М Е Д И Ц И Н С К И У Н И В Е Р С И Т Е Т - С О Ф И Я

„КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ”

УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА”- ЕАД

Д-р Емилия Кольова Тошева

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ- ХИРУРГИЧНИ АСПЕКТИ И АЛГОРИТЪМ НА ЛЕЧЕНИЕ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”

професионално направление 7.1. „Медицина”,

научна специалност 03.01.37 „Обща хирургия”

СОФИЯ

2015 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ 1

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 3

2.1. Етиология. 3

2.2. Епидемиология 4

2.3. Рискови фактори 5

2.4. Класификации на НЕТ 5

2.5. Видове НЕТ, според първичната им локализация 5

2.6. Клинична картина на НЕТ 7

2.7. Диагностика на НЕТ 11

2.7.1. Лабораторни тестове при невроендокринни тумори 11

2.7.2. Образни изследвания 13

2.7.3. Функционални образни изследвания 14

2.8. Патологична диагноза, класификация и стадиране на НЕТ 16

2.8.1. Стадиране на гастроинтестиналните НЕТ 19

2.9. Лечение на НЕТ 19

2.10. Заключения от направения обзор 29

3. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ 32

3.1. Цел 32

3.2. Задачи 32

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 33

4.1. Клиничен контингент 33

4.2. Източници на информация 34

4.3. Клинични методи 35

4.3.1. Анамнеза и физикално изследване на болните 35

4.4. Параклинични методи 35

4.4.1. Лабораторни изследвания 35

4.5. Диагностични методи – образни изследвания 35

4.5.1. Абдоминална ехография 35

4.5.2. Компютърна - аксиална томография (КАТ) 35

4.5.3. Магнитно - резонансна томография (МРТ) 36

4.5.4. Позитронноемисионна томография (PET - CT) и еднофотонна емисионна томография с компютърна томография (SPECT - CT) 37
4.5.5. Фиброгастро - дуоденоскопия 37
4.5.6. Фиброколоноскопия 37
4.5.7. Иригография 38
4.5.8. Рентгенография на белите дробове и сърцето. 38
4.5.9. Ехомамография 38
4.6. Оперативни методи 38
4.7. Хистологични изследвания; 42
4.8. Микробиологични изследвания: 42
4.9. Статистически методи. 42
5. РЕЗУЛТАТИ 44
5.1. Демографска характеристика на пациентите в проучването 44
5.1.1. Динамика на невроендокринните тумори през годините на проучването 44
5.2. Основни клинични характеристики 46
5.2.1. Анамнестични данни. 46
5.2.2. Придружаващи заболявания 48
5.2.3. Анестезиологичен риск (ASA клас) 49
5.2.4. Образно - и лабораторно - диагностични данни. 49
5.2.5. Предоперативна подготовка 51
5.2.6. Клинико - морфологични данни 52
5.2.7. Оперативни намеси и ранен следоперативен период 58
5.2.7.1. Радикални оперативни интервенции 58
5.2.7.2. Оперативни интервенции с циторедуктивен характер. 61
5.2.7.3. Оперативни интервенции с палиативен характер. 62
5.2.8. Следоперативни резултати. 63
5.2.9. Логистичен регресионен анализ за зависимостта между тип операция и статистически значимите фактори - Р - стойност, отношения на шансовете и техните 95% доверителни интервали 82
5.3. Преживяемост 83
6. ОБСЪЖДАНЕ 90
7. ИЗВОДИ 118

7.1. Отнасящи се до епидемиологията и биологичната прогресия на невроендокринните тумори 118

7.2. Отнасящи се до диагностиката на невроендокринните тумори..... 118

7.3. Отнасящи се до лечението на невроендокринните тумори..... 119

8. ПРИНОСИ 121

9. ПРАКТИЧЕСКИ ПРИЛОЖЕНИЯ.....123

Приложение N 1: Терапевтичен алгоритъм за Невроендокринни тумори при локализация ректум 123

Приложение N 2: Лечение на гастроинтестиналния карциноид 124

Приложение N 3: Терапевтичен алгоритъм за НЕТ при лоализирано и разпространено заболяване 125

Приложение N 4: Терапевтичен алгоритъм за чернодробни метастази при НЕТ, предложен от автори от Франкфурт (Th. J. Vogl et al. 2008) 126

Приложение N 5: TNM-класификация на невроендокрините тумори, въведена от ENETS през 2006 г.[Rindi G. 2006 и 2007] 127

Приложение N 6: Анкетна карта за събиране на първична епидемиологична информация за пациенти с НЕТ 129

10. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....131

11. БИБЛИОГРАФИЯ 132

Таблици в текста

Таблица N 1: Характеристика на панкреасни и други невроендокринни тумори според вид на секретирани хормони. 9

Таблица N 2: Патологоанатомично определяне на степен на диференциация чрез пролиферативният грейдинг. 17

Таблица N 3: Класификационна схема за хистологична оценка на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. 18

Таблица N 4: ENETS критерии за патологоанатомична оценка и прогноза на невроендокринните тумори на гастроинтестиналния тракт. 18

Таблица N 5: Стадиране на заболяването при GEP - NET. 34

Таблица N 6: Честотно разпределение на пациентите по пол и възраст. 44

Таблица N 7: Честотно разпределение на пациентите с НЕТ по декади и спрямо пола. 45

Таблица N 8: Честотно разпределение на пациентите по възраст. 45

Таблица N 9: Честота на проявените симптоми. 46

Таблица N 10: Честотно разпределение на придружаващите заболявания..... 49

Таблица N 11: Относително отклонение в основните хематологични и биохимични показатели..... 51

Таблица N 12: Наблюдавани хирургични усложнения при пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод НЕТ..... 63

Таблица N 13: Честотно разпределение на усложненията при пациентите оперирани за НЕТ..... 65

Таблица N 14: Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на придружаващите заболявания върху появата на следоперативни усложнения. 66

Таблица N 15: Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на типа на оперативната намеса върху появата на придружаващи заболявания. 67

Таблица N 16: Взаимното честотно разпределение на зависимостта тип операция и тип симптоми. 68

Таблица N 17: Кростабулационен анализ на типа на операцията и нивото на инфилтрация към съседни тъкани, органи и съдове..... 70

Таблица N 18: Честотно разпределение на типа на операцията и големината на основния процес. 70

Таблица N 19: Кростабулационен анализ на типа на операцията и локализацията на основния процес. 71

Таблица N 20: Кростабулационен анализ на типа на операцията и грейдинга на тумора. 72

Таблица N 21: Кростабулационен анализ на типа операция и метастазите в черен дроб..... 73

Таблица N 22: Кростабулационен анализ на типа операция и резектабилността на чернодробните метастази. 73

Таблица N 23: Разпределение на кръвозагубата спрямо типа на оперативната интервенция..... 75

Таблица N 24: Кростабулационен анализ на анестезиологичният риск (ASA) и тип операция.. 75

Таблица N 25: Честотно разпределение на зависимостта на оперативното време спрямо типа на извършената оперативна интервенция. 76

Таблица N 26: Честотно разпределение на зависимостта на оперативното време спрямо локализацията на основния процес. 77

Таблица N 27: Честотно разпределение на зависимостта на инфилтрацията спрямо продължителността на оперативното време. 77

Таблица N 28: Честотно разпределение на зависимостта на отчетения брой метастази спрямо продължителността на оперативното време .. 78

Таблица N 29: Честотно разпределение на резектабилността на метастазите спрямо продължителността на оперативното време. 78

Таблица N 30: Разпределение на зависимостта на възникналите усложнения спрямо продължителността на оперативното време. 79

Таблица N 31: Разпределение на зависимостта на възникналите усложнения спрямо обема кръвозагуба. 79

Таблица N 32: Честотно разпределение на зависимостта на следоперативния период спрямо типа на оперативната интервенция. 80

Таблица N 33: Разпределение на зависимостта на продължителността на следоперативния период спрямо резектабилността на чернодробните метастази. 81

Таблица N 34: Разпределение на зависимостта на следоперативния период спрямо степента на инфилтрация на основния процес. 81

Таблица N 35: Разпределение на зависимостта на следоперативният период спрямо степента на анестезиологичния риск (ASA). 81

Таблица N 36: Зависимост на преживяемостта от наличната инфилтрация на основният процес. 85

Таблица N 37: Състояние на пациентите по отношение на хистологично верифицирания вариант на основния процес. 86

Таблица N 38: Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на хистологичния вариант на основния процес върху преживяемостта. 86

ФИГУРИ И ГРАФИКИ В ТЕКСТА

Фигура N 1: Диагностичен алгоритъм при карциноидни тумори 15

Фигура N 2: Разпределение на изследвания контингент по пол 33

Фигура N 3: Разпределение на изследвания контингент по възрастови групи 33

Фигура N 4: Собствен материал. КАТ на коремни органи с данни за НЕТ на терминален илеум, изразена интраабдоминална карциноидна фиброза с компресия на мезентериалните съдове. 36

Фигура N 5: Собствен материал. КАТ данни за дребноклетъчен НЕТ на панкреас. 36

Фигура N 6: Собствен материал. Метастази в черен дроб от НЕТ на панкреас. 36

Фигура N 7: Собствен материал. ФГДС данни за НЕТ на стомах. 37

Фигура N 8: Собствен материал. Ендоскопски вид на НЕТ при високодиференцира (G1) НЕТ на лиеналната флексура на колона 38

Фигура N 9: НЕТ на ректум 40

Фигура N 10: НЕТ на терминален илеум 41

Фигура N 11: Чернодробни метастази от високодиференцирани „midgut" НЕТ... 41

Фигура N 12: Разпределение на броя пациенти с невроендокринните тумори през годините на проучването 44

Фигура N 13: Хистограма на възрастовото разпределение 45

Фигура N 14: Квартилна диаграма /боксплот/ на възрастовото разпределение при пациентите от двата пола 46

Фигура N 15: Честотно разпределение на симптомите 47

Фигура N 16: Процентно разпределение на симптомите по групи 47

Фигура N 17: Процентно разпределение на придружаващите заболявания 48

Фигура N 18: Сравнителен анализ на честотното разпределение на придружаващите заболявания 48

Фигура N 19: Честотно разпределение според ASA клас 49

Фигура N 20: Честотно разпределение на пациентите по органна локализация на НЕТ 52

Фигура N 21: Процентно разпределение на пациентите спрямо размерите на тумора 53

Фигура N 22: Хистограма на пациентите спрямо размерите на основния тумор. 53

Фигура N 23: Разпределение на метастазите в черния дроб по вид и честота 54

Фигура N 24: Невроендокринни тумори с различна локализация: а) ректум – мъж на 57 години;б) панкреас – мъж на 69 години 55

Фигура N 25: Разпределяне на пациентите според хистологичния грейдинг (G).... 55

Фигура N 26: Характерни особености на невроендокринните тумори а) гнезден строеж със специфичен хроматанов пълнеж тип „ сол и пипер”, H§E, голямо зрително увеличение x 40. Позитивни имунохистохимични реакции за: б)Chromogranin A, увеличение x10; в) Synaptophysin, увеличение x10;г) CD 56, увеличение x 20. 56

Фигура N 27: Оценка на пролиферативната активност имунохистохимично чрез Ki 67 а) 5% от туморните клетки са с позитивна ядрена реакция; б) 75 % пролиферативна активност. 56

Фигура N 28: Хистограма на пациентите по отношение на изследвания Ki67..... 57

Фигура N 29: Разпределение на пациентите според инфилтрацията на основният процес 57

Фигура N 30: Честотно разпределение на оперативните интервенции 58

Фигура N 31: Разпределение на ранните постоперативни усложнения спрямо тежестта и класификацията на Диндо – Клавиен..... 64

Фигура N 32: Клъстерна правоъгълна диаграма на взаимното честотно разпределение на симптоми спрямо типа операция..... 69

Фигура N 33: Хистограма на честотното разпределение на кръвозагубата при оперираните пациенти..... 74

Фигура N 34: Честотно разпределение на оперативното време 76

Фигура N 35: Кумулативна преживяемост на оперираните пациенти. 83

Фигура N 36: Зависимост на преживяемостта при различните локализации на основният процес. 84

Фигура N 37: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на инфилтрация 85

Фигура N 38: Кумулативна преживяемост на пациентите при различни хистологични варианти 87

Фигура N 39: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на засегнати от основния процес лимфни възли 87

Фигура N 40: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на метастази в черния дроб 88

Фигура N 41: Кумулативна преживяемост на пациентите с НЕТ според резектабилността на метастазите в черния дроб 88

Фигура N 42: Кумулативна преживяемост на пациентите с НЕТ в зависимост от вида на извършената оперативна интервенция 89

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ В ТЕКСТА

АКТХ	Адренокортикотропен хормон
ГЕП-НЕТ	Гастро-енетропанкреатични невроендокринни тумори
ГИТ	Гастро-интестинален тракт
ЕХЖП	Екстрахепатални жлъчни пътища
КАТ	Компютърна томография
КОЧПХ	Клиника по обща и чернодробно-жлъчна и панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска" - София
НЕК	Невроендокринни карциноми
НЕТ	Невроендокринни тумори
ПВЕ	Порто-венозна емболизация
РФА	Радиофреквентна аблация
ТАЕ	Трансартериална емболизация
ТХАЕ	Трансартериална хемоемболизация
УЗД	Ултразвукова диагностика (ехография)
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
5-HIAA	5-хидроксииндолоцетна киселина
APUD	Дифузна невроендокринна система
CgA	Хромогранин А
EMR	Ендоскопска мукозна резекция
ENETS	Европейска асоциация за невроендокринни тумори
ESD	Ендоскопска субмукозна дисекция
ECL	Ентерохромафинни клетки
MEN	Мултипленна ендокринна неоплазия
NANETS	Северноамериканска асоциация за невроендокринни тумори
NSE	Неврон специфична енолаза
SP	Синаптофизин
TEMS	Трансанална ендоскопска микрохирургия
US SEER	Програма за проследяване на онкологичните заболявания в САЩ.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Невроендокринните тумори са изключително рядки и сравнително късно се диагностицират. Лечението им се характеризира с незадоволителни терапевтични резултати, което поражда необходимост от създаване на мултидисциплинарен подход в осъществяването на диагностично - терапевтичнен алгоритъм. [6, 40, 162, 27]

Торакалните и гастроинтестиналните невроендокринни тумори са относително редки тумори. Тяхната честота, оценявана на 5,25 на 100,000 души през 2004г, се покачва в последните години. Този факт, заедно с дългата очаквана преживяемост на тези пациенти, води до относително висока заболеваемост от приблизително 35 на 100,000 души. [12, 9, 113, 115] В Англия и Шотландия заболяването е със стандартизирана честота 1.7 на 100 000 души. [13]. Те представляват бавно растящи тумори, произхождащи от дифузната ендокринна система. Тази група тумори са описвани със значителен брой синоними през годините като: карциноиден тумор, невроендокринен тумор, ендокринен тумор, АПУД - ом и други. Терминът „Karzinoide" е въведен през 1907 г от Оберндорфер, който описва отделен тип интестинален тумор, значително по-слабо агресивен от интестиналните аденокарциноми. Той не разкрива ендокринната същност на тези тумори, която е описана през 1838 г от Мерлинг във връзка с апендикуларен тумор. Тумори, проявяващи невроендокринни характеристики, са описани през XIX век от Langhans (1867 г), Lubarsch (1888 г) и Ransom (1890 г). По-късно Gosset и Masson през 1914 г определят невроендокринната природа на карциноидните тумори, а Fridrich Feyter в далечната 1938 г свързва произхода на карциноидните тумори с дифузната невроендокринна система. [18, 17, 1, 123, 136, 124, 28]

На настоящият етап познанието за биологичния прогрес на всеки тип НЕТ позволява индивидуализирането на терапията на отделния пациент. Хирургичното лечение остава единствената алтернатива за радикално излекуване, независимо от фактите, че тези тумори често се откриват късно или се касае за голям по обем нерезектабилен първичен тумор с метастази. [72, 137]

В обобщение, налице е значителен напредък в познанието, диагностиката и лечението на НЕТ. Колаборацията води до създаването на национални и международни организации под егидата на ENETS (Европейската асоциация за невроендокринни тумори) и NANETS (Северноамериканска асоциация за невроендокринни тумори), което е най-добрия път за развитие на науката и създаване на стандарти в лечението и грижите за пациентите.

До момента единствените епидемиологични данни в България са от Националния раков регистър. Те се отнасят до 5-годишната преживяемост, без да е посочена органната локализация и типа на метастазиране. [12, 5]

Заболеваемостта в България е 2.77 на 100 000 население за 2006г. Анализът на наблюдаваната преживяемост (Life Table Method) на новорегистрираните случаи със злокачествени НЕТ за периода 2000-2005 г показва, че 55.6% от тях са преживели 5 години. Значително по-ниска (39.6%) е 5-годишната преживяемост на случаите със злокачествени гастроинтестинални НЕТ. [5]

През последните месеци е започната активна работа в Информационният център по редки заболявания - гр.Пловдив, свързана с изготвяне на актуална информация за пациентите с диагноза НЕТ. Проведе се Втора национална конференция по хирургия и онкология през 2011г в гр.Шумен, посветена на ретроперитонеалните и редки абдоминални тумори, в която заслужено място се отдели на НЕТ. Създаде се ръководство основано на доказателства и озаглавено „Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори", подготвено от Национален експертен борд и представено на Третата национална конференция „Море 2012" (Мултидисциплинарни Онкологични Разговори и Екстракти) във Варна. Изградени са два национални специализирани центрове за невроендокринни тумори - УМБАЛ „Царица Йоанна" - гр. София и УМБАЛ „Света Марина" - гр.Варна, в които се извършват лабораторни тестове за хромогранин А и целотелесно изобразяване чрез соматостатин - рецепторно скениране (Octreoscan).

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Етиология.

През 1897 г Nykolay Kulchitsky установява ECL клетките в криптите на Liberkun, а Claccio (1906 г) въвежда термина „ентерохромафинни" (ECL) клетки. [18, 153] НЕТ произлизат от невроендокринните клетки на ембрионалното черво и се проявяват с лезии в различни органи. [9, 3]. В ГИТ съществуват много разнообразни типове ендокринни клетки с произход от невроектодермата и ендодермата. Невроендокринната система включва невроендокринни клетки от адреналната медула, панкреатични острови и параганглий, паратиреоидните, питуитарните и тиреоидниите С-клетки, невроендокринни клетки в ГИТ, билиарен тракт, черен дроб, панкреас, бял дроб, уретра, кожа, яйчници и тестис. Това предопределя разнообразната органна локализация на НЕТ, с преимуществена гастроентеропанкреатична локализация. [17, 153].

