

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

версия 2.2018

клинично ръководство, основано на доказателства

Варна, 2018



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2018

проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

доц. д-р Аркади ИВАНОВ*

IV МБАЛ – София

проф. д-р Асен ДУДОВ*

Аджибадем Сити Клиник – София

проф. д-р Борислав ВЛАДИМИРОВ*

УМБАЛ Царица Йоанна – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА*

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Весела СТОЙНОВА*

Аджибадем Сити Клиник – София

доц. д-р Владимир НЕЙЧЕВ*

The University of Central Florida, USA

проф. д-р Галина КИРОВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Галина КУРТЕВА*

СБАЛО – София

проф. д-р Данаил ПЕТРОВ

СБАЛББ Св. София – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ*

СБАЛОЗ М. Марков – Варна

чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА*

Медицински университет – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ*

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

доц. д-р Мария ЦАНЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

доц. Милка ГЕОРГИЕВА*

Българско дружество по патология

доц. д-р Надя ДИМИТРОВА*

European Commission, Joint Research Centre, Italy

доц. д-р Никола КОЛЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

доц. д-р Павел БОЧЕВ

Българско дружество по
нуклеарна медицина

проф. д-р Панайот КУРТЕВ*

СБАЛО – София

проф. д-р Румен ПАНДЕВ*

УМБАЛ Царица Йоанна-ИСУЛ – София

проф. д-р Савелина ПОПОВСКА*

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА*

УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Соня СЕРГИЕВА*

КОЦ – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА*

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Яна БОЧЕВА*

Българско дружество по клинична
лаборатория

* Експерт, участващ в обновлението на първа версия МОРЕ 2012

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА	9
1.1. Симптоми и признаци при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	9
1.2. Симптоми и признаци при медуларен тиреоиден карцином	14
1.3. Симптоми и признаци при параганглиоми и феохромоцитоми.....	16
1.4. Фамилни синдроми, свързани с невроендокринни тумори	19
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	25
2.1. Лабораторни тестове при невроендокринни тумори	25
2.2. Образни изследвания	30
2.2.1. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография	30
2.2.2. Функционални нуклеарномедицински образни изследвания	34
2.3. Ендоскопски изследвания.....	39
2.3.1. Ендоскопски изследвания при белодробни и тимусни невроендокринни тумори.....	39
2.3.2. Ендоскопски изследвания при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	45
2.4. Патологична диагноза	48

2.4.1. Патологична диагноза и класификация на белодробни и тимусни невроендокринни тумори.....	48
2.4.2. Патологична диагноза и класификация на медуларен тиреоиден карцином.....	56
2.4.3. Патологична диагноза и класификация на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.....	61
2.4.4. Патологична диагноза и класификация на феохромоцитом/параганглиом.....	69
3. СТАДИРАНЕ.....	77
3.1. TNM-стадиране.....	77
3.1.1. TNM-стадиране при торакални невроендокринни тумори.....	77
3.1.2. TNM-стадиране при медуларен тиреоиден карцином.....	82
3.1.3. TNM-стадиране при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.....	85
3.1.4. TNM-стадиране при феохромоцитом/параганглиом.....	93
3.2. Оценка на общо състояние (пърформанс статус).....	95
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ.....	97
4.1. Хирургични избори при локализирана болест на торакални невроендокринни тумори.....	97
4.2. Хирургия при медуларен тиреоиден карцином.....	100
4.3. Хирургични избори при локализирана болест на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.....	103
4.4. Хирургия при феохромоцитом/параганглиом.....	108

4.5. Хирургично поведение при чернодробни метастази от невроендокринни тумори.....	114
5. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ	117
5.1. Лечение на хормонален синдром при невроендокринни тумори	117
5.2. Системна терапия при бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори	121
5.3. Системна терапия при медуларен тиреоиден карцином	126
5.4. Системна терапия при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	128
5.5. Системна терапия при феохромоцитом/параганглиом	133
6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	135
6.1. Лъчелечение при бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори.....	135
6.2. Лъчелечение при медуларен тиреоиден карцином.....	141
6.3. Лъчелечение на параганглиом на глава и шия.....	144
7. ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ	149
7.1. Пептид-рецепторна радионуклидна терапия	149
8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ	155
8.1. Последващо наблюдение при торакални, гастроентеропанкреасни, тиреоидни и други (феохромоцитом/параганглиом) невроендокринни тумори	155
8.2. Качествени критерии за експертен център за гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори	159

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е втора, изцяло обновена, версия на консенсусното становище на Национален експертен борд *MOPE 2012*.¹ Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти по невроендокринни тумори (НЕТ-и) от няколко медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по гастроентерология, Българско хирургическо дружество, Българско онкологично дружество, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина и Българско дружество по патология. 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, тиреоидни и гастроентеропанкреасни НЕТ-и, включително феохромоцитоми/параганглиоми, е обусловена от изключителната им специфика и нарастващата им клинична актуалност за световната и българската онкология. През 2013 г. в Европейски съюз са диагностицирани 19587 случая с редки НЕТ-и.² От тях 48.6% са гастроентеропанкреасни, 10.8% – белодробни, 6.6% – тиреоидни, 1.1% – феохромоцитом, 0.6% – параганглиом, а останалите са на кожа и други органи. Заболяемостта от НЕТ-и в България е по-ниска от средната за Европа – за гастроентеропанкреасни – съответно 0.3 и 1.5 на 100 000, за белодробни – съответно 0.1 и 0.3 на 100 000, за тиреоидни – съответно 0.1 и 0.2 на 100 000, за феохромоцитом – съответно 0.03 и 0.04 на 100 000 и по-висока за параганглиом – съответно 0.04 и 0.02 на 100 000.² Наблюдава се изразена тенденция за увеличаване на заболяемостта от НЕТ-и – от 3.0/100 000 към 5.2/100 000.

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при торакални, тиреоидни и гастроентеропанкреасни НЕТ-и, включително и феохромоцитоми-параганглиоми, 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 НЕТ-и: пулмолози, гастроентеролози, ендокринолози, патолози, торакални, коремни и ендокринологични хирурзи, радиолози, нуклеарни медици, медицински онколози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при торакални, тиреоидни и гастроентеропанкреасни НЕТ-и, включително феохромоцитоми-параганглиоми, 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 (СЕВМ)³, 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.

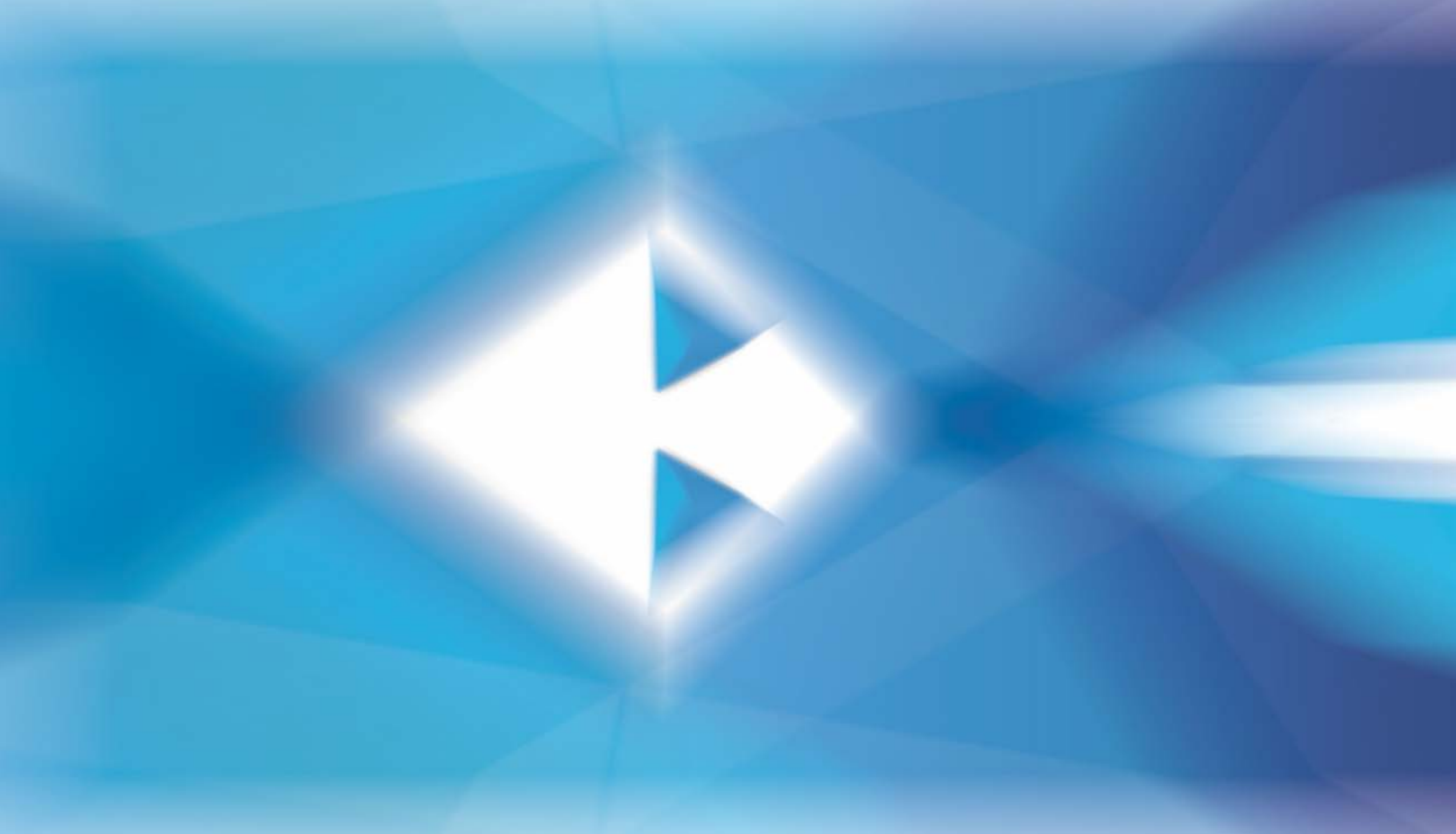
Акценти за добра практика

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Национален експертен борд MOPE 2012. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Ред. Д. Калев. Арт Трейсър, Варна, 2012
2. RARECARENet – Information network on rare cancers. Available at: www.rarecarenet.eu, accessed on 11/04/2018
3. *Howick J, et al.* The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Available at: www.cebm.net/index.aspx?o=5653

1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ТОРАКАЛНИ И ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Борислав Владимиров

Невроендокринните тумори (НЕТ-и) са хетерогенна група с локализация в различни органи, поради което имат разнообразна клинична изява. Освен от локализацията, клиничните симптоми зависят и от секретираните биологични вещества (Табл. 1 и 2). При нефункциониращи (несекретиращи) или недиференцирани НЕТ-и тези специфични симптоми липсват.¹⁻⁶ Най-често протичат в продължение на години безсимптомно или с неспецифични оплаквания и се изявяват с белези 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 НЕТ-и с неуточнена първична локализация, открити случайно на 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 НЕТ-и на тънко черво, апендикс и функциониращи тумори на панкреас е в около 30%. Честотата му е в зависимост от локализацията. При НЕТ-и 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 НЕТ-и (бял дроб и тимус).* Протичат без симптоми в 92%, дискомфорт в гръден кош, кръвохрак, кашлица, рецидивирани белодробни инфекции, фебрилитет, хрипове (едностранно, по-често вдясно). Над 70% от всички НЕТ-и на бял дроб са локализиращи в големи бронхи, а една трета са периферни; в 61% са вдясно, предимно в среден лоб.² Поради това, че НЕТ-и на тимус са редки тумори, до една трета се откриват случайно при рутинна торакална рентгенограма. Карциноиден синдром при торакални НЕТ-и 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).

НЕТ-и на хранопровод. Изключително са редки, най-често се проявяват със симптоми като при карцином на хранопровод – дисфагия и ретростернална болка.⁴

Стомашни НЕТ-и. Най-често протичат безсимптомно и се откриват случайно по време на конвенционална гастроскопия или с неспецифични оплаквания като дискомфорт, болка в епигастриум. Карциноидният синдром е по-рядък.^{1,3,4} Срещат се в три разновидности⁷ (Табл. 3): (1) тип I (свързани с хипергастринемия и автоимунен хроничен атрофичен гастрит с хипо- или ахлорхидрия) – протичат безсимптомно, с неспецифични оплаквания, рядко с карциноиден синдром и без белези за метастази (в 95% са доброкачествени); (2) тип II (гастрин-продуциращи НЕТ-и) – със синдром на *Zollinger-Ellison* (виж Табл. 2); (3) тип III (спорадични НЕТ-и или ниско диференциран НЕК) – диспепсия, анемия, кръвоизлив, евентуално стомашна обструкция (стеноза на пилор), карциноиден синдром (в 28%), метастази (> 80% по време на диагноза).

Дуоденални НЕТ-и. 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).

НЕТ-и 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, фиксиране на тънкочревни бримки с обструкция), метастази, съчетание с други симптоми на карциноми на гастроинтестинален или уrogenитален тракт.

НЕТ-и на апендикс. Предимно са безсимптомни (малки), откриват се случайно по време на апендектомия (остър апендицит).

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

НЕТ-и 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 нискодиференцираният НЕК – със симптоми на ректален аденокарцином.

Панкреасни НЕТ-и. 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 релативно голяма панкреасна туморна маса и метастази при диагноза). Малките функциониращи тумори остават безсимптомни.

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

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


	<i>Пациенти с клинични симптоми, предполагащи невроендокринен тумор, трябва да се насочват за диагностично уточняване към пулмологични или гастроентерологични центрове, притежаващи опит или специализирани за тази болест.</i>
---	--

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

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
Гастроном/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, хипомагниемия, хиперкалциемия, ацидоза.	70

Таблица 3. Характеристика на стомашни невроендокринни тумори.

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Честота (%)	70-80	5-6	14-25
Характеристика на тумора	Често малки (< 1-2 cm), множествени (65% от случаите), полипоидни (78% от случаите)	Често малки (< 1-2 cm) и множествени, полипоидни	Солитарни, често големи (> 2 cm), полипоидни, с разязвяване
Асоциирани състояния	Атрофичен корпусен гастрит	Гастронома/MEN-1	Не
Патология	G1-G2 НЕТ	G1-G2 НЕТ	G3 НЕК

Серумен гастрин	↑	↑	N
Стомашно рН	↑↑	↓↓	N
Метастази (%)	2-5	10-30	50-100
Тумор-свързана смъртност	0	< 10	25-30

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 thimic tumors: 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 tumors: 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
7. Fave GD, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119–124

1.2. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

Румен Пандев

Медуларният тиреоиден карцином (МТС), описан през 1959 г. от *Hazard*, е един от най-добре проучените невроендокринни тумори (НЕТ-и). Произхожда от парафоликуларните клетки (С-клетки) и се изявява клинично в две форми – спорадична и херeditарна. Последната може да протече клинично като MEN-синдром (MEN 2A или MEN 2B) или фамилен МТС (FMTС). *Donis-Keller* през 1993 г. открива, че мутации в протоонкоген *RET* (локализиран в 10 хромозома) са отговорни за MEN-синдром и фамилен МТС.⁷

Спорадичен МТС. Той е най-чест (80%) и се развива във възрастта между 40-60 години. Клинично болестта протича безсимптомно, като се открива случайно при палпация или в рамките на ехографски и калцитонинов скрининг. Метастазира рано в локорегионални лимфни басейни, като към момента на диагноза 65% от болните имат лимфни, а 10% – далечни метастази. Описваната в миналото флъш-симптоматика е късен симптом и понастоящем няма диагностична стойност. Клиничното поведение на спорадичният МТС често е непредсказуемо и дори пациенти с далечни метастази могат да живеят над 5-10 години.⁸

Херeditарен МТС. Той е с честота 20%, като при MEN 2A-синдром мутациите в *RET*-протоонкогена са локализирани в кодони 609, 611, 618 и 620 на екзон 10 и кодон 634 на екзон 11. При класически MEN 2A в зависимост от мутацията може да се наблюдава развитие (ниска или висока пенетрация) на феохромоцитом (ФХЦ). Хиперпаратиреоидизмът (НПТ) протича с дискретна симптоматика. При MEN 2A с кожна лихен-амилоидиза е характерен интензивен пруритус в скапуларна област. Появата на кожната симптоматика

в млада възраст предхожда появата на МТС. Случаи с MEN 2A и болест на *Hirschprung* (HD) се появява при 7% от пациентите и обратно – 2-5% от болните с HD имат MEN 2A.⁹ Фамилният МТС (FMTС) се дефинира като херeditарна форма, при която не се развиват ФХЦ или НПТ. При пациенти с MEN 2B-синдром МТС се появява в ранна детска възраст и протича изключително агресивно. Около 95% от болните имат мутация в екзон 16 (кодон M918T). Пациентите са с характерен марфаноиден хабитус, скелетни малформации, генерализирана ганглионевроматоза и абдоминална симптоматика. Обикновено болестта се диагностицира след поява на МТС и шансовете за трайно излекуване са минимални.^{6,10}

Диагностични методи. В диагностиката на МТС важно място заема калцитони (СТ), като специфичен биохимичен туморен маркер. Около 88% от здравето население има нива на базален калцитонин (bСТ) < 10 pg/ml. Измерване на повишени нива на bСТ > 10 pg/ml, което се среща при 3-10% от популацията, налага последващо диагностично изясняване. Редица състояния и заболявания (бъбречна недостатъчност, простатен и белодробен карцином, бременност, тиреоидит на *Hashimoto*) могат да протичат с повишени нива на bСТ. При проследяване на оперирани болни с МТС определянето на нива на базален и стимулационен СТ са важен показател за ефекта от лечението и дефинират биохимично излекуване.^{5,6}

Карциноембрионалният антиген (СЕА) не е специфичен туморен маркер за МТС и не е подходящ за ранна диагностика. Уместно е да бъде изследван заедно с bСТ, като повишаването му говори за прогресия на болестта.¹¹

Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) също може също да бъде използвана за ранно диагностициране на МТС, но метаанализ от 2015 г. визира само 50% точност на метода.¹²

В

■ При пациенти с тиреоиден нодул и цитологична диагноза за медуларен тиреоидин карцином се препоръчва диагностично уточняване чрез ехография на шия и изследване на серумен базален калцитонин (bCT) и карциномембрионален антиген (CEA).

■ При пациенти със серумни нива на bCT > 500 pg/ml (146 pmol/L) се препоръчва допълнителна локализационна диагностика за изключване на далечни метастази (компютър-томография, магнитнорезонансна томография, FDG-ПЕТ/КТ, F-DOPA-ПЕТ/КТ, соматостатин-рецепторна скintiграфия).

С

При пациенти с нодозна струма се препоръчва обсъждане за опортюнистичен калцитонинов скрининг.



Фалшиво повишени или ниски нива на базален калцитонин (bCT) могат да се появят при някои клинични състояния и заболявания, различни от медуларен тиреоиден карцином; в тези случаи провеждане на стимулационен тест (с калций) води до незначително повишаване на калцитонина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национален експертен борд MOPE 2012. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Ред. Д. Калев. Арт Трейсър, Варна, 2012
2. Oberg K, Hellman P, Perolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thimic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vi120-vi123
3. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 23 (Suppl. 7): vi124-vi130
4. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Available at: www.cebm.net/index.aspx?o=5653
5. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, et al. Is the medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin test. *Surgery* 1999; 126 (6): 1089-1096
6. Samuel A. Wells, Jr., Sylvia L. Asa, Henning Dralle, et al. 2015. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610
7. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851-856
8. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 890-896
9. Decker RA, Peacock ML. Occurrence of MEN 2a in familial Hirschsprung's disease: a new indication for genetic testing of the RET proto-oncogene. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 207-214
10. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, et al. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 596-607
11. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013; 23: 294-300
12. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 280-285

1.3. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ПАРАГАНГЛИОМИ/ ФЕОХРОМОЦИТОМИ

Владимир Нейчев

Симпатикувите параганглиоми (СПГА) произлизат от невроендокринните хромафинни клетки, намиращи се около симпатикувите пара- и превртебрални ганглийни вериги. Феохромоцитомите (ФХЦ) произлизат от хромафинните клетки в медулата на надбъбречните жлези които представляват видоизменени симпатикови ганглии.^{1,2}

Терминологично и в зависимост от литературния източник СПГА могат да бъдат дефинирани като екстраадrenalни ФХЦ, а ФХЦ – като adrenalни параганглиоми.²

Общият ембрионален произход и тясното анатомопографско отношение на хромафинните клетки със симпатиковите ганглийни вериги и adrenalната медула са от основно значение за диагностиката, клиничната картина и лечението на СПГА и ФХЦ. Това са функционално активни тумори, които се намират най-често в гръдна, коремна и тазова области. Те произвеждат, складираат и секретират катехоламините допамин, норадреналин и адреналин, както и съответните им метаболити – метокситирамин или хомованилат, норметанефрин и метанефрин. Параганглиомите (ПГА) произвеждат и секретират основно норадреналин и норметанефрин, докато ФХЦ секретират предимно адреналин и метанефрин.

Туморите, произлизащи от гломусните (нехромафинни) клетки на парасимпатикувите ганглии, се наричат парасимпатикови параганглиоми (ППГА) или гломус-тумори. Те се намират основно в областта на шия или черепна основа, тъй като най-често произлизат от гломусни клетки на каротидното телце и по хода на вагусния и глософарингеалния

черепномозъчни нерви. За разлика от хромафинни клетки, които секретират катехоламини, гломусните клетки имат баро- или химорецепторна функция и произвеждат предимно невротрансмитери ацетилхолин и аденозин и в по-малка степен – катехоламини.³

В близо 80-85% от случаите на хромафинни тумори се касае за ФХЦ, докато в 20-25% – за ПГА.⁴

Те могат да бъдат открити в 0.1-0.6% от случаите на артериална хипертония при възрастни и в около 1.7% при деца.⁴

До диагноза ФХЦ се стига в 5% от случаите на инциденталом (случайно открит надбъбречен тумор) и в > 50% от носителите на герминативни мутации в асоциираните гени.

По правило ФХЦ и ПГА могат да бъдат спорадични или фамилно унаследени. Средната възраст на пациенти със спорадични тумори е около 55 години, докато в по-голямата част на фамилните случаи (70%) диагнозата обикновено се поставя в първите 20 години от живота. Все по-често, дори и при пациенти без фамилна анамнеза, се откриват *de novo* мутации в асоциираните гени. В 16-34% от случаите на ФХЦ и ПГА, взети заедно, се откриват генетични мутации, като този процент е много по-висок при деца. Такива мутации се установяват в близо 56% от случаите на спорадичен феохромоцитом при деца под 18-годишна възраст и в над 70% от случаите на пациенти под 10-годишна възраст.⁵

Генетичните мутации, които се асоциират предимно с ФХЦ, включват: *VHL*, *RET*, *NFI*, *MAX*, *TMEM127*, *EGLN1* и *HIF1B*.⁶

Парасимпатиковите и симпатиковите ПГА се асоциират по-често с мутации в: *SDHB* (симпатикови), *SDHC*, *SDHD* и *SDHAF2* (по-често парасимпатикови) и *SDHA* (парасимпатикови и симпатикови).^{6,7}

Герминативни мутации се откриват най-често в гените *SDHB* (10.3%), *SDHD* (8.9%), *VHL* (7.3%), *RET* (6.3%) и *NF1* (3.3%). При някои синдроми, асоциирани с ПГ, като триадата на *Carney* и диадата на *Carney-Stratakis*, не се открива ясна генетична причина.⁷

Важно е да се има предвид нарастващият брой случаи на фамилни ФХЦ и ПГА, тъй като утановяването на тумор в пробанда може да помогне за ранното диагностициране и лечение на останалите членове на семейството. Друга важна, макар и рядка, характеристика на ПГА и ФХЦ е потенциалът им за малигненост и ранно метастазирание най-често в лимфни възли, бял дроб, кости, черен дроб (в 10-17% от случаите).⁸

В около 40% от случаите на пациенти с *SDHB*-мутации се намира метастатична болест още по време на поставяне на диагноза.^{4,9}

Най-чести оплаквания при възрастни пациенти със СПГА и ФХЦ са пароксизмално главоболие, сърцебиене и изпотяване, представляващи т.нар. „класическа триада“. Клиничната картина може да включва и тремор, необяснима тревожност, преbledняване и/или зачервяване, синкоп и коремни и гръдни болки.^{10,11}

За разлика от клиничната картина при възрастни, симптомите при деца са най-често поведенчески, като преобладават хиперактивност, проблеми с вниманието и влаоша-

ваща се успеваемост в училище. Клиничната проява на парасимпатикови нефункциониращи ПГА обикновено включва локална компресивна симптоматика и дисфункция на засегнати черепномозъчни нерви, като диспнея, дисфония, дисфагия, както и загуба на слух.⁶

Изследването на метанефрини в палзма и/или фракционирани метанефрини (вкл. и ванилманделова киселина) в 24-часова урина са с по-голяма сензитивност (77-99%) и специфичност (70-95%) за ФХЦ и ПГА, отколкото плазмени катехоламини, и са метод на избор за първоначална биохимична диагностика. Изследване на плазмени нива на хромогранин А в комбинация с изследване на нива на метанефрини в плазма и/или урина има 100% сензитивност и 95% специфичност.¹²

След биохимично потвърждаване се пристъпва към образнодиагностично локализиране на туморите. Компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ) са методи на избор поради отличната им пространствена разделителна способност за лезии в областта на шия, гръден кош, корем и таз. По правило КТ има 90-100% сензитивност и 70-80% специфичност, най-вече за тумори с размер > 1 cm. Ултразвукът е подходящ метод за диагностика и следоперативно проследяване, особено при пациенти с наследствени ПГА в областта на шия. При съмнителни лезии, открити с образноанатомична методика, както и при множествени или окултни тумори, се прилагат образнофункционални диагностични методи за потвърждаване или колокализация на туморите; използват се FDG-ПЕТ/КТ, MIBG-сцинтиграфия, ¹¹¹In-OctreoScan и ⁶⁸Ga-DOTATATE-ПЕТ/КТ.⁴

С

- При пациенти с пароксизмално главоболие, сърцебиене и изпотяване (“класическа триада”) се препоръчва обсъждане за параганглиом/феохромоцитом и насочване към центрове, разполагащи с необходима експертиза.
- За първоначална биохимична диагноза се препоръчва изследване на метанефрини в плазма и/или фракционирани метанефрини (вкл. и ванилбадемова киселина) в 24-часова урина.
- За образнодиагностично локализиране на параганглиом/феохромоцитом се препоръчва компютър-томография или магнитнорезонансна томография.



При симптоматика, суспектна за параганглиом/феохромоцитом е уместно насочване към специалисти според симптомите и предполагаемата анатомична локализация – невролог, кардиолог, нефролог, оториноларинголог, ендокринолог, хирург и други.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen H, Sippel RS, O’Dorisio MS, 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
2. Lloyd RV, Kovacs K, Young Jr W, et al. World health organization classification of tumours. Pituitary Tumors: Introduction in pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004
3. Iturriaga R, Alcayaga J. Neurotransmission in the carotid body: Transmitters and modulators between glomus cells and petrosal ganglion nerve terminals. *Brain Res Rev* 2004; 47 (1-3): 46-53
4. Lenders JW, Duh Q, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2014; 99 (6): 1915-1942
5. Donckier J, Michel L. Phaeochromocytoma: State-of-the-art. *Acta Chir Belg* 2010; 110 (2): 140-148
6. Kirmani S, Young WF. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *Gene Reviews (R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. 1993. NBK1548
7. Waguespack S, Rich T, Grubbs E, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2010; 95 (5): 2023-2037
8. Plouin P, Fitzgerald P, Rich T, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Focus on therapeutics. *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44 (05): 390-399
9. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: Implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2006; 91 (11): 4505-4509
10. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: Current approaches and future directions. *Oncologist* 2008; 13 (7): 779-793
11. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: A retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150 (5): 681-686
12. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65 (3): 287-293

1.4. ФАМИЛНИ СИНДРОМИ, СВЪРЗАНИ С НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Драга Тончева, Борислав Владимиров, Милка Георгиева

Невроендокринните тумори (НЕТ-и) са хетерогенна група, които произлизат от невроендокринни клетки в различни места на човешкото тяло – в гастроентеропанкреасната система, феохромоцитом (ФХЦ) и параганглиома (ПГА) и медуларен тироиден карцином (МТС). Броят на идентифицираните гени, свързани с развитието на тези болести, нараства с развитието на нови геномни технологии (Табл. 1). Идентифицирането на болни, вероятни носители на герминативни патогенни мутации, ще помогне за генетично консултиране на пациентите с оглед поставяне на прецизна генетична диагноза, прогнозиране на риска за развитие на болестта, поставяне на ранна диагноза при родственници от рискови семейства и превенция на болестта в следващите поколения (Фиг. 1).¹

Гастроентеропанкреасни НЕТ-и. Около 10% от гастроентеро-панкреасните НЕТ-и (GEP-NET) се развиват в резултат на герминативни мутации и се наследяват по автозомно-доминантен път. Тумори в горна част на тялото и стомашночревния тракт са локализирани в бронхиално дърво, стомах и островни клетки на панкреаса; в междинната част – в тънки черва и в долна част – в дебело и право черво. Наследствените GEP-NET включват: множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN 1), неврофиброматоза тип 1, болест на *von Hippel-Lindau* (VHL) и туберозна склероза (TS).²

MEN1-синдромът се характеризира с развитие на ендокринни и неендокринни тумори: хиперпаратиреоидизъм (при 95% от болните), лезии на хипофиза (20-40%) и НЕТ-и на панкреас (40-80%). Някои пациенти развиват адренортикални тумори, липоми, карциноидни тумори, ангиофиброми, колагеноми. Генът *MEN1* определя патогенезата на болестта^{3,4}; кодира синтез на тумор-супресорен протеин – менин, който е експресиран

в ядрото на неделящи се клетки; има важна функция в клетките, тъй като взаимодейства с други протеини като транскрипционни фактори, регулаторни елементи за клетъчно делене и пролиферация. Менин може директно да се свързва с двуверижна ДНК и вероятно участва в епигенетични регулации на активността на гени. Мутации в гена, водещи до загуба на хетерозиготност (LOH), последвани от второ мутационно събитие, водят до инактивиране на гена и неговия продукт – протеин менин. Описани са над 1000 мутации²; наследяват се по автозомно-доминантен път и имат 90% пенетрантност при пациенти на 40-годишна възраст. Мутантният протеин се акумулира в цитоплазмата на клетките. Около 5-25% от болните имат нормален ген *MEN1*, а 5-10% са фенкопия.

Синдромът на *von Hippel-Lindau* (VHL) е автозомно-доминантно заболяване, проявено с бенигнни и малигнни неоплазми – ФХЦ-и, ПГА-и и хемангиобластоми на ретина и централна нервна система, често с бъбречни карциноми. При тип 1 няма ФХЦ-и, за разлика от тип 2, при който има. Мутации в тумор-супресорния ген *VHL* асоциират със синдрома; генът кодира протеин, който играе роля за разграждането на фактор, индуциращ хипоксия (HIF). При генна мутация и запазена функция на HIF се получава свръхекспресия на васкуларния ендотелен растежен фактор F (VEGF). Пациенти с VHL имат средна продължителност на живота 62 години. Прогнозата е по-лоша при ранно начало, положителна фамилна история и мутации, водещи до скъсен генен продукт. При първа проява на VHL с хемангиобластом рискът за пациента да почине от централномозъчни усложнения е по-висок в сравнение с абдоминални лезии.⁵

Неврофиброматоза тип 1 се характеризира с петна с цвят на мляко с кафе, Lisch-възли в ириса, множество кожни неврофиброми, ФХЦ (1%). Дължи се на мутации в тумор-супресорен ген *NFI*; той функционира като негативен регулатор на RAS-сигналния път; мутации в гена се наследяват по автозомно-доминантен тип.

Туберозна склероза (TS) се характеризира с мултисистемни хамартоматозни лезии, но асоциира и с инсулиноми. Дължи се на мутации в гените *TSC1* (кодиращ хамартин) и *TSC2* (кодиращ туберин). Комплексът *TSC1/TSC2* подтиква mTOR-сигналния път.

Таблица 1. Генни мутации, асоциирани с GEP-NET тумори.

Ген	MEN1	RET	VHL	NF1
Локализация	11q13	10q11	3p26	17q11
Протеин	menin	Ret	VHL	Neurofibromin
Болест	MEN1	MEN2A MEN3 FMTC	VHL	NF1
Ендокринопатии	Хиперпаратиреоидизъм, хипофизарен аденом, гастриноми, панкреатичен NET, карциноидни тумори, аденоми на надбъбреците	Феохромоцитома, хиперпаратиреоидизъм	Феохромоцитома, панкреатичен NET (обикновено нефункционален)	Феохромоцитома, GEP-NET
Други симптоми	Рядко феохромоцитома, липоми, ангиофиброми, колагеном	MEN3, марфановиден хабитус, болест на Хиршпрунг	Тумори на ретината, хемангиобластома, ЦНС, светло клетъчни бъбречни карциноми	Петна с цвят на мляко с кафе, Lisch възли, кожни неврофиброматози

По правило NET-и на панкреаса се разделят на нефункционални и функционални. Нефункционалните панкреасни тумори (пNET-и) са преобладаваща част. Клиниката им е свързана с развитие на туморна маса или на метастази в черен дроб или други органи. Може да асоциират с други наследствени NET-и като MEN1, VHL, NF1, рядко с TS. При голяма част от нефункционалните пNET-и не е доказана асоциация с патогенни мутации в гени за предразположеност. Функционалните пNET-и се развиват рано с клиника, която се определя от туморния тип. Гастрономите са редки тумори, които се развиват в панкреас или дуоденум с клиника на хипергастринемия. Често са асоциират с MEN1 – 40% от пациентите са с гастриноми, 10% са с инсулиноми, а по-рядко са със соматостатиноми. В редки случаи пациенти с NF1 може да имат прояви на инсулиноми или соматостатиноми. Всички пациенти с пNET-и трябва да бъдат внимателно изследвани за клинични прояви на свързани синдроми, дължащи се на патогенни мутации в *MEN1*, *VHL*, *NF1* и *TS*.

Бронхиални и тимусни NET-и. Повечето от тях нямат доказана генетична причина. При пациентите с MEN1 се диагностицират бронхиални NET-и в 5% и тимусни карциноми – в 2–8%.⁶⁻⁸ Приблизително 25% от случаите с бронхиални/тимусни NET-и асоциират с MEN1. Болни с бронхиални/тимусни NET-и трябва да бъдат внимателно изследвани за MEN1 и проучени за фамилна обремененост и при наличие на някои от тези признаци следва да бъдат насочени за генетичен анализ на MEN1-ген.

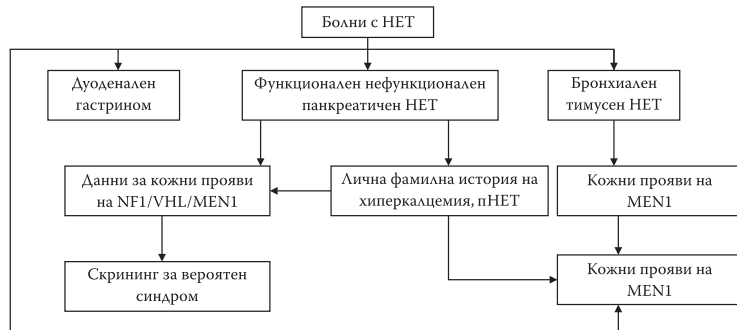
Феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГА). Те са редки тумори, често представени с триада от главоболие, сърцебиене и хипертония (постоянна или пароксизмална). Клиничната картина варира в широки граници в резултат на усложнения. Около 40% от случаите имат генетична причина, свързана с мутации в гени *VHL*, *RET*, *MEN2*, *NF1*.

Мутации в гените за сукцинат-дехидрогеназа (*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2*), която катализира окисление на сукцината до фумурат (ключов компонент на цикъла на *Krebs*), също асоциират с ФХЦ/ПГЛ. При отделни болни наскоро са идентифицирани мутации в други гени: *MAX, EPAS1/HIF2A, TMEM127*. Във връзка с генетичната хетерогенност на болестта диагнозата на генетичния дефект може да бъде поставена в 80% от случаите с цялостно екзомно секвениране.


Медуларни тироидни карциноми (МТС). Те са редки тумори, които в 25% са наследствени и асоциират с герминативни активиращи мутации в *RET*-гена. Разделят се на три клинични синдрома: MEN2A, MEN2B и фамилен МТС (FMTC).¹²⁻¹⁴ По правило MEN 2A се характеризира с МТС (при повечето пациентите), ФХЦ (50%) и паратиреоиден аденом (15-30%).⁹ От друга страна MEN2B се проявява с ранно развитие на агресивен МТС, с ФХЦ (множество лезии и двустранно развитие), без паратиреоиден аденом, но в 40% – с гастроинтестинална ганглионевроматоза, в 75% – с марфаноиден хабитус и проблеми на костите. Протоонкогенът *RET* е свързан с MEN2^{10, 11} и кодира субединица от сложен молекулен комплекс, който свързва растежни фактори (GDNF). Протеинът *RET* има екстрацелуларен домейн, който свързва кадхерин, интрацелуларен домейн с тирозин-киназна активност и трансмембранен домейн. Мутациите в gena определят нова променена функция на протеина, като най-честа е *p.M918T*.

Синдромът MEN 2B е автозомно-доминантен и се характеризира с МТС, ФХЦ, множество мукозни невроми и интестинални ганглионевроми, често с марфаноиден хабитус и други скелетни аномалии. Генетичен вариант M918T в *RET*-протоонкогена е диагно-

стициран при 95% от случаите¹⁵; наследява се по автозомно-доминантен тип при половината от пациентите, а в останалите случаи възниква спонтанно. Синдромът MEN 3 се развива агресивно в детската възраст; проявява се с марфаноиден хабитус и генерализирани ганглионевроми. Най-често се дължи на мутации в екзон 16 (M918 T) и по-рядко – в екзон15 (A883F) на *RET*-гена.¹⁶ Синдромът MEN 4 асоциира с аденоми на хипофиза, хиперплазия на островни клетки на панкреаса, билатерални ФХЦ-и, ПГЛ-и и катаракта. Генът, свързан с болестта, е *CDNK1B*; кодира протеин, който инхибира циклин-зависима киназа (СК1) p27kip1 и прекъсва клетъчния цикъл в G1-фаза.^{16, 18} Мутациите в gena се наследяват по автозомно-доминантен тип.



Фигура 1. Алгоритъм за генетично изследване.

