/CT е визуализация на гастроентеропанкреасни тумори и по-рядко – на дребноклетъчен белодробен карцином, медуларен тиреоиден карцином, менингиом, феохромоцитом/параганглиом, невробластом и др.; инсулиноми рядко могат да бъдат онагледявани. Общата оценка е, че патологичните лезии се визуализират по-рано сцинтиграфски, отколкото с КТ или МРТ (чувствителност – 100% срещу 87%).⁴ В резултат на приложението на соматостатин-рецепторна сцинтиграфия се променя терапевтичната стратегия при 25-47% от пациентите с гастроентеропанкреасни НЕТи.⁴

FDG-позитронно-емисионна томография с компютър-томография (PET/CT). Използваната ¹⁸F- флуордезоксиглюкоза е основен радиофармацевтик в онкологията, но чувствителността при НЕТи е ниска, поради което не влиза в съображение като рутинен тест. Утилизацията на FDG е свързана с диференциацията на тумора, като при G3 тумори (невроендокринни карциноми, НЕКи) тя е най-висока. Приложението на FDG PET/CT при НЕКи е като при обичайните неневроендокринни карциноми за съответната локализация, но при тях биологичното соматостатиново лечение е неефективно.

В

- За стадиране на торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (с изключение на инсулином) се препоръчва соматостатин-рецепторно изобразяване.
- При пациенти, при които рутинните образни и ендоскопски методи не са довели до локализиране на клинично подозиран невроендокринен тумор, се препоръчва соматостатин-рецепторно изобразяване.
- При позитивно соматостатин-рецепторно изобразяване се препоръчва обсъждане за лечение със соматостатинови аналози и/или радиопептидна терапия, независимо от липсата на карциноиден синдром.
- При клинично подозиран и биохимично доказан феохромоцитом/параганглиом (когато конвенционалните образни методи не са довели до локализиране или са некатегорични) и за определяне на стадия на болестта се препоръчва сцинтиграфско изследване с $^{123}\text{I-MIBG}/^{131}\text{I-MIBG}$.
- За оценка на разпространеност при съмнение за метастатичен феохромоцитом/параганглиом се препоръчва сцинтиграфско изследване с $^{123}\text{I-MIBG}/^{131}\text{I-MIBG}$.
- За терапевтично планиране на $^{131}\text{I-MIBG}$ при метастатичен феохромоцитом/параганглиом се препоръчва задължително провеждане на сцинтиграфско изследване с $^{123}\text{I-MIBG}/^{131}\text{I-MIBG}$.
- FDG-позитронноемисионна томография с компютър-томография не се препоръчва за оценка на торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.

С

- За рестадиране на невроендокринни тумори (G1-2), експресиращи соматостатинови рецептори, се препоръчва соматостатин-рецепторно изобразяване.
- За диагноза и стадиране на невроендокринни карциноми (G3) се препоръчва FDG-позитронноемисионна томография с компютър-томография.



Сцинтиграфия за визуализация на невроендокринни тумори трябва да се прилага във всички случаи, когато е неясно първичното огнище, както и за определяне на стадия на заболяването, избора на лечение и проследяване на ефекта от него.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krenning E, et al. Somatostatin receptor imaging with ¹¹¹In-octreotide. *Eur JNM* 1993; 20: 716-731
2. Bombardieri E, et al. ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy procedures guidelines for tumour imaging 2010. Available on: www.eanm.org
3. Krenning EP, et al Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20 (8): 716-731
4. Chen H, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society – Consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors - pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39: 775-783
5. Shapiro B, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 1985; 26 (6): 576-585
6. Van Der Horst-Schrivers AN, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising phaeochromocytomas: experience and meta-analysis. *Anticancer Res* 2006; 26 (2B): 1599-1604
7. Bhatia KS, et al. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal phaeochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 (2): 181-188
8. Kwekkeboom D, et al. Peptide receptor scintigraphy in oncology. In: Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment, ed. by P. Ell, S. Gambihr, Ch. Livingstone, 2004, 97-105
9. Baum R, V. Prasad. PET and PET/CT Imaging of neuroendocrine tumors, In: Principle and practice of PET and PET/CT, New York, 2008, 411-436
10. Baum R, Hofmann M. Nuklearmedizinische diagnostik neuroendokriner tumoren. *Onkologie* 2004; 10: 598-610
11. Blum J, et al. Multicenter trial with a somatostatin analog ^{99m}Tc-depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodule. *Chest* 2000; 117: 1232-1238
12. Szalus N, Zet al. Diagnosis of pulmonary neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-tektrotyde (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) SPECT/CT and ¹⁸F-FDG PET-CT in the selection of the first line of treatment and determining staging and restaging. Abstracts of Poster Presentations (NET/PRRT/Molecular Imaging/Radiopharmacy). *World J Nucl Med* 2011; 10: 216-225
13. Delbeke D, O. Izrael. Hybrid PET/CT and SPECT/CT imaging. *Springer* 2010; 495-498
14. Virgolini I, et al. Procedure Guidelines for PET/CT tumour Imaging with ⁶⁸Ga-DOTA conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE, 2010. Available on: www.eanm.org
15. Hofmann M, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ⁶⁸Ga-DOTATOC. *EJNMMI* 2004; 31: 1097-1104

2.3. ЕНДОСКОПСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.3.1. Ендоскопски изследвания при белодробни и тимусни невроендокринни тумори

Данаил Петров

Бронхоскопия и диагноза. Бронхоскопията (ригидна и флексибилна) е основен интервенционален метод за диагностициране както на белодробен карцином, така и на белодробни невроендокринни тумори (НЕТи) при пациенти без противопоказания.¹ Диагностичната ѝ стойност зависи от локализацията на основния тумор. Централните лезии се представят като екзофитни ендобронхиални маси, туморна инфилтрация на бронхиална стена или външна компресия от перибронхиална маса.² Типичните карциноиди наподобяват полипи, добре ограничени и подвижни, когато са на „краче“. Те са добре васкуларизирани и имат тенденция за кървене при биопсия. Методът има добра диагностична чувствителност при централни лезии (83-88%).¹ При бронхоскопия се препоръчва прилагане на комбинация от щипкова биопсия, четкова биопсия, трахеален или бронхиален лаваж и бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ).² Най-висока е диагностичната стойност на щипковата биопсия – 50–92%.^{1,2} Препоръчва се извършване на поне три щипкови биопсии.² При видими лезии диагностичната стойност на четковата биопсия е средно около 60%.¹ Трахеалният, бронхиалният лаваж и БАЛ допринасят за цитологична диагноза на белодробните НЕТи. Трансbronхиалната аспирационна биопсия при ендобронхиални изменения е със средна диагностична стойност – 78.3%, а при субмукозни лезии – 69.7%.^{1,2} За оптимизиране на диагностичната стойност се препоръчва комбинация от гореизброените методи.^{1,2} Флексибилната бронхоскопия има по-ниска

чувствителност при диагностициране на периферни лезии в сравнение с централни. Въпреки че флуороскопията може да подобри диагностичната стойност, при периферни лезии резултатите са по-добри при трансторакална аспирационна биопсия (ТТАБ).^{1,2} Трансbronхиалната аспирационна биопсия има най-голяма полза при диагноза на карциномен лимфангит.²

Бронхоскопия и стадирание. Методът позволява оценка на локализацията и разпространеността на ендобронхиалните лезии. При оглед на гласни връзки се търси наличие на парализа, която е доказателство за медиастинална инвазия и неоперабилност при корелация с образните изследвания. Белодробни НЕТи, които обхващат карина, се определят като Т4 и са неподходящи за оперативно лечение. Ако туморът е на разстояние < 2 cm от карина се стадира като Т3, а > 2 cm се определя като Т2.^{2,3} При НЕТи на тимуса се диагностицира възможно обхващане на трахеобронхиалното дърво.

Цервикална медиастиноскопия. За нея са достъпни горните и долните паратрахеални лимфни възли вдясно и вляво (групи R2, 4 и L2, 4), високите медиастинални, превакуларни и ретротрахеални (група 1 и 3) и предните субкаринални възли (група 7), долните медиастинални възли (група 8 и 9), възлите от аортопулмоналния прозорец (група 5) и предните медиастинални (група 6) лимфни възли.^{4,5} Съвременната видеоасистирана медиастиноскопична лимфаденектомия (VAMLA) има редица технически предимства, дава по-добра видимост и позволява разширена лимфна дисекция, включително двустранна медиастинална лимфаденектомия.⁶ Медиастиноскопията се извършва най-често под обща анестезия, като еднокдневна хирургия. Използва се кожен разрез над югуларната изрезка, медиастиnumът се тунелизира двустран-

но паратрахеално и през медиастиноскоп се извършват биопсии на медиастинални лимфни възли. Процедурата е последвана от редки усложнения (2%) и смъртност (0.08%).⁷ Като начален метод за тъканна диагноза медиастиноскопията може да бъде приложена в случай на голям централен тумор или медиастинална маса, ако морфологична диагноза не може да се постигне с друг по-малко инвазивен метод.⁷ Чувствителността на метода е около 80%, а фалшиво отрицателните резултати достигат до 10%.^{4, 7, 8} Около половината от случаите с фалшиво негативни резултати (между 42-57%) се дължат на недостъпни чрез медиастиноскопия лимфни възли, но зависят и от начина, по който е извършена дисекцията и вземането на материала.⁴ В идеалния случай трябва да се изследва поне един лимфен възел от всяка група (вдясно 2, 4, 7, вляво 4 и 2) с изключение на случаи с липсваща находка при дисекция.⁶ Специфичността и фалшиво положителните резултати при медиастиноскопия са съответно 100% и 0%.⁴ Оценката на тези показатели е трудна, защото пациентите с положителен резултат не са показани за допълнителни интервенции (например торакотомия) за потвърждаване на резултатите. При пациенти с периферна формация и клиничен стадий I сензитивността е около 45%, а фалшиво негативните резултати са около 8%.⁹ В тази група няма обяснение за ниската чувствителност на метода.

Разширена медиастиноскопия. Дава възможност за оценка на недостъпни чрез цервикална медиастиноскопия лимфни възли от аортопулмоналния прозорец (група 5); прилага се рядко в практиката.¹⁰ Медиастиноскопът се вкарва през класически разрез, но дисекцията се допълва със сециране латерално от аортната дъга. Комбинацията от стандартна и разширена медиастиноскопия показва подобрение на сензитивността и намаляване на фалшиво негативните резултати при белодробни НЕТИ на левия горен дял, както и в подобните случаи с недробноклетъчен

белодробен карцином за диагностициране на N2-3 болест.¹¹ След извършване на разширена медиастиноскопия са описани само две усложнения (инсулт и аортна увреда) при 550 болни.^{7, 11}

Предна медиастинотомия (процедура на Chamberlain). Тя е алтернативен метод за оценка на лимфни възли от група 5. Извършва се като едnodневна хирургия чрез разрез, започващ непосредствено от левия ръб на стернума във второ или трето междуребрие, с резекция или не на съответен ребрен хрущял.⁸ В допълнение на стандартна медиастиноскопия при болни с НЕТИ на ляв горен белодробен дял, предната медиастинотомия също подобрява чувствителността и фалшиво негативните резултати за диагностициране на N2-3 болест.^{8, 12}

Видео-асистирана торакоскопия (VATS). Тя е инвазивен метод за диагноза на неясни солитарни белодробни нодули (под 3 cm в диаметър и с периферна локализация), когато по-малко инвазивни процедури не са в състояние да ги идентифицират. Две проучвания съобщават за висока чувствителност на метода – 96% и 100%, а друго – за ниска чувствителност – 41%.¹³ Честотата на усложнения с необходимост от конверсия към торакотомия е под 1%.¹³ Липсва смъртност от диагностична торакоскопия, а морбидността е между 3.6% и 22%.

Стадираща VATS е показана за оценка на недостъпни за цервикална медиастиноскопия медиастинални лимфни възли и специално групи 5 и 6 при НЕТИ на ляв горен белодробен дял. Извършва се под обща анестезия и дава възможност само за едностранно изследване на медиастинум. При стадиране на медиастинални лимфни възли чрез VATS няма докладвана смъртност, а усложненията са около 2%.^{14, 15} Чувстви-

телността на методиката варира между 37% и 100%; причината за големите разлики е неясна. Дори и в проучвания, включващи само пациенти с уголемени лимфни възли, чувствителността ѝ е между 50-100%. Проучването на *Sebastian-Quetglas, et al.*¹⁵ е единственото проспективно, рандомизирано, многоцентрово изпитване, но само 75% от пациентите са подходящи за VATS стадиране¹⁵: Средната специфичност е 100%, фалшиво негативните резултати са 15%, а фалшиво положителните – 0%. Оценката на тези показатели е трудна, защото пациентите с позитивни лимфни възли не са показани за допълнителни интервенции за потвърждаване на тези резултати. Ме-

тодът VATS може да се използва и за оценка на T-стадия: в три проучвания при пациенти с образни изследвания, суспектни за T4, при 38% (29-50%) липсва ангажиране на околни органи и структури.¹⁵ При пациенти с негативна цитология от плеврален пунктат VATS доказва, че само при 40% от тях изливът не се дължи на малигнен процес.¹⁶ При много проучвания рутинното VATS изследване доказва неподозиран плеврален излив в 0 до 5%.¹⁴ При едно проучване е доказано метастатично ангажиране на плевра при 6% от болните.¹⁵ По-голяма част от пациентите в тези проучвания имат компютър-томографски данни за дискретно уголемени лимфни възли.

- | | |
|----------|--|
| В | <ul style="list-style-type: none">■ Цервикалната медиастиноскопия е метод с диагностична стойност, аналогична на ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия, ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия, трансbronхиална аспирационна биопсия и трансторакална аспирационна иглена биопсия за оценка на стадий N2-3 при пациенти с уголемени медиастинални лимфни възли без далечни метастази, обсъждани за хирургично лечение. |
| С | <ul style="list-style-type: none">■ Извършване на бронхоскопия е препоръчително при пациенти със суспектен централен белодробен невроендокринен тумор за потвърждаване на диагнозата. В случай на недиагностични, но суспектни резултати е препоръчително извършване на последващи диагностични изследвания.■ При ендоскопски видими тумори се препоръчва прилагане на повече от един вид биопсични методи (щипкова, четкова биопсия, лаваж, трансторакална аспирационна биопсия), за да се оптимизира чувствителността на изследването■ Чрез бронхоскопия може да се постави диагноза при периферни лезии, въпреки че трансторакалната иглена биопсия е предпочитан подход. |

С

- При пациенти с позитивна позитронноемисионна томография с компютър-томография е препоръчително извършване на хистологично изследване за потвърждаване на стадии N2-3.
- При пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином е задължителна хирургична експлорация на медиастинум чрез медиастиноскопия или други подходящи методи (ендоскопски методи, предна медиастиноскопия, видео-асистирана торакоскопия) с цел да се изключи окултно ангажиране на медиастинални лимфни възли.
- Цервикална медиастиноскопия е задължителна след негативен резултат от използване на иглени ендоскопски техники при пациенти с уголемени медиастинални лимфни възли и без далечни метастази, независимо от резултатите от позитронноемисионна томография с компютър-томография.
- При пациенти с периферен тумор в клиничен стадий I и позитивни медиастинални лимфни възли при позитронноемисионна томография с компютър-томография (без далечни метастази), цервикалната медиастиноскопия се предпочита за инвазивно стадиране. Ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия са възможни алтернативи, ако при негативен резултат има възможност за извършване на медиастиноскопия.
- При пациенти с централен тумор (без далечни метастази) цервикалната медиастиноскопия се предпочита за инвазивно стадиране. Ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия са възможна алтернатива, ако при негативен резултат има възможност за извършване на медиастиноскопия.
- При пациенти с карциноид на ляв горен белодробен дял, показани за инвазивно стадиране, предната медиастинотомия и разширената медиастиноскопия са ефикасни методи за оценка на лимфни възли от група 5 при негативни други групи медиастинални лимфни възли.