Според други източници, НЕТ произхождат и са изградени от клетки на т.н. дифузна ендокринна система (ДЕС). Някои от нейните клетки извършват захващане и декарбоксилация на прекурсорите на амините (APUD- amine precursor uptake and decarboxylation). Тази способност се открива и в аргентофилните серотонин - съдържащи ентероендокринни клетки. Смята се, че APUD клетките са от невроектодермален произход, представляват неврони на нетипично място и са наречени невроендокринни клетки. Понятието ДЕС е усъвършенствано до APUD невроендокринна система и туморите, произхождащи от тази система започват да се наричат APUD - оми. Концепцията за APUD системата се оказва неточна, след като се доказва по неоспорим начин, че интестиналните ендокринни клетки имат ендодермален произход. Въпреки това, някои прилики между невроните и ендокринните клетки, изтъкнати чрез APUD концепцията позволява използването на понятието невроендокринни [18, 153, 91, 92, 133, 136, 51, 149, 153]

Ентерохромафинните клетки като част от дифузната ендокринна клетъчна система, могат да произвеждат различни амини, пептиди, тахикинини и простагландини. Най-често тези клетки се установяват в чревната субмукоза и бронхите. [3, 64, 153]

Според Schimmack и сътр. 2011 г [162] произходът на клетките, от които ГЕП – НЕТ възникват, не е добре известен. Като цяло в гастроинтестиналния тракт включително панкреаса има поне 17 различни невроендокринни клетъчни типове. Понятието „невроендокринни" е обобщено определение за клетъчен тип, който показва смесени морфологични и физиологични качества, както на нервната, така и на ендокринната система. Двукамерната клетка използва фенотипната връзка между тумор прекурсорните клетки и нервните клетки в експресията на определени протеини като синаптофизин, неврон – специфична енолаза и

хромогранинА (CgA), както и секреторно - регулаторна роля, класически преписана на ендокринните клетки. Отделните ГЕП – НЕТ обикновено произлизат от невроендокринна клетка, която е специфична за определена част от ГИТ или панкреаса. В някои случаи невроендокринните клетки могат да бъдат част от комплексни лезии, които имат аденокарциноматозни елементи и точният произход на такива клетки е неясен. [153, 165, 114, 138]

Най-общо казано, НЕТ представляват група от тумори, които произлизат от невроендокринни клетки в цялото тяло. Тук влизат ендокринни тумори на надбъбречна жлеза (адреналната медула), тимус, хипофиза, бял дроб, панкреас и гастроинтестинален тракт, включително черен дроб и билиарен тракт, както и някои необичайни локализации като гърда, яйчници, сърце, уши, уретра, кожа. Невроендокринните гастроинтестинални тумори са разделени класически на карциноидни тумори и ендокринни панкреатични тумори. Въпреки различията по отношение на поведението им, те са групирани заедно като гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори (ГЕП – НЕТ), заради подобие в клетъното устройство. Повечето ГЕП – НЕТ са спорадични лезии. Някои, по-специално панкреатичните невроендокринни тумори, могат да се появят като част от фамилни туморни синдроми при мултипленна туморна неоплазия тип 1 (MEN1 синдром), болест на von Hippel – Lindau (VHL), неврофиброматоза тип 1 (NF - 1) и тубулна склероза (TSC). [17, 9, 135, 153]

2.2. Епидемиология

Анализи на US SEER (US Surveillance Epidemiology and End Results) базата данни (1973 – 2004), която съдържа 35 618 НЕТ, показват че в САЩ заболеваемостта се увеличава с 3 до 10% за година в зависимост от вида на тумора. Като цяло заболеваемостта от НЕТ се е увеличила значително от 1,1 на 100,000 през 1973г до 5,25 на 100,000 през 2004г. Подобни тенденции са наблюдавани и в други глабални бази данни. Честотата на НЕТ в дълги серии от аутопсии (1,22 %) също показва, че тези тумори не са били диагностицирани. Независимо от причината, заболеваемостта се е увеличила приблизително с 500% през последните 32 години, показвайки годишен скок от 5,8%. [11, 17, 113, 115, 185, 104]

Оценка на US SEER базата данни показва, че НЕТ се появяват по-често в ГИТ (60,9%), а на второ място по локализация – в бронхите и белите дробове (27,4%), следвани от по-рядко срещани локализации като яйчници, тестиси, хепатобилиарна система и панкреас. ГЕП – НЕТ се срещат най-често в тънкото черво (33,9%), следвани от локализации в ректума (23,2%), колона (19,0%), стомаха (7,7%), панкреаса (7,5%) и апендикса (6,6%). Като допълнение, приблизително 60 до 85% от НЕТ на червата и панкреаса дават метастази. [123, 115, 68, 104].

В момента на поставяне на диагнозата при 50% от случаите през 2008 г, са налице метастази. [12]

Според Националният раков регистър в България 5 - годишната преживяемост достига 55.58% за всички НЕТ.[12]

2.3. Рискови фактори

Ретроспективно проучване, обхващащо 740 пациенти с хистологично потвърдени НЕТ и 924 здрави пациенти в контролна група, е събрана информация за различните рискови фактори. Резултатите показват, че тютюнопушенето и консумацията на алкохол не са свързани с развитието на НЕТ при двата пола. Продължителната анамнеза за захарен диабет е сериозен рисков фактор за ГЕП - НЕТ, по-специално при жени. Резултатите показват, че рискът за НЕТ може да се обясни в най-голяма степен чрез генетичните фактори и фамилността е значителен рисков фактор за всички НЕТ. Повишеният риск от ГЕП – НЕТ при жени, имащи едновременно диабет и положителна фамилна анамнеза за рак показва, че те са далеч по-генетично предразположени към НЕТ спрямо мъжете. [67, 123, 135, 162, 185, 68]

2.4. Класификации на НЕТ

Според класификацията на Williams and Sandler от 1963 г, която е популярна и сега, невроендокринните тумори се категоризират според техния ембриологичен произход във: foregut карциноиди/10 - 15%/ – локализирани в белите дробове, бронхите, тимуса, стомаха, панкреаса, жлъчният мехур, жлъчните пътища, дванадесетопръстника; midgut карциноиди /30 - 60%/– в тънкото черво, апендикса, десния колон, яйчниците, тестисите и hindgut карциноиди /25 - 30%/ - в левия колон и ректума. [18, 3, 92, 133]

2.5. Видове НЕТ, според първичната им локализация

- Феохромоцитом и други НЕТ на надбъбреците;
- Карциноид - дребноклетъчен рак на белите дробове, тимуса, стомаха, дванадесетопръстника, тънките черва, апендикса, дебелото черво, ректума, яйчниците, пикочния мехур, жлъчния мехур, мозъка:
  - С карциноиден синдром /10%/, предизвикан от секрецията на серотонин.
  - Без карциноиден синдром /90%/ и обикновено случайна находка.
- Невробластом - най-често солиден тумор в кърмаческа и детска възраст;
- Параганглиом и ганглионевробластом;

- Панкреато - ендокринни тумори ;
  - Нефункциониращи /15 - 20%/
  - Функциониращи /70 - 80%/, продуциращи различни хормони, но с ексцесивна секреция на един от тях:
    - ✓ Гастрином /Zollinger - Ellison Syndroma/;
    - ✓ Инсулином;
    - ✓ Глюкагоном;
    - ✓ Полипептид - секретиращ тумор (Ppoma);
    - ✓ Соматостатинома;
    - ✓ Вазоактивен интестинален полипептид - секретиращ тумор (VIPoma);
    - ✓ Невротензином;
    - ✓ АСТН-ом, произвеждащ адренокортикотропен хормон;
    - ✓ Калцитонином - свръхпродукция на калцитонин
    - ✓ GHRH-ом - свръхпродукция на освобождаващ хормон на разтежния хормон;
    - ✓ CRH-ом - свръхпродукция на кортикотропин - освобождаващ хормон;
- Медуларен карцином на щитовидната жлеза;
- Паратиреоиден карцином;
- Белодробни НЕТ:
  - ✓ Дребноклетъчен карцином /SCLC/
  - ✓ Едроклетъчен невроендокринен карцином;
- Екстрабелодробен дребноклетъчен карцином /EPSCC/;
- Невроендокринен тумор на хипофизата;
- Невроендокринен карцином на шийката на матката;
- Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN – 1);
- Мултиплена ендокринна неоплазия тип2 (MEN – 2);
- Туберозис склерозис (TSC);
- Неврофиброматоза тип1 (NF - 1);
- Merkel cell cancer (кожен трабекуларен карцином);
- Болест на von Hippel - Lindau (VHL). [153, 85, 92, 88, 116, 37, 43, 19, 8]

2.6. Клинична картина на НЕТ

Невроендокринните тумори могат да бъдат функциониращи, нефункциониращи и смесени, което зависи от това дали имат клинични и биохимични прояви, свързани с прекомерна хормонална продукция:

- функциониращи тумори - обикновено са малки, бавно растящи с малигнен потенциал, а клиничният синдром зависи от типа на туморните клетки, продуциращи определен хормон, амини или два и повече полипептидни хормона. В резултат на ексцесивната продукция на даден хормон, може да се стигне до регулаторна хиперсекреция на други хормони.
- нефункциониращи тумори - секретират биологично - неактивни пептиди или хормонални прекурсори без клиничен ефект. Обикновено са по-големи и клиничната проява е свързана с нарастването на тумора, симптоми на притискане на съседни структури или на далечни метастази основно в черния дроб.
- смесени тумори - състоят се от няколко популации клетки с различна степен на диференциация и секретират няколко хормона едновременно.[8, 16, 13, 4, 152, 153, 41, 43]

Клиничната характеристика на НЕТ се обуславя основно от локализацията, големината на тумора, хормоналната активност и наличието на метастази.[8, 17, 80, 39]

Клиничните прояви са неспецифични или липсват, поради което заболяването се подозира рядко и се диагностицира късно. Към неспецифичните симптоми и в зависимост от локализацията на основния процес се отнасят: коремна болка, загуба на тегло, тънкочревна обструкция, кървене от ГИТ, отпадналост и лесна уморяемост, нощни изпотявания, повишена температура, иктер и палпиращ се абдоминален тумор. [17, 99, 118, 80, 127]

Невроендрокринните тумори, произхождащи от midgut могат да предизвикат функционални симптоми, които са следствие на секрецията на различни пептитиди и хормони и най-вече 5 - хидрокситриптамин или серотонин. Това са производни на триптофана, биогенни амини, които имат роля в гладко - мускулната контракция, регулацията на кръвното налягане и невротрансмисията в централната и периферната нервна система. Пациентите с midgut карциноидни тумори и метастази в черния дроб могат да имат симптоми на карциноиден синдром.[181, 33, 55, 32, 168, 103]

Според произхода и клиничната симптоматика НЕТ на гастро - интестиналният тракт се делят на:

- карциноиди, представляващи 2/3 от всички гастроентеропанкреатични НЕТ като с проявва на карциноиден синдром са 10% от случаите;
- панкреато - ендокринни тумори- 1/3 от НЕТ на гастро-интестиналния тракт и които се делят на функциониращи /70 - 80%/ и нефункциониращи. [6, 17, 90, 91, 85]

При около 10% от пациентите се среща характерен клиничен комплекс от симптоми, известен като карциноиден синдром (наричан още Cassidy - Scholte sydrome) [32, 72]. Това са случаите, при които секретираните от тумора биоактивни вещества нахлуват в кръвообращението. Карциноидният синдром е предизвикан от продукцията на серотонин и се представя с характерни прояви, въпреки че не всички присъстват задължително едновременно при един и същ пациент: *пристъпно петнисто зачервяване на лицето, врата и/или горната част на тялото (flash), воднисти диарии и коликообразна коремна болка, абдоминална болка развиваща се на базата на разрастване на фиброзна тъкан в мезентериума, повишаване на 5 - HIAA в урината, бронхоспастични пристъпи, трикуспидална инсуфициенция и конгистивна сърдечна недостатъчност на базата на фиброзна дегенерация.* [41, 181, 32, 33, 35] Тези симптоми по-често се срещат при пациенти с карциноидни метастази в черния дроб. Според различни автори честотата на карциноидния синдром е приблизително 7 - 13/1 млн. Може да се прояви с акромегалия, Cushing синдром и промяна в теглото - увеличаване или загуба. Тежките епизоди на синдрома се означават като „карциноидни кризи". [33, 55, 63]

Панкреасните НЕТ често се представят с метастатична болест, с изключение на инсулин - продуциращи тумори, които са доброкачествени в 85%, а според доклад на Михова А., 2011 г в 8.4% са малигнени. Протичат безсимптомно в 40 - 65% или със симптоми от притискане при локална инвазия, симптоми при дисеминация на процеса – коремна болка, безапетитие, загуба на тегло, жълтеница, подобно на признаци на панкреасен аденокарцином.[115, 99, 72, 118]

От функциониращите панкреато - ендокринни тумори, най-често срещан е инсулинома и по-рядко- гастрином, глюкагоном, випом, соматостатином. Те се проявяват със специфична симптоматика и класически панкреатично - ендокринни синдроми, в зависимост от ексцесивната продукция на определен хормон. Карциноидният синдром е много рядък, с лоша прогноза при относително голяма панкреасна туморна маса и метастази при поставяне на диагнозата. (Табл. N1)[8, 18, 80]

Таблица N 1: 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, объркаост, ступор, кома, триада на Whipple	10
Гастрином/гастрин	Синдром на *Zollinger - Ellison* (симптоми и повишена стомашна киселинност): анамнеза за пептична язва на горен гастроинтестинален тракт – множествени язви с необичайни локализации (постбулбарно), резистентни на антисекреторна терапия, чести рецидиви след спиране на терапия или резекция на стомах; продължителна диария или стеаторея с неясен произход; фамилна анамнеза за тумори на хипофиза, панкреас или паратиреоидни жлези, нефролитиаза.	60
Глюкагоном/глюкагон	Диабет, анемия, некротизиращ мигриращ еритем (дерматит), загуба на тегло, венозна тромбоза, депресия.	60
Соматостатином/ соматостатин	Диабет, холелитиаза (дискомфорт, болка в дясно подребрие, жлъчна криза), диария, стеаторея, хипохлорхидрия.	84
Випом/VIP (72% > 5 cm)	Водниста диария, белези на хипокалиемия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, ацидоза - синдром на Verner - Morrison.	70

Нефункциониращите панкреатични НЕТ типично се представят като случайно открити на КАТ панкреасни лезии с големи размери, клинично проявяващи се с гастроинтестинално кървене от стомашни варици, резултат от притискане на лиеналната вена, обструктивен иктер и/или интестинална обструкция с коремна болка. [8, 16, 115, 98, 72, 118, 51, 53, 82, 152]

Според локализацията на тумора, различните НЕТ се проявяват със следните клинични симптоми:

- *НЕТ на хранопровод*– дисфагия и ретростернална болка.[80]

- *Стомашни НЕТ.* Най-често протичат безсмптомно и се откриват случайно по време на конвенционална гастроскопия или се проявяват с неспецифични оплаквания като дискомфорт, болка в епигастриум. Карциноидният синдром е по-рядък. [99, 137]. Срещат се в три разновидности: **тип I** (свързани с вторична хипергастринемия и атрофичен гастрит с хипо-или ахлорхидрия) – протичат безсимптомно или с неспецифични оплаквания, рядко с карциноиден синдром и без белези за метастази (в 95% са доброкачествени); **тип II** (гастрин - продуциращи НЕТ поради хиперплазия на ECL клетките), свързани със синдром на *Zollinger - Ellison* (виж *Табл.1)*; **тип III** (спорадични НЕТ или НЕК), характеризиращи се с диспепсия, анемия, кръвоизлив, евентуално стомашна обструкция (стеноза на пилор), карциноиден синдром (в 28%), метастази (> 80% по време на диагноза); **тип IV-** слабо диференциирани стомашни НЕТ с висок малигнен потенциал, локална инвазия и дисеминация.[12, 15, 80, 99, 136]

- *Дуоденални НЕТ.* Те са редки (< 3%), безсимптомно протичащи, спорадични, нефункциониращи, рядко със синдром на Zollinger - Ellison при гастриноми, проява на жълтеница (при обструкция на дистална част на ЕХЖП), анемия и диспепсия (в 20 - 35%), с белези за метастази (при по-големи размери – 40% метастази в лимфни възли и черен дроб). [13, 136, 80]

- *НЕТ на тънко черво.* Типично е безсимптомното протичане с години. Откриват се случайно при хирургична намеса по повод тънкочревна обструкция или карцином на дебелото черво. Могат да се проявят с неспецифични симптоми (дискомфорт), диария (от частична непроходимост от тумор или исхемия), илеус, малнутриция, анемия (от кръвоизлив от гастроинтестинален тракт или инвагинация), типичен разгърнат карциноиден синдром (при чернодробни метастази и голяма ретроперитонеална маса, дренираща се във Vena 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 урогенитален тракт. [13, 80, 127]

- *НЕТ на апендикс.* Предимно протичат безсимптомно, малки са, откриват се случайно по време на апендектомия [13 ,72, 118, 80].

- *НЕТ на дебело черво.* Демонстрират симптоми на тънкочревни НЕТ (цекум), симптоми като при дебелочревен карцином, неспецифична болка, загуба на тегло, анорексия, симптоми на метастази [13, 72, 118, 131].

- *НЕТ на ректума.* Те са малки, нефункциониращи, не водят до поява на органоспецифични или хормоналносвързани 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). Туморите с по-големи размери се проявяват с ректално кървене, а НЕК – със симптоми на ректален аденокарцином [13, 72, 118].

- *НЕТ на ампула на Vater (сфинктер на Oddi).* Често са смесени – със зони на аденом, карцином и НЕТ. Представят се с холестаза, жълтеница и анемия. [13, 80]

- *НЕТ на черен дроб.* Те са изключително редки първични тумори, срещат се предимно при жени. Демонстрират се с коремна болка, палпиращ се уголемен черен дроб или епигастрална маса.[13, 72, 118, 80]

2.7. Диагностика на НЕТ

2.7.1. Лабораторни тестове при невроендокринни тумори

Подборът на маркери за диагностика изисква те да притежават следните характеристики: специфичност, чувствителност, да спомагат за поставянето на ранната диагноза и определянето на терапевтичният подход, да участват в изграждането на прогнозата. Основни маркери, използвани в момента за лабораторна диагностика са: хромогранин А, серумна неврон - специфична енолаза,5 - хидроксииндолоцетна киселина, алфа - и бета - субедениците на гликопротеиновите хормони [172, 158, 105].

Хромогранин А (CgA). Гликопротеин, прекурсор на билогично активни пептиди, който се съдържа в секреторните гранули на невроендокринните клетки и се освобождава след смъртта им. Той е основен плазмен или имунохистохимичен маркер, използван за диагностика, мониторинг на терапията, поява на рецидиви и прогнозиране на болестта. Увеличен е в 90% от чревните НЕТ и нараства синхронно с размера на тумора, появата на метастази (100% специфичност) или

рецидиви, както и зависи от типа на тумора. [188, 49, 110]

Хромогранин А е маркер на избор при невроендокринните тумори, произхождащи от foregut, midgut и hindgut гастроинтестиналните НЕТ и в по-висока степен за добре диференцираните тумори, феохромоцитомите, невробластомите, медуларните тиреоидни карциноми, някои хипофизни тумори и други тумори на APUD - системата. Притежава специфичност 86% и чувствителност 68%, според Модлин и колектив през 2008г в Lancet Oncology. Специфичността на повишения серумен CgA е свързана с типа на тумора и е почти неизменно повишена при пациенти с гастринома [125, 172, 61, 105].

Неврон - специфична енолаза (NSE). Клетъчноспецифичен изоензим на гликолитичният ензим енолаза. Маркерът не зависи от секреторната активност на тумора и е по-неспецифичен от Cg A. Може да служи за проследяване - терапевтичен мониторинг и поява на рецидиви. [129, 110, 54]

Хидрокси - индол оцетна киселина (5 - HIAA). Уринарен метаболит от разграждането на серотонина, който е изключително полезен при диагностиката и проследяването на НЕТ с придружаващ карциноиден синдром. Общата сензитивност и специфичност на уринните нива на 5 - HIAA при наличието на карциноиден синдром е от порядъка на съответно 70 и 90%. [129, 110, 54, 109].

При пациент, суспектен за НЕТ основни тестове за поставяне на диагноза са CgA, NSE и 5 - HIAA. В зависимост от симптомите допълнително се изследват щитовидни хормони, паратиреоиден хормон, АКТХ, соматотропен хормон, калций, калцитонин, пролактин, алфафетопротеин, CEA и бета - хорионгонадотропин. За диагностициране и проследяване на инсулином се препоръчва изследване на серумен инсулин, проинсулин, плазмена глюкоза и С - пептид. За диагностициране на гастринома - изследване на серумен гастрин (доказателствен критерий – над 1000 pg/ml) и провеждане на секретинов тест при изходни стойности между 200 и 1000 pg/ml. [129, 109]. Глюкагоном се подозира при стойности на изследвания глюкагон >500 - 1000 pg/ml. Лабораторната констелация при випомите е: повишена концентрация на вазоактивен интестинален пептид, хипокалиемия, хипохлоремия, хипергликемия и хиперкалциемия. При соматостатиномите няма надежден провокативен тест. Преоперативната оценка включва биохимичната оценка на серологични маркери като серотонин, инсулин, глюкагон, ВИП, хромогранин дори при пациенти без клинично наблюдавани симптоми на хормонален излишък. Тези маркери могат да бъдат полезни за ранната диагностика на рецидив след терапията.[2, 34, 74, 46, 176]

2.7.2. Образни изследвания

Съвременната образна диагностика при НЕТ включва методи като компютърна томография (КАТ), ядрено - магнитен резонанс (ЯМР), ултрасонография (УЗД), контраст - усилена УЗД , ендоскопска УЗД и интраоперативна УЗД. [40, 56, 178]

Метод на избор за локализиране и стадиране на НЕТ, както и уточняването на мултиплената ендокринна неоплазия, са мултидетекторната компютър - томография (МДКТ) и магнитно - резонансната томография (МРТ). [20, 178, 145, 56, 155, 78]. Ограничени са възможностите за стомашните и дуоденални локализации с р - р <1см, а при тумори >3см информативността нараства до 95%. При тънкочревните локализации добра чувствителност и специфичност показват МДКТ и МРТ ентероклиза или ентерография, тъй като позволяват едновременно оценка на лумена, стената на червото, околните тъкани и далечните органи.[20, 81, 76]

За диагностиката на дебелочревни невроендокринни тумори най-чувствителен метод е МРТ колонография, а за ректални и анални невроендокринни тумори - магнитнорезонансната томография.

Панкреасните невроендокринни тумори се диагностицират с МДКТ като при локализация в главата на панкреаса информативността е 90%, в тяло – 80% и в опашка – 45%. [20, 182]. За чернодробните метастази трифазната МДКТ е задължителна, тъй като в портовенозната фаза метастазите са изоденсни с паренхима. [44] Мезентериалните метастази се представят като лъчисти контури с калцификати в 65 - 100%, поради изразена дезмопластична реакция. [63,140]

Освен в мезентериума и ретроперитонеума, лимфни метастази от midgut карциноиди, се откриват вентрално в долната част на торакса, ретрокрурални, подкожни и такива в млечните жлези.[42,44, 48]

Компютърната томография притежава 73% (63–82%) чувствителност и 96% (83–100%) специфичност при диагностициране на ГЕП – НЕТ. [178, 145, 56, 20] По отношение на откриането на чернодробни метастази сензитивността е 82% (78–100%), а специфичността е 92% (83–100%) [42, 100, 29, 71].

Приложението на ЯМР при ГЕП - НЕТ дава 93% (85–100%) сензитивност и 88% (75–100%) специфичност на метода [173, 163], а информатвността за чернодробните метастази е 95%. [47]

Ендоскопската УЗД е най-чувствителния метод за откриването на ГЕП - НЕТ със средна честота на откриване на туморите 90% (77–100%) [62, 190, 156, 3] . Неговата сензитивност е 93%, а специфичността 95%. [26]. **Интраоперативната УЗД** е също високочувствителен метод за откриване на ГЕП - НЕТ, с честота на откриване на туморите 92% (74–96%). [58, 62, 70]. По отношение на дуоденалните тумори и лимфните

метастази честотата на откриване с УЗД е 18%, а тази на ендоскопска УЗД - 63%. [62, 156, 190]

Контраст - усилената УЗД има значително по-висока сензитивност (82%) от конвенционалната УЗД по отношение на чернодробните лезии, като допълнителното вземане на биопсии подобрява още повече диагностичната способност. [8, 184]

2.7.3. Функционални образни изследвания

В случаите, когато информативността на МРТ и МДКТ е малка, метод на избор са нуклеарно - медицинските образни методи с целотелесно сцинтиграфско проследяване на разпределението в организма на интравенозно въведен специфичен или неспецифичен радофармацевтик.

Някои от прилаганите радиофармацевтици се използват за провеждане на метаболитна терапия при НЕТ в напреднал стадий.

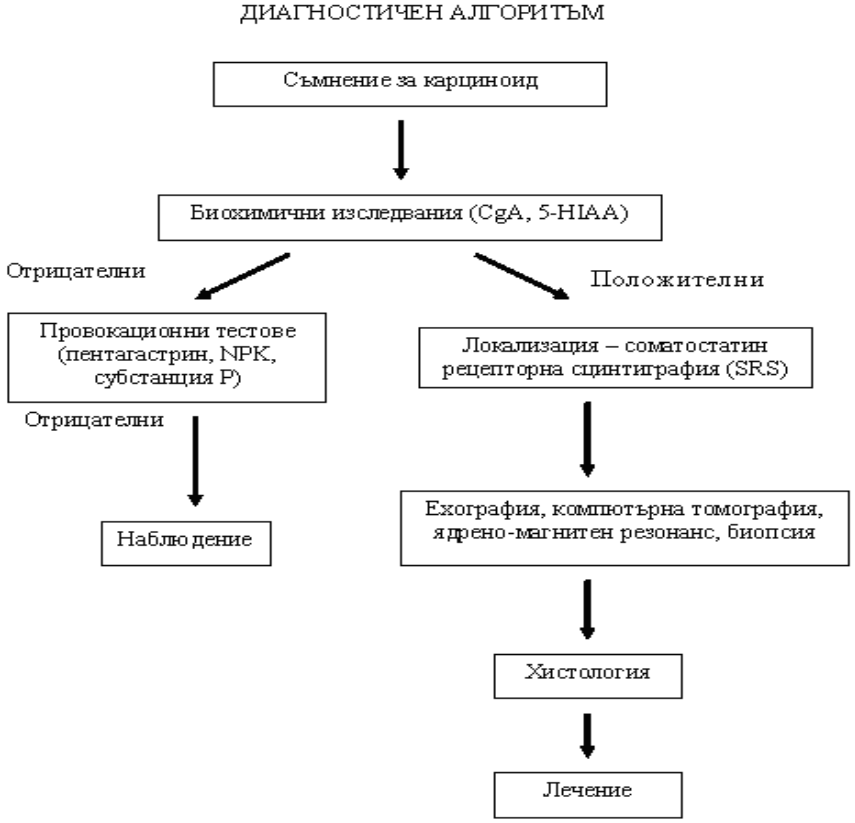
Соматостатин - рецепторна сцинтиграфия - използват се позитрон - емитиращи радиофармацевтици (напр. ^{18}F - DOPA, ^{124}I - MIBG). ^{111}In Octreoscan аналог на соматостатина и метод на избор в диагностичното изобразяване на соматостатин експресиращите НЕТ. Използва се не само за първична диагноза и определяне степента на разпространение на тумора, но и като тест за мониторинг на соматостатиновата терапия. Притежава 100% диагностична точност при глюкагонома и 75% при гастринома, при випома е 88%, а за нефункциониращите островно - клетъчни НЕТ тя е 82%. Диагностичната точност при инсулиномите достига едва 42%.[19, 36, 97, 166]

Стадирането при пациенти, при които се обсъжда чернодробна резекция по повод метастази, включва целотелесно сканиране и специфични за черен дроб образни методи с използване на ^{111}In DTPA – октреотид (OctreoScan) и по-нови методи като ^{68}Ga DOTA октреотид ПЕТ - СТ. Откриването на позитивни за октреотид лимфни възли и чернодробни лезии е патогномонично за метастатичен НЕТ и може да помогне при планирането на хирургичното лечение. По отношение на откриването на чернодробни метастази, КАТ и ЯМР са по-чувствителни от OctreoScan и представят метастазите като хиперваскуларни лезии с контрастно усилване в артериалната фаза, а по-големите лезии са с хетерогенен характер, вследствие наличието на централна некроза. С тези методи се постига оценка на разпространението на тумора в черния дроб, интрахепаталната съдова анатомия и взаимоотношението на съдовете с метастазите, както и волуметрична оценка на чернодробния остатък. Значителна част от лезиите се пропускат при образната диагностика, което се потвърждава с наблюдаваната над 80 % честота на рецидиви в дългосрочен аспект след чернодробна резекция. [20, 117, 184, 45, 47]

Костната сцинтиграфия *с* ^{99}mTc MDP е „златен стандарт” за костни метастази при НЕТ дисеминирани неоплазми. Предимно са склеротични и се представят като точковидни калцификати. [20]

Öberg К. въвежда примерен диагностичен алгоритъм, представен на фиг. N1.

Фигура N 1: Диагностичен алгоритъм при карциноидни тумори



При гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори липсват специфични ендоскопски признаци. [7, 26, 118] За диагноза на тези тумори средство на избор е гастроинтестинална **ендоскопия с биопсия** - ФГДС, илео - колоноскопия, капсулна ендоскопия, дуоденоскопия с ендоскопска ретроградна холангио - панкреатографи. Препоръчително е използването на **ендоскопска ехография**, особено при лезии с малки размери< 5 mm и тумори в панкреаса (инсулином и гастрином). С този метод може да се оцени лумена, околните тъкани, (медиастинум с лимфни възли, метастази, плеврален излив, сърце, съдове), панкреаса, жлъчните пътища, състоянието на черния дроб и лимфните вериги, лявата надбъбречна жлеза и наличието на асцит. [106] В комбинация с тънкоиглена биопсия и цитологично изследване, разграничава НЕТ от аденокарцином или друг тумор и диагностицира тумори, неразпознати с останалите образни методи (чувствителност – 82 - 98% и специфичност – 86 - 100%). Притежава най-висока диагностична стойност за инсулиноми (над 90% при размер < 2 cm) и гастриноми на панкреаса (чувствителност до 94%). [7, 8, 26, 29]

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. [118]

2.8. Патологична диагноза, класификация и стадиране на НЕТ

Прецизното макроскопско описание на туморна формация от гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори включва: размер, характеристика на срезна повърхност, видима (хирургична резекция R2) или микроскопска (хирургична резекция R0 - 1) инфилтрация в околни тъкани, структури и органи. [18, 21, 90, 88]

Доказването на невроендокринен произход на гастроентеропанкреасни тумори изисква имунохистохимично изследване с хромогранин А, синаптофизин, неврон - специфична енолаза и Ki67**.** [21, 149, 114, 91, 88]

- Хромогранин А (CgA) е матриксен протеин, прекурсор на панкреатостатина, който е универсален маркер с висока специфичност за НЕТ и индикатор за диференциация.[21, 131, 189, 114]

- Синаптофизин (SP) - гликопротеин, компонент на мембраната на малките пресинаптични везикули на невроните в нормалните и неопластични невроендокринни клетки. Изследва се в комбинация с хромогранинА, поради липса на специфичност, т.к е характерен и за карциноми. [21, 131, 189, 114]

- Ki67 - ядрен имунохистохимичен маркер, чрез който се определя пролиферативния туморен потенциал. Имунохистохимичната реакция е представена от дифузна и/или грануларна ядрена оцветка. Отчита се реакцията само в максимално оцветените ядра (3+) в зоните на тумор преобладаващата реакция. [21, 131, 189, 114]

- Неврон - специфична енолаза (NSE) – цитозолен маркер, у - у димер на гликолитичния ензим енолаза. Високочувствителен маркер, но не много специфичен.[31, 21, 131, 189, 114]

Стандарт за хистологична оценка са имунохистохимичното изследване на CgA, SP и Ki67.[152, 21, 131, 189, 114]

Действащата понастоящем класификация на СЗО от 2010 г се базира на следните критерии 1) обща рамка на дефинициите на туморите, базираща се на грейдинга им и 2) специфични критерии за стадиране според съответната анатомична локализация. Дефинират се две големи

категории на туморите според нивото на диференциация на туморните клетки: високодиференцирани НЕТ и слабодиференцирани НЕТ. Според класификацията на СЗО в групата на високодиференцираните тумори се дефинират 2 подгрупи – такива с нисък и междинен грейдинг, на базата на нивото на пролиферация. Високодиференцираните НЕТ обичайно са бавно растящи малигнитети с нисък митотичен и пролиферативен индекс. Тези тумори запазват повечето от антигенните характеристики на техните нормални ДЕС еквиваленти. Обратно нискодиференцираните тумори са изградени от клетки с изменен невроендокринен фенотип и повишен митотичен и пролиферативен капацитет, което отговаря на тяхното силно агресивно биологично поведение. [43, 18, 154, 151]

Определянето на степента на диференциация на НЕТ, изисква информация за броя митози и пролиферативния индекс. През 2010 г AJCC Cancer Staging Manual въведе тристепенна скала за определяне диференциацията на туморите. (Табл. N2) [25]

Таблица N 2: Патологоанатомично определяне на степен на диференциация чрез пролиферативният грейдинг.

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

*Общ брой митози, преброени на 10 полета на микроскопско увеличение x 40 (= 2 mm2);
**% от преброени 500/2 000 туморни клетки в полета с максимално ядрено оцветяване (3+);
***При тумори на апендикс няма установени критерии за оценка на Ki - 67 индекс.

Според Klöppel G. всички невроендокринни неоплазми имат малигнен потенциал, който трябва да се степенува от нисък- до висок. Малигненият потенциал на НЕТ зависи от локализацита, диференциацият и степента на локална инвазия на тумора. Измененията в класификациите на НЕТ по отношение на хистологичната оценка е представено на табл. N 3. [21, 25, 43, 90]

Таблица N 3: Класификационна схема за хистологична оценка на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
Карциноид	Високодиференциран ендокринен тумор	Невроендокринен тумор= G1 (карциноид)
	Високодиференциран ендокринен тумор	Невроендокринен тумор= G2
	Нискодиференциран ендокринен карцином (дребноклетъчен карцином)	Невроендоринен карцином (едроклетъчен или дребноклетъчен)= G3
Мукокарциноид Смесена форма на карциноид и аденокарцином	Смесен екзокринен-ендокринен карцином	Смесен аденоневроендокринен карцином (невроендокринната компонента е над 30% от туморния обем)
Псевдотуморни лезии	Тумороподобни лезии	Хиперпластични и пренеоплстични лезии

Настоящата хистологична класификация на невроендокринните тумори по препоръка на ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) включва допълнителни данни като малигнен потенциал, размери, съдова инвазия и др., които определят прогнозата на пациента. (Табл. N4) [37, 41, 88, 93, 151, 152, 21]

Таблица N 4: ENETS критерии за патологоанатомична оценка и прогноза на невроендокринните тумори на гастроинтестиналния тракт.

Биологична характеристика	Метастази	Инвазия на m.propria	Хистологична диференциация	Грейдинг	Туморен размер	Съдова инва - зия	Митотичен индекс - Ki67 индекс	Хормо - нален синдром
Доброкачествени	-	-	Високодиферен цирани	G1	≤1 см	-	< 2%	-
Доброкачествени (нисък малигнен потенциал)	-	-	Високодиференцирани	G1	1 - 2 см	- / +	< 2%	-
Нисък малигнен потенциал	+	+	Високодиференцирани Умеренодиференцирани	G2	>2 см	+	3–20%	+
Изразен малигнен потенциал	+	+	Нискодиференцирани Едроклетъчен НЕК Дребноклетъчен НЕК	G3	Всеки размер	+	> 20%	-

******метастази* ** инвазия на muscularis propria*

Високодиференцираните (G1) невроендокринни тумори са с доброкачествено поведение при размер < 1см/д (изключение правят

локализациите в апендикса и колона, за които е лимитиран размер <2см). Ограничени са в лигавицата и субмукозата и са без съдова инвазия. Независимо от това те притежават малигнен потенциал. Високодиференцираните (G1) НЕТ с несигурен малигнен потенциал или надвишават зададените размери, или се характеризират със съдова инвазия. Високодиференцираните невроендокринни карциноми (G2) са добре- и умеренодиференцирани, инфилтрират t. muscularis propria и зад нея или са с метастази. Те са по-големи от 3см/диам, имат съдова инвазия и са с по-висок митотичен индекс. Нискодиференцираните невроендокринни карциноми (G3) са дребно - и едроклетъчни, солидни, с централни некрози, висок митотичен индекс и ангиоинвазия. Обикновенно са с чернодробни и екстраабдоминални метастази.[18, 21, 151, 37, 101, 89, 167, 85, 92, 88, 116]

За високодиференцираните НЕТ е характерна следната имунохистохимична оценка: позитивни хромогранинА /+/ и синаптофизин /+/, докато при нискодиференцираните НЕК хромогранинА е негативен / -/, а позитивен е синаптофизин /+/. Много апендикуларни и дебелочревни НЕТ секретират хромогранин В.

По отношение на прогностични патоморфологични характеристики на гастроентеропанкреасни НЕТ, при стомашна локализация все още не са уточнени, но за останалите ентеропанкреасни НЕТ прогностично значение има размерът на тумора, хистологичната степен на диференциация (G), нивата на инфилтрация и Ki - 67 индексът. [91, 37, 31, 189,]

2.8.1. Стадиране на гастроинтестиналните НЕТ

През 2006 г. Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS) въведе TNM - система за класифициране и стадиране на различни видове невроендокринни тумори, съобразно тяхната локализация. (Приложение N5) Тази система корелира с прогнозата и определя избора на лечение.[154, 151, 37, 43, 161]

2.9. Лечение на НЕТ

Основните цели на терапията са тотална ерадикация чрез операция (не е възможна в повечето случаи), спиране на туморния растеж, подобряване на клиничните симптоми и подобряване или поддържане на добро качество на живота. Основните аспекти включват: хирургично лечение, включително палиативна или циторедуктивна хирургия, емболизация, химио - или лъчетерапия и лекарствена терапия.[4, 16, 9, 63, 72, 136]

Лекарствената терапия при НЕТ основно включва лечение с аналози на соматостатина (ССА) и интерферони (IFN), значителен брой тирозин - киназни инхибитори, инхибитори на ангиогенезата, както и mTOR инхибитори.[95, 164, 143, 132, 129, 155]

Основната индикация за приложението на ***аналози на соматостатина*** е лечението на хормон - свързани клинични синдроми

при функциониращите НЕТ. Освен за контрол върху големината на тумора и хормоналната хиперсекреция, аналозите се използват и за профилактика на карциноидна криза, а също така и за локорегионални терапии. Те рядко водят до регресия на тумора. Приложението им при нефункциониращи тумори е противоречиво Аналозите на соматостатина водят до блокиране на отделянето на различни биологично активни агенти, които причиняват различните клинични синдроми, в резултат на което облекчават симптомите и подобряват качеството на живота. Според доклад на Dr Foo Kian Fong, Department of Medical Oncology, National Cancer Centre, Singapore, OCTREOTIDE се свърза с SSTR2 и SSTR5 и е регистриран в повечето страни за лечение на карциноиден синдром, ВИП - ома и глюкагонома. Приложението му е пре -, пери - и постоперативно като субективният отговор варира между 30 - 75%, биохимичен отговор се постига в 30 - 60%, а туморният отговор е 0 - 15%. Приложението му се свързва с подобряване качеството на живот и средната преживяемост за midgut карциноиди 36 месеца. Страничните ефекти са леки и включват малабсорбция на мазнини, дисфукция на жлъчния мехур и жлъчни камъни. Препоръчителна схема на лечение включва няколкодневно приложение на Octreotide s.c. в доза 100–600 мкг/дневно в 2–4 приема, след което да се премине към Octreotid Lar i.m. на всеки 3 - 4 седмици.[57, 129, 132, 155, 164, 31]

Използват се още Pasireotide като панрецепторен соматостатинов аналог в комбинация със Sunitinib, който е създаден на базата на моноклонални тела и инхибитори на тирозинкиназните рецептори. Аналозите на октреотида имат утвърдена роля в лечението на пациенти с метастатичен НЕТ след публикуването на резултатите от проучването PROMID (плацебо контролирано рандомизирано проучване върху антипролиферативната ефективност на Octreotid Lar при пациенти с метастатични midgut тумори), което демонстрира свойството на дълго - действащия сандостатинов аналог да забавя прогресията на заболяването. [31, 72, 136, 116]