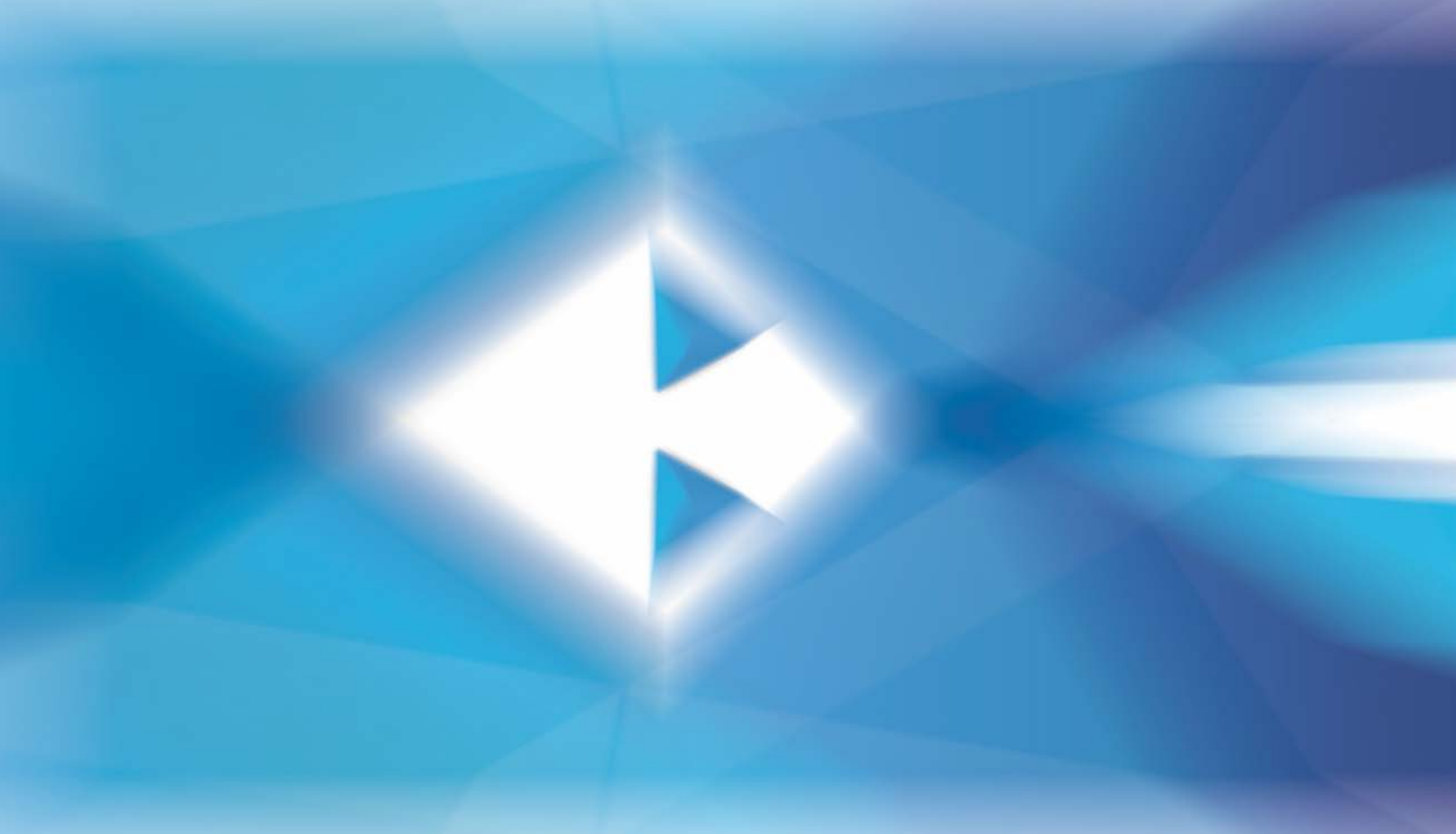
В	<p>При пациенти с MEN 2В-фенотип или негативни за <i>RET A883F</i> (екзон 15) се препоръчва тестване за <i>RET M918T</i>-мутация (екзон 16) с цел потвърждаване на диагноза и оценка на риск; при липса на мутации и в двата екзона се препоръчва секвениране в целия <i>RET</i>-кодиращ район.</p>
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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 <i>von Hippel-Lindau</i> и туберозна склероза) и се препоръчва търсене на множествена локализация, провеждане на генетична консултация и изследване на патогенни мутации в гените <i>MEN1, VHL, NF1, TS</i>. ■ При пациенти с надбъбречен феохромоцитом може да се препоръча генетичен скрининг в следните случаи: при ранно начало под 45 години, клинична картина или фамилна история, предполагаща синдром или герминативна мутация – <i>RET/VHL/NF1</i>; малигнена болест – <i>SDHB, VHL, SDHD, SDHC, MAX</i>; билатерални тумори – <i>MEN2/3, VHL, SDHB</i>; при предимно допаминергичен или норадренергичен тип секреция – <i>SDHB, SDHD, RET</i>. ■ При пациенти с параганглиом извън надбъбреци (PGL) може да се препоръча генетичен скрининг в следните случаи: клиника, предполагаща <i>VHL</i> – <i>VHL</i>-ген; малигнена болест – <i>SDHB</i> и ако е негативен – <i>SDHD, SDHC, VHL, MAX</i>; локализация в глава и шия – <i>SDHD, SDHB/SDHC</i>; при други локализации извън надбъбреци – <i>SDHB, SDHD, VHL, MAX</i>.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ При млади пациенти със симптоми за тумор трябва да се търсят фамилни синдроми, свързани с невроендокринни тумори. ■ Генетично тестване за <i>RET</i>-мутации е прието като най-добра практика за потвърждаване на диагноза на <i>MEN2</i>, за предиктивна оценка на риска за членове на семейството и пренатална диагностика на <i>MEN2</i>. ■ 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. O'Shea T, Druce M. When should genetic testing be performed in patients with neuroendocrine tumours? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; doi: 10.1007/s11154-017-9430-3
2. Falchetti A, et al. Lessons from genes mutated in multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66 (3): 195-205
3. Marini F, et al. Genetic test in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: An evolving story. *World J Exp Med* 2015; 5 (2): 124-129
4. Falchetti A, et al. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000 Research* 2017; 6: 73. doi: 10.12688/f1000research.7230.1

5. Wang JY et al. Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 2018; 55 (5): 322-328
6. Jia R, et al. Thymic neuroendocrine neoplasm: biological behaviour and therapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105 (2): 105-114
7. Christakis I, et al. Clinical features, treatments, and outcomes of patients with Thymic carcinoids and multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome at MD Anderson Cancer Center. *Horm Cancer* 2016; 7 (4): 279-287
8. Singh Ospina N, et al. Thymic and bronchial carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: the Mayo Clinic experience from 1977 to 2013. *Horm Cancer* 2015; 6 (5): 247-253
9. Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl 5): 101-104
10. Plaza-Menacho I, et al. Focal adhesion kinase (FAK) binds RET kinase via its FERM domain, priming a direct and reciprocal RET-FAK transactivation mechanism. *J Biol Chem* 2011; 286 (19): 17292-17302
11. Machens A, et al. Familial prevalence and age of RET germline mutations: implications for screening. *Clinical Endocrinology* 2008; 69 (1). doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03153.x
12. Donis-Keller H, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2 (7): 851-856
13. Carlson KM, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET proto-oncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (4): 1579-1583
14. Donis-Keller H. The RET proto-oncogene and cancer. *J Intern Med* 1995; 238 (4): 319-325
15. Dyck PG et al. Multiple endocrine neoplasia, type 2b: Phenotype recognition; neurological features and their pathological basis. *Ann Neurology* 1979; 6 (4): 302-314
16. Wells SA Jr, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (8): 3149-6314
17. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 5; 386(1-2): 2–15.
18. Helm M, Joseph S. The genetics of neuroendocrine tumors: A brief overview. *J Clin Epigenet* 2017; 3 (S2:33): 1-3

2 Диагностични изследвания



2.1. ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Яна Бочева

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

Хромогранин А (Сg А). Определя се като универсален плазмен туморен маркер при пациенти с торакални и гастроентеро-панкреасни НЕТ-и, феохромоцитом (ФХЦ), невробластом 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, намират се повишени плазмени нива на Сg А при 60-100% от пациентите с НЕТ-и с различна първична локализация. При пациенти с метастатична болест маркерът има специфичност 100% и превъзхожда по чувствителност абнормно високи нива на 5-хидрокси-индолацетна киселина (5-НІАА) в 24-часова урина (87% срещу 76%). Чувствителността на теста се различава според обем и вид на тумора. Интерпретацията на повишени 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 последно приложение и полуживот 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 Сg А се използват различни методи и производствени китове с различни референтни граници, без да е наличен международен стандарт. При проследяване на болни следва да се използва една и съща референтна лаборатория, метод и референтни интервали. Резултатите при използване на различни методики не са сравними.² Маркерът се определя като диагностичен, стадиращ и мониториращ при гастроентеро-панкреасни, бронхопулмонални и тимусни НЕТ-и.⁷

5-хидрокси-индолацетна киселина (5-НІАА). Определя се в 24-часова урина като биохимичен маркер за активност на чревен НЕТ. Според някои проучвания чувствителността и специфичността на теста при наличен карциноиден синдром достига съотв. 70% и 90%, а специфичността е значително по-ниска при липсата му.² Уринната концентрация на 5-НІАА може да е нормална при неметастатични НЕТ-и. Диагностичната значимост на маркера съществено зависи от избора на граничната стойност; за изключване на НЕТ се препоръчва избор на ниска стойност – 2.8 mmol/mol креатинин, а при изследване за наличие – по-висока стойност от 6.8 mmol/mol креатинин.² Понижени нива след проведено лечение маркира добър терапевтичен отговор и обратно, повишаващите се концентрации след лечение – терапевтичен неуспех. При интерпретация на резултати трябва да се има предвид диетата и някои медикаменти, които не трябва да се приемат 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-НІАА в 24-часова урина, са *acetaminophen, ephedrine, diazepam, phenobarbital*, някои сиропи против кашлица. Медикаменти, понижаващи концентрацията на 5-НІАА, са *chlorpromazine, imipramine, levodopa*, трициклични антидепресанти, *heparin*, MAO-инхибитори и др. Фалшиво ниски стойности се наблюдават при пациенти с бъбречна недостатъчност и хемодиализа, а високи стойности – с при болест на *Whipple*, тропическо спру, глутенова ентеропатия и кистична фиброза.² При изследване е необходимо да се следват точно инструкциите на лабораторията за колекция на урина, използване на консерванти, транспорт и съхранение.

Напоследък измерванията в плазма опростиха изследването и се считат за равнозначни на уринни определяния, т.е имат висока специфичност и ниска чувствителност. От функционална гледна точка маркерът ограничава приложението си като скринингов и диагностичен с изказаните по-горе ограничения.⁸

Определянето на Сg А в плазма и 5-НІАА в 24-часова урина влиза в задължителния лабораторен панел при диагностициране и проследяване на гастроентеропанкреасни НЕТ-и; проследяване на нивата им при НЕТ-и на йеюnum, илеум, дебело черво, дуоденум, апендикс и цекум се извършва между 3-ти и 6-и месец след тотална резекция и на всеки 6 или 12 месеца поне до седма година.³

Неврон-специфична енолаза (NSE). Това е ензим от групата на гликолитичните енолази, наличен в неврони и невроендокринни клетки, и може да бъде повишен при НЕТ-и, произхождащи от тези клетки. Маркерът не може да отидиференцира различни типове НЕТ-и, но повишението му се свързва с нискодиференцирани типове (G3 и невроендокринен карцином, НЕК), обикновено с бронхиална или гастроинтестинална

локализация.^{8,10} Маркерът не зависи от секреторната активност на тумора и е по-неспецифичен от Сg А за високодиференцирани НЕТ-и. Може да служи за проследяване и прогноза при нискодиференцирани НЕТ-и.¹⁰

Специфични диагностични маркери. При медуларен тиреоиден карцином (МТС). Калцитонинът (СТ) 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 СТ в плазма над 100 pg/ml (норма < 10 pg/ml) е диагностично доказателствена за МТС, като при стойност > 150 pg/ml се предполагат далечни метастази. Карциноембрионалният антиген (СЕА) също влиза в съображение при по-ниско диференцирани варианти; предоперативни стойности над 100 ng/ml се свързват с лимфни и далечни метастази; нарастване на нивата при стабилни плазмени концентрации на СТ се интерпретира като знак за дедиференциация и лоша прогноза.^{5,6} При проследяване на пациенти с МТС се използват калцитонин и СЕА. Изследването започва 2-3 месеца след оперативната интервенция и се провежда на всеки 6-12 месеца. Установяването на стойности на СТ над базалните (детектабилни) или повишени нива на СЕА са индикативни за резидуална болест и подлежат на ехография. При пациенти с недетектабилни нива на СТ рискът за резидуална болест е сигнификатно нисък. При пациенти с повишени нива на СТ и негативни образни изследвания се продължава проследяване на 6-12 месеца; в тези случаи не се препоръчва стартиране на терапия въз основа само на биохимичен рецидив.¹¹

При инсулином. Тези НЕТ-и секретират инсулин и по принцип са интрапанкреасни. При диагностициране се изследва инсулин, проинсулин, плазмена глюкоза (2-4 пъти дневно), С-пептид (при доказана хипогликемия) в комбинация с Сg А и серумен панкреатичен полипептид.⁷

При гастрином. 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 секретинов тест. При достигане на стойности > 120 pg/ml делта-гастрин в хода на теста резултатът е диагностично позитивен с чувствителност и специфичност съотв. 94% и 100%.^{1,7}

При глюкагоном и випом диагностичен маркер е съотв. серумен глюкагон и вазоактивен интестинален пептид в комбинация с Cg A и серумен панкреатичен полипептид.⁷

При феохромоцитом/параганглиом. 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); храна, напитки, съдържащи кофеин, и медикаменти да не се приемат 12 часа преди изследване; 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 супресионен тест с *clonidine*, както и измерване на катехоламини и норметанефрини в плазма.⁵⁻⁷

При хипофизни НЕТ-и в диагностичния алгоритъм влизат IGF-1, TSH, LH/FSH, пролактин, аденокортикотропен хормон (АСТН) и кортизол; при хипералдостеронизъм – ренин и алдостерон в плазма, а при синдром на *Cushing* – АКТХ и кортизол в урина/слянка, а при нужда – и супресионен тест с *dexamethasone*.⁷

При бронхопулмонални НЕТ-и и тимус. При диагностициране и стадиране обикновено се изследват нива на Cg A и плазмена NSE, а при клинична симптоматика за карциноиден синдром – и 5-HIAA в 24-часова урина, въпреки че около 50% от туморите са секреторно неактивни. При съпътстваща хормонална активност се изследват нива на АСТН, растежен хормон (GHRH), инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1) в плазма при акромегалоподобна симптоматика, както и свободен кортизол в 24-часова урина при синдром на *Cushing*.⁹

Препоръчва се проследяването да продължи до петнадесет години след хирургично лечение с мониториране на всеки три-шест месеца на нива на Cg A и NSE в плазма, при условие на абнормно високи изходни нива.⁹

За всички плазмени тестове при НЕТ-и 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 конкретен пациент. Не е необходимо изследване на цял панел при всяка проследяваща визита.

В

- 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 седем години.

В

- След хирургично лечение на тимусни и бронхопулмонални невроендокринни тумори с абнормно високи изходни нива на 5-хидрокси-индолецетна киселина в 24-часова урина се препоръчва петнадесетгодишно проследяване на маркера на всеки три-шест месеца.
- За диагностициране и проследяване на медуларен тиреоиден карцином се препоръчва задължително изследване на плазмен калцитонин (СТ) и карциноембрионален антиген (СЕА). Препоръчва се проследяване на двата маркера на всеки 6-12 месеца, стартиращо 2-3 месеца след хирургично лечение.
- 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; за диагностициране и проследяване на глюкагоном и випом се препоръчва изследване съотв. на глюкагон и вазоактивен интестинален пептид в комбинация с хромогранин А и серумен панкреатичен полипептид.
- За диагностициране и проследяване на хипофизни невроендокринни тумори се препоръчва изследване на IGF-1, TSH, LH/FSH, пролактин, АСТН и кортизол; при хипералдостеронизъм – ренин и алдостерон в плазма; при синдром на *Cushing* – АСТН и кортизол в 24-часова урина или слюнка.
- За диагностициране на катехоламин-продуциращи тумори (феохромоцитом/параганглиом) се препоръчва изследване на фракционирани метанефрини в плазма или урина (вкл. ванилбадемова киселина).

С

- За диагностициране и проследяване на гастроентеропанкреасни, бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори, феохромоцитом и параганглиом се препоръчва 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 петнадесетгодишно проследяване на маркера на всеки три-шест месеца.



- *Лабораторното изследване на плазмен хромогранин А, 5-хидрокси-индолецетна киселина в урина, метанефрини и норметанефрини е силно зависимо от преданалитичния лабораторен етап – подготовка на болния, коморбидност, положение на тяло, специфични храни и лекарства, 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 преданалитични 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 tumors 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 v1.2017. Available on: www.nccn.org
8. Modlin I M, Oberg K, Taylor A, Neuroendocrine tumor biomarkers: Current status and perspectives. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 265-277
9. Öberg K., et al, . Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supplement 7): v120-v123
10. Korse CM et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of chromogranin A, neuron specific enolase, progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (5): 662-71
11. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Thyroid carcinoma – Medulary carcinoma, v 2.2017

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 (НЕТ-и) е мултидетекторна компютър-томография (МДКТ) с интравенозно контрастиране; важни предимства са широкото му разпространение, обективност и висока разделителна способност. Методът е високо чувствителен за откриване на първичните тумори, определя локализация и разпространение на суспектно ангажирани лимфни възли, перитонеална дисеминация, чернодробни метастази. Чувствителността за откриване на НЕТ-и е 61-93%, а специфичността – 71-100%.¹⁶ Магнитнорезонансната томография (МРТ) не използва йонизиращо лъчение (за продължително проследяване) и в редица случаи е с чувствителност, сравнима с МДКТ; МРТ вкл. с оценка на дифузията (DWI) и интравенозно контрастиране има определени предимства за откриване на чернодробно ангажиране, мозъчни и костни метастази, както и за локално разпространение на ректални и анални тумори. Тя е подходяща при млади пациенти, на които ще бъдат направени множество проследяващи образни изследвания. Директно 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.

Ултразвуково изследване често открива чернодробни метастази; при прилагане на контрастно усилване възможностите на метода се доближават до тези на КТ и МРТ; методът е подходящ за насочване на биопсия на чернодробни лезии.

Торакални НЕТ-и. Образен метод на избор е МДКТ с интравенозно контрастиране. Бронхиалните НЕТ-и имат еднакъв образ, независимо от степен на малигненост. Разликата зависи от централно или периферно разположение. 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 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. Представя се като формация 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 дисеминации могат да се открият още при диагностициране на първичния тумор.

Гастроинтестинални НЕТ-и. Основен срезобразен метод за локализиране и стадиране е МДКТ с интравенозно контрастиране.

При стомашна и дуоденална локализация МДКТ и МРТ имат ограничени възможности, особено при стомашен карциноид тип 1 поради обичайно малките му размери. При тип 2 образното изследване може да бъде полезно във връзка с уточняване на мултиплена ендокринна неоплазия (MEN). При Тип 3 МДКТ е препоръчителна и информативна, тъй като туморът е солитарен и голям. Честа е локална инвазия и метастази. 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).

Тънкочревни НЕТ-и. Туморите обикновено са с малки размери, единични или множествени; често се откриват едновременно с вторични дезмопластични промени в съседство, костни или чернодробни метастази. Метод на избор за начално стадиране и предоперативно планиране е МДКТ-ентероклиза (тънкото черво се изпъбва с негативен контраст през назо-йеюнална сонда) или ентéroграфия (тънкото черво се изпъбва с около 1.5-2 L приет орално воден разтвор на манитол или полиетилен гликол за около 1 час).^{3,4} Прием на рентген-позитивен контраст влошава чувствителността на метода за малки лезии.¹⁴ Методът е с висока чувствителност и специфичност (съотв. до 85% и 97%).¹⁷ По правило КТ и МРТ-ентерография/ентероклиза позволява едновременно оценка на лумен, стена на черво, околни тъкани и далечни органи.^{5,6} Сравнително КТ има по-добра чувствителност при лимфно стадиране, а МРТ има предимство за визуализиране на малки чернодробни лезии. За оценка на регионално ангажиране и далечни метастази от НЕТ-и на апендикс се използва МДКТ или МРТ.⁷ Проследяване с образни методи се налага при тумори над 1 cm или при инфилтрация на мезо на апендикс или съдова инвазия.⁸

Дебелочревни НЕТ-и. 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 НЕТ-и. Тук МДКТ се извършва по строго определен протокол, изпълнявайки условията за подготовка, контрастиране и параметри на сканиране. Пациентът

гладува не по-малко от 6 часа преди изследване, за да се осигури пълно евакуиране на храната от стомах и дуоденум; непосредствено преди изследване стомахът се изпъбва с вода. Провежда се трифазно изследване: нативна, артериална (панкреасна) и порто-венозна фаза. Дебелината на срез а е не по-голяма от 2.5 mm (препоръчително 1-2 mm) с реконструкции с дебелина от 2-3 mm и висока скорост на инжектиране на контраста (до 5 ml/sec) в количество 1.5-2 ml/kg телло, тъй като туморите са малки по размери, хипервасуларизирани и хиперденсни, т.е. по-добре видими в артериална фаза.⁹ Откриването им корелира с големината им: откриват се само 30% от тумори между 1-3 cm, докато тези с размер над 3 cm – в 95%. Установена е корелация с локализация: откриват се 90% от тумори на глава, 80% – на тяло и 45% – на опашка.¹⁰ За откриване на тумори МРТ има сходна чувствителност, но демонстрира по-добри резултати за оценка на чернодробни метастази. Тумори в стадий T1 са с нисък сигнал на интензитет, в T2 са изо- до хиперинтензни спрямо панкреасния паренхим, а най-добре различими са при подтискане на мастната тъкан. Задължителни параметри на изследване са оценка на дифузията (DWI) и многофазово (динамично) контрастно сканиране или перфузия след прилагане на гадолиниев контраст, при което се отчита значимо хомогенно усилване. Хепатоспецифичните контрасти подобряват откриване на чернодробни метастази. Открита е корелация между рестрикция на дифузия (на ADC-карта) и степен на злокачественост (туморна степен на диференциация, грейд).¹⁸

Надбъбречни НЕТ-и. При плътност на надбъбречна лезия над 10 HU, неравни контури, големина над 4 cm, както и при интензивно контрастиране е уместно провеждане на късно сканиране с КТ (с 15 минути закъснение). При отмиване на контраста под 60% лезията е suspectна за малигнена.

Метастатични НЕТ-и. Черnodробни метастази. За дължителна е трифазна МДКТ, тъй като хиперваскуларизираните метастази се контрастират интензивно в артериална фаза; за разлика от хемангиомите те показват ефект на отмиване на контраста и са хиподенсни във венозна и късна фаза на изследване. Големи метастази могат да имат калциеви включения или некротични зони. При МРТ метастазите са хипоинтензни в стадий T1 и са с висок сигнален интензитет в T2. Поведението им при многофазово контрастиране е както при КТ. За разграничаване от хемангиоми помага и значителна рестрикция на дифузията (с ниски стойности на ADC-картата).

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 несигурни данни от КТ оценката на рестрикция на дифузията на МРТ може да помогне. При панкреасни НЕТ-и 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 лимфа-

деномегалия 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 НЕТ-и.

Проследяване на НЕТ-и. За оценка на отговор на лечение (на първичен тумор и метастази) се използва МДКТ и МРТ (по-рядко). Най-често се отчита разлика в най-големия диаметър (по RECIST 1.1), но при прилагане на нови анти туморни медикаменти това е недостатъчно. След локално третиране или лечение с антиангиогенни препарати, например, от голямо значение е промяната в интензитета на контрастиране на лезиите, тъй като могат да запазят същия обем и дори временно да нарастнат (псевдопрогресия).¹⁵ При прилагане на имунотерапия е уместно оценка на туморен товар и оценка на отговора по нови критерии (iRECIST). При проследяване на пациенти МДКТ и МРТ са най-подходящи поради възможност за надеждно сравнение и независимост на метода от оператора.

C

За диагноза, стадиране, оценка на терапевтичен отговор и проследяване на торакални, гастроентеропанкреасни и с друга локализация 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) ентероκлиза или ентерография.**
- **За диагностика на дебелочревни невроендокринни тумори най-чувствителен метод е компютър-томографската колонография.**
- **За локално стадирание 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: 367-371.
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
14. Ilangoan R, Burling D, George A, et al. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol* 2012; 85: 876-886
15. Kim KW, Krajewski KM, Nishino M, et al. Update on the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with emphasis on the role of imaging. *Am J Roentgenol* 2013; 201: 811-824
16. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging Neuroendocrinology 2017; 105: 212-244 doi: 10.1159/000471879
17. Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderholzer W. The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 660-665
18. Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Choi D: The value of gadolinic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for prediction of grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Acta Radiol* 2014; 55: 140-148

2.2.2. Функционални нуклеарномедицински образни изследвания

Соня Сергиева, Ирена Костадинова, Анелия Клисарова,
Павел Бочев

Метаболитни принципи и биология. По-голямата част от невроендокринните тумори (НЕТ-и) показват свръхекспресия на повърхностноклетъчни соматостатинови рецептори SSTR1-SSTR5, взаимодействащи с естествените соматостатинови фракции, като това зависи от хистологичната диференциация и вида на тумора.¹⁻⁶ Имунохистохимични изследвания при гастроентеро-панкреасни (ГЕП) НЕТ-и показват, че в най-голям процент се експресира тип SSTR2 (84-100% от случаите с G1-G2), в по-малка степен – SSTR3 (53-79%) и SSTR5 (55-83%), като честотата намалява съответно до 23% при G3-фенотип.⁵ Свръхекспресията на соматостатинови рецептори от малигнено трансформирани клетки се използва като таргет за визуализиране на НЕТ-и посредством различни нуклеарномедицински методи.⁶ С оглед създаване на стабилни соматостатинови аналози, подходящи за терапевтично приложение, е синтезиран *octreotid*. През 2000 г. са публикувани първи клинични резултати от приложение на соматостатинов аналог, маркиран с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd, Polatom).⁷⁻⁹ Основни предимства на радиофармацевтик с ^{99m}Tc се обуславят от следните дозиметрични характеристики: (1) по-малко лъчево натоварване за пациентите с ефективна еквивалентна доза на радиоактивност след апликация на 970 MBq ^{99m}Tc-Tektrotyd/70kg от 4.2 mSv; (2) по-малка продължителност на изследването с възможност за провеждане на еднократен протокол на сканиране в рамките на 2-4 часа след инжектиране, без необходимост от сканиране на 24-и час; (3) значително по-малко физиологично биоразпределение в черен дроб за детекция на хепатални лезии; (4) висока чувствителност на свързване с рецептори от SSTR2-подтип, но в по-малка степен

и с SSTR3 и SSTR5; (5) възможност за приготвяне и дозиране намясто според конкретни нужди на пациентите.⁹ Въвеждането на хибридни СPECT-СТ-апарати оптимизира в голяма степен планарните и СPECT-соматостатин-рецепторни скинтиграми¹⁰⁻¹² и прави възможно изобразяване на огнища с размери под 10 mm. С навлизане в клиничната практика на позитронноemisионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) са синтезирани нови радиофармацевтици за визуализиране на НЕТ-и, маркирани с позитронни емитери, като ⁶⁸Ga, ¹⁸F-DOPA и др.^{13, 14} Публикувани са данни за предимства на ПЕТ/КТ с белязани соматостатинови аналози вследствие на по-висока разделителна способност при детекция и значително подобрена чувствителност, варираща между 80-100% при визуализиране на минимални по големина лезии, и специфичност между 82% и 90%.¹⁶⁻²⁰ Най-често използвани позитронни радиофармацевтици са ⁶⁸Ga-DOTA, като агонистите се свързват приоритетно с различни подтипове соматостатинови рецептори.¹⁷⁻¹⁹ Най-често прилаган е ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, който е с най-висок афинитет към рецептори от SSTR2-подтип; точността на детекция достига 96%, значително по-висока както от КТ (точност 75%), така и от останалите нуклеарномедицински методи.¹⁹ ⁶⁸Ga-DOTA-TOC се свързва предимно със SSTR2 и SSTR5-подтип, а ⁶⁸Ga-DOTA-TATE – основно със SSTR2-подтип. Независимо от разлики в афинитета, основните клинични индикации за диагностика, стадиране и рестадиране на НЕТ-и са приблизително еднакво добре покрити и от трите радиофармацевтика. От друга страна образните характеристики не винаги корелират с афинитета; например афинитетът на ⁶⁸Ga-DOTA-TATE към SSTR2-подтип е почти десет пъти по-висок от този на ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, което обаче при директно сравнение не показва по-висока чувствителност. В сравнително проучване дори се установява по-високи стойности на стандартизирано отношение на натрупване (SUVmax) и повече визуализирани туморни лезии с ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, отколкото с ⁶⁸Ga-DOTA-

ТАТЕ.²⁰ Тези разлики са без съществено значение за диагностичните изследвания на НЕТ-и, но следва да се взимат в съображение при планиране на радиопептидна терапия.

Някои автори определят чувствителност от 94.8% и специфичност от 86.5%, с висока позитивна и негативна предикативна стойност от 91% и 92%.²¹ Допълнително преимущество е уникалната възможност за цялостно изследване и количествена оценка за функционална активност на лезиите и степен на експресия на соматостатинови рецептори, предпоставка за прилагане на персонализирана терапия.¹⁸ Напоследък съществуват публикации и върху пилотно използване на соматостатин-рецепторни антагонисти, които са със сходен афинитет към всички субтипове рецептори.²⁴

По правило НЕТ-и могат да бъдат визуализирани и чрез други радиофармацевтици, базирани на техни невроендокринни функционални характеристики. Най-широко изследван е ¹⁸F-DOPA при тумори с ниска или променлива соматостатинова експресия, каквито са невроектодермалните тумори с наличие на катехоламинови рецептори: медуларен тиреоиден карцином (МТС), феохромоцитом (ФХЦ), невробластом. Показана е за визуализиране на първични туморните формации и определяне на стадий на болестта, но няма роля за определяне на индикации за соматостатинова терапия.²²

По правило ПЕТ/КТ с ¹⁸F-FDG е показана за визуализация на НЕТ-и с по-ниска клетъчна диференциация и слаба експресия на соматостатинови рецептори, основно при нискодиференцирани G3 (Ki-67 > 55%) невроендокринни карциноми (НЕК), МТС с високи стойности на серумен калцитонин (> 1000 pg/ml), смесени адено-невроендокринни карциноми, синхронни/метахоронни злокачествени болести. Осигурява важна прогностична информация за наличие на по-агресивни тумори и необходимост от прилагане на химиотерапия.²³

Преди соматостин-рецепторна сцинтиграфия с ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd) или ⁶⁸Ga-DOТА ПЕТ/КТ е препоръчително лечението със соматостатинов аналог да бъде спряно 3-4 седмици преди деня на апликация, за да се избегне възможна блокада на соматостатиновите рецептори.^{1, 13, 14}

Индикации. При диагностика и стадиране на НЕТ-и индикациите са следните: (1) за визуализиране на suspecten първичен НЕТ в изследван орган или телесна структура; (2) за определяне на размери и точна локализация на съмнително огнище за биопсия; (3) за откриване на окултен първичен тумор при метастатичен процес с неизвестен първичен произход; (4) за определяне на биологична характеристика на туморна формация – наличие и степен на свръхекспресия на соматостатинови рецептори като предиктивен маркер за терапевтичен отговор към соматостатинови аналози; (5) определяне на морфологична структура на туморната формация; (6) за N/M-стадиране на болестта. При негативна SRS, най-често при нискодиференциран G3b тумор и смесен НЕТ с невроендокринна компонента под 30%, е целесъобразно провеждане на ПЕТ/КТ с ¹⁸F-FDG. Използва се за очертаване на същинския туморен обем (GTV) и клиничния прицелен обем (CTV) за целите на лъчелечебно планиране. Предпочита се и за проследяването на пациенти с НЕТ след провеждане на комплексна терапия и рестадиране: (1) за ранно откриване на локален рецидив при абнормни клинични и параклинични показатели, напр. повишени серумни стойности на хромогранин А (Cg A), СЕА и калцитонин (СТ) или 5-НІАА в урина; (2) за откриване, локализиране и определяне на степен на разпространение на метастатичен процес; (3) за диференциране на патологични хиперфиксирани огнища от физиологична активност, фиброзна тъкан или benignни образувания; (4) за определяне на степен на терапевтичен отговор при метастатична болест – пълен отговор, частична ремисия, стабилна болест, прогресия.

Косвен показател е повишена стойност на серумен Сg А – предиктивен белег за наличие за свърхекспресирани повърхностноклетъчни рецептори за соматостатин.^{8,10}

Друг нуклеарномедицински метод за изобразяване на НЕТ-и е ^{123/131}I-MIBG (metaiodbenzylguanidine), който се използва за визуализиране на тумори в надбъбречна медула, най-често ФХЦ, параганглиом, невробластом, ганглионевробластом и др. Този радиофармацевтик се свързва с повърхностноклетъчни катехоламинови рецептори, експресирани от туморната клетка, концентрира се в цитозола посредством активен

трансмембранен транспорт и се съхранява интрацелуларно в невросекреторни гранули.¹⁵ Целотелесна скintiграфия с последващо SPECT-CT-изследване с ^{123/131}I-MIBG е чувствителен и специфичен метод за изобразяване и стадиране на първичен тумор и служи като предиктивен метод за ефективност на метаболитна брахитерапия с терапевтични дози ¹³¹I-MIBG.¹⁵ Позитивността му се използва и като предиктор за избор на лечение с *Iobenguane* ¹³¹I (*Azedra*) при метастатичен феохромоцитом/параганглиом, изследван във фаза II отворено, еднорамово проучване IB12B (NCT00874614).²⁵

В

- Соматостатинови аналози, маркирани с ⁹⁹mTc/⁶⁸Ga за SPECT-CT или PET/КТ изследвания, се препоръчват за определяне на биологична характеристика на невроендокринни тумори (наличие и степен на свърхекспресия на соматостатинови рецептори), за стадиране и рестадиране на болестта или откриване на първичен окултен тумор при метастатичен процес от невроендокринен тумор с неизвестен първичен произход.
- При туморна хетерогенност на соматостатин-рецепторна експресия (при метастатични високодиференцирани G3 невроендокринни тумори (Ki-67 < 55%) и нискодиференцирани G3 невроендокринни карциноми (Ki-67 > 55%) се препоръчва комбинирана предиктивна оценка със соматостатин-рецепторни изследвания и PET/КТ с ¹⁸F-FDG за дефиниране на рискови SSTR- негативни/FDG-позитивни лезии с оглед селективен терапевтичен подход.
- SPECT-CT-соматостатин-рецепторна скintiграфия или PET/КТ с ⁶⁸Ga-маркирани соматостатинови аналози се препоръчва за очертаване на същински туморен обем (GTV) при лъчетерапевтично планиране при невроендокринни тумори.
- Изобразяване със соматостатинови аналози посредством ⁹⁹mTc/⁶⁸Ga за SPECT-CT или PET/КТ изследвания се препоръчва за оценка на соматостатин-рецепторен статус като предиктивен маркер за терапевтичен ефект от соматостатинови аналози и/или соматостатин-рецепторна радиопептидна терапия при G1 и G2 невроендокринни тумори.
- Изобразяване с MIBG-скан (*Iobenguane*-скан) се препоръчва при нерезектабилен, локално авансирал или метастатичен феохромоцитом/параганглиом за избор на радионуклидна терапия с *Iobenguane* ¹³¹I.

С

Изобразяване със соматостатинови аналози посредством $^{99m}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$ за SPECT-CT или PET/КТ изследвания се препоръчва за оценка на соматостатин-рецепторен статус като предиктивен маркер при тумори с неизвестна или вариабилна експресия на соматостатинови рецептори, където лечението със соматостатинови аналози не е стандарт.



- Соматостатин-рецепторна сцинтиграфия с $^{111}\text{In-OctreoScan}/^{99m}\text{Tc-Tektrotyd}$ или PET/КТ с ^{68}Ga -маркирани соматостатинови аналози за визуализиране на невроендокринни тумори са строго регламентирани като необходими базисни изследвания с цел *in vivo* онагледяване на експресия и плътност на соматостатинови рецептори и предопределяне на индивидуален терапевтичен ефект от соматостатинови аналози, белязани с терапевтични радионуклиди.
- Прицелни SPECT-CT сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-Tektrotyd}$ и целотелесни PET/КТ-изследвания с ^{68}Ga -маркирани соматостатинови аналози значително повишават чувствителността, специфичността и диагностичната точност на детекция при невроендокринни тумори в сравнение с други образни методи.
- ^{68}Ga DOTA TOC/NOC/TATE са взаимно заменяеми като диагностични радиофармацевтици, въпреки известни разлики в афинитета си към различни соматостатинови рецепторни субтипове, с изключение на случаи с планиране на радиопептидна терапия и при серийно проследяване.
- При всички случаи, когато това е възможно, освен целотелесно соматостатин-рецепторно сканиране, се препоръчва и последващо таргетно SPECT-CT-изследване. Ако SPECT-CT-камера не е налична като апаратура, е допустимо провеждане на софтуерна корегистрация с налични актуални компютър-томографски образи.
- Провеждането на соматостатин-рецепторна сцинтиграфия следва да е съобразено с терапията със соматостатинови аналози, като се осигури минимум 20-дневен срок между последна апликация на дългодействащи препарати и сцинтиграфско изследване. В практиката това се постига, когато сканирането се изтегли максимално преди поредна апликация.

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. Williams ED, Sandler M. The Classification of Carcinoid Tumors. *Lancet* 1963; 2: 1 (7275): 238-239
5. Gill Anthony. WHO 2017 Neuroendocrine Tumor Grading System. 4th Edition 2017
6. Reubi JC, Caser B. Concomitant expression of several peptidereceptors in neuendocrine tumors: molecular basis for in vivomultireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 781-79
7. Krenning E, et al. Somatostatin receptor imaging with 111In-octreotide. *Eur JNM* 1993; 20: 716-731
8. Krenning EP, et al Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]- octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20 (8): 716-731
9. Decristoforo C, Mather S, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumors: first clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27 (9): 1318-1325
10. Parisella MG, Chianelli M, Alessandria CD, Todino V, Mikolajczak R, Papini E et al. Clinical indications to these of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC to detect somatostatin receptor-positiveneuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 90-98
11. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, Fakirova A, Hristoskova R. Clinical application of SPECT-CT with 99mTc-Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016; 19: 81-87
12. Bural G, Muthukrishnan A, Oborski M, Mountz J. Impoved benefit of SPECT/CT compared to SPECT alone for the accurate localization of endocrine and neuroendocrine tumors. *J Mol Imaging Radio-nucl Ther* 2012; 21 (3): 91-96
13. Zaknun J, Bodei L, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40 (5): 800-816
14. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy. *Theranostics* 2012; 2 (5): 437-447
15. Van Der Horst-Schrivers AN, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising pheochromocytomas: experience and meta-analysis. *Anticancer Res* 2006; 26 (2B): 1599-1604
16. Reubi JC et al. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med* 1997; 70 (5-6): 471-479
17. Virgolini I, et al. EANM Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2004-2010
18. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (10): 1338-1347
19. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et al. Standardized uptake values of 68Ga-DOTANOC PET: A promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51 (3): 353-359
20. Poeppel TD et al. Differential uptake of (68)Ga-DOTATOC and (68)Ga-DOTATATE in PET/CT of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 353-371
21. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27 (3): 273-282
22. Strosberg J, et al. NETTER-1 Phase III in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-Dotatate: Efficacy and safety results. *J Nucl Med* 2016; 57 (Suppl. 2): 629
23. Carrasquillo J, Chen C. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2010; 37 (6): 662-679
24. Wang X, Fani M, Schulz S, et al. Comprehensive evaluation of a somatostatin-based radiolabelled antagonist for diagnostic imaging and radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 (12): 1876-1885
25. Available at: <https://adisinsight.springer.com/trials/700043572>

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 интервенционен метод за диагностициране на белодробен карцином, но и на белодробни невроендокринни тумори (НЕТ-и) при пациенти без противопоказания.¹ Диагностичната ѝ стойност зависи от локализацията на основния тумор. Централни лезии се представят като екзофитни ендобронхиални маси, туморна инфилтрация на бронхиална стена или външна компресия от перибронхиална маса.² Типичните карциноми 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 лаважи 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%.^{1,2} Трахеалният и бронхиалният лаваж, и БАЛ допринасят за цитологична диагноза на белодробни НЕТ-и. 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 диагностична чувствителност при 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 локализация и разпространеност 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 НЕТ-и, които обхващат карина, са неподходящи за оперативно лечение.^{2,3} При НЕТ-и на тимус се диагностицира възможно обхващане на трахеобронхиалното дърво.

Цервикална медиастиноскопия. За нея са достъпни горни и долни паратрахеални лимфни възли вдясно и вляво (групи R2, 4 и L2, 4), високи медиастинални, преваскуларни и ретротрахеални (група 1 и 3) и предни субкаринални възли (група 7), долни медиастинални възли (група 8 и 9), възли от аортопулмонален прозорец (група 5) и предни медиастинални (група 6) лимфни възли.^{4,5} Съвременната видео-асистирана медиастиноскопия (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 едnodневна хирургия. Използва се кожен резрез над югуларната изрезка, медиастиnumът се тунелизира двустранно 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 медиастиноскопия 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 Сензитивността 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 идеален 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 съотв. 100% и 0%.⁴ Оценка 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 лимфните възли от аортопулмоналния прозорец (група 5), недостъпни чрез цервикална медиастиноскопия; прилага се рядко в практиката.¹⁰ Медиастиноскопът се вкарва през класически разрез, но дисекцията се допълва със сециране латерално от аортна дъга. Комбинацията от стандартна и разширена медиастиноскопия показва подобрене на сензитивността и намаляване на фалшиво негативните резултати при белодробни НЕТ-и на ляв горен дял, както и в подобните случаи с недребноклетъчен белодробен карцином, за диагностициране на N2-3 болест.¹¹ Описаните са само две усложнения (инсулт и аортна увреда) след извършване на резширена медиастиноскопия при 550 болни.^{7, 11}

Предна медиастиномия (процедура на Chamberlain). Тя е алтернативен метод за оценка на лимфни възли от група 5. Извършва се като едnodневна хирургия чрез раз-

рез, започващ непосредствено от ляв ръб на стернум във второ или трето междуребрие, с резекция или не на съответен ребрен хрущял.⁸ В допълнение на стандартна медиастиноскопия при болни с НЕТ-и на ляв горен белодробен дял предната медиастиномия също подобрява сензитивността 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 см в диаметър и с периферна локализация), когато по-малко инвазивни процедури не са в състояние да ги идентифицират. Две проучвания съобщават висока чувствителност на метода – 96% и 100%, а друго установява 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%.

Стадиращата VATS е показана за оценка на недостъпни за цервикална медиастиноскопия медиастинални лимфни възли и специално групи 5 и 6 при НЕТ-и на ляв горен белодробен дял. Извършва се под обща анестезия и дава възможност само за едностранно изследване на медиастиномия. При стадиране на медиастинални лимфни възли чрез VATS няма докладвана смъртност, а усложненията са около 2%.^{14, 15} Чувствителността 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 единствено 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 са 0%. Оценката на тези показатели

е трудна, защото пациенти с позитивни лимфни възли не са показани за допълнителни интервенции за потвърждаване на тези резултати. Методът VATS може да се използва и за оценка на T-стадий: в три проучвания при пациенти с образни изследвания,suspekтни за T4, ангажиране на околни органи и структури липсва при 38% (29-50%).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 неподозирани плеврални изливи от 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	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 suspekтен централен белодробен невроендокринен тумор за потвърждаване на диагнозата. В случай на недиагностични, но suspekтни 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 установи диагноза при периферни лезии, въпреки че трансторакалната иглена биопсия е предпочитан подход. ■ При пациенти с позитивна позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) е препоръчително извършване на хистологично изследване за потвърждаване на стадий 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 окуратно 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 резултати от ПЕТ/КТ.

С

- При пациенти с периферен тумор в клиничен стадий I и позитивни медиастинални лимфни възли при ПЕТ/КТ (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) цервикална 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, предна медиастиномия и разширена медиастиноскопия са ефикасни методи за оценка на лимфни възли от група 5 при негативни други групи 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 резултати от ПЕТ/КТ.
- При пациенти с периферен тумор в клиничен стадий I и позитивни медиастинални лимфни възли при ПЕТ/КТ (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) цервикална 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, предна медиастиномия и разширена медиастиноскопия са ефикасни методи за оценка на лимфни възли от група 5 при негативни други групи медиастинални лимфни възли.
- 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 методики.
- Видео-асистираната торакоскопия може да се приложи за T-стадиране при болни със съмнение за инвазия на медиастиnum 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

- Медиастиноскопия може да бъде приложена в случаи на голям централен тумор или медиастинална маса, ако морфологична диагноза не може да се постигне с друг по-малко инвазивен метод.
- Видео-асистирана торакоскопия трябва да се объсди при пациенти с периферни лезии, суспектни 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 медиастинотомия са ефикасни методи за инвазивно стадирание при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, объсждани 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 стадирание на торакални невроендокринни тумори за оценка на лимфни възли, недостъпни за цервикална медиастиноскопия, и по-рядко за T-стадирание при пациенти, объсждани за операция.*

ЛИТЕРАТУРА

1. SING. 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 Cardiothor Surg* 2006; 30: 787-792
6. Leschber G, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VALMA): a method for systematic mediastinal lymphnode 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. Videothoroscopic 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 Thor 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 гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (НЕТ-и) 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 НЕТ-и. 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, с което да доведе до радикално отстраняване на тумора.³ Препоръчително е в тези случаи да се използва и ендоскопска ехография за оценка на субмукозна инвазия и размер на НЕТ-и, както и за за локорегионална оценка.⁷

Ендоскопска характеристика. Липсват специфични белези за гастроинтестинални НЕТ-и.^{3,4}

При хранопровод. Демонстрира вид на езофагеален карцином.

При стомах. Най-често се представят гладки субмукозни лезии, разположени във

фундус и препилор; по-рядко се диагностицират множествени полипоидни лезии или улцерации, подобни на ранен стомашен карцином от тип Іа. Описва се характеристика на различни подтипове: (1) НЕТ-и тип І: 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) НЕТ-и тип ІІ: малки (70% са < 1.5 cm), полипоидни, в корпус и фундус, на фона на хипертрофична лигавица; необходима са множество биопсии от целия стомах; при тумори до 1 cm се обсъжда локална ендоскопска резекция, а според броя на НЕТ-и – ендоскопско или хирургично лечение; (3) НЕТ-и тип ІІІ: 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 НЕТ-и тип ІІ 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 НЕТ-и на стомах), ендоскопско изследване с множествени биопсии се препоръчва през четири години. При хиперплазия на ентерохромафинни клетки също се препоръчва гастроскопия с множествени биопсии и ендоскопска ехография (с най-висока диагностична стойност).

При дуоденум (панкреатодуоденална област). Демонстрират се малки, гладки, плоски лезии, със или без улцерации, може и 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 дванайсти месец; честотата на контролни изследвания зависи от малигнитета на тумора.

При тънко черво (йеюnum). При капсулна/балонна ентероскопия показва туморна маса с повърхностни улцерации.


При 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.

При апендикс. Показва малки тумори (в 95% са < 2 cm) в дистална трета.

При 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).

При метастази от НЕТ-и с неизвестна първична локализация. Показана е горна и долна ендоскопия, капсулна ендоскопия и ендоскопска ехография, когато се подозира произход от гастроинтестинален тракт.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 разпространение и в перипанкресни структури, особено в големите съдове. Откриването на уголемени лимфни възли по време на диагноза спомага за стадиране. Методът е показан за диагноза и стадиране на езофаго-гастро-дуодено-панкресни НЕТ-и и тези на папилата на *Vater* (с размери под 5 mm). В комбинация с тънкоиглена биопсия и цитологично изследване ендоскопската ехография може да разграничи НЕТ-и 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 (съответно 93%, 95% и 93%).^{5,6} Интраоперативната ендоскопска ехография също е с висока чувствителност. Най-често панкреасните НЕТ-и са хипоехогенни, окръглени, хомогенни и добре видими формации, но могат да бъдат и изоechoгенни, 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 липса на специализирана техника и обучени специалисти във всички центрове.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ При 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.
B	<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 необходима апаратура и опитни специалисти за цялостен оглед на гастроинтестинален тракт с биопсии и ендоскопска ехография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: 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. *Annals 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
7. Fave GD et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124

2.4. ПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА

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

Савелина Поповска, Иван Иванов, Светлана Христова

Белодробни невроендокринни тумори. Касае се за тумори с ендодермален произход, възникващи от прекурсорни клетки от предна част на алиментарния тракт, с широк клиникопатологичен спектър, разнообразна морфологична характеристика и различно биологично поведение.¹ На основа на ултраструктурни, имунохистохимични и флоуцитометрични проучвания *W. Travis et al.* през 1991 г. предлагат първата класификация на белодробни невроендокринни тумори (БНЕТ-и) – карциноми и карциноиди.² Според актуалната класификация на Световна здравна организация (WHO) от 2015 г. БНЕТ-и включват: (1) добре диференцирани, типични карциноиди (с ниска степен на малигненост); (2) атипични карциноиди (с междинна степен на малигненост); (3) ниско диференцирани (с висока степен на малигненост) едроклетъчни невроендокринни карциноми (НЕК-и) и (4) дребноклетъчни НЕК-и.^{3,4} Те се характеризират с разнообразен, но характерен модел на растеж – органоиден или трабекуларен, често с наличие на палисадни или розеткоподобни структури или солиден строеж при високостепенни варианти. Главни морфологични критерии за диференциална диагноза са митотична активност, Ki-67-индекс, наличие/липса на некрози и ядрена морфология.³ Обновената класификация на WHO от 2015 г. дефинира стойности на пролиферативен индекс Ki-67, които разграничават карциноиди (Ki-67 < 20%) от високостепенни карциноми (Ki-67 > 40%). Същевременно Ki-67-индексът не позволява разграничаване между типични и атипични карциноиди. Използването на Ki-67 за разграничаване на карцино-

иди от високостепенни БНЕТ-и е от особено значение в случаи на малки биопсии, при които туморните клетки са артифициално променени от т.нар. феномен на размачкване (crush phenomenon).⁴ Актуалната класификация и хистологични критерии за тумори на белия дроб е представена на *Табл. 1*.^{2,3,5} Съгласно ревизията на класификацията на тумори на белия дроб на WHO от 2015 г. наличието на невроендокринна диференциация до 20% от туморните клетки при недрекноклетъчни белодробни карциноми не се възприема като отделна категория – тумор с невроендокринна диференциация.⁶ Актуалната класификационна схема на белодробните невроендокринни хиперплазии и неоплазми е представена на *Фиг. 2*.³

Белодробни карциноиди. Съставят 1-2% от белодробните тумори и хистологично се класифицират като типичен (ТК) и атипичен карциноид (АК). По правило ТК и АК са високодиференцирани БНЕТ-и, които показват сходство с нормални невроендокринни елементи и дифузна идиопатична белодробна невроендокринна хиперплазия. Клиникоморфологичните методи за диагностика включват цитологично изследване (тънкоиглена аспирационна бопсия) или бронхоскопска биопсия, но прецизната диференциалната диагноза между ТК и АК изисква изследване на резекционен хирургичен материал. По микроскопската си характеристика карциноидите на бронха са сходни с виско диференцирани НЕТ-и с друга локализация. Характерна е т.нар. невроендокринна цитология: униформени клетки с централно разположени овални ядра с гранулиран хроматин, липса на проминиращи нуклеоли, еозинофила, фино гранулирана цитоплазма. Големината на клетките е средна до голяма, а формата е овална или полигонална. Всички белодробни карциноиди имат типична за виско диференцирани НЕТ-и органоидна хистологична структура – гнезден или трабекуларен строеж с формиране на розеткоподобни или палисадни клетъчни подреждания; по-рядко се формират ис-

тински жлезни или папиларни структури. Некрози липсват или са фокални при АК. 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 цитокератини. Невроендокринните маркери (хромогранин, синаптофизин, Leu-7 (CD57) и N-CAM (CD56)) са позитивни в почти 100% от клетъчната популация при ТК, докато за АК е характерна огнищна реакция. Понастоящем от невроендокринните маркери най-често се използват цитоплазмени молекули, съдържащи секреторни гранули, като хромогранин А (Cg A), или от групата на малки синаптични везикули, като синаптофизин, чиято експресия се запазва при високостепенни нискодиференцирани БНЕТ-и. Хромограниновата експресия намалява и се губи при нискодиференцирани БНЕТ-и и трябва да се отчита на голямо увеличение даже и при слабо грануларно цитоплазмено оцветяване. Мембранно базираният маркер CD 56-NCAM е силно чувствителен, но неспецифичен и се позитивира при някои саркоми и малигнен мезотелиом.²³ Специфичен ядрен маркер за невроендокринна диференциация за целия спектър на БНЕТ-и е инсулином-свързаният протеин-1 (INSM1), които е негативен при АК и НЕК. Данните за експресия на TTF-1 са разнопосочни: напълно негативна или позитивна реакция в над една трета при ТК. При повечето белодробни карциноиди се доказва и коекспресия на CD99 и позитивност за соматостатинови рецептори.^{3,7,8} 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.^{3,7-9}

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

ваемост в 82-95% от пациенти с ТК и в 35-59% – при АК. Стадирането има основна прогностична стойност. Независимо от евентуални метастази в лимфни възли, ТК има добра прогноза. Прогностична стойност притежава размер на тумора и хистопатологична характеристика, включваща наличие на некрози, митози, ядрен плеоморфизъм и съдова инвазия. Негативни 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 папасаден, папиларен или псевдогландуларен строеж, е благоприятен прогностичен белег.^{3,7,10}

Молекулярно-генетични промени. Установяват се предимно три по-чести мутации при карциноиди – в *MEN1*-, *PSIP1*- и *ARID1A*-гени.

Дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК). Според дефиницията на WHO ДКБК 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, 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.^{3,9}

Молекулярно-генетични промени. При ДКБК са регистрирани множество мутации, хромозомни алтерации, които са различни от не-дребноклетъчните карциноми и обуславят геномна нестабилност. Доминантна онкогенна мутация, характерна за ДКБК, е свърхекспресията на гени от *Мус*-фамилия. Друга характерна находка и водеща в патогенезата е мутация в тумор-супресорни гени, като *P53* (при 90% от случаите). По пра-

вило *RBI*-генът е мутирал в над 90% от ДКБК – предимно делеции, нонсенс мутации, сплайсинг вариации и др. Този ген е мутирал само в 15% от НДКБК. Като компонент на ретинобластома/*p16*-пътя генът *p16* е интактен при ДКБК и инактивиран в 50% от недробноклетъчния белодробен карцином (НДКБК).²⁴

Едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕКНЕК). Дефинира се като високостепенен карцином (>11 митотични фигури на 10 HPF или 2 mm²), с наличие на невроендокринна морфология и позитивност за невроендокринни маркери. Включва се в групата на едроклетъчните карциноми по ICD-O и статистически представлява около 3% от белодробните карциноми. По правило ЕКНЕК трябва да се различава от НДКБК с невроендокринна морфология и базалоиден карцином, които са негативни за невроендокринни маркери. Необходимо е да се идентифицират и случаи със смесени варианти на ЕКНЕК с НДКБК. За разлика от карциноидите, невроендокринната диференциация на ЕКНЕК не означава произход от невроендокринни клетки; приема се развитие от плурипотентни клетки, които могат да се диференцират в различни клетъчни типове, но не е свързано с дифузна невроендокринна хиперплазия, с малки тумори (tumourlets) или с *MEN1*-генна мутация. Обичайна е периферна локализация, изразени некрози, органичен строеж, големи клетки с широка еозинофилна цитоплазма, висок митотичен индекс (над 11 митози, средно 75 на 2 mm³). За потвърждение на невроендокринна диференциация се изисква имунохистохимично изследване с Cg A, синаптофизин или CD56; позитивна реакция с поне един от маркерите е достатъчна за диагноза. Около 50% от случаите експресират TTF-1.^{2, 3, 13, 14} Молекулярният профил на някои ЕКНЕК показват сходство с ДКБК, а други – с НДКБК.²⁰ Геномни изследвания показват два молекулярни субтипа на ЕКНЕК: *RBI*-мутирал и група на *RBI* див тип. Обобщени литературни данни показват, че почти половината от ЕКНЕК са с коалтерации в *TP53*,

RBI и други мутации, като *MYCL*-амплификация, и се обозначават като ЕКНЕК, сходни с ДКБК. Друга част ЕКНЕК показват промени, типични за НДКБК, като *KRAS*, *STK11* и *KEAP1* и маркери, типични за този вид тумори. Молекулярното профилиране води до подобряване на избора на последваща терапия. Пациенти с див тип *RBI*, лекувани с комбинация от *gemcitabine* и таксан, като при НДКБК, имат значително по-дълга обща преживяемост (ОП) – 11.6 месеца, в сравнение с тези, лекувани като ДКБК с *etoposide* и *cisplatin* ($p = 0.026$).²¹ От друга страна, *P16 INK4*/циклин *D1/Rb*-пътят може да бъде изследван с имунохистохимичен метод за определяне на *Rb1/P16* Н-скор, като сурогатен маркер за идентификация на молекулярни субтипове на ЕКНЕК.²¹

По принцип *Ki-67*-индексът не може да се използва като сурогатен маркер вместо митотичен индекс (MI), както е при НЕТ-и на гастроинтестинален тракт; може да е полезен за разграничаване на ТК (< 5%), АК (5-20%), ДКБК (80-100%), ЕКНЕК (60-100%), особено на малка биопсия с феномен на смачкване на тъкани. За *Ki-67* се приема стойност от 20-25% за нискостепенни БНЕТ и над тази стойност – за високостепенни НЕТ-и, изследвани по метода на зони с най-висока експресия при отчитане в 2000 клетки.^{22, 23}

Невроендокринни тумори на тимус. Те са редки тумори, локализирани в преден медиастиnum, изградени са от невроендокринни клетки и трябва да се разграничават от тимомии с невроендокринна диференциация. Според ICD-O се класифицират на: (1) високодиференцирани НЕК-и (карциноидни тумори): типичен и атипичен карциноид и (2) нискодиференцирани НЕК-и: едроклетъчен НЕК и дробноклетъчен карцином от невроендокринен тип.³ Първичните карциноиди, вкл. и терминът *атипичен карциноид на тимус*, са дефинирани като самостоятелна нозологична единица от *J. Rosaj, MG Arrighoni, et al.*^{13, 14} Приема се, че хистогенезата им е от мигрирали клетки от неврален

гребен или от деривати на тимусни епителни клетки.¹⁵ Втората хипотеза се подкрепя от данни за наличие на смесени тимоми-невроендокринни тумори, развиващи се самостоятелно или при мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN 1).¹⁶⁻¹⁸ Клинични проучвания показват, че преобладаваща част от тимусните карциноиди съответстват на бронхиален аденокарцином и имат по-неблагоприятна прогноза в сравнение с бронхиална локализация. Хистологичната и имуноморфологична характеристика е подобна на тази при други органични локализации (виж Табл. 3).³ Тимусните и белодробните карциноиди са генетично различни; същевременно, високостепенните невроендокринни лезии (карциноми) са идентични. Към момента не е наличен имунохистохимичен маркер или панел от макери, които позволяват еднозначното отличаване на

първични белодробни и тимусни НЕТ-и. Клинико-морфологичната и клинико-радиологичната корелация са водещи при разграничаване на първичен тимусен от първичен НЕК. Известно е също, че имунофенотипът TTF1-негативен/поликлонално антитяло PAX8-позитивен се среща по-често при карциноиди на тимус.^{3, 4, 19} При карциноиди и едроклетъчни карциноми на тимус се запазва използването на термина *невроендокринна диференциация* при силна по интензитет позитивност за един и повече невроендокринни маркери (неврон-специфична енолаза (NSE), Сg А, синаптофизин, CD56), наблюдавана в > 50% от туморните клетки. Диагностицирането на дребноклетъчен карцином на тимус не изисква непременно доказване на експресия на невроендокринни маркери.¹⁹

А	За патологично стадиране на бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори се препоръчва използване на актуалната към момента ревизия на pTNM-класификацията.
В	За патоморфологична оценка на бронхопулмонални и тимусни невроендокринни тумори се препоръчват критериите на Световна здравна организация, 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 Ki-67-индекс.
С	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="215 725 1834 782">■ 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. <li data-bbox="215 792 1834 849">■ 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. <li data-bbox="215 859 1834 916">■ За диференциална диагноза между атипичен карциноид и едроклетъчен невроендокринен карцином се препоръчва определяне на митотичен или Ki-67-индекс.

C

- Използване на Ki-67-индекс може да се обсъжда за разграничаване на ниско- от високостепенни невроендокринни неоплазми, особено на малка биопсия с феномен на смачкване на тъканите.
- За диференциална патоморфологична диагноза при торакални невроендокринни тумори/карциноми или метастази се препоръчва допълнително имунохистохимично изследване на TTF-1, CDX 2, S-100, PAX 8, цитокератин и други специфични маркери, както и съпоставка на морфологична находка с клинично-рентгенологични данни.



- *При торакални невроендокринни тумори патологичното стадиране е най-важен прогностичен фактор.*
- *За патологично стадиране се използва 8-а редакция на системата за TNM-стадиране на UICC/AJCC. При тимусни невроендокринни тумори стадирането следва специфични правила за тумори на тимус.*
- *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.*
- *Патоанатомичният доклад трябва да съдържа определен минимум от описани характеристики на тумора – митотичен индекс, Ki-67-индекс (конкретна стойност) и локално разпространение.*
- *Количествена оценка на митози при торакални невроендокринни тумори трябва да се осъществява в полета с най-висока митотична активност и без некрози.*
- *Препоръчва се използване на два и повече невроендокринни маркера с цел идентификация на невроендокринен имунофенотип.*
- *Rb1/P16 H-скор може да се използва като сурогатен маркер за идентификация на молекулярни субтипове на едроклетъчен невроендокринен карцином.*
- *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 история на болестта и информация от образно изследване.*
- *За локорегионално стадиране на торакален невроендокринен тумор е задължително изследване на регионални лимфни възли с описание на общ брой и брой на метастатично ангажираните.*

Таблица 1. Класификационна схема за хистологична оценка на белодробни невроендокринни тумори.^{3,4,8,11}

<p align="center">Типичен карциноид G1</p> <p>Тумор с карциноидна морфология, без некрози, размер ≤ 0.5 cm и под 2 митози на 10 полета на високо увеличение (= 2 mm²)</p>	<p align="center">Ki-67 < 20%</p>
<p align="center">Атипичен карциноид G2</p> <p>Тумор с карциноидна морфология и 2-10 митози на 10 полета на високо увеличение (= 2 mm²) или малки огнища на некрози.</p>	
<p align="center">Едроклетъчен невроендокринен карцином G3</p> <p>1. Тумор с невроендокринна морфология: органиден или трабекуларен строеж, палисадни или розеткоподобни структури. 2. Митотичен индекс > 11 митози на 10 полета на високо увеличение (= 2 mm²). 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 (различен от невронспецифична енолаза, NSE) и/или електронномикроскопско наличие на невроендокринни гранули.</p>	<p align="center">Ki-67 > 40%</p>
<p align="center">Дребноклетъчен карцином G3</p> <p>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 mm²). 3. Некрози в широки зони.</p>	

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

Невроендокринна клетъчна хиперплазия и туморчета (tumourlets)
<i>Дифузна идиопатична белодробна невроендокринна клетъчна хиперплазия.</i> Идиопатична, често множествена, асоциирана с фиброза, интралуминална обструкция, възпаление или е съчетана с наличие на периферно локализирани карциноиди, пролиферация на единични клетки или струпания от невроендокринни клетки в границите на базалната мембрана.
Тумори с невроендокринна морфология
Типичен/атипичен карциноид Едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕКНЕК) Дребноклетъчен карцином (ДКБК)

Таблица 3. Патоморфологична класификация на тимусни невроендокринни тумори и карциноми.³

Високо диференциран НЕТ (G1-2)		Ниско диференциран НЕК (G3)	
Типичен карциноид • Липсват некрози • < 2 митози на 2 mm ² (за 10 полета на увеличение x40)	Атипичен карциноид • Наличие на некрози • и/или 2-10 митози за 2 mm ² (за 10 полета на увеличение x40)	Едроклетъчен НЕК (G3) • Морфология на едроклетъчен тумор • > 10 митози на 2 mm ² (за 10 полета на увеличение x40)	Дребноклетъчен НЕК (G3) • Морфология на дребноклетъчен тумор
Морфологични варианти: • Вретеновидноклетъчен • Пигментен • С наличие на амилоид (екстратиреоиден медуларен карцином) • Онкоцитен/оксифилен • Муцинозен • Ангиоматоиден • Комбиниран от предходните варианти			Варианти • Дребноклетъчен НЕК в комбинация с карцином без невроендокринна диференциация

ЛИТЕРАТУРА

- Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol* 2016; 12 (3): 425-436
- 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
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicolson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015
- Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol* 2016; 12 (3): 425-436
- 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
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-1260
- Beasley MB, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-1265
- 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
- Chong S, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2006; 26: 41-58
- Modlin IM, et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
- Klimstra DS, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-712
- Moran CA, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 206-221
- Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. *Cancer* 1972; 29: 1061-1075
- Arrigoni MG, et al. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-421
- DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 Suppl: S5-16
- Rosai J, et al. Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. *Cancer* 1972; 29: 1075-1083
- Rosai J, et al. Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. *Pathol Annu* 1976; 11: 201-226
- Wick MR, Ritter JH. Neuroendocrine neoplasms: evolving concepts and terminology. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8: 102-112
- Marx A, Chan JKC, Coindre J-M, et al. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (10): 1383-1395
- Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3618
- Derks JL, Leblay N, Thunnissen E et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome. *Clin Cancer Res* 2017; 24 (1): 33-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1921. Epub 2017 Oct 24
- Pelosi G1, Rindi G, Travis WD, Papotti M.: Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (3): 273-284
- Pelosi G, Sonzogni A3, Harari S et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6 (5): 513-529
- D'Angelo SP and Pietanz CM. The molecular pathogenesis of small cell lung cancer. *Cancer Biology & Therapy* 2010; 10 (1): 1-10

2.4.2. Патологична диагноза и класификация на медуларен тиреоиден карцином

Светлана Христова

Медуларният тиреоиден карцином (МТС) се среща с честота в 2-3% до 10% от неоплазмите на щитовидната жлеза. В около 70% от случаите е спорадичен, с лек превес в женския пол. В по-млада възраст обичайно е асоцииран с генетична предиспозиция (фамилен МТС) и мултиплена ендокринна неоплазия тип 2 (MEN 2).^{1,2} Като МТС се определят тумори с С-клетъчна диференциация, чиито клетки синтезират и секретират пептидният хормон калцитонин (СТ).^{3,4} В норма С-клетките са с предимно фоликулна локализация, анатомично разположени в граничните зони на горна/средна част на тиреоидните лобове, а в ембриологичен аспект са с невроектодермален произход. За разлика от спорадичния, фамилен МТС се развива на базата на прекурсорна атипична С-клетъчна хиперплазия.^{1,5,6}

Патоморфологична характеристика и диагностика. В 1951 г. *Robert C Horn* описва 7 случая на тиреоиден карцином със солидна хистологична структура и амилоидни отлагания в туморната строма, определени като нискодиференциран вариант с висок малигнен потенциал.⁷ Този хистологичен субтип е дефиниран и класифициран като МТС през 1959 г. от *John B Hazard et al.* въз основа на изследвани 21 тиреоидни тумори според тяхната морфологична/биологична характеристика и в диференциална диагноза с папиларен, фоликуларен и анапластичен карциноми.⁸

Макроскопска характеристика. Обемът на туморната формация варира в широки граници – от < 1 cm до ангажиране и на двата лоба на щитовидната жлеза (ЩЖ). Спорадичният МТС обичайно е добре отграничен некапсулиран възел с размер 2-3 cm в максимален ди-

аметър, докато над 90% от фамилия МТС е мултифокален и билатерален. Срезната повърхност е хомогенна, сивкаво-белезникава или червено-кафява, с полета на кръвоизливи, кистична дегенерация или централна некроза при тумори с голям обем.^{1,9,10}

Хистологична диагностика и класификация. Хистологично МТС се представя с разнообразна структура, включваща солиден, лобуларен, трабекуларен или инсуларен тип растеж на полигонални и/или вретеновидни клетки с грануларна цитоплазма и еднакви, кръгли до овални ядра с финно гаранулиран хроматин от т.нар. тип “сол-пипер”. Ядреният плеоморфизъм по-често е слабо до умерено изразен на фона на относително ниска митотична активност. Стромни ендокринни амилоидни депозити, съдържащи прокалцитонин, се доказват в 60-85%.^{1,9} Според хистологичната характеристика и цитоархитектониката са описани множество, макар и рядко наблюдавани, варианти: папиларен/псевдопапиларен, фоликуларен (тубуларен/гландуларен), вретеновидноклетъчен, гигантоклетъчен, дребноклетъчен, светлоклетъчен, онкоцитен, меланоцитен, плоскоклетъчен (сквамозен), амфикринен, плазмоцитоилен, подобен на парагаглиом, подобен на ангиосарком. Около 40% от МТС съдържат екстрацелуларен муцин. За повечето от тези варианти не е определено прогностично значение, но тяхната идентификация е важна за морфологичната оценка и диференциална диагноза с други хистологични типове, вкл. хетерогенни (смесени) или метастатични тумори на ЩЖ.^{1,11,12}

Цитологично изследване. Понастоящем е прието като стандартно изследване за скринингова или предоперативна диагностика на ехографски идентифицирани нодуларни лезии (възли) в ЩЖ.^{15,16} Според препоръките на ААСЕ/АСЕ/АМЕ от 2016 г. тънкоиглетана аспирационна биопсия (ТАБ) има диагностична стойност при формации с размер ≤ 5 mm.¹⁷ В контекста на разнообразните хистологични варианти на МТС цитологичната характеристика е изключи-


телно вариабилна. В повечето случаи се намират слабо кохезивни групи от кръгли, овални или вретеновидни туморни клетки с ексцентрични ядра и/или азурофилни перинуклеарни цитоплазмени гранули. Би могло да се намерят фрагменти от амилоид. За целите на клиничната практика аспирационната цитология и диференциална диагноза на МТС спрямо други доброкачествени и/или злокачествени процеси в ЩЖ е несигурна. Епителиоиден вариант може да имитира фоликуларна хиперплазия, плазмоцитоиден – до погрешна интерпретация за плазмоцитом, вретеновидниклетъчен вариант да бъде определен като сарком и т.н. Цитологичната оценка на фрагменти от амилоид също е несигурна и трудно разпознаваема от колоид. Според настоящи 12 индивидуални институционални мултицентрични проучвания диагностичното съвпадение ТАБ/хистология достига едва 46.1%.^{1, 18-20}

Имунохистохимична/хистохимична верификация и диференциална диагноза. Прецизната хистоморфологична диагностика на МТС изисква имунохистохимична (ИХХ) верификация чрез специфични биомаркери (антитела). Основният ИХХ-панел върху тъкани биопсии от първични тумори включва изследване за експресия на калцитонин, тироглобулин и основните генерични невроендокринни маркери – хромогранин А (Сg А) и синаптофизин, имащи висока диагностична специфичност и сензитивност. Допълнителни диференциално диагностични маркери, като вазоактивен интестинален пептид, соматостатин и невротензин, са с ниска специфичност. Тиреоиден транскрипционен фактор 1 (ТТF1) по правило е позитивен, но с по-ниска оцветителна интензивност на ядрената реакция в сравнение с фоликуларноклетъчни неоплазми. При повечето случаи с МТС се доказва карциноембрионален антиген (СЕА), вкл. и при тумори с липсваща продукция на СТ. Сравнителни проучвания определят експресия на СЕА с честота 88-100% и висока специфичност спрямо останалия спектър от тиреоидни тумори. По правило ИХХ-изследване на СЕА подпомага разпознаване на МТС с негативна имунореактивност за СТ и/или невроендокринни маркери, особено

при нискодиференциран дребноклетъчен вариант и в част от случаите с фамилна предриспозиция и МЕН.^{1, 12, 13, 21-23} Антитироглобулин-антитялото се включва в диагностичния панел с оглед разпознаване и диференциална диагноза с фоликуларни неоплазми; неговата експресия е в 100% позитивна в нормални фоликуларни епителни клетки и в 83-100% от фоликуларни карциноми, докато при МТС е минимална, фокална, слаба по интензитет или напълно липсва.²⁴⁻²⁶ Амилоидни депозити се доказват посредством класическите хистохимични методи, основно с конгорот, в съчетание с допълнително изследване/верификация на тъкани срезове на поларизационен микроскоп.^{1, 12, 13, 21}

Прогностични характеристики. Средната петгодишна преживяемост при пациенти с МТС е 83.2%, а десетгодишната – 73.7%. Благоприятни прогностични фактори са млада възраст, женски пол, фамилни форми при МЕН 2А, туморен размер под 1 см; неблагоприятни: възраст 45-60 години, авансирал клиничен стадий, мъжки пол, спорадичен МТС. Най-важни прогностични патоморфологични характеристики включват: хистологичен класификационен вариант, наличие на амилоидни отлагания, некрози и нива на митотична активност. Висок митотичен сбор (над 1 митоза за 25 полета, оценени на високо микроскопско увеличение х40), дребноклетъчен вариант, некрози, плоскочелъчна метаплазия и липса на амилоидни отлагания определят неблагоприятна прогноза. По отношение на функционалната активност тумори с липсваща или с СТ-продукция, ИХХ-доказваща се в под 50% от клетъчната популация, имат по-агресивен биологичен ход и по-лоша прогноза в сравнение с СТ-продуциращи.^{1, 13, 26-30} Допълнителни фактори, важни за патоморфологично стадиране (pTNM) според 8-а ревизия на AJCC 2017 и имащи значение за предвиждане на период без болест и клинично проследяване, са: размер на туморна формация, размер на метастатични фокуси в обема на ЩЖ, мултифокалност, капсулна/транскапсулна инфилтрация, съдова инвазия, брой/размер на метастази в регионални лимфни възли (виж *Раздел 3.1.2*).^{1, 12}

A	При медуларен тиреоиден карцином се препоръчва индивидуална патоморфологична оценка по pTNM стадиране според 8-а версия на AJCC 2017.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Препоръчва се прецизно макро/микроскопско описание с определяне на размер на тумора и сателитни формации (интраорганни метастази), хистологична характеристика/вариант на медуларен карцином, сепарирано изследване на регионални лимфни възли според анатомична локализация. ■ Препоръчва се първичната морфологична диагностика на тиреоидни тумори с клинично/хистологично подозрение за медуларен карцином да бъде потвърдена чрез имунохистохимичен анализ със специфични биомаркери: калцитонин, карциноембрионален антиген, хромогранин А, синаптофизин и тироглобулин. ■ При първични тумори или метастази от медуларен тиреоиден карцином се препоръчва хистохимично доказване на амилоидни депозити с оцветяване на хистологични срезове с конгорот и верификация на реакцията чрез поларизационен микроскоп.
C	При пациенти със спорадичен/фамилен медуларен тиреоиден карцином се препоръчва морфологично изследване на двата лоба на щитовидната жлеза с оглед откриване на атипична С-клетъчна хиперплазия и/или мултифокален карцином.
D	Тънкоиглена аспирационна биопсия под ехографски контрол се препоръчва като ориентировъчен/скринингов метод за диагностика на нодули/лезии в щитовидна жлеза.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При патоморфологична диагностика и pTNM-стадиране на медуларен тиреоиден карцином се изисква макроскопско описание с определяне на цвят, обем, оценен в ст, мултифокалност, хистологично описание според класификационните варианти, налична/липсваща съдова или перинерална инвазия, капсулна/транкапсулна органна инфилтрация.</i> ■ <i>При оценка на регионални лимфни възли се определя брой на метастатични спрямо общ брой изследвани. Най-голямата по размер метастаза се измерва в ст. При ангажирани лимфни възли трябва да се описва налична капсулна/транкапсулна инвазия.</i> ■ <i>Освен основните диагностични маркери за невроендокринен тумор, задължителна е имунохистохимична верификация за доказване на калцитонин и СЕА-експресия. Имунореактивност за СЕА подпомага диференциалната диагноза при калцитонин/хромогранин А/синаптофизин-негативни медуларни тиреоидни карциноми.</i>
---	---



- При хистологично изследване на хирургични материали налични амилоидни депозити не са сигнификантни за диагноза медуларен тиреоиден карцином, тъй като могат да се наблюдават при доброкачествени процеси (струма) или на фона на генерализирана амилоидоза.
- За прецизна хистологична диагностика и с оглед провеждане на допълнителни имунохистохимични изследвания изследващият патолог трябва да получи пълна информация за клинични данни, ехографска/оперативна хирургична находка и при суспекция за медуларен карцином – нива на серумен калцитонин, хромогранин А и карциноембрионален антиген.
- Цитологичното изследване на тънкоиглена аспирационна биопсия е несигурно за прецизна диференциална диагноза на медуларен тиреоиден карцином. Резултатът е в пряка зависимост от опита на патолога, извършващ оценка, опита на клинициста, извършващ биопсия според ехографска визуализация, вида на аспирационната игла и аспирационна технология.
- Хистологични/цитологични патоморфологични изследвания и диагностика на болестите на щитовидната жлеза са високоспециализирани и трябва да се извършват в клиники по обща и клинична патология от опитен лаборантски и лекарски екип и в болнични заведения с обособени клиники по ендокринология/ендокринна хирургия.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeLellis RA, Al Ghuzlan A, Albores Saavedra J et al. Medullary thyroid carcinoma in WHO classification of tumors of endocrine organs, 4th ed., IARC, 2017; 108-113
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association (ATA) management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, 2015; doi: 10.1089/thy.2015.002
3. Baber EC. Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. *Phil Trans R Soc* 1876; 166: 557-568
4. Hürthle K. Beiträge zur kenntniss des secretionsvorgangs in der schilddrüse. *Pflugers Arch* 1894; 56: 1-44
5. Schmid KW. Histopathology of C cells and medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2015; 204: 41-60
6. Ting S, Schmid ST, Synoracki S, Schmid KW. Thyroid C cells and their pathology. Part 1: Normal C cells-C cell hyperplasia-precursor of familial medullary thyroid carcinoma. *Pathologie* 2015; 36: 246-253
7. Horn HC Jr. Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological variant of seven cases. *Cancer* 1951; 4: 697-707
8. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152-161
9. Schmid KW, Sheu SY, Gorges R et al. Tumoren der schilddrüse. *Pathologie* 2003; 24:357-372.
10. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Path* 2015; 3 (1): 1045-1054

11. Scopa ChD, Histopathology of thyroid tumors. An overview. *Hormones* 2004; 3 (2): 100-110
12. Rosen J, Lloyd RV, Brierley JD et al. Thyroid – medullary in AJCC cancer staging manual 8th ed. 2017; 891-901
13. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610
14. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-181
15. Sharma R, Verma N, Kaushal V et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of thyroid gland lesions: A study of 200 cases in Himalayan belt. *J Can Res Ther* 2017; 13: 451-455
16. Haddad RI, Lidiatt WM, Bischoff LB et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma 2017; v.1
17. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi Medical (AAACE/ACE/AME) guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2016; 22 (Suppl 1): 1-60
18. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005; 49: 477-482
19. Cross P, Chandra A, Giles Th et al. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens. The Royal College of Pathologists UK, 2016, v.5
20. Chng CL, Beale T, Adjei-Gyamfi Y et al. The role of the cytopathologist's interpretation in achieving diagnostic adequacy of head and neck fine needle aspirates. *Cytopathology* 2014; 26: 224-230
21. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors. Significance and diagnostic applications. *Tumori* 2003; 89: 517-519
22. Seethala RR, Asa SL, Bullock MJ et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the thyroid gland. *College of American Pathologists (CAP)*, 2017; v.Thyroid 4.0.0.0
23. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 67-82
24. Ratnatnga N, Ramadas S. Immunohistochemical staining for thyroglobulin in poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Ceylon Med J* 1993; 38 (3): 113-116
25. Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8 (3): 189-194
26. Kebebew E, Ituarte P H, Siperstein A E et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139-1148
27. Pelizzo M R, Boschin I M, Bernante P et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 493-497
28. Asioli S, Erickson LA, Righi A, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* 2010; 23 (9): 1269-1278
29. Links ThP, Verbeek HHG, Hofstra RMW, Plukker JThM. Progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: first- and second-line strategies. *Europ J Endocr* 2015; 172: R241-R251
30. Choi JB, Lee SG, Kim MJ et al. Dynamic risk stratification in medullary thyroid carcinoma. *Medicine* 2018; 97 (3): 1-6 (e9686)