- | | |
|----------|---|
| C | <ul style="list-style-type: none">■ Видео-асистираната торакоскопска оценка на недостъпни с медиастиноскопия медиастинални лимфни възли от групи 5, 6, 8 и 9 може да се обсъжда индивидуално при всеки отделен болен, кандидат за хирургично лечение, когато се съпостави с възможностите на другите стадиращи методи.■ Видео-асистираната торакоскопия може да се приложи за T-стадиране при болни със съмнение за инвазия на медиастинум и гръдна стена при неинформативни данни от по-малко инвазивни методи. При подходящи за лечение болни с белодробни и тимусни невроендокринни тумори с плеврален излив, видео-асистираната торакоскопска биопсия на плевра трябва да се има предвид при негативни резултати от аспирация и затворена биопсия. |
| D | <ul style="list-style-type: none">■ Медиастиноскопия може да бъде приложена в случаи на голям централен тумор или медиастинална маса, ако не може да се получи морфологична диагноза с друг по-малко инвазивен метод.■ Видео-асистирана торакоскопия трябва да се обсъди при пациенти с периферни лезии, suspectни за торакални невроендокринни тумори, когато по-малко инвазивните методи не са постигнали хистологична и/или цитологична верификация. |



- *При клинични признаци и образни данни, суспектни за торакални невроендокринни тумори, препоръчително е извършването на конвенционална диагностична бронхоскопия.*
- *Приоритет на конвенционалната бронхоскопия е доставяне на адекватен материал за цитологично/хистологично изследване с цел морфологична диагноза чрез комбинация от биопсични методи.*
- *При периферни белодробни лезии е препоръчително биопсичните изследвания да се извършват с помощта на флуороскоп или под ехографски контрол.*
- *Точният ендоскопски стадий на торакални невроендокринни тумори повлиява последващото терапевтично поведение.*
- *При съответни данни от образно изследване цервикалната медиастиноскопия, разширената медиастиноскопия и предната медиастиномия са ефикасни методи за инвазивно стадиране при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, обсъждани за хирургично лечение. При всеки отделен случай изборът на метод се диктува от образни данни за обхващане на различни медиастинални групи.*
- *Видео-асистираната торакоскопия е метод на избор в случаите със суспектни периферни белодробни невроендокринни тумори, когато другите по-малко инвазивни методи не са довели до цитологична/хистологична верификация, както и в случаите с етиологично недиагностициран плеврален излив.*
- *Видео-асистираната торакоскопия трябва да се има предвид при стадиране на торакални невроендокринни тумори за оценка на лимфни възли, недостъпни за цервикална медиастиноскопия и по-рядко за T-стадиране при пациенти, обсъждани за операция.*

ЛИТЕРАТУРА

1. SIGN. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005
2. Nvani N, Janes SM. Diagnostic endoscopic investigations in cancer. Thoracic Malignancies. *Eur Respir Mon* 2009; 44:136-149
3. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 15-95
4. Luke WP, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53-56
5. Lardinois D, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph nodes evaluation. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients with lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-792
6. Leschber G, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA): a method for systematic mediastinal lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 192-195
7. Detterbeck FC, et al. Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest* 2010; 137: 1172-1180
8. Toloza EM, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 1575-1665
9. Choi, YS, et al. Mediastinoscopy in patients with clinical stage 1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 364-366
10. Ginsberg RJ, et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-678
11. Jiao J, et al. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 450-454
12. Best LA, et al. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 78-81
13. Cardillo G, et al. Video-thoroscopic management of the solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (5): 1607-1162
14. Massone PPB, et al. The real impact of usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1197-1212
15. Sebastian-Quetglas F et al. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer: a prospective study of 105 patients. *Lung Cancer* 2003; 42: 297-301
16. Eggeling S, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 679-684

2.3.2. Ендоскопски изследвания при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори

Борислав Владимиров

В зависимост от клиничната изява и локализацията на гастроентеропанкреасните невроендокринни тумори (НЕТи) се използват следните ендоскопски методи: (1) гастроинтестинална ендоскопия и свързани с нея процедури: горна ендоскопия (езофагогастродуоденоскопия), долна ендоскопия (илеоколоноскопия) и ендоскопия – ендоскопска балонна ендоскопия, капсулна ендоскопия; (2) ендоскопска ехография и (3) дуоденоскопия с ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП).

Гастроинтестинална ендоскопия с биопсии. Тя е средство на избор за диагноза на гастроинтестинални НЕТи. Осигурява визуализация, локализация, описание на тумори, материал за последващо хистологично и имунохистохимично изследване, необходими за окончателната диагноза.¹⁻⁴ Стандартното ендоскопско изследване може да се съчетае с ендоскопска полипектомия или мукозна резекция, което да доведе до радикално отстраняване на тумора.³ Препоръчително е в тези случаи да се използва и ендоскопска ехография за оценка на субмукозната инвазия и размера на НЕТи.

Ендоскопска характеристика. Липсват специфични белези за гастроинтестинални НЕТи.^{3,4}

Хранопровод. Демонстрира вид на езофагеален карцином.

Стомах. Най-често се представят гладки субмукозни лезии, разположени във фундус и препилор; по-рядко се диагностицират множествени полипоидни лезии или улцера-

ции, подобни на ранен стомашен карцином от тип Па. Описва се характеристиката на различните подтипове: (1) НЕТи тип I: полипоидни, множествени, 90% са с размер под 1 cm, с ерозии на фона на хроничен атрофичен гастрит; показани са за ендоскопско отстраняване (до пет малки тумора на сеанс) чрез ендоскопска полипектомия или мукозна резекция; множествените и големи варианти не подлежат на ендоскопско лечение; (2) НЕТи тип II: малки (70% са < 1.5 cm), полипоидни, в корпус и фундус, на фона на хипертрофична лигавица; необходими са множество биопсии от целия стомах; при тумори до 1 cm се обсъжда локална ендоскопска резекция, а според броя на НЕТи – ендоскопско или хирургично лечение; (3) НЕТи тип III: единични, по-големи туморни формации (0.5-5 cm, 55% са > 2 cm), на фона на нормална лигавица; не подлежат на ендоскопско лечение. След ендоскопско отстраняване се препоръчва ендоскопско изследване с множествени биопсии през една-две години, а при НЕТи тип II се съчетава с ендоскопска ехография на всеки шест месеца или ежегодно след третата година. При пациенти с атрофичен гастрит, особено с хипо- и ахлорхидрия (повишен риск за НЕТи на стомах), ендоскопско изследване с множествени биопсии се препоръчва през четири години. При хиперплазия на ентохромафинни клетки също се препоръчва гастроскопия с множествени биопсии и ендоскопска ехография (с най-висока диагностична стойност).

Дуоденум (панкреатодуоденална област). Лезиите са малки, гладки, плоски, със или без улцерации или се представят като субмукозна маса. Гастриномите са предимно в проксимален дуоденум, соматостатиномите и другите хормон-продуциращи тумори показват аденоматозен растеж около папилата на Vater. Ендоскопска резекция е показана при избрани малки тумори. Необходимо е ендоскопско проследяване чрез гастроскопия с биопсия и ендоскопска ехография или компютър-томография (КТ) на трети, шести и дванадесети месец; честотата на контролните изследвания зависи от малигнитета на тумора.

Тънко черво (йеюнуи). Чрез капсулна/балонна ендоскопия се наблюдава туморна маса с повърхностни улцерации.

Илеум и илеоцекална клапа. Най-честа находка е малък, трудно видим субмукозен тумор, хиперемия на околна лигавица, асиметрично задебеляване на стената, концентрична субстеноза на клапата.

Апендикс. Малки тумори (в 95% са < 2 cm) в дистална трета.

Цекум, дебело и право черво. Наблюдават се гладки, лъскави, бледо жълти плоски лезии без улцерации, с размер около 1-2 cm; в ляво дебело черво могат да са с вид на аденокарцином, а в ректум да се представят като малки жълтеникави субмукозни тумори без специфична характеристика или като полипи на краче с кървене; откриват се случайно при рутинна ендоскопия. Ендоскопска локална резекция е показана при тумори до 2 cm, без да е задължителен друг, освен ендоскопски, контрол. Възможна е ендоскопска полипектомия или мукозна резекция и при тумори над 2 cm, но при строг ежегоден контрол, включващ долна ендоскопия с биопсии, трансректална ехография, ендоскопска ехография, КТ и магнитнорезонансна томография (МРТ).

Метастази от НЕТи с неизвестна първична локализация. Когато се подозира произход от гастроинтестинален тракт са показани горна и долна ендоскопия, капсулна ендоскопия и ендоскопска ехография.⁴ Ендоскопската ехография може да оцени лумен,

околни тъкани, (медиастинум с лимфни възли, метастази, плеврален излив, сърце, съдове), панкреас, жлъчни пътища, част от черен дроб/лимфни вериги, лява надбъбречна жлеза, асцит.⁵ Оценява разпространението и в перипанкреасни структури, особено в големи съдове. Откриването на уголемени лимфни възли по време на диагнозата спомага за стадиране. Методът е показан за диагноза и стадиране на езофаго-гастро-дуодено-панкреасни НЕТи и тези – на папилата на *Vater* (с размери под 5 mm). В комбинация с тънкоиглена биопсия и цитологично изследване, ендоскопската ехография може да разграничи НЕТи от аденокарцином или друг тумор и да диагностицира тумори, неразпознати с останалите образни методи (чувствителност – 82-98% и специфичност – 86-100%).⁶ Тънкоиглената биопсия демонстрира висока чувствителност, специфичност и точност за откриване на тумори на панкреас (съотв. 93 %, 95% и 93%).⁵
⁶ Интраоперативната ендоскопска ехография също е с висока чувствителност. Най-често панкреасните НЕТи са хипоехогенни, окръглени, хомогенни и добре видими формации, но могат да бъдат и изоехогенни, рядко са хиперехогенни и с неправилни очертания; малигнените тумори са по-големи, с неправилни очертания, а кистичните лезии са редки, с различна характеристика и с по-големи размери. В сравнение с останалите образни методи, ендоскопската ехография има най-висока стойност за диагноза на инсулиноми (над 90% при размер < 2 cm) и гастриноми на панкреас (чувствителност до 94%). Недостатък на метода е липсата на специализирана техника и обучени специалисти във всички центрове.

А	<ul style="list-style-type: none">■ При гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори липсват специфични ендоскопски признаци.■ За ендоскопско доказване на невроендокринни тумори в гастроинтестинален тракт се препоръчва комбиниране с биопсия, ендоскопска ексцизия (дори при малки, надигнати или плоски лезии), ендоскопска полипектомия или мукозна резекция.
В	<ul style="list-style-type: none">■ За диагноза на гастроинтестинални невроендокринни тумори като средство на избор се препоръчва гастроинтестинална ендоскопия с биопсии (езофаго-гастро-дуоденоскопия, илео-колоноскопия, капсулна ендоскопия, дуоденоскопия с ендоскопска ретроградна холангио-панкреатография), самостоятелно или в комбинация с ендоскопска ехография и иглена биопсия (тру-кът).■ За диагноза и стадиране на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се препоръчва използване на ендоскопска ехография, особено при лезии с малки размери (под 5 mm) и тумори в панкреас (инсулином и гастрином).■ При метастази от невроендокринни тумори с неизвестна първична локализация и подозрение за произход от гастроинтестинален тракт се препоръчва горна и долна ендоскопия, капсулна ендоскопия и ендоскопска ехография.



Пациенти със суспекция за гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори трябва да се насочват към специализирани центрове, разполагащи с необходимата апаратура и опитни специалисти за цялостен оглед на гастроинтестинален тракт с биопсии и ендоскопска ехография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223-227
2. Janson ET, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49 (6): 740-756
3. Triantafyllidis, JK. The role of endoscopy and endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2004; 17 (2); 168-172
4. Mougey A, Adler D. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. *Hospital Physician* 2007; 51: 12-20
5. Linda LS. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors and the role of endoscopic ultrasound. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010; 6 (8): 520-522
6. Patel KK, Kim MK. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (5): 638-642

2.4. ПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА

2.4.1. Патологична диагноза и класификация на белодробни и тимусни невроендокринни тумори

Светлана Христова, Савелина Поповска

Белодробни невроендокринни тумори. Класическите белодробни невроендокринни тумори (НЕТи) произхождат от клетките на *Kulchitzky*, локализирани в нормалната бронхиална лигавица. Касае се за тумори, представящи се с широк кликопатологичен спектър, разнообразна морфологична характеристика и биологично поведение. Въз основа на ултраструктурни, имунохистохимични и флоуцитометрични проучвания *W. Travis et al.* през 1991 г. предлагат първата класификация на белодробните НЕТи – карциноми и карциноиди. Според настоящата схема на Световната здравна организация (WHO) белодробните НЕТи не са обединени и се класифицират в различни морфологични групи. Основните категории включват дребноклетъчен карцином, едроклетъчен невроендокринен карцином, типичен и атипичен карциноид. Микроскопската им характеристика и структура са разнообразни, но са неспецифични и се представят чрез органиден или трабекуларен строеж, наличие на палисадни или розеткоподобни структури. Главни морфологични критерии за диференциална диагноза са митотичната активност и наличието или липсата на некрози (виж Табл. 1).¹⁻³ При част от конвенционалните белодробни карциноми имунохистохимично или електронномикроскопски се доказва невроендокринна диференциация (10-20% от плоскоклетъчните, адено- и едроклетъчните карциноми) и трябва да бъдат определяни в категорията *недребноклетъчен белодробен карцином с невроендокринна диференциация* (виж Табл. 2).^{4,5}

Белодробни карциноиди. Съставят 1-2% от белодробните тумори и по номенклатурата на WHO от 2004 г. хистологично се класифицират като *карциноид – типичен*

карциноид (ТК) и *атипичен карциноид* (АК). Клиноморфологичните методи за диагностика включват цитологично изследване (тънкоиглена аспирационна биопсия) или бронхоскопска биопсия, но прецизната диференциална диагноза между ТК и АК изисква изследване на резекционен хирургичен материал. По микроскопската си характеристика карциноидите на бронха са сходни с вискодиференцирани НЕТи с друга локализация. Характерна е т.нар. невроендокринна цитология: униформени клетки с централно разположени овални ядра с гранулиран хроматин, липса на проминиращи нуклеоли, еозинофилна, фино гранулирана цитоплазма. Големината на клетките е средна до голяма, а формата е овална или полигонална. Всички белодробни карциноиди имат типичната за вискодиференцирани НЕТи органидна хистологична структура, гнезден или трабекуларен строеж с формиране на розеткоподобни или палисадни клетъчни подреждания; по-рядко се формират истински жлезни или папиларни структури. Стромата е добре кръвоснабдена и е от фиброваскуларен тип. Имунохистохимичната характеристика на двете форми е относително различна. В до 80% от тях се доказва експресия на цитокератин. Невроендокринните маркери (хромогранин, Leu-7 (CD57) и N-CAM (CD56) синаптофизин), са позитивни в почти 100% от клетъчната популация при ТК, докато за АК е характерна огнищна реакция. Данните за експресия на TTF-1 са разнопосочни: напълно негативна или позитивна реакция в над една трета при ТК и преобладаващо позитивна при АК. При повечето белодробни карциноиди се доказва и коекспресия на CD99.^{6,8} При първична диагностика 10-15% от ТК и 40-50% от АК се демонстрират с метастази в регионални лимфни възли и съотв. 5-10% и над 20% – с хематогенни метастази в черен дроб и кости.⁶⁻⁸

Хистопатологични предиктивни и прогностични маркери при белодробни карциноиди. Изискват се за прецизна диференциална диагноза между ТК и АК или за стадиране по pTNM. Данни от клинични проучвания определят десетгодишна

преживяемост в 82-95% от пациенти с ТК и в 35-59 % при АК. Стадирането притежава главна прогностична стойност. Независимо от евентуални метастази в лимфни възли, ТК има добра прогноза. Прогностична стойност притежава също размер на тумора и хистопатологична характеристика, включваща наличие на некрози, митози, ядрен плеоморфизъм и съдова инвазия. Негативните прогностични морфологични фактори при АК са размер над 3.5 cm, висок митотичен индекс, клетъчен и ядрен плеоморфизъм и разпространение по аерогенен път. Хистологично устройство при АК, представено от палисаден, папиларен или псевдогландуларен строеж, е благоприятен прогностичен белег.^{4,6}

Дребноклетъчен карцином (ДК). Според дефиницията на WHO той е малигнен епителен тумор, изграден от дребни, кръгли, овални или източени клетки с оскъдна цитоплазма, неясни клетъчни граници, фино гранулиран ядрен хроматин, без видими нуклеоли, но с висока митотична активност. Диагнозата е светлинномикроскопска. В две трети електронномикроскопското изследване доказва наличие на невроендокринни гранули. Имунохистохимично само под 10% от случаите са негативни за невроендокринни маркери, но до 90% са TTF-1 позитивни.^{5,7}

Едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕНК). Включва се в групата на едроклетъчните карциноми по ICD-O и статистически представлява около 3% от белодробните карциноми. За разлика от карциноидите, невроендокринната му диференциация не означава произход от невроендокринни клетки; приема се развитие от плурипотентна родоначална клетка, която може да се диференцира в различни клетъчни типове, но не е свързано с дифузна невроендокринна хиперплазия, туморчета (tumorlets) или *MEN1*-

генна мутация. Обичайна е периферна локализация, изразени некрози, хистологична архитектура от големи клетки с широки цитоплазми, висок митотичен индекс (над 11 митози, средно 75 на 2 mm²). За потвърждение на невроендокринна диференциация се изисква имунохистохимично изследване за хромогранин, синаптофизин или CD56; позитивна реакция с поне един от маркерите е достатъчна за диагноза. Около 50% от случаите експресират TTF-1.^{1,5,9,10}

Невроендокринни тумори на тимус. Те са редки тумори, локализирани в преден медиастиnum, изградени от невроендокринни клетки и трябва да се разграничават от тимомии с невроендокринна диференциация. По ICD-O се класифицират на: (1) високодиференцирани невроендокринни карциноми (карциноидни тумори): типичен и атипичен карциноид и (2) нискодиференцирани невроендокринни карциноми: едроклетъчен невроендокринен карцином и дребноклетъчен карцином от невроендокринен тип.⁵ Първичните карциноиди, вкл. и терминът *атиичен карциноид* на тимус са дефинирани като самостоятелна нозологична единица от *J. Rosaj* и *MG Arrigoni, et al.*^{11,12} Приема се, че хистогенезата им е от мигрирали клетки от неврален гребен или от деривати на тимусни епителни клетки.¹³ Втората хипотеза се подкрепя от данни за наличие на смесени тимомии-невроендокринни тумори, развиващи се самостоятелно или при множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN 1).¹⁴⁻¹⁶ Клинични проучвания показват, че преобладаващата част от тимусните карциноиди съответстват на АК и имат по-неблагоприятна прогноза в сравнение с бронхиалната локализация. Хистологичната и имуноморфологична характеристика е подобна на тази при други органични локализации (виж Табл. 3).⁵

- | | |
|----------|---|
| В | <ul style="list-style-type: none">■ За патоморфологична оценка на бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори се препоръчват критериите на Световната здравна организация (WHO), включващи имунохистохимично доказване на невроендокринен произход (позитивен хромогранин А и синаптофизин) и определяне на степен на диференциация (G 1, 2, 3) чрез определяне на митотичен или пролиферативен Ki-67 индекс.■ За патологично стадиране на бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори се препоръчва използване на номенклатура за карцином по Седма редакция на pTNM-класификация. |
| С | <ul style="list-style-type: none">■ При патоморфологичен отговор за бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори се препоръчва уточняване на локализация и размер на тумор, хистологично описание на туморна структура, некрози, периневрална инвазия, емболи в лимфни и венозни съдове.■ За дефиниране на типични и атипични бронхопулмонални и тимусни карциноиди се препоръчват обективни критерии – брой на митози и наличие на некрози. Критерият за цитологичен атипизъм не е достатъчно обективен и не се препоръчва.■ За диференциална диагноза между атипичен карциноид и едроклетъчен невроендокринен карцином се препоръчва определяне на митотичен индекс.■ За диференциална патоморфологична диагноза при торакални невроендокринни тумори/карциноми или метастази се препоръчва допълнително имунохистохимично изследване на TTF-1, CDX 2, S-100, цитокератин и други специфични туморни маркери. |



- При торакални невроендокринни тумори патологичното стадиране е най-важният прогностичен фактор.
- За патологично стадиране се използва Седма редакция на системата за pTNM-стадиране на UICC/AJCC. При тимусни NETи стадирането следва специфични правила за тумори на тимуса.
- Прецизното макроскопско описание на туморна формация трябва да включва размер, характеристика на срезна повърхност, видима (хирургична резекция R2) или микроскопска (хирургична резекция R0-1) инфилтрация в околни тъкани, структури и органи.
- Сигурното разграничение на типичен от атипичен карциноид изисква морфологично изследване на материал от резекция на целия тумор.
- Количествена оценка на митози при торакални невроендокринни тумори трябва да се осъществява в полетата с най-висока митотична активност и без некрози.
- За патологично стадиране на тимусни невроендокринни тумори е важно да се изследва целостта на капсулата и да се търси целенасочено съдова инвазия.
- За патоморфологична диференциална диагноза между нискодиференцирани тимусни невроендокринни тумори и белодробен едроклетъчен невроендокринен карцином и дребноклетъчен карцином, метастазиращ в медиастиnum, са необходими клинични данни от историята на болестта и информация от образно изследване.
- За локорегионално стадиране на торакален невроендокринен тумор е задължително изследване на регионални лимфни възли с описание на общия им брой и броя на метастатично ангажираните лимфни възли.

Таблица 1. Класификационна схема за хистологична оценка на белодробни невроендокринни тумори.^{8,9}

Типичен карциноид G1

Тумор с карциноидна морфология, без некрози, размер ≤ 0.5 cm и под 2 митози на 10 полета на високо увеличение ($= 2 \text{ mm}^2$).

Атипичен карциноид G2

Тумор с карциноидна морфология и 2-10 митози на 10 полета на високо увеличение ($= 2 \text{ mm}^2$) или малки огнища на некрози.

Едроклетъчен невроендокринен карцином G3

1. Тумор с невроендокринна морфология: органоиден или трабекуларен строеж, палисадни или розеткоподобни структури.
2. Митотичен индекс < 11 митози на 10 полета на високо увеличение ($= 2 \text{ mm}^2$).
3. Некрози – по-обширни.
4. Клетъчна характеристика, съответстваща на недробноклетъчен карцином – големи клетки с ниско ядрено/цитоплазмено съотношение, фин везикуларен хроматин и/или видими нуклеоли. Някои тумори са с фин хроматинов строеж на ядрата, не личат ядърца, но клетките са големи с добре видима цитоплазма.
5. Позитивна имунохистохимична експресия на един или повече невроендокринни маркери (различни от неврон-специфична енолаза, NSE) и/или електронномикроскопско наличие на невроендокринни гранули.

Дребноклетъчен карцином G3

1. Клетки на туморна популация с размер по-малък от общия диаметър на три стромни лимфоцита; невидими нуклеоли.
2. Висок митотичен индекс < 11 митози на 10 полета на високо увеличение ($= 2 \text{ mm}^2$).
3. Некрози в широки зони.

Таблица 2. Класификационна схема на белодробни невроендокринни хиперплазии и неоплазми.³

Невроендокринна клетъчна хиперплазия и туморчета (tumourlets)	
<p><i>Невроендокринна клетъчна хиперплазия.</i> Идиопатична, често множествена, асоциирана с фиброза, интралуменална обструкция, възпаление или е съчетана с наличие на периферно локализирани карциноиди, пролиферация на единични клетки или струпвания от невроендокринни клетки в границите на базалната мембрана.</p> <p><i>Карциноидни туморчета (tumourlets).</i> Дефинират се като нодуларна пролиферация (до 5 mm) на малки източени клетки извън базалната мембрана, около бронхиоли, често съчетана с бронхиектазии и фиброзиране. Морфологичната находка и имунофенотипът са идентични с тези при типичен карциноид. При размер над 5 mm лезията се приема за карциноид.</p>	
Тумори с невроендокринна морфология	
Типичен/атипичен карциноид Едроклетъчен невроендокринен карцином Дребноклетъчен карцином	
Недробноклетъчен карцином с невроендокринна диференциация	
Други тумори с невроендокринни свойства	
Белодробен бластом Примитивен невроектодермален тумор Дезмопластичен кръглоклетъчен тумор Карциноми с рабдоидна диференциация Параганглиом	

Таблица 3. Патоморфологична класификация на тимусни невроендокринни тумори (НЕТи).⁵

Високодиференциран НЕТ (G1-2)		Нискодиференциран НЕТ (G3)	
<p>Типичен карциноид</p> <ul style="list-style-type: none"> • Липсват некрози • < 2 митози на 2 mm² (за 10 полета на увеличение x 40) 	<p>Атипичен карциноид</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наличие на некрози • и/или 2-10 митози за 2 mm² (за 10 полета на увеличение x 40) 	<p>Едроклетъчен НЕК (G3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Морфология на едроклетъчен тумор • > 10 митози на 2 mm² (за 10 полета на увеличение x 40) 	<p>Дребноклетъчен НЕК (G3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Морфология на дребноклетъчен тумор
<p>Морфологични варианти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вретеновидноклетъчен • Пигментен • С наличие на амилид (екстратиреоиден медуларен карцином) • Онкоцитен/оксифилен • Муцинозен • Ангиоматоиден • Комбиниран от предходните варианти 		<p>Варианти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дребноклетъчен НЕК в комбинация с карцином без невроендокринна диференциация 	

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis WD, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-553
2. Travis WD, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-944
3. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France, IARC Press 2004; 19-20
4. Modlin IM, et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
5. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press: Lyon 2004
6. Beasley MB, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-1265
7. Chong S, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *RadioGraphics* 2006; 26: 41-58
8. Beasley MB, et al. Carcinoid tumor. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC Press 2004; 59-62
9. Klimstra DS, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-712
10. Moran CA, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 206-221
11. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. *Cancer* 1972; 29: 1061-1075
12. Arrigoni MG, et al. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-421
13. DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 Suppl: S5-16
14. Rosai J, et al. Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. *Cancer* 1972; 29: 1075-1083
15. Rosai J, et al. Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. *Pathol Annu* 1976; 11: 201-226
16. Wick MR, Ritter JH. Neuroendocrine neoplasms: evolving concepts and terminology. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8: 102-112

2.4.2. Патологична диагноза и класификация на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори

Светлана Христова, Мария Цанева

Според концепцията за система от клетки, захващащи и декарбоксилиращи предшественици на амините (APUD), гастроинтестиналните невроендокринни тумори (НЕТи) се развиват от мигриращи клетки, произхождащи от невралния гребен. Проучване на *E. Tompson, et al.* от 1990 г. доказва общ произход на невроендокринни клетки с други клетъчни линии в гастроинтестинален тракт и се приема унитарна теория за интестинална цитогенеза.¹ Невроендокринната клетъчна система включва два клетъчни типа: (1) клетки, формиращи жлези и (2) дисеминирана/дифузна клетъчна система, част от която е локализирана в панкреас, гастроинтестинален тракт и жлъчни пътища.²

Биология на гастроентеропанкреасни НЕТи. Те са тумори с бавен биологичен прогрес, но с малигнен потенциал, повечето от които са функционално неактивни. Биологичната характеристика се определя от индивидуалните клетъчни функции и доказването на специфични диагностични маркери (серумни и/или интратуморни). Имунохистохимично НЕТи се характеризират с експресия на три основни маркера: (1) неврон-специфична енолаза (NSE) – цитозолен маркер, у-у димер на гликолитичния ензим енолаза; (2) синаптофизин (SP) – трансмембранен гликопротеин, локализиран в пресинаптичните везикули на неврони в нормални и неопластични невроендокринни клетки; възможна е загуба на антигена при продължителна формалинова фиксация; (3) хромогранини – разтворими кисели гликопротеини, локализирани в матрикса на невросекреторни гранули; хромогранин А (Cg A) е универсален маркер за невроендокринна тъкан и е прекурсор на панкреатостатин; експресията му зависи от клетъчния тип и количеството на интрацитоплазмени невросекреторни гранули.^{2,4,9}

Хистологична диагностика и класификация. От 2010 г. е прието обобщено степенуване на НЕТи като невроендокринен тумор (G1-2) или невроендокринен карцином (G3). Запазва се категорията *смесен адено-невроендокринен карцином* за тумори, чиято невроендокринна съставка е над 30% от общия обем (виж Табл. 1).^{5,7} Хистологичната оценка и диагностика изисква задължително имунохистохимично изследване, включващо основните маркери CgA и SP. Като стандарт се препоръчва имунохистохимично изследване за Ki-67 (MIB1) – ядрен клетъчен маркер за определяне на пролиферативен туморен потенциал. Експресира се в късна G1 фаза, както и в S, G2 и M фази от клетъчния митотичен цикъл. Реакцията е представена от дифузно и/или грануларно ядрено оцветяване; отчитат се само максимално оцветени ядра (3+) в зони с преобладаваща реакция (виж Табл. 2).^{6,8}

Невроендокринни тумори на хранопровод, стомах и дуоденум. Класифицират се по общите критерии за гастроентеропанкреасни НЕТи. Повечето от тях са нефункциониращи високодиференцирани тумори (карциноиди), произхождащи от ентохромафин-подобни клетъчни линии, локализирани предимно в долна трета на хранопровод, стомашен корпус/фундус и в ампуларен отдел на дуоденум. Хистологичното устройство е с характеристика на НЕТи. По ICD-O код допълнително се класифицират като серотонин-продуциращи, гастрин-продуциращи (гастриноми), соматостатин-продуциращи и ганглиоцитен параганглиом.^{4,5,10} Специфична класификация на Европейската асоциация за невроендокринни тумори (ENETS) ги разделя на: (1) НЕТи G1 (50-75%) – доброкачествени, нефункциониращи, локализирани в мукоза/субмукоза, размер ≤ 1 cm и липса на съдова инвазия; (2) НЕТи G2 (25-50%) – тумори с висока степен на диференциация, функциониращи или нефункциониращи, или малигнен ганглиоцитен параганглиом с инфилтрация на *muscularis propria* или с метастази; (3) невроендокринен карцином G3 (< 1 -3%).^{6,8,11} Смесени адено-невроендокринни карциноми на хранопровод, стомах и дуоденум са редки. При езофагиална локализация са асоциирани с

Баретов хранопровод. В дуоденалната ампула могат да са хистологична съставка на муцин-продуциращ аденокарцином и по-рядко – на плоскоклетъчен карцином.⁵

Невроендокринни тумори на тънко черво, апендикс, дебело и право черво. Функциониращите НЕТи в тънко черво произлизат от различни клетъчни линии: серотонин-продуциращи (от ентохромафинни клетки), гастрин-продуциращи (от G-клетки), соматостатин-продуциращи, продуциращи глюкагон-подобен пептид или PP/PYY (от L-клетки), ганглицитни параганглиоми (от смесен клетъчен тип). С изключение на параганглиомите, всички останали варианти се срещат и при локализация в апендикс. Допълнителни класификационни форми на НЕТи в апендикс са чашковидноклетъчен и тубуларен карциноид. Патологичното стадиране по pTNM на чашковидноклетъчния карциноид на апендикс се извършва по номенклатурата за карцином.⁵⁻⁷

Панкреасни НЕТи. Подразделят се на функциониращи (гастрином, глюкаганом, инсу-

лином, соматостатином, випом) и нефункциониращи. Нефункциониращите се класифицират хистологично според общата схема.^{5,6}

Чернодробни метастази от НЕТи/НЕКи. За прецизна хистологична оценка се изисква пълна клинична информация, вкл. и данни от образна диагностика (особено при неуточнена първична локализация). Патоморфологичното описание и диагностиката трябва да включват имунохистохимична верификация на метастаза, определяне на митотичен или Ki-67 индекс и индивидуално микроскопско изследване на резекционни линии.⁶

Прогностични патоморфологични характеристики на гастроентеропанкреасни НЕТи. При стомашна локализация все още не са уточнени прогностични маркери.⁸ За останалите ентохромафинни НЕТи прогностично значение има размерът на тумора, хистологичната степен на диференциация (G), нивата на инфилтрация и Ki-67 индексът (виж Табл. 3).^{4,5,12-14} Предикивни патоморфологични характеристики засега не са стандартизирани.

В

- За патоморфологична оценка на гастроентеропанкреасните невроендокринни тумори се препоръчват критериите на Световната здравна организация (WHO) и Европейската асоциация за невроендокринни тумори (ENETS), включващи имунохистохимично доказване на невроендокринен произход (позитивен хромогранин А и/или синаптофизин), стадиране по Седма редакция на pTNM-класификация, митотичен и/или Ki-67 пролиферативен индекс, хистологична степен на диференциация (G1-2) при карциноиди и невроендокринни тумори и класифициране на невроендокринен карцином като G3.
- При патоморфологичното изследване на резецирани чернодробни метастази се препоръчва имунохистохимична верификация с хромогранин А, синаптофизин и Ki-67 (със задължително посочване на процент) и задължително микроскопско описание на резекционни линии.

С

- За имунохистохимична верификация и прогноза на функциониращи гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори не се препоръчва доказване на интратуморна клетъчна експресия на гастрин, соматостатин, инсулин, панкреатостатин, глюкагон или други функционални маркери.
- Като смесени гастроентеропанкреасни тумори се определят тумори при наличие на невроендокринна компонента над 30% от общия туморен обем.
- За диференциална патоморфологична диагноза при торакални невроендокринни тумори/карциноми или метастази се препоръчва допълнително имунохистохимично изследване на TTF-1, CD X2, S-100, цитокератин и други специфични туморни маркери.

Д

- При подозрение за панкреасни невроендокринни тумори и метастази се препоръчва използване на аспирационна цитологична диагностика.


	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прецизното макроскопско описание на туморна формация от гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори включва размер, характеристика на срезна повърхност, видима (хирургична резекция R2) или микроскопска (хирургична резекция R0-1) инфилтрация в околни тъкани, структури и органи. ■ За доказване на невроендокринен произход на гастроентеропанкреасни тумори е задължително имунохистохимично изследване с хромогранин А и синаптофизин. ■ За определяне на хистологична степен на диференциация на гастроентеропанкреасен невроендокринен тумор е препоръчително имунохистохимично определяне на Ki-67 или митотичен индекс. ■ За локорегионално стадиране на гастроентеропанкреасен невроендокринен тумор е задължително изследване на регионални лимфни възли с описание на общия им брой и броя на метастатично ангажираните лимфни възли. ■ При неоперабилни панкреасни тумори може да се използва аспирационна цитология или дебелиоглени тъканни биопсии.
---	---

Таблица 1. Класификационна схема за хистологична оценка на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.^{5,6}

G1 Невроендокринен тумор (карциноид)
G1-2 Невроендокринен тумор
G3 Невроендокринен карцином (едроклетъчен или дребноклетъчен)
Смесен адено-ендокринен карцином – при невроендокринна съставка над 30% от туморния обем
Хиперпластични и пренеопластични лезии

Таблица 2. Патологоанатомично определяне на степен на диференциация чрез митотичен сбор и Ki-67 индекс.

Хистологична степен на диференциация	Митотичен сбор (за 10 НРФ)*	Ki-67 индекс (в %) ** / ***
G 1	< 2	< 2
G 2	2-20	2-20
G 3	> 20	> 20

*Общ брой митози, преброени на 10 полета на микроскопско увеличение $\times 40$ ($= 2 \text{ mm}^2$); **% от преброени 500/2 000 туморни клетки в полета с максимално ядрено оцветяване (3+); ***При тумори на апендикс няма установени критерии за оценка на Ki-67 индекс.

Таблица 3. Прогностични патоморфологични характеристики при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.

Хистологични критерии	Прогностични критерии за преживяемост до 5 години*
Инфилтрация на стена на орган	Минимална > изразена*
Граничен туморен размер 2 cm	$\leq 2 \text{ cm}$ (82%) > над 2 cm (39%)*
Хистологична степен на диференциация (G1/G3)	G1 > G3* (високо/ниско диференциран*)
Митотичен индекс	≤ 5 ; > 5* на 10 полета на високо микроскопско увеличение $\times 40$
Метастази в лимфни възли	Не (94%) > Да (43%)*
Чернодробни метастази	Не (88%) > Да (25%)*

ЛИТЕРАТУРА

1. Tompson EA, et al. Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. *Development* 1990; 110: 477-481
2. Klöppel G. Tumor biology and histopathology of neuroendocrine tumors. *Best Pract & Res Clin Endocr & Metabol.* 2007; 21: 15-31
3. Norheim I, et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115-125
4. Klöppel G, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 452 (Suppl 1): S9-S27
5. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed. Bosman F, Carneiro F, Hruban R., Theise. IARC Press, Lyon 2010
6. ENETS 2011. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Ed. Salazar R., Wiedermann B. and Ruzniewski P. *Neuroendocrinology* 2012; 95 (2): 67-178
7. AJCC Cancer staging handbook, 7 ed. Ed. Edge SB., Byrd DR., Compton CC. et al. Springer-Verlag, 2011
8. Rindi G, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401
9. Modlin IM, et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 2427-2443
10. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (eds). Histological typing of endocrine tumors. Springer-Verlag:Berlin-New York, 2000
11. Fave GD, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95 (2): 74-87
12. Arnold R, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alfa in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin gastroenterol hepatol* 2005; 3: 761-771
13. Bamboat ZM, Berger DL. Is right hemocolectomy for 2.0 cm appendiceal carcinoid justified? *Arch Surg* 2006; 141: 349-352
14. Ballas KD, et al. Mixed exocrine-endocrine tumors of the pancreas. *JOP* 2005; 6: 449-4454

3 Стадиране



3.1. TNM-СТАДИРАНЕ

3.1.1. TNM-стадиране при торакални невроендокринни тумори

Димитър Калев

Стадиране на торакални невроендокринни тумори (НЕТи). Стадиране на белодробните НЕТи по TNM-категории е въведено през 2008 г. след предложение на Международната асоциация за изследване на белодробен карцином (IASLC).¹ Бронхопулмоналните невроендокринни тумори, вкл. белодробните карциноиди, се стадират по Седма редакция на TNM-класификацията за белодробен карцином.²

Клиничната класификация (cTNM) е основна за оценка на прогноза и избор и лечение. Базира се на доказателства от образни (компютър-томография и ядреномагнитна резонансна томография) и ендоскопски изследвания (бронхоскопия с ендоскопска сонография), биопсии, хирургична експлорация и др. Патологичната класификация (pTNM) осигурява най-точни данни за оценка на прогноза и се базира на доказателства, придобити преди лечение, добавени или променени от допълнителни данни, доставени от хирургия и патологично изследване. Дефинирането на стадии при бронхопулмоналните НЕТи според TNM-описанието е показано на Табл. 1.

T (първичен тумор)

- T1:** тумор ≤ 3 cm, заобиколен от бял дроб или висцерална плевра, не по-проксимално от лобарен бронх; **T1a** = тумор ≤ 2 cm, **T1b** = тумор > 2 , но ≤ 3 cm.²
- T2:** тумор > 3 , но ≤ 7 cm или с някоя от следните характеристики: нахлува във висцерална плевра, засяга главен бронх ≥ 2 cm дистално от бифуркация на трахея, ателектаза/обструктивна пневмония, простираща се до хилус, но не включваща цял бял дроб; **T2a** = тумор > 3 , но ≤ 5 cm, **T2b** = тумор > 5 , но ≤ 7 cm.³
- T3:** тумор > 7 cm (**T3 >7**) или директно навлиза в гръдна стена, диафрагма, диафрагмен нерв или париятален парикард (**T3Inv**); тумор в главен бронх < 2 cm дистално от бифуркация на трахея (**T3Centr**); ателектаза/обструктивна пневмония в същия лоб (**T3Centr**); отделни туморни възли в същия лоб (**T3Satell**).²
- T4:** тумор с всякакви размери, който навлиза в сърце, големи съдове, трахея, възвратен ларингеален нерв, хранопровод, тяло на прешлен или бифуркация на трахея (**T4Inv**); отделни туморни възли в различен ипсилатерален лоб (**T4Ipsi Nod**)

N (регионални лимфни възли)

- N0:** без метастази в регионален възел.
- N1:** метастази в ипсилатерални перибронхиални и/или перихилерни лимфни възли и интрапулмонални възли, вкл. засягане чрез пряк растеж.
- N2:** метастази в ипсилатерален медиастинален и/или лимфен(ни) възел(и) под бифуркация на трахея.
- N3:** метастази в контралатерални медиастинални, контралатерални хилусни, ипсилатерални или контралатерални скаленови или супраклавикуларни лимфни възли.⁴

М (далечни метастази)

M0: без далечни метастази.

M1: отделни туморни възли в контралатерален лоб (**M1aContr Nod**) или злокачествена плеврална дисеминация (**M1aPl Dissem**); далечни метастази (**M1b**).⁵

Стадирането на тимусни карциноиди се осъществява по най-популярната засега система за тимусни тумори, предложена през 1981 г. от *Masaoka*.⁶ Въведената през 2004 г. TNM-класификация на Световната здравна организация (WHO) не показва достоверни предимства.⁷

Модифицирани клинични стадии по *Masaoka*:⁸

Стадий I: Макроскопски и микроскопски напълно инкапсулиран тумор.

Стадий II: **IIA** – микроскопска транскапсуларна инвазия; **IIB** – макроскопска инвазия към околна мастна тъкан или широко прилепване към (но без инвазия в) плевра или перикард.

Стадий III: Макроскопска инвазия в съседни органи (перикард, големи съдове, бял дроб).

Стадий IV: **IVA:** плеврална или перикардна дисеминация; **IVB:** лимфогенни или хематогенни метастази.

Оценка на риск при торакални НЕТи. Основава се на прогностична стратификация при различни патологични подтипове: (i) типични карциноиди показват петгодишна преживяемост до 80%, атипични карциноиди – 60%, а при невроендокринен карцином – под 10%; (ii) нискостепенен тимусен карциноид показва петгодишна преживяемост до 50%, докато при високостепенен тимусен карциноид тя е 0%.⁹

A

Стадирането на бронхопулмонални невроендокринни тумори (по Седма редакция на TNM-класификация на малигнени тумори) и тимусни карциноиди (по *Masaoka*) корелира с прогнозата и определя избора на лечение.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд

Таблица 1. Стадии и подгрупи на бронхопулмонални невроендокринни тумори според с TNM-описание.

T/M	Подгрупи	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	T3 _{>7}	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 _{inv}	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 _{Satell}	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4 _{inv}	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 _{Ipsi Node}	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1	M1a _{Contra Node}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{Pl Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV



Всички пациенти с торакални невроендокринни тумори трябва задължително да се стадират по Седма редакция на TNM-класификацията на малигнени тумори и/или по системата на Masaoka.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (11): 1213-1223
2. Goldstraw P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (8): 706-714
3. Rami-Porta R, et al. IASLC International Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602
4. Risch VR, et al. IASLC International Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612
5. Postmus PE, et al. IASLC International Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693
6. Masaoka A, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492
7. International academy of pathology (IAP). TNM classification of malignant thymic epithelial tumours. In WD Travis, E Brambilla, HK Muller-Hermelink, CC Harris (Eds.), Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004. Pp. 147
8. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Thymomas and thymic carcinomas. V.2.2012. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf
9. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220-222

3.1.2. TNM-стадиране при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори

Галина Куртева

През 2006 г. Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS) въведе TNM-система за класифициране и стадиране на различни видове гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (NETи) (виж Табл. 1-5).^{1,2} Приложението ѝ в кли-

ничната практика е възприето в ръководствата на Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO).³

А Стадирането на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (по TNM-система на ENETS) корелира с прогнозата и определя избора на лечение.

Таблица 1. TNM-класификация на стомашни невроендокринни тумори (ENETS).

T	Първичен тумор
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
Tis	In situ тумор/дисплазия (< 0.5 mm)
T1	Тумор, инвазирал <i>lamina propria</i> или субмукоза, с размер <1 cm

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд

T2	Тумор, инвазирал <i>muscularis propria</i> или субсероза, или с размер > 1 cm
T3	Тумор, пенетрирал сероза
T4	Тумор, инвазирал съседни структури
	За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в регионални лимфни възли
M	Далечни метастази
Mx	Далечните метастази не могат да бъдат оценени
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд



Таблица 2. TNM-класификация на невроендокринни тумори на дуоденум, ампула на Vater и проксимален йеюнум (ENETS).

T	Първичен тумор
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
Tis	<i>In situ</i> тумор/дисплазия (< 0.5 mm)
T1	Тумор, инвазирал <i>lamina propria</i> или субмукоза с размер < 1 cm
T2	Тумор, инвазирал <i>muscularis propria</i> или с размер > 1 cm ^a
T3	Тумор, инвазирал панкреас или ретроперитонеум
T4	Тумор, инвазирал перитонеум или други органи
	За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в регионални лимфни възли
M	Далечни метастази
Mx	Далечните метастази не могат да бъдат оценени
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази

^a Тумор, разположен само в ампула на Vater (за ганглиоцитен параганглиом).

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд

Таблица 3. TNM-класификация на панкреасни невроендокринни тумори (ENETS).

T	Първичен тумор
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор с размер < 2 cm, ограничен в панкреас
T2	Тумор с размер 2–4 cm, ограничен в панкреас
T3	Тумор с размер > 4 cm, ограничен в панкреас или инвазиращ дуоденум, или жлъчен канал
T4	Тумор, инвазиращ съседни органи (стомах, слезка, дебело черво, надбъбречна жлеза) или стена на големи съдове (<i>truncus caeliacus</i> или <i>arteria mesenterica superior</i>)
	За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в регионални лимфни възли
M	Далечни метастази
Mx	Далечните метастази не могат да бъдат оценени
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд

Таблица 4. TNM-класификация на невроендокринни тумори на долна част на йеюnum или илеум (ENETS).

T	Първичен тумор
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор с размер < 1 cm, инвазиращ мукоза или субмукоза
T2	Тумор, инвазиращ <i>muscularis propria</i> или с размер > 1 cm
T3	Тумор, инвазиращ субсероза
T4	Тумор, инвазиращ перитонеум/съседни органи
	За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в регионални лимфни възли
M	Далечни метастази
Mx	Далечните метастази не могат да бъдат оценени
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази

Таблица 5. TNM-класификация на невроендокринни тумори на дебело и право черво (ENETS).

T	Първичен тумор
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор, инвазиращ мукоза или субмукоза
T1a	Тумор с размер < 1 cm
T1b	Тумор с размер 1-2 cm
T2	Тумор, инвазиращ <i>muscularis propria</i> или с размер > 2 cm
T3	Тумор, инвазиращ субсероза, периколична, периректална мастна тъкан
T4	Тумор, инвазиращ директно други органи или структури и/или перфориращ висцерален перитонеум
	За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в регионални лимфни възли
M	Далечни метастази
Mx	Далечните метастази не могат да бъдат оценени
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази



Всички пациенти с гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори трябва задължително да се стадират по TNM-класификацията на ENETS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rindi G, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449 (4): 395-401
2. Rindi G, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451 (4): 757-762
3. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223-227

3.2. ОЦЕНКА НА ОБЩО СЪСТОЯНИЕ (ПЪРФОРМАНС СТАТУС)

Димитър Калев

Определяне на общото състояние (пърформанс статус, performance status, PS) в онкологията е опит за количествена оценка на дееспособността на пациента. Въз основа на стойността на PS се определя дали болният е показан за противотуморно лечение, дали е необходима корекция на дозата, какъв да е обемът на палиативни грижи, а в клинични изпитвания служи за мярка на качество на живот.

Най-често използвани международни скали за PS са тези на *Karnofsky*¹ и *ECOG/WHO/Zubrod*², а в детска възраст – скала на *Lansky*³.

Скала на Karnofsky

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест;
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест;
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест;
- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд;
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си;
- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи;
- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ;

- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живот;
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение;
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест;
- 0% – смърт.

Скала на ECOG/WHO/Zubrod

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения);
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическата активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис);
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност);
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към леглото (възможност само за ограничени грижи за себе си);
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола);
- 5 – смърт.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Клинично ръководство, основано на доказателства / Национален експертен борд



Сравнение. Валидирано сравнение между скалите на *Karnofsky* и *Zubrod* е проведено в голяма група пациенти⁴:

- *Zubrod* 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100
- *Zubrod* 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80

- *Zubrod* 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60
- *Zubrod* 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40
- *Zubrod* 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20.

A

- Скалите за общо състояние (пърформанс статус) по *Karnofsky* и/или *ECOG/WHO/Zubrod* се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.
- Количествената оценка на общото състояние (пърформанс статус) има прогностична и предиктивна стойност.



*При всички пациенти с торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се извършва задължителна оценка на общо състояние (пърформанс статус) по скалите на *Karnofsky* и/или *Zubrod*.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949. Page 196
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
3. Lansky SB, *et al.* The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656
4. Buccheri G, *et al.* Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141

4 Хирургично поведение



4.1. ХИРУРГИЧНИ ИЗБОРИ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ НА ТОРАКАЛНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Данаил Петров

При пациенти с типичен и атипичен белодробен карциноид, стадиран в стадии I-IIIА, съвременните ръководства препоръчват обсъждане на хирургично лечение – лобектомия или друга анатомична резекция със системна медиастинална лимфна дисекция.^{11,12} За случаи с едроклетъчен невроендокринен карцином препоръчаното поведение е като при недроклетъчен белодробен карцином.¹² При тимусни карциноиди или невроендокринни карциноми с локализирана или локорегионална болест, хирургията включва пълна или непълна резекция.¹³ Рутинно хирургично лечение при пациенти с ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) не се препоръчва след негативните резултати от едно рандомизирано клинично изпитване на Medical Research Council (UK), което сравнява лъчелечение и хирургия.¹ Друго рандомизирано клинично изпитване, проучващо ролята на оперативното лечение при пациенти, отговорили на пет цикъла химиотерапия със *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine* (CAV), не успява да докаже полза от последваща хирургична намеса.² Понастоящем не съществуват проспективни рандомизирани изпитвания, сравняващи химиотерапия или химиолъчелечение с индукционно химиолъчелечение, последвано

от адювантна хирургия. Натрупани са обаче данни от нерандомизирани клинични проучвания, които показват, че оперативното лечение като част от мултимодален лечебен протокол води до подобрени прогноза и контрол на локални рецидиви.³ Регистърът на Международната асоциация за изследване на белодробен карцином (IASLC) показва петгодишна преживяемост в стадии IA и IB от 35% до 53%.⁴ Пациенти с ДКБК в стадий I (T1-2 N0) могат да бъдат обсъдени за оперативно лечение след стадиране с образни методи (компютър-томография (КТ) на гръден кош и горен абдомен, магнитнорезонансна томография (МРТ) на мозък и позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ)⁵ сцинтиграфия на кости и задължителна хирургична експлорация на медиастиnum чрез медиастиноскопия или други подходящи методики (предна медиастиноскопия, VATS) с цел да се изключи окултно ангажиране на медиастинални лимфни възли.⁶ Ендоскопските стадиращи методи също могат да влязат в съображение. Напоследък Британското торакално дружество (BTS) препоръчва хирургия при пациенти със стадий T1-3 N0-1 M0 като част от мултимодалното лечение.⁶ След радикална резекция (за предпочитане лобектомия със системни медиастинална лимфна дисекция или биопсии) оперираните подлежат на адювантна химиотерапия.⁷ При липса на метастази в лимфни възли, пациентите се лекуват само с химиотерапия. При метастатично ангажиране на медиастиналните лимфни възли е показана съчетана химиотерапия и облъчване на медиастиnum. Тъй като профилактичното краниално облъчване води до подобряване на преживяемостта без болест и общата преживяемост при пациенти с ДКБР с пълна ремисия, то трябва да бъде обсъдено след адювантната химиотерапия при радикално оперирани болни.⁸

В

- При пациенти с типичен и атипичен белодробен карциноид или едроклетъчен невроендокринен карцином, стадирани в стадии I-IIIА, се препоръчва обсъждане на хирургично лечение (лобектомия или друга анатомична резекция със системна медиастинална лимфна дисекция).
- При пациенти с локализиран или локорегионален тимусен карциноид или невроендокринен карцином се препоръчва обсъждане на хирургична резекция.
- При дребноклетъчен белодробен карцином не се препоръчва рутинно хирургично лечение.

Д

- При пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином в стадий I (T1-2 N0) може да се обсъжда резекция само след прецизно стадиране чрез образни и хирургични методи.
- Аджвантна химиотерапия се препоръчва след резекция при ранен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином.
- Профилактично краниално облъчване при дребноклетъчен белодробен карцином трябва да се обсъжда след аджвантната химиотерапия при радикално оперирани болни.



- Хирургично лечение при болни с дребноклетъчен белодробен карцином се препоръчва само в стадий I (T1-2 N0) на болестта.
- Предпочитан оперативен обем е радикална лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox W, Scadding JG. Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small cell or oat-cell carcinoma of the bronchus. Ten year follow up. *Lancet* 1973; 2: 63-65
2. Lad T, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of SCLC to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106 (suppl): 320S-323S
3. Koletsis EN, et al. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothor Surg* 2009; 4: 30doi: 10.1186/1749-8090-4-30
4. Vallieres E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposal regarding the relevance of TNM in the pathological staging of small lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1049-1053
5. Inoue M, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1615-1619
6. Lim E, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 (Suppl 3): iii1-27
7. Inoue M, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1620-1623
8. Tsuchiya R, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 977-983
9. Tsuchiya, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 64-72
10. Auperin A, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete resection. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Eng J Med* 115: 842-850
11. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220-222
12. Small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines. V.2.2012. Available on: www.nccn.org
13. Neuroendocrine Tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines. V.1.2012. Available on: www.nccn.org

4.2. ХИРУРГИЧНИ ИЗБОРИ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ НА ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Аркади Иванов

При начално диагностициране на невроендокринни тумори (НЕТи) в 50% се регистрира локализирана болест. Единствената потенциално лечебна терапия, възможна в 20% от случаите, е резекция на първичния тумор и регионална лимфна дисекция. Резекцията на първичния тумор повишава средната преживяемост от 69 до 139 месеца.

Хирургично лечение на стомашни НЕТи. Изборът на хирургично поведение зависи от вида на тумора. При пациенти със стомашен карциноид тип I и с размер под 1 cm се препоръчва ендоскопско отстраняване на лезията с последващо проследяване. При лезии над 1 cm преди ендоскопска полипектомия или мукозна резекция (ЕМР) се извършва ендолуменна ехография за оценка на инвазия на стомашна стена и ангажиране на регионални лимфни възли.¹ След ЕМР оперативно лечение се прилага при туморна инфилтрация отвъд субмукоза или при наличие на позитивни резекционни граници; извършва се локална резекция, антректомия или гастректомия в зависимост от хистологична характеристика, инвазия и локализация на тумора. Противоречиви са доказателствата за лечение със соматостатинови аналози или антректомия за намаляване на хипергастринемията. При стомашни НЕТи тип II се прилага само локална ексцизия и наличието на множество тумори не променя хирургичното поведение. При пациенти с НЕТи тип III хирургичното лечение не се различава от това при стомашен аденокарцином – частична или тотална гастректомия с лимфна дисекция.²

Хирургично лечение на дуоденални НЕТи. Зависи от вида на тумора, неговите размер и локализация. При тумори ≤ 1 cm се прилага отстраняване с бримка или ендоскоп-

ска резекция, но при периапуларна локализация е необходима локална хирургична резекция и лимфна дисекция. При тумори ≥ 1 cm преди ендоскопската мукозна резекция е необходимо да се извърши ендолуменна ехография. Големи НЕТи (> 2 cm) или лезии с всяка големина и метастази в регионални лимфни възли се третират оперативно с няколко прийоми: (1) локална резекция (локализация на тумора в Д1); (2) дистална дуоденектомия (локализация в Д4) или (3) дуоденопанкреасна резекция с лимфна дисекция (най-често при локализация в Д2 и Д3). При тумори между 1 и 2 cm и липса на лимфни метастази се препоръчва ендоскопско отстраняване, но други автори препоръчват хирургично лечение.³ При апуларни НЕТи не се установява корелация между размер на тумор и наличие на малигнитет, поради което е препоръчителна дуоденопанкреасна резекция.⁴

Хирургично лечение на дебелочревни НЕТи. За тази локализация е характерен висок малигнен потенциал, но при тумори с размер < 2 cm може да се осъществи ендоскопска полипектомия или мукозна резекция. В случаи на непълна резекция или степен на хистологична диференциация G3 трябва да последва онкологична резекция. При размер над 2 cm и инвазия в *muscularis propria* се осъществява хирургия по стандартите за дебелочревен аденокарцином.⁵

Хирургично лечение на ректални НЕТи. При лезиите с размер под 1 cm е нисък риск от метастазиране и се отстраняват ендоскопски или с други трансанални техники („full-thickness“ мукозномускулна резекция).⁶ Туморната инвазия се определя с ендолуменна ехография или магнитнорезонансна томография (МРТ). Тумори между 1 и 2 cm с нисък митотичен индекс и без инвазия в *muscularis propria* се лекуват с локална резекция. При лезии над 2 cm метастатичният индекс е значително по-висок

(60-80%) и хирургичното лечение е аналогично с това при ректален аденокарцином – предна резекция или абдоминоперинеална екстирпация с тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ).⁷


Хирургично лечение на панкреасни НЕТи. Показанията за хирургично лечение зависят от симптоми, хормонална продукция, големина на тумора, множественост, потенциална или изявена злокачественост и дисеминация. Оперативната интервенция може да е показана за подобряване на терапевтичния и симптоматичния ефект на медикаментозното лечение. Предоперативната локализация и интраоперативният ултразвук са от голямо значение за избора на стратегия: дуоденопанкреасна резекция (операция на *Whipple*), дистална панкреасна резекция, енуклеация на тумор или енуклеация в комбинация с резекция. При тумор, разположен под 3 cm от панкреасен канал, е препоръчителна резекция. Дисекция на регионални лимфни възли е задължителна при подозрение за малигненост. В повечето случаи се извършва отворена хирургична интервенция, но в отделни случаи възможен вариант е лапароскопска енуклеация/резекция. Когато по време на операция не се открие тумор, следва да се избягва съляпа панкреасна резекция; след известно време трябва да се повторят процедури за локализиране на тумора. Тъй като 90% от инсулиномите са доброкачествени, повечето пациенти се лекуват чрез енуклеация или панкреасна резекция. Оперативният метод е единствено лечение и за гастриноми; повечето от тях са локализирани в т.нар. гастриномен триъгълник, поради което при пациенти с множествени тумори радикалната операция може също да е удачна (процедура по *Whipple* и лимфна дисекция).⁸ При останалите туморни подтипове радикалната хирургия е единствен вариант за лечение, макар че рядко е възможна при поставяне на диагнозата.⁹ Индикациите за оперативна намеса при множествена ендокринна неопла-

зия тип 1 (МЕН1) са противоречиви, тъй като често се откриват тумори и в други ендокринни органи, заедно с множествени тумори в панкреатодуоденалния регион. При тези пациенти се препоръчва по-агресивно хирургично лечение за избягване на малигнизирани (тумори над 2 cm), за редуциране на симптомите, свързани с хормонална продукция и ограничаване на туморния товар.

Хирургично лечение на НЕТи на илеум (типичен карциноид). Тук метод на избор е сегментна резекция на първичен тумор и локорегионална лимфна дисекция. При локализация в терминален илеум в отделни случаи се извършва дясна хемиколектомия, но в 20% от случаите туморите са множествени.¹⁰ Когато се очаква продължителна терапия със соматостатинови аналози, може да се осъществи профилактична холецистектомия, за да се избегнат евентуалните усложнения на жлъчнокаменната болест.

Хирургично лечение на НЕТи на апендикс. При добредиференцирани тумори под 2 cm се осъществява апендектомия, независимо от локализацията (връх или онсова). Дясна хемиколектомия се препоръчва при: (1) тумор над 2 cm; (2) локализация в основа на апендикс; (3) дълбока инвазия в мезоапендикс; (4) регионални лимфни метастази и хистопатологични белези за агресивност (висок пролиферативен индекс Ki67 > 3%). При установяване на поне един от тези критерии след първоначално извършена апендектомия е задължителна последваща дясна хемиколектомия.¹¹ При смесени адено-невроендокринни карциноми на апендикс (чашковидноклетъчен карциноид/карцином) стандартна хирургична процедура е дясната хемиколектомия. При първоначално извършена апендектомия дясната хемиколектомия се осъществява в срок от три месеца.¹²

А	<ul style="list-style-type: none">■ При локализирани гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори хирургичното лечение се препоръчва като метод на избор.
В	<ul style="list-style-type: none">■ При локализирани интестинални карциноиди се препоръчва оперативно лечение с цел радикално отстраняване на първичния тумор и метастатичните мезентериални лимфни възли.■ При локализирани панкреасни невроендокринни тумори се препоръчва хирургична резекция.■ При периферни инсулиноми и малки (под 2 cm) нефункциониращи панкреасни невроендокринни тумори се препоръчват отворена или лапароскопска енуклеация/локална резекция или запазваща далака дистална панкреатектомия.
С	<ul style="list-style-type: none">■ При резекция на големи (над 2 cm) или малигнени нефункциониращи и функциониращи панкреасни невроендокринни тумори (глюкагоном, випом, соматостатином и др.) се препоръчва тотална ексцизия на тумора с негативни резекционни граници (включително и прилежащи органи) и регионална лимфна дисекция. При локализация в глава на панкреас се препоръчва дуоденопанкреасна резекция, а в тяло и опашка – дистална панкреатектомия със или без спленектомия.

	<ul style="list-style-type: none">■ <i>Видът и обемът на оперативната интервенция при локализирани гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се определя от локализацията, размера и хистологичния подвид на тумора.</i>■ <i>Преценката за адекватност на хирургичното лечение и последващото поведение е желателно да се извършва в специализирани центрове за невроендокринни тумори.</i>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Melora E, et al. Type I gastric carcinoids. *Neuroendocrinology* 2011; (E-pub ahead of print)
2. Scherubl H, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42: 664-671
3. Mullen JT, et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery* 2005; 138: 971-977
4. Makhoul HR, et al. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer* 1999; 85: 1241-1249
5. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *J Am Surg* 1985; 149: 775-779
6. Kwann MR, et al. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471-475
7. Shields CJ, et al. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg* 2010; 252: 750-755
8. Jansen RT, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuro-endocrinology* 2006; 84: 173-182
9. O'toole D, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuro-endocrinology* 2006; 84: 196-211
10. Han SL, et al. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1527-1532
11. Oberg K, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta oncologica* 2004; 43: 626-636
12. Toumpanakis C, et al. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Col Rectum* 2006; 50: 315-322

4.3. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Никола Колев

Наличието на чернодробни метастази от невроендокринни тумори (НЕТи) зависи от първичната локализация, Т-стадия, хистологичната диференциация (G1-3) и пролиферативната активност.^{1,2} Най-чести първични локализации на НЕТи с далечни метастази са панкреас, дясно дебело черво и тънко черво.² Честотата на метастази варира според структурата на регистъра или база-данните: в специализирани центрове при 80-90% от пациенти с тънкочревни и при 60-70% от пациентите с панкреасни НЕТи се откриват чернодробни метастази.^{2,3} Далечните метастази често са свързани и с карциноиден синдром, а при приблизително 90% от пациентите се установяват инсулиноми. При нискодиференцираните невроендокринни карциноми (НЕКи, G3) по-често са налице далечни метастази в сравнение с високодиференцираните НЕТи (G1-2).

Хирургично лечение. „Златен стандарт“ за третиране на чернодробни метастази е хирургичната резекция, постигаща висока петгодишна преживяемост (60-80%), ниска смъртност (0-5%) и приемлива заболеваемост (до 30%).¹ Минималните изисквания за лечебна резекция са следните: (1) резектабилни чернодробни метастази от НЕТ с приемлива заболеваемост и смъртност под 5%, (2) липса на десностранна сърдечна недостатъчност, (3) липса на нерезектабилни метастази в лимфни възли и екстраабдоминално, (4) липса на дифузна или нерезектабилна перитонеална карциноматоза. Резекция на метастази от НЕКи не се препоръчва, но може да бъде обсъдена в отделни случаи с изолирани резектабилни метастази.² При определяне на оперативна стратегия трябва да се подходи внимателно за оценка на количество и качество на остатъчния чернодробен паренхим

посредством най-чувствителни образни методи. В зависимост дали метастатичната болест е еднолобарна или комплексна, може да се предприемат процедури с една или две стъпки (както при синхронни, така и при метакронни тумори). Отбрменяваща резекция (със или без други локорегионални или аблативни процедури) може да бъде оправдана по изключение в палиативни ситуации. Въпреки това се препоръчва отстраняване на 90% от тумора (по-нисък процент може да се разгледа при рефракторно-функциониращи НЕТи), но за тази индикация са необходими проспективни клинични проучвания. Ако първичният тумор не е изцяло отстранен все още, се препоръчва при възможност неговата резекция в една или две стъпки. При липса на информация не се препоръчва адювантна системна терапия след извършена R0/R1 резекция.

Чернодробна трансплантация. При пациенти с животозастрашаващи хормонални нарушения, неподатливи на медикаментозно лечение или с нефункциониращи тумори с дифузни нерезектабилни чернодробни метастази, неподатливи на възможните методи за лечение, терапевтичен избор е чернодробната трансплантация.³ Минималните изисквания за извършването ѝ са следните: смъртност под 10%, липса на екстрахепатални метастази според позитронноемисионна томография/компютър-томография (PET/CT), отстранен първичен тумор преди трансплантация и високодиференцирани НЕТи (G1-2). При пациенти под 50-годишна възраст, при които не се откриват екстрахепатални тумори и с нисък Ki-67 индекс, ползите от чернодробна трансплантация са по-съществени.^{2,3} Постигането на дългосрочна преживяемост без болест би било изключителен напредък дори и при тази подобрена подгрупа от пациенти.

Локорегионално лечение. Аблативни методи. Радиофреквентната аблация (РФА) се прилага ефективно за антитуморно лечение и за контрол на симптоми от чернодробни

метастази.^{2,3} Методите могат да се избират самостоятелно или в комбинация с оперативното лечение. Когато хирургията е метод на избор при локализирана болест, РФА може да се приложи палиативно за избягване на голяма оперативна интервенция, но може и да допълни резекцията. При тумори над 5 cm или в близост до жизненоважни структури не се препоръчва РФА и други аблативни методи като единствен лечебен метод.

Емболизация и химиоемболизация. Селективната чернодробна трансартериална емболизация (ТАЕ) или трансартериална химиоемболизация (ТАХЕ) могат да се приложат при пациенти, където оперативното лечение не е възможно, независимо от локализацията на първичния тумор.³ Методите са ефективни за контрол на симптоми и туморен растеж и при половината от пациентите водят до значително снижение на биомаркерите с обективен туморен отговор. Липсват данни, доказващи предимства на ТАХЕ спрямо ТАЕ. Използвани цитотоксични препарати са *doxorubicin* или *streptozocin* в комбинация с *lipiodol*. Поради възможен морбидитет ТАЕ и ТАХЕ следва да се извършват в специализирани центрове. Честа странична реакция е постемболизационен синдром. Процедурата е противопоказана при пълна тромбоза на портална вена, чернодробна недостатъчност или панкреатодуоденектомия по *Whipple*. Проучва се възможно приложение на селективна вътрешна радиотерапия.

Проследяване на пациенти с чернодробни метастази. При НЕТи се препоръчва извършване на конвенционални образни изследвания (компютър-томография (КТ) и/или магнитнорезонансна томография (МРТ)) и оценка на плазмени биомаркери (хромогранин А и специфични медиатори) на всеки три-шест месеца в зависимост от продължителността на болестта и туморния растеж.^{1,2} Соматостатин-рецепторна скintiграфия се извършват на всеки 18-24 месеца, освен ако няма лабораторни или клинични данни за туморна прогресия, изискваща по-ранно цялостно сканиране.² При НЕКи се препоръчва извършване на конвенционални образни изследвания на всеки два-три месеца. При нормален плазмен хромогранин А СgА алтернативен биомаркер е плазмена неврон-специфична енолаза (NSE).

Прогноза. Негативни прогностични фактори са прогресиращи чернодробни метастази, чернодробен туморен товар, наличие на екстрахепатални метастази и карциноидна сърдечна болест.² Според някои регистри прогнозата се подобрява при нарастваща петгодишна преживяемост от под 50% до 60-80% (при метастатични НЕТи) и над 60% (при метастатични панкреасни НЕТи).² Метастатичните НЕКи имат лоша прогноза, без значение дали се представят със или без чернодробни метастази.

С

- Хирургичното лечение на чернодробни метастази от невроендокринни тумори е показано само когато съществуват предпоставки да бъде радикално.
- Палиативно хирургично лечение на чернодробни метастази от невроендокринни тумори може да се обсъжда при избрани случаи, когато пациентите са с добър пърформанс статус и циторедуктивното отстраняване на туморна маса би повлияло симптоматично състоянието им.
- При некурабилни пациенти с чернодробни метастази от невроендокринни тумори като средство на избор за локален контрол могат да се обсъждат термоаблация и локална химиоемболизация.
- При малки по обем чернодробни лезии от невроендокринни тумори може да се обсъжда емболизация на метастази, комбинирана с хирургично лечение.
- За симптоматично лечение на чернодробни метастази от невроендокринни тумори може да се използва локално аблативно лечение в комбинация с циторедуктивна хирургия.



Радикално хирургично лечение (R0) на чернодробни метастази от невроендокринни тумори, извършено в специализирани центрове по хепатобилиарна хирургия, е единствена възможност за дългосрочен контрол на болестта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223–227
2. Pavel M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176
3. Abdalla EK, et al. Liver metastases: surgical management and liver directed therapies. In: Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours. Edited by Martyn Caplin and James Yao. 2011 BioScientifica Ltd, Bristol, UK

5 Системна лекарствена терапия



5.1. ЛЕЧЕНИЕ НА ХОРМОНАЛЕН СИНДРОМ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Асен Дудов

Изключително важно е да се контролира хиперсекрецията на стомашна киселина при всички пациенти с функциониращи невроендокринни тумори (НЕТи), за да се предотвратят пептичните усложнения, които могат бързо да се развият.^{1, 2} Производството на стомашна киселина може да бъде над пет пъти по-голямо от нормалното, особено при пациенти със синдром на *Zollinger-Ellison* (ZES) (средно - 45 mEq/час).^{3, 6} Употребата на H₂-блокери и инхибитори на протонната помпа (ИПП) могат да контролират киселинната хиперсекреция при всички, които могат да приемат перорални лекарства и имат съдействащо поведение.^{1, 2, 4, 5, 8, 9} Предпочитани лекарства са ИПП поради дълготрайното им действие.^{3, 5, 8, 10-14} За да са ефективни, H₂-блокери обикновено трябва да се прилагат в по-високи дози, в сравнение с използваните при конвенционално пептично заболяване (често до десет пъти над обичайната доза). Проучванията показват, че всички достъпни ИПП (*omeprazole*, *lansoprazole*, *pantoprazole*, *rabeprazole*, *esomeprazole*) са ефективни. Препоръчителната начална доза е равна на *omeprazole* 60 mg веднъж дневно при спорадичен ZES и 40-60 mg два пъти дневно при множествена ендокринна неоплазия MEN1/ZES.^{3, 5, 7-9, 11, 12}

Соматостатинови аналози (ССА). Употребата им е стандартна терапия при функциониращи гастроенероендокринни НЕТи независимо от локализацията на първич-

ния тумор. *Interferon-alfa* (IFN) също може да бъде обсъждан за контрол на симптоми при някои пациенти, например ако ССА не са добре толерирани.²⁰⁻²² При пациенти с чернодробни и/или други далечни метастази, преди да се предприемат специфични анти tumorни лечебни мерки, трябва да се осигури контрол на симптоми, свързани с хормонална хиперсекреция. Използването на ССА е ефикасно в 70-90% при лечение на карциноиден синдром (напр. при чернодробни метастази от НЕТи на тънки черва, секретирани серотонин, или от карциноиди на средна част на хранопровод) или при други клинични синдроми, свързани с хиперсекреция от панкреасни НЕТи като випом или глюкагоном. Стандартна доза за дългодействащ *octreotide LAR* е 20-30 mg през 4 седмици. Дозите са адаптирани към индивидуалните нужди и зависят от тежестта на тумора. Обикновено са ефективни или превантивна терапия със ССА преди операция, или локорегионална терапия (приложена или като подкожен болус, и/или интравенозна перфузия 50-100 µg/час).²² *Interferon-alfa* се прилага в доза от 3-5 mIU подкожно три пъти седмично.²³ Дългодействащият пегилиран *interferon* е алтернативна формула, назначавана в дози от 80-150 µg веднъж седмично. Няма сравнителни данни за двата режима и пегилираният *interferon* все още не е одобрен за приложение при НЕТи, но употребата му може да се има предвид за по-добра поносимост.²⁴

Други терапевтични подходи. Първичната и свързаната хиперсекреция от НЕТи изискват други специфични терапии.^{18, 19, 21} При гастрином използването на високи дози инхибитори на протонната помпа (обичайна доза по 2-10 дневно) е стандарт и е първична терапия. При метастатичен инсулином новост е използването на mTOR-инхибитора *everolimus*, но сегашното медицинско лечение включва ССА и *diazoxide*. Само 50% от пациентите отговарят на ССА, а ефективността на *diazoxide* е преходна, свързана с нежелани реакции, особено при по-възрастни пациенти (бъ-

бренча дисфункция, оток).²⁵ Макар че броят на съобщените случаи все още е нисък, при използване на *everolimus* е постигнат симптоматичен контрол при пациенти с предварително лекуван тежък хипогликемичен синдром.^{26,27} В съобщение за четири пациенти се посочва, че лечението с *everolimus* води до нормализиране на кръвната захар и спиране на вливане на глюкоза/таблетки или ентерално хранене; лечението е свързано с частични туморни ремисии, продължили 16 и 29 месеца и стабилна бо-

лест за най-малко 6 месеца при другите двама пациенти. *Everolimus* се препоръчва при метастатичен инсулином, когато е резистентен към стандартно медикаментозно лечение. Използването на радионуклидна пептид-рецепторна терапия се приема за алтернативен избор за симптоматичен контрол. При 3 до 5 пациенти, лекувани с ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, се постигат частични туморни ремисии²⁸, а при отделни случаи успешно е приложено селективно вътрешно лъчелечение.^{29,30}

В

- За контрол на симптоми от хормонална хиперсекреция се препоръчва неотложно приложение на соматостатинови аналози (със или без *interferon-alfa*).
- За симптоматично облекчение може да се обсъждат локорегионални терапии.
- За профилактика на карциноидна криза преди хирургична или локорегионална интравенозна интервенция се препоръчва приложение на соматостатинови аналози (болусна подкожна терапия или интравенозно).
- За контрол на симптоми със соматостатинови аналози се препоръчва начално приложение на краткодействаща форма (*octreotide* – 100 mcg подкожно два-три пъти дневно) за един-два дни с проследващо преминаване на бавноосвобождаващ се *octreotide LAR* (20-30 mg интрамускулно, веднъж на четири седмици).
- При липса на ефект от соматостатинови аналози се препоръчва лечение с *interferon-alfa* – самостоятелно или в комбинация със соматостатинови аналози.

С

- След неуспех от стандартно лечение за хипогликемия при метастатичен инсулином се препоръчва *everolimus* или радиопептид-рецепторна терапия.



Соматостатиновите аналози са стандартна терапия при функциониращи гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-1492
2. Kulke MH, et al. NANETS Treatment Guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752
3. Jensen RT, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173-182
4. Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 573-578
5. Osefo N, et al. Gastric Acid hypersecretory States: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 433-441
6. Roy P, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome: correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis – A prospective NIH study of 235 patients and review of the literature in 984 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 189-222
7. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 454-463
8. Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 169-175
9. Auernhammer CJ, Goke B. Medical treatment of gastrinomas. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 609-615
10. Baldwin CM, Keam SJ. Rabeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2009; 69: 1373-1401
11. Wilcox CM, Hirschowitz BI. Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1145-1157
12. Metz DC, et al. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric Acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2648- 2654
13. Morocutti A, et al. An open-label study of rabeprazole in patients with Zollinger- Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1439-1444
14. Metz DC, et al. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 437-444
15. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010; 139: 1115-1127
16. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin b(12), iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 448-457
17. Termanini B, et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998; 104: 422-430
18. Jensen RT, et al. European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173-182
19. De Herder WW, et al. European Neuroendocrine Tumor Society: Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 183-188

20. Eriksson B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8-19
21. O'Toole D, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189-195
22. Öberg K, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 966-973
23. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors – a review. *Digestion* 2000; 62 (Suppl. 1): 92-97
24. Pavel ME, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26: 8-13
25. Jensen RT, et al. Management of patients with digestive neuroendocrine tumors: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; XXX
26. Kulke MH, et al. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 195-197
27. Ong GS, et al. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (5): 1001-1008. Epub 2010 Feb 17
28. Kwekkeboom DJ, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-2130
29. Ho KW, et al. Malignant insulinomas with hepatic metastases successfully treated with selective internal radiation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (3): 410-411
30. Chandra P, et al. Management of intractable hypoglycemia with Yttirum-90 radioembolization in a patient with malignant insulinoma. *Am J Med Sci* 2010; 340 (5): 414-417

5.2. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХОПУЛМОНАЛНИ И ТИМУСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Димитър Калев

Системна терапия при бронхопулмонални невроендокринни тумори (НЕТи). Системна терапия при локална болест. Липсват ясни доказателства от рандомизирани изпитвания, поради което стандартите се основават на ретроспективни серии или описания на случаи. Не е добре дефинирана ролята на следоперативната (адювантна) химиотерапия при пациенти с тумори pT1-3 N0-1 M0.^{1,3} По правило тя се предприема само при атипичен карциноид в стадий II-IIIА и се провежда по стандарти за дребноклетъчен белодробен карцином с четири цикъла *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.⁴

Системна терапия при нерезектабилна или метастатична болест. Липсват съществени доказателства за най-често използвани лекарствени режими при пациенти със стадий IIIВ/IV; ретроспективни анализи препоръчват първа линия с цитотоксичен дублет *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.⁵ Третирането на функционални тумори с тежки симптоми посредством биотерапия със соматостатинов аналог (*octreotid LAR* 20-30 mg интрамускулно на всеки четири седмици) плюс *interferon-alfa* (3-9 mUI подкожно трикратно седмично) води до частичен отговор в 5-10%, стабилна болест – в 30-50% и подобрение на симптомите – в 40-60%.^{1,3} При стадий IIIВ с позитивна соматостатин-рецепторна сцинтиграфия или симптоми на карциноиден синдром се обсъжда продължителна биотерапия със соматостатинов аналог (*octreotide LAR*).⁴ В подгрупов анализ

на рандомизирано фаза III плацебо-контролирано изпитване RADIANT-2 пациенти с метастатичен белодробен карциноид, лекувани с mTOR-инхибитор *everolimus* (10 mg перорално дневно) плюс *octreotide LAR*, показват достоверно удължаване на преживяемостта без прогресия спрямо самостоятелен соматостатинов аналог (16.4 срещу 11.3 месеца, $p = 0.026$).⁶ Ретроспективен анализ върху метастатични панкреасни НЕТи (MD Anderson Cancer Center) съобщава за степен на обективен отговор 39% след приложение на триплет *streptozocin/5-fluorouracil/doxorubicin*.⁷ В друга ретроспективна серия при метастатични панкреасни невроендокринни карциноми се постига степен на обективен отговор 70% и средна преживяемост без прогресия – 18 месеца при комбинация на *temozolomide/capecitabine*.⁸

Системна терапия при тимусни НЕТи. Данните за приложение на химиотерапия при тимусни карциноиди се основават на малко описания на случаи. Съобщават се различни стойности на показателите за терапевтичен отговор.¹ Химиотерапия се назначава след непълна резекция и на първа линия при метастатична болест. При атипичен карциноид се счита за уместен дублетът *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.³ В случаи на прогресираща метастатична болест за избор на втора линия може да се използва монотерапия с цитотоксични агенти (*capecitabine, dacarbazine, 5-fluorouracil, interferon-alfa, temozolomide*) или таргетна терапия с mTOR-инхибитор *everolimus* (10 mg перорално дневно).³ *Capecitabine* или *5-fluorouracil* могат да се използват за радиосенсибилизация при пациенти с непълна резекция, подлежащи на лъчелечение.⁴

В

- След хирургия на атипични бронхопулмонални карциноми в стадий II-IIIА се препоръчва адювантна химиотерапия с *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.
- При нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални карциноми се препоръчва първа линия химиотерапия с *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.
- При нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални карциноми, прогресирали на предшестваща терапия, се препоръчва комбинирано приложение на *everolimus* (10 mg дневно) и *octreotide LAR* (30 mg на четири седмици).
- При бронхопулмонални и тимусни невроендокринни карциноми се препоръчва химиотерапия с *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.

С

- Продължителна биотерапия с *octreotide LAR* (30 mg на четири седмици) се препоръчва при нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални карциноми с позитивно соматостатин-рецепторно изобразяване и/или симптоми на карциноиден синдром.
- При функциониращи нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални карциноми може да се обсъжда комбинирано лечение с *octreotide LAR* (20-30 mg на всеки четири седмици) плюс *interferon-alfa* (3-9 mUI трикратно седмично).
- При нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални карциноми може да се обсъжда цитотоксична монотерапия с *capecitabine, dacarbazine, 5-fluorouracil, interferon-alfa, temozolomide*.
- При непълна резекция и метастатичен атипичен тимусен карциноид се препоръчва първа линия химиотерапия с *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.
- При прогресия на метастатичен тимусен карциноид може да се обсъжда втора линия цитотоксична монотерапия с *capecitabine, dacarbazine, 5-fluorouracil, interferon-alfa, temozolomide*.



Изборът на системна терапия при бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори трябва да се осъществява индивидуално за всеки пациент въз основа на внимателен анализ, включващ клинични признаци, хистопатологичен подтип, клиничен стадий и хормонална активност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220–222
2. Lim E. Surgical management of bronchopulmonary and thymic neuroendocrine tumours. In: Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours. Edited by Martyn Caplin&James Yao. 2011 BioScientifica Ltd., Bristol, UK. Pp. 185-189
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Carcinoid tumors. V.1.2012. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Small cell lung cancer. V.2.2012. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf
5. Moertel CG, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991; 68 (2): 227-232
6. Pavel ME, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2011; 378: 2005 -2012
7. Kouvaraki MA, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762-4771
8. Strosberg JR, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117 (2): 268-275

5.3. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Галина Куртева

Гастроентеропанкреасните неврондокринни тумори (НЕТи) се различават по биологични и клинични характеристики, включително и по отговора си към лекарствена терапия.¹ Познването на туморната биология увеличава възможностите да се таргетират дерегулирани сигнални пътища при НЕТи.

Биологична системна терапия. Повече от 70% от НЕТи експресират в различна степен соматостатинови рецептори (по-рядко при инсулиноми и при нискодиференцирани тумори). Синтетичните соматостатинови аналози могат да бъдат прилагани системно под форма на бързо действаща подкожна инжекция (*octreotide*) и дълго действащи депо-инжекции (*octreotide LAR* и *lanreotide Autogel*). *Octreotide*, прилаган в дози от 100-600 mcg дневно в 2-4 апликации, осигурява симптоматичен отговор в до 60% и биохимични отговори в до 70% от пациентите.² Допълнителна палиация на симптоматиката може да бъде постигната чрез прибавяне на други фармакологични средства: инхибитори на протонната помпа при гастриниomi и *diazoxide* при инсулиноми. Няколко научни групи докладват за антипролиферативна активност на соматостатиновите аналози³⁻⁵: достоверно намаление на туморна маса е наблюдавано при под 5% от случаите.⁶ Резултати от проучване PROMID дават основание да се смята, че те наистина имат антитуморна активност и *octreotide LAR* се оказва ефективен както при функциониращи, така и при нефункциониращи НЕТи.⁷ При бавно нарастващи тумори имунната модулация с *interferon-α* (IFNα), прилаган подкожно в дози, вариращи между 3 и 9 mU, 3 до 7 дни седмично, индуцира отговори в до 50% от пациентите. Така наречените гранични тумори, доказани хистоло-

гично като високодиференциран фенотип, но с умерено повишени нива на Ki-67 от 2 до 15%, представляват все още неразрешен терапевтичен проблем.^{9,10}

Системна терапия според туморните характеристики. Тук е важна степента на туморна диференциация, която служи за определяне на прогнозата за хода на болестта и вероятността за отговор към отделните цитотоксични режими. Степента на туморна пролиферация, оценена чрез Ki-67 индекс, също може да подпомогне за избор на лечение.⁸ Анапластичните панкреасни тумори с висок пролиферативен индекс (Ki-67 > 20%) и ниска степен на диференциация могат да бъдат по-чувствителни. Тумори от горен отдел на гастроинтестинален тракт (в частност панкреасни) са с най-голяма вероятност за отговор към конвенционална цитотоксична химиотерапия; тумори от среден отдел най-често са с ниска степен на пролиферация и при тях лечението дава кратки по продължителност отговори (под 10% от пациентите).

Монохимиотерапия. Различни научни колективи докладват, че с нитрозурейното производно *streptozocin* (STZ) се постигат значими клинични ползи при определени пациенти с панкреасни НЕТи. Съобщава се и подобрение на хипогликемичните епизоди и туморното натоварване. Ефективността на монотерапия с *5-fluorouracil* (5-FU), *dacarbazine* (DTIC) и *doxorubicin* се оказва доста скромна. Въведените по-наскоро цитотоксични медикаменти не доказват по-висок отговор. Проучване фаза II на *paclitaxel* показва степен на отговор от 8% при 24 пациента с НЕТи.¹⁷ Данните за *docetaxel*¹⁸, *temozolomide*¹⁹, *capecitabine*²⁰, *gemcitabine*²¹ и *topotecan*²² показват, че тези медикаменти не са активни като монотерапия.

Комбинирана химиотерапия. В проучване на ECOG се комбинират STZ и 5-FU; сравнена с монотерапия със STZ, комбинацията STZ/5-FU подобрява степента на отговор от

36% на 63%, с по-голяма продължителност на отговор и преживяемост.¹¹ *Capecitabine*, комбиниран с *oxaliplatin*, постига степен на обективен отговор в 30%, степен на биохимичен отговор – в 20% и степен на симптоматичен отговор – в 50% при 27 пациента с НЕТИ.¹² *Temozolomide* в комбинация с антиангиогенния и имуномодулиращ *thalidomide* постига степен на отговор в 45%.¹³ Докладвани са данни, че *temozolomide* показва *in vitro* синергизъм с *capecitabine*, водещ до по-висока степен на апоптоза. За тази комбинация е съобщена впечатляваща степен на отговор от 71%, наблюдавана при пациенти с панкреасни НЕТИ.^{14,15}

Цитотоксичен лечебен подход при анапластични НЕТИ. Комбинацията от *cisplatin* и *etoposide* се използва широко при пациенти с нискодиференцирани НЕТИ със степен на отговор от 67%.¹⁶ Нови химиотерапевтични комбинации, тествани при тази група, включват *irinotecan/cisplatin*¹⁷ и *paclitaxel/carboplatin/etoposide*.¹⁸

Текущи проучвания с химиотерапевтици. Няколко клинични проучвания изследват ранна активност на цитотоксична терапия в комбинация с други цитотоксични или молекулярни таргетни медикаменти. В рандомизирано фаза II проучване NET01 се сравняват два химиотерапевтични режима (*capecitabine/STZ* и *capecitabine/STZ/cisplatin*) при неоперабилни метастатични НЕТИ, произхождащи от горната част на храносмилателен тракт и панкреас.

Таргетни терапии. Две ключови лечебни стратегии се прилагат успешно: (1) моноклонални антители, атакуващи специфичен лиганд или рецептор, и (2) малки молекули (тирозин-киназни инхибитори), блокиращи селективно активността на една или няколко тирозин-кинази. При приложение на *sorafenib* (BRAF-киназен инхибитор) се

докладват степени на обективен отговор само в 7% при карциноиди и 11% при панкреасни НЕТИ.¹⁹ Друг мултитаргетен агент *sunitinib* (с активност срещу с VEGFR 1, 2 и 3, PDGFR а и b, KIT и RET) постига ниска степен на отговор (17% от пациентите с панкреасни НЕТИ) във фаза II проучване.²⁰ Обаче *sunitinib* постига значимо подобрене на средна преживяемост без прогресия – 11.1 срещу 5.5 месеца при плацебо. *Imatinib* (инхибиращ няколко тирозин-кинази, вкл. Src-Abl, PDGFR а и b и KIT) показва добри предклинични данни. Антиангиогенният тирозин-киназин инхибитор *pazopanib*, инхибиращ VEGFR 1, 2 и 3, c-kit и PDGFR, се изследва във фаза II проучване при пациенти с авансирани НЕТИ. Инхибиторът на mTOR *everolimus* (RAD001) демонстрира прекъсване на пролиферацията на клетъчни линии от НЕТИ и подпомага процесите на апоптоза *in vitro*.²¹ Оценен е и в комбинация с депо *octreotide* във фаза II проучване (US-52) при 60 пациента с НЕТИ: частичен отговор е наблюдаван при 17% от пациенти с карциноид и 27% – с панкреасни НЕТИ.²² В проучването фаза II (RADIANT-1) се оценява *everolimus* като самостоятелна терапия или в комбинация с депо *octreotide* при пациенти с авансирани панкреасни НЕТИ, прогресирали на предшестваща химиотерапия. Добавянето на соматостатинов аналог води до по-голяма степен на контрол на болестта (намаляване на туморния обем и постигане на стабилна болест) в 84.4% срещу 77% при монотерапия. Отчита се подобряване на средна преживяемост без прогресия със 7 месеца (16.7 срещу 9.7 месеца).²³ В рандомизирано фаза III проучване RADIANT-3 се доказва, че лечението с *everolimus* удвоява средната преживяемост без прогресия (11.0 срещу 4.6 месеца) в сравнение с плацебо.²⁴ Към настоящия момент *everolimus* е във фаза на проучване в комбинации с цитостатици (*temozolomide*) и други таргетни терапии (*sorafenib* и *erlotinib*).

В

- Лечение с цитотоксични медикаменти не се препоръчва при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (G1-2), но е стандарт в терапията на панкреасни невроендокринни карциноми (G3).
- При нерезектабилни и метастатични гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се препоръчва монотерапия с *capecitabine*, *dacarbazine*, *5-fluorouracil*, *temozolomide*.
- При гастроентеропанкреасни невроендокринни карциноми (G3) се препоръчва цитотоксична терапия с *cisplatin* (*oxaliplatin*)/ *etoposide*.
- При продуциращи и непродуциращи гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се препоръчва комбинирано лечение с *octreotide LAR* и *interferon-alfa*.
- При нерезектабилни и метастатични панкреасни невроендокринни тумори, прогресирали на предшестващо лечение, се препоръчва лечение с *everolimus* (10 mg дневно) или *sunitinib* (37.5 mg дневно).
- При нерезектабилни или метастатични колоректални невроендокринни тумори, прогресирали на предшестваща терапия, се препоръчва комбинирано приложение на *everolimus* (10 mg дневно) и *octreotide LAR* (30 mg на четири седмици).



Изборът на системна терапия при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори трябва да се осъществява индивидуално за всеки пациент въз основа на внимателен анализ, включващ клинични признаци, хистопатологичен подтип, клиничен стадий и хормонална активност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kerr C. Oral regimen for metastatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2006; 7: 197
2. Jacobsen M & Hanssen L. Clinical effects of octreotide compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. Report on a double-blind, randomized trial. *J Intern Med* 1995; 237: 269-275
3. Imam H, et al. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumours of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncologica* 1997; 36: 607-614
4. Ducreux M, et al. The antitumoural effect of the long acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumours. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3276-3281
5. Aparicio T, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1014-1019
6. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2): S111-S114
7. Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumour growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumours: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 28: 4656-4663
8. Vilar E, et al. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 221-232
9. Solcia E, et al. Histological typing of endocrine tumours. In World Health Organisation International Histological Classification of Endocrine Tumours, edn 2, pp 56-58. New York, USA: Springer, 2000
10. O'Toole D & Ruzsniowski P. Medical management of gastroenteropancreatic endocrine tumours: antiproliferative treatment. In Handbook of Neuroendocrine Tumours: Their current and future management, pp 135-156. Eds M Caplin & L Kvols. Bristol, UK: BioScientifica Ltd. 2006
11. Ansell SM, et al. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Cancer* 2001; 91: 1543-1548
12. Moertel CG, et al. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189-1194
13. Bajetta E, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumours. *Cancer* 1998; 83: 372-378
14. Kulke MH, et al. A Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *J Clin Oncol* 2006; 24: 401-406
15. Fine RL, et al. Effective treatment of neuroendocrine tumours with temozolomide and capecitabine. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16S): abstract 4216
16. Strosberg JR, et al. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolamide. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15S): abstract 4612
17. Moertel CG, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-232
18. Kulke MH, et al. A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51: 1033-1038
19. Hainsworth JD, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3548-3554
20. Hobday T, et al. MCO44h, a phase II trial of sorafenib in patients with metastatic neuroendocrine tumours (NET): a phase II consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18S): abstract 4504
21. Kulke MH, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumours. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-3410
22. Zitzmann K, et al. The novel mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) induces antiproliferative effects in human pancreatic neuroendocrine tumour cells. *Neuroendocrinology* 2007; 85: 54-60
23. Yao J, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumours: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-4318
24. Yao JC, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumours after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69-76
25. Yao, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Eng J Med* 2011; 364: 514-523

6 Лъчелечение



6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ БРОНХОПУЛМОНАЛНИ И ТИМУСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Татяна Хаджиева

Прогнозата и преживяемостта при бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори (НЕТи) се основава на обширна база-данни на SEER в САЩ.¹

Лъчелечение при бронхопулмонални НЕТи. За хистологично верифициране на торакални НЕТи се използва последната класификация на Световната здравна организация (WHO) от 2004 г.² В стадирането се препоръчва модифицираната класификация на AJCC от 2010 г., която отразява прогнозата и насочва към лечение.³ Водещ лечебен метод е хирургията, а лъчелечението има индикации в зависимост от хистологичния вид и стадия на болестта.⁴

Следоперативно лъчелечение. През периода 1976-2006 г. в литературата съществуват проучвания на около 2000 пациенти след самостоятелно хирургично лечение в серии от 50-300 болни.⁴⁻⁷ Най-голям брой (300-400 болни) анализират датските⁵, японските⁶ и испанските⁷ проучвания. При типичен карциноид петгодишната преживяемост е 90-95%, при атипичен карциноид – 50-80%, а при едроклетъчен и дребноклетъчен невроендокринен карцином (НЕК) – 13-50%. Няма серии, в които отделните хистологични подвидове да се анализират отделно. Основен прогности-

чен фактор е хистологичната диференциация, а допълнителни негативни прогностични и предиктивни критерии са нерадикалност на операция, наличие на паранеопластични синдроми, напреднала възраст, мъжкия пол.^{2,4-7} Наличието на метастази в регионални лимфни възли при типичен карциноид не се отразява на резултатите от следоперативно лъчелечение. В по-голяма серия от 206 болни при радикална хирургия в стадий I са установени само 6% локални и 7% далечни рецидиви на болестта.⁸ В проучване на *Gould, et al.* върху 87 болни локорегионални рецидиви са документирани в 6% при типичен и в 17% при атипичен карциноид. Пациентите с бронхопулмонални НЕТи с умерен и висок малигнен потенциал и с лимфни метастази, инвазия в съседни структури и R2 резекция имат висок риск за локални и далечни рецидиви.⁹ Лъчелечението на едроклетъчния НЕК следва алгоритъма на лечение на недробноклетъчен белодробен карцином. Поради ниската честота на този тумор липсват рандомизирани проучвания за адекватно лъчелечение и данните са от малки ретроспективни серии. В докладваните нееднородни серии се описват болни с различна степен на туморна агресивност и с различен брой лимфогенни метастази. Например в италианска серия от 56 пациенти всички индивиди с N+ получават лъчелечение, независимо от наличието на локорегионални рецидиви. Петгодишната обща преживяемост за типичен карциноид е 93% и 73% – за атипичен карциноид, едроклетъчен и дребноклетъчен невроендокринен карцином.⁹ Повечето пациенти, получи лъчелечение, са с нерадикална операция – R2 резекция и N+. Известно е от мета-анализа PORT при недробноклетъчен белодробен карцином, че следоперативното лъчелечение при стадий N0 и N1 има негативен ефект върху общата преживяемост (7%) и не се препоръчва.¹⁰ Изводът от тези ретроспективни проучвания е, че при радикално оперирани типични карциноиди следоперативното

лъчелечение има незначителна роля. Видът на рецидивите и практическите препоръки на авторите насочват към потенциална полза за подобряване на локалния туморен контрол при НЕТи с умерена и висока степен на малигненост.

Дефинитивно лъчелечение. За прилагането му при неоперабилни и нерезектабилни бронхопулмонални НЕТи има малко публикации. Големи центрове в САЩ имат проучвания върху 240 болни през 1995 г. с дози 39-55.8 Gy. Обсъждат се само единични ефекти при отделни болни.¹¹ В по-нова серия на Dana-Farber Cancer Institute се прилага едновременно лъчехимиолечение при единични болни в стадий IIIA-B, което е със значително по-скромни резултати от тези при дребноклетъчен белодробен карцином. Необходими са нови мултицентрични изследвания за доказателствената медицина.¹²

Палиативно лъчелечение. Данните за него са също от малки серии, но значително по-категорични са резултатите за ползата му при неоперабилни и нерезектабилни бронхопулмонални НЕТи. Около 80% от пациентите имат ефект от лъчелечение. Индицирано е при метастатични лезии на кости, кожа, черен дроб и др.⁴ Съвременните лъчелечебни технологии изтъкват ефекта на радиохирургичните методи за палиативно лъчелечение, вместо хирургия при такива редки локализации като метастази в увея, хороидален плексус, хипофиза, гръбначен мозък, централна нервна система.⁴

Лъчелечение при дребноклетъчен бронхопулмонален невроендокринен тумор. Методът изпълнява важна роля при ограничен стадий на болестта. Мета-анализ върху 2000 болни доказва, че облъчването на първичния тумор и медиастиналните

метастази намалява локалните рецидиви с 25-30%, което води до 5-7% повишаване на двегодишната преживяемост в сравнение с пациенти, лекувани само с химиотерапия.¹³ Все още има редица нерешени въпроси: съчетаване на лъчелечение с химиотерапия (едновременно или последователно), време за включване на лъчелечение (след първи-втори или след шести цикъл), големината на клиничен мишенен обем (обем на първоначален или на намален след химиотерапия тумор), дози и фракциониране. Рандомизирани проучвания доказват, че при пациенти с ограничена болест лъчелечението следва да се приложи след втори цикъл. Японска група проучва разликата между едновременно и последователно прилагане на лъчелечение и химиотерапия при пациенти с ограничен стадий.¹⁴ Една фаза III рандомизирано проучване на Националния раков институт на Канада доказва, че болните с лъчелечение след втори курс имат подобрен локален и системен туморен контрол и повишена преживяемост, в сравнение с късното му включване след шести курс.¹⁵ Това се потвърждава и от системен анализ на *Fried, et al.*¹⁶ Друг мета-анализ доказва, че ранното едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* повишава две- и петгодишната преживяемост (ниво на доказателственост А).¹⁷ Фракционирането на лъчелечението е друг обект на проучване и противоречия. ECOG/RTOG сравнява лъчелечение с една дневна фракция до 45 Gy с две дневни фракции, за три или пет седмици: ефектът при хиперфракционираното лъчелечение е по-висок, но честотата на лъчеви езофагити степен 3-4 е значително повишена. Средната преживяемост е 23 срещу 19 месеца, а петгодишната преживяемост – 26% срещу 16%.¹⁸ Поради различната биологична ефективност на доза от 45 Gy, дадена в различен срок, е планирано ново проучване, при което 45 Gy два пъти дневно се сравняват с 60-70 Gy в едnodневна фракция. Голям технически проблем е облъчването на пациенти с

двустранни медиастинални метастази и двудневни фракции поради включване на бял дроб в голям обем. Трудна е и селекцията на болни за хиперфракциониране – само с добър пърформанс статус и липса на дихателни проблеми. Друго проучване прави прекъсване по средата на курса заради лъчеви езофагити, но това снижава ефективността, независимо от прилаганата сенсibiliзация с *etoposide* и *cisplatin*. Ръководството на NCCN препоръчва при пациенти с пърформанс статус 0-2 и ограничен стадий лъчелечението да започне с първия или втория цикъл на химиотерапия (или два пъти дневно по 1.5 Gy до доза 45 Gy, или 2 Gy до доза 60-70 Gy).¹⁴⁻²⁰ Трябва да се провежда чрез триизмерна конформална техника (или модулирано по интензитет), а клиничният мишенен обем е добре да се определи чрез ранна позитронноемисионна томография с компютър-томография (PET/CT).²¹ Профилактичното краниално лъчелечение е разглеждано в Ръководството за клинично поведение при белодробен карцином, MOPE 2010.

Лъчелечение при невроендокринни тумори на тимус. За разлика от НЕТи, възникващи в други части на тялото, тимусните са с по-агресивно биологично поведение – установено е, че около 80% са с висок малигнен потенциал. Пациентите обикновено загиват от локален рецидив със синдром на горна куха вена или с хематогенно дисеминирана болест. Докладвани са общо около 200 случая в периода от 1966 г. до 2002 г.²² Около 50% са функционално активни и са свързани с ендокринопатии – синдром на *Cushing* (33-40%), множествена ендокринна неоплазия (МЕН 1) – 19-25% (синдром на *Werner*), МЕН 2 (синдром на *Sipple*), но много по-рядко са с явления на карциноиден синдром. Установени са лимфни метастази в 8% от 75 типични карциноиди и в 36% от атипични карциноиди; с десет- и петнайсетгодишна обща преживяемост са 93% и 84%, и респ. 52 и 52%.^{22, 23} Хирургията е метод на избор, а стадиянето по *Masaoka* и

задължителна лимфаденектомия с биопсия при операция са най-подходящите методи за планиране на следоперативно лъчелечение.²⁴

Най-голяма серия от 80 болни е докладвана от *Moran and Suster* за 35-годишен период (1960-1995 г.)²⁵: всички пациенти са оперирани като броят на получените адювантно лечение не е известен. Проследени са само 50 болни. Средната преживяемост е различна в зависимост от степента на малигненост: при ниска степен на малигненост пет- и десетгодишната преживяемост е съответно 50% и 9%, а при висока степен на малигненост няма преживяли без рецидив на пета година.²⁵ Друга голяма серия е докладвана от клиниката Mayo, която показва по-лоши резултати с метастази в 73%, въпреки проведено лъчелечение.²⁶ Ролята на лъчелечението (следоперативно, дефинитивно със и без сенсibiliзираща химиотерапия) не е установено поради данни от малки серии. При инвазия на капсула или съседни органи, когато има R1-2 резекция, лъчелечебната доктрина принципно изисква следоперативно облъчване.²⁴ В литературата са описани 135 пациенти след нерадикална операция и адювантно лъчелечение и химиотерапия²³, но само част от тях са проследени дългосрочно и резултатите са описателни. Прогностични критерии са степен на диференциация (малигненост), митотична активност, наличие на ендокринопатия, капсулна инфилтрация, нерадикална операция, лимфогенни метастази и далечни метастази.²³⁻²⁶

Стандартизиране на това лечебно поведение не е възможно поради липса на данни от доказателствената медицина, по-високи от категория С и D. Лъчелечението (следоперативно, дефинитивно със или без сенсibiliзираща химиотерапия) следва да бъде индивидуализирано, оценявайки полза и риск.²⁷

A	<ul style="list-style-type: none">■ При пациенти с ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином и добър пърформанс статус се препоръчва торакално лъчелечение с начало след първи до трети цикъл на химиотерапия (два пъти дневно по 1.5 Gy до доза 45 Gy или 2 Gy до доза 60-70 Gy).■ При пациенти с ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином, постигнал частична или пълна ремисия, се препоръчва профилактично краниално лъчелечение.
B	<ul style="list-style-type: none">■ При пациенти с разпространен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином, постигнал частична или пълна ремисия, се препоръчва профилактично краниално лъчелечение (както с високотехнологично лъчелечение, така и с телегаматерапия с дози 25-30 Gy в 10-15 фракции).■ Препоръчва се лъчелечението на торакални невроендокринни тумори да се осъществява чрез триизмерна конформална техника (или модулирано по интензитет лъчелечение), а клиничният мишенен обем да се определя чрез ранна позитронноемисионна томография с компютър-томография.
C	<ul style="list-style-type: none">■ При бронхопулмонални типични карциноиди след R2 резекция се препоръчва следоперативно лъчелечение. Не се препоръчва лъчелечение след R0-1 резекция.■ При бронхопулмонални атипични карциноиди и едроклетъчни невроендокринни карциноми с R1-2 резекция или позитивен нодален статус (pN2-3) се препоръчва следоперативно лъчелечение и едновременно лъчехимиолечение (сенсibiliзация с <i>mitomycin C</i>, <i>cisplatin</i>, <i>5-fluorouracil</i>). Не се препоръчва следоперативно лъчелечение при стадий pN0-1.■ При нерезектабилни и неоперабилни невроендокринни тумори без сигнификантна коморбидност може да се обсъжда дефинитивно лъчелечение с едновременна сенсibiliзираща химиотерапия.■ При едроклетъчен невроендокринен карцином се препоръчват лъчеви дози като при недробноклетъчен белодробен карцином с различно фракциониране.■ При тимусни невроендокринни тумори се препоръчва следоперативно лъчелечение, ако е налице поне един от следните критерии: патологична степен на диференциация G3, капсулна инфилтрация и нерадикална операция.