Интерферон - алфа /IFNα/ е регистриран за лечението на midgut локализациите и карциноиден синдром. Биохимичен отговор се наблюдава в 40–60%, симптоматично подобряване в 50–60% и намаляване на туморния обем в 10–15% от пациентите. Понастоящем се използват рекомбинантни $IFN\alpha_{2A}$ и IFN_{2B}.[95, 136, 150, 10]

Интерферонът стимулира функцията на NK клетките, притежава директен ефект срещу туморните клетки – инхибира клетъчния цикъл от G1 до S фазата на карциноидните тумори, както и инхибира продукцията на растежните фактори. Характеризира се с анти - ангиогенен ефект, според доклад на Dr Foo Kian Fong, Department of Medical Oncology, National Cancer Centre, Singapore. Според неговата презентация имат единични случаи с подобрена преживяемост от проведената биологична терапия, освен това дозата трябва да е индивидуално съобразена, в

зависимост от толерантността и броя на левкоцитите *(< 3.0 x 109/l)* и е препоръчително *Interferon - α* да се прилага в доза от 3 - 5 mUI подкожно три пъти седмично [134] Дългодействащият интерферон е алтернативна формула, назначавана в дози от 80 - 150 μg веднъж седмично. [141, 95, 164] При метастатичен инсулином се използва ***mTOR - инхибитора*** **everolimus,** когато е налице резистентност към стандартно медикаментозно лечение за хипогликемия**.** Понастоящем се използва комбинацията аналог на соматостатина и *Diazoxide*. **Радионуклидна пептид - рецепторна терапия** се приема за алтернативен избор при осъществяване на симптомен контрол. [139, 86, 187]

Развитието на **химиотерапията** дълги години биваше ограничавано от факта, че проучванията поставяха под общ знаменател всички типове ГЕП - НЕТ. В последните години обаче, ясно бе доказано че химиотерапията със стрептозоцин базирани терапевтични режими има утвърдена роля и 35 - 55 % отговор при панкреатичните високодиференцирани НЕТ, но почти няма ефективност при midgut и hindgut туморите. Вариантите за системна химиотерапия включват монотерапия или комбинация от следните медикаменти: Streptozotocin,5FU, Doxorubicin, Dacarbasin, платина - базирани медикаменти (Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin), етопозид или таксани. В последните години се доказва и ефективността на темозоломид базираните терапевтични схеми. Все още опита с проспективни рандомизирани проучвания по въпроса е ограничен и оптималните схеми на химиотерапевтично лечение още подлежат на прецизиране. При нискодиференцираните тумори химиотерапията с платина - базирани лечебни схеми е метод на избор за лечението, понякога в комбинация с Irinotecan и Etoposide. В тези случаи, въпреки добрия отговор в над 60 % от пациентите, често се наблюдава ранно рецидивиране и кратка преживяемост. **[**112, 187, 131, 171,]

Хиперсекрецията на стомашна киселина при всички пациенти с функциониращи невроендокринни тумори, [111, 98], се овладява с Н2 - блокери в дози надвишаващи до 10 пъти над обичайно прилаганата или инхибитори на протонната помпа. Препоръчителната начална доза на *Omeprazole* е 60 mg веднъж дневно при спорадичен синдром на Цьолингер - Елисон и 40 - 60 mg два пъти дневно при множествена ендокринна неоплазия МЕН1 и ZES.[59, 134, 72]

Хирургическото лечение е единствения вариант за радикално излекуване при интетстиналните ендокринни тумори и зависи от локализацията и биологичното поведение на тумора. **Дуоденалните** ендокринни тумори съставят 2 - 3 % от всички ГЕП - НЕТ. Тези тумори включват гастрином, соматостатиноми, нефункциониращи ГЕП - НЕТ, ганглиоцитни параганглиоми, карционидни тумори и нискодиференцирани НЕТ. Основната част от тези тумори са нефункциониращи. Най-честият функциониращ НЕТ и основна локализация за синдрома на Цьолингер -

Елисон в 60 - 65% от случаите е гастринома. Тези тумори обичайно са много малки (под 1 см) и се визуализират обикновено с интраоперативна УЗД, ендоскопска УЗД и дуоденотомия. Дуоденотомията е задължителна част от операцията за лечение на синдрома на Цьолингер - Елисон. Дуоденалните гастриноми са по-слабо малигнени от техните панкреасни еквиваленти и въпреки, че често се разпространяват в регионалните лимфни възли, те рядко метастазират в черния дроб. Лимфните метастази не намалявят преживяемостта, в сравнение с чернодробните. Поради това в определени високо селектирани случай е оправдано извършването на лимфна дисекция на перипанкреасни, портални, целиачни и ретроперитонеални лимфни възли. Описани са и гастриноми с първична локализация в лимфните възли. В случай на големи размери и регионално разпространение, метод на избор е резекцията a modo Whipple. В повечето случаи обаче дуоденалните гастриноми налагат само локална ексцизия и биопсия на регионални лимфни възли. [12, 133, 74, 124]

Други типове НЕТ на дуоденума са соматостатином, ВИП - ом и дуоденален карциноиден тумор. Дуоденалните карциноидни тумори се откриват най-често случайно при горна ендоскопия по друг повод и най-често са асимптоматични. Рядко биват причина за развитие на карциноиден синдром. Ако са малки (под 1 см) локалната ексцизия с биопсия на лимфни възли е достатъчна, но при по-големите карциноиди може да е необходимо извършването на резекция a modo Whipple. Соматостатинома и ВИП - ома са по-агресивни и те налагат извършването на резекция по Уипъл при резектабилни тумори. [12, 133, 74, 124]

НЕТ с локализация в **илеума**, често се откриват при експлорация по повод на чревна непроходимост или необясними чернодробни метастази. Карциноидните тумори на тънкото черво се проявяват с карциноиден синдром и най-често са малки (<1см), множествени, с малигнен потенциал и агресивен биологичен ход. Предизвикват мезентериална фиброза и карциноидна кардиомиопатия. Наблюдава се изразена фиброза в перитуморните тъкани и перитонеум, включително и в отдалечени локализации като сърце и бял дроб. Мезентерилната фиброза е резултат на метастатичните мезентериални лимфни възли и често води до хронична мезентериална конгестия и обструкция на чревния лумен. Клинично се изявява със силна абдоминална болка, налагаща широка туморна резекция с прецизна и внимателна дисекция на основните клонове на мезентериалните артерия и вена при извършване на лимфната дисекция. Нерядко се извършва дясна хемиколектомия, поради засягане на кръвоснабдяването на десният колон от дезмопластична реакция при мезентериалната фиброза. Предоперативната подготовка на пациентите включва Octreotid i.v., с оглед избягването на живот - застрашаваща карциноидна криза. Задължително е извършването на холецистектомия при пациенти с карциноиден синдром и последваща нужда от терапия със

Sandostatin Lar, т.к. е доказано че след 6 - месечното му приложение се развива холелитиаза.[49, 127, 181, 138, 113, 66, 126, 57, 27, 48, 50, 124]

Огромна част от НЕТ на **апендикса** са карциноидни тумори, относително чести, предимно с бенигнен характер, наблюдават се при млади пациенти и съдържат S - 100 експресиращи клетки. Рядко се наблюдава карциноиден синдром и приблизително 93 % имат повишени серумни нива на хромогранин А. Размерът е важен критерии за малигненост на карциноидните тумори на апендикса. Туморите над 2 см, такива в базата на апендикса или в периапендикуларните меки тъкани са свързани със значителен риск от развитие на далечни метастази и налагат извършването на дясна хемиколектомия. При НЕТ с размер <1 см е достатъчно извършване на апендектомия, а при р - р от 1 - 2 см се налага задължителна дясна хемиколектомия за всеки от следните случаи: перфорация в мястото на тумора, клетъчен атипизъм, инвазия на мезоапендикса с повече от 3 мм или локализация в основата на апендикса. Негативните резултати от проведените КАТ на малък таз и соматостатин - рецепторна сцинтиграфия не променят нуждата от извършване на дясна хемиколектомия при тези високо рискови тумори. [38, 144, 99, 27, 138]

Ректалните карциноиди рядко се проявяват с карциноиден синдром, най-често със симптоми на запек, болка, туморна маса, ректорагия или като случайна находка при колоноскопия. В 50 % от случаите протичат асимптоматично. По-агресивни и с по-лоша прогноза са от другите интестинални карциноиди с 5- годишна преживяемост в 87 %. Размерът е важен критерий за малигненост и при наличието на инвазия в мускуларис проприя прогнозата е по-лоша, особенно след като се знае, че ректалните карциноиди произлизат от субмукозния слой. [182, 180, 99]

Малки лезии с р - р <1 см/д, имащи добре диференцирана хистология, могат да бъдат отстранени чрез ендоскопска ексцизия или трансанална мукозна резекция. Ако има данни за локална инвазия се прилага Band - snare resection, aspiration lumpectomy or strip biopsy. Съществува дебат относно лезии от 1 - 2 см, при които метастатичния риск се изчислява между 10 и 15%. Само тумори с размер до 2 см, с нисък митотичен индекс и без инвазия на lamina propria могат да бъдат премахнати чрез локална резекция. При висок митотичен индекс, от полза е агресивното хирургично лечение. Лезии > 2 см/д. трябва да се третират като аденокарцином и следва да бъде приложена ниска предна резекция с резекционни линии, отстоящи на 2 см от тумора.[11, 41, 99, 182, 180, 146]

Хирургичното лечение на **панкреасни НЕТ** зависи от типа и размера на тумора и локализацията му в панкреаса. Различните типове тумори имат различна прогноза и подходът към тях е различен. Като пример могат да се посочат инсулиномите, които рядко са малигнени, докато глюкагономите никога не са бенигнени. Наличието на чернодробни метастази, но не и на

лимфни метастази, е неблагоприятен прогностичен признак по отношение на преживяемостта при панкреасни НЕТ. [11, 96, 73, 98, 165, 138]

Инсулиномите са най-честите функциониращи панкреатични НЕТ с предимно бенигнен биологичен погрес. Представя се с неврологични симптоми следствие на хипогликемията и хирургичното лечение е единствената куративна опция. Локализирането на тумора се осъществява с КАТ и ендоскопска УЗД, която има 95 % точност. Интраоперативният УЗД позволява висока степен (до 100%) дефинитивно излекуване, поради възможности за точно локализиране на тумора спрямо ключови структури като общия жлъчен канал, горната мезентериалан вена и панкреасния канал. Ако туморът бъде идентифициран прецизно предоперативно, може да се приложат лапароскопска процедура или **енуклеация**, при условие, че хистопатологичното изследване показва пълна ексцизия и доброкачествени показатели. При невъзможност за локализиране на процеса са оправдани **Whipple панкреатектомия, лява панкреатектомия или дори тотална панкреатектомия**.[12, 177, 30, 57, 53, 102, 124]

Вторите по честота функционални панкреасни НЕТ са **гастриномите** и в 20 % от случаите са част от МЕН1. Те са малигнени, но бавнорастящи и не толкова агресивни, както нефункциониращите панкреасни НЕТ. Размерът на тумора е най-важният критерий за малигненост, докато наличието на чернодробни метастази определя преживяемостта. Панкреатични тумори с размери над 3 см имат 30 % шанс за развитие на чернодробни метастази, поради което се налага по-агресивно хирургично поведение от типа на дистална панкреатектомия със спленектомия или доденохемипанкреатектомия a modo Whipple. Малки тумори в главата на панкреаса могат да бъдат енуклеирани. Понякога туморната формация в главата на панкреаса може да се окаже лимфна метастаза и е необходимо търсене на първична дуоденална локализация чрез дуоденотомия. Регионалните лимфни възли следва да бъдат внимателно биопсирани дори да не изглеждат макроскопски засегнати. Хирургичната резекция на гастринома при спорадичен синдром на Цьолингер –Елисон дава 60 % шанс за дефинитивно излекуване, но в комбинация с МЕН1 рядко се постига трайно излекуване. При тези пациенти са налице множествени дуоденални и панкреасни тумори, както и лимфни метастази. Затова резекцията a modo Whipple дава по-висок шанс за излекуване от ексцизията на тумора. Целта на хирургията е да намали карцином - специфичната смъртност. [126, 98, 53, 103, 12, 124, 138, 74]

Рядко наблюдаваните функциониращи панкреасни НЕТ включват соматостатином, глюкагоном, GRF - ом, ВИП - ом и др. Основният клиничнен проблем е пълната ексцизия на тумора, тъй като пациентите често имат чернодробни метастази и в двата лоба, които не са показани за оперативно лечение. Хирургичната резекция на тези големи тумори дава честота на излекуване в приблизително 60 % и не съществува друга ефективна терапия освен хирургичното лечение. Агресивното хирургично

лечение е ясно показано и последни данни показват, че разширената резекция на локално авансирали и ангажиращи съдовете тумори, включително засягащи горната мезентериална вена и реконструкция на порталната вена, е свързано с много добри дългосрочни резултатти – 10 годишна преживяемост около 60 %. Пациенти със симптоми свързани с функциониращи НЕТ (ВИП - ом или Глюкагоном) имат най-добро повлияване на симптоматиката след хирургично лечение. Важно е да се отбележи, че прогнозата на пациенти с панкреатични НЕТ, секретиращи АКТХ и причиняващи Кушинг синдром е особен неблагоприятна, тъй като медикаментозното повлияване на хиперкортицизмът дава незадоволителни резултати и при тези пациенти често е необходимо извършването на билатерална лапароскопска адреналектомия.[12, 53, 103, 124, 136, 96, 51]

По отношение на **метастазите от НЕТ** и възможността за премахването им, се доказва че шансът за дефинитивно излекуване е значителен. Прогнозата при чернодробни метастази е по-добра при високодиференцирани тумори, поради което агресивната чернодробна хирургия не е показана при слабодиференцирани тумори. Такива пациенти с метастази, непоемащи октреотид при соматостатин - рецепторна сцинтиграфия, се насочват за химиотерапия с терапевтични схеми, използвани при дребно - клетъчен белодробен рак. Синхронните чернодробни метастази имат по-лоша прогноза от метахронните, но е толкова по-добра, колкото по-дълъг е периодът без метастази. Препоръчва се едноетапно премахване на основния тумор с чернодробните метастази като изключение прави отложената във времето чернодробна резекция след дуоденохемипанкреатектомия a modo Whipple (по повод панкреатичен тумор). Адювантната терапия със Sandostatin Lar намалява вероятността от развитие на рецидив и/или забавяне на туморната прогресия. Нерандомизирани проучвания показват, че очакваната 10 - годишна преживяемост при пациенти с чернодробни метастази е 20 - 40 % без хирургично лечение и достига 60 - 90% след проведена резекционна хирургия, а инхибиторния ефект на Sandostatin Lar допринася за благоприятния ефект. [174, 183, 169, 69, 14]

Хирургическо лечение следва да бъде предприемано, когато има възможност за радикално премахване на тумора като по този начин значително увеличава преживяемостта и подобрява качеството на живота на оперираните.[120, 148, 51]

При планирането на обширна чернодробна резекция е нужна оценка на обема на чернодробния остатък. За пациенти с нормално функциониращ паренхим, обемът на чернодробния остатък, определен при стандартизирана волуметрия не трябва да е по-малко от 20 % от общия обем на черния дроб. При пациенти с клинично значимо чернодробно заболяване е необходим поне 30 %, а при добре компенсирана цироза този процент достига 40 %. Тези стойности предопределят индикациите за извършване на преоперативна емболизация на порталната вена при

необходимост от агресивна чернодробна резекция и с цел превенция на постоперативна остро настъпваща чернодробна недостатъчност. [147, 65, 159, 22, 87, 148]

Относително благоприятната дългосрочна прогноза и наличието на хормонални синдроми при НЕТ обуславят агресивното хирургично лечение дори при напреднали случаи на заболяването. Агресивното оперативно лечение с цел трайно излекуване подобрява 5 - годишната преживяемост видно от многото публикувани серии пациенти с приемлива заболеваемост и смъртност. От друга страна наблюдаваните рецидиви дори при агресивна хирургическа намеса достигат 84 %. [159, 120, 14]

Поради бавно прогресиращия характер на метастатичните НЕТ, някои пациенти могат да страдат в течение на дълги периоди от хормонален излишък. В тези случаи чернодробната резекция може да бъде показана с оглед подобряването на качеството на живота и/или намаляване на медикаментозната терапия нужна за овладяване на симптомите. Частичен или пълен отговор на хирургичното лечение се наблюдава в 96 % от пациентите. Същото проучване показва рецидивиране в 59 % от пациентите на 5 година, като средното време до появата на рецидив е 45,5 месеца. В случаите, в които общият статус не позволява оперативно лечение се преминава към други варианти на терапевтично повлияване на метастазите като трансартериална емболизация, които могат да облекчат в значителна степен симптомите на хормоналния излишък. Всъщност подобрението може да е толкова значително, че да позволи извършване на оперативно лечение на по-късен етап. Друг вариант е химиотерапията като дефинитивно или неоадювантно лечение. [159, 14, 63, 51]

Пациентите с множествени билатерални чернодробни метастази и дори с над 10 отделни лезии, но не и милиарен тип, биват обсъждани като подходящи за чернодробна резекция, особено когато наблюдението, образната диагностика, химиотерапията, лечението със ССА показват благоприятно биологично поведение на тумора при дадения пациент. Единият от основните два хирургични подхода включва резекция на доминантните тумори в единия лоб с едновременна РФА на туморите в чернодробния остатък. Втория подход е двуетапна операция като първоначално се резецират метастазите в единия лоб, а на втори етап останалите в другия. При някои пациенти с ограничено чернодробно засягане може да се резецират едноетапно всички метастази.[84, 121, 14, 23]

Ролята на РФА (радиофреквентна аблация) като циторедуктивен метод за лечение, е минимално - инвазивна палиативна опция, която позволява намаляване на туморния обем, запазване на нормален чернодробен паренхим, може да бъде повтаряна при нужда и осигурява ефективен контрол върху чернодробните метастази при много от пациентите за период от години. За разлика от метастазите при

колоректален карцином, по-слабата ефективност на РФА по отношение на локалния контрол на тумора не води до по-ниска преживяемост. Аблативната терапия е свързана с ниска заболеваемост и смъртност, като осигурява задоволително ниво на контрол на симптомите, въпреки почти задължителното развитие на рецидив след определено време. Чернодробна резекцията и РФА могат да се провеждад едновременно по време на лапаротомията. В една серия от 172 пациента, лекувани с този комбиниран метод болестността е 19,8 %, а смъртността 2,3 %, което е сравнимо с данните наблюдавани при извършването на чиста резекция. Честотата на рецидивите е 56,9 % за период от 21,3 месеца. Едно скорошно проучване проследява онкологичните резултати при резекция на чернодробни метастази и при резекция комбинирана с РФА като резултатите не показват статистически значима разлика. Чернодробната недостатъчност, която би могла да настъпи след този едноетапен подход към двустранни метастази, се отдава на степента на термалната травма в относително малкия чернодробен остатък и това е един потенциален риск. Това налага подбора на кандидати и оценката на функцията на чернодробния остатък да са изключително внимателни, особено при пациенти с увредена чернодробна функция. Този подход следва да се прилага само при пациенти с адекватен по обем чернодробен остатък, в който се налага аблация на относително малки лезии, отдалечени от съдови и жлъчни структури. [142, 147, 60, 14]