2.4.3. 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), гастроентестиналните невроендокринни тумори (НЕТ-и) се развиват от мигрирали 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 гастроентестинален 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, гастроентестинален тракт и жлъчни пътища.²

Биология на гастроентеропанкреасни НЕТ-и. Биологичната характеристика зависи от локализация на основния тумор, клетъчна морфология, автономна секреция на пептиди и биогенни амини. Около три четвърти от невроендокринните неоплазми са локализиращи в гастроентестиналния тракт. Те са тумори с бавен биологичен прогрес, но с малигнен потенциал, повечето от които са функционално неактивни. Клинико-морфологично се определят от индивидуални клетъчни функции/хистологична структура и доказване на специфични диагностични маркери (серумни и/или интра-туморни). Иммунохистохимично (ИХХ) НЕТ-и се характеризират с експресия на три основни маркера: (1) неврон-специфична енолаза (NSE) – цитозолен маркер, γ - γ димер на гликолитичния ензим енолаза; (2) синаптофизин (SPh) – трансмембранен гликопротеин, локализиран в пресинаптичните везикули на неврони, в нормални и неопластични невроендокринни клетки; (3) хромогранини – разтворими кисели гликопротеини,

локализиращи в матрикса на невросекреторни гранули. Хромогранин А (Cg A, прекурсор на панкреатостатин) е универсален маркер за невроендокринна тъкан. Неговата ИХХ-експресия е в пряка зависимост от клетъчния тип и количеството на интрацитоплазмени невросекреторни гранули, метод и времетраене на тъканната фиксация. Възможна е редукция или дори загуба на антигена при продължителна формалинова фиксация.^{2-4a}

Хистологична диагностика и класификация. От 2010 г. е прието обобщено класифициране на невроендокринните неоплазми като невроендокринен тумор или невроендокринен карцином (НЕК). Запазва се категорията смесен адено-невроендокринен карцином за тумори, чиято невроендокринна съставка е над 30% от общия обем.⁵⁻⁷ Хистологичната оценка и диагностика изисква задължителна ИХХ-верификация чрез основните маркери CgA и SPh. Повечето високодиференцирани НЕТ-и се проявяват с високи нива на интра-туморна SPh-позитивност, докато тази на CgA е хетерогенна и зависи от индивидуалното количество невросекреторни гранули. Част от НЕТ-и с ректална локализация, както и нискодиференцирани невроендокринни карциноми (НЕКи), по-често са CgA-негативни. Като ориентировъчен маркер може да се използва CD56-антитяло, тъй като има по-ниска специфичност при НЕТ-и. По правило NSE не е специфичен ИХХ-маркер и се препоръчва за диференциална диагноза с параанглиом.⁵⁻⁸

Въз основа на системни и ретроспективни клинично-морфологични проучвания определянето на хистологични класификационни форми и степен на диференциация (G, грейд) се извършва по два критерия: микроскопска оценка на митотичен сбор (индекс) или ИХХ-доказване експресия на Ki-67 (MIB1) – ядрен клетъчен маркер за пролиферативен туморен потенциал. По правило Ki-67 се експресира в късна G1, S, G2 и M

фази от клетъчния цикъл. Във връзка с това ИХХ-реакция е представена от рзлично по интензитет дифузно и/или грануларно ядрено оцветяване. Съвременните стандарти изискват определяне на Ki-67-индекс, калкуиран като процент оцветени от хромогена ядра (1-3+) от 500/2000 туморни клетки, преброени на високо микроскопско увеличение $\times 40$ в зони с преобладаваща позитивност (експресия).^{5-8a, 12}

От 2010 г. в процес на проучване и стандартизиране е G3-класификационната група. В предходната схема тя включва нискодиференцирани невроендокринни неоплазми, т.е. карцином. Въз основа на туморна морфология, клиничен ход и отговор към лечение категорията неоплазми G3 се разделя на HET G3 и HEK G3. Промяната се базира на клинично-морфологични студии (CLARINET, RADIANT-4). Първият сравнителен анализ, доказващ хетерогенност при HET G3 спрямо нива на Ki-67 индекс $> 20\%$ и ефект от платина-базирана химиотерапия, е на NORDIC NEC, публикуван през 2013 г. Установено е, че малка група от HET G3, независимо от по-лошата прогноза в сравнение с HET G2, имат по-благоприятен клиничен ход, различни от нискодиференцирани HEK-генетични нарушения и по-добър отговор към платина-базирана химиотерапия.^{8, 8a, 9} Макар и с висок Ki-67-пролиферативен индекс (20-50%), такива HET G3 хистологично са добре диференцирани. Характеризират се с органоиден строеж, регулярна (нетуморна) съдова капилярна мрежа, липса на т.нар. „географски“ тип некрози и демопластична строма. В този аспект настоящата класификационна схема подразделя вискодиференцираните HET-и в три категории – G1-2-3 (виж Табл. 1).^{6-8a, 12}

Невроендокринни тумори на хранопровод, стомах и дуоденум. Класифицират се по общи критерии за гастроентеропанкреасни HET-и. Повечето от тях са нефункциониращи високо диференцирани тумори, 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 HET-и. 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) HET-и G1 (50-75%) – доброкачествени, нефункциониращи, локализирани в мукоза/субмукоза, размер ≤ 1 cm и липса на съдова инвазия; (2) HET-и G2 (25-50%) – тумори с висока степен на диференциация, функциониращи или нефункциониращи, проявяващи се с по-агресивна биология, инфилтративен растеж или метастази; (3) невроендокринен карцином G3 ($< 1-3\%$). Вискодиференцирани стомашни HET-и по-често се развиват на фона на хроничен атрофичен гастрит или при синдром на Zöllinger-Ellison.^{6, 8, 11, 12}

Смесени невроендокринни-неневроендокринни карциноми на хранопровод, стомах и дуоденум са редки. При езофагеална локализация са асоциирани с Баретов хранопровод. В дуоденалната ампула са с хистологична съставка на муцин-продуциращ аденокарцином и по-рядко – на плоскоклетъчен карцином. Според 8-а версия на TNM се стадират и изследват по алгоритъма за карцином.^{5, 13, 14}

Невроендокринни тумори на тънко черво, апендикс, дебело и право черво. Функциониращите HET-и 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), ганглиоцитни параганглиоми (от смесен клетъчен тип). С изключение на параганглиомите, всички останали варианти се срещат и при локализация в апендикс. Допълнителни

класификационни форми на НЕТ-и в апендикс са чашковидноклетъчен и тубуларен карциноид.^{5-7, 15} В последните препоръки на WHO и AJCC от 2017 г. на база митотичен сбор/Ki-67-индекс се дефинира хистологично степенуване на НЕТ-и в апендикс в три категории – G1, G2 и G3 (виж Табл. 1). Патологичното степенуване и стадиране по rTNM на чашковидноклетъчен карциноид на апендикс се извършва по номенклатура за карцином.^{16, 17} Колоректалните НЕТи се класифицират и стадират по общоприетата схема. Ректалните НЕТи не са редки, представляват около една четвърт от всички гастроинтестинални НЕТи и обичайно са локализиращи на 4-13 cm от аноректалната линия. Тумори под 2 cm или липса на митотична активност са с неагресивен клиничен ход.^{18, 19} Клиничко-морфологичната характеристика на НЕТи, локализиращи в храносмилателната система, включваща горед/долен гастринтестинален тракт, зависи от локализация, тумор-специфична хистологична, имунохистохимична и хистохимична диагностика (виж Табл. 2).^{4, 5, 13, 14, 19}

Панкреасни НЕТ-и. Епидемиологичната честота е 2-5% от панкреасните неоплазми, с предилекция във възрастова група 30-60 години. Подразделят се на нефункциониращи и функциониращи (гастрином, глюкаганом, инсулином, соматостатином, випом и др.) По провило ИХХ-верификация на хормонална активност не е включена в WHO и AJCC стандарта от 2017^{20, 21}; препоръчва се само от ENETS 2017.⁷ Патоморфологично се дефинират по общата схема за НЕН (виж Табл. 3).^{21, 22} Диференциална диагноза с НЕК (G3) се определя според хистоморфологичната характеристика и ИХХ-профил. При панкреасен НЕК ИХХ-позитивност за SpH е вариабилна по интензитет, по-често позитивна, с дифузна/фокална експресия спрямо общия туморен обем. Като диагностични ИХХ-маркери за частична диференциална диагностика между НЕТ G3/НЕК G3 може да се използват и p53 и RB; в над 20% от НЕК G3 се доказва оптимална ядрена експресия на p53 или липса на RB-експресия.^{21, 23} Като смесена невроендокринна/неневроендокринна

панкреасна неоплазма се определя туморна формация, в чиито обем всеки компонент заема $\geq 30\%$ от общата клетъчна популация. Невроендокринната част може да бъде представена от типичен дуктален или ацинарен карцином. Обичайно и двете компоненти са нискодиференцирани (G3). При хистоморфологично представена хетерогенна степен на диференциация степенуването се извършва индивидуално, според класификационните схеми за НЕТ G1-3, НЕК G3 и невроендокринен конвенционален карцином G3.²⁰⁻²³

Чернодробни метастази от НЕТ-и/НЕК-и. Около 65-95% от гастроентеропанкреасните невроендокринни неоплазми се проявяват с чернодробни метастази. Рядко се развиват при НЕТ-и на апендикс, стомах и ректум, 85-90% от които са предимно локално инвазивни. В клиничен аспект имат важно значение като прогностичен фактор, независимо от първична органна локализация.²⁴ При иноперабилни пациенти метод на избор е изследване на транскутанна биопсия от метастатична формация, проведена под ехографски контрол. Патоморфологичното изследване и диагностика върху транскутанни чернодробни биопсии/хирургични резекции трябва да включва имунохистохимична верификация, определяне на митотичен или Ki-67-индекс и индивидуално микроскопско изследване на резекционни линии. За прецизна хистологична оценка се изисква пълна клинична информация, вкл. и данни от образна диагностика (особено при неуточнена първична локализация).^{6, 24-26}

Прогностични патоморфологични характеристики на гастроентеропанкреасни НЕТ-и. Прогнозата се определя от rTNM-стадия и клиничната група. Прогностично значение имат размер на тумора, хистологична степен на диференциация (G), нивата на локална инфилтрация, Ki-67/митотичен индекс и лимфогенни/хематогенни метастази. Специфични предиктивни патоморфологични биомаркери засега не са стандартизирани.^{6-9, 12, 23, 26} При НЕТ-и на панкреас в процес на проучване са допълнителни прогностични ИХХ-маркери, като Ck19, KIT (CD117), CD99, CD44 и p27.²¹

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ За патоморфологична оценка на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се препоръчват критериите на Световна здравна организация (WHO), Европейска асоциация за невроендокринни тумори (ENETS), включващи имунохистохимично доказване на невроендокринен произход (позитивен хромогранин А и/или синаптофизин; CD56). ■ Според 8-а ревизия на TNM-класификацията се препоръчва високодиференцирани гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (G1-3) да се стадират по самостоятелна pTNM схема, включваща и индивидуално биопсично изследване/оценка на циркулярни хирургични резекционни линии. ■ Препоръчва се pTNM-стадиране на нискодиференциран невроендокринен карцином (G3) (дрбно-/едроклетъчен) и смесен невроендокринен-неневроендокринен карцином да се извършва по орган-специфична схема за оценка на карциноми.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ При гастроентеропанкреасни невроендокринни неоплазми въз основа на патоморфологична характеристика и оценка на Ki-67/митотичен индекс се препоръчва определяне на степен на диференциация в две категории – високодиференцирани невроендокринни тумори (G1-3) и невроендокринен карцином (G3). ■ При хетерогенни по хистологична характеристика и степен на диференциация смесени невроендокринни-неневроендокринни неоплазми се препоръчва индивидуално описание и степенуване (G) на всеки компонент. ■ При патоморфологично изследване на резецирани чернодробни метастази се препоръчва имунохистохимична верификация с хромогранин А, синаптофизин, оценка на Ki-67 индекс (със задължително посочване на процент) и задължително макро-микроскопско описание и индивидуално изследване на резекционни линии.
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ За имунохистохимична верификация и прогноза на функциониращи гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори не се препоръчва имунохистохимично доказване на специфична интратуморна клетъчна експресия на гастрин, соматостатин, инсулин, панкреатостатин, глюкагон или други биомаркери, определящи функционална активност. ■ За диференциална патоморфологична диагноза при метастатични невроендокринни тумори/карциноми с неясна първична локализация се препоръчва допълнително имунохистохимично изследване на TTF-1, CD X2, S-100, цитокератини и други клетъчно-/орган- специфични туморни маркери.



- *Прецизно описание на туморна формация от гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори включва размер, характеристика (цвят) на срезна повърхност, видима (хирургична резекция R2) или микроскопска (хирургична резекция R1) инфилтрация в резекционни линии, околни тъкани, структури и органи.*
- *За доказване на невроендокринен произход на гастроентеропанкреасни тумори е задължително имунохистохимично изследване с хромогранин А и синаптофизин. CD56 има по-ниска специфичност и може да се използва само като ориентиrowъчен диференциално-диагностичен маркер*
- *При имунохистохимична оценка на специфични биомаркери трябва да се има предвид начин и времетраене на тъканната формалинова фиксация. Лабораторни грешки в преданалитичната фаза биха могли да доведат до хетерогенност/редукция на експресията или до фалшиво негативна имунохистохимична реакция.*
- *За определяне на хистологична степен на диференциация (G) при всички тумори с хистологична и имунохистохимично доказана характеристика за невроендокринна неоплазма при първоначално стандартно изследване трябва да се извърши оценка на Ki-67 или митотичен индекс.*
- *Ki-67-индекс се определя с имунохистохимична верификация чрез анти-MIB1-биомаркер като процентно съотношение позитивни/негативни туморни ядра и се отразява в патоморфологичното заключение.*
- *Ki-67-индекс трябва да се определя в полета с най-висока честота на позитивни ядра, избрани след контролен микроскопски преглед върху хистологичния срез. Обзорна микроскопска оценка е неточна и не съответства на стандартите.*
- *Митотичен индекс/сбор митози трябва да се определя на високо микроскопско увеличение x40, оценени върху минимум 10 полета = 2.0 mm² с най-висока митотична активност*
- *За локорегионално стадирание на гастроентеропанкреасен невроендокринен тумор е задължително изследване на регионални лимфни възли с описание на общ брой и брой на метастатично ангажирани.*
- *При неоперабилни панкреасни тумори може да се използва аспирационна цитология и/или дебелоиглени тъканни биопсии.*

Таблица 1. Патологоанатомично хистологично класифициране и определяне степен на диференциация чрез митотичен сбор или Ki-67-индекс при невроендокринни неоплазми (AJCC 2017, WHO 2017, ENETS 2017).

Хистологична степен на диференциация	Митотичен сбор*	Ki-67 индекс (в %)**
Високодиференциран NET G 1	< 2	< 3
Високодиференциран NET G 2	2-20	3-20
Варианти на G3 според хистологична структурна характеристика Високодиференциран NET (G3) Невроендокринен карцином (G3) (едроклетъчен/дребноклетъчен)	{ > 20	{ > 20

*Общ брой митози, преброени на 10 полета на микроскопско увеличение x40 (= 2 mm²);

**% от 500/2 000 позитивни/негативни туморни клетки преброени в полета с преобладаващо количество/брой оцветени ядра

Таблица 2. Клинико-морфологична характеристика на гастроинтестинални невроендокринни тумори.

Локализация/ характеристика на NETи	Стомах, проксимален дуоденум	Йеюnum, илеум, апендикс, проксимален колон	Дистален колон/ ректум
<i>Имунохистохимия:</i>			
Chromogranin A	86-100% +	82-92% +	40-58% +
Synaptophysin	50% +	95-100% +	94-100% +
Serotonin	33% +	86% +	45-83% +

Други имунохистохимични биомаркери	панкреасен полипептиден хистамин; гастрин, вазоактивен интестинален пептид (VIP); ACTH (рядко)	простатна кисела фосфатаза 20-40%	простатна кисела фосфатаза 20-82%
Карциноиден синдром	рядко	5-39%	рядко

Таблица 3. WHO 2017 класификация и степенуване (G) на панкреасни невроендокринни неоплазми.²¹

Класификация/ хистологична степен (G)	Ki-67-пролиферативен индекс	Митотичен индекс**
Високодиференцирани невроендокринни неоплазми = панкреасни невроендокринни тумори		
G1	< 3%	< 2
G2	3-20%	2-20
G3	> 20%	> 20
Нискодиференцирани невроендокринни неоплазми = панкреасни невроендокринни карциноми G3		
Дребноклетъчен вариант Едроклетъчен вариант	> 20%	> 20
Смесена невроендокринна/не-невроендокринна неоплазма		

*Ki-67-индекс се определя при оценка на ≥ 500 клетки в полета с най-висока по честота ядрена оцветка (т.нар. „горещи точки“)

**Митотичен индекс се определя на високо микроскопско увеличение въз основа на брой митози за 50 полета с най-висока честота

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
- 4a. Modlin IM, et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 2427-2443
5. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed. Bosman F, Carneiro F, Hruban R., Theise. IARC Press, Lyon 2010
6. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124
7. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology – diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 196-200
8. Kruljac I, Pape UF. The classification of neuroendocrine neoplasms: „Neuroendocrine carcinomas“ revisited – a 2017 update and future perspectives. *Endocr Oncol Metab* 2017; 37-42
- 8a. Coriat R, Walter Th, Terris B, et al. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: Review and position statement. *The oncologist* 2016; 21: 1191-1199
9. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152-160
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. Fave GD, O'Tool D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2017; 103: 119-124
13. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach in AJCC cancer staging manual, 8th ed. 2017; 351-359
14. Woltering EA, Bergsland EK, Rindi G, et al. Neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater in AJCC cancer staging manual, 8th ed. 2017; 361-373
15. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum in AJCC cancer staging manual, 8th ed., 2017; 375-387
16. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the appendix in AJCC cancer staging manual, 8th ed., 2017; 389-394
17. Shi Ch, Adsay V, Bergsland EK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the appendix. CAP, 2017; AppendixNET, v 4.0.0.0
18. Shi Ch, Woltering EA, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum in AJCC cancer staging manual, 8th ed., 2017; 395-406
19. Shi Ch, Adsay V, Bergsland EK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the colon and rectum. CAP, 2017; ColonRectumNET, v 4.0.0.0
20. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in AJCC cancer staging manual, 8th ed., 2017; 407-419

21. Klöppel G, Couvelard A, Hurban RH, et al. Neoplasms of the neuroendocrinae pancreas in WHO classification of tumors of endocrine organs, 4th ed., IARC, 2017; 211-214
22. Shi Ch, Adsay V, Bergsland EK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the endocrine pancreas. CAP, 2017; PancreasEndocrine v 4.0.0.0
23. Adsay NV, Klimstra DS, Klöppel G, et al. Pancreatic neuroendocrine carcinoma (poorly differentiated neuroendocrine neoplasm) in WHO classification of tumors of endocrine organs, 4th ed., IARC, 2017; 235-237
24. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery* 2011; 194: 209-220
25. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15: e8-21
26. Chan DL, Clarke SJ, Diakos CI, et al. Prognostic and predictive biomarkers in neuroendocrine tumours. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017; 113: 268-282

2.4.4. Патологична диагноза и класификация на феохромоцитом/параганглиом

Весела Иванова

През 1903 г. *Alfred Kohn* описва параганглиите като групи от невроендокринни клетки, организирани и инервирани по подобие на ганглиите на автономната нервна система.¹ Симпатиковите параганглии са симетрично разположени по пре- и паравертебралните оси от цервикален отдел на гръбначен стълб до малък таз. Клетките им, означавани като хромафинни, притежават функционална способност да синтезират и секретират катехоламини, като надбъбречната (адренална) медула представлява най-голямата единична колекция от симпатикови параганглийни клетки в човешкото тяло. Парасимпатиковите параганглии се разполагат предимно в областта на глава и шия и са изградени от клетки с хеморецептори за определяне парциалното налягане на O_2 , CO_2 и рН на кръвта.

По дефиниция туморите на адреналната медула се определят като феохромоцитом (phaeochromocytoma, ФХЦ), докато морфологично идентични тумори, произхождащи от останалите симпатикови, както и от парасимпатикови параганглии, се наричат параганглиоми (paraganglioma, ПГА).² Парасимпатиковите ПГА (исторически синоними: нехромафинни ПГА, хемодектоми, гломус-тумори) се означават в съответствие с анатомичната локализация като ПГА на каротидно телце, югулотимпаничен, вагусов, ларингеален и др. Композитните ФХЦ/ПГА съдържат втора компонента от неврогенен тумор: ганглионевром, ганглионевробластом, невробластом, тумор от обвивки на периферни нерви.

По правило ФХЦ/ПГА са редки тумори, годишната заболеваемост от които се изчислява до 3 на 1 милион души население, като ФХЦ са два пъти по-чести от ПГА.³ Обичайно туморите се диагностицират през 4-5-то десетилетие; ФХЦ са еднакво представени при двата пола, докато съотношението мъже:жени при парасимпатиковите ПГА достига 1:8. Начало на заболяването в млада възраст, наличие на билатерални или мултиплени тумори, метастатичен ход се свързват с наследствени генетични мутации⁴. В 30-40% от ФХЦ/ПГА се установяват герминативни мутации в поне 19 гена; соматични мутации в някои от тези гени се намират и в спорадични тумори.²⁻⁵ В до 50% от случаите с наследствени ФХЦ/ПГА се намират герминативни мутации в автозомни гени, кодиращи субединиците на ензима сукцинат-дехидрогеназа, означавани като *SDH*-гена фамилия (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*).⁶ *SDH*-мутациите лежат в основата на фамилия ФХЦ/ПГА синдром, при който ФХЦ/ПГА могат да се съчетаят с други *SDH*-дефицитни тумори, като гастроинтестинален стромален тумор, бъбречноклетъчен карцином и хипофизарен аденом.⁶⁻⁸ Следващите по честота герминативни мутации при пациенти с ФХЦ/ПГА се асоциират със синдром на *von Hippel-Lindau (VHL)*, *MEN2 (RET)* и неврофиброматоза тип 1 (*NF1*).^{6,9}

По правило ФХЦ и симпатиковите ПГА (СПГА) могат да секретират катехоламини (включително инактивирани чрез метилиране) или да са функционално неактивни и да се диагностицират като инциденталомии, евентуално при компресия на околните органи.¹⁰ Биохимичният профил се използва като ориентир за анатомична локализация, която следва да бъде потвърдена чрез образнодиагностични методи: за разлика от ФХЦ, синтезиращи адреналин, екстраадреналните симпатикови ПГА-и синтезират норадреналин и/или допамин; установена е и връзка между биохимичната активност и определени наследствени заболявания с развитие на ФХЦ/ПГА.⁶ Некатехоламин-

асоцираните паранеопластични синдроми включват хиперкалциемия, полицитемия, ектопична секреция на цитокини, вазоактивен интестинален пептид, адреноректорикотропен хормон или кортикотропин-освобождаващ хормон с последващо развитие на *Cushing*-синдром. Като метастази от ФХЦ/СПГА се отчитат само депозити от хромафинни клетки в места, където те нормално не съществуват: кости, черен дроб, хистологично доказани лимфни възли, бял дроб (много рядко, обаче, е възможно съществуването на първични белодробни ПГА).^{2,11} Стадирането се извършва в съответствие с актуалната (8-ма) редакция на TNM-класификацията.²

Макроскопска характеристика.^{2,12} Обичайно ФХЦ/ПГА са добре отграничени, макар и некапсулирани тумори. При големи размери често се намират кръвоизливи и кистични промени. По-тъмният цвят на срезната повърхност на ФХЦ контрастира на жълтия цвят на надбъбречната кора и адреноректорикалните тумори (*phaeochromocytoma*, лат. – „тъмно оцветен тумор“). Оставени в контакт с въздуха, ФХЦ-и стават още по-тъмни, а при фиксация оцветяват формалина в жълто. При обработване на материал с ФХЦ насочено се търсят допълнителни нодуларни формации в медула или дифузна медуларна хиперплазия, които индикират наследственост дори при клинично спорадични тумори. Във връзка с идентификацията на определени наследствени синдроми като MEN2 и синдрома на *von Hippel-Lindau*, нодуларни лезии в медулата с размер < 1 cm, които до скоро арбитражно се определяха като нодуларна хиперплазия, следва да бъдат диагностицирани като микрофеохромцитомы.^{2,3}

Хистологична характеристика.^{2,3,10,12} Класическият модел на растеж при ФХЦ/ПГА, означен като „zellballen“ („топка от клетки“), повтаря нормалната хистология на паранглийната тъкан: гнезда от големи, полигонални клетки с обилна, гранулирана,

базофилна цитоплазма, заобиколени от проминараща капилярна мрежа; в периферията на гнездата се намират вретеновидни, S100 протеин-позитивни сустентакуларни (поддържащи) клетки. Вариациите в туморната архитектура включват трабекуларен или дифузен, папиларен/псевдопапиларен растеж, наличие на псевдорозетки, изразена склероза с хистологично наподобяване на инвазивен карцином или съдова мрежа, наподобяваща ангиом. Срещат се вариации в клетъчния размер и форма: наличие на големи клетки с изразен плеоморфизъм, доминиране на дребни или източени клетки, наличие на пръснати ганглийни клетки без хистоархитектура на допълнителен туморен тип (диференциална диагноза с композитен ФХЦ/ПГА). Налице са и цитоплазмени вариации: цветът и гранулираността на цитоплазмата са в пряка зависимост от фиксацията (при добра фиксация – наличие на обилни базофилни гранули, лошо фиксираните тумори показват хомогенна, еозинофилна или амфифилна цитоплазма); обичайно се намират диастаза-резистентни, PAS(+) хиалинни глобули, отлагания на меланин, понякога – липофусцин, липиди; възможен е онкоцитен или светлоклетъчен вид на цитоплазмата. Ядрени вариации: характерно е наличие на отделни клетки с плеоморфни ядра и ядрени псевдоинклузии, но митотични фигури се срещат рядко (1 митотична фигура/30 полета на голямо увеличение).

Имунохистохимична характеристика.^{2,12} При необходимост диагнозата ФХЦ/ПГА може да бъде потвърдена чрез експресия на класически невроендокринни маркери: хромогранин А (при липса на експресия диагнозата е под въпрос), синаптофизин (пониска специфичност в сравнение с хромогранин А), S100 протеин (маркира сустентакуларни клетки,) в комбинация с липсваща или фокална експресия на цитокератини. Основен диференциално-диагностичен проблем са адреноректорикалните тумори – най-вече онкоцитните варианти (*Табл. 1*)^{12,13}, метастатичните неоплазми и появата на

ПГА с необичайна локализация, като щитовидна жлеза или яйчник. Тумори, синтезиращи катехоламини, са позитивни за тирозин-хидроксилаза; свързаните с *SDH*-мутации губят експресия на SDHB на фона на налично контролно оцветяване в нетуморни (ендотелни, стромални и инфламаторни) клетки.¹⁴

Редакцията от 2004 г. на WHO-класификацията на тумори на ендокринни органи приравнява малигнеността при ФХЦ/ПГА към наличие на метастази, което не се транслира автоматично в преживяемост (не се отчита локалната инвазия и операбилност на тумора).¹⁵ Рискът за метастазирание на ФХЦ/ПГА е средно 10-20%; при симпатиковите ПГА варира от 2.5-50% според генотипа.¹⁶⁻¹⁸ Еволютивно в декадата между две издания на WHO-класификацията (2004-2017) натрупаните доказателства отхвърлят концепцията за наличие на „бенигнен“ и „малигнен“ ФХЦ/ПГА.^{2,3} Понастоящем се приема, че всички ФХЦ/ПГА имат малигнен потенциал в корелация с определени фенотипни

и генотипни туморни характеристики (прогностично неблагоприятни са екстраадrenalна локализация и голям размер на първичния тумор, *SDH*-мутации^{19,20}), но все още не е открит хистологично базиран критерий, достоверно предсказващ малигнено биологично поведение. Налични са две основни мултипараметрични скорирани системи: PASS и GAPP (Табл. 2 и 3)^{21,22}, които не са валидирани и общоприети, но са опити за стратификация на малигнен риск. В ход са проучвания, които надграждат класическите хистологични и лабораторно-биохимични параметри с имунохистохимични и молекулярно-биологични данни.²³ Изследване на РНК-експресионни профили групира ФХЦ/ПГА в няколко клъстера, залегнали в основата на тристепенна молекулярна класификация на тези тумори като псевдохипоксични, wnt и киназа-сигнални. Всеки от трите клъстера, в които се групират ФХЦ/ПГА, притежава уникален молекулярен, клиничен, биохимичен и образен фенотип, който може да се използва за персонализирана грижа, прецизирана медицина и таргетна терапия.^{4,24,25}

A	Стадиране на феохромоцитом и параганглиом се извършва в съответствие с актуалната 8-ма редакция на TNM-класификацията.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ За морфологична диагностика на феохромоцитом и параганглиом се използва рутинна хистология, подкрепена от имунохистохимичен панел, задължително включващ хромогранин А. ■ При всички пациенти с феохромоцитом и/или параганглиом, независимо от фамилна анамнеза и клинична спорадичност, се обсъжда генетично тестване в обем според възможностите. ■ Не се препоръчва използване на квалификации <i>бенигнен</i> и <i>малигнен</i>, базирано на хистологично-имунофенотипна находка. Същите понятия следва да се обсъждат с клиничен екип за всеки индивидуален случай в корелация с налични лабораторни, образни и генетични данни.

C

Препоръчва се прилагане на точкова система за определяне на риск от малигнено биологично поведение, без да е задължителен елемент от биопсияния отговор.



- *Лимитираният брой феохромоцитом и параганглиоми годишно изисква насочване на пациентите към експертни центрове за диагностика и лечение.*
- *При макроскопска оценка на материал с феохромоцитом насочено се търсят допълнителни нодуларни формации в медула или дифузна медуларна хиперплазия, които индицират наследственост дори при клинично спорадични тумори.*
- *С цел точна диагноза и диференциална диагноза на феохромоцитом и параганглиом се препоръчва използване на панел от имунохистохимични маркери, включващ, освен хромогранин, синаптофизин и S100 протеин. За оценка на дифузен модел на растеж се използва хистохимично оцветяване за ретикулни влакна.*
- *Във връзка с идентификация на определени наследствени синдроми като MEN2 и синдром на von Hippel-Lindau, нодуларни лезии в медулата с размер < 1 cm следва да бъдат диагностицирани като микрофеохромоцитом.*
- *Липсваща имунохистохимична експресия на SDH насочва към клинично търсене на асоциирани неоплазми и таргетен генетичен анализ.*

Таблица 1. Имунохистохимичен профил на адренортикални тумори и ФХЦ (модификация по Moonit, 2012).^{12,13}

	CK	CGA	Syn	CD56	NSE	TH	Inhibin	Calretinin	Melan A	SF-1
Адренортикални тумори	± (фокално)	- (0%)	+ (67%)	-/+	±	-	+ (97%)	+ (95%)	+ (94%)	+ (85%)
Феохромоцитом	± (~29%)	+ (100%)	+ (100%)	+	+	+	- (6%)	- (14%)	- (6%)	-

Таблица 2. Точкова система за ФХЦ: Phaeochromocytoma of the Adrenal Scaled Score (PASS, Thompson, 2002).²¹

ХИСТОЛОГИЧЕН БЕЛЕГ	БРОЙ ТОЧКИ ПРИ НАЛИЧНОСТ
Големи гнезда от клетки или дифузен растеж в > 10% от туморния обем	2
Централни или конfluиращи туморни некрози	2
Висок целуларитет	2
Клетъчна монотонност	2
Източване на туморните клетки (дори фокално)	2
Митотични фигури > 3/10 ПГУ	2
Атипични митотични фигури	2
Инфилтрация в мастна тъкан	2
Съдова инвазия	1
Капсулна инвазия	1
Изразен ядрен плеоморфизъм	1
Ядрена хиперхромазия	1
Общ максимален сбор	20
Бенигнен: 0-3	
Малигнен: > 4	

Легенда: ПГУ – полета на голямо увеличение.

Таблица 3. Точкова система за ФХЦ и ППА: Grading of Adrenal Phaeochromocytoma and Paraganglioma (GAPP, Kimura, 2014).²²

ПАРАМЕТЪР	БРОЙ ТОЧКИ
Хистологичен модел на растеж	
“Zellballen”	0
Големи и неправилни клетъчни гнезда	1
Псевдорозетки (дори фокално)	1
Целуларитет	
Нисък (< 150 клетки/единица площ)	0
Умерен (150–250 клетки/единица площ)	1
Висок (> 250 клетки/единица площ)	2
Комедонекрози	
Липсват	0
Налични	2
Съдова или капсулна инвазия	
Липсва	0
Налична	1
Ki-67 индекс (%)	
< 1	1
1-3	2
> 3	3

Катехоламинов тип	
Адреналинов (А или А + НА)	0
Норадреналинов (НА или НА + Д)	1
Нефункциониращ	0
Общ максимален сбор	10
Високо диференциран: 0–2	
Умерено диференциран: 3–6	
Ниско диференциран: 7–10	

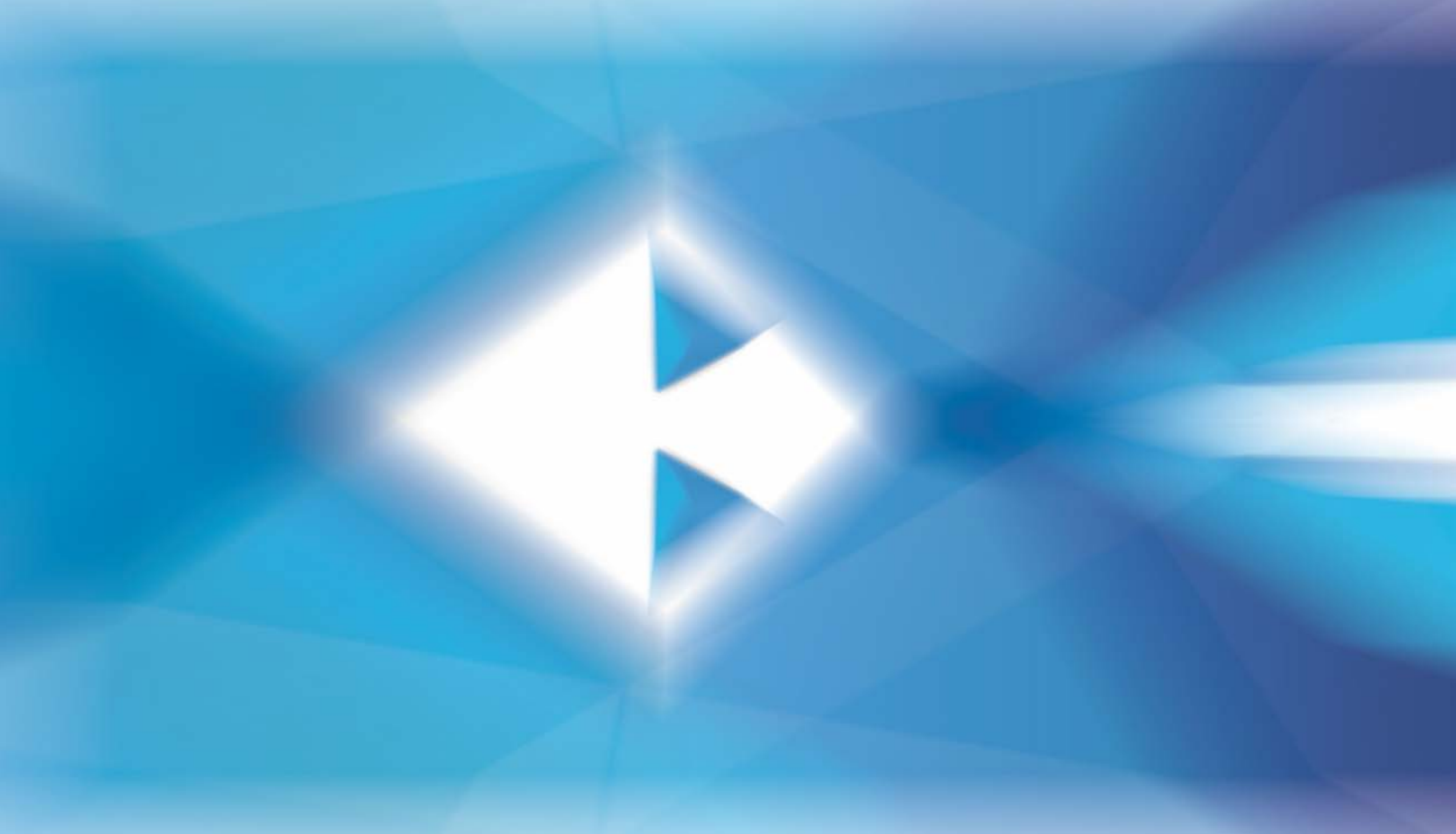
Легенда: А – адреналин, НА – норадреналин, Д – допамин. Брой клетки/единица площ; брой туморни клетки в площта на 10 милиметра от окуляр-микрометър на голямо увеличение (обектив x40).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kohn A. Die paraganglien. *Arch Mikrosk Anat* 1903; 52: 262-265
2. Tischler, et al. Tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th Edition). IARC, Lyon, 2017: pp. 179-207
3. Turchini J, et al. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology* 2018; 27: 97-105
4. Favier J, et al. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 101-111
5. Neumann HP, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-1466
6. Tischler AS, et al. Familial pheochromocytoma-paraganglioma syndrome caused by *SDHB*, *SDHC*, and *SDHD* mutations. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th edition). IARC, Lyon, 2017: pp. 282-285
7. Gill AJ, et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Path* 2011; 34: 636-644
8. Gill AJ, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Path* 2011; 35: 1578-1585
9. Opocher G, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer* 2005; 4 (1): 13-16
10. Tischler AS, deKrijger RR. 15 years of paraganglioma: Pathology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22 (4): T123-133
11. Aubertine CL, Flieder DB. Primary paraganglioma of the lung. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 237-241

12. Moonim MT. Tumours of chromaffin cell origin: pheochromocytoma and paraganglioma. *Diagn Histopathol* 2012; 18 (6): 234-244
13. Lin D, et al. Potential diagnostic and prognostic value of β -catenin and SF-1 in adrenocortical tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10 (1): 401-408
14. van Nederveen FH, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 764-771
15. Tompson LDR, et al. Malignant adrenal pheochromocytoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. WHO classification of tumours of endocrine organs. Pathology & genetics. IARC, Lyon, 2004: pp.147-150
16. Harari A, Inabnet WB 3rd. Malignant pheochromocytoma: a review. *Am J Surg* 2011; 201 (5): 700-708
17. Korevaar TI, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential. *Endocrine* 2011; 40 (3): 354-365
18. Goffredo P, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades. *J Surg Oncol* 2013; 107 (6): 659-664
19. Ayala-Ramirez M, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3): 717-725
20. Assadipour Y, et al. SDHB mutation status and tumor size but not tumor grade are important predictors of clinical outcome in pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *Surgery* 2017; 161 (1): 230-239
21. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 551-566
22. Kimura N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 405-414
23. Koh JM, et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0187398
24. Fishbein L, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell* 2017; 31 (2): 181-193
25. Crona J, et al. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: Toward a molecular classification. *Endocr Rev* 2017; 38 (6): 489-515

3 Стадиране



3.1. TNM-СТАДИРАНЕ

3.1.1. TNM-стадиране при торакални невроендокринни тумори

Надя Димитрова, Димитър Калев

Стадиране на торакални невроендокринни тумори (НЕТ-и). Стадиране на белодробни НЕТ-и по TNM-категории е въведено през 2008 г. след предложение на Международната асоциация за изследване на белодробен карцином (IASLC).¹ Бронхопулмоналните НЕТ-и, вкл. белодробните карциноми, се стадират по Осма редакция на TNM-класификацията за белодробен карцином.² Клиничната класификация (сTNM) е основна за оценка на прогноза и избор и лечение. Базира се на доказателства от образни (компютър-томография и магнитнорезонансна 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.

T (първичен тумор)

Tx: Първичният тумор не може да бъде оценен или туморът е доказан чрез наличие на малигнени клетки в хрчка или бронхиален смив, но не се визуализира при образно изследване или бронхоскопия.

T0: Няма доказателства за първичен тумор

Tis: Карцином *in situ*

T1: ≤ 3 cm, заобиколен от бял дроб или висцерална плевра, не по-проксимално от лобарен бронх; **T1a** = тумор ≤ 1 cm, **T1b** = тумор > 1 , но ≤ 2 cm **T1c** = тумор > 2 , но ≤ 3 cm

T2: > 3 , но ≤ 5 cm или тумор с някоя от следните характеристики: нахлува във висцерална плевра, засяга главен бронх независимо от разстоянието от бифуркация на трахея, асоцииран с ателектаза/обструктивна пневмония, простираща се до хилус, ангажираща част или целия бял дроб; **T2a** = тумор > 3 , но ≤ 4 cm, **T2b** = тумор > 4 , но ≤ 5 cm

T3: тумор > 5 но ≤ 7 cm; или директно навлизаш в париетална плевра, гръдна стена, диафрагма, диафрагмен нерв или париетален парикард; или отделни туморни възли в същия лоб

T4: тумор > 7 cm или с всякакви размери, който навлиза в един или повече от следните органи – диафрагма, медиастинум, сърце, големи съдове, трахея, възвратен ларингеален нерв, хранопровод, тяло на прешлен или бифуркация на трахея; или отделни туморни възли в различен ипсилатерален лоб.

N (регионални лимфни възли)

Nx: Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0: без метастаза в регионален възел

N1: метастаза на ипсилатерални перибронхиални и/или перихилерни лимфни възли и интрапулмонални възли, вкл. засягане чрез пряк растеж

N2: метастаза в ипсилатерален медиастинален и/или лимфен(ни) възел(и) под бифуркация на трахея

N3: метастаза в контралатерални медиастинални, контралатерални хилусни, ипсилатерални или контралатерални скаленови или супраклавикуларни лимфни възли

M (далечни метастази)

M0: без далечни метастази.

M1: има далечни метастази; **M1a** – отделни туморни възли в контралатерален лоб или злокачествена плеврална или перикардиална дисеминация (възли или изливи); **M1b** – единична екстраторакална метастаза в един орган (вкл. ангажиране на един неререгионален лимфен възел), **M1c** – множествени екстраторакални метастази в един или няколко органа.

Дефинирането на стадии при бронхопулмонални НЕТ-и според TNM-описанието е показано на Табл. 1.

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

T	N	M	Стадий
Tx	N0	M0	Окултен карцином
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA1
T1a	N1	M0	IB

T1a	N2	M0	IIIA
T1a	N3	M0	IIIB
T1b	N0	M0	IA2
T1b	N1	M0	IB
T1b	N2	M0	IIIA
T1b	N3	M0	IIIB
T1c	N0	M0	IA3
T1c	N1	M0	IB
T1c	N2	M0	IIIA
T1c	N3	M0	IIIB
T2a	N0	M0	IB
T2a	N1	M0	IB
T2a	N2	M0	IIIA
T2a	N3	M0	IIIB
T2b	N0	M0	IIA
T2b	N1	M0	IB
T2b	N2	M0	IIIA
T2b	N3	M0	IIIB
T3	N0	M0	IB
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIB

T3	N3	M0	IIIС
T4	N0	M0	IIIА
T4	N1	M0	IIIА
T4	N2	M0	IIIВ
T4	N3	M0	IIIС
Всяко T	Всяко N	M1a	IVА
Всяко T	Всяко N	M1b	IVА
Всяко T	Всяко N	M1c	IVB

Стадирането на тимусни карциноиди се е осъществявало по поне 15 различни системи за тимусни тумори преди Международната асоциация за изследване на белодробен карцином (IASLC) и Международната група по тимусни злокачествени болести (ITMIG) да предложат стадираща система, включена в Осмото издание на TNM-класификацията.^{3,4} Клиничната TNM-класификация на тимусни тумори се основава на това кои са засегнатите тъкани, което е установено с клиничен преглед, образно изследване, диагностична биопсия и други диагностични процедури. За патологично стадиране е необходимо хистологично потвърждение на засегнатите медиастинални тъкани, вкл. лимфни възли.

Първичен тумор (T)*

T-категория**	Описание
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателство за първичен тумор

T1	Капсулиран тумор или разпространен в медиастинална мастна тъкан; може да ангажира медиастинална плевра
T1a	Тумор без ангажиране на медиастинална плевра
T1b	Тумор с директна инвазия в медиастинална плевра
T2	Тумор с директна инвазия в перикард
T3	Тумор с директна инвазия в някои от следните – бял дроб, брахиоцефална вена, горна куха вена, диафрагмален нерв, гръдна стена или екстраперикардиална белодробна артерия или вена
T4	Тумор с инвазия в някои от следните – аорта (възходяща, арка или низходяща), съдове на арката на аортата, интраперикардиална белодробна артерия, миокард, трахея, хранопровод.

* Засягането трябва да бъде хистологично потвърдено за целите на патологичното стадиране, ако е възможно

** T-категориите се определят според „нивото“ на инвазия: те отразяват най-високата степен на инвазия, независимо от това колко други структури от по-ниско ниво са засегнати; T1, ниво 1 структури: тимус, преден медиастинум, медиастинална плевра; T2, ниво 2 структури: перикард; T3, ниво 3 структури: бял дроб, брахиоцефална вена, горна куха вена, диафрагмален нерв, гръдна стена, хилусни белодробни съдове; T4, ниво 4 структури: аорта (възходяща, дъга или низходяща), съдове на дъга на аорта, интраперикардиална белодробна артерия, миокард, трахея, хранопровод

Регионални лимфни възли (N)

N-категория	Описание
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални лимфни възли
N1	Метастаза в предни (перитимусни) лимфни възли
N2	Метастаза в дълбоки интраторакални или цервикални лимфни възли

Далечни метастази (M)

M-категория	Описание
M0	Няма плеврални, перикардиални или далечни метастази
M1	Има плеврални, перикардиални или далечни метастази
M1a	Отделни плеврални или перикардиални възли
M1b	Белодробни интрапаренхимни възли или далечни органични метастази

Групиране по стадий

T	N	M	Стадий
T1a, b	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIА
T4	N0	M0	IIIВ
Всяко T	N1	M0	IVА
Всяко T	N 0, 1	M1a	IVА
Всяко T	N2	M0, M1a	IVВ
Всяко T	Всяко N	M1b	IVВ

Оценка на риск при торакални НЕТ-и. Основава се на прогностична стратификация при различни патологични подтипове: (i) типични карциноиди показват петгодишна преживяемост до 80%, атипични карциноиди – 60%, а при високостепенен невроендокринен карцином – под 10%; (ii) нискостепенен тимусен карциноид показва петгодишна преживяемост до 50%, докато при високостепенен тимусен карциноид тя е 0%.⁵

A

Стадирането по Осма редакция на TNM-класификация на бронхопулмонални невроендокринни тумори и тимусни карциноиди корелира с прогнозата и определя избора на лечение.



Всички пациенти с торакални невроендокринни тумори и тимусни карциноиди трябва задължително да се стадират по Осма редакция на TNM-класификация на малигнени тумори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (11): 1213-1223
2. Rami-Porta et al. Lung. In: Amin MB (ed.) AJCC Cancer staging manual 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017, pp. 431-456
3. Filosso PL et al. Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system. *Lung cancer* 2014; 83 (2): 126-132
4. Deterbeck FC, Marom EM. Thymus. In: Amin MB (ed.) AJCC Cancer staging manual 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017, pp. 423-429
5. 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 медуларен тиреоиден карцином

Надя Димитрова

Стадирането на медуларен карцином тиреоиден карцином се осъществява според правилата на TNM-класификация, Осмо издание от 2017 г.^{1,2} По-долу са представени определения за категориите T, N и M, както и групиране по стадий.

Папиларен, фоликуларен, ниско диференциран, Hurthle-клетъчен и анапластичен тиреоиден карцином

Първичен тумор (T)

T-категория	Определение
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
T1	Тумор ≤ 2 cm, разпространен само в щитовидна жлеза
T1a	Тумор ≤ 1 cm в щитовидна жлеза
T1b	Тумор > 1 cm, но ≤ 2 cm в щитовидна жлеза
T2	Тумор > 2 cm, но ≤ 4 cm в щитовидна жлеза
T3	Тумор > 4 cm в щитовидна жлеза или макроскопско разрастване на тумор извън щитовидна жлеза, ангажиращо само инфрахюидни мускули
T3a	Тумор > 4 cm в щитовидна жлеза

T3b	Макроскопско разрастване на тумор (всякакъв размер) извън щитовидна жлеза, ангажиращо само инфрахюидни мускули (mm. sternohyoideus, sternothyroideus, thyrohyoideus или omohyoideus)
T4	Макроскопско разрастване на тумор извън щитовидна жлеза
T4a	Макроскопско разрастване на тумор (всякакъв размер) извън щитовидна жлеза, ангажиращо подкожни меки тъкани, ларинкс, трахея, хранопровод или n. laryngeus recurrens
T4b	Макроскопско разрастване на тумор (всякакъв размер) извън щитовидна жлеза, ангажиращо превертебрална фасция или обхващащо каротидна артерия или медиастинални съдове

Забележка: Всички категории могат да се разделят на: (s) единичен тумор или (m) множествени тумори

N-категория	Определение
Nx	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Няма доказателство за метастаза в локорегионални лимфни възли
N0a	Един или повече, цитологично или хистологично потвърдени, доброкачествени лимфни възли
N0b	Няма радиологични или клинични доказателства за метастаза в локорегионални лимфни възли

N1	Метастаза в регионални лимфни възли
N1a	Метастаза в лимфни възли от ниво VI или VII (претрахеални, паратрахеални или преларингеални/Delphian, или горни медиастинални). Засягането може да е едностранно от същата страна или двустранно.
N1b	Метастаза в латерални лимфни възли на шия от същата страна, двустранно или контралатерално (нива I, II, III, IV или V), или ретрофарингеални лимфни възли

М-категория	Определение
M0	Няма далечни метастази
M1	Далечни метастази


Медуларен тироиден карцином

Определенията за категориите T, N и M са както при папиларен, фоликуларен, ниско диференциран, *Hurthle*-клетъчен и анапластичен тироиден карцином

Групиране по стадий – медуларен карцином

T	N	M	Стадий
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T1 - 3	N1a	M0	III
T4a	Всяко N	M0	IVA
T1 - 3	N1b	M0	IVA
T4b	Всяко N	M0	IVB
Всяко T	Всяко N	M1	IVC

A Стадирането по Осма редакция на TNM-класификация на медуларен тироиден карцином корелира с прогнозата и определя избора на лечение.

 *Всички пациенти с тироидни тумори трябва задължително да се стадират по Осма редакция на TNM-класификация на малигнени тумори.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Tuttle RM, et al. Thyroid – differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB (ed.) AJCC Cancer staging manual 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017, pp. 873-890
2. Rosen JE, et al. Thyroid – Medullary. In: Amin MB (ed.) AJCC Cancer staging manual 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017, pp. 891-901

3.1.3. TNM-стадиране при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори

Надя Димитрова, Галина Куртева

През 2006 г. Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS) въведе TNM-система за класифициране и стадиране на различни видове гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (NET-и) (виж Табл. 1-5).^{1,2} Приложението ѝ в клиничната практика е възприето в ръководствата на Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO).³ През 2017 г. American Joint Committee on Cancer публикува актуализирана TNM-система за стадиране, представена по-долу.⁴

TNM-класификация на стомашни невроендокринни тумори (NET G1, G2 и редки високостепенни G3)

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T0	Нама доказателства за съществуване на първичен тумор
T1*	Тумор, инвазирал ламина проприя или субмукоза, и e ≤ 1 cm
T2	Тумор, инвазирал мускуларис проприя, или e > 1 cm

T3	Тумор, преминал през мускуларис проприя и инвазирал субсероза, без пенетрация на надлежащата сероза
T4	Тумор, инвазирал висцерален перитонеум (сероза) или други органи, или съседни структури
	<i>*За всяка категория T се добавя (n), ако са налични множествени тумори</i>
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални 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
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в черен дроб
M1b	Метастази в поне един орган извън черен дроб (напр. бял дроб, яйчник, нерегионални лимфни възли, перитонеум, кости)
M1c	Метастази едновременно във и извън черен дроб

Групиране по стадий

T	N	M	Стадий
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III
T1	N0, N1	M1	IV
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	III
T2	N0, N1	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1	M0	III
T3	N0, N1	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1	M0	III
T4	N0, N1	M1	IV

TNM-класификация на стомашни невроендокринни тумори (ниско диференцирани невроендокринен карцином (NEC) и смесен аденоневроендокринен карцином) е според описанието за съответната локализация.⁵

TNM-класификация на невроендокринни тумори на дуоденум и ампула на Vater. Класификацията се отнася за високо диференцирани NET-и. За карциноми на дуоденум и ампула на Vater, вкл. високостепенен (G3) ниско диференциран невроендокринен карцином, се прилага TNM-класификацията за съответни локализации.

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T1	Тумор, инвазирал само мукоза или субмукоза, с размер ≤ 1 cm (дуоденални тумори) Тумор ≤ 1 cm в сфинктер на Oddi (ампуларни тумори)
T2	Тумор, инвазирал мускуларис проприа, или с размер > 1 cm (дуоденални тумори) Тумор, инвазирал през сфинктера в дуоденална субмукоза или мускуларис проприа, или с размер > 1 cm (ампуларни тумори)
T3	Тумор, инвазирал панкреас или перипанкреасна мастна тъкан
T4	Тумор, инвазирал висцерален перитонеум (сероза) или други органи
	<i>Забележка: За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори. Най-големият тумор се използва за определяне на категорията T.</i>
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални 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
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в черен дроб
M1b	Метастази в поне един орган извън черен дроб
M1c	Метастази едновременно във и извън черен дроб

Групиране по стадий

T	N	M	Стадий
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T4	N0	M0	III
Всяко T	N1	M0	III
Всяко T	Всяко N	M1	IV

TNM-класификация на невроендокринни тумори на йеюnum и илеум. Класификацията се отнася за карциноид на тънко черво (NET G1 и G2, и редки ниско диференцирани G3). За ниско диференциран невроендокринен карцином (НЕК) и смесен

аденоневроендокринен карцином се прилага TNM-класификация за съответни локализации.

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
T1	Тумор, инвазирал ламина проприа или субмукоза, с размер ≤ 1 cm
T2	Тумор, инвазирал мускуларис проприа, или с размер > 1 cm
T3	Тумор, инвазирал през мускуларис проприа в субсерозна тъкан без пенетрация на надлежаша сероза
T4	Тумор, инвазирал висцерален перитонеум (сероза) или други органи/съседни структури
<i>Забележка: За всеки вид T се добавя (т), ако са налични множествени тумори. Най-големият тумор се използва за определяне на категорията T</i>	
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в по-малко от 12 регионални лимфни възли
N2	Големи мезентериални маси (> 2 cm) и/или метастази в ≥ 12 регионални лимфни възли, особено в тези, които са около горни мезентериални съдове

M	Далечни метастази
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в черен дроб
M1b	Метастази в поне един орган извън черен дроб
M1c	Метастази едновременно във и извън черен дроб

Групиране по стадий

T	N	M	стадий
T1	N0	M0	I
T1	N1, N2	M0	III
T1	N0, N1, N2	M1	IV
T2	N0	M0	II
T2	N1, N2	M0	III
T2	N0, N1, N2	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1, N2	M0	III

T3	N0, N1, N2	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1, N2	M0	III
T4	N0, N1, N2	M1	IV

TNM-класификация на невроендокринни тумори на апендикс. Класификацията се отнася за карциноид (НЕТ G1 и G2, и редки ниско диференцирани G3). За ниско диференциран невроендокринен карцином (НЕК) се прилага TNM-класификация за съответна локализация.

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
T1	Тумор с размер ≤ 2 cm
T2	Тумор с размер > 2 cm и ≤ 4 cm
T3	Тумор с размер > 4 cm или с инвазия на субсероза, или ангажиране на мезоапендикс
T4	Тумор, перфорирал перитонеум, или директно инвазирал други органи/съседни структури (с изключение на директно мурално разрастване към прилежаща субсероза или черво)

N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в по-малко от 12 регионални лимфни възли
M	Далечни метастази
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в черен дроб
M1b	Метастази в поне един орган извън черен дроб
M1c	Метастази едновременно във и извън черен дроб

Групиране по стадий

T	N	M	Стадий
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III
T1	N0, N1	M1	IV
T2	N0	M0	II

T2	N1	M0	III
T2	N0, N1	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1	M0	III
T3	N0, N1	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1	M0	III
T4	N0, N1	M1	IV

TNM-класификация на панкреасни невроендокринни тумори. Класификацията се отнася за високо диференцирани невроендокринни тумори на панкреас. Карциноми на панкреас, включително високостепенен (G3) ниско диференциран НЕК, се прилага TNM-класификация за екзокринен панкреас.

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T0	Нама доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор, ограничен в панкреас, с размер < 2 cm

T2	Тумор, ограничен в панкреас, с размер 2-4 cm
T3	Тумор, ограничен в панкреас, с размер > 4 cm или инвазиращ дуоденум, или жлъчен канал
T4	Тумор, инвазиращ съседни органи (стомах, слезка, дебело черво, надбъбречна жлеза) или стена на големи съдове (truncus caeliacus или a. mesenterica superior)
	За всяка категория T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални 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
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в черен дроб
M1b	Метастази в поне един орган извън черен дроб
M1c	Метастази едновременно във и извън черен дроб

Групиране по стадий

T	N	M	Стадий
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T4	N0	M0	III
Всяко T	N1	M0	III
Всяко T	Всяко N	M1	IV

TNM-класификация на невроендокринни тумори на дебело и право черво. Класификацията се отнася за карциноид на дебело и право черво (NET G1 и G2, и редки ниско диференцирани G3). За високостепенен НЕК и смесен аденоневроендокринен карцином се прилага TNM-класификация за съответни локализации.

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T0	Нама доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор, инвазиращ ламина проприя или субмукоза, ≤ 2 cm
T1a	Тумор с размер < 1 cm

T1b	Тумор с размер 1-2 cm
T2	Тумор, инвазиращ мускуларис проприя, или с размер > 2 cm с инвазия на ламина проприя или субмукоза
T3	Тумор, инвазиращ през мускуларис проприя в субсероза, без пенетрация на надлежаша сероза
T4	Тумор, инвазиращ висцерален перитонеум (сероза) или други органи или структури
	За всяка категория T се добавя (m), ако са налични множествени тумори
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални 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
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в черен дроб
M1b	Метастази в поне един орган извън черен дроб
M1c	Метастази едновременно във и извън черен дроб

Групиране по стадий

T	N	M	Стадий
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIb
T1	Всяко N	M1	IV
T2	N0	M0	IIa
T2	N1	M0	IIb
T2	Всяко N	M1	IV
T3	N0	M0	IIb
T3	N1	M0	IIb
T3	Всяко N	M1	IV
T4	N0	M0	IIIa
T4	N1	M0	IIb
T4	Всяко N	M1	IV

A

Стадирането по Осма редакция на TNM-класификация на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори корелира с прогнозата и определя избора на лечение.



Всички пациенти с гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори трябва задължително да се стадират по Осма редакция на TNM-класификация на малигнени тумори.

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 tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223-227
4. Asare E et al. Neuroendocrine tumors. In: Amin MB (ed.) *AJCC Cancer staging manual* 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017, pp: 351-419
5. Ajani JA et al. Stomach. In: Amin MB (ed.) *AJCC Cancer staging manual* 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017, pp: 203-220

3.1.4. TNM-стадиране при феохромоцитом/параганглиом

Надя Димитрова

Феохромоцитомите и параганглиоми са редки невроендокринни тумори, възникващи в параганглиите. Тяхното стадиране е предизвикателство и не са налични молекулярни, биохимични или генетични маркери, които да прогнозираат риска от метастазиране. Въпреки това, в Осмото издание на TNM-класификацията се предлага система за стадиране, която може да подпомогне лечението и проследяването на пациенти.¹

T	Първичен тумор
Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен
T1	Феохромоцитом с размер < 5 cm, без екстраадренална инвазия
T2	Феохромоцитом с размер ≥ 5 cm или симпатиков параганглиом (функциониращ) с всякакъв размер, без екстра-адренална инвазия
T3	Тумор с всякакъв размер с инвазия в околни тъкани (напр. черен дроб, панкреас, слезка, бъбреци)
	<i>Забележка – парасимпатиковите параганглиоми не се стадират, защото са предимно доброкачествени</i>
N	Регионални лимфни възли
Nx	Регионални 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
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази само в една кост
M1b	Метастази само в далечни лимфни възли, черен дроб или бял дроб
M1c	Метастази едновременно в кости и множествени други локализации

Групиране по стадий

T	N	M	стадий
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	Всяко N	M0	III
Всяко T	Всяко N	M1	IV

A

Стадирането по Осма редакция на TNM-класификация на феохромоцитом и параганглиом корелира с прогнозата и определя избора на лечение.



Всички пациенти с феохромоцитом и параганглиом, с изключение на парасимпатикови параганглиоми, трябва задължително да се стадират по Осма редакция на TNM-класификация на малигненни тумори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jimenez C, et al. Adrenal-Neuroendocrine Tumors. In: Amin MB (ed.) AJCC Cancer staging manual 8th edition. American Joint Committee on Cancer; 2017, pp. 919-927

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.

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.

А

- 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.

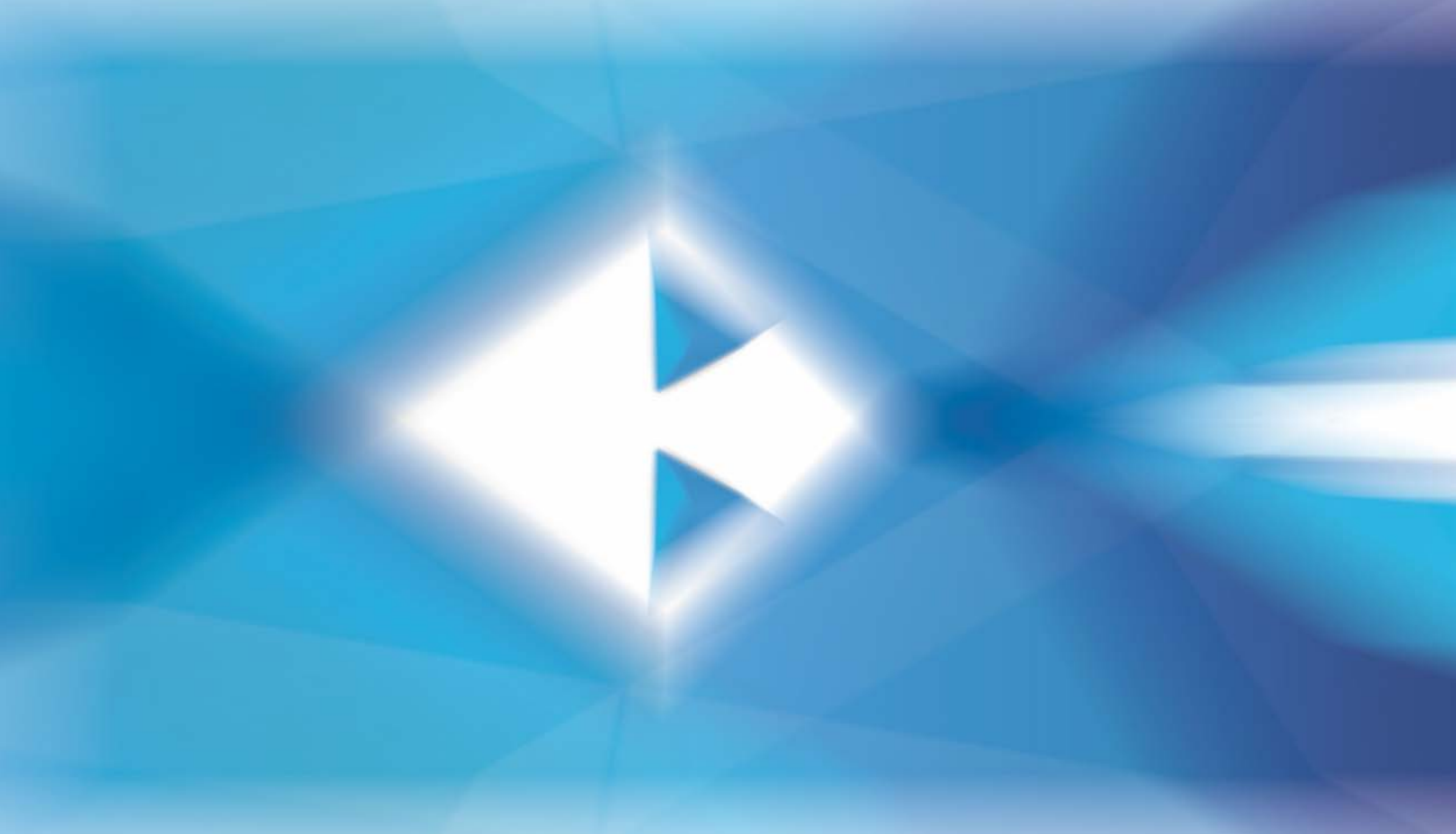


При всички пациенти с торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, медуларен тиреоиден карцином и феохромоцитом/параганглиом се извършва задължителна оценка на общо състояние (пърформанс статус) по скалите на *Karnofsky* и/или *Zubrod*.

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 карцином, стадиран в стадии I-IIIА, съвременните ръководства препоръчва 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 карциноми 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 химиолъчече-

ние, 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 торакс и горен абдомен, сцинтиграфия на кости, магнитнорезонансна томография (МРТ) на мозък и позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ))⁵ и задължителна хирургична експлорация на медиастиnum чрез медиастиноскопия или други подходящи методики (предна медиастиноскопия, VATS) с цел да се изключи окулатно ангажиране на медиастинални лимфни възли.⁶ Ендоскопските стадиращи методи също могат да влязат в съображение. Британското торакално дружество (BTS) препоръчва хирургия при пациенти със стадий T1-3 N0-1 M0, като част от мултимодално 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 медиастинални 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 ДКБК с пълна ремисия, то трябва да бъде обсъдено след адювантната химиотерапия при радикално оперирани болни.⁸

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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.
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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. ■ Адювантна химиотерапия се препоръчва след резекция при ранен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином. ■ Профилактично краниално облъчване при дребноклетъчен белодробен карцином трябва да се обсъжда след адювантната химиотерапия при радикално оперирани болни.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2009; 4: 30 doi: 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 thimic tumors: 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. Availabae at: www.nccn.org
13. Neuroendocrine Tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines. V.1.2012. Availabae at: www.nccn.org

4.2. ХИРУРГИЯ ПРИ МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

Румен Пандев

Хирургичното лечение е метод на избор при пациенти със спорадичен и херeditарен медуларен тиреоиден карцином (МТС).¹ Тотална тиреоидектомия и компартмент-ориентираната шийна лимфна дисекция са понастоящем „златен“ хирургичен стандарт.²⁻⁴ Обемът на лимфна дисекция се определя от ниво на серумен калцитонин (СТ) и локален ехографски статус.^{5,6} Честотата на лимфно метастазиране в централен и латерален компартмент е 50-75% и зависи от размера на първичния тумор. Предоперативният базален калцитонин (bCT) също предоставя важна информация за размера на лимфно метастазиране. Концепцията на системна компартмент-ориентирана шийна лимфна дисекция при МТС е наложена след 1990 г. и се състои в премахване на цялата лимфна и мастна тъкан *en block* с лимфните възли от централния (нива VI, VII) и латерален шиен лимфен басейн (нива II, III, IV, V).⁵ Този тип лимфна дисекция се изпълнява като микродисекция, като се съхранят всички жизнено важни структури в шията – а. carotis, v. jugularis, n. vagus, n. accessorius, n. phrenicus, n. laryngeus recurrens и n. hypoglossus.^{5,6} При предоперативни нива на bCT < 20 pg/ml няма риск от локорегионални метастази и може да се предприеме само тотална тиреоидектомия и евентуално – профилактична централна дисекция.⁷ Има две школи за хирургично поведение върху шийни лимфни

басейни, изхождайки от предоперативни изследвания на пациентите с МТС.^{6,7} Едната предлага компартмент-ориентираната шийна лимфна дисекция да се предприема само при ехографски доказателства за лимфни метастази; другата приема извършване на ипсилатерална централна и латерална шийна дисекция при предоперативни нива на bCT > 20 pg/ml. Контралатерална латерална шийна дисекция е индицирана при предоперативни нива на bCT > 200 pg/ml.

От гледна точка на очакван ефект от хирургично лечение повечето пациенти с МТС и с локорегионални метастази имат системна болест и шансовете им за биохимично излекуване след тоталната тиреоидектомия и шийна лимфна дисекция са сравнително малки.⁸ Ако пациентът има над 10 метастази в отстранени лимфни възли и засягане на повече от един шиен басейн, той има минимални шансове за следоперативно нормализиране на bCT.⁹ При пациенти с метастазиращ локално инвазивен МТС цел на хирургичното лечение е често палиативна с оглед намаляване на периоперативни усложнения. Понякога диагнозата за МТС се поставя след частична тиреоидна резекция и шийна лимфна дисекция тип “berry picking”. При пациенти със спорадичен МТС честотата на билатерални карциномни огнища е от 0% до 9%, което поставя под въпрос необходимостта от комплетираща операция.

В

■ При пациенти с медуларен тиреоиден карцином и липса на ехографски данни за шийни лимфни метастази (без далечни метастази) се препоръчва тотална тиреоидектомия и профилактична централна дисекция (ниво VI).

В

- Дозавършваща тиреоидектомия се препоръчва при следните индикации: (1) наследствен медуларен тиреоиден карцином (след анализ на *RET*-протоонкоген); (2) сигнификантно следоперативно повишаване на базален серумен калцитонин (bCT); (3) образни изследвания, доказващи наличие на резидуален медуларен тиреоиден карцином.
- При наличие на шийна лимфаденомегалия при нормален базален серумен калцитонин (bCT) не се препоръчва реоперация.
- При пациенти с медуларен тиреоиден карцином и ехографски данни за шийни лимфни метастази (без далечни метастази) се препоръчва тотална тиреоидектомия и централна дисекция (ниво VI) плюс дисекция на засегнатия латерален шийен отдел (нива II-V).
- При пациенти с напреднал медуларен тиреоиден карцином се препоръчва обсъждане на палиативно хирургично поведение към централен и латерален лимфен басейн.
- При пациенти с медуларен тиреоиден карцином и липса на ехографски данни за шийни лимфни метастази (без далечни метастази) се препоръчва обсъждане за латерална шийна дисекция (нива II-V) според предоперативни нива на базален серумен калцитонин (bCT).



- *За намаляване на честотата на усложнения при тотална тиреоидектомия и компартмент-ориентирана шийна лимфна дисекция е уместно използване на биполарна коагулация, увеличителни хирургични очила и интраоперативен невромониторинг.*
- *Следоперативно се приема, че пациентите са биохимично излекувани, ако са налице постоперативни нива на базален серумен калцитонин (bCT) < 20 pg/ml (5.8 pmol/L).*

ЛИТЕРАТУРА

1. Национален експертен борд MOPE 2012. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Ред. Д. Калев. *Арт Трейсър*, Варна, 2012
2. Oberg K, Hellman P, Perolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thimic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vi120-vi123
3. Oberg K, Knigge U, Kwkkeboom D, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 23 (Suppl. 7): vi124-vi130
4. *Howick J, et al.* The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
5. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, et al. Is the medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin test. *Surgery* 1999; 126 (6): 1089-1096

6. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610
7. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2655–2663
8. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 493–497
9. Machens A, Dralle H. Prognostic impact of N staging in 715 medullary thyroid cancer patients: proposal for a revised staging system. *Ann Surg* 2013; 257: 323-329

4.3. ХИРУРГИЧНИ ИЗБОРИ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ НА ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Аркади Иванов

При начално диагностициране на невроендокринни тумори (НЕТ-и) в 50% се регистрира локализирана болест. Единствена 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 НЕТ-и. Изборът на хирургично поведение зависи от вида на тумора. При пациенти със стомашен карциноид тип 1 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 (EMR) се извършва ендолуменна ехография за оценка на инвазия на стомашна стена и ангажиране на регионални лимфни възли.¹ След EMR 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 НЕТ-и тип 2 (вторичен след гастрином, синдром на *Zollinger-Ellison*) се прилага само локална ексцизия при проминиращи тумори, а наличието на множество локализации не променя хирургичното поведение. Първичният гастрином трябва да бъде резециран. При пациенти с НЕТ-и тип 3 хирургичното лечение не се различава от това при стомашен аденокарцином – частична или тотална гастректомия с лимфна дисекция.² При малки тумори < 1 cm може да се осъществи

ендоскопска или клиновидна резекция, ако няма данни за лимфаденопатия при ендолуменната ехография.

Хирургично лечение на дуоденални НЕТ-и. Зависи от вид на тумора, размер и локализация. При тумори ≤ 1 cm се прилага отстраняване с бримка или ендоскопска резекция, но при периапуларна локализация е необходима локална хирургична резекция и лимфна дисекция. При тумори ≥ 1 cm преди ендоскопска мукозна резекция е необходимо да се извърши ендолуменна ехография. Големи НЕТ-и (> 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 НЕТ-и не се установява корелация между размер на тумор и наличие на малигнитет, поради което е препоръчителна дуоденопанкреасна резекция.⁴

Хирургично лечение на дебелочревни НЕТ-и. 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 стандарти за дебелочревен аденокарцином.⁵

Хирургично лечение на ректални НЕТ-и. При лезиите с размер под 1 cm е налице 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). При тумори с размери между 1 и 2 cm, с нисък митотичен индекс и без инвазия в *muscularis propria*, се прилага ендоскопска или трансанална ексцизия. 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 НЕТ-и. 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 и за подобряване на терапевтичния и симптоматичния ефект на медикаментозно лечение. Предоперативната локализация и интраоперативният ултразвук са от голямо значение за избор на стратегия: панкреатикодуоденална резекция (операция на *Whipple*), дистална панкреасна резекция, енуклеация на тумор или енуклеация в комбинация с резекция. При тумор, разположен под 3 mm от панкреасен канал, е препоръчителна резекция. Дисекцията на регионалните лимфни възли е задължителна при подозрение за малигненост. При тумори > от 2 cm трябва да бъдат отстранени не по-малко от 12 лимфни възела. 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 сляпа 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 панкреас-запазваща резекция. Оперативният метод е единствено лечение и за гастриноми; повечето от тях са лока-

лизирани в т.нар. гастриномен триъгълник, поради което при пациенти с множествени тумори може да е удачна също и радикална операция (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 диагноза.⁹ Индикациите за оперативна намеса при множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1) са противоречиви, тъй като често се откриват тумори и в други ендокринни органи, заедно с множествени тумори в панкреато-дуоденалния регион. При тези пациенти се препоръчва по-агресивно хирургично лечение за избягване на малигнизиране (тумори над 2 cm), за редуциране на симптоми, свързани с хормонална продукция, и ограничаване на туморния товар. При селектирани пациенти с G1-G2 тумори и без далечни метастази могат да се осъществят мултивисцерални резекции със или без васкуларни реконструкции.

Хирургично лечение на НЕТ-и на тънко черво. Тук метод на избор е сегментна резекцията на първичния тумор и локорегионална лимфна дисекция. При поставяне на диагноза лимфни метастази имат между 80% и 88% от пациентите. Системната лимфаденектомия (по малко от 8 възела) е асоциирана със сигнификантно по-висока приживяемост в сравнение със селективна лимфаденектомия.¹⁰ При локализация в терминален илеум в отделни случаи се извършва дясна хемиколектомия, но в 20% до 30% от случаите туморите са множествени.¹¹ Интраоперативната бидигитална палпация на цялото тънко черво е най-добрата процедура за установяване на тази множественост. Резектабилността се определя от степен на обхващане на основата на мезентериалните съдове и от ретроперитонеалната инфилтрация.¹² Лапароскопска резекция е приложима само при отсъствие на масивни лимфни метастази около мезентериални съдове, като за прецизна експлорация на цялото тънко черво тя се комбинира с отворени тех-

ники. Когато се очаква продължителна терапия със соматостатинови аналози, може да се осъществи профилактична холецистектомия, за да се избегнат евентуалните усложнения на жлъчнокаменна болест.

Хирургично лечение на НЕТ-и на апендикс. При добре диференцирани 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 ос-

нова на апендикс; (3) лимфоваскуларна или инвазия в мезоапендикс; (4) регионални лимфни метастази и хистопатологични белези за агресивност (висок PI, Ki-67 > 3%). При установяване на поне един от тези критерии след първоначално извършена апендектомия е задължителна последваща дясна хемиколектомия.¹³ При смесени адено-невроендокринни карциноми на апендикс (чашковидноклетъчен карциноид/карцином) стандартна хирургична процедура е дясна хемиколектомия. При първоначално извършена апендектомия дясната хемиколектомия се осъществява в срок от три месеца.¹⁴

A	При локализираните гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се препоръчва хирургично лечение като метод на избор.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ При локализираните интестинални невроендокринни неоплазми се препоръчва оперативно лечение с цел радикално отстраняване на първичния тумор и регионалните мезентериални лимфни възли. ■ Интраоперативната бидигитална палпация на цялото тънко и дебело черво се препоръчва като задължителен елемент от оперативната интервенция за установяване на множественост и синхронни тумори. ■ При локализираните панкреасни невроендокринни неоплазми се препоръчва хирургична резекция. ■ При инсулиноми и малки (под 2 cm) периферно разположени функциониращи или нефункциониращи панкреасни невроендокринни тумори се препоръчва отворена или лапароскопска енуклеация/локална резекция, със или без регионална лимфна дисекция. ■ При асимптоматични и нефункциониращи панкреасни невроендокринни тумори под 2 cm при MEN1 се препоръчва консервативно лечение.
C	■ При големи (над 2 cm) нефункциониращи и функциониращи панкреасни невроендокринни тумори (гастрином, глюкагоном, випом, соматостатином и др.) се препоръчва резекция на панкреаса (включително и прилежащи органи) и регионална лимфна дисекция; при локализации в глава на панкреас се препоръчва панкреатикодуоденална резекция, а за тяло и опашка – дистална панкреатектомия, със или без спленектомия.

С

■ При невроендокринни неоплазми на апендикс дясна хемиколектомия се препоръчва при наличието на поне един от следните критерии: тумор над 2 cm; локализация в основа на апендикс; лимфоваскуларна или инвазия в мезоапендикса; регионални лимфни метастази и хистопатологични белези за агресивност (висок PI, Ki-67 > 3%). При установяване на поне един от тези критерии след първоначално извършена апендектомия е задължителна последваща дясна хемиколектомия.



■ Видът и обемът на оперативната интервенция при локализираните гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори се определя от локализацията, размера и хистологичен подвид на тумора и общото състояние на пациента.

■ Резекцията е основен терапевтичен подход при локализираните невроендокринни тумори.

■ Преценката за адекватност на хирургичното лечение и последващото поведение е желателно да се извършва в специализирани центрове за невроендокринни тумори – национални или международни (списък на тези центрове може да се намери на: www.rarecarenet.eu и www.enets.org).

ЛИТЕРАТУРА

- Melora E, et al. Type1 gastric carcinoids. *Neuroendocrinology* 2011; (E-pub ahead of print)
- Scherubl H, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42: 664-671
- Mulen JT, et al. Carcinoids tumor of the duodenum. *Surgery* 2005; 138: 971-977
- Makhlouf HR, et al. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer* 1999; 85: 1241-1249
- Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *J Am Surg* 1985; 149: 775-779
- Kwann MR, et al. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471-475
- Shields CJ, et al. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg* 2010; 252: 750-755
- Jansen RT, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuro-endocrinology* 2006; 84: 173-182
- O'toole D, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuro-endocrinology* 2006; 84: 196-211
- Landry CS, et al: Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2013; 37: 1695-1700
- Han SL, et al. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1527-1532

12. Lardiere-Deguelte S, et al: Toward a preoperative classification of lymph node metastases in patients with small intestinal neuroendocrine tumors in the era of intestinal-sparing surgery. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 552–559
13. Oberg K, et al. Guidelines for the Management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncologica* 2004; 43: 626-636
14. Toumpanakis C, et al. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Col Rectum* 2006; 50: 315-322

4.4. ХИРУРГИЯ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМ/ПАРАГАНГЛИОМ*Владимир Нейчев*

Хирургичната резекция е единственото дефинитивното лечение на параганглиоми (ПГА-и) и феохромоцитом (ФХЦ-и), което изисква мултидисциплинарен подход.¹⁻³ Това се постига от екип от специалисти в мултипрофилни центрове или в отделни звена на различни, но добре координирани лечебни заведения, които разполагат с необходимата експертиза, опит и диагностично-лечебна методика. Експертният екип включва специалисти по ендокринология, радиология, онкология, патология, анестезиология и хирургия. Хирургът играе водеща роля за координирането на целия диагностично-лечебен процес и осигуряване на възможно най-благоприятен изход за пациента.

Всички пациенти с функционално активни тумори трябва да преминат предоперативна подготовка с алфа-адренергични блокери, със или без калциеви антагонисти (най-малко 7 дни; желателно 14 дни), да увеличат приема на течности и да спазват диета с високо натриево съдържание. След постигането на добра алфа-блокада в предоперативната подготовка могат да бъдат включени бета-адренергични блокери за контрол на реактивна тахикардия (*Табл. 1*). Целта е постигане и поддържане на нива на артериално налягане под 130/80 mm Hg и сърдечна честота 60-70/min в седнало положение (систолено налягане над 90 mm Hg и сърдечна честота 70-80/min в право положение). Тези мерки са необходими за компенсиране на предизвиканото от катехоламините контрахиране на интраваскуларния обем и намаляване вероятността от остри периоперативни сърдечносъдови усложнения.⁴

Хирургичен подход при феохромоцитом. Въпреки че липсват данни от големи рандомизирани проучвания, сравняващи лапароскопския с отворен метод, експертното становище е, че лапароскопската адреналектомия (трансперитонеален или с ретроперитонеален достъп) е стандартен хирургичен метод на избор за повечето болни с феохромоцитом.⁴

Данните от няколко ретроспективни и едно малко рандомизирано проучване сочат, че в сравнение с отворения метод, лапароскопската адреналектомия е свързана със значително по-малка кръвозагуба, по-слаба следоперативна болка и по-кратък болничен престой.^{13,14}

Честотата на рецидиви при лапароскопска и отворена адреналектомия е съизмерима. Страничният трансперитонеален лапароскопски метод дава възможност за по-добра инспекция на перитонеалната кухина и осигурява достатъчно пространство за разширена дисекция при по-големи тумори. Задният ретроперитонеален лапароскопски достъп е препоръчителен при пациенти с двустранни тумори и/или при пациенти с предходни отворени коремни операции (предходна лапаротомия).

При пациенти с наследствени ФХЦ и данни за едностранна болест се препоръчва лапароскопска ипсилатерална адреналектомия с последващо клинично и биохимично проследяване за контралатерален ФХЦ. При пациенти с MEN2, при които често се наблюдава двустранна дифузна медуларна хиперплазия, поради риск от рецидив се препоръчва билатерална лапароскопска адреналектомия. В отделни, добре планирани случаи на фамилен ФХЦ с предходна контралатерална адреналектомия може да се извърши парциална адреналектомия, когато туморът е разположен по-периферно, да-

леч от хранещи и дрениращи жлезата съдове. При някои пациенти със синдром на *von Hippel-Lindau* може да се приложи парциална билатерална адреналектомия, тъй като при това заболяване, за разлика от MEN2, адреналната медула не винаги е ангажирана дифузно. Този подход може да намали случаите на перманентен хипокортизолизъм и > 50% от случаите дава възможност на пациентите да са независими от пожизнената кортикостероидна терапия. От друга страна, заради остатъчна медуларна тъкан парциалната адреналектомия се асоциира с по-голям риск от рецидив на болестта (до 20%).

Отвореният метод е показан в случаи на големи тумори с размери > 6-10 cm и суспектни предоперативни данни за малигненост и локална инвазия, като с това се цели пълна (R0) резекция на тумора и въвлечените от процеса съседни тъкани и/или органи, без нарушаване на целостта на тумора.¹⁰

Този подход намалява вероятността от интраоперативна дисеминация и локален рецидив.

Хирургичен подход при параганглиом. В повечето случаи ПГЛ-и се намират в тясно анатомопографското отношение с магистрални и/или висцерални съдове, както и с важни ретроперитонеални, медиастинални, шийни и черепномозъчни структури. Освен това, те имат по-голям потенциал за малигненост и локален рецидив в сравнение с ФХЦ. Поради тези причини отворени оперативни методи (лапаротомия, торакотомия и шийна експлорация) са по-подходящи за лечение на ПГЛ от лапароскопските методи.⁴

Тези тумори се отличават с активна неоваскуларизация, водеща до обилно кръвоснабдяване, с лесно чупливи и силно кървящи съдове, което може да затрудни значително

хода на оперативната интервенция. В случаи на големи тумори, особено на такива, разположени в областта на шия и черепномозъчна основа, може да се прибегне до предоперативна емболизация на основни хранещи съдове за намаляване на интраоперативно кървене, както и на туморния обем. Това се извършва от инвазивен радиолог или кардиолог не повече от 2 дни преди операцията, тъй като тези тумори имат тенденция за много бърза реваскуларизация.¹⁵

Хирургичен подход при рецидивна и метастатична болест. Основната цел на оперативната интервенция е пълната (R0) резекция на тумора с метастазите в локореионалните лимфни възли и единични далечни метастази, когато локализацията им е доказана предоперативно и резекцията им е технически възможна. Извършването на палиативна циторедуктивна резекция (R1 или R2) е важно при пациенти с напреднала биохимично активна метастатична болест. Този подход спомага за контрол и намаляване на катехоламиновата симптоматика. От друга страна, намаленият туморен обем може да подобри ефективността на адювантната терапия с ¹³¹I-MIBG, ¹¹¹In-pentetreotide при болни, при които има натрупване на съответния радиоактивен метаболит в туморните лезии. Системната комбинирана терапия с *cyclophosphamide*, *vincristine* и *dacarbazine* води до симптоматично подобряване в близо 50% от болните, но няма ефект върху общата преживяемост.

Усложнения и проследяване. Периоперативният морталитет с адекватна предоперативна подготовка е < 1-2%.¹⁰

Повечето пациенти биват излекувани и се възстановяват напълно от оперативната интервенция. Задължително е активното мониториране на артериалното налягане, сър-

дечната честота и кръвната захар за минимум 12 до 48 часа след оперативната интервенция в реанимационен блок. Пациентите са склонни към хипотония и хипогликемия след резециране на катехоламин-продуциращи тумори, като за реанимация се използват водносолеви и глюкозни разтвори, а при необходимост – венозна инфузия на вазоактивни медикаменти. Пациенти с билатерална адреналектомия трябва да получат периоперативно кортикостероидно покритие и в последствие да останат на заместителна терапия с глюкокортикостероиди и минералкортикостероиди за цял живот.

Експертното становище е за дългосрочно (≥ 10 години) проследяване на пациенти след успешно резециране на ФХЦ или ПГА. Тук са включени: (1) клинично проследяване за катехоламинова/адренергична симптоматика; (2) биохимично проследяване на нива на метанефрин, норметанефрин и метокситирамин в плазма и 24-часова урина, както

и плазмени нива на хромогранин-А (извършва се 2 до 3 седмици следоперативно, като изследване за възможна резидуална болест, и се повтарят през 3 до 4 месеца в първите 3 години и на всеки 6 месеца след това); (3) компютър-томография (КТ) на гръден кош, корем и малък таз или FDG-ПЕТ/КТ при новопоявили се клинични данни за адренергична симптоматика, абнормни биохимични резултати или покачващи се нива на хромогранин А; (4) при пациенти с доказан малигнен ФХЦ/ПГА и/или доказана *SDHB*-мутация се препоръчва КТ на всеки 6 месеца през първа година и след това – веднъж годишно.¹⁶

Интервалът между резекцията на първичния тумор и рецидивната или метастатична болест при тези тумори е доста широк и може да варира от няколко месеца до повече от 20 години.

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ Препоръчва се хирургична резекция за всички потенциално резектабилни гръдни, коремни и малкотазови параганглиоми, при които трябва да се прилагат онкологични хирургични принципи. ■ За малки абдоминални параганглиоми с благоприятно анатомично положение и без данни за локална ивазия се препоръчва лапароскопска резекция с трансперитонеален (за инфраренални тумори) или ретроперитонеален (за супраренални тумори) достъп. В останалите случаи се препоръчва отворен хирургичен подход. ■ При гръдни параганглиоми се препоръчва отворен оперативен подход.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ При всички пациенти с феохромоцитом или симпатиков параганглиом се препоръчва задължителна двуседмична предоперативна подготовка с алфа-адренергични блокери. Започване на предоперативна подготовка с бета-адренергични блокери не се препоръчва. Прилагане на бета-адренергични блокери за контрол на сърдечна честота се препоръчва само след постигане на добра алфа-адренергична блокада.

C

- Лапароскопска резекция с трансперитонеален или ретроперитонеален достъп се препоръчва като методът на избор за хирургично лечение в повечето случаи на феохромоцитом.
- При пациенти с наследствени феохромоцитом и данни за едностранна болест се препоръчва лапароскопска ипсилатерална адреналектомия с последващо клинично и биохимично проследяване за контралатерален феохромоцитом. При пациенти с MEN2, при които има данни за двустранна дифузна медуларна хиперплазия и риск от рецидив, се препоръчва билатерална лапароскопска адреналектомия. При някои пациенти със синдром на *von Hippel-Lindau* може да се приложи парциална билатерална адреналектомия, когато адреналната медула не е ангажирана дифузно.
- За цервикални парасимпатикови или симпатикови параганглиоми > 2 cm се препоръчва незабавна хирургична резекция. Малки (< 2 cm) параганглиоми, локализирани в черепномозъчна основа или шия, могат първоначално да бъдат наблюдавани и мониторирани за туморен растеж и/или локални и системни симптоми.
- Препоръчва се радикална (R0) резекция за локлаво авансирани малигнени феохромоцитом или параганглиоми (включително такива с резектабилни единични далечни метастази).
- При дисеминирана метастатичната болест се препоръчва палиативна циторедуктивна (R1, R2) резекция на възможно най-голям обем туморна маса за контрол на катехоламиновата симптоматика и спомагане на адювантната терапия.



Хирургичното лечение на феохромоцитом/параганглиом може да се извършва само в хирургични центрове с експертиза.

Таблица 1. Предоперативна подготовка с алфа- и бета-блокери.

Приоритет	Клас медикаменти	Начало	Доза
1	Алфа-блокери		
	<i>Phenoxybenzamine</i>	10–14 дни преди операция	10 mg на 12 часа
	<i>Doxazosine</i>	10–14 дни преди операция	2 mg дневно
2	Калциеви антагонисти		
	<i>Nifedipin</i>	Ако е нужно като допълнение към №1	30 mg дневно
	<i>Amlodipin</i>	Ако е нужно като допълнение към №1	5 mg дневно
3	Бета-блокери		
	<i>Propranolol</i>	След добра алфа-блокада с № 1	20 до 40 mg на 8 часа
	<i>Atenolol</i>	След добра алфа-блокада с № 1	25 mg дневно

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen H, Sippel RS, O'Doriso MS, 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
2. Lloyd RV, Kovacs K, Young Jr W, Farrel W, Asa S, Trouillas J. World health organization classification

of tumours. Pituitary Tumors: Introduction in Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.

3. Iturriaga R, Alcayaga J. Neurotransmission in the carotid body: Transmitters and modulators between glomus cells and petrosal ganglion nerve terminals. *Brain Res Rev* 2004; 47 (1-3): 46-53
4. Lenders JW, Duh Q, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine so-

- ciety clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99 (6): 1915-1942
- Donckier J, Michel L. Pheochromocytoma: State-of-the-art. *Acta Chir Belg* 2010; 110 (2): 140-148
 - Kirmani S, Young WF. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews (R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved; 1993. NBK1548 [bookaccession]
 - Waguespack S, Rich T, Grubbs E, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95 (5): 2023-2037
 - Plouin P, Fitzgerald P, Rich T, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Focus on therapeutics. *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44 (05): 390-399
 - Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: Implications for genetic testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91 (11): 4505-4509
 - Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: Current approaches and future directions. *Oncologist* 2008; 13 (7): 779-793
 - Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: A retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150 (5): 681-686
 - Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (3): 287-293
 - Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: Comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbeck's archives of surgery* 2012; 397 (7): 1109-1116
 - Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2008; 22 (6): 1435-1439
 - Neychev V, Straughan D, Pacak K, Kebebew E. Multidisciplinary management of locally advanced and widely metastatic paraganglioma in a patient with life-threatening compressive symptoms. *Head Neck* 2015; 37 (12)
 - Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016; 174 (5): G1-G10

4.5. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Аркади Иванов, Панайот Куртев

Наличието на чернодробни метастази от невроендокринни тумори (НЕТ-и) зависи от първична локализация, стадий (Т-стадий), хистологична диференциация (G1-3) и пролиферативна активност.^{1,2} Най-честа първична локализация на НЕТ-и 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 пациенти с панкреасни НЕТ-и 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 ниско диференцирани НЕТи (G3) по-често са налице далечни метастази в сравнение с високо диференцирани тумори (G1-G2).

Хирургично лечение. „Златен“ стандарт за третиране на чернодробни метастази е хирургична 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 G1-2 чернодробни метастази с приемлива заболеваемост и смъртност под 5%; (2) липса на десностранна сърдечна недостатъчност; (3) липса на нерезектабилни метастази в лимфни възли и екстраабдоминално; (4) липсата на дифузна или нерезектабилна перитонеална карциноматоза. Резекция на метастази от невроендокринен карцином G3 (НЕК) 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 оценката на количество и качество на

остатъчен 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). Отбременяваща 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 НЕТ-и), но за тази индикация са необходими проспективни клинични проучвания. Ако първичният тумор все още е представен, се препоръчва при възможност негова резекция с 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 възможни методи за лечение, терапевтичен избор е чернодробна трансплантация.³ Минималните изисквания за извършването ѝ са следните: смъртност под 10%, липса на екстрахепатални метастази според позитронноемисионна томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ), отстранен първичен тумор преди трансплантация и високо диференцирани НЕТ-и G1-2. При пациенти под 50-годишна възраст, при които не се откриват екстрахепатални тумори и са 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 оперативно 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 НЕТ-и G1-2 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 целотелесно сканиране.² При НЕК G3 се препоръчва извършване на конвенционални образни изследвания на всеки два-три месеца. При нормален плазмен хромогранин А алтернативен биомаркер е плазмена неврон-специфична енолаза (NSE).

Прогноза. Негативни прогностични фактори са прогресиращи чернодробни метастази, чернодробен туморен товар, наличие на екстахепатални метастази и карциноидна сърдечна болест.² Според някои регистри прогнозата се подобрява при нарастваща петгодишна преживяемост от под 50% до 60-80% (при метастатични НЕТ-и) и над 60% (при метастатични панкреасни НЕТ-и.² Метастатичните НЕК G3 имат лоша прогноза, без значение дали се представят със или без чернодробни метастази.

С

- Хирургично лечение на чернодробни метастази от невроендокринни тумори е показано само при предпоставки за радикалност.
- Палиативно хирургично лечение на чернодробни метастази от невроендокринни тумори може да се обсъжда при избрани случаи, когато пациентите са с добър пърформанс статус и циторедуктивно отстраняване на туморна маса би повлияло симптоматично състоянието им.

С

- При некурабилни пациенти с чернодробни метастази от невроендокринни тумори като средства 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.

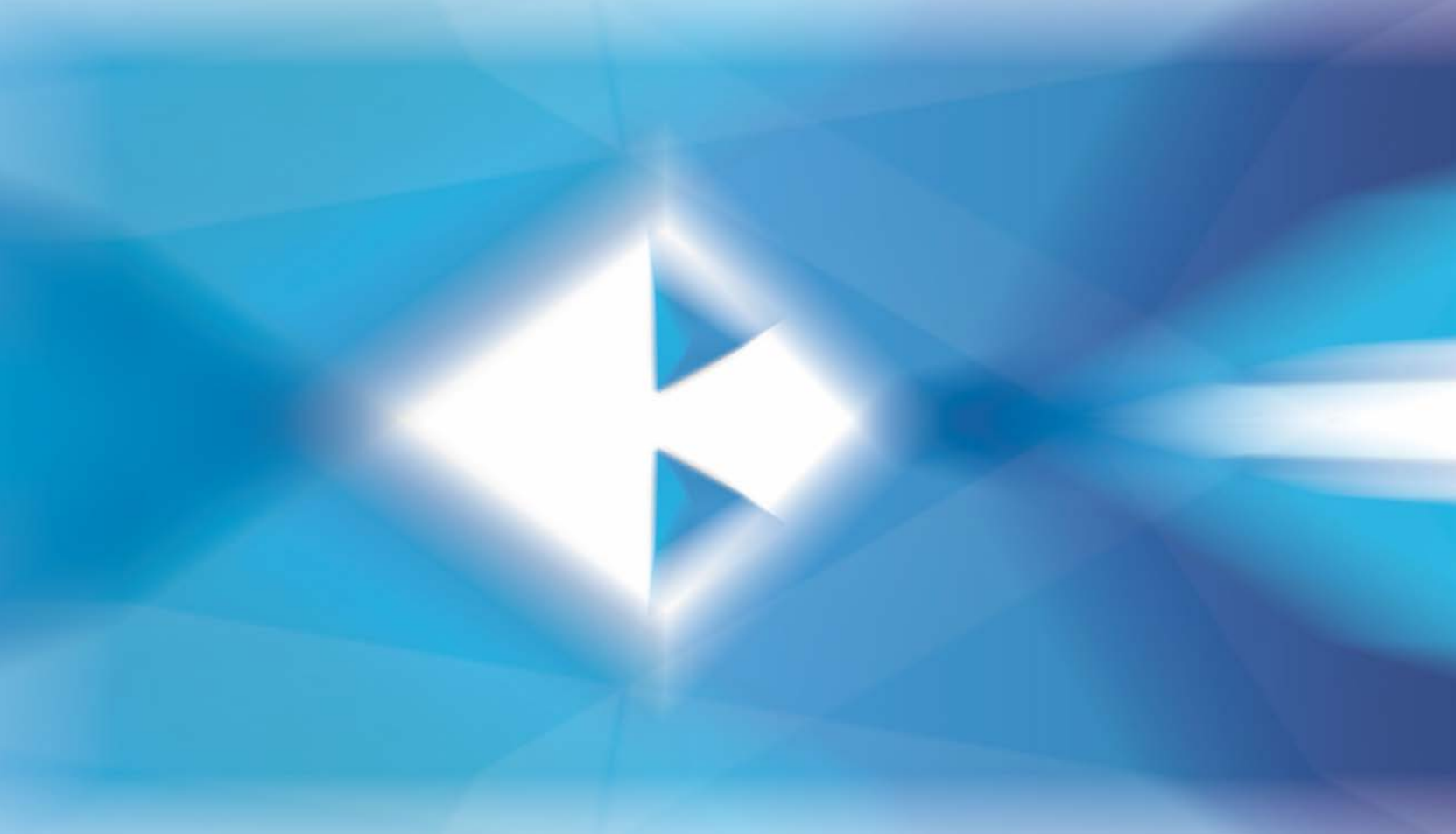


Радикално хирургично лечение (R0) на чернодробни метастази от невроендокринни тумори, извършено в специализирани центрове по хепатобилиарна хирургия, е единствена възможност за дългосрочен контрол на болестта.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: 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 Аудов

Изключително важно е да се контролира хиперсекрецията на стомашна киселина при всички пациенти с функциониращи невроендокринни тумори (НЕТ-и), 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 MEN1/ZES.^{3,5,7-9,11,12}

Соматостатинови аналози (ССА). Употребата им е стандартна терапия при функциониращи гастроенеропанкреасни НЕТ-и с всяка локализация. *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 антитуморни 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 НЕТ-и на тънки черва, секретирани серотонин, или от тумори на средна част на хранопровод) или при други клинични синдроми, свързани с хиперсекреция от панкреасни НЕТ-и, 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 mUI 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 прилагане при НЕТ-и, но употребата му може да се има предвид за по-добра поносимост.²⁴

Други терапевтични подходи. Първичната и свързаната хиперсекреция от НЕТ-и 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 използване на mTOR-инхибиторът *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 (бъбречна 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 болест 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 (РНПРТ) се приема за алтернативен избор при синдромния контрол. При 3 до 5 пациенти, лекувани с ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, се постигат частични туморни ремисии²⁸, а отделни случаи са третирани успешно със 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 последващо премине 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 на стандартно лечение за хипогликемия при метастатичен инсулином се препоръчва *everolimus* или пептид-рецепторна радиотерапия.



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. *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-DOTA0, 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 Yttrium-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 (НЕТ-и). *Пре- и периоперативна терапия при локална болест.* Обект е на специален раздел в международните ръководства.¹⁻⁴ Премедикацията е насочена към облекчаване на съществуващи симптоми и превенция на потенциална карциноидна криза по време на хирургия. Всички поддържащи лекарства трябва да бъдат продължени, а за снижаване на тревожността и стреса се използват бензодиазепини и антихистамини. С интравенозен *octreotide* се превантира артериална хипотония или хипертония или се контролира бронхоспазъм (вкл. с *dexametason*).¹ При пациенти с карциноидна сърдечна болест (КСБ), нетретирани с *octreotide*, последният може да се прилага 100-200 µg 3 пъти дневно S.C. за две седмици преди операция. Предоперативният *octreotide* трябва да продължи и през първата постоперативна седмица и бавно да се преустанови, вместо да се спре рязко.

Не е добре дефинирана ролята на следоперативна (адювантна) химиотерапия при пациенти с тумори pT1-3 N0-1 M0.^{4,6} По правило тя се предприема само при карциноиди с междинна и ниска степен на диференциация (G2, G3) в стадий II-IIIА и се провежда по стандарти за дребноклетъчен белодробен карцином с четири цикъла *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.⁶ Високият риск за рецидив обаче не е предиктивен фактор за отговор към адювантна терапия.⁵ Предоперативна (неoadювантна) системна терапия е проучвана при нерезектабилни/потенциално резектабилни панкреасни НЕТ-и и е докладвана циторедукция над 10%; при резектабилни белодробни карциноиди обаче тя засега не се препоръчва.⁵

Системна терапия при нерезектабилна или метастатична болест. Химиотерапия. Обсъжда се при НЕТ-и с белодробна и тимусна локализация при определени условия, напр. при висока стойност на Ki-67 (над G2), при бързо прогресираща болест и/или неуспех на други терапии, или при негативен соматостатин-рецепторен образ.² Липсват съществени доказателства за най-често използвани лекарствени режими при пациенти със стадий ШВ/IV; ретроспективни анализи препоръчват първа линия с цитотоксичен дублет *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.⁹ Ретроспективен анализ върху метастатични панкреасни НЕТ-и (MD Anderson Cancer Center) съобщава за степен на обективен отговор – 39% след приложение на триплет *streptozocin/5-fluorouracil/doxorubicin*.^{3,13} 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*.^{3,14} За употребата на *temozolomide* е регистрирана терапевтична полза както при монотерпия, така и при комбинирането му с антиангиогенното моноклонално атитяло *bevacizumab*.³ При симптоматична чернодробна метастатична болест може да се обсъжда емболизация, радиофреквентна аблация и радио-емболизация на чернодробни метастази.³

Морфологични и биологични данни доказват хетерогенна природа на едроклетъчни невроендокринен карцином (ЕКНЕК).¹⁸ Това обяснява противоречивите съобщения за това дали ЕКНЕК отговаря на химиотерапевтични режими по начин, подобен на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК), или на недребноклетъчен (НДКБК). Превалират моделите за третиране със схеми, стандартни за разпространен ДКБК (*cisplatin/irinotecan*). Няколко съобщения изследват активността на други терапевтични средства, сред които е установено, че ефикасността на *pemetrexed* е лоша и това се отдава на базални нива на тимидиат-синтаза при този хистологичен подтип в сравнение с други подтипове на НДКБК.¹⁹ По правило таксаните са по-активни, подобно на ДКБК,

а лoшатa ефикасност на тирозинкиназни инхибитори се свързва с нисък процент на EGFR-активиращи мутации. В ретроспективен анализ на ЕКНЕК с див тип на гена за ретинобластома-свързан протеин (*RB1*) се съобщава за сигнификантно удължаване на обща преживяемост след третиране с химиотерапия, стандартна за НДКБК (*cisplatin/gemcitabine-taxane*), срещу режими за ДКБК (*cisplatin/etoposide*) ($p = 0.018$).²⁰

Биотерапия. Третирането на функционални тумори с тежки симптоми посредством биотерапия със соматостатинов аналог (ССА) (*octreotid LAR* 20-30 mg интрамускулно на всеки четири седмици) плюс *interferon-alfa* (3-9 mIU подкожно трикратно седмично) води при панкреасни НЕТ-и до частичен отговор в 5-10%, стабилна болест – в 30-50% и подобрение на симптомите – в 40-60%.^{3,7,9} При стадий ШВ с позитивна соматостатин-рецепторна сцинтиграфия или симптоми на карциноиден синдром се обсъжда продължителна биотерапия със соматостатинов аналог (*octreotid LAR*).¹⁰ Началната доза за *lanreotide* е 60-120 mg месечно.² При пациенти, считани за чувствителни към странични ефекти, толерансът към ССА може да бъде тестван с подкожни дози *octreotid* (50-100 µg 2-3 пъти дневно с ескалация за 3-4 дни до 600 µg дневно).² В проучване NET-TER-1 е изследван *octreotid LAR* в доза от 60 mg (2 инжекции от 30 mg на всеки 4 седмици).¹⁰ Употребата на *interferon-alfa2b* се основава на неговата антипролиферативна активност.¹² За контрол на синдром на *Cushing*, свързан с бронхопулмонален или тимусен карциноид, се използва ССА.³

Таргетна терапия. 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 *octreotid LAR*, показват достоверно удължаване на преживяемост без прогресия (ПБП) спрямо самостоятелен соматостатинов аналог (16.4 срещу 11.3 месеца, $p = 0.026$).¹⁰ В изпитване RADIANT-4 са третирани прогресирали нефункциониращи и добре диференцирани (G1 и G2) НЕТ-и

с белодробен и гастроинтестинален произход; комбинацията от *everolimus* и *octreotid LAR* достоверно удължава ПБП срещу самостоятелен ССА (11.0 срещу 3.9 месеца, $p < 0.00001$).¹¹ Проучването RADIANT-4 е първото рандомизирано проучване, което показва, че *everolimus* е ефективен при подгрупа с белодробни НЕТ-и, нетретирани предварително; в този смисъл медикаментът може да бъде подходящ като първа линия за пациенти с агресивна болест, включително и при атипични карциноиди. Инхибиторът на mTOR *everolimus* е субстрат на цитохром P450 (CYP3A4) и взаимодейства с р-гликопротеин (pGP); редица лекарства, инхибитори на CYP3A4 и pGP, могат да променят серумните му нива: *ketoconazole*, *erythromycin*, *verapamil*, *diltiazem*, *cimetidine*, *fluconazole* и *cyclosporine*.¹² За да се сведат до минимум имunosупресивните ефекти и рискът от инфекции, *everolimus* трябва да се прекъсва 3-4 седмици преди хирургични интервенции.

Антиангиогенният мултикиназен инхибитор *sunitinib* е изпитван срещу плацебо при прогресирали панкреасни НЕТ-и¹⁷; текат проучвания за оценка на ефикасността му при непанкреасни НЕТ-и.

Системна терапия при тимусни НЕТ-и. Данните за приложение на химиотерапия при тимусни карциноиди се основават на малко описания на случаи. Съобщават се различни стойности на показателите за терапевтичен отговор.³ Химиотерапия се назначава след непълна резекция и на първа линия при метастатична болест. При атипичен карциноид се счита за уместен дублетът *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.⁹ В случаи на прогресираща метастатична болест за избори на втора линия могат да се използват монотерапия с цитотоксични агенти (*capecitabine*, *dacarbazine*, *5-fluorouracile*, *interferon-alfa*, *temozolomide*) или таргетна терапия с mTOR-инхибитор *everolimus* (10 mg перорално дневно).⁵ *Capecitabine* или *5-fluorouracile* могат да се използват за радиосенсибилизация при пациенти с непълна резекция, подлежащи на лъчелечение.⁸

В

- След хирургия на атипични бронхопулмонални карциноми (G2, G3) 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 високо диференцирани (G1, G2) нерезектабилни или авансирани бронхопулмонални карциноми, прогресирали на предшестваща терапия, се препоръчва комбинирано приложение на *everolimus* (10 mg дневно) и *octreotide LAR* (30 mg на четири седмици). При агресивна болест и атипичен карциноид комбинацията може да се обсъжда за първа линия.
- При бронхопулмонални и тимусни дребноклетъчни карциноми се препоръчва химиотерапия с *cisplatin (carboplatin)/etoposide*.
- При авансирал белодробен едроклетъчен невроендокринен карцином се препоръчват режими като при дребноклетъчен белодробен карцином или обсъждане за химиотерапия, стандартна за недробноклетъчен белодробен карцином (платина/*gemcitabine*-таксан).

С

- При резектабилни бронхопулмонални и тимусни карциноми неoadювантна системна терапия не се препоръчва.
- 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 функционални нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални карциноми с ниска пролиферативна активност може да се обсъжда комбинирано лечение с *octreotide LAR* (20-30 mg на всеки четири седмици) плюс *interferon-alfa* (3-9 mIU трикратно седмично).
- При нерезектабилни и метастатични бронхопулмонални и тимусни карциноми може да се обсъжда цитотоксична монотерапия с *capecitabine, dacarbazine, 5-fluorouracil, interferon-alfa, temozolomide*; може да се обсъжда и комбиниране на *temozolomide* с *capecitabine* (CAPTEM) или с *bevacizumab*.
- 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*.
- За контрол на синдром на *Cushing*, свързан с бронхопулмонален или тимусен карциноид, се препоръчва соматостатин-рецепторен аналог.

С

■ При симптоматична чернодробна метастатична болест могат да се обсъждат локални интвенции – емболизация, радиофреквентна аблация, радиоемболизация, екстракраниална радиохирургия.



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. Kaltsas G, Caplin M, Davies Ph, et al. NETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 245-254
2. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Juan W. Valle JW, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy – chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 281-294
3. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thimic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii120-vii123
4. Caplin ME, Baudin E, Perolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendation for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26: 1604-1620
5. Fazio N. Oncological perspectives. 15th Annual ENETS Conference, Barcelona, 2018
6. 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
7. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Carcinoid tumors. v3.2017. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
8. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Small cell lung cancer. V.2.2018. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
9. 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
10. 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
11. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2016; 387: 968-977
12. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy – biotherapy and novel targeted agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 266-280
13. 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

14. Strosberg JR, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117 (2): 268-275
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-135
16. Yao J, Guthrie K, Moran C, et al. SWOG S0518: phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol* 2015; 33: 4004
17. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513
18. Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6 (5): 530-539
19. Fasano M, Della Corte CM, Pappacio F, et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (8): 1133-1141
20. Derks J, et al. Genomic subtypes of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) may predict chemotherapy outcome. ESMO 2017, Abstr. 4310

5.3. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

Димитър Калев

Медуларният тиреоиден карцином (МТС) се диагностицира чрез тънкоиглена аспирационна биопсия или след начална тиреоидна хирургия.^{1,2} Пациентът и роднините от първа линия задължително се тестват за мутация на протоонкогена *RET*; резултатът е предиктивен биомаркер за обема на хирургичната интервенция.^{2,3} Генетично тестване за герминативни мутации в *RET* е прието като най-добра практика за потвърждаване на диагноза на синдрома на множествена ендокринна неоплазия тип 2 (MEN2) и фамилен МТС.³ При рецидив, персистираща болест или далечни метастази се обсъжда системна терапия.

Таргетна терапия. Във фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване (ZETA) е изпитан мултикиназният инхибитор (RET, VEGFR 2, 3 и EGFR) *vandetanib*; демонстрира се сигнификантно удължаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) срещу плацебо – 30.5 срещу 19.3 месеца (HR 0.46, 95%; CI 0.31-0.69, $p < 0.001$).⁴ Проучване планира да анализира дали *RET*-мутационният статус (*M918T*) би повлиял върху ПБП и отговора към терапия, но този въпрос не получава отговор поради малък брой *RET*-негативни пациенти и голям брой с неизвестен мутационен статус.

Cabozantinib е друг мултикиназен инхибитор (RET, VEGFR2 и MET), изпитан във фаза III рандомизирано клинично проучване (EXAM); сравнен с плацебо, агентът сигнификантно удължава ПБП – 11.2 срещу 4.0 месеца (HR 0.28, 95%; CI 0.19-0.40; $p < 0.001$); още не са публикувани данни за обща преживяемост.⁵ При липса на възможност за приложение на *vandetanib* или *cabozantinib* ръководството на NCCN препоръчва обсъждане на други киназни инхибитори (*sorafenib*, *sunitinib*, *lenvatinib*).²

Активирането на точкови RET-мутации е причина за приблизително 60% от МТК-и. По правило RET-мутиралите МТК-и са зависими от тази активирана киназа за своята пролиферация и преживяване (онкогенна зависимост), правейки ги силно чувствителни към малки молекули на селективни RET-инхибитори. В текущо фаза I/II проучване LIBRETTO-001 е проучван селективният RET-инхибитор *LOXO-292* (2 x 160/200 mg дневно)⁸, а Американската агенция за храни и лекарства (FDA) го одобри за т.нар. пробивна терапия при авансирани тиреоидни тумори, позитивни за RET-фузия/мутация⁹. Пробивната терапия се дефинира като избор при ситуация на прогресия след предшестващо лечение, но без наличие на други приемливи терапевтични възможности.

Химиотерапия. Обсъжда се при рецидивна, персистираща или метастатична болест, прогресирала на *vandetanib* или *cabozantinib*. Системната химиотерапия включва *dacarbazine* – монотерапия или в комбинация с *5-fluorouracil*.⁶ Съобщавана е терапевтична ефективност на дублети на *streptozocin* (с *5-fluorouracil* или с *doxorubicin*).^{6,7}

A

При рецидив, персистираща болест или далечни метастази от медуларен тиреоиден карцином се препоръчва първа линия системна терапия с *vandetanib* или *cabozantinib*.

C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При авансирал медуларен карцином, прогресирал на предшестваща терапия и без налични приемливи терапевтични възможности, се препоръчва обсъждане за пробивна терапия със селективния RET-инхибитор <i>LOXO292</i>. ■ При авансирал медуларен карцином, прогресирал на терапия с мултикиназни инхибитори, се препоръчва обсъждане за системна химиотерапия с <i>dacarbazine</i>- или <i>streptozocin</i>-базирани режими.
D	При невъзможност за приложение на <i>vandetanib</i> или <i>cabozantinib</i> може да се обсъди избор на друг киназен инхибитор – <i>sorafenib</i> , <i>sunitinib</i> или <i>lenvatinib</i> .



Диагностицирането на медуларен тиреоиден карцином изисква тестване за герминативна *RET*-мутация, но документирането на *RET M918T*-мутация не е предиктивен биомаркер за системно лечение с мултикиназни инхибитори.

ЛИТЕРАТУРА

- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii110-vii119
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid Carcinoma. v.2.2017. Available at: www.nccn.org/professionals/physician
- Георгиева М., Василева М. *RET M918T*-мутация. Предиктивни биомаркери в онкологията. Том I. Солидни тумори. Национален експертен борд MOPE 2017. Ред. Д. Калев. Арт Тейсър, Варна, 2017
- Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134-141
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639-3646
- Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 2000; 83: 715-718
- Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 1995; 71: 363-365
- Phase 1/2 Study of LOXO-292 in patients with advanced solid tumors, RET fusion-positive solid tumors, and medullary thyroid cancer (LIBRETTO-001). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>
- FDA grants breakthrough therapy designation to LOXO-292 for RET fusion-positive thyroid cancer. Available at: <http://www.ascopost.com/News/>

**5.4. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ
НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ***Галина Куртева*

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

Биологична системна терапия. Повече от 70% от НЕТ-и експресират в различна степен соматостатинови рецептори (по-рядко при инсулиноми и при ниско диференцирани 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 до 60% и биохимични отговори до 70% от пациентите.² Допълнително, лечение на симптомите може да бъде постигнато чрез прибавяне на други фармакологични средства: инхибитори на протонна помпа при гастриноми 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 случаите⁶. 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 НЕТ-и.⁷ При бавно нарастващи тумори имунната модулация с *interferon-alfa* (IFN α), прилаган подкожно в дози, вариращи между 3 и 9 mIU, 3 до 7 дни седмично, индуцира отговори до 50% от пациентите. Така наречените гранични

тумори, доказани хистологично като добре диференциран фенотип, но с умерено повишени нива на Ki-67 от 2% до 15%, представлява все още неразрешени терапевтични проблеми.^{9,10}

Ако карциноидният синдром е лошо контролиран, *telotristat* в комбинация с *octreotide* или *lanreotide*, би могло да се приложи при персистираща диария. *Telotristat* е нов клас малка молекула, инхибитор на триптофан-хидроксилаза (TPH), който понижава нивото на 5-HIAA и подтиска чревната перисталтика при болни с карциноиден синдром.¹¹ Проучване TELESTAR е фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано изпитване, включващо 135 болни с доказан карциноиден синдром, провели най-малко тримесечно лечение със соматостатин, но с персистиращ диаричен синдром. Болните са рандомизирани да получат плацебо, *telotristat ethyl* (250 mg) или *telotristat ethyl* (500 mg) в съотношение 1:1:1 за 12 седмици. Наблюдавана е редукция на диарийни изхождания и нивото на 5-HIAA, без редукция на флъш-синдрома.¹² На фона на лечение на карциноидния синдром е задължително ехокардиографско проследяване; съобщава се честота на трикоспидална регургитация в 59% от болните, лекувани за карциноиден синдром.¹³

Системна противотуморна терапия. Назначава се според туморната характеристика. В случая е важна степента на туморна диференциация, която служи за определяне на прогноза и ход на болестта и вероятност за отговор към отделни цитотоксични режими. Степента на туморна пролиферация, оценена чрез Ki-67-индекс, също може да подпомогне за избор на терапия.⁸ Анапластичните панкреасни тумори с висок пролиферативен индекс (Ki-67 > 20%) и ниска степен на диференциация могат да бъдат по-чувствителни към цитостатична терапия. Тумори от горен отдел на гастроинтести-

нален тракт (в частност панкреасни) са с най-голяма вероятност за отговор на 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 отделни пациенти с панкреасни НЕТ-и. Съобщава се и за подобрене на хипогликемичните епизоди и туморното натоварване. Ефективността на монотерапия с *5-fluorouracil* (5-FU), *dacarbazine* (DTIC) и *doxorubicin* се оказва доста скромна. Въведените по-късно цитотоксични медикаменти не доказват по-висок противотуморен отговор. Проучване фаза II на *paclitaxel* показва степен на отговор от 8% при 24 пациента с НЕТ-и.¹⁴ Данните за *docetaxel*, *temozolomide*, *capecitabine*, *gemcitabine* и *topotecan*, *5-fluorouracil* (5-FU), *dacarbazine* и *epirubicin* не показват противотуморен отговор като монотерапия.¹⁵

Комбинирана химиотерапия. В проучване на ECOG се комбинират STZ и 5-FU; сравнена с монотерапия със STZ, комбинацията подобрява степента на отговор от 36% на 63%, с по-голяма продължителност на отговор и преживяемост.¹⁶ *Capecitabine*, комбиниран с *oxaliplatin*, постига степен на обективен отговор при 30% от болните, степен на биохимичен отговор – в 20% и степен на симптоматичен контрол – в 50% при 27 пациенти с добре диференцирани НЕТ-и. *Temozolomide* в комбинация с антиангиогенния и имуномодулиращ *thalidomide* постига степен на отговор в 45%.¹⁷ Докладвани са данни в предклинични проучвания, 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%, наблюдаван при пациенти с панкреасни НЕТ-и.^{17, 18}

Цитотоксичен лечебен подход при анапластични НЕТ-и. Комбинацията от *cisplatin* и *etoposide* се използва широко при пациенти с ниско диференцирани НЕТ-и със степен на отговор от 67%.²⁰ Нови противотуморни комбинации, изпитвани при тази група, включват *irinotecan/cisplatin*²⁰ и *paclitaxel/carboplatin/etoposide*.^{21, 22}

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

Таргетна терапия. Две ключови лечебни стратегии се прилагат успешно: (1) моноклонални антитела, атакуващи специфичен лиганд или рецептор, и (2) малки молекули (тирозинкиназни 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 карциноми и 11% при панкреасни НЕТ-и.²³ Друг мулти таргетен 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 пациенти с панкреасни НЕТ-и) във фаза II проучване.²⁴ Обаче *sunitinib* постига значимо подобрене на средна преживяемост без прогресия – 11.1 срещу 5.5 месеца при плацебо. *Imatinib* (инхибиращ няколко тирозин-кинази, вкл. Vcr-Abl, PDGFR а и b и KIT) показва добри предклинични данни. Антиангиогенният тирозинкиназин инхибитор *razopanib*, инхибиращ VEGFR 1, 2 и 3, c-Kit и PDGFR, се изследва във фаза II проучване при пациенти с ниско- или средностепенни авансирани НЕТ-и. Инхибиторът на mTOR

everolimus (RAD001) демонстрира прекъсване на пролиферацията на клетъчни линии от НЕТ-и и подпомага процесите на апоптоза *in vitro*.²⁵ Оценен е и в комбинация с депо *octreotide* във фаза II проучване (US-52) при 60 пациента с НЕТ-и: частичен отговор е наблюдаван при 17% от пациенти с карциноид и 27% – с панкреасни НЕТ-и.²⁵ Във фаза II проучване RADIANT-1 се оценява *everolimus* като самостоятелна терапия или в комбинация с депо *octreotide* при пациенти с авансирани панкреасни НЕТ-и, прогресирали на предшествваща 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).²⁶ Във фаза III рандомизирано проучване RADIANT-3 се доказва, че лечението с *everolimus* удвоява средната преживяемост без прогресия (11.0 срещу 4.6 месеца) в сравнение с плацебо.²⁷ Към настоящия момент *everolimus* е във фаза на проучване в комбинации с цитостатици (*temozolomide*) и други таргетни терапии (*sorafenib* и *erlotinib*).²⁸ Във фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване RADIANT-4 302 болни с авансирани, прогресирали, добре диференцирани, нефункциониращи НЕТ-и на бели

дробове и гастроинтестинален тракт са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат *everolimus* или плацебо плюс най-добри поддържащи грижи; първична цел е преживяемост без прогресия, докато обща преживяемост и качество на живот са вторични цели. Средното време на преживяемост без прогресия е 11 месеца в групата, лекувана с *everolimus*, и 3.9 месеца в групата на плацебо (HR 0.48, 95% CI 0.35-0.67).^{29,30} Във фаза II клинично проучване се оценява ефективността на *bevacizumab* плюс *capecitabine* при 49 болни с гастроинтестинални НЕТ-и; докладваната преживяемост без болест е 23.4 месеца, като при 18% е наблюдавана частична ремисия, а при 70% – стационариране на болестта.³¹

Мултидисциплинарният подход при обсъждане на болни за най-добра терапевтична тактика включва: наблюдение на пациенти със стационарирана болест, регионална терапия при болни с предимно чернодробно разпространение и циторедуктивна хирургия (когато това е възможно). За точната последователност на регионална и системна терапия няма данни от клинични проучвания, както и за последователността на системната терапия. Не е ясно и мястото на адювантното лечение при болни с НЕТ-и.

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*.

В

- 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 предшествашо лечение, се препоръчва лечение с *everolimus* (10 mg дневно) или *sunitinib* (37.5 mg дневно).
- При нерезектабилни или метастатични колоректални невроендокринни тумори, прогресирали на предшестваша 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 Oncology* 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. *Journal of Internal Medicine* 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 longacting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumours. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 3276-3281
5. Aparicio T, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *European Journal of 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 & Ruzniewski 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. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 705-714
12. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35: 14-23
13. Anderson AS, Krauss D, Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart J* 1997; 134: 693-702
14. Ansell SM, et al. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Cancer* 2001; 91: 1543-1548
15. Bajetta E, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumours. *Cancer* 1998; 83: 372-378
16. 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
17. 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
18. Fine RL, et al. Effective treatment of neuroendocrine tumours with temozolomide and capecitabine. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16S): Abstract 4216
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. Kulke MH, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumours. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-3410
25. Zitzmann K, et al. The novel mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) induces antiproliferative effects in human pancreatic neuroendocrine tumour cells. *Neuroendocrinology* 2007; 85: 54-60
26. 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
27. 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
28. Yao, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New Eng J Med* 2011; 364: 514-523
29. Yao JC, Fazio N, Singh S et al. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968-977
30. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-1573
31. Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107-3115

5.5. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМ/ ПАРААНГЛИОМ

Димитър Калев

Системните терапевтични стратегии при метастазирал феохромоцитом (ФХЦ) или параанглиом (ПГА) имат за цел да контролират ексцесивната катехоламинава секреция и туморния обем, но нямат постижима куративност.¹ Изборите за лечение включват изчакване (при безсимптомни пациенти с нисък туморен обем), локорегионални терапии, системна химиотерапия (ХТ) и радиофармацевтични средства. Липсват рандомизирани проучвания и доказателства за влияние на ХТ върху преживяемост и качество на живот. Антитуморна системна ХТ се обсъжда в случаи на бърза прогресия и/или начало на симптомна манифестация.

Най-добре изследвани режими за ХТ са *cyclophosphamide*- и *dacarbazine*-базирани схеми, комбинирани с *vincristine* (CVD) или *doxorubicine* (CVDD или CDD)², или монотерапия с *temozolomide*³. В проучване върху 52 пациенти, лекувани с CVD, CDD или CVDD, клинични ползи, вкл. намаляване на туморния размер, се отчита в 25% от случаите.²⁻⁴ Системна ХТ се обсъжда като първа линия при пациенти с нисък ъптейк на ¹²³I-MIBG и нерезектабилен, бързо прогресиращ ФХЦ/ПГА или в случаи с висок туморен обем или с висок брой костни метастази. Съществуват данни за предиктивна стойност на *SDHB*-мутации за ефективност на *temozolomide*.⁵ Ретроспективен преглед

на 52 пациенти, лекувани с различни схеми на системна ХТ за метастатичен ФХЦ или ПГА, показва, че пациентите с отговор (намаляване на симптомите или на туморния размер) имат средна обща преживяемост (ОП) от 6.4 години и проявяват туморен отговор приблизително в 33%.⁴ Системен преглед и метаанализ на всички публикувани проучвания по темата за ХТ анализира 459 потенциални проучвания и селектира само 4 с достатъчно високо качество за включване.⁶ Резултатите показват, че приблизително 37% от пациентите отговарят на системна ХТ с комбинация от *cyclophosphamide*, *vincristine* и *dacarbazine*; обикновено не се демонстрира пълен отговори, но някои пациенти подобряват контрола на артериалното налягане с очевидно подобрение на симптомите от излишък на катехоламини, дължащи се на снижение на туморния размер или стабилизиране на болестта. Само едно проучване предполага, че пациенти с ФХЦ/ПГА, чиито тумори са отговорили на ХТ, имат по-дълга ОП, отколкото пациентите без туморен отговор.

Подобно на панкреасни НЕТ-и, налице е силна обосновка и доказателства за потенциална ефективност на антиангиогенни лекарства. Ретроспективен преглед на 70 пациенти с прогресирал метастатичен ФХЦ/ПГА демонстрира ефективност на *sunitinib* с обща преживяемост – 26.7 месеца и преживяемост без прогресия – 4.1 месеца.⁷ *Pazopanib* е тестван във фаза II проучване; от 7 включени пациенти само един е с потвърдена частична ремисия.⁸ Тече фаза II изпитване на *cabozantinib*.⁹ Очакват се резултати от проучване на имунотерапия с чекпойнт-инхибитор (*pembrolizumab*).⁹

С

■ При авансирал и метастатичен феохромоцитом/параанглиом се препоръчва обсъждане за системна химиотерапия при симптоматични пациенти или при случаи с голям туморен товар.

C

- За системна химиотерапия на авансирал и метастатичен феохромоцитом/параганглиом се препоръчват *cyclophosphamide*- и *dacarbazine*-базирани режими, комбинирани с *vincristine* (CVD) или *doxorubicine* (*epirubicine*) (CVDD или CDD).
- При авансирал и метастатичен феохромоцитом/параганглиом, отговорил на химиотерапия, се препоръчва обсъждане на поддържаща терапия с *dacarbazine* или *temozolomide*.

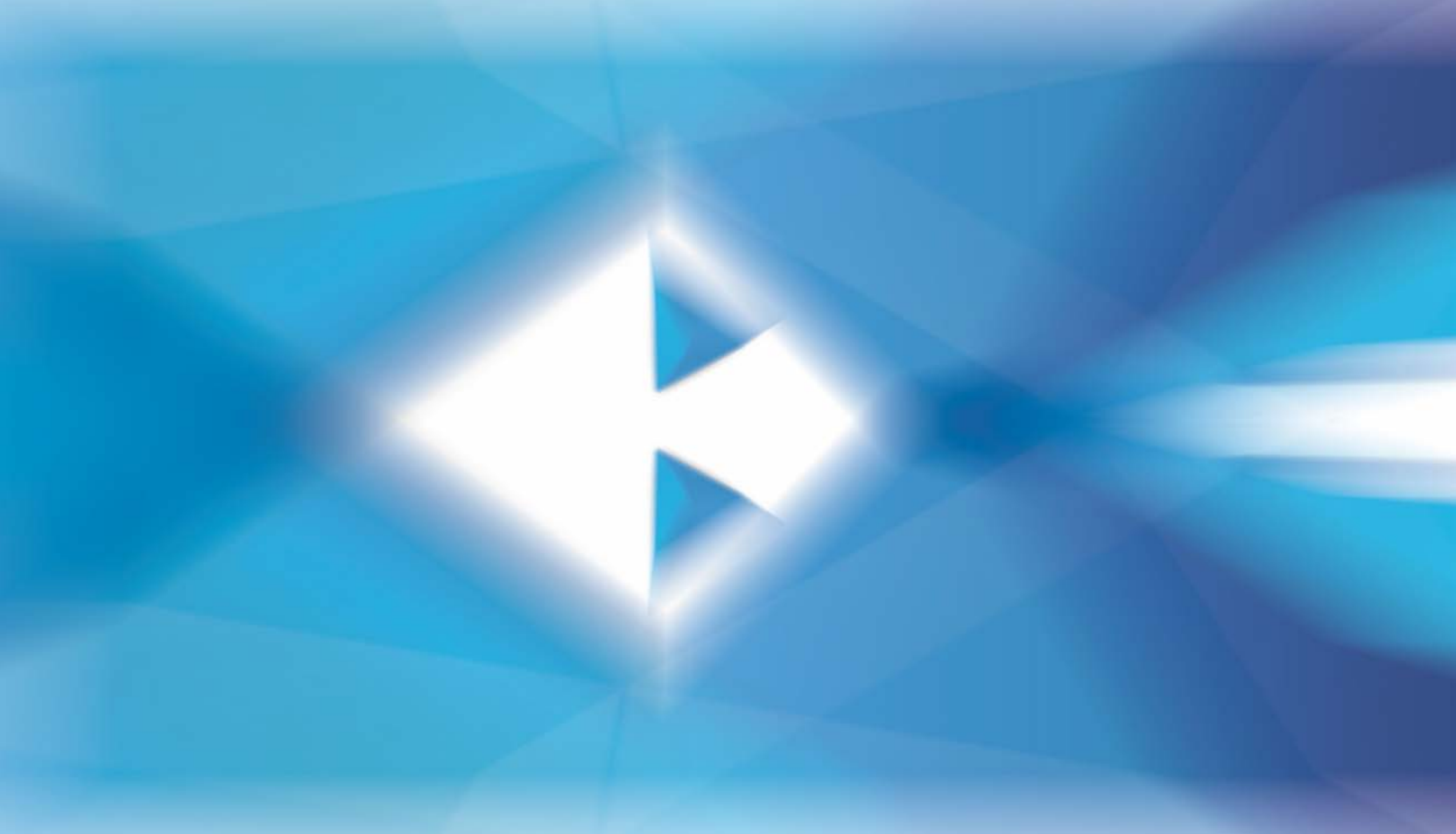


Изборът на потенциални кандидати за системна химиотерапия при авансирал или метастатичен феохромоцитом/параганглиом изисква индивидуална оценка на симптоми, туморен товар, геномен профил (SDHB-мутации) и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii131-vii138
2. Kulke MH, Stuart K, Enginger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 401-406
3. Gonas S, Goldsby R, Matthey KK, et al. Phase II study of high-dose [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4162-4168
4. Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer* 2012; 118: 2804-2812
5. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer* 2014; 135: 2711-2720
6. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2014; 81: 642-651
7. Ayala-Ramirez M, Chougnat CN, Habra Ma, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (11): 4040-4050
8. Jasim S, Suman VJ, Jimenez C, Harris P, et al. Phase II trial of pazopanib in advanced/progressive malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine* 2017; 57: 220-225
9. Jimenez C. Treatment for patients with malignant pheochromocytomas and paragangliomas: A perspective from the hallmarks of cancer. *Front Endocrinol* 2018; 9: 277

6 Лъчелечение



6.1. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ БРОНХОПУЛМОНАЛНИ И ТИМУСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Татяна Хаджиева

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

Лъчелечение при бронхопулмонални НЕТ-и. За хистологично верифициране на торакални НЕТ-и се използва последната класификация на Световната здравна организация (WHO) от 2015 г.²⁻³ В стадирането се препоръчва 8-а версия на на AJCC от 2017 г., която отразява прогнозата и насочва към лечение.^{3,4} Ръководството на NCCN осъвременени препоръките си през 2018 г.^{4,5} Водещ лечебен метод е хирургията, а лъчелечението (ЛЛ) има индикации според хистологичния вид и стадия на болестта.⁴ По принцип ЛЛ има потенциална роля във всички стадии на болестта след обсъждане в мутидисциплинарен екип.^{5,6}

Лъчелечение при дребноклетъчен бронхопулмонален НЕТ. Методът изпълнява важна роля при ограничен стадий на болестта. Метаанализ върху 2000 болни доказва, че облъчването на първичен тумор и медиастинални 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, 14} Дискутираните въпроси за съчетаване на ЛЛ с химиотерапия (едновременно или последователно), време за включване на ЛЛ (след първи-втори или след шести цикъл), големина на клиничен мишенен обем (обем на първоначален или на намален след химиотерапия тумор), дози и фракциониране вече са включени в последния стандарт на NCCN с доказателствено ниво 2А.⁶ По правило ЛЛ с едновременна химиотерапия (ХТ) се предпочита пред последователна ХТ-ЛЛ; трябва да започне рано, с един-два цикъл ХТ.^{8, 15} Ранното включване на лъчехимиолечение (ЛХЛ) увеличава преживяемостта^{8, 9, 16, 17}; това се потвърждава и от системен анализ на *Fried, et al.*¹⁰ Мишенните обеми следва да се определят от ПЕТ/КТ преди старта на лечение в интервала 4-8 седмици преди планиране на ЛЛ.^{11, 12} Исторически клинично неангажираните медиастинални лимфни възли се включваха в мишенния обем, докато супраклавикуларните – не; предстои консенсус по този проблем (т.нар. елективно облъчване на лимфни възли, ЕОЛВ).¹⁴ Няколко съвременни ретроспективни и проспективни проучвания показват, че пропускането им води до по-ниска честота на локални рецидиви (0-11%, средно < 5%).^{4, 15} В течащи проучванията CALGB 30610/RTOG 0538 и EORTC 08072 CONVERT се пропуска облъчването на ЕОЛВ. Ако пациентите започват ХТ преди ЛЛ големият туморен обем (GTV) следва да се съобрази с намаляването им от ХТ, за да се ограничи токсичността. Лимфните метастази, обаче, трябва да се облъчат.⁶

Фракционирането на ЛЛ е друг обект на проучване и противоречия; оптималната доза и фракциониране подлежи на консенсус. Ръководството на NCCN 2018 цитира, че 45 Gy за 3 седмици (1.5 Gy 2 пъти дневно, през 6 часа) води до по-високи резултати.¹⁶ При една фракция дневно се прилагат по-високи дози от 60-70 Gy.¹⁷ Проучванията CALGB 30610/RTOG 0538 сравнява стандартно рамо от 45 Gy (2 пъти дневно за 3 седмици) с

70 Gy за 7 седмици; включеното едновременно свърхдозирание с 19 Gy е прекратено.¹⁸ Европейско проучване CONVERT показва сходни резултати и токсичност при сравняване на 45 Gy (2 пъти дневно) с 66 Gy (с една фракция).¹⁹ Голям технически проблем е облъчване на пациенти с двустранни медиастинални метастази и двудневни фракции поради включване на бял дроб в голям обем. Трудна е и селекцията на болни за хиперфракционирание – само с добър пърформанс статус (PS) и липса на дихателни проблеми. Ръководството на NCCN препоръчва при пациенти с PS 0-1 и ограничен стадий ЛЛ да започне с първия или втория цикъл на ХТ (или два пъти дневно по 1.5 Gy до доза 45 Gy, или 2 Gy до доза 60-70 Gy).⁶ При разпространен стадий консолидиращо ЛЛ се прилага при пациенти, постигнали добър ефект от ХТ. Прилаганите дефинитивни дози се понасят добре, водят до по-ниска честота на торакални рецидиви и повишават дългосрочната преживяемост.²⁰ В рандомизирано проучване CREST се прилагат дози (30 Gy в 10 фракции) след резидуална област от ХТ; постига се повишаване на двегодишна обща преживяемост (ОП) и на преживяемост без прогресия (ПБП) до 6 месеца.²¹ Дозите и фракциониранието следва да се индивидуализират от 30 Gy в 10 фракции до 60 Gy в 30-дневни фракции или еквиваленти режими.²¹ Дозови ограничения на рисковите органи се прилагат според стандартите на NCCN за ЛЛ на бял дроб; когато се прилагат ускорени схеми на облъчване, следва да се използват по консервативни режими.⁶ Протоколът на CALGB 30610/RTOG 0538 ограничава дозите в гръбначен мозък ≤ 41 Gy при ускорена схема и ≤ 50 Gy – при конвенционално фракционирание.¹⁸

Профилактично целомозъчно облъчване (ПЦО). При пациенти с ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином, постигнал частична или пълна ремисия, се препоръчва профилактично краниално лъчелечение поради положително влияние върху честотата на метастазирание и ОП.²² При пациенти с разпространена болест ПЦО

намалява честотата на мозъчни метастази. Американско проучване показва и влияние върху ОП²³; японско проучване обаче установява, че при пациенти, които нямат магнитнорезонансни (МРТ) данни за метастази, не се повишава ОП и решението трябва да бъде взето индивидуално, периодично проследявайки се чрез МРТ.²⁴ Предпочитана доза е 25 Gy в 10 фракции, дневно 20 Gy в 5 фракции; прилагат се при пациенти с разпространен стадий по време на ЛЛ. В голямо рандомизирано проучване PCI 99-01 пациенти с дози 36 Gy имат по-висока смъртност и по-тежки неврокогнитивни промени от получилите 25 Gy.²⁵ По-високи дози и по-напреднала възраст са предиктивни фактори за неврокогнитивност. В проучване RTOG 0212 83% от пациентите над 60 години показват хронична неврокогнитивност 12 месеца след ПЦО срещу по-млади болни ($p = 0.009$).²⁵ Едновременна ХТ и ПЦО следва да се избягва. По правило ПЦО не се препоръчва при пациенти с лош PS или при налични неврокогнитивни промени.⁶ Препоръчва се обсъждане на перорален прием на *memantine* по време и след ЛЛ с данни за намаляване на токсичността.²⁶

При наличие на мозъчни метастази следва да се облъчва целия мозък, вместо радиохирургия (РХ), поради множествеността им.²⁷ Предпочитана доза е 30 Gy в 10 фракции дневно. При повторна поява следва да се повтори ПЦО при селектирани пациенти.³² Краниална РХ се препоръчва ако метастазата се появи дълго време след диагноза-та и/или заболяването не е контролирано.²⁷

Палиативно лъчелечение. Данните са от малки серии. Около 80% от пациентите имат ефект от ЛЛ. Индицирано е при метастатични лезии на кости, кожа, черен дроб и др.⁶ Съвременните лъчелечебни технологии изтъкват ефект на РХ за палиативно ЛЛ, вместо хирургия при олигOMETASTAZИ.²⁷

Лъчелечение при тимусни НЕТ-и. Тимусните НЕТ-и са с по-агресивно биологично поведение – установено е, че около 80% са с висок малигнен потенциал. Прогностичните фактори са радикалност на операция, размер на тумор, туморна диференциация и стадирание.²⁸ Ролята на ЛЛ (следоперативно, дефинитивно, със и без сенсibiliзираща ХТ) не може да бъде регламентирана като стандарт поради липса на достатъчно данни за сигнификантност. Някои автори подчертават полза при рецидиви³⁷, но други не установяват такава корелация³⁸. При екстракапсулна инвазия или в съседни органи, когато има R1-2 резекция, лъчелечебната доктрина принципно изисква следоперативно облъчване. Стандартизиране на това лечебно поведение не е възможно поради липса на данни от доказателствената медицина, по-високи от категория С и D. То следва да бъде индивидуализирано, оценявайки полза и риск.

В заключение, ЛЛ има потенциална роля във всички стадии на болестта след обсъждане в мултидисциплинарен екип. За максимален туморен контрол и минимална токсичност на рискови органи критични елементи в ЛЛ са: подходящо симулиране, точно дефиниране на мишените, конформално планиране и точно облъчване с верификация. Минимален стандарт е триизмерно конформално планиране и ежедневно ЛЛ. Прилагане на по-високо технологични методи се препоръчват, за да осигурят максимална доза в тумора и минимална в околните тъкани, съобразени с дозовите ограничения – 4D-СТ- и/или ПЕТ/КТ-симулация, модулирано по интензитет ЛЛ (IMRT/VMAT, IGRT) и стратегии за управление на движещи се мишени. По принцип IMRT се предпочита пред триизмерно конформално ЛЛ, тъй като намалява токсичността, особено в комбинация с едновременна ХТ. Мерките за контрол на качеството на ЛЛ са от основно значение.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ При ограничен стадий на на дребноклетъчен белодробен карцином и EGOG 0-1 се препоръчва ранно започване на лъчехимиолечение (между 1-2-ри цикъл на химиотерапия) поради увеличаване на преживяемостта при ранно в сравнение с по-късно включване. ■ При ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином с добър отговор на химиотерапия се препоръчва профилактично краниално лъчелечение поради намаляване появата на мозъчните метастази и повишаване на преживяемостта.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ При пациенти с разпространен стадий и резидуална болест се препоръчва консолидиращо лъчелечение поради повишаване на преживяемостта без прогресия. ■ При пациенти с разпространен стадий се препоръчване обсъждане на профилактично краниално лъчелечение. ■ При пациенти с мозъчни метастази се препоръчва целомозъчно облъчване пред краниална радиохирургия поради множественост на лезиите.
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При целомозъчно облъчване се препоръчва включване на <i>memantine</i> за намаляване на неврокогнитивни странични ефекти.

С

- При пациенти с повторна проява на метастази след целомозъчно облъчване се обсъжда повторно краниално лъчелечение или краниална радиохирургия.
- При невроендокринни тумори на тимус се препоръчва следоперативно лъчелечение при един от следните критерии: грейд G3, транскапсулна инфилтрация и нерадикална хирургия.



- Лъчелечението при невроендокринни тумори има потенциална роля във всички стадии на болестта след обсъждане в мултидисциплинарен екип.
- Прилагането на модулирано по интензитет лъчелечение се предпочита пред триизмерно конформално за осигуряване на лъчелечебната доктрина – максимална доза в тумора и минимална в околни тъкани, особено в комбинация с едновременна химиотерапия.
- Мерките за контрол на качеството на лъчелечението са от основно значение.

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. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al and WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-1260
3. Travis WD, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2015
4. Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing; 2016: 1-1024
5. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals for the revision the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 300-311
6. NCCN Version 2.2018, 01/17/18 National Comprehensive Cancer Network, Inc.2018//www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
7. 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
8. Wirth LJ, et al. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44: 213-220
9. Pignon JP, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624
10. 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
11. 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

12. 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
13. Videtic GMM, Belderbos JSA, Kong F-MS, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 327-334
14. Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer* 2012; 118: 278-287
15. Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer – Evidence from a phase II trial. *Lung Cancer* 2012; 76: 72-77
16. 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
17. 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
18. Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, et al. Phase II study of accelerated high-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group protocol 0239. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e531-536
19. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1116-1125
20. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102: 234-238
21. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 36-42
22. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484
23. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-672
24. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 663-671
25. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467-474
26. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 10: 1429-1437
27. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e167-172
28. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e21-27
29. Phan AT, Oberg K, Choi J et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010; 39 (6): 784-798
30. Masaoka A, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492
31. Filosso et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the In-

- ternational Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 103-109
32. 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
 33. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest*. 2003; 124: 141-146
 34. Cardillo G, Rea F, Lucchi M, Paul MA, Margaritora S, Carleo F, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: a multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 241-246
 35. Ahn S, Lee JJ, Ha SY, Sung CO, Kim J, Han J. Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors. *Kor J Pathol* 2012; 46: 221-225
 36. Marx A, Chan JK, Coindre JM, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: continuity and changes. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1383-1395
 37. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest* 2003; 124: 141-146
 38. Cardillo G, Rea F, Lucchi M, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: a multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 241-246

6.2. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

Татяна Хаджиева

Американската Task Force (АТА) разработи и публикува през 2015 г. 67 препоръки от медицината, основана на доказателства.¹ Исторически перкутаното лъчелечение (ЛЛ) за медуларен тиреоиден карцином (МТС) е изследвано в единични проучвания с ниска степен на доказателственост и препоръчителност. Анализ на SEER от 1975-2011 г. показва, че ЛЛ няма принос върху преживяемостта.² Към това се добавя и становище на хирурзи, че ЛЛ възпрепятства възможността за последваща реоперация. Въпреки това има увеличаващ се обем по-нови данни, които показват полза от следопертивно ЛЛ във високорискови групи. Два анализа на малък брой болни от 1970-2002 г. показват, че следоперативното ЛЛ в стадий IVa-IVc с дози 60 Gy постига петгодишна преживяемост без локорегионална болест в 87%.^{3,4} Данните са върху единични бройки (под 50) поради рядкостта на болестта; по принцип това са пациенти, при които радикална операция би допринесла за тежка морбидност в гълтателна и говорна функция.

Пациентите с МТС следва предварително да се консултират за нерезектабилност или неоперабилност по общи медицински показания.^{3,4} В ерата на съвременното ЛЛ с помощта на нови образни техники (МРТ, FDG-ПЕТ/КТ, F-DOPA-ПЕТ/КТ) локализацията на остатъчен тумор или рецидив визуализира точно мишения обем и улеснява модулираното по интензитет лъчелечение (МИЛЛ).¹ Подходящи за перкутанно ЛЛ са високорискови пациенти с обширни неоперабилни лимфни метастази, екстратиреоидно разпространение към ларингеална кутия, трахея, хранопровод, дълбоки структури на шия и/или кожа. Прилаганите дози са 60-66 Gy в тиреоидното ложе и метастатичните лимфни възли, а върху голям туморен обем – до 70 Gy или повече за осъществяване на туморен контрол.¹

Радиойодтерапия. В исторически период радиойодното лечение се е прилагало при пациенти със смесен папиларен и медуларен карцином или пък се е обсъждал т.нар. ефект от страни (bystander effect). Контролирано мултицентрично проучване категорично доказва липсата на ефект върху обща преживяемост (ОП) при прилагане на лечение с ¹³¹I.⁵ Насоките на АТА препоръчват приложение на тестова висока активност само при пациенти със смесен папилаен и медуларен карцином и далечни метастази с оценка на натрупването върху посттерапевтичен SPECT/CT.¹

Метастатична болест. При метастатичен МТС се прилагат общите принципи за лечение: хирургия при необходимост от стабилизация, перкутанно ЛЛ, екстракраниална радиохирургия (РХ).¹ По правило МТС метастазира главно в бял дроб, кости, черен дроб, рядко в мозък. При някои пациенти има дълъг период на ремисия до развитие на метастази.⁸ Олигометастази се третират с радикални дози краниална и екстракраниална РХ, особено при пациенти, при които болестта се развива бавно. Международно проучване показва, че след 2005 г. 83% от лъчетерапевтите препоръчват РХ при олигометастази и повече от половината имат намерение да го практикуват в следващите три години; през 2015 г. около 99% от практикуващите възнамеряват да продължат и 66% да го разширят и върху други олигометастази.⁶ Най-често практикувана РХ е при олигозаболяване с белодробно ангажиране (90%), метастази на гръбначен стълб (70%) и абдоминални лезии (75%).⁷ При РХ може да се обсъди прилагане на една или няколко фракции⁷; показано е при олигометастатична болест, особено при бавно развитие с дълго време на удвояване на серумен калцитонин (СТ). Френско проучване прилага този показател за преценка на терапевтичното поведение: при болни с време на удвояване под 25 месеца метастазиите се развиват бързо и прогресивно; при време на удвояване над 25 месеца болестта е стабилна и може да се обсъжда РХ при олигометастази.⁸

Перкутано ЛЛ е метод на избор при симптоматични костни метастази.⁹ Прилагат се стандартните дози от 8 Gy (5 по 4 Gy и 10 по 3 Gy) според прогнозата.^{9, 10} При инфилтрация към гръбначен мозък се прилагат общите принципи за ЛЛ.¹¹ При пациенти с компресия на гръбначен мозък, които не са кандидати за хирургична декомпресия, се препоръчва перкутанно ЛЛ или екстракраниална РХ и кортикостероиди.¹

Мозъчни метастази от МТС са много редки; *Boircek et al.* откриват 10 докладвани пациенти в литературата до 2010 г.¹² Повечето са се появили до 25 години след първата диагноза. Счита се, че ниската им честота се дължи на рядко проследяване на пациенти с напреднала болест чрез магнитнорезонансна томография (МРТ) на мозък. Обикно-

вено пациентите с мозъчни лезии имат кратка преживяемост.¹² Съгласно препоръките на АТА лечението включва хирургия, перкутанно ЛЛ или краниална РХ за осигуряване на локален контрол и качество на живот.¹ Опитът с радионуклидни молекули, теоретично осигуряващи високи дози в тумора, е в период на разработване от 2007 г. Във фаза II клинично проучване върху 31 болни е изследван ефектът от системно лечение с ⁹⁰Y-DOTA-ТОС при пациенти с висок серумен СТ и визуализиране на тумора чрез ¹¹¹In octreoscan; отчетен е незначителен ефект по отношение на преживяемост и редукция на серумен СТ.¹³ Лечението с ¹³¹I MIBG също се приема за неефективно, независимо от съобщения с докладван известен ефект.¹⁴ На този етап АТА препоръчва нуклеарно лечение само в контекста на клинични проучвания.¹

C

- Препоръчва се перкутанно лъчелечение за високорискови пациенти с обширни неоперабилни лимфни метастази, екстратиреоидно разпространение към ларингеална кутия, трахея, хранопровод, дълбоки структури на шия и/или кожа.
- При пациенти с мозъчни олигометастази се препоръчва краниална радиохирургия за осигуряване на локален контрол и качество на живот.
- При пациенти с множествени мозъчни метастази се препоръчва целомозъчно облъчване.
- При пациенти с компресия на гръбначен мозък, които не са кандидати за хирургична декомпресия, се препоръчва перкутанно лъчелечение или екстракраниална радиохирургия.
- При пациенти с костни метастази и заплашваща фрактура се препоръчва циментопластика и лъчелечение.
- При множествени костни метастази се препоръчва лечение със *strontium-89* или *samarium-153*.
- Не се препоръчва радионуклидно лечение на некостни метастази, освен в клинични проучвания.

D

Лечение на метастазирал карцином с радиойод се препоръчва само при смесена хистология – медуларен и папиларен.



- **Перкутанно лъчелечение по показания се прилага с дози 60-66 Gy в тиреоидно ложе и регионални лимфни басейни, а при голям туморен обем – 70 Gy или повече за осъществяване на туморен контрол и качество на живот.**
- **Предпочита се модулирано по интензитет лъчелечение пред триизмерно конформално лъчелечение за намаляване на дозата в рисковите органи. За прецизна визуализация на мишенния обем се предлага планиране с помощта на магнитнорезонансна томография или хибридни образи (FDG-ПЕТ/КТ, F-DOPA-ПЕТ/КТ, или изследване с радиомаркирани соматостатинови аналози).**
- **Методът на краниална и екстракраниална радиохирургия се препоръчва при олигометастази у пациенти с прогресия на заболяването: удвояване на серумен калцитонин и/или размер на метастазите за период под 25 месеца.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610
2. Cancer of the Thyroid Invasive: Trends in SEER Incidence and U.S. Mortality Using the Joinpoint Regression Program, 1975–2011 (SEER) Stat version 8.1.2 Rate Session. (Access the SEER 18 database at www.seer.cancer.gov).
3. Call JA, Jonathan S. Caudill, et al. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the Mayo Clinic experience *Rare Tumors* 2013; volume 5: e37
4. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (3): 795-801
5. Meijer JA, Bakker LE, Valk GD, et al. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168 (5): 779-786
6. Lewis S, Porceddu S, Nakamura N, et al. Definitive stereotactic body radiotherapy (SBRT) for extracranial oligometastases: an international survey of >1000 radiation oncologists. *Am J Clin Oncol* 2017; 40 (4): 418-422
7. Seung S, Larson D, Galvin J. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol* 2013; 36 (3): 310-318
8. Giraudet A, Al Ghulzan, Auperin A, Schlumberger M. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 239-246
9. Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79 (4): 965-976
10. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2296-2307
11. Quan GM, Pointillart V, Palussiere J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22: 125-130
12. Boircek P, Asa SL, Gentili F, Ezzat S, Kiehl TR. Brain metastasis from medullary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep* 2010; pii: bcr 0920103301
13. Iten F, Muller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6696-6702
14. Maiza JC, Grunenwald S, Ota P, et al. Use of 131I-MIBG therapy in MIBG positive metastatic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22: 654-655

6.3. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА ПАРААНГЛИОМ НА ГЛАВА И ШИЯ

Татяна Хаджиева

Параганглиомите (ПГЛ) в областта на глава и шия произхождат от параганглиите и се развиват по хода на тяхната ембрионална миграция от черепната основа до аркус аорте.^{1,2} Те се приемат за екстраадrenalни ПГЛ. В тази категория около 70% са в зоната на глава и шия и са известни в литературата още като хемодектоми, нехроматидни тумори и гломусни тумори.^{1,2} Най-често се диагностицират в областта на гломус каротикум, последвани от югуло-тимпанална и вагална зони и още по-рядко – в ларинкс, фаринкс и цилиарно тяло на орбита. Те са бавно растящи тумори и рядко метастазират.^{1,2} Симптомите зависят от областта на локализация. За разлика от ПГЛ на надбъбречни жлези, абдомен и торакс, тези на глава и шия рядко са и вазоактивни, не излъчват катехоламини и нямат свързаната с тях симптоматика. Югуло-тимпаналналните ПГЛ причиняват шум в ушите, нарушение на слуха, вертиго, а тези на каротидното тяло – неболезнена маса на шията. Известни са две класификации – ПГЛ в областта на базата на черепа (темпорална кост) се класифицират по *Fisch*³, а каротидните ПГЛ – по *Shamblin*⁴.

Лъчелечение (ЛЛ). Възможността за ЛЛ се представя от конвенционалните фракционирани методи за перкутано облъчване (ПЛЛ) и от радиохирургията (РХ). Методът на ПЛЛ се докладва в литературата от 1970 г.¹¹, а РХ – от 2004 г.¹² Дефиницията за оздравяване след дефинитивно ЛЛ е липса на туморна прогресия с наличие на резидуална асимптоматична лезия, която намалява във времето, но никога не изчезва напълно. При липса на прогресия пациентът е излекуван ефективно. Туморният контрол се дефинира нееднозначно като липса на туморна прогресия, бавно намаляване до 88-100% при проследяване от 50 месеца до 11 години, непроменящ се туморен контрол в рам-

ките на 5-10 години, вариращ между 95-88%. Като алтернатива при възрастни пациенти с ниска очаквана преживяемост се предлага наблюдение.¹³ Лъчевите реакции са минимални (0–5.1%).¹¹ Най-сериозните опасения при млади пациенти след ЛЛ са късните лъчеви усложнения: мозъчна и костна некроза са много редки (0.8-2.6%)¹¹, има описани единични случаи на мозъчна некроза при висока доза 63-75 Gy (1.4%)¹⁴. Такива дози не се прилагат, освен при малигнитет, но не се наблюдава добър ефект. Трудно е да се оцени честотата на радиогенни тумори поради различни срокове на наблюдение в различните проучвания. Докладвани са случаи на остеосарком, фибросарком и ларингеален карцином 25 години след ЛЛ и с трудно установима корелация с облъчването.¹⁴⁻¹⁶ Най-многобройни са проучванията върху ПГЛ в областта на черепна база. За съжаление липсват рандомизирани проучвания, сравняващи оперативното лечение и ЛЛ. Исторически резултатите върху ЛЛ започват след 1970 г., като се прилагат дози до 45-50 Gy с конвенционално фракционирание от 1.8-2.0 Gy.¹¹ Резултати от РХ се публикуват от 2004 г.¹² Върху ЛЛ са направени 4 системни проучвания с метаанализи. Първият е само върху РХ на пациенти с *glomus jugulare*, лекувани с един от трите вида апаратура: гама-нож, кибер-нож и линейни ускорители; включва 19 проучвания с 335 болни; 97% получават локален туморен контрол (ЛТК) и 95% имат клиничен контрол. Изводът е, че и трите вида апаратура осигуряват ефективно лечение.¹⁷ Вторият метаанализ включва 869 пациенти с *glomus jugulare* от 109 проучвания след операция, постоперативно и самостоятелно ЛЛ, като се фокусира върху странични ефекти на лечебните методи; изводът е, че болните, провели само РХ, имат най-ниска честота на рецидиви и най-добри резултати в сравнение с останалите методи ($p < 0.01$). Те показват, че пациенти с пълна туморна резекция имат повече компликации на черепномозъчни нерви IX-XI в сравнение с РХ.¹⁸ Третият метаанализ също включва пациенти, провели операция,

конвенционално перкутанно ЛЛ и РХ; анализирани са 715 болни, от които 461 са с ЛЛ в 20 проучвания и 254 от 14 проучвания са с РХ. Резултатите не показват разлика в ЛТК между двата вида ЛЛ.¹¹ Метаанализът на *Van Hulsteijn et al.*¹⁹ е върху 15 проучвания при 283 болни и сравнява ефекта на регресия след ЛЛ и ЛТК от ПЛЛ и РХ; използвани са данни от PubMed, EMBASE, Web of Science, COCHRANE и Academic Search Premier до 2012 г. След самостоятелна, комбинирана и спасителна РХ резултатите са най-високи – респ. 21%, 33% и 52% срещу конвенционално ПЛЛ – 4%, 0% и 64%; сборният ЛТК е 79-100%. При югуло-тимпанални ПГЛ резултатите са отлични; 9 от тези проучвания са проведени в периода след 2002-2011 г. и са върху 146 болни, лекувани с РХ. Дозите при конвенционално ЛЛ са 45-50 Gy, а при РХ се прилага единична фракция с маргинална доза поне от 14 Gy за постигане на туморен контрол.¹⁸ Усложненията от ПЛЛ са единични – ксеростомия, стеноза на външен слухов проход, остеорадионекроза на темпорална кост и енцефалопатия. Риск от втори радиогенен тумор при млади пациенти е оценен на 0.3%; ранните реакции са преходни и включват гадене, вертиго, главоболие, мукозит. Изводът на метаанализа потвърждава резултати от предишни системи проучвания, че РХ е по-ефективна от ПЛЛ, особено при югуло-тимпанални ПГЛ.¹⁹ Методът на РХ е с определено предимство пред ПЛЛ: с по-ниска токсичност и с много висока анатомична прецизност при 1-5 сеанса според разположението и големината на лезия-

та. Той е реалната алтернатива на оперативното лечение. В различни серии се достига до 100% контрол на тумора с 31-50% намаляване на лезията във времето; редуциране на симптоматиката се постига в 29-70%; липсва влошаване на дефицит в черепномозъчните нерви, причинени от тумора, или се съобщава минимално влошаване до 15%. В последен обзор ЛТК е 98% с 3% общи усложнения от лечението (леко гадене, вертиго).¹⁹ Счита се, че РХ е подходящ метод дори при много големи ПГЛ.¹⁸⁻²⁰

Лечение на малигнени ПГЛ. Данните върху малигнени ПГЛ на глава и шия са оскъдни. В съвременен обзор на National Cancer Data Base (NCDB) са открити 59 случая на малигнени ПГМ. Тази данни включват 60% от малигномите в САЩ и се оценяват като популационен регистър. Резултатите от хирургия и ЛЛ са по-добри от самостоятелното ПЛЛ. Млади пациенти (под 40 години) отговарят по-добре на лечение, постигайки петгодишна ОП до 84% след операция, ЛЛ и химиотерапия.¹⁴ Прилагането на ЛЛ при локорегионална болест нараства в годините – от 27% (1985-1990) до 46% (1991-1996). Петгодишната ОП е 59.5% (76.8% при локорегионална и 11.8% при метастазирала болест). Средната преживяемост е по-висока при пациенти с ЛЛ – 45 месеца срещу 12 месеца при оперирани. Не са регистрирани хипертонични кризи по време на ЛЛ, доклавдани при операция и други локални терапии.

В

- Перкутанно лъчелечение с нормофракционирание (1.8-2.0 Gy до доза 45-50 Gy) се препоръчва като алтернатива на хирургия в трудни анатомични области, водещи към висока постхирургична морбидност.
- Радиохирургични методи се препоръчват като съвременната алтернатива на хирургия поради по-висока анатомична прецизност, кратки схеми на лечение, 1- 5 сеанса и значително по-ниска токсичност.

С

- При възрастни безсимптомни пациенти може да се обсъжда наблюдение.
- При пациенти с малигнени параганглиоми се препоръчва обсъждане на лечение със соматостатинови аналози (при рецептор-позитивни болни) или антиангиогенна терапия след максимално възможна хирургия и следоперативно лъчелечение/радиохирургия.



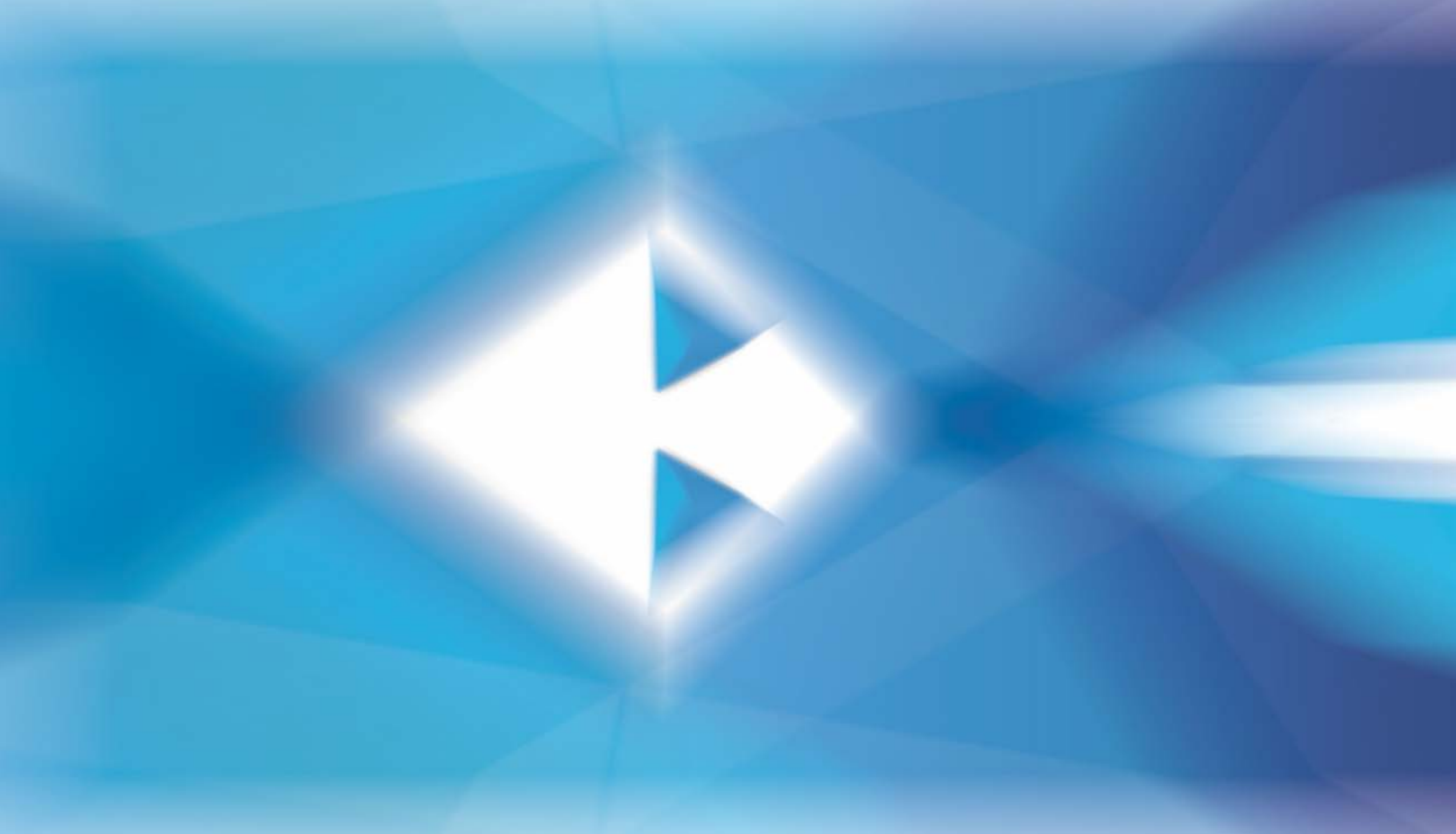
- Перкутанно лъчелечение се прилага с дози 45-50 Gy при немалигнени параганглиоми. При малигнени параганглиоми се препоръчва максимално възможно премахване на тумора и следоперативно лъчелечение с дози 60 Gy или радиохирургия с биологично дози, еквивалентни на 60 Gy.
- За намаляване на дозата в рисковите органи се предпочита модулирано по интензитет лъчелечение пред триизмерно конформално лъчелечение. За прецизна визуализация на мишенния обем се предлага планиране с помощта на хибридни образи магнитнорезонансна томография.
- При малигнени параганглиоми методът краниална радиохирургия се предпочита при всички тумори под 3 cm или при остатък до 3 cm след оперативно нерадикално отстраняване.
- Хирургична интервенция при тумори на гломус каротикум в стадий I и II се прилагат в профилиран център с възможности за съдова реконструкция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al. Pathological Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010
2. Sanna M, Piazza P, Shin S, et al. Microsurgery of Skull Base Paragangliomas. 1st ed. New York, NY: Thieme; 2013
3. Fisch U & Mattox DE Infratemporal fossa approach type A. Classification of glomus temporale tumours. In *Microsurgery of the skull base*, 1988 pp136-152. Stuttgart, Germany: Thieme
4. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG & Harrison EG Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *American Journal of Surgery* 1971; 122: 732-739
5. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL & Robledo M, et al An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44: 328-333
6. Christie A, Teasdale E. A comparative review of multidetector CT angiography and MRI in the diagnosis of jugular foramen lesions. *Clin Radiol* 2010; 65 (3): 213-217
7. Havekes B, King K, Lai E, et al. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (2): 137-145
8. Ngwenya LB, Chioocca EA. Treatment for paragangliomas: passing the test of time. *World Neurosurg* 2012; 77: 639-641
9. Zeitler DM, Glick J & Har-El G, et al Preoperative embolization in carotid body tumor surgery: is it required? *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2010; 119: 279-283

10. De Toma G, Nicolanti V, Plocco M, et al. Baroreflex failure syndrome after bilateral excision of carotid body tumors: an underestimated problem. *Journal of Vascular Surgery* 2000; 31: 806-810
11. Suarez C, Rodrigo JP, Bodeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head & Neck* 2013; 35: 1195-1204
12. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery in patients with glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E10
13. de Flines J, Jansen J, Elders R, et al. Normal life expectancy for paraganglioma patients: a 50-year-old cohort revisited. *Skull Base* 2011; 21: 385-388
14. Moskovic D, Smolarz J, Stanley D. Malignant head and neck paragangliomas: Is there an optimal treatment strategy. *Head & Neck Oncology* 2010; 2: 23
15. Mumber MP & Greven KM. Control of advanced chemodectomas of the head and neck with irradiation. *American Journal of Clinical Oncology* 1995; 18: 389-391
16. Lalwani AK, Jackler RK & Gutin PH, et al. Lethal fibrosarcoma complicating radiation therapy for benign glomus jugulare tumor. *Am J Otol* 1993; 14: 398-402
17. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery in patients with glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E10
18. Ivan ME, Sughrue ME, Clark AT, et al. A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *Journal of Neurosurgery* 2011; 114: 1299-1305
19. Van Hulsteijn LT, Corssmit EP, Coremans IE, et al. Regression and local control rates after radiotherapy for jugulotympanic paragangliomas: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2013; 106: 161-168
20. JR, Soltys SG, Choi C, Gibbs IC. Stereotactic radiosurgery as the primary treatment for new and recurrent paragangliomas: is open surgical resection still the treatment of choice? *World Neurosurgery* 2012; 77: 745-761
21. Duet M, Guichard JP, Rizzo N, et al. Are somatostatin analogs therapeutic alternatives in the management of head and neck paragangliomas? *Laryngoscope* 2005; 115: 1381-1384
22. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 5-9

7 Пептид-рецепторна радионуклидна терапия



7.1. ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ

София Сергиева, Павел Бочев, Ирена Костадинова

Пептид-рецепторната радионуклидна терапия (ПРТ) е системно цитотоксично лечение със соматостатинови аналози, маркирани с терапевтични радионуклиди, приложимо при неоперабилни, локално авансирани или метастатични невроендокринни тумори (НЕТ-и), експресиращи соматостатинови рецептори.¹ През 2018 г. Американската агенцията за храни и лекарства (FDA) публикува официално разрешение за приложените на радиофармацевтика *Lutetium [¹⁷⁷Lu] oxodotreotide*, показан за лечение на високодиференцирани G1 и умерено диференцирани G2 НЕТ-и, показващи експресия на SSTR с гастроентеропанкреатичен произход (ГЕП НЕТ-и), въз основа на резултати от фаза III многоцентрово рандомизирано клинично изпитване NETTER-1.^{2, 3} Радиоактивните аналози на соматостатина представляват прототип и най-успешната парадигма на съвременната концепция за персонализираното лечение тераностика (диагностика и терапия) – реализира се специфична диагностика и прицелно ефективно лечение след прилагане на една таргетна молекула, свързана с различни радионуклиди при прогресиращи авансирани НЕТ-и.⁴⁻⁶ Соматостатинови аналози, маркирани с ^{99m}Tc/⁶⁸Ga за провеждане на диагностични SPECT/CT- или PET/КТ-изследвания, се препоръчват за определяне на биологична характеристика на НЕТ-и (наличие и степен на свръхекспресия на соматостатинови рецептори) като предиктивен маркер за

терапевтичен ефект от метаболитна брахитерапия с ¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y-радиофармацевтици.⁴⁻⁶ Това обуславя развитието на синтетични соматостатинови аналози, напр. *octreotide*, и разнообразие от радиоактивно белязани варианти. Терапевтичната им ефикасност е свързана с висок афинитет към подтип 2 на соматостатинови рецептори (SSTR2) и умерен афинитет към подтип 3 (SSTR3) и подтип 5 (SSTR5), експресирани от G1 и G2 диференцирани НЕТ-и.⁶ Механизмът на терапевтичния ефект при ПРТ е следният: след взаимодействието с повърхностноклетъчни SSTR-рецептори на НЕТ-и радиоактивните аналози на соматостатина се концентрират в ендозоми на цитозола, където радиофармацевтичният препарат се метаболизира; радионуклидните молекули се отделят от соматостатиновия аналог и се съхраняват в лизозомите; това позволява дълго облъчване на туморни клетки с разрушителен ефект върху ДНК-молекулите и други вътреклетъчни структури, вкл. митохондрии, чрез бета-емисия, излъчвана от радионуклида, и последваща апоптоза.⁷

Методът на ПРТ е въведен в клиничната практика през 1994 г. с използване на високи дози ¹¹¹In-DTPA0-D-Phe1 или ¹¹¹In-pentetreotide.⁸ Основание за приложението му е наличие на малка фракция Auger-електрони в неговия енергиен спектър, който оказва мощен деструктивен ефект върху ядрото и ДНК-молекулите. Това лечение води до облекчаване на клиничната симптоматика и повишаване на качеството на живот на пациентите с метастазирани ГЕП НЕТ-и, но постигането на ремисия и обективен туморен отговор са само при отделни болни.^{8, 9} Следващото поколение аналози се състоят от модифициран соматостатинов аналог [¹²⁵I] октреотид и различен хелатор, DOTA вместо DTPA, което позволява стабилно свързване на пептидната верига с бета-излъчващия радионуклид ⁹⁰Y.⁸; този радионуклид е с по-висока енергия и по-дълъг обхват на лъчение, а емитираните частици са с максимална енергия от 2.27 MeV, диапазон на проникване в

тъканите $R_{\beta\max}$ – 11 mm и полуживот $T_{1/2}$ – 64 часа.⁸ Обективна реакция след няколко цикъла с ^{90}Y -octreotide стимулира допълнително няколко фаза I-II изпитвания.¹⁰⁻¹³

Клиничен протокол. Индивидуалната доза радиоактивност за ПРРТ, възприета в повечето европейски центрове, е 3.7 GBq/m² за единична апликация; провеждат се от 4 до 6 курса на лечение през средно двумесечни интервали. Радиопептидът се прилага бавно интравенозно в продължение на 20-30 минути в 100 ml физиологичен разтвор. Кумулативната активност, фракционирана в множество цикли, се изчислява въз основа на резултати от образните методи за степен на терапевтичен отговор. Времето на фракциониране на всеки 6 до 9 седмици се основава на изчисления за времето на възстановяване от възможна остра хематологична токсичност.^{8,10-13} За да се намали бъбречната доза на облъчване и предотвратяване на нефротоксични реакции, пациентите се премедикарат с интравенозна инфузия на положително заредени аминокиселини (лизин 2.5% и аргинин 2.5%). Поддържа се скорост на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1.73 m².^{8,10-13} Наблюдавани нежелани реакции са стомашночревни симптоми, като леко гадене, понякога и повръщане, лесно контролирани с подходящо лечение. Отчетените обективни терапевтични отговори варират от 4% до 33%. Разликите в дозите на цикъла и приложената кумулативна доза, както и разликите в характеристиките на пациента (типове тумори, индивидуален статус) правят практически невъзможно сравнението на тези проучвания. Различни изпитвания отчитат медианна преживяемост без прогресия (ПБП), варираща от 17 до 29 месеца, и средната обща преживяемост (ОП) от 22 до 37 месеца.¹⁰⁻¹³

От 2000 г. е разработен и клинично приложен по-ефективен аналог, с 6- до 9-кратно по-висок афинитет към SSTR2 – ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr-3, Thr-8]-octreotate. ^{177}Lu е с по-ме-

ка енергия и по-кратък обхват на лъчение в сравнение с ^{90}Y .^{7,8} Това е идеалният случай, в който планирането на ПРРТ се извършва със същия комплекс хелатор/пептид, както и предиктивното диагностично изследване.^{7,14} Терапевтичният ефект на ^{177}Lu -DOTATATE се проследява във фаза III проучване NETTER-1³ върху 229 болни с добре диференцирани (G1 и G2) метастатични интестинални НЕТ-и, които имат позитивен нукларномедицински образ за свръхекспресия на соматостатинови рецептори. Аплицирана е фиксирана доза от 7.4 GBq на всеки 8 седмици, като един терапевтичен курс се състои от четири интравенозни инфузии плюс поддържаща терапия с octreotide LAR. Резултатите са сравнени с контролна група, при които е прилаган само високодозов (60 mg) octreotide LAR. Основна цел е ПБП, степен на обективен отговор, ОП и профил на безопасност. Резултатите показват, че честотата на ПБП на 20-и месец е 65.2% (95% CI 50.0-76.8) в групата с ^{177}Lu -Dotatate и 10.8% (95% CI 3.5-23.0) в контролната група. Процентът на терапевтичен отговор е 18% срещу 3% ($p < 0.001$). В планирания междинен анализ на ОП са настъпили 14 смъртни случая срещу 26 ($p = 0.004$). Неутропения, тромбоцитопения и лимфопения от *cmenen* 3 или 4 са наблюдавани съотв. при 1%, 2% и 9% от пациентите на ^{177}Lu -Dotatate. В заключение, лечението с ^{177}Lu -Dotatate води до значимо по-продължителна ПБП и значително по-висока честота на отговор, отколкото висока доза octreotide LAR.

Резултатите от приложението на клинични протоколи с комбинирани $^{177}\text{Lu}^{+90}\text{Y}$ -маркирани пептиди са публикувани с оглед оптимално използване на различните физични свойства на двата радионуклида. Теоретично комбинацията трябва да позволи едновременно лечение на големи лезии (въз основа на по-висок енергиен диапазон и съответна степен на проникване на частиците, излъчвани от ^{90}Y), както и на малики лезии (въз основа на по-ниска енергийна стойност и пробег на частиците, емитира-

ни от ^{177}Lu). Резултатите от ПРРТ, извършени в кохорта от 69 пациенти, лекувани с различни комбинации от $^{177}\text{Lu}+^{90}\text{Y}$ -радиопептиди, показва частична ремисия при 28% и стабилизация – при 34% от болните.¹⁸ Като цяло ПРРТ е с добра поносимост; в повечето случаи се наблюдава умерена токсичност, ако се предприеме необходимата нефропротективна премедикация и фракционирана кумулативна радиоактивност с хематопротективна стойност. Провеждането на диагностични изследвания с $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$ -маркирани соматостатинови аналози на принципа на тераностиката предопределя в значителна степен ефективността от ПРРТ при НЕТ-и.

ПРРТ при катехоламин-продуциращи тумори. Най-често са локализиращи в надбъбречна медула. Прилага се ^{131}I *Imetiodobenzylguanidine* (MIBG). Същият радиофармацевтик или белазан с ^{123}I е разработен за визуализация на тумори на надбъбречна медула. Радиофармацевтикът попада в клетките чрез активен транспорт на епинефрин и се съхранява интрацелуларно в невросекреторни гранули. Предвид висока специфичност и отношение тумор/фон маркираният с терапевтични дози ^{131}I -MIBG е основен терапевтичен агент при пациенти с малигнен феохромоцитом/параганглиом,

специално при локално авансирани нерезектабилни тумори и метастатична болест.¹⁹ Лечението с ^{131}I -MIBG води до 25-55% туморен отговор²¹⁻²³, като се постига промяна в биохимичните показатели и симптомите, съотв. при 67% и 89%. На този етап липсва дефинитивно утвърден протокол за провеждане на лечението; някои данни сочат, че по-кратки режими с интермедиерна активност са поне толкова ефективни, както и пролонгирани нискодозови режими (с по-ниска токсичност и по-кратък цикъл на лечение).²³ Задължително условие за провеждане на MIBG-терапия е наличие на позитивен $^{123/131}\text{I}$ -MIBG-скан, като при бързорастящи тумори и тумори с ниска фиксация на MIBG се предпочита химиотерапия.²³ Методът на ^{131}I -MIBG е потенциално приложим при всички НЕТ-и, които показват достатъчна фиксация на MIBG при сцинтиграфско изследване. Във фаза II еднорамово проучване IB12B (NCT00874614) радиофармацевтикът *Iobenguane* ^{131}I (*Azedra*) е приложен при пациенти с нерезектабилен, локално авансирал или метастатичен феохромоцитом/параганглиом, позитивен на *Iobenguane*-скан. С доза от 18 500 MBq (500 mCi) I.V. при пациенти над 62.5 kg и 296 MBq/kg (8 mCi/kg) I.V. при пациенти от 62.5 kg или по-малко се постига 6-месечна продължителност на отговор (DRR) в 53%.²⁵

В

- Пептид-рецепторна радионуклидна терапия (с ^{177}Lu -*dotatate* или ^{90}Y -*octreotide*) се препоръчва при неоперабилни, локално авансирани или метастатични гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, експресиращи соматостатинови рецептори.
- Препоръчва се провеждане на нефро- и хематопротективна премедикация.
- При нерезектабилен, локално авансирал или метастатичен феохромоцитом/параганглиом, позитивен за ^{131}I -MIBG (*Iobenguane*-скан), се препоръчва обсъждане за радионуклидна терапия с *Iobenguane* ^{131}I .



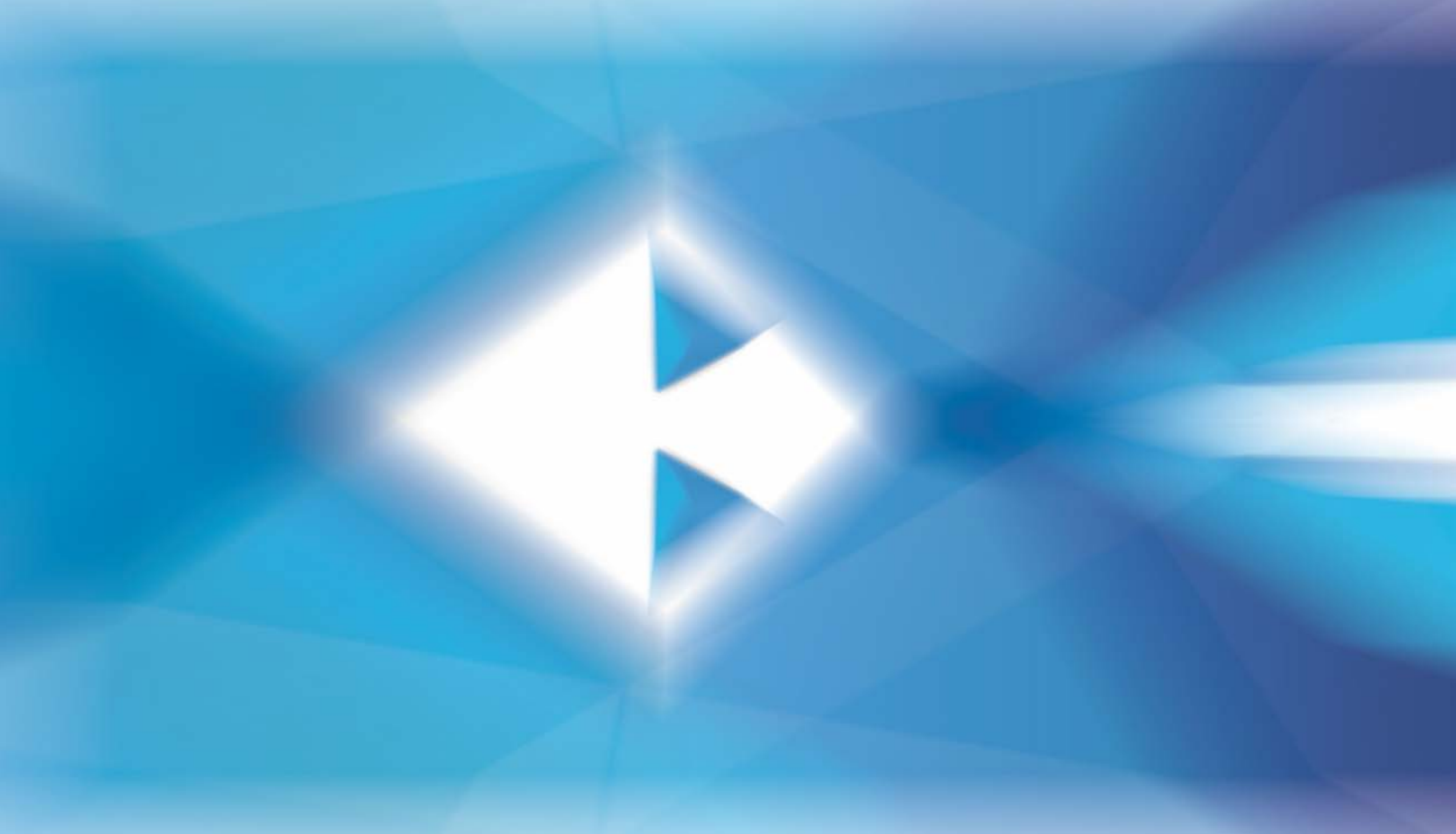
- Пептид-рецепторна радионуклидна терапия се обсъжда само при тумори, при които сцинтиграфски е доказана адекватна каптация на съответен радиофармацевтик.
- Пептид-рецепторна радионуклидна терапия с ^{131}I -MIBG е алтернатива при други метастатични невроендокринни тумори, освен малигнен феохромоцитом/параганглиом, само ако е налице достатъчна каптация при дозиметрично планиране/сцинтиграфско изследване с $^{123/131}\text{I}$ -MIBG.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rodney J. Hicks, Dik J. Kwekkeboom, Eric Krenning, Lisa Bodei, Simona Grozinsky-Glasberg, Rudolf Arnold et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Journal of Neuroendocrinology* 2017; 105: 295-309
2. Jason M. Broderick. Lutathera Receives FDA Approval for Treatment of GEP-NETs. *Target Oncology*, January 2018
3. J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-135
4. Bural G, Muthukrishnan A, Oborski M, Mountz J. Improved benefit of SPECT/CT compared to SPECT alone for the accurate localization of endocrine and neuroendocrine tumors. *J Mol Imaging Radionucl Ther* 2012; 21 (3): 91-96
5. Bodei L, Mueller-Brand J, Zaknun J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40 (5): 800-816
6. Richard PB, Harshad RK. THERANOSTICS: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy. *Theranostics* 2012; 2 (5): 437-447
7. Bodei L, Jarosław B. Ćwikła, Mark Kidd, Irvin M. Modlin. The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors. *Thorac Dis* 2017; 9 (Suppl 15): S1511-S1523
8. Levine R, Eric P. Krenning. Clinical history of the theranostic radionuclide approach to neuroendocrine tumors and other types of cancer: Historical review based on an interview of Eric P. Krenning. *J Nucl Med* 2017; 58 (Supplement 2): 3S-9S
9. Бочев П, Костадинова И. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Клинично ръководство, основано на доказателства – I версия, 2012. Редактор Д. Калев, Варна, 2012; стр. 65-66
10. Bushnell DL, Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. ^{90}Y -edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652-1659
11. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [^{90}Y -DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416-2423
12. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (^{90}Y -DOTATOC). *J Nucl Med* 2002; 43: 610-616
13. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [^{90}Y -DOTA $_0$ Tyr $_3$]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 147-156
14. Сергиева С, Бочев П, Костадинова И. Предикивна стойност на нуклеарномедицинските методи при невроендокринни тумори. В учебна книга „Предикивни биомаркери в онкологията – методи за изследване и клинично приложение“, ред. Д. Калев, А. Консулова. Варна 2017; стр. 193-208

15. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 383-390
16. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 179-191
17. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 5-19
18. Pfeifer AK, Gregersen T, Grønbaek H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: Results from a danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 189-196
19. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mollmaging* 2008; 35: 1039-1047
20. ChenH, 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
21. 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
22. Scholz K, et al. Current treatment of malignant pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92 (4): 1217-1225
23. 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
24. Gedik GK, et al. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (4): 725-733
25. Available at: <https://adisinsight.springer.com/trials/700043572>

8 Последващо наблюдение



8.1. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ТОРАКАЛНИ, ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ, ТИРЕОИДНИ И ДРУГИ (ФЕОХРОМОЦИТОМ/ПАРААНГЛИОМ) НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Димитър Калев, Асен Дудов

Последващо наблюдение при чернодробни и други далечени метастази от невроендокринни тумори (НЕТ-и). 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 резектирани НЕТ-и 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 НЕТ-и G1. Изследване чрез соматостатин-рецепторно изобразяване (СРИ) с OcreoScan или позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) с ⁶⁸Ga-соматостатинов аналог трябва да бъде включено в проследяванията 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 (Cg

A) или на други маркери се повишават, 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 НЕТ-и. Стомашните НЕТ-и 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 резектират 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 НЕТ-и тип II ендоскопията трябва да се провежда всяка година. При пациенти с НЕТ-и 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 Сg А.

Последващо наблюдение при дуоденални НЕТ-и. При пациенти с нефункционални дуоденални НЕТ-и, напълно премахнати при ендоскопия, контролните ендоскопски прегледи, абдоминалният ултразвук или многосрезовата КТ и нивата на плазмен Сg А се препоръчват 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 – вед-

нъж 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 функционални панкреасни НЕТ-и. 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 (MEN1) 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 нива 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 MEN1 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 MEN1 трябва да се преглеждат всяка година и да се преценяват отново, щом симптомите рецидивират.

Последващо наблюдение при бронхопулмонални и тимусни НЕТ-и. След хирургична резекция на тумор проследяващите действия се провеждат по начин, подобно

на тези при белодробен карцином. През първата година след операцията клиничният преглед и рентгенографското изследване на гръден кош трябва да се извършва на всеки 2-3 месеца. Ако няма доказателства за рецидив, открити в рамките на една година, последващите интервали на проследяване са на 6 месеца.

Последващо наблюдение при феохромоцитом (ФХЦ)/параганглиом (ПГА). Изисква се дългосрочно (≥ 10 години) проследяване на пациенти след успешно резециране на ФХЦ или ПГА. Проследяването включва: (1) клинично проследяване за катехоламинава/адренергична симптоматика; (2) биохимично проследяване на нивата на метанефрин, норметанефрин и метокситирамин в плазма и 24-часова урина, както и плазмени нива на Cg A (извършва се 2 до 3 седмици следоперативно като изследване за възможна резидуална болест и се повтарят през 3 до 4 месеца в първите 3 години и на всеки 6 месеца след това); (3) КТ на гръден кош, корем и малък таз или FDG-ПЕТ/КТ при новопоявили се клинични данни за адренергична симптоматика, абнормни биохимични резултати или покачващи се нива на Cg A; (4) при пациенти с доказан малигнен ФХЦ, ПГА и/или доказана SDHB-мутация се препоръчва КТ на всеки 6 месеца през първата година и след това – веднъж годишно.¹⁸

Проследяване при тиреоиден медуларен карцином (ТМС). Около 2-3 месеца след тиреоидектомия е уместно изследване на базален серумен калцитонин (bCT) и карциноембрионален антиген (CEA).¹⁹ При детекция на bCT или елевация на серумен CEA се прилага ехографско изследване. Ако стойностите на CT са ≥ 150 pg/mL, образното изследване трябва да включва КТ (ПЕТ/КТ) или МРТ на шия, гръден кош, горен абдомен плюс костна сцинтиграфия при избрани пациенти. Случаи с негативни образни изследвания при безсимптомни пациенти се проследяват през 6-12 месеца. При пациенти с MEN 2В- или 2А-синдром се провежда ежегоден биохимичен скрининг за феохромоцитом и хиперпаратиреоидизъм.

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 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 6-и, 24-ти и 36-и месец. След хирургична резекция се препоръчва компютър-томография, соматостатин-рецепторно изобразяване и плазмен хромогранин А на 6-и и 12-и 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 6-12 месеца.
- След успешно резециран феохромоцитом/параганглиом се препоръчва дългосрочно (≥ 10 години) клинично проследяване за катехоламинова/адренергична симптоматика, нива на метанефрин, норметанефрин и метокситирамин в плазма и 24-часова урина и плазмени нива на хромогранин А (2 до 3 седмици следоперативно и повторение през 3 до 4 месеца в първите три години и на всеки 6 месеца след това).
- Два-три месеца след оперативно лечение на тиреоиден медуларен карцином се препоръчва изследване на базален серумен калцитонин (bCT) и карциноембрионален антиген (CEA). При стойности на bCT ≥ 150 pg/mL се препоръчва изследване с компютър-томография или магнитнорезонансна томография на шия, гръден кош и корем. При случаи с негативни образни изследвания и безсимптомни пациенти се препоръчва проследяват през 6-12 месеца.



Последващото наблюдение при невроендокринни тумори (периодичност, видове изследвания) трябва да се провежда индивидуално според локализацията, хормоналната активност и наличие 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 enterochromaffinlike 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
18. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(5):G1-G10
19. NCCN Guideline, v.1.2018. Thyroid carcinoma – medullary carcinoma. Available at: www.nccn.com

**8.2. КАЧЕСТВЕНИ КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА
ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ**

Надя Димитрова

Насочването на пациенти с гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (НЕТ-и) за диагностика, лечение и проследяване в експертен център се счита като най-оптимална стратегия за ефективен подход при тях.^{1,2} Качествените критерии за експертен център за гастроентеропанкреасни НЕТ-и са разработени през 2014 г. от Европейския проект RARECARENet^{3,4}, една от целите на който е да предостави цялостна информа-

ция за редки злокачествени болести в Европа, включително за мрежите от референтни центрове за диагностиката и лечението им. Качествените критерии са подбрани от наличната литература и по този начин до голяма степен са основани на доказателства. Освен това, те са съобразени с опита както на европейско ниво, така и на ниво отделни държави; валидирани са в проучване с висока резолюция (high resolution study) сред популационни ракови регистри и са приети с консенсус от европейски експерти.^{4,11} Критериите за експертен център за гастроентеропанкреасни НЕТ-и са 9; от тях 7 са специфични и 2 са общи за всички редки злокачествени болести (*Табл. 1*).⁴

Таблица 1. Специфични и общи критерии за експертен център за гастроентеропанкреасни НЕТ-и.

Специфични критерии		
	Критерий	Пояснение
1.	Брой пациенти, лекувани в центъра	Концентрацията на пациентите в експертен център се счита като благоприятен фактор за тях ¹²
2.	Относителен дял на новодиагностицирани пациенти с ниско диференцирани гастроентеропанкреасни НЕТ-и (НЕК), лекувани с химиотерапия	Провеждането на лечение в експертен център се счита, че предоставя възможност за по-прецизен подбор на медикаменти ¹³
3.	Относителен дял на пациенти с добре диференцирани гастроентеропанкреасни НЕТ-и, с проведена хирургична резекция и чисти резекционни ръбове	Провеждането на хирургично лечение в експертен център се счита, че намалява риска от рецидиви чрез осигуряване на чисти резекционни ръбове ¹¹
4.	Брой пациенти, диагностицирани с НЕК с неуточнен грейд	Патоанатомичният доклад трябва да съдържа определен минимум от описани характеристики на тумора – пролиферация/митотичен индекс, Ki-67-индекс и локално разпространение ¹⁴
5.	Вид специалисти, участващи в специализирани мултидисциплинарни екипи	Специализираните мултидисциплинарни екипи трябва да включват гастроентеролог, онколог, ендокринолог, хирург (с опит в областта на гастроентеропанкреасни НЕТ-и), лъчетерапевт, специалист по нуклеарна медицина, патоанатом, медицинска сестра, генетик ¹⁰

6.	Относителен дял на новодиагностицирани пациенти с добре диференцирани гастроентеропанкреасни НЕТ-и, лекувани със системна и таргетна терапия	Експертният център трябва да осигури съвременно лечение на пациентите според международните ръководства ¹⁰
7.	Относителен дял на пациентите с гастроентеропанкреасни НЕТ-и със или без наличие на хормонални симптоми	Туморите без хормонални симптоми се считат за по-агресивни и подходът при тях е различен от този при тумори с хормонални симптоми ⁹
Общи критерии за експертен център за редки злокачествени болести, вкл. на гастроентеропанкреасни НЕТ-и		
8.	Експертният център трябва да разполага с официално определен мултидисциплинарен екип от специалисти по тумори на глава и шия, който да обсъжда всеки пациент	
9.	Експертният център трябва да участва със свои пациенти в клинични проучвания и да промотира провеждане на различни видове изследвания с цел изучаване на специфични проблеми	

C

Насочването на пациенти с гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори за диагностика, лечение и проследяване в експертен център се препоръчва като най-оптимална стратегия за ефективен подход.



- *Експертният център трябва да отговаря на определени качествени критерии, приети с консенсус от европейските експерти по гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.*
- *Определянето на център като експертен може да стане чрез употреба на деветте критерии на RARECARENet.*

ЛИТЕРАТУРА

1. EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. 2011; Available at: www.EUCERD.eu/upload/file/EUCERDRecommendationCE.pdf
2. European networks of reference for rare diseases. Available at: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf/index_en.htm
3. RARECARENet (Information Network on Rare Cancers). Available at: www.rarecarenet.eu
4. van der Zwan JM et al. Identifying criteria indicating the level/quality of expertise for rare cancers management. Deliverable 07/Work Package 05, Information Network on Rare Cancers – RARE-CARENet, www.rarecarenet.eu
5. Toth-Fejel S PR. Relationship among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *American Journal of Surgery* 2004; 187: 575-579
6. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103 (2): 186-194

7. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *European Journal of Cancer* 2013; 49 (11): 2565-2578
8. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009; 90 (2): 227-233
9. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80 (6): 394-424
10. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61 (1): 6-32
11. Janson ET, Sorbye H, Welin S, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica* 2014; 53 (10): 1284-1297
12. Bajetta E, Catena L, Ducceschi M, et al. Pitfalls in the diagnosis of neuroendocrine tumors: atypical clinical and radiological findings as cause of medical mistakes. *Tumori* 2009; 95 (4): 501-507
13. Fazio N, Spada F, Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39 (3): 270-274
14. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39 (6): 707-712

© Анелия Класарова, Аркади Иванов, Асен Дудов, Борислав Владимиров, Весела Иванова, Весела Стойнова, Владимир Нейчев, Галина Куртева, Данаил, Петров, Димитър Калев, Драга Тончева, Иван Иванов, Ирена Костадинова, Мария Цанева, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Павел Бочев, Панайот Куртев, Румен Пандев, Савелина Поповска, Светлана Христова, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Яна Бочева – автори, 2018

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2018

© Арт Трейсър ООД – издател, 2018

© www.more-conference.com – официален сайт, МОРЕ 2018

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ версия 2.2018

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

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

Варна, 2018

ISBN 978-619-7094-41-1



9 786197 094411



Lilly

 **NOVARTIS**
caring and curing

**Roche**

Сканирай, за да прочетеш
на мобилното си устройство