- **Лъчелечението на торакални невроендокринни тумори (следоперативно, дефинитивно със или без сенсibiliзираща химиотерапия) следва да бъде индивидуализирано, оценявайки съотношението полза/риск.**
- **При облъчване на бял дроб и медиастиnum се препоръчва високотехнологично лъчелечение за намаляване на лъчевите реакции в нормалните органи и тъкани.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Yao JC, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 3063-3072
2. Bajetta E, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol* 2005; 16: 1374-1380
3. Edge SB, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York: Springer, 2010
4. H. Mackley. Primary carcinoid tumors of the lung: A role for radiotherapy. *Oncology* 2006; 20: 12
5. Skuladottir H, et al. Pulmonary neuroendocrine tumors: Incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37:127-135
6. Asamura H, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: A prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24:70-76
7. Garcia-Yuste M, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: A spanish multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-263
8. Kaplan B, et al. Outcomes and patterns of failure in bronchial carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 125-131
9. Gould PM, et al. Bronchial carcinoid tumors: Importance of prognostic factors that influence patterns of recurrence and overall survival. *Radiology* 1998; 208: 181-185
10. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263
11. Chakravarthy A, Abrams RA. Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer* 1995; 75: 1386-1390
12. Wirth LJ, et al. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44: 213-220
13. Pignon JP, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624
14. Takada M, et al. Phase III study of sequential thoracic radiotherapy in combination with concurrent cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-3060
15. Murray N, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-344
16. Fried DB, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-4845
17. Pijls-Johannesma M, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461-473

18. Schild SE, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59 (4): 943-951
19. Bogart JA, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-468
20. De Ruyscher D, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057-1063
21. Kong FM, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 81 (5): 1442-1457
22. Klemm KM, Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the thymus. *Sem Diagnostic Pathol* 1999; 16: 32-41
23. Chaer R, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1733-1740
24. Masaoka A, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492
25. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114 (1): 100-110
26. Wick MR, et al. Primary mediastinal carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 195-205
27. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 4): iv147-iv149

7 Радиопептид-рецепторна терапия



7. РАДИОПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА ТЕРАПИЯ

Павел Бочев, Ирена Костадинова

Радиопептид-рецепторна терапия. Предвид честото наличие на значителна експресия на соматостатинови рецептори при невроендокринните тумори (НЕТи), доказвана рутинно чрез соматостатин-рецепторно изобразяване, логично е тази биологична особеност да е обект на терапевтично повлияване, включително чрез приложение на радиофармацевтици, насочени към соматостатиновите рецептори (радиопептид-рецепторна терапия, РПРТ). Като първи системен опит за лечение на соматостатин експресиращи НЕТи се счита приложението на ¹¹¹In-Octreotide.¹ ¹¹¹In-DTPA-Octreotide е разработен и широко проучен като радиофармацевтик за диагностика, предвид наличието на гама-емисия на маркиращия радиоинкуclid ¹¹¹In. Основа за приложението му като терапевтичен агент е емитирането и на малка фракция Auger електрони с мощен деструктивен ефект върху ядрото и ДНК молекулите. Значителен успех в развитието на РПРТ се явява разработването на техники за куплиране на носещата пептидна верига (соматостатинов аналог) с хелатора DOTA, което позволява стабилно маркиране с радометали, източници на α - и β -лъчение. Най-широко използвани радометали за маркиране на пептиди понастоящем са ⁹⁰Y-¹⁷⁷Lu, влизащи в състава на редица радиофармацевтици – ⁹⁰Y-DOTATOC, ⁹⁰Y-DOTA-Lanreotide, ⁹⁰Y-DOTATATE, ¹⁷⁷Lu-DOTATOC, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE и др. Използването на ⁹⁰Y-белязани радиопептиди в един общ терапевтичен отговор в 6-39%, независимо от използвания протокол², като съществуват данни и за подобряване в преживяемостта.³ ¹⁷⁷Lu-белязаните аналози показват по-висок

процент на терапевтичен отговор, достигащ 39-46%, както и подобрена преживяемост.^{4,5} Още по-високи нива на терапевтичен отговор (66%) се достигат при комбинирано приложение на ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-белязани радиопептиди.⁶ Независимо от добрите резултати, все още няма рандомизирани проучвания, които категорично да обективизират ползата от РПРТ. Причини са относително ниската честота на НЕТи, използването на различни радиофармацевтици в различните центрове, както и липса на стандартизиран протокол.

Радиопептид-рецепторна терапия при катехоламин-продуциращи тумори. Най-често са локализирани в надбъбречна медула. Прилага се ¹³¹I metaiodobenzylguanidine (MIBG). Същият радиофармацевтик или белязан с ¹²³I е разработен за визуализация на тумори на надбъбречна медула. Радиофармацевтиктът попада в клетките чрез активен транспорт на епинефрин и се съхранява интрацелуларно в невросекреторни гранули. Предвид високата специфичност и отношение тумор/фонмаркираният с терапевтични дози ¹³¹I-MIBG е основен терапевтичен агент при пациенти с малигнен феохромоцитом/параганглиом, специално при локално авансирани нерезектабилни тумори и метастатична болест.^{7,8} Лечението с ¹³¹I-MIBG води до 25-55% туморен отговор^{9,11}, като се постига промяна в биохимичните показатели и симптомите съответно при 67% и 89%.¹² На този етап липсва дефинитивно утвърден протокол за провеждане на лечението, като някои данни сочат, че по-кратките режими с интермедиерна активност са поне толкова ефективни, както и удължените нискодозови режими (с по-ниска токсичност и по-кратък цикъл на лечение).¹¹ Задължително условие за провеждане на MIBG терапия е наличие на позитивен ^{123/131}I-MIBG скен, като при бързо растящи тумори и тумори с ниска фиксация на MIBG се предпочита химиотерапия.¹¹ ¹³¹I-MIBG е потенциално приложим при всички НЕТи, които показват достатъчна фиксация на MIBG при скинтиграфско изследване, но като цяло наличните данни се базират на отделни случаи или малки серии, поради което не могат да се дефинират показания, базирани на доказателства.

C

- Радиопептид-рецепторна терапия с ^{131}I -MIBG може да се обсъжда като терапевтична алтернатива за малигнен феохромоцитом/параганглиом при локално авансирани нерезектабилни тумори или далечни метастази.
- Радиопептид-рецепторна терапия с ^{177}Lu - и ^{90}Y -DOTA-белязани соматостатинови аналози може да се обсъжда за втора линия лечение при авансирани или метастатични невроендокринни тумори, които показват достатъчна каптация при дозиметрично планиране/соматостатин-рецепторно изобразяване.

D

- Радиопептид-рецепторна терапия с ^{131}I -MIBG е алтернатива при други метастатични невроендокринни тумори само ако е налице достатъчна каптация при дозиметрично планиране/сцинтиграфско изследване с $^{123/131}\text{I}$ -MIBG.



Радиопептид-рецепторна терапия се обсъжда само при тумори, при които сцинтиграфски е доказана адекватна каптация на съответния радиофармацевтик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fjälling M, et al. Systemic radionuclide therapy using indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide in midgut carcinoid syndrome. *J Nucl Med* 1996; 37: 1519-1521
2. Ambrosini V, et al. Radiolabeled peptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med* 2011; 52: 42S-55S
3. Imhof A, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416-2423
4. Kwekkeboom DJ, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-2130
5. Forrer F, et al. Treatment with ¹⁷⁷Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2005; 45 (8): 1310-1316
6. Seregni E, et al. Treatment with tandem [⁹⁰Y]DOTA-TATE and [¹⁷⁷Lu] DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 84-91
7. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1039-1047
8. Chen H, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society – Consensus Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors – pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39: 750-783
9. Loh KC, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-¹³¹ metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 1997; 20 (11): 648-658
10. Scholz K, et al. Current treatment of malignant pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92 (4): 1217-1225
11. Castellani MR, et al. (¹³¹I)-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54 (1): 100-113
12. Gedik GK, et al. ¹³¹I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (4): 725-733

8 Последващо наблюдение



8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Асен Аудов

Последващо наблюдение при чернодробни и други далечни метастази от невроендокринни тумори (НЕТи). Локализацията им е в горна, средна и долна част на храносмилателния тракт или са първично неизвестни. Проследяващите изследвания трябва да включват биохимични параметри и конвенционална образна диагностика. При пациенти с R0/R1 резецирани НЕТи G1/G2 се препоръчва образно диагностично изследване на всеки 3-6 месеца, а при невроендокринен карцином (НЕК) G3 – на всеки 2-3 месеца. Същата програма се препоръчва при пациенти с нерезектабилна чернодробна болест – с интервали от 3 месеца при първоначална диагноза и удължаване до 6-12 месеца, ако болестта е стабилна, особено при НЕТи G1. Изследване чрез соматостатин-рецепторно изобразяване (СРИ) с OctreoScan или позитронноемисионна томография с компютър-томография (РЕТ/СТ) с ⁶⁸Ga-соматостатинов аналог трябва да бъде включено в проследяването и се препоръчва след 18-24 месеца, ако в началото е било положително и надеждно. Образното изследване на соматостатинови рецептори може да бъде направено по-рано, за да се изключи екстрахепатална болест, ако стойността на хромогранин А (СgА) или на други маркери се повишава, особено ако конвенционалната образна диагностика показва стабилна чернодробна болест. В

случай на бързо прогресиращ тумор или ако липсва образна информация, може да се наложи повторна биопсия на чернодробни метастази с цел нова оценка на пролиферативната дейност.

Последващо наблюдение при стомашни НЕТи. Стомашните НЕТи тип I са рецидивиращи болести и ендоскопското им проследяване при пациенти с рецидиви трябва да се осъществява на всеки 12 месеца, а при пациенти без рецидиви – на 24 месеца.¹⁵ Ако при проследяване се открият лезии, трябва да се резецират ендоскопски, ако е възможно. Пълната гастрална карта, изготвена с многократни биопсии на нормална стомашна лигавица и полипи при всеки ендоскопски контролен преглед, би позволила по-добра дефиниция на ентохромафин-подобните клетки и на степента на гастрална атрофия.^{15,16} Клиничните контролни прегледи и лабораторният мониторинг трябва да се провеждат успоредно с ендоскопската процедура. Препоръчва се измерване на нивата на серумно желязо и витамин В₁₂, за да се предписва поддържаща терапия, ако е налице дефицит.¹⁵ При НЕТи тип II ендоскопията трябва да се провежда всяка година. При пациенти с НЕТи тип III проследяването зависи от подвида на тумора и съответства на програмата за стомашен аденокарцином. Проследяването трябва да включва радиологични изследвания (КТ или магнитнорезонансна томография, МРТ) и плазмен СgА.

Последващо наблюдение при дуоденални НЕТи. При пациенти с нефункционални дуоденални НЕТи, напълно премахнати при ендоскопия, се препоръчва контролните ендоскопски прегледи, абдоминалният ултразвук или многосрезовата КТ и нивата на плазмен СgА да се провеждат на 6, 24 и 36 месеца. При пациенти с постоперативна резекция многосрезовата КТ, СРИ и нивата на СgА се препоръчват на 6 и 12 месеца, а след това – веднъж годишно за три години. Пациенти с нерезектабилна метастатична

болест, но без лечение поради липса на прогресия или симптоми трябва да се проследяват на 3- до 6-месечни интервали с многосрезова КТ и/или ултразвук и СРИ.

Последващо наблюдение при функциониращи панкреасни НЕТи. *Проследяване при гастрином.* Всички пациенти с активна неметастатична болест първоначално трябва да се преглеждат на 3-6 месеца, а след това, ако са стабилни – веднъж годишно. При всяка оценка трябва да се провеждат следните мероприятия: биохимични изследвания (плазмено ниво на витамин В₁₂, йонизиран калций, паратхормон, гастрин), оценка на киселинен контрол и образни изследвания (абдоминална КТ или МРТ веднъж годишно, СРИ поне на всеки три години). За пациенти с множествена ендокринна неоплазия 1 (МЕН1) проследяването трябва да бъде годишно с оценка на нарастването на тумора чрез сканиране (КТ/МРТ на корем и торакална КТ (изключване на тимусен карциноид, особено при мъже, на всеки 3-5 години), СРИ поне на всеки 3 години, МРТ на хипофиза на всеки 3-5 години, биохимична оценка (йонизиран калций, паратхормон, пролактин, инсулин), серумен гастрин, киселинен контрол, ендоскопия на горен храносмилателен

тракт.^{4, 5, 8,10-12} За пациенти с постлечебна резекция се прави годишна оценка на нивата на гастрин, секретин-провокиращ тест и контрол на киселинна секреция, ако пациентът все още приема инхибитори на протонната помпа и H₂-блокери.^{4,17,13} *Проследяване при инсулином.* Проследяването на пациенти с инсулином без МЕН1 трябва да става след резекция на 3-6 месеца, а после да продължи само ако се появят нови симптоми.¹⁴ Пациентите с постлечебна резекция с множество инсулиноми или с МЕН1 трябва да се преглеждат всяка година и да се преценяват отново, ако симптомите рецидивират.

Последващо наблюдение при бронхопулмонални и тимусни НЕТи. След хирургична резекция на тумор, проследяващите действия се провеждат подобно на тези при белодробен карцином. През първата година след операцията клиничният преглед и рентгенографското изследване на гръден кош трябва да се извършват на всеки 2-3 месеца. Ако няма доказателства за рецидив в рамките на една година, последващите интервали на проследяване са на 6 месеца.

- В**
- При гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (G1-2) се препоръчва проследяване с конвенционална образна диагностика (компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография) и с плазмени биомаркери (хромогранин А и специфичен медиатор) на всеки три-шест месеца според продължителността на болестта и растежа на тумора. Соматостатин-рецепторно изобразяване се препоръчва след 18-24 месеца, освен ако не е налице подозрение за по-ранна прогресия. При невроендокринен карцином (G3) се препоръчва конвенционална образна диагностика на всеки два-три месеца.
 - При стомашни карциноиди тип I с рецидиви се препоръчва ендоскопско проследяване на всеки 12 месеца, а без рецидиви – на всеки 24 месеца.
 - При нефункциониращи дуоденални невроендокринни тумори след ендоскопска резекция се препоръчва проследяване с ендоскопия, абдоминален ултразвук или компютър-томография и плазмен хромогранин А на шести, двадесет и четвърти и трийсет и шести месец. След хирургична резекция се препоръчва компютър-томография, соматостатин-рецепторно изобразяване и плазмен хромогранин А на шести и дванадесети месец, а през следващите три години – веднъж годишно.
 - При бронхопулмонални невроендокринни тумори се препоръчва едно-двегодишно проследяване като при дребноклетъчен белодробен карцином (рентгенография на гръден кош и клинично изследване на всеки три-четири месеца), последвано от визити през шест месеца в периода от трета до пета година.
 - При тимусни невроендокринни тумори след резекция се препоръчва едногодишно проследяване през три месеца (компютър-томография или магнитнорезонансна томография и плазмен хромогранин А), последвано от визити през шест-дванайсет месеца.



Последващото наблюдение при невроендокринни тумори (периодичност, видове изследвания) трябва да се провежда индивидуално според локализацията, хормоналната активност и наличието на предшестваща хирургия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-1492
2. Kulke MH, et al. NANETS Treatment Guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752
3. O'Toole D, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189-195
4. Jensen RT, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173-182
5. Jensen RT, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113 (7 suppl): 1807-1843
6. Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res* 2010; 153: 235-252
7. De Herder WW, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 183-188
8. Gibril F, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1066-1081
9. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 454-463
10. Berna MJ, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cells changes in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: Identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1582-1591
11. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243: 477-488
12. Brandi ML, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-5671
13. Fishbeyn VA, et al. Assessment and prediction of long-term cure in patients with Zollinger-Ellison syndrome: the best approach. *Ann Intern Med* 1993; 119: 199-206
14. Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 227-233
15. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem* 2008; 45 (Pt 6): 539-559
16. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66: 1307-1312
17. Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 114-121

© Анелия Клисарова, Аркади Иванов, Асен Дудов, Борислав Владимиров, Весела Стойнова, Галина Куртева, Данаил Петров, Димитър Калев, Ирена Костадинова, Мария Цанева, Никола Колев, Павел Бочев, Савелина Поповска, Светлана Христова, Татяна Хаджиева, Яна Бочева – *автори, 2012*

© Димитър Калев – *редактор, 2012*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2012*

© www.more-conference.com – *официален сайт, МОРЕ 2012*

ISBN 978-954-92957-4-0



ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

клинично ръководство, основано на доказателства

Редактор: *Димитър Калев*

Стилистична редакция: *Ася Консулова*

Графично оформление и компютърен дизайн: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД
Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2012



NOVARTIS

caring and curing