Друг подход по отношение на билатералните чернодробни метастази е двуетапната резекция с ПВЕ, когато се налага обширна хепатектомия, но е налице и засягане на планирания чернодробен остатък. Предимствата на този метод са: На първи етап се провежда малка по обем и с нисък риск резекция, позволяваща пълна оценка на обема на метастазите и оценка с биопсия на здравия чернодробен паренхим (преди да бъде опитана разширената резекция на втори етап). Друго предимство е, че лезии в непосредствена близост до съдови и жлъчни структури могат да бъдат внимателно резецирани, докато РФА може да предизвика травма на тези ключови структури. Този първи етап позволява селекция на пациентите за необходимостта от евентуална последваща обширна чернодробна резекция, още повече подчертавано от често твърде бавния прогрес на метастазите от НЕТ. Преди предприемането на втория етап на чернодробна резекция се прави повторно стадиране. Допълнително предимство на двуетапния подход е възможността да се включи ПВЕ (порто - венозна емболизация) между двете операции, след като е извършена хирургична резекция на лезиите в бъдещия чернодробен остатък (в първия етап) и последващата следоперативната волуметрия е дала точна оценка на обема на чернодробния остатък. Степента на хипертрофия на остатъка позволява прецизна селекция на пациентите, при които е удачно да се продължи с втория етап на резекцията. Освен емболизация на клонове на порталната вена, може да се приложи и лигиране. Недостатъци на порто - венозното

лигиране са: 100 % реканализиране, значително по-ниската степен на хипертрофия на чернодробния остатък и невъзможност да се отклони кръвотока от IV - ти сегмент, увеличавайки риска от прогресия на тумора в него. [83, 14, 23]

Една от формите на мултимодалната терапия при метастази от НЕТ е трансартериална терапия на чернодробните лезии с последваща чернодробна резекция. **Трансартериалната емболизация** (ТАЕ) и **трансартериалната хемоемболизация** (ТАХЕ) водят до редукция на размера на тумора, облекчават симптомите на хормонален излишък и последствие може да се пристъпи към дефинитивно хирургично лечение на метастазите с постигане на дългосрочна преживяемост и контрол на симптомите. Приложението на тези терапевтични методи се базира на факта, че метастатичните лезии в черния дроб се кръвоснабдяват от хепаталните артерии. При пациенти с карциноидни тумори ТАЕ дава по-висока ефективност и по-ниска токсичност от ТАХЕ, за разлика от панкреатичните НЕТ, където ТАХЕ дава по-висока честота на позитивен отговор и по-висока преживяемост след лечение. Големи проучвания показват, че трансартериалната терапия постига резултат в 33 – 74 % от случаите като съвременните серии показват почти винаги успеваемост над 50 %. Ограничените по брой проучвания които, проследяват повлияването на симптомите показват 70 - 100 % ефективност. В последните години се провеждат проучвания и върху използването на радиоактивни сфери като емболизиращ агент – т.н. радиоемболизация. Комбинацията от внимателно извършена и планирана преоперативна подготовка на пациента, комбинирането на хирургични и нехирургични методи и безупречна оперативна техника водят до добър краен резултат от този мултидисциплинарен подход.[121, 170, 23]

Чернодробна трансплантация може да се извърши при силно селектирана група пациенти с метастази и с постигане на добри резултати. Френски автори са дефинирали първичните дуоденални и гастрални тумори като неблагоприятен прогностичен фактор за последваща трансплантация, както и горната абдоминална екзантерация по повод първичния тумор. Други проучвания показват като благоприятни прогностични фактори възраст под 50 години, първичен интестинален или белодробен НЕТ и преоперативна соматостатинова терапия. Очакваната 5 - годишна преживяемост при трансплантираните болни е над 50 % при отлично качество на живота.[179, 108, 160]

Ван Вилстерен през 2006 г дефинира следните клинични препоръки за чернодробна трансплантация при НЕТ:

- хистологично потвърдени метастази или първичен НЕТ с данни за чернодробни метастази;
- билобарни нерезектабилни чернодробни метастази;

- пълна резекция на първичния НЕТ;
- липса на екстрахепатални метастази.

Критерии, изключващи възможността за чернодробна трансплантация при НЕТ според тези автори са пациентите с горна абдоминална екзентерация, тези с панкреасни НЕТ и пациентите с хепатомегалия. По-новите данни от френската група показват 47% за 5 - годишната преживяемост, което е близо до приемливия лимит за трансплантация във Великобритания, но която поставя ортотопичната трансплантация в момента е извън обхвата за рутинни трансплантации на Агенцията по Трансплантации на Великобритания.[160]

2.10. Заключения от направения обзор

Обстойното проучване на специализираната литература, касаеща диагностиката и лечението на невроендокрините тумори показва, че въпреки значителния напредък, отбелязан през последните години, редица проблеми очакват все още своето решаване.

- Невроендокринните тумори остават обект на особен интерес, поради недостатъчното познаване на биологията и клиничното поведение на този тип патология. Съществува неяснота, която е следствие от множеството използвани терминологии, късното диагностициране и погрешното разбиране, че тези тумори не са злокачествени. [185, 113, 67, 68]
- Диагнозата на НЕТ много често е късен етап в развитието на тези заболявания, когато те са локално авансирали и вече разпространени тумори. Трудността в поставянето на диагнозата се състои в разнообразието от неспецифични симптоми, с които се проявяват тези тумори и възможността им да „имитират" много други заболявания. Терапевтичният подход и прогнозата са тясно свързани с първичната локализация и стадия на тумора. Това налага прилагането на биохимични маркери като изходна точка за лабораторна диагностика и които да се характеризират с достатъчно висока специфичност и чувствителност, позволяващи рутинното им използване при всеки пациент със съмнение за НЕТ [133, 129, 176].
- През последните 32 години заболеваемостта нарастна приблизително с 500%, показвайки годишен скок от 5,8%, без особени промени в преживяемостта. [11, 113, 185] Неблагоприятен е факта, че в момента на поставяне на диагнозата, НЕТ рядко са резектабилни. Това налага мултидисциплинарен подход в лечението, включващо медикаментозни, интервенционални и хирургични методики.

- Голямата преживяемост и бавният разтеж на тези тумор, налагат агресивно хирургично лечение.[72, 30, 183]
- При пациентите с чернодробни метастази, най-често първичното огнище са интестинални и панкреасни НЕТ. Доказва се значителна преживяемост дори в етапа на авансирало метастатично заболяване. Дефинитивното излекуване често е химера, но пълната резекция позволява дългосрочна преживяемост. Циторедуктивната терапия е хирургична стратегия при определени пациенти, позволяваща палиативно лечение на тежки симптоми на хормонален излишък, без подобряване на преживяемостта. Лечението на чернодробните метастази от НЕТ изисква интегриран мултидисциплинарен подход и все повече пациенти (включително при значителен обем на тумора или билатерални метастази) са индицирани за хирургична резекция на метастазите. Поставянето на диагнозата често е в етап, когато е невъзможно да се осъществи хирургично лечение. В съображение влизат медикаментозни и интервенционални терапевтични опции, позволяващи на втори етап дефинитивно хирургично лечение. Индикациите за обширни чернодробни резекции се разширяват. Това се дължи на въвеждането на сравнително безопасни обширни двуетапни чернодробни резекции при пациенти с билатерални метастази, комбинацията от предоперативна химиотерапия с оглед даун-стейджинг на тумора, портовенозната емболизация с цел увеличаване на обема и подобряване на функцията на чернодробния остатък, туморната емболизация и аблативните техники. Според някои автори комбинираната агресивна резекция на чернодробните метастази с оперативното лечение на първичния НЕТ, позволяват 5 - годишна преживяемост средно в 71 % от случаите.[23, 121, 169, 147]
- Пациентите с хормонален излишък могат да имат тежки проблеми с храненето, което не позволява извършването на хирургично лечение и налага започването на медикаментозна терапия преди евентуалното оперативно лечение. Локорегионалните терапевтични техники (РФА, трансартериална емболизация, хемоемболизация) могат да бъдат използвани за контрол на симптомите на хормонален излишък по време на подготовката за оперативно лечение. Прилагат се трансартериално или перкутаннно, както самостоятелно така и едновременно с хирургичната интервенция. Системната терапия включва биотерапия и класически цитостатични агенти. Соматостатиновите аналози са доказали своята ефективност в контрола на симптомите и могат да доведат до определена степен на намаляване на размера на тумора.[10, 133, 65, 121]

- Националният раков регистър в България дава епидемиологични данни, касаещи 5 - годишната преживяемост (55.58), без да е посочена органната локализация и типа на метастазиране.[12] Създадената наскоро анкетна карта и национален регистър на пациентите с НЕТ по идея на Българското хирургично дружество, ще даде възможност за по-адекватна епидемиологична статистика, проследяване резултатите от диагностиката и лечението на тези тумори, както и възможност за интер - институционално сравняване. Към проблемите в България могат да се добавят:

- Все още се допускат неточности в предоперативната диагностика, което касае адекватният избор за лечение и определяне прогнозата на заболяването.
- Липсват консенсуси в подбора на диагностични методи, оперативна методика и медикаментозно лечение, които са зависими от биологията, размера и разпространението на тумора.
- Не са определени строги показания за лапароскопско лечение и медикаментозно лечение.

3. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

3.1. Цел

Целта на настоящия труд е да се проучи и анализира честотата, клиничната картина, диагностичният подход, стадирането и хирургичното лечение при пациенти с невроендокринни тумори, сравнявайки го с данните от световната литература и въз основа на това да се прецезира диагностично - лечебният процес, както и да се създадат алгоритми за диагностика и лечение.

3.2. Задачи

За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да се анализира опитът на Клиниката по Обща и чернодробно - панкреатична хирургия за периода 1999 - 2013 г по отношение на оперативното лечение на невроендокринните тумори.
2. Да се анализират възможностите за диагностика и предоперативно стадиране на пациентите с невроендокринни тумори, както и да се определи мястото на биохимичните маркери в диагностиката и проследяването на пациентите като се акцентира върху значението им като прогностични фактори.
3. Да се проучи значението на локализацията и разпространението на тумора като фактори, определящи лечението при пациенти с невроендокринни тумори, както и да се определят критериите и прогностичните фактори за прилагане на радикално, циторедуктивно и палиативно хирургично лечение .
4. Да се анализират следоперативните усложнения, преживяемостта и качеството на живот при пациентите с радикални, циторедуктивни и палиативни операции с/без проведено медикаментозно лечение при невроендокринни тумори.
5. Да се създаде единна стратегия и алгоритми в диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с НЕТ.
6. Да се подпомогне работата на специализираните центрове в създаването и разпространението на унифицирани клинични протоколи за диагностика и лечение на НЕТ, в изграждането на единна база данни, както и в провеждането на мултидисциплинарни проучвания и дългосрочно наблюдение на пациентите.

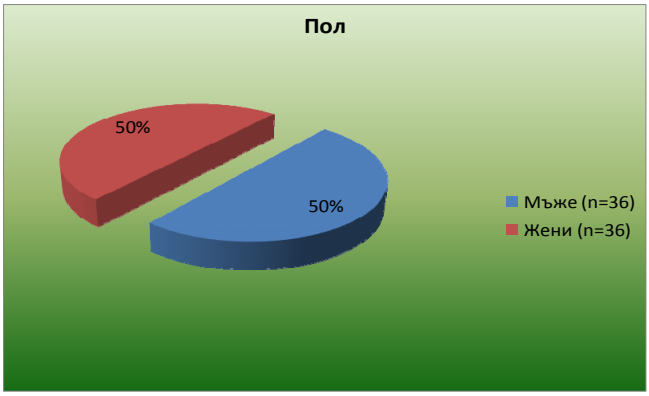
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. Клиничен контингент

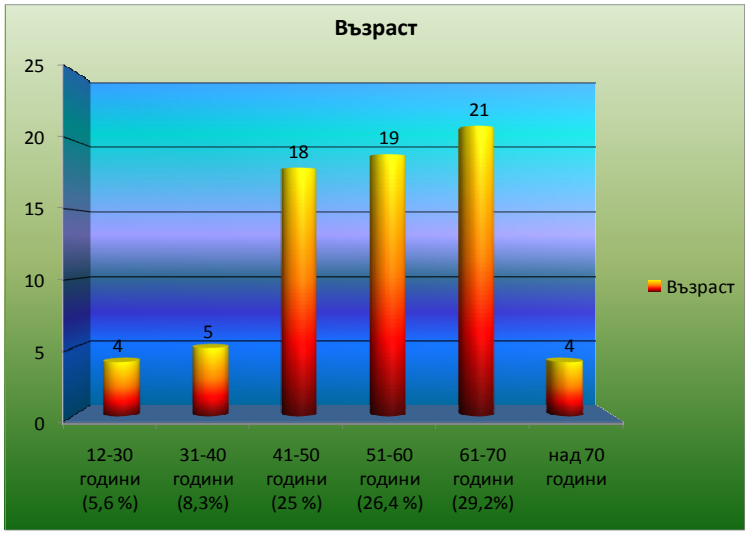
За периода 1999 - 2013 г. в Клиниката по обща и чернодробно - панкреатична хирургия към УМБАЛ "Александровска", Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София са лекувани **72** пациенти с невроендокринни тумори, от които **2** пациенти са само диагностицирани. Пациентите са диагностицирани и стадирани предоперативно според приетия и стандартизиран в Клиниката „Диагностично - лечебен алгоритъм за злокачествените заболявания". Извършени са **49** радикални операции, при **12** пациенти - палиативни операции и при **9** пациенти е приложена циторедуктивна хирургия.

В проследения материал 36 (50,0%) са мъже и 36 (50,0%) – жени (фиг.N 2). Средната възраст на пациентите е 53,31±13,297 години в диапазона от 12 до 75 години. С най-голям относителен дял (29,2%) са пациентите от възрастова група 61 - 70 години, следвани от 51 - 60 години с 26.4 %, а с най-малък –под 30 и над 70 години съответно по 5.6% (фиг. N 3).

Фигура N 2: Разпределение на изследвания контингент по пол



Фигура N 3: Разпределение на изследвания контингент по възрастови групи



Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно по отношение на демографските данни, анамнезата, статуса, клиничните характеристики, данните от лабораторните и образните изследвания, вкл. изследванията на биохимични маркери, типа на извършената оперативна намеса, следоперативните морбидност и леталитет, хистологичната верификация, предоперативния и следоперативния болничен престой.

Във връзка с предоперативното стадиране и интраоперативната находка, респективно патологоанатомичното стадиране, е приложена стандартизираната форма на въведената през 2006 г. от Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS) TNM - система за класифициране и стадиране на различни видове гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (Приложение N5).

Таблица N 5: Стадиране на заболяването при GEP - NET.

Стадий на заболяването	Основен тумор	Лимфни възли	Метастази
I	T1	No	Mo
IIa	T2	No	Mo
IIb	T3	No	Mo
IIIa	T4	No	Mo
IIIb	всяко T	N1	Mo
IV	всяко T	всяко N	M1

Информация е налична за степента на лимфно засягане и хематогенната дисеминация в черен дроб.

През 2010г AJCC Cancer Staging Manual въведе тристепенна скала за определяне диференциацията на туморите. Прието е обобщено степенуване на НЕТ като невроендокринен тумор (G1 и G2) или невроендокринен карцином (G3). Запазва се категорията *смесен адено - невроендокринен карцином* за тумори, чиято невроендокринна съставка е над 30% от общия обем. Използвана е тристепенна скала за грейдинг (G): G1-високодиференциран, G2-умеренодиференциран и G3-нискодиференциран.

Преживяемостта е проследена чрез редовни контролни прегледи и според официалните данни от Националния раков регистър и ЕСГРАО.

4.2. Източници на информация

Като основен източник на информация на индивидуално ниво са проучени историите на заболяванията на 72 болни, включени в обследването. Съставена е статистическа карта (изходен документ) на всеки пациент с оглед събиране на статистическа информация в съответсвие с конкретните задачи на дисертационното проучване. (Приложение N 6)

4.3. Клинични методи

4.3.1. Анамнеза и физикално изследване на болните.

В предоперативния период обърнахме сериозно внимание на анамнестичните данни, които дават информация за: основните оплаквания, които са накарали болните да потърсят лекарска помощ, най-честите съпътстващи заболявания като артериална хипертония и сърдечна недостатъчност, извършени предходни оперативни интервенции. Снемане на общ и локален статус извършихме при всички пациенти, включени в проучването.

4.4. Параклинични методи

4.4.1. Лабораторни изследвания

В предоперативният период на всички пациенти, включени в проучването изследвахме следните показатели:

Кръвни показатели: ПКК, СУЕ, креатинин, урея, електролити, общ белтък и албумин, кръвна захар, чернодробни ензими, общ и директен билирубин, коагулационен статус.

Кръвна група.

Изследване на урина: биохимия и седимент.

Туморни маркери:_CEA, CA 19.9, AFP. При определени индикации, касаещи локализацията на процеса, са изследвани туморни маркери CA125, CA72.4, CEA, CA 19.9 и AFP.

4.5. Диагностични методи – образни изследвания

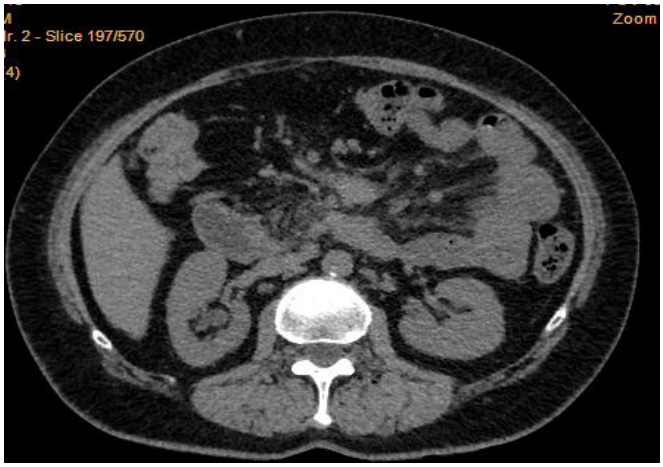
4.5.1. Абдоминална ехография

Ехографското изследване заема първостепенна роля в диагностичния процес при пациенти с НЕТ. То бе приложено при 48 болни, включени в проучването. Данните, получени от него за размера, обема и разположението на основния процес, както и за наличието на метастатични лезии в черен дроб, до голяма степен определят необходимоста от провеждането на по-високо специфични образни изследвания и последващия терапевтичния подход.

4.5.2. Компютърна - аксиална томография (КАТ)

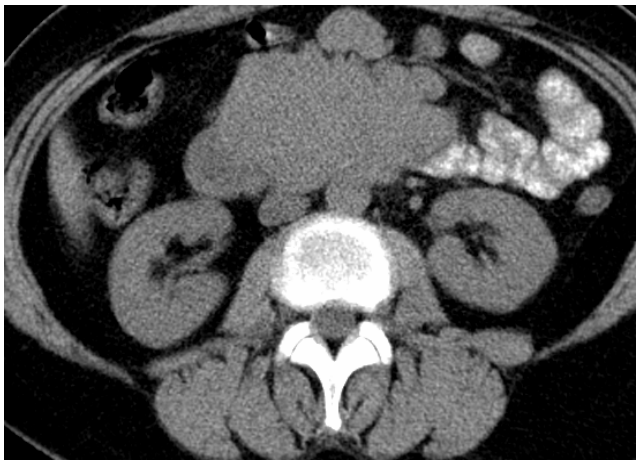
Компютърно - акисалната томография е второто по честота образно изследване, прилагано при пациенти с НЕТ. Информативната му стойност за точната локализация и размера на процеса, както и данните за хематогенна или лимфогенна дисеминация, е несъизмеримо по-висока от тази на абдоминалната ехография. В нашето проучване КАТ е прилаган при 35 пациенти (Фиг. N 4, 5 и 6).

Фигура N 4: Собствен материал. КАТ на коремни органи с данни за НЕТ на терминален илеум, изразена интраабдоминална карциноидна фиброза с компресия на мезентериалните съдове.



Мезентериалните метастази се представят като лъчисти контури с калцификати, поради изразена дезмопластична реакция

Фигура N 5: Собствен материал. КАТ данни за дребноклетъчен НЕТ на панкреас.



Фигура N 6: Собствен материал. Метастази в черен дроб от НЕТ на панкреас



4.5.3. Магнитно - резонансна томография (МРТ)

Магнитно - резонансна томография е извършена при 6 пациенти, при които ехографската находка не е достатъчно информативна или се касае за случаи със суспектни данни за дисеминация на основния процес. Този

метод позволява диагностициране, стадиране, оценка на терапевтичния отговор и проследяване на пациентите с НЕТ.

4.5.4. Позитронноемисионна томография (PET - CT) и еднофотонна емисионна томография с компютърна томография (SPECT - CT)

PET - CT е извършена при 5 пациенти, а SPECT - CT при един пациент. Прилагането на позитрон - емитиращи или съответно гама - емитиращи радионуклиди позволява локализиране на соматостатиновите рецептори, като по този начин са спомогнали за поставянето на диагнозата, определянето стадия на заболяването и избора са съответен терапевтичен подход. С тези методи е проследен и ефекта от оперативното и адювантното лечение.

4.5.5. Фиброгастро - дуоденоскопия

Фиброгастро - дуоденоскопия е извършена при 7 пациенти. Този метод е позволил диагностицирането, визуализирането, локализирането и вземането на биопсичен материал за последващо хистологично и имунохистохимично изследване при основен процес в горен етаж на ГИТ. (Фиг. N 7)

Фигура N 7: Собствен материал. ФГДС данни за НЕТ на стомах.



4.5.6. Фиброколоноскопия

Фиброколоноскопия е проведена при 7 пациента със суспектни данни за основен процес, локализиран в колона и ректума, както и клинични данни за чревна непроходимост. (Фиг. N 8)

Ендоскопските изследвания са използвани като основен метод на озбор при диагностицирани метастази с неизвестна първична локализация.

Фигура N 8: Собствен материал. Ендоскопски вид на НЕТ при високодиференцира (G1) НЕТ на лиеналната флексура на колона



4.5.7. Иригография

Иригография е извършена при 6 пациенти с клинични данни за смущение в пасажа и със суспектни данни за основен процес, локализиран в колона.

4.5.8. Рентгенография на белите дробове и сърцето.

Задължителен метод за диагностициране на белодробни заболявания, определящи анестезиологичния риск, както и верифициране на огнища, касаещи стадия на основното заболяване.

4.5.9. Ехомамография

Ехомамография е извършена при 2 пациентки с локализация на НЕТ в млечна жлеза.

4.6. Оперативни методи

Като показания за оперативно лечение приехме:

1. Доказан с инструментални или образни методи Ту процес в коремната кухина или млечната жлеза;
2. Коремно - болков симптом;
3. Горен и долен диспептичен симптом;
4. Сущение в гастроинтестиналния пасаж;
5. Клинични прояви на вариращa в стойностите си кръвна захар.

Използвани са три основни групи оперативни интервенции:

I. Оперативни интервенции с **радикален** характер

1. Апендектомия с холецистектомия.
2. Екстирпация на туморна формация с/без парциална резекция на панкреаса.
3. Дясна хемиколектомия с/без холецистектомия.
4. Лява хемиколектомия с лява резекция на панкреаса и спленектомия.
5. Лява хемирезекция на панкреаса с/без спленектомия.
6. Екстирпация на тумора с парциална резекция на панкреаса, холецистектомия и трансдуоденална папилосфинктеропластика.
7. Лява резекция на панкреаса със спленектомия и резекция на стомаха с холецистектомия.
8. Резекция на опашката на панкреаса със спленектомия.
9. Субтотална резекция на панкреаса със спленектомия.
10. Резекция на стомаха и спленектомия.
11. Гастректомия.
12. Резекция на дуоденума с папилосфинктеротомия.
13. Резекция на тънкото черво
14. Радикална мастектомия.
15. Комбинирани операции с интервенции върху черен дроб
    - Апендектомия, лява хемихепатектомия и холецистектомия.
    - Екстирпация на тумора с термоаблация на чернодробни метастази
    - Екстирпация с резекция на опашката на панкреаса и атипична резекция на черен дроб с пластика на общия жлъчен канал.
    - Лява хемирезекция на панкреаса, спленектомия и атипична чернодробна резекция.
    - Резекция на тялото на панкреаса и лява лобектомия на черния дроб.
    - Резекция на тънкото черво и чернодробна резекция на VI сегмент с холецистектомия.
    - Резекция на тънко черво, резекция на VI и VII чернодробни сегменти и метастазектомия II, III, IV, V и VIII сегменти с холецистектомия.

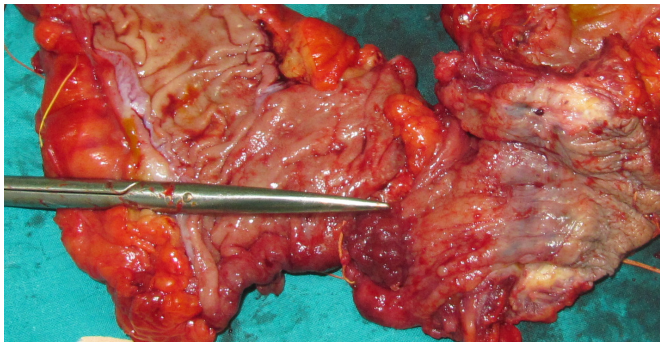
- Лява хемиколектомия с резекция на VIII чернодробен сегмент.
- Атипична чернодробна резекция на VI и VII сегменти с холецистектомия или атипична резекция на V сегмент с холецистектомия.
- Резекция на VI и VII сегменти с холецистектомия.
- Екстирпация на чернодробни метастази.
- Лява лобектомия, атипична резекция на VII сегмент с холецистектомия.

II. **Циторедуктивни** оперативни интервенции при авансирал тумор.

1. Биопсия на панкреаса с екстирпация на лимфни възли в радикс мезентерии.
2. Апендектомия, лява аднексектомия, атипична резекция на III чернодробен сегмент, биопсия на участък от тазова инфилтрация.
3. Ампутация на ректума.
4. Дясна хемиколектомия и биопсия на метастаза в черен дроб.
5. Резекция на ректума по метода на Хартман.
6. Резекция на тънкото черво с биопсия на метастаза в черен дроб.
7. Екстирпация на тумора с циторедуктивен характер.
8. Лява резекция на панкреаса и спленектомия.

Представяме случаи от практиката (Фиг.N 9, 10 и 11), онагледяващи необходимостта от извършване на оперативни интервенции с циторедуктивен характер.

Фигура N 9: НЕТ на ректум



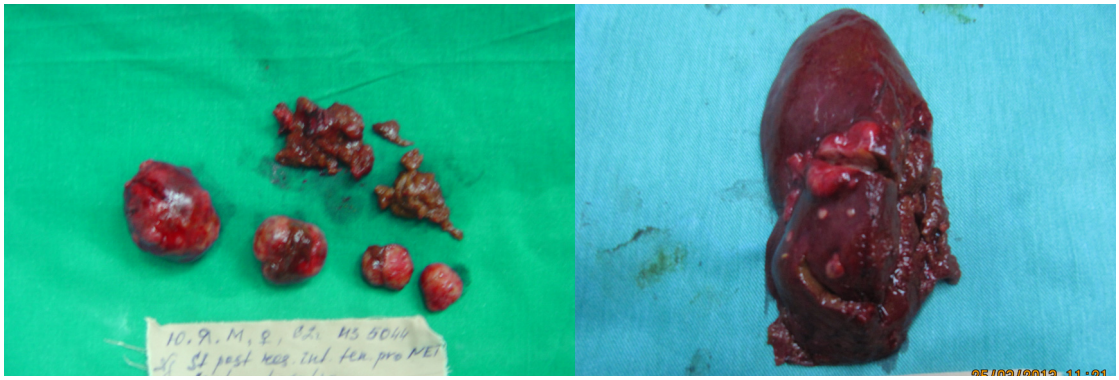
Собствен материал. Мъж със G3 невроендокринен карцином на ректума.Тубуло - вилозен аденом с нискостепенна и високостепенна дисплазия до Ca in situ и с преход в аденокарцином.

Фигура N 10: НЕТ на терминален илеум



Собствен материал. Жена на 68 г. Невроендокринен тумор G1 на терминалния илеум с пробив във висцералния перитонеум, туморни емболи в лимфните капиляри, Метастази в 3 лимфни възела. Метастази в мезентериума, мезоколона и оментума. Извършени: дясна хемиколектомия с оментектомия и биопсия на чернодробна метастаза. Поводът е остро настъпила мезентериална тромбоза. Предоперативна диагноза след извършен КАТ: данни за карциноид на дуоденума с мезентериално ангажиране и с типична дезмопластична реакция. Увеличени мезентерални и ретроперитонеални лимфни възли. Асцит.

Фигура N 11: Чернодробни метастази от високодиференцирани „midgut" НЕТ



Собствен материал. Две пациентки с чернодробни метастази от високодиференцирани „midgut" НЕТ и в състояние след предходни оперативни интервенции по повод на първичната локализация.

III. Оперативни интервенции с **палиативен** характер**:**

1. Експлоративна лапаротомия с биопсия с/без бистомиален дефинитивен анус претер.
2. Дефинитивен анус претер с биопсия.
3. Хепатико - йеюноанастомоза с ентеро - енетроанастомоза.
4. Гастро - ентероанастомоза с енетро - ентероанастомоза по Браун и биопсия на основният процес.
5. Холецисто - йеюноанастомоза, гастро - енетроанастомоза и енетро - енетроанастомоза по Браун.

6. Холецистектомия, холедохо - дуоденоанастомоза, гастро - енетроанастомоза и енетро - енетроанастомоза по Браун.

4.7. Хистологични изследвания;

1. Гефрир и траен препарат от първичния тумор или регионални лимфни възли
2. Гефрир и траен препарат от лезия в черен дроб, оментум, перитонеум. При извършените палиативни оперативни интервенции , всички НЕТ са доказани патохистологично с взет материал за хистологично изследване предимно чрез пункционно-аспирационна биопсия с иглата на Vim - Silvermann. Сравнително рядко използваме Fine needle биопсия, тък като взетият по този начин материал е в минимално количество и това затруднява хистологичното доказване на заболяването. Метастатичните лезии в черния дроб при голям брой пациенти са хистологично доказани чрез извършването на ексцизионна биопсия.

Хистологичната оценка и диагностиката изисква задължително имунохистохимично изследване, включващо основните маркери хромогранинА, синаптофизин и ядреният клетъчен маркер за определяне на пролиферативен туморен потенциал Ki - 67 (MIB1).

4.8. Микробиологични изследвания:

1. Ранев секрет – при супурация на оперативната рана;
2. Хемокултура – при следоперативен фебрилитет
3. Секрет от дренажите – при съмнение за интраабдоминален процес (абсцес, инсуфициенция и др.)
4. Урокултура – при дизурични оплаквания
5. Изследване на централен венозен катетър – при следоперативен фебрилитет

4.9. Статистически методи.

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха използвани следните статистически методи:

а. Параметрични

- ANOVA - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки

- Т - тест - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки

b. Непараметрични

- Метод $\chi 2$ и точен тест на Фишер - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
- Метод на Mann - Witney - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки
- Kruskal - Wallis Test / Тестът на Крускал - Уолис/
- Непараметричен тест на Колмогоров - Смирнов и Шапиро - Уилк – за проверка вида на разпределението
- Т - тест на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки

c. Дескриптивни методи

- Вариационен анализ - за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
- Честотен анализ
- Крос табулация - за търсене на връзка между категорийни признаци.
- Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
- Мултивариабилен анализ – за оценка на комбинирания ефект на независими една от друга променливи

d. Регресионен анализ - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта и други параметри

e. Kaplan - Meier метод за оценка на преживяемостта - за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие

f. Методи Log Rank, Breslow и Tarone - Ware - оценка на влияние на изследваните фактори върху преживяемостта

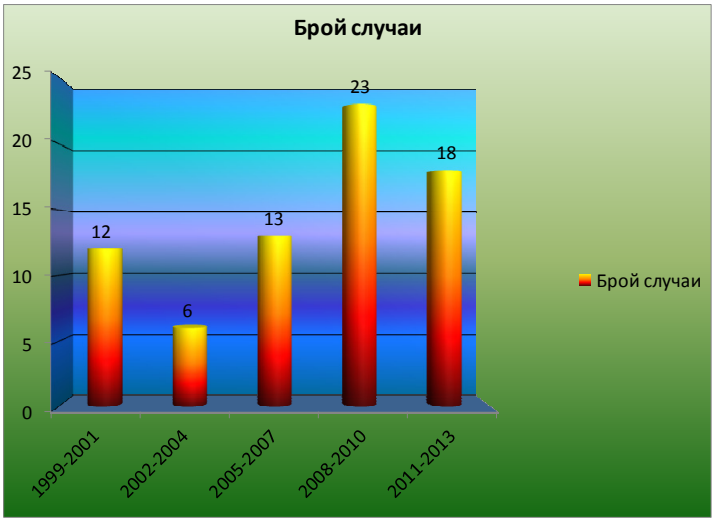
5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО

5.1.1. Динамика на невроендокринните тумори през годините на проучването

От фиг. N 12 се вижда, че за периода 2008 - 2010 година е отчетен най-високият относителен дял на диагностицираните и лекувани в клиниката пациенти с НЕТ, следвани от броя на пациентите в периода 2011 - 2013 г.

Фигура N 12: Разпределение на броя пациенти с невроендокринните тумори през годините на проучването



Общият брой на пациентите, лекувани в клиниката по повод невроендокринни тумори е 72. От тях 70 пациенти са оперирани и 2 пациенти са лекувани консервативно след диагностично уточняване. Мъжете в тази група са 36 (50.0%), а жените - 36 (50.0%). (Табл. N 6)

Средната възраст на проследените е 53. 31 години в диапазона 12 - 75 години.

Таблица N 6: Честотно разпределение на пациентите по пол и възраст.

	Възраст					
Пол	**средна стойност**	**Брой**	**стандартно отклонение**	**медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Мъже	51,36	36	14,811	50,50	12	71
жени	55,25	36	11,468	59,50	19	75
Общо	53,31	72	13,297	56,50	12	75

На табл. N 7 е представена честотата на пациентите с невроендокринни тумори, разпределени по възраст и пол. Вижда се, че най-голяма е честотата на заболяването сред мъжете в диапазона 41 - 50 години, докато при жените е в диапазона 51 - 60 години, следвано от 61 - 70 години.

Таблица N 7: Честотно разпределение на пациентите с НЕТ по декади и спрямо пола.

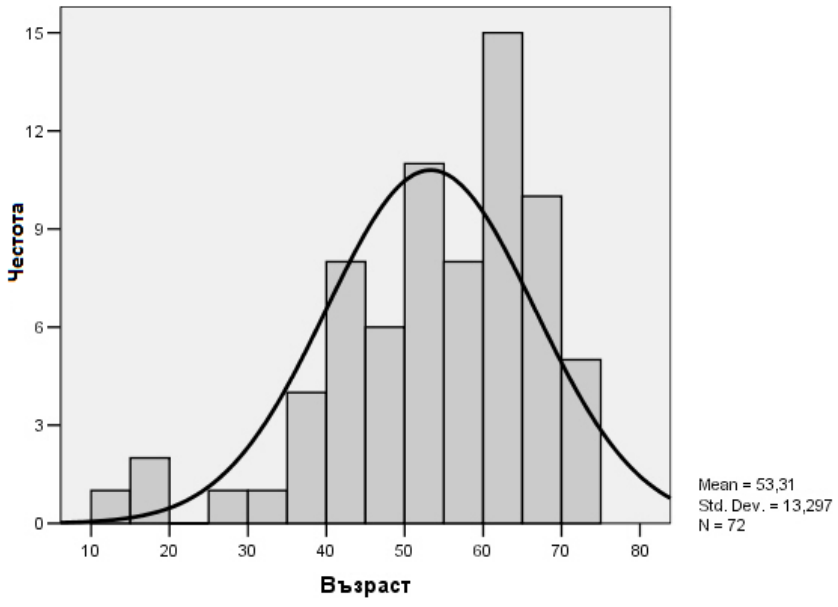
декади	**NET**	
	Мъже	Жени
10 год. – 20 год.	2	1
21 год. – 30 год.	1	0
31 год. – 40 год.	2	4
41 год. – 50 год.	13	5
51 год. – 60 год.	6	13
61 год. – 70 год.	9	12
71 год. – 80 год.	3	1
Общо	36	36

Четотното разпределение на пациентите по възраст, представено на табл. N 8 и фигура N 13, показва по-висок относителен дял на заболяването във възрастовият диапазон 51 - 70 години.

Таблица N 8: Честотно разпределение на пациентите по възраст.

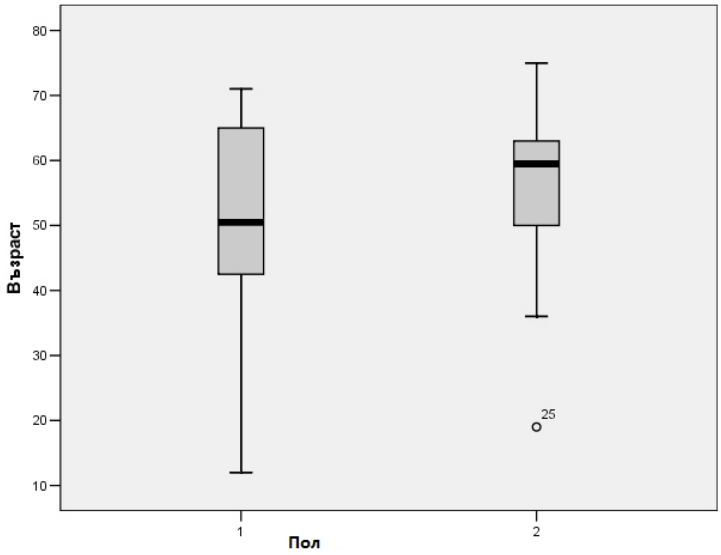
Възраст			
Години	**Брой**	**Процент**	**Кумулативен процент**
Под 40	10	13,9	13,9
41 - 50	18	25,0	38,9
51 - 70	40	55,5	94,4
Над 71	4	5,6	100,0
Общо	72	100,0	

Фигура N 13: Хистограма на възрастовото разпределение



При проведеният боксплот анализ (Фиг.N 14) се вижда, че няма статистическа значима разлика във възрастовото разпределение на заболяването между двата пола, потвърдено с теста на Ман - Уитни (p=0.362).

Фигура N 14: Квартилна диаграма /боксплот/ на възрастовото разпределение при пациентите от двата пола



5.2. Основни клинични характеристики

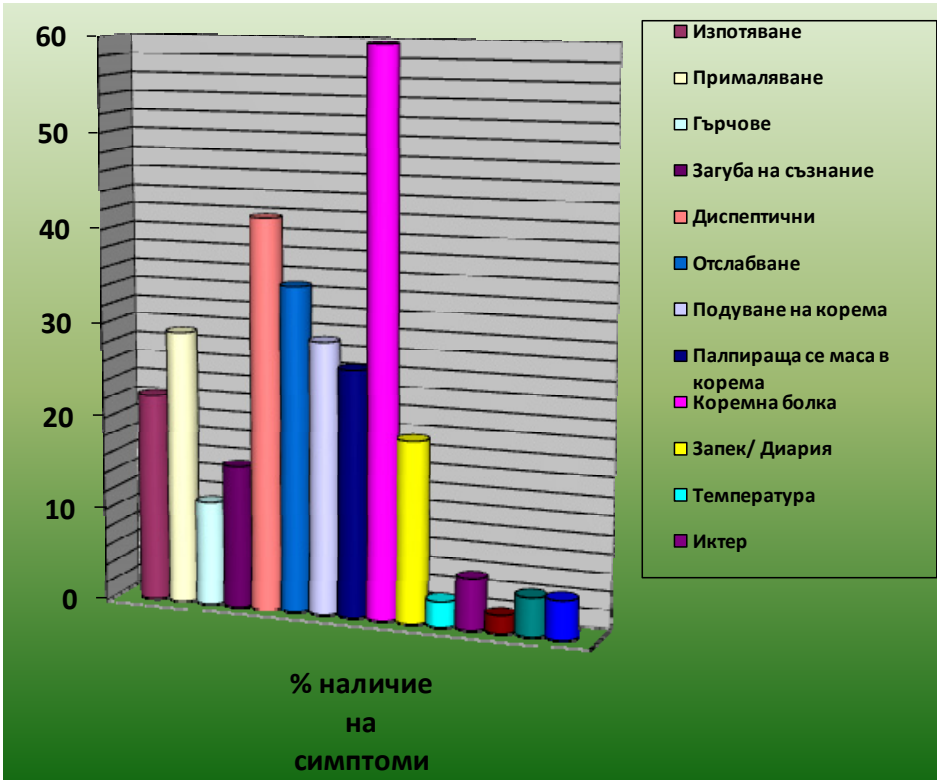
5.2.1. Анамнестични данни.

Таблица N 9: Честота на проявените симптоми.

Симптоми	Брой	%
Изпотяване	16	22.22
Прималяване	21	29.17
Гърчове	8	11.11
Загуба на съзнание	11	15.28
Диспептични	30	41.67
Отслабване	25	34.72
Подуване на корема	21	29.17
Палпираща се маса в корема	19	26.39
Коремна болка	43	59.72
Запек/ Диария	14	19.44
Температура	2	2.78
Иктер	4	5.56
Хепатомегалия	10	13.89
Спленомегалия	3	4.17
Ту формация в гърдата	3	4.17

Клиничната картина до голяма степен се определя от локализацията на процеса. Анамнестичните симптоми и синдроми, както и тези от физикалния преглед, са представени на табл.N 9 и фиг. N 15.

Фигура N 15: Честотно разпределение на симптомите

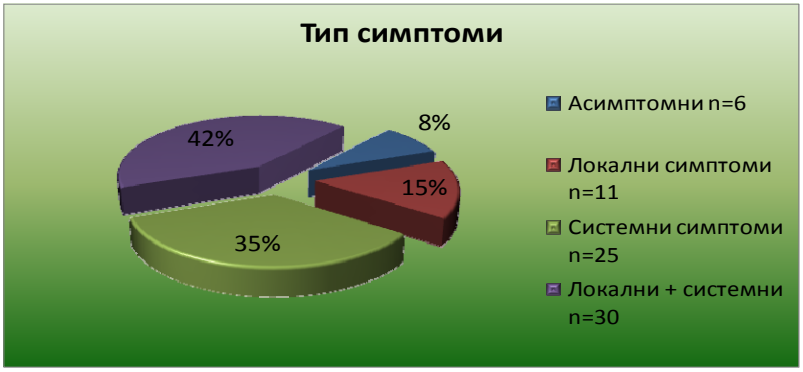


Прави впечатление високият относителен дял на коремно - болковият симптом (59.72%), следван от диспептичен симптом (41.67%) и отслабване на телесно тегло (34.72%). Чувство за подуване на корема се наблюдава при 29.17% от пациентите с панкреатична локализация на НЕТ.

Клинично палпираща се туморна формация в коремната кухина се установява в 26.39% от пациентите, а хепатомегалия в 13.89% .

Статистическа значима разлика бе отчетена при групирането на пациентите с локални симптоми, системни и комбинация от двата типа. (фиг. N 16) В проследения от нас материал преобладават пациентите със системни и локални симптоми - 30 болни (41.7 %), следвани от тези само със системни симптоми - 25 пациенти (34.7 %), само с локални симптоми - 11 болни (15.3 %), а най малко са случаите на асимптомно протичане - 6 пациенти (8.3%). Давността на оплакванията бе отчетена в голям диапазон от време - от 0.5м. до 120 месеца при средна стойност 11.78 месеца.

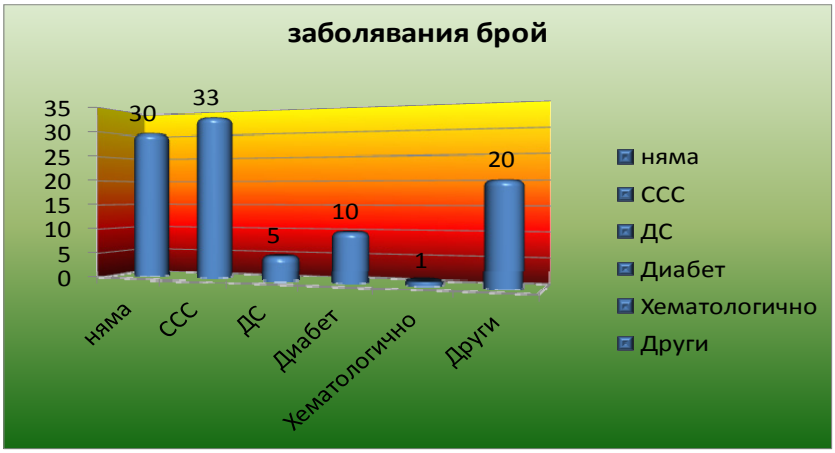
Фигура N 16: Процентно разпределение на симптомите по групи



5.2.2. Придружаващи заболявания

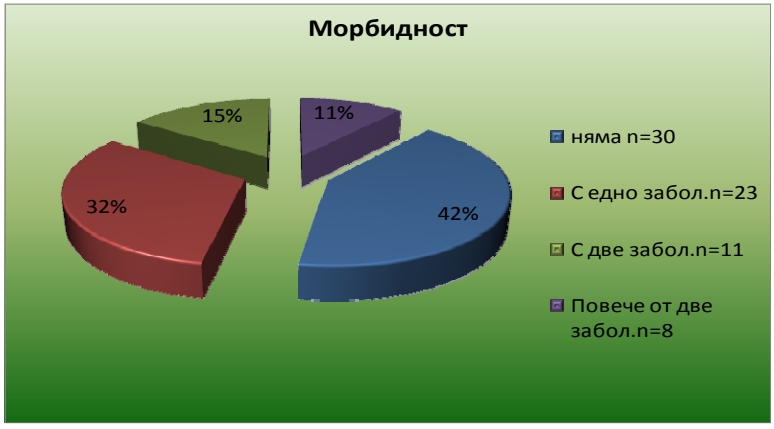
На представената фигура N 17, показваща честотното разпределение на придружаващите заболявания, се вижда че най-висок е относителният дял (45.83%) на пациентите със заболявания на сърдечно - съдовата система (артериална хипертния, сърдечна недостатъчност, исхемична болест, състояние след инфаркти и инсулти), следван от групата пациенти без придружаващи заболявания - 41.67%. Пациентите със заболявания на дихателната система, които определят риска от обща анестезия и имат пряко отношение към възстановителния следоперативен процес, са едва в 6.94% от материала. Болните със захарен диабет тип I и тип II представляват 13.89% от случаите.

Фигура N 17: Процентно разпределение на придружаващите заболявания



Анализът на данните по отношение на придружаващите заболявания при проследените пациенти (фиг.N18), разпределени в групи с едно, две или повече придружаващи заболявания и сравнени с относителния дял на пациентите без придружаващи заболявания, показва сравнително висока честота на пациентите без придружаващи заболявания - 42%, следвана от пациентите с едно придружаващо заболяване- 32%.

Фигура N 18: Сравнителен анализ на честотното разпределение на придружаващите заболявания



С цел установяване на статистическа зависимост и връзката с честотата и вида на постоперативните усложненията, както и със степента на ASA, придружаващите заболявания се обединиха в 3 групи със следното честотно разпределение. (табл.N10)

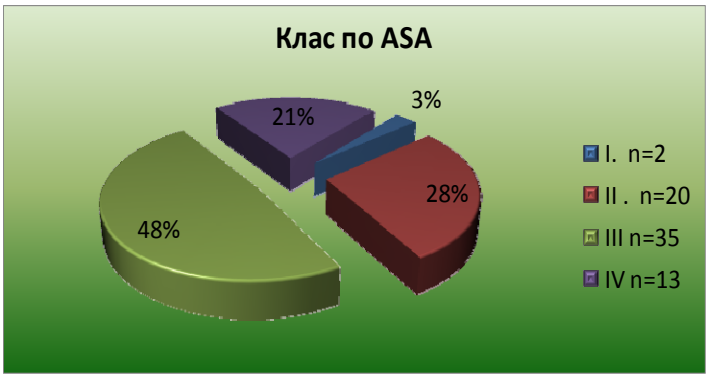
Таблица N 10: Честотно разпределение на придружаващите заболявания.

Придружаващи заболявания			
Придружаващи заболявания	**Брой пациенти**	**процент**	**Кумулативен процент**
Няма	30	41,7	41,7
Едно придржаващо заболяване	23	31,9	73,6
Повече от едно придружаващо заболяване	19	26,4	100,0
общо	72	100,0	

5.2.3. Анестезиологичен риск (ASA клас)

Процентното разпределение на проследените пациенти с проведено оперативно лечение е представено на фигура N 19:

Фигура N 19: Процентно разпределение на пациентите според ASA клас



Наблюдава се превес на пациентите с ASA клас III (48.61%), следвани от тези с ASA клас II (27.78%) и на последно място с честота 2.78% са болните с ASA клас I. Не се наблюдават пациенти с ASA клас V в проследената от нас серия пациенти.

5.2.4. Образно - и лабораторно - диагностични данни.

По отношение на образната диагностика са използвани методи като УЗД, КАТ, ЯМР, PET - CT и SPECT - CT, а при наличие на индикации са включени и други образни изследвания като обзорна графия на корем, рентгенография на гастроинтестиналния тракт с контраст и иригография. В шест от случаите на извадката не са приложени тези изследвания, тъй като при 3 пациенти локализацията е гърда и са извършени ехомамографии, а при следващите двама пациенти, хоспитализирани по спешност в състояние на илеус и съответно остър апендицит, оперативните интервенции са били по абсолютни индикации. При един от пациентите с диагноза инсулином на панкреаса, поради проведено диагностициране в

друго лечебно заведение през 2002г, документация за извършени образни изследвания в история на заболяването не са установени.

При анализ на данните се установява, че УЗД на коремни органи е извършена в 65% от случаите, като съвпадение с планарната диагностика се открива в 38.9%. При 43% от пациентите УЗД на коремни органи е метод напълно достатъчен за локализиране на формацията, установяване на вторични лезии в черен дроб или определяне на индикации за оперативно лечение. Това се потвърждава и в случаите на илеус и ехографски диагностициран симптом на „кокардата" (при 4 пациенти от проследения материал). Компютърно-аксиална томография е извършена в 63% от извадката и в 34.7% се предхожда от абдоминална ехорафия. Едва 8.3% от случаите са диагностицирани с ЯМР, като само при трима пациенти изследването е прехождано от ехография и недостатъчно информативна КАТ. При един пациент са приложени всички образни методи, поради невъзможност да се локализира и определят характеристиките на формацията в панкреатичната жлеза (хистологично доказан инсулином в тяло/опашка). Това обяснява извършването на КАТ и ЯМР при 4 пациенти с НЕТ на панкреаса, преди всичко инсулиноми. В нашия материал присъстват PET - CT или SPECT - CT като радионуклидни методи с голяма диагностична стойност, но техният относителен дял е едва 6.9% и само при четирима пациенти е в съчетание с КАТ и ПЕТ - СТ. Най-честото приложение на тези методи е при пациентите в състояние след оперативна интервенция по повод НЕТ и поводът за осъществяването им са суспекти данни за дисеминация на процеса или проследяване ефекта от прилаганата адювантна терапия. Налице е негативен резултат от проведен PET - CT при един пациент с наличен онкологичен процес в коремната кухина, който е потвърден с КАТ. Извършена е оперативна интервенция с циторедуктивен характер и хистологично е доказан нискодиференциран НЕТ на панкреас с инфилтрация на лимфни възли в Truncus coeliacus и Radix mesenterii, Vena mesenterica superior et Vena portae.

Към базисните рентгенологични изследвания в проследената група пациенти отнесохме обзорната рентгенография на корема, рентгенография на гастроинтестиналния тракт с контраст и иригографията, които са използвани в 15.28% от случаите. Индикациите за прилагането им са били състояния на спешност (илеус) и като допълнителни методи за определяне показанията за оперативна интервенция. Всички са били информативни за дефект в изпълването или обструктивен процес на ГИТ.

Стомашните, дуоденални и дебелочревни локализации на НЕТ са диагностицирани с ФГДС и ФКС, съответно по 15.28% за всеки ендоскопски метод. Във всеки случай на установен първичен процес е извършена хистологична верификация с последващо определяне индикациите и обема на оперативната интервенция. Тези методи са използвани и като допълнителни в случаите на суспектни данни за компресия на ГИТ от основен процес по съседство.

На таблица N 11 са показани вариациите извън референтните граници при определени лабораторните показатели.

Таблица N 11: Относително отклонение в основните хематологични и биохимични показатели.

показатели	Hb	Hct	Кръвна захар	ASAT ALAT	Leu	Thr	CYE	GGT	ALP
Брой случаи	13	13	15	9	7	7	14	14	17
вариации в показателите	↓	↓	↑↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Анемичният симптом при всички 13 пациенти (18%) е свързан с авансирането на основният процес или локализацията в колона. Завишените стойности на тромбоцити (9.7%), левкоцити (9.7%), скоростта на утаяване на еритроцитите (19%) и високите стойности на фибриногена (30.6%)при нормален коагулационен статус при всички описани пациенти са в корелация с онкологичната нокса, авансиране и инфилтрация на процеса в съседни тъкани и органи. Чернодробните ензими са завишени в 12.5% от случаите на установени множество метастатични лезии в черен дроб. При 1 от пациентите са завишени, в съчетание с покачени холестазни ензими, общ и директен билирубин като в случая се касае за механичен иктер и невроендокринен тумор на панкреаса. ГГТП в 19% от пациентите и АФ при 23.6% - са завишени като е налице хематогенна и/или лимфогенна дисеминация на заболяването. В 20.8% от пациентите кръвната захар варира и по-често е под долна граница на нормата, характерно предимно за инсулиномите.

В проследения материал пациенти не са изследвани биохимичните маркери за НЕТ. Само при 1 пациент, диагностично уточняван в клиниката, е с изследвана 5 - ХИОК и 1 пациент- с високи стойности на хромогранин А.

5.2.5. Предоперативна подготовка

След диагностициране пациентите се подготвят за оперативно лечение. Извършват се ЕКГ и консултация с кардиолог, рентгенография на бялите дробове и сърцето, контрол и коригиране при необходимост на хематологичните показатели. От материала е видно, че в повечето случаи лабораторните показатели са в референти граници и само при ограничен брой случаи е била необходима индивидуализирана предоперативна подготовка. При 2 пациенти е извършена хемотрансфузия на изогрупова кръв по повод изразен анемичен с-м и стойности на Hb<100g/l, при 1 пациент назначена терапия за механичен иктер, а при 20.8%от пациентите сме провели на разширен кръвно - захарен профил по повод вариращи

стойности на кръвната захар. Предоперативният период е средно 4.77 дни (1 - 10).

5.2.6. Клинико - морфологични данни

5.2.6.1 Локализация на тумора

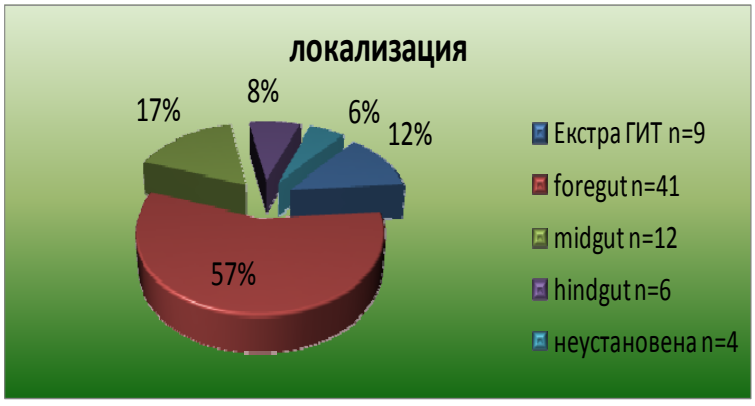
Невроендокринните тумори в разглеждания материал са разнородни по своята органна локализация, което наложи за определяне на статистическата значимост на този критерии, данните да се групират като бе използвана популярната и днес класификация на Williams and Sandler от 1963 г. (категоризираща НЕТ спрямо техния ембрионален произход). Според тази класификация:

- към “foregut” се отнасят следните локализации от нашия материал: стомах, панкреас, дванадесетопръстник;
- към „midgut” - локализации в тънко черво, апендикс, десен колон, яйчници и тестис;
- към „hindgut” - локализации в ляв колон и ректум.

В отделна категория бяха отнесени всички останали локализации, извън споменатите по-горе: млечна жлеза, надбъбрек, ретроперитонеално пространство, изолираните метастази в черен дроб (включително и оперирани за съответна органна локализация в друго лечебно заведение), простата.

На таблица N 20 ясно се вижда, че „foregut” категорията е с най-голяма честота - 56.9%, следвана от “midgut” - 16.7% и “hindgut” - 8.3%.

Фигура N 20: Процентно разпределение на пациентите по органна локализация на НЕТ



5.2.6.2 Размери на основният тумор

Отчетените размери на основният тумор сред проследената група пациенти варират в широк диапазон от 1 - 35см (+ - 5.5) при средна стойност на размера 6.6 см. (Фиг. N 21)

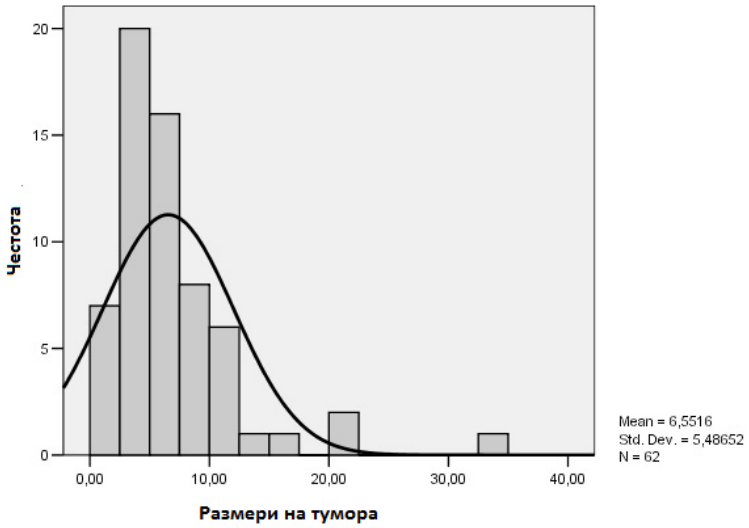
Фигура N 21: Процентно разпределение на пациентите спрямо размерите на тумора



Представените на фигура N 22 резултати показват, че:

- Броят на пациентите с размер на тумора до 3.5см, са 19 (26.38%) от общия брой пациенти;
- Относителният дял на 24 болни с р - р 3.5 - 7см е 33%;
- Размер в диапазона 7 - 10см е установен при 12 пациенти (16.7%);
- При 7 (9.7%) от пациентите размерът е над 10см;
- При 10 (13.9%) пациенти липсват данни за размера на тумора. В тази група са включени случаите с метастази в черен дроб.

Фигура N 22: Хистограма на пациентите спрямо размерите на основния тумор

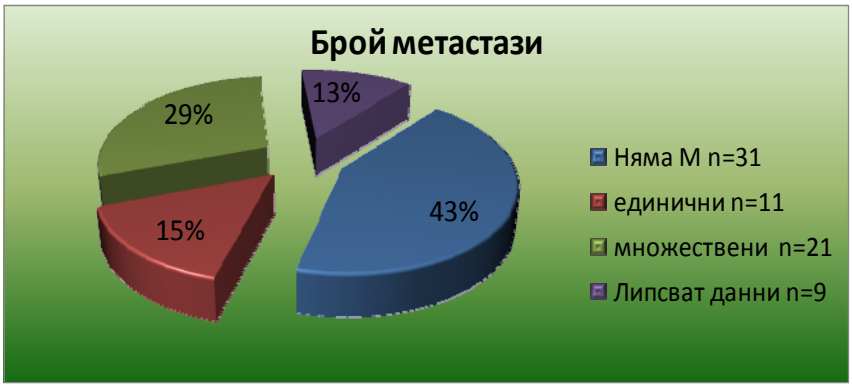


5.2.6.3 Ангажиране на лимфни възли и чернодробни метастази.

Позитивният N - критерии, определен патологоанатомично или клинично (особено при палиативните и циторедуктивни оперативни интервенции) е налице в 41.7% и негативен при 58% от пациентите, т.к. лимфни възли не са били изолирани патохистологично.

В фигура N 23 ясно е показано, че в 44.5% от случаите е налице хематогенна дисеминация в черен дроб и в 43% - такава не е установена.

Фигура N 23: Разпределение на метастазите в черния дроб по вид и честота



Въпреки агресивния подход, възприет в КОЧПХ с цел повишаване на резектабилността, при 57.6% от пациентите с хематогенна дисеминация в черен дроб, метастазите са преценени като нерезектабилни (вкл. неоперираните болни) и едва в 45% са били резектабилни.

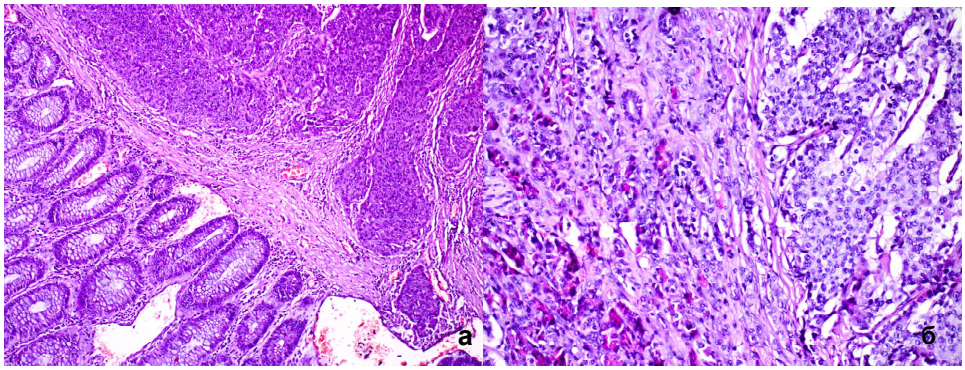
Анализът на данните, свързани с определянето на стадия и групата на заболяването, показват, че в 16.7% от материала пациенти се касае за лимфогенна и хематогенна дисеминация на основното заболяване и 44.5% са в IVстадий в момента на поставяне на диагнозата.

Чернодробни метастази в извадката се установяват при 29.63%) от проследените пациенти, като 5 пациенти са хоспитализирани за оперативно лечение на метастазите след отстранено вече първично огнище. Двама пациенти са постъпили за втори път по повод провеждане на резекционна хирургия за чернодробни метастази и 1 пациент е диагностициран, без да е осъществена хистологична верификация. При пациентите с проведена циторедуктивна хирургия и палиативна интервенция не е провеждана резекционна или аблативна техника по отношение на чернодробните метастази. При 6 пациенти (11.32%) от тях и оперирани в клиниката е налице лимфогенна и хематогенна дисеминация на основният процес.

5.2.6.4 Хистоморфологична и имунохистохимична характеристика, степен на диференциация на тумора

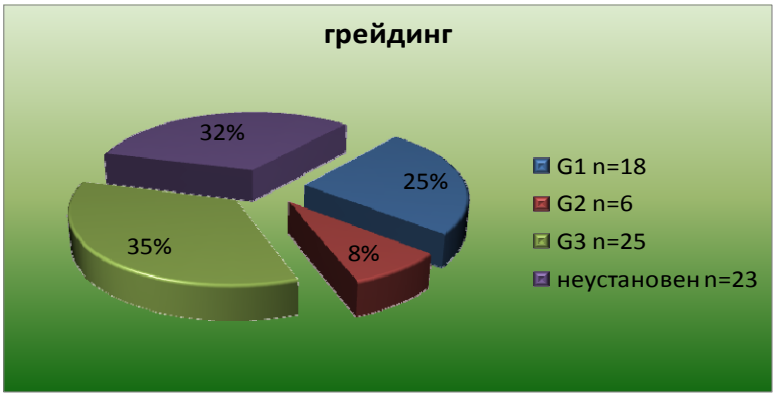
Хистоморфологичното представяне на НЕТ при различните локализации сред проследената от нас серия, се демонстрира на следващата фигура N 24.

Фигура N 24: Невроендокринни тумори с различна локализация: а) ректум – мъж на 57 години;б) панкреас – мъж на 69 години



Анализът на данните показва, че 25% от целия материал проследени пациенти са с грейдинг G1, 8% - G2 и 35% - G3 (фиг. N 25). Сред групата на изследваните повече от половината (51%) са с грейдинг G3, което се свързва с лоша прогноза на заболяването. Относително висок е процентът (32%) на неизследваните по този показател болни.

Фигура N 25: Разпределяне на пациентите според хистологичния грейдинг (G).



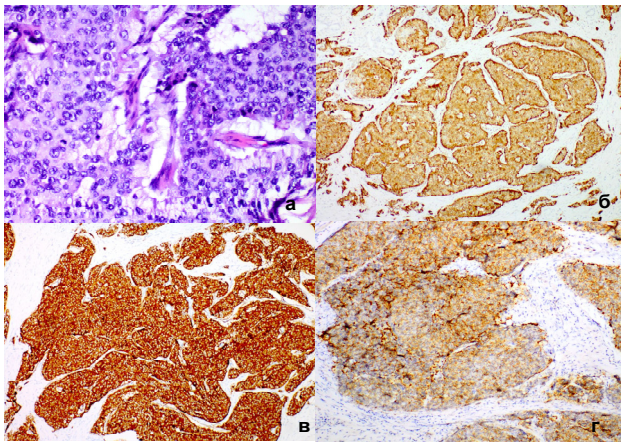
Инсулином е хистологично доказан при 16 пациента. От по-рядко срещащите се хистологични варианти на НЕТ в нашия материал бяха доказани:

- Муцинозен карциноид на апендикса - 1 пациент,
- Смесен карциноид - аденокарцином на дистален илеум при 1 пациент,
- G3 невроендокринен карцином в съчетание с Ca in situ в преход към аденокарцином на ректум - 1 пациент,
- Нискодиференциран инвазивен дуктален карцином с невроендокринна компонента на гърда - 3 пациенти.
- Адренокортикален невроендокринен карцином - 1 пациент,
- Параганглиом при 1 пациент,

- Инфилтрация на ректума от НЕК с произход от простата - 1 пациент,
- Високодиференциран аденокарцином и едроклетъчен НЕТ - смесен адено - невроендокринен карцином на колона - 1 пациент.

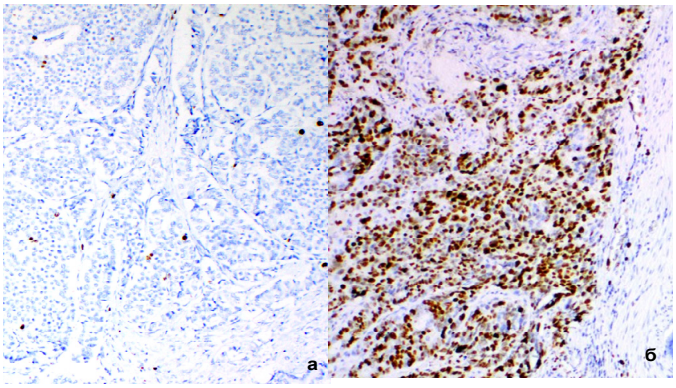
При нашите пациенти бяха изследвани следните имунохистохимични маркери: синаптофизин, хромограннА, Ki67, С - 100, неврон - специфична енолаза, CD 56 и CD 19. Проведени имунохистохимични изследвания са налице при 40.3%, а при 59.8% - такива не са извършени. Имунохистохимичната оценка на НЕТ при проследените от нас пациенти е представено на фиг.N 26.

Фигура N 26: Характерни особености на невроендокринните тумори а) гнезден строеж със специфичен хроматанов пълнеж тип „ сол и пипер", H§E, голямо зрително увеличение х 40. Позитивни имунохистохимични реакции за: б)Chromogranin A, увеличение х10; в) Synaptophysin, увеличение х10;г) CD 56, увеличение х 20.



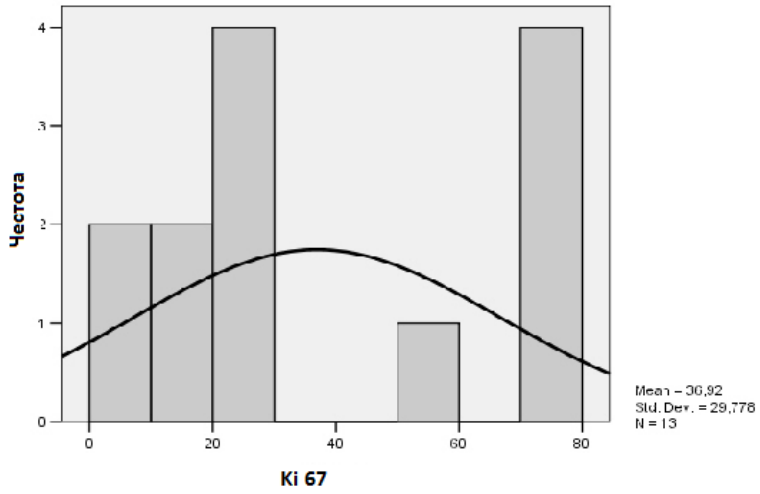
В критериите за градиране на туморите влиза и пролиферативната активност или чрез брой митотични фигури на голямо зрително увеличение или по точно с имунохистохимичната оценка на Ki 67 (Фиг. N 27).

Фигура N 27: Оценка на пролиферативната активност имунохистохимично чрез Ki 67 а) 5% от туморните клетки са с позитивна ядрена реакция; б) 75 % пролиферативна активност.



Ядреният клетъчен маркер Ki67 в 37.2% от случаите с проведена имунохистоихимия, е изследван. Разпределението на пациентите според този маркер е представено във фиг.N 28.

Фигура N 28: Хистограма на пациентите по отношение на изследвания Ki67

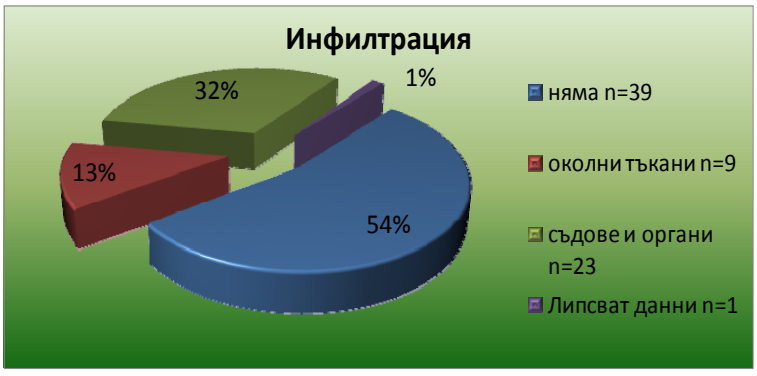


Стойността на маркера Ki67 е със статистическа значимост, тъй като е критерий за патологоанатомична оценка и определяне диференциацията на НЕТ, както и прогноза на заболяването. Анализът на данните от представената таблица показва, че в около 53.8% от изследваните за ядрен маркер са с Ki67>20%, което корелира с високият процент на туморите с грейдинг G3 и е предиктор за лоша прогноза на заболяването.

5.2.6.5 Инфилтрация

Степента на инфилтрация в нашия материал пациенти е била предопределящ фактор за определяне на индикациите и обема на хирургично лечение. За извършване на статистически анализ, разпределихме пациентите, оперирани в Клиниката по Обща и чернодробно-панкреатична хирургия според степента на инфилтрация на основният процес, представено на фиг. N 29.

Фигура N 29: Разпределение на пациентите според инфилтрацията на основният процес



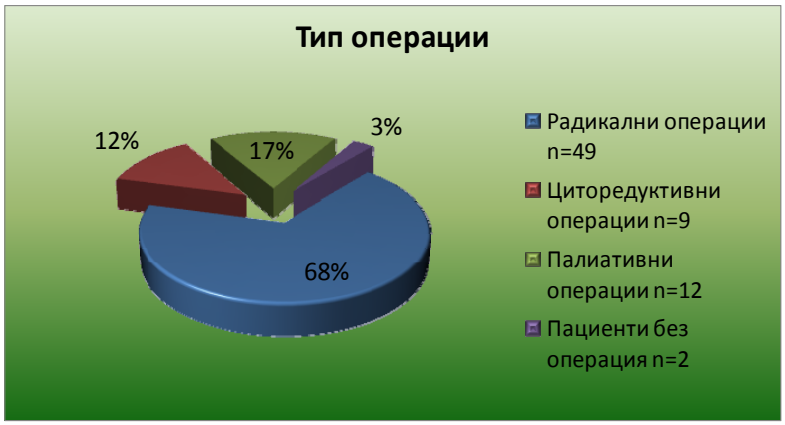
Анализът на данните показва, че при 9 пациенти (12.5%) е налице инфилтрация в околни тъкани, при 23 болни (31.9%) основният процес инфилтрира органи и маргинални съдове. Липсват данни (от образните изследвания и интраоперативно) за инфилтрация на съседни структури при 39 пациенти (54.2%).

Отчитането на този показател е със статистическа значимост при определянето на лечебният план и прогнозата на заболяването.

5.2.7. Оперативни намеси и ранен следоперативен период

За перода 1999 - 2013г в Клиниката по обща и чернодробно - панкреатична хирургия на УМБАЛ"Александровска" са оперирани 70 (97.2%) пациенти и 2 (2.8%) болни са били диагностично уточнявани и консервативно лекувани. Трудно могат да се групират извършените операции, тъй като към всеки пациент е подходено индивидуално според локализацият, размера и разпространеността на тумора. Не се установяват определени корелации, поради разнородността в интраоперативната находка. Към пациентите бе подходено като към такива със злокачествен процес и са спазени принципите на абластиката. За извършване на статистически анализ, се обособиха три групи оперативни интервенции: оперативни интервенции с радикален характер, с циторедуктивен и палиативен характер, представено на фиг.N 30.

Фигура N 30: Честотно разпределение на оперативните интервенции



Извършени са радикални оперативни интервенции при 49 (68%) болни. Различен по обем оперативни интервенции с циторедуктивен характер са били приложени при 9 пациенти (12.5%), а за 12 (16.7%) пациенти - палиативни намеси. Изборът на оперативна техника при тези пациенти зависи от интраоперативната находка и проявените оплаквания, които трябва да бъдат купирани чрез палиативните процедури.

5.2.7.1.Радикални оперативни интервенции

Индикациите за извършване на радикална оперативна интервенция в проследената от нас серия пациенти са:

- Резекция на основния процес;
- Резекция на основния процес и метастазите в черния дроб;
- Резекция на чернодробните метастази при отстранен основен процес в предходна оперативна интервенция.

Процедурите, извършени при този тип интервенции са разнородни по своя вид и характер като са съобразени предимно с органната локализация и принципите за абластичност. Разпределението на оперативните интервенции с радикален характер е лимитирано от органната локализация.

Анализирайки резултатите и вида на операциите, може да се каже, че спрямо органните локализации са извършени следните оперативни интервенции:

- Гърда - мастектомия по метод Пейти (3 пациенти),
- Панкреас - лява резекция на панкреаса и спленектомия (11 пациенти); дуоденохемипанкреатектомия a modo Whipple (2 пациенти); екстирпация на инсулином/GEP - NET (3 пациенти); екстирпация на Ту с резекция на стомаха a modo Billroth (1 пациент с инфилтрация в стомах); ексторпация на Ту с парциална резекция на панкреатична глава, трансдуоденална папилосфинктеропластика и лимфна дисекция (1 пациент),
- Стомах - радикална гастректомия (1 пациент); субтотална резекция на стомаха a modo Billroth II(1 пациент);
- Дуоденум - резекция на дуоденума с папилосфинктеротомия (1 пациент);
- Тънко черво - дясна хемиколектомия (2 пациенти); Резекция на тънко черво (3 пациенти);
- Апендикс - дясна хемиколектомия (1 пациент);
- Цекум - дясна хемиколектомия (1 пациент),
- Колон - лява хемиколектомия с лява резекция на панкреаса и спленектомия (1 пациент);
- Черен дроб - атипична резекция на черния дроб с холецистектомия и лимфна дисекция (1 пациент); атипична резекция на сегмент/и с холецистектомия (2 пациенти); лява лобектомия с атипична резекция на сегмент (1 пациент); екстирпация на метастази (1 пациент);
- Ретроперитонеум - екстирпация на параганглиом, лява резекция на панкреаса, спленектомия и резекция на ляв надбъбрек (1пациент).
- Надбъбречна жлеза - лява супрареналектомия с лява резекция на панкреаса и спленектомия (1 пациент),
- Комбинирани с чернодробна резекция - извършени са при 10 пациенти.

От направеното разпределение на радикалните оперативни интервенции, ясно се откроява високият относителен дял на извършени такива при локализация на основния процес в панкреатичната жлеза - 23

пациенти (47%). При 13 (56.5%) болни от тази група се касае за инсулином с различни размери. Предвид предимно бенигненият им ход, при 2(15%) случая на инсулиноми с малки размери до 3см и дясна локализация, е извършена екстирпация, а при 11 (84.6%) болни с лява локализация - левостранна резекция на панкреатичната жлеза със спленектомия и един от групата е без спленектомия. Дуоденохемипанкреатектомия a modo Whipple е била извършена при 2 болни с НЕТ, локализирани в главата на панкреатичната жлеза, независимо от размерите си, съответно 4 и 8см. При един пациент е приложена субтотална лява резекция на жлезата по повод НЕТ с р - р 10см.

Стомашните локализации на НЕТ са диагностицирани при 2 болни, на които е извършена радикална гастректомия и субтотална резекция на стомаха. При един пациент е направена резекция на дуоденума, поради малките размери и неагресивния хистологичен вариант на НЕТ с тази локализация. Апендикуларна локализация е диагностицирана при 1 пациент и съобразно размерите и точната локализация в апендикса, туморът е бил отстранен чрез дясна хемиколектомия. Дясна хемиколектомия е била извршена и при пациент с локализация на процеса с цекума.

Тънкочревни локализации на НЕТ са били установени при 5 пациенти и в зависимост от отстоянието си от Баухиновата клапа е извършена резекция на тънко черво (2 пациенти) и съответно дясна хемиколектомия (2 болни), а при един пациент - резекция на тънко черво, апендектомия, оментектомия и холецистектомия по повод големите размери на основният процес (20см) и метастаза в Omentum majus. При един пациент е установен НЕТ с размер 8см в областта на лиенална флексура на колона и са извършени лява хемиколектомия, лява резекция на панкреаса и спленектомия.

При един пациент локализацията на основният процес с общ размер 20см е в лява надбъбрчена жлеза и е извършена лява супрареналектомия с лява резекция на панкреаса и спленектомия. Рядка находка е хистологично доказаният параганглом с размер 20см, който е отстранен чрез блокова резекция включваща лява супрареналектомия, лява резекция на панкреаса, спленектомия, резекция на тънкото черво и екстирпация на основния тумор.

Оперативни интервенции при резектабилни метастази в черния дроб, отнесени към групата на тези с радикален характер, са били извършени при 5 пациенти, за които има анамнестични данни, че са оперирани за основния процес в предходни години в други лечебни заведения. При тях са извършени екстирпации на метастази, атипