

СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ В ЕНДОСКОПСКОТО ЛЕЧЕНИЕ НА КОЛОРЕКТАЛНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Е. Тошева, А. Йонков, Д. Буланов, С. Бонев, В. Стоянов, Н. Кандиларов, П. Токов и В. Димитрова

*Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия,
УМБАЛ „Александровска”, Медицински университет – София*

CURRENT TRENDS IN ENDOSCOPIC TREATMENT OF COLORECTAL AND NEUROENDOCRINE TUMOURS

E. Tosheva, A. Yonkov, D. Bulanov, S. Bonev, V. Stoyanov, N. Kandilarov, P. Tokov and V. Dimitrova

*Clinic of General and Hepatic-Pancreatic Surgery,
University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Alexandrovskia", Medical University – Sofia*

Резюме: Невроендокринните тумори (НЕТ) са хетерогенна група тумори, които се развиват в различни локализации и имат общата способност да продуцират вазоактивни пептиди и хормони. Те произхождат от клетките на дифузната невро-ендокринна система (ДНЕС) и могат да бъдат разположени навсякъде в тялото, но са основно съсредоточени в гастроинтестиналната и дихателната система. В предходните години препоръките на *European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)* бяха, че всички НЕТ на колона следва да бъдат лекувани чрез сегментна колектомия и регионална лимфаденектомия, по подобие на аденокарциномите. Препоръките на *ENETS* от 2012 г. предлагат като вариант за лезии под 2 cm тяхното ендоскопско ексцизиране чрез полипектомия или ендоскопска мукозна резекция. През последните години, с навлизането в практиката на усъвършенствани ендоскопски методи като ЕСД и ТЕМС, все повече се налага мнението, че ендоскопска резекция следва да бъде прилагана при всички полипи с размери < 1 cm, както и при такива с размери между 1 и 2 cm, когато не съществуват неблагоприятни прогностични признаци за метастазиране.

Ключови думи: невроендокринни тумори, ендоскопска мукозна резекция, ендоскопска субмукозна дисекция

Адрес за кореспонденция: Е. Тошева, Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ "Александровска", ул. "Пенчо Славейков" № 52, 1431 София

Summary: Neuroendocrine tumours (NET) are heterogeneous groups of tumours, which are found in different localizations and have the common ability to produce vasoactive peptides and hormones. They develop from the cells of the diffuse neuroendocrine system (DNES) and can be localized anywhere in the body, but are mainly focused in the respiratory and the gastrointestinal systems. Previously the guidelines of the *European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)* were that all NETs should be treated by segmental colectomy and regional lymphadenectomy, similarly to the colorectal adenocarcinomas. The 2012 *ENETS* guidelines suggest endoscopic treatment in the form of polypectomy or endoscopic mucosal resection as a therapeutic option for lesions < 2 cm. In the recent years with the introduction in everyday clinical practice of more sophisticated endoscopic methods as endoscopic submucosal dissection (ESD) and transanal endoscopic micro-surgery, more and more authors share the opinion that endoscopic treatment should be contemplated in all lesions < 1 cm, as well as lesions between one and 2 cm, when no adverse prognostic factors for metastasis are present.

Key words: neuroendocrine tumours, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection

Address for correspondence: E. Tosheva, Clinic of General and Hepatic-Pancreatic Surgery, UMHAT Alexandrovskia, 52 "Pencho Slaveykov" St., 1431 Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

Невроендокринните тумори (НЕТ) са хетерогенна група тумори, които се развиват в различни локализации и имат общата способност да продуцират вазоактивни пептиди и хормони. Те се развиват от клетките на дифузната невро-ендокринна система (ДНЕС) и могат да бъдат разположени навсякъде в тялото, но са основно съсредоточени в гастроинтестиналната и дихателната система. В гастроинтестиналната система туморите произхождат от ентохромафинните клетки или клетките на Kulchitsky, докато тези в дисталния колон и ректума произхождат от L-клетките [1].

НЕТ на колона. Общият анализ на базата данни SEER между 1973-2007 г. показва, че НЕТ на колона представляват 7.21% от всички НЕТ. Като се изключат апендикулярните, цекумът е най-честата локализация на НЕТ в колона (29.8%). Неоплазмите в десния колон са значително по-чести от тези в левия [5]. Повечето европейски проучвания съобщават данни между 4 и 7% [2]. В допълнителен анализ на SEER, включващ първични НЕТ, диагностицирани между 1973 г. и 2008 г., са открити 19 699 ГЕП-НЕТ, като жените са по-често засегнати от мъжете (chi-square test, $P < 0.001$). Общата честота е нараснала от < 0.2 на 100 000 през 1975 г. до почти 0.4 на 100 000 през 2005 г. с годишен темп на нарастване от 4% [6].

НЕТ на ректума. Невроендокринните тумори на ректума представляват най-често наблюдаваната група ГЕП-НЕТ, съставляващи 17.7% от всички НЕТ в регистъра SEER 17 (2000-2007), с наблюдаван годишен растеж от 8.2% [2]. В европейските проучвания ректалните НЕТ са между 5 и 14% от всички НЕТ, като едно базирано в Обединеното кралство проучване съобщава за едва 8% [2]. Общата честота е нараснала от 0.2 на 100 000 през 1973 г. до 0.86 през 2007 г. според SEER [6]. Това в голяма степен се дължи на широкото разпространение на ендоскопията и подобреното съобщаване на тези тумори

КЛИНИКА

Мнозинството НЕТ се диагностицират като спорадични находки. Понякога обаче те се откриват като част от комплексен фамилен карциномно-ендокринен синдром (МЕН 1) или неврофиброматоза 1. Клиничната характеристика на НЕТ се обуславя основно от [7]:

- Локализацията на първичния тумор;
- Големината на туморната формация;
- Хормоналната активност;
- Наличието на метастази – в лимфни възли и далечни.

НЕТ на колона. Повечето НЕТ на колона се развиват в цекума, последвани като честота от илеоцекалния регион и колон асценденс. Поради широкия лумен на десния колон симптомите при пациентите се появяват едва когато туморът достигне значителни размери (> 2 cm). Пациентите най-често се представят с болка, кръвене, промени в режима на дефекация, загуба на тегло и аноксия. При напредването на заболяването може да се наблюдават симптоми на чревна непроходимост, анемия или хепатомегалия. Възникват най-често през седмото десетилетие, със средна възраст в момента на диагнозата 65 години [10]. При по-малко от 5% от тези пациенти се наблюдава карциноиден синдром и само при наличието на чернодробни метастази. Поради късната симптоматика повече от 90% от туморите са с размери над 2 cm и почти две трети имат регионални или далечни метастази в момента на диагнозата [9]. В анализа на SEER от 2004 г. 44% са преценени като локализиращи при диагностицирането [12], въпреки че този процент е по-нисък в европейските проучвания. При туморите на цекума честотата на локализиращите тумори е едва 16% [13]. Метастази се наблюдават най-често в черния дроб, лимфните възли, мезентериума и перитонеума.

Ректални НЕТ. Приблизително половината от всички ректални НЕТ се диагностицират при рутинна профилактична ендоскопия, като част от скринингова програма или във връзка със симптоми, които не са свързани със заболяването [14]. Симптомите, ако са налични, са най-често ректорагия, запек или болка при дефекация и тенеزمии. Карциноидният синдром се наблюдава много рядко, тъй като тези тумори само по изключение произвеждат серотонин. Чревна обструкция и системни симптоми се наблюдават само в напредналите стадии на заболяването [2]. Тези тумори най-често се диагностицират през шестото десетилетие, като средната възраст на диагнозата е 56 години [10]. Над 82% от НЕТ на ректума са локализиращи в момента на диагнозата [8], като размерът на неоплазмата е тясно свързан с метастатичния им потенциал. Тумори с размери под 1 cm дават метастази при под 2% от случаите, при 10-15% метастази се развиват при тумори с размери 1.0-2.0 cm и при 60-80% при с тумори > 2.0 cm [15].

ПРОГНОЗА

НЕТ на колона са с най-ниската преживяемост от всички ГЕП-НЕТ, като 5-годишната преживяемост е от 61.8%. Тази стойност варира според стадия на заболяването в момента на диагнозата. При

локализирано заболяване 5-годишната преживяемост е 76%, при регионалното заболяване е 71.6% и едва 30% – при метастатично заболяване [8]. Средната преживяемост при локализирано, регионално и метастатично заболяване е съответно 261, 36 и пет месеца според анализа на SEER от 2004 г. [12]. В по-скорошен анализ на SEER, оценяващ тенденциите на преживяемост, 5-годишната преживяемост е 67.4%, но се подобрява във всяка възрастова група, особено във възрастта 40-59 год., когато се правят най-много на брой скринингови колоноскопии [6]. Подобренният скрининг и ранната диагноза вероятно водят до увеличаване на преживяемостта при туморите на дисталния ректум. По-добра прогноза се наблюдава при мъжете, латиноамериканците и при пациентите над 65 години според анализ на SEER (1973–2004) [16].

Ректалните НЕТ имат обща 5-годишна преживяемост в 88.3%. Локализираният стадий на заболяването има 90.8% 5-годишна преживяемост, регионалните стадии – 48.9%, и при наличието на метастази – 32.2% [8]. Средната преживяемост е 290, 90 и 22 месеца съответно за локализирано, регионално и метастатично заболяване [12]. Важни прогностични фактори за малигнена прогресия на локализираните ректални НЕТ са размерът на тумора, дълбочината на инвазия, статусът на лимфните възли, както и по-високият грейдинг [7, 10]. Мултивариантен анализ, проведен от Fañu, допълва към рисковите фактори наличието или липсата на лимфоваскуларна инвазия и повишената митотична активност ($> 2/50$ митози на поле с голямо увеличение) [17].

Отделен анализ на преживяемостта не е извършван при нискодиференцираните НЕТ (с висок грейдинг), едро- и дребноклетъчните НЕТ. Смята се, че прогнозата при тях е подобна на тази при колоректалния аденокарцином. Едроклетъчните тумори се наблюдават по-често в десния колон и често са съчетани с наличието на аденокарцином, докато дребноклетъчните се наблюдават по-често в левия колон и могат да бъдат съчетани с плоскоклетъчен карцином [2].

НЕТ се класифицират според степента на пролиферация на туморните клетки по правилата за добра клинична практика на СЗО от 2010 г.:

G1: брой митози < 2 на 10 полета с голямо увеличение (ПГУ) и/или Ki67 $< 2\%$;

G2: брой митози 2-20 на 10 ПГУ и/или Ki67 3-20%;

G3: брой митози > 20 на 10 ПГУ и/или Ki67 над 20%.

В допълнение, при 929 пациенти от базата данни SEER, Al Natour [18] анализира прогностичните

критерии за лимфно метастазирание според размера на тумора и дълбочината на инвазия. Данните показват, че размерът на тумора (при определянето на тумора < 1 cm, между 1-2 cm или над 2 cm) и дълбочината на инвазия (интрамукозна, субмукозна или в muscularis propria) силно корелират с наличието на регионални лимфни метастази (съответно $p < 0.001$ и $p < 0.001$). Ето защо при пациенти с интрамукозни тумори и размер на тумора < 1 cm има едва 4.0% честота на лимфни метастази.

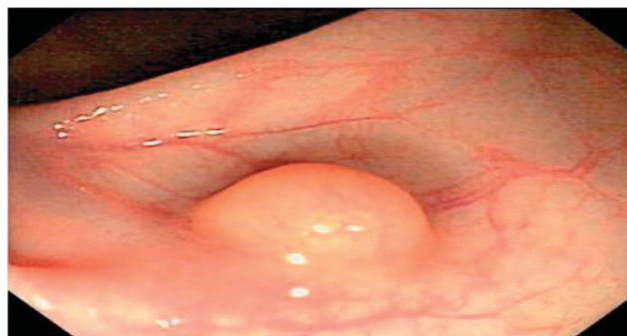
ДИАГНОЗА И СТАДИРАНЕ

Ендоскопия

Ендоскопските изследвания са златен стандарт за откриването и характеризирането на всички папилообразни лезии на колона и ректума [2].

НЕТ на колона. Голямата част от НЕТ на колона се откриват при рутинна ендоскопия, като този факт се очаква да се засилва още повече в бъдеще с увеличаване честотата на колоноскопиите в различни скринингови програми. Полипите често се премахват ендоскопски без предварителен хистологичен резултат или се биопсират и маркират за евентуално последващо хирургично лечение.

Ректални НЕТ. Диагнозата на ректалните НЕТ най-често се поставя случайно при ендоскопия. Най-често ректалните карциноиди представляват гладки, окръглени, подвижни субмукозни възли или зони на мукозно и субмукозно удебеляване, като могат да имат променен към жълтеникаво цвят на мукозата [19]. Може да се наблюдава хлътване в центъра на лезията. Повечето тумори се локализируют между 5 и 10 cm от аналния ръб. Проучване на 67 ректални НЕТ показва, че 87% от туморите са разположени в тази зона, 7% от туморите са локализиран до 5 cm от аналния ръб и 6% над 10 cm от него. В тази серия 78% имат типичната макроскопска характеристика, описана по-горе, но са наблюдавани и други варианти, като лезии на широко краче, с ерозии и улцерации [20].



Фиг. 1. Класически ендоскопски вид на НЕТ в колон и ректум



Фиг. 2. Ендоскопски вид на НЕТ в колона и ректум с атипична морфология

Грубата повърхност, кървенето и разязвяването могат да са признаци на напреднала туморна инвазия с по-висока честота на лимфни метастази [21]. Ако се открие ректален НЕТ, трябва да се направи пълна колоноскопия с оглед стадиране и изключване на съпътстващи заболявания на колона, както и синхронни карциноми [2].

Ултразвук (УЗД). Абдоминалната УЗД има ограничена роля в стадирането на НЕТ на колона и ректума. С този образен метод при уточняването на симптомите на пациента могат да бъдат открити чернодробните метастази като единствена проява на НЕТ. УЗД може да е от полза за вземане на насочени перкутанни биопсии и при проследяването на малки ректални НЕТ, където рискът от появата на рецидив и далечни метастази е много нисък.

Ендолуменна/трансректална УЗД (EUS). Ендолуменната УЗД е полезна при точната оценка на локализираните ректални тумори, тъй като те представяват добре отграничени изехогенни или хипоехогенни лезии. Чрез фокусиране върху субмукозата, в хиперехогенния трети слой на ректума, могат да се открият тумори с размери над 2 mm [22]. EUS дава информация по отношение на T- и N-стадия, а когато лимфният статус е несигурен, може да се извърши тънкоиглена аспирационна биопсия (FNAC/ТАБ). В серия от 83 пациенти с ректални НЕТ е проучена корелацията между находката при EUS и постоперативната хистологична находка. При всички тумори, с изключение на минимално инвазивните T3 тумори, точността на диференциация между T1 и T2 туморите и T3/T4 туморите е 88% [23].

Компютърна томография (КАТ). Мултидетекторната КАТ с мултифазово скениране на черния дроб е най-полезният образен метод за стадиране по отношение на торакса, абдомена и малкия таз при ГЕП-НЕТ, с чувствителност за засичане на чернодробни метастази или засягане на лимфни възли от порядъка на 80-90% [24]. Всички НЕТ на колона следва да бъдат стадирани с КАТ, както и всички ректални НЕТ, при които се подозира нали-

чието на метастази. При ректалните НЕТ, ако колоноскопията е непълна, следва да се извърши КАТ колонография за търсене на синхронни лезии [2]. Когато е необходимо проследяване, особено при по-млади пациенти, е удачно използването на комбинация от ЯМР, УЗД и конвенционален рентген с оглед намаляване на лъчевото натоварване.

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). ЯМР на черния дроб може да се използва, когато съществува неяснота относно характера на лезиите, открити на КАТ. Честотата на откриване на чернодробните метастази е между 80 и 95% [24]. Тъй като ЯМР предлага по-добра визуализация на тъканната перфузия, е възможно разграничаването на хемангиоми и метастази.

При ректалните НЕТ над 2 cm или при инвазиращи muscularis propria (т.е. всички T2, T3, T4) се изисква стадиране с ЯМР на малък таз, за да се оцени локалното разпространение и другите тазови структури, а определянето на индикациите за хирургично лечение да е следващ етап [2]. Използването на контрастиране с гадолиний в значителна степен подпомага визуализацията на ГИТ и увеличава сензитивността по отношение на екстрахепаталните мекотъкани лезии до 90-100% [24].

Функционална образна диагностика

Сцинтиграфия с Indium 111 pentetretotide (OctreoScan). Радиомаркираните аналози на соматостатина позволяват откриването на тъкани, позитивни за соматостатиновия рецептор.

Octreotide има висок афинитет за соматостатиновите рецептори тип 2 и 5 и е маркиран с 111 Indium. Той остава златен стандарт по отношение на диагностиката и локализирането на повечето НЕТ, въпреки че неговата ефективност при НЕТ на колона не е валидирана и наличните данни за приложението му са оскъдни. Подобно на ректалните НЕТ, наличието на значителна фонова активност може да затрудни откриването на тумори, които не експресират силно соматостатинови рецептори, като високодиференцираните НЕТ [25]. Когато има данни за метастатично заболяване, изследването с OctreoScan е полезно за уточняване на рецепторния статус, което позволява вземането на терапевтични решения относно използването на аналози на соматостатина, както и евентуална радионуклидна терапия.

Позитронноемисионна томография (ПЕТ). Ендокринните клетки поемат прекурсори на хормоните и с употребата на подходящ трейсър ПЕТ скенерът може да позволи подобро анатомично локализиране, с разделителна способност между 5 и 10 mm [27]. FDG (18F 6-fluorodopamine) ПЕТ е използван при стадирането на нискодиференцира-

ни тумори с висок грейдинг, които не експресират соматостатинови рецептори, което е наблюдавано и при опита с ПЕТ в нашата страна [2, 26]. Това изследване може да има роля и в диференциалната диагноза на белодробни лезии. Gallium-68 DOTA octreotide ПЕТ може да се използва в случаи, при които се очаква наличието на соматостатинови рецептори, като тя има по-висока сензитивност и специфичност спрямо OctreoScan [27]. В допълнение Ga-68 Octreotate ПЕТ може да прогнозира отговора към радионуклидна терапия на базата на захващането на радиомаркера от тумора.

Лабораторни изследвания

Нивото на 5-ХИОК в урината има слабо значение при проследяването на НЕТ на колона и ректума, тъй като малко от тези тумори произвеждат серотонин. Хромогранин А и В са полезни маркери при много невроендокринни тумори, но са с ограничена употреба при НЕТ на колона и ректума без метастази. Хромогранин А може да е повишен при метастатично заболяване и дава информация за туморното натоварване при тумори, произхождащи от ентохромафинни клетки [28]. Той може да е от полза при проследяването на резецирани тумори в стадии 2 и 3 [10].

Ректалните НЕТ понякога водят до повишени нива на карциноембрионалния антиген (СЕА) и простатноспецифичния антиген (PSA) съответно при 25 и 80% от пациентите [29]. Друг маркер, който би могъл да бъде полезен, е В-НСГ. Туморите, произхождащи от L-клетките (предимно ректални), произвеждат глюкагон-подобен пептид и панкреатичен полипептид и могат да бъдат полезни при проследяването.

ЛЕЧЕНИЕ

НЕТ на колона. В предходните години препоръките на European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) са, че всички НЕТ на колона следва да бъдат лекувани чрез сегментна колектомия и регионална лимфаденектомия, по подобие на аденокарциномите [30]. Препоръките на ENETS от 2012 г. включват алтернативен метод на лечение за лезии под 2 cm – ендоскопско ексцизиране чрез полипектомия или ендоскопска мукозна резекция [2]. Това изисква липса на данни за лимфни метастази. Честотата на лимфни метастази при лезии > 1 cm е оценена на > 14% в анализ на 929 карциноида на колона в базата данни SEER 1973-2006 г. Същото проучване доказва, че при лезии < 1 cm лимфни метастази се наблюдават при 4% от случаите [31]. Тези данни показват, че НЕТ на колона с размери < 1 cm могат безопасно да бъдат ексцизирани ен-

доскопски, докато при тези с размери между 1 cm и 2 cm все още съществува значим риск от наличието на лимфни метастази. При тези пациенти в полза е ендолуменната УЗД, която ще определи необходимостта от сегментна колектомия с лимфна дисекция. При суспектни данни за лимфни метастази е необходимо да се предприеме радикална абластична операция, както и в случая на непълна резекция. Всички лезии с висок грейдинг, независимо от размера им, следва да бъдат подложени на радикална резекция поради по-агресивната им природа [2]. Изисква се татуиране на зоната на полипектомията от ендоскопистите с цел улесняване локализирането на мястото на лезията в случаи на позитивни резекционни ръбове, налагащи допълнителна резекция [10].

Много лезии в момента на диагнозата са с размери > 2 cm или инвазират muscularis propria, поради което се препоръчва сегментна колектомия с онкологична лимфна дисекция, както при случаите на аденокарцином [10, 13].

НЕТ на ректума. Лечението се определя от размера на първичната лезия. Поради ниския им риск от метастазирание малките тумори (< 1 cm), които са ограничени в мукозата и субмукозата (T1), могат да бъдат третирани ендоскопски. Ендоскопската полипектомия е често прилаган метод за лечение на малки повърхностни или полипоидни тумори. При риск от позитивни резекционни линии, които едно проучване открива при 17% от полипектомиите, са разработени други методи на ендоскопска резекция [22].

Ендоскопска резекция на колоректални НЕТ

При ендоскопската мукозна резекция (EMR) се използва ендоскоп с един канал, чрез който разтвор 1:100,000 на адреналин във физиологичен разтвор се инжектира в основата на лезията. Последва притягането на примка около основата на лезията и приложението на електрическо напрежение по нея за резециране на лезията [32].

Ендоскопското лигиране (band ligation) с ендоскопска мукозна резекция включва използването на лигатурно устройство, прикачено към конвенционален ендоскоп, със субмукозно инжектиране на адреналинов разтвор в основата на тумора, както при EMR. Туморът се аспирира в лигатурното устройство и след това се прилага бримкова резекция под лигатурната лента чрез използването на електрохирургично напрежение [33]. В серия от 61 НЕТ на ректума с размери < 10 mm, лекувани с този метод, при 95.2% е наблюдавана пълна резекция с негативни резекционни ръбове. При тумори, разположени по-високо в ректума, вероятността за пълна резекция намалява. Честота-

та на усложненията е само 7.9%, като това са основно малки по обем кръвотечения, които лесно се овладяват с хемоклипсове [34].

Ендоскопската субмукозна дисекция (ESD) включва инжектирането на физиологичен разтвор в субмукозния слой в областта на лезията, последвано от циркулярен разрез с флексибилен нож, със зададена дълбочина на разреза от приблизително 2 mm. Правят се последващи допълнителни инжектирания на физиологичен разтвор под лезията с цел повдигането и отделянето ѝ от muscularis propria, след което субмукозният слой се дисекира директно, като се използва същият нож. В проучване, включващо 41 ГЕП-НЕТ, от които 37 са ректални НЕТ, е наблюдавана 100% пълна резекция с негативни ръбове. Честотата на усложненията при ректални НЕТ е 5% и се състои основно от малки по обем кръвотечения, овладени лесно с хемоклипсове [35]. В ретроспективно проучване на 43-ма пациенти, подложени на EMR или ESD, честотата на пълна резекция е 100% при подложените на ESD в сравнение с 52.2% от пациентите, подложени на EMR.

Наблюдавано е два пъти по-дълго оперативно време за ESD, както и една перфорация, лекувана консервативно [32]. ESD следва да се извършва само от опитни ендоскописти в институция, която има необходимите условия за преодоляване на усложненията. Тумори с размери между 1 и 2 cm също могат да бъдат премахнати ендоскопски при условие, че не съществуват фактори, благоприятстващи метастатичния потенциал, като високо митотично число, инвазия на muscularis propria, инвазия на съдове и нервни снопове или лимфно засягане. Честотата на метастази при тези лезии е между 10 и 15% [15]. Задължително е тези тумори да бъдат оценени чрез ендоекстенденс ултразвук преди и след ендоскопската резекция и да останат под редовно наблюдение [2].

В повечето случаи не е лесно да се постигне пълна хистологична резекция чрез EMR поради факта, че повечето ректални карциноиди не са ограничени в мукозата, а по-скоро инвазират субмукозата [37, 38], което води до чести позитивни резекционни линии. Проучвания през предходните години показват честота на позитивни хирургични ръбове при 14 до 62% от случаите, лекувани с EMR [38-40].

ESD има предимството, че позволява с висока вероятност en bloc хистологично пълна резекция дори при по-големи лезии, тъй като тази техника се базира на дисекция на субмукозната тъкан под лезията [41-43].

При ESD инцизиите на мукозата се позиционират поне 2 до 3 mm латерално от видимия ръб на лезията, което позволява адекватен, свободен от тумор, резекционен ръб.

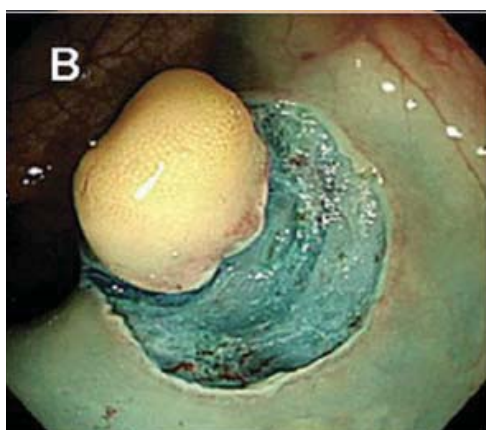
Проспективни проучвания показват, че ESD води до пълна хистологична резекция при приблизително 90% от пациентите с ректални карциноиди, което е статистически значимо по-високо от честотата, наблюдавана при EMR – 71%, и по-висока от честотата в различни проучвания, използващи различни методи на конвенционална резекция, която варира от 38 до 86% [38-40, 46, 47].

По-високата честота на пълна резекция при ESD е клинично сигнификантна и дава пълна абластичност при резекцията на ректални карциноиди, което определя по-нататъшното лечение.

Въпреки че рискът от метастазирание при малки по размер ректални карциноиди най-често е малък, при някои пациенти с тумори под 10 mm могат да се наблюдават метастази [44]. Две скоростни проучвания съобщават за 7 до 13% риск от метастази в регионалните лимфни възли, като лимфоваскуларната инвазия на субмукозния слой е значителен рисков фактор за наличието на метастази [36, 48]. Базирайки се на тези факти, множество ендоскописти препоръчват допълнителна оперативна резекция и лимфна дисекция, ако ендоскопски резецираните ректални карциноиди показват признаци на лимфоваскуларна инвазия, въпреки че този подход се нуждае от допълнително валидиране [45]. Тъй като хистологически пълната дисекция осигурява значителен обем субмукозна тъкан за изследване, това позволява прецизно оценяване на степента на лимфоваскуларна инвазия, което подпомага вземането на информирано решение относно евентуална бъдеща хирургична намеса, особено при пациенти с големина на ректалния карциноид, варираща между 1 и 2 cm.

Друго предимство при постигането на пълна хистологична резекция е нуждата от по-свободен режим на проследяване. Настоящите препоръки са, че пациентите следва да бъдат подложени на контролна ендоскопия не по-късно от 3 до 6 месеца след непълна хистологична резекция на колоректален аденом [49]. Въпреки че тепърва предстои създаването на консенсусен протокол, всеобщото мнение е, че контролната колоноскопия не бива да бъде забавяна дълго време след непълна резекция на ректален карциноид.

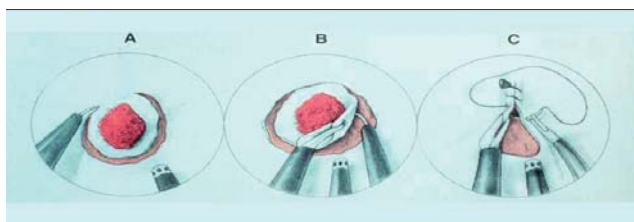
На последно място, повторната ендоскопска резекция на остатъчен тумор след първоначална непълна резекция е значително по-трудна технически поради фиброзата, която се развива и която пречи на повдигането на лезията чрез субмукозна инжекция [50]. Това налага пълната хистологична резекция да е задължителна дори когато лезиите са малки, и проучванията показват, че ESD може да увеличи вероятността за постигането ѝ.



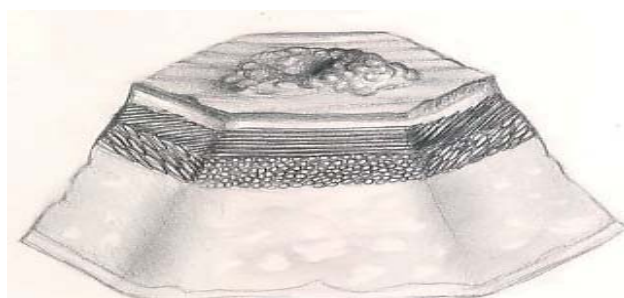
Фиг. 3. Ендоскопска субмукозна дисекция

Трансаналната ендоскопска микрохирургия (TEM) позволява локалното ексцизиране на цялата дебелина, чревната стена в областта на лезията, при тумори, разположени до 20 cm от анокутанната линия. TEM дава преимуществото на подобрена визуализация с по-добър достъп и увеличение, водещи до прецизна резекция на цялата дебелина на стената с минимална болестност [51]. В предходните години по-проксималните лезии не бяха подходящи за такава резекция и единствената алтернатива беше предна резекция на ректума. В серия от 24 пациенти, подложени на TEM за остатъчно заболяване след ендоскопска резекция или като първичен метод на лечение, не са наблюдавани позитивни резекционни линии и не са съобщени рецидиви [52]. Техниките на резекция включват мукозектомия, парциална ексцизия на чревната стена и ексцизия на цялата дебелина на стената. Възможно е и извършването на сегментна колектомия с лимфна дисекция в периректалната мастна тъкан. След отстраняването на тумора дефектът се затваря с продължителен шев, като се използват сребърни клипсове вместо хирургични възли. Най-често използваният шевен материал е монофиламентен 3/0 PDS.

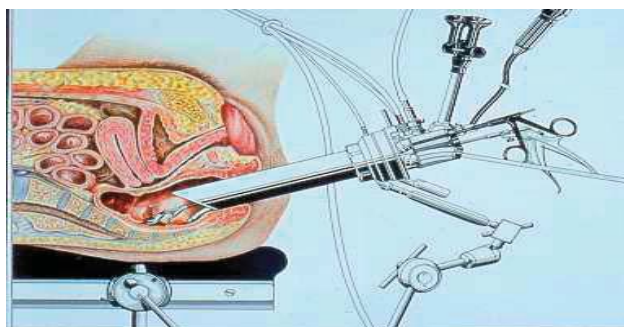
Ексцизия на цялата дебелина на стената на ректума е възможна в екстраперитонеалната му част, когато туморите са локализирани до 20 cm по задната стена на ректума, до 15 cm по страничните му стени и до 12 cm по предната стена. Въпреки че операцията стандартно се провежда под обща анестезия, възможно е нейното осъществяване и под спинална анестезия.



Фиг. 4. Принцип на TEM



Фиг. 5. Вид на хистологичния препарат при TEM



Фиг. 6. Схематично представяне на апаратурата за TEM

Конвенционално хирургично лечение

Хирургичното лечение е с високо съотношение риск/полза за лезии < 1 cm. Хирургичното лечение е метод на избор при лезиите с размери 1-2 cm, с инвазивни прогностични фактори, по-агресивна характеристика или трудности при ендоскопската резекция. Всички лезии над 2 cm или с висок метастатичен потенциал следва да бъдат третирани подобно на аденокарциномите и да бъдат подложени на радикално оперативно лечение [2]. Хирургичното лечение може да включва предна резекция или абдомино-перинеална резекция. При лезии между 1 и 2 cm могат да се използват предимствата на трансаналната ендоскопска микрохирургия.

Ползата по отношение на преживяемостта от приложението на радикални хирургични методи при пациенти с лезии, при които е налице по-изразен метастатичен потенциал, не е демонстрирана в клинични проучвания [2].

Палиативната резекция при напреднали случаи на заболяването може да бъде предложена с цел циторедукция и подобрене на симптомите или предотвратяване на чревна обструкция. Ползата по отношение преживяемостта е спорна, но в много случаи това може да подобри качеството на живот [7].

ПРАКТИЧЕСКИ ИЗВОДИ

Честотата на колоректалните НЕТ нараства през последните години и все по-често се откриват случайно при профилактични колоноскопии.

Тези тумори се класифицират според класификацията на СЗО от 2010 г., базираща се на TNM и грейдинга на туморите, чрез използването на ендолуменна УЗД и други методи на образна диагностика.

Ендоскопска резекция се прилага при всички полипи с размери < 1 cm и при такива с размери между 1 и 2 cm, когато не съществуват неблагоприятни прогностични признаци за метастазирание.

EMR е предпочитан метод пред полипектомията, позволяваща намаляване на честотата на позитивните резекционни линии и наличието на резидуална туморна тъкан.

Напредналите случаи на заболяването следва да бъдат лекувани мултидисциплинарно.

Необходимо е активно проследяване, освен в случаите на тумори < 1 cm след пълна резекция и липса на прогностични фактори за метастазирание.

БЪДЕЩИ НАСОКИ В ПРОУЧВАНЕТО

Необходими са допълнителни проучвания с оглед оценката на метастатичния потенциал на лезии с размери между 1 и 2 cm, преди да бъде препоръчано, че всички те могат да бъдат премахвани ендоскопски. Това налага приложението на ендолуменна УЗД при лезии на колона за изключване на засягане на лимфните възли и инвазия на *muscularis propria*.

Ендоскопското лигиране (band ligation) с EMR и ESD вероятно дава по-висока честота на пълна резекция в сравнение със стандартния EMR. Въпреки това са нужни по-обстойни проучвания с две рандомизирани групи, за да се прецени дали конвенционалната EMR може да бъде заменена с по-съвършени методи.

Библиография

- Kloppel, G., A. Perren et P. U. Heitz. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. – *Ann. NY Acad. Sci.*, **1014**, 2004, 13-27.
- Caplin, M. et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. – *Neuroendocrinology*, **95**, 2012, № 2, 88-97.
- Surveillance epidemiology and end results program. National Cancer Institute. Surveillance research programme, cancer statistics branch.
- Ellis, L., M. J. Shale et M. P. Coleman. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. – *Am. J. Gastroenterol.*, **105**, 2010, № 12, 2563-2569.
- Lawrence, B. et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic tumors. – *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **40**, 2011, 1-18.
- Tsikitis, V. L., B. C. Wertheim et M. A. Guerrero. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a Seer analysis. – *J. Cancer*, **3**, 2012, 292-302.
- Маджов, Р. Гастро-ентеропанкреатични невроендокринни тумори. – Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори. Втора национална конференция по хирургия и онкология, Сборник доклади, под ред. на чл.-кор. Д. Дамянов. МедАрт, 2011, 185-196.
- Modlin, I. M., K. D. Lye et M. Kidd. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. – *Cancer*, **97**, 2003, № 4, 934-959.
- Ito, T. et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic tumors in Japan. – *J. Gastroenterol.*, **45**, 2010, 234-243.
- Anthony, L. B. et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs) well-differentiated NETs of the distal colon and rectum. – *Pancreas*, **39**, 2010, № 6, 767-774.
- Ramagge, J. K. et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well differentiated colon and rectum. – *Neuroendocrinology*, **87**, 2008, 31-39.
- Yao, J. C. 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.*, **26**, 2008, 3063-3072.
- Boudreaux, J. P. 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*, **36**, 2010, № 6, 753-766.
- Yoon, S. N. et al. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. – *Int. J. Colorectal Dis.*, **25**, 2010, № 9, 1087-1092.
- Mani, S. et al. Carcinoids of the rectum. – *J. Am. Coll. Surg.*, **179**, 1994, № 2, 231Y248.
- Landry, C. S. et al. Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2,459 patients. – *J. Am. Coll. Surg.*, **207**, 2008, № 6, 874-881.
- Fahy, B. N. et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment. – *Ann. Surg. Oncol.*, **14**, 2007, № 2, 396-404.
- Al Natour, R. H. et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. – *J. Gastrointest. Surg.*, **16**, 2012, 595.
- Modlin, I. M. et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. – *Gastroenterology*, **128**, 2005, 1717-1751.
- Shim, K. N. et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. – *Endoscopy*, **36**, 2004, № 4, 313-316.
- Jetmore, A. B. et al. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. – *Dis. Colon Rectum*, **35**, 1992, № 8, 717-725.
- Kobayashi, K. et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. – *Dis. Colon Rectum*, **48**, 2005, № 2, 285-291.
- Jürgensen, C. et al. Staging of rectal cancer by EUS: depth of infiltration in T3 cancers is important. – *Gastrointest. Endosc.*, **73**, 2011, № 2, 325-328.
- Sundin, A. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: radiological examinations. – *Neuroendocrinology*, **90**, 2009, 167-183.
- Kwekkeboom, D., E. P. Krenning et M. de Jong. Peptide receptor imaging and therapy. – *J. Nucl. Med.*, **41**, 2000, 1704-1713.
- Пиперкова, Е. Функционално изобразяване в диагностиката на невро-ендокринни тумори – НЕТ (СПЕКТ-МИБГ, Оцтреоскан и 18-FDG-PET/CT). – Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори. Втора национална конференция по хирургия и онкология, Сборник доклади, под ред. на чл.-кор. Д. Дамянов. МедАрт, 2011, 185-196.
- Sundin, A., U. Garske et H. Orlefors. Nucler imaging of neuroendocrine tumours. – *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **21**, 2007, 69-85.
- Eriksson, B., K. Oberg et M. Stridsberg. Tumor markers in neuroendocrine tumors. – *Digestion*, **62**, 2000, Suppl. 1, 33-38.

29. Federspiel, B. H. et al. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. – *Cancer*, **65**, 1990, № 1, 135-140.
30. Plöckinger, U. 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*, **80**, 2004, № 6, 394-424.
31. Al Natour, R. H. et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids & can be used to select patients for endoscopic resection. – *J. Gastrointest. Surg.*, **16**, 2012, 595-602.
32. Zhou, P. H. et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection with needleknife over endoscopic mucosal resection for small rectal carcinoid tumors. – *Surg. Endosc.*, **24**, 2010, 2607-2612.
33. Sakata, H. et al. A pilot randomized control study to evaluate endoscopic resection using a ligation device for rectal carcinoid. – *World J. Gastroenterol.*, **12**, 2006, № 25, 4026-4028.
34. Mashimo, Y. et al. Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. – *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **23**, 2008, 218-221.
35. Suzuki, S. et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. – *Surg. Endosc.*, **26**, 2012, 759-763.
36. Soga, J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. – *Cancer*, **103**, 2005, 1587-1595.
37. Soga, J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. – *Surg. Today.*, **27**, 1997, 112-119.
38. Ono, A. et al. Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device. – *Gastrointest. Endosc.*, **57**, 2003, 583-587.
39. Nagai, T. et al. Saline-assisted endoscopic resection of rectal carcinoids: cap aspiration method versus simple snare resection. – *Endoscopy*, **36**, 2004, 202-205.
40. Oshitani, N. et al. Endoscopic resection of small rectal carcinoid tumours using an aspiration method with a transparent overcap. – *J. Int. Med. Res.*, **28**, 2000, 241-246.
41. Gotoda, T. et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions. – *Gastrointest. Endosc.*, **50**, 1999, 560-563.
42. Fujishiro, M. et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. – *Gastrointest. Endosc.*, **63**, 2006, 243-249.
43. Rosch, T. et al. Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. – *Endoscopy*, **36**, 2004, 788-801.
44. Kwana, M. R., J. E. Goldberg et R. Bleday. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. – *Arch. Surg.*, **143**, 2008, 471-475.
45. Saitoh, Y., A. Iwashita et M. Iida. A questionnaire survey concerning colorectal carcinoid tumors—therapeutic strategy for colorectal carcinoid tumors [Japanese]. – *Stomach and Intestine*, **40**, 2005, 200-213.
46. Matsui, K., T. Iwase et M. Kitagawa. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. – *Am. J. Gastroenterol.*, **88**, 1993, 1949-1953.
47. Fujishiro, M. Perspective on the practical indications of endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. – *World J. Gastroenterol.*, **14**, 2008, 4289-4295.
48. Konishi, T. et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. – *Gut*, **56**, 2007, 863-868.
49. Winawer, S. J. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. – *Gastroenterology*, **130**, 2006, 1872-1885.
50. Han, K. S. et al. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers. – *Gastrointest. Endosc.*, **67**, 2008, 97-102.
51. Middleton, P. F., L. M. Sutherland et G. J. Maddern. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. – *Dis. Colon Rectum*, **48**, 2005, 270-284.
52. Kumar, A. S. et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience. – *Colorectal Dis.*, **14**, 2012, 562-566.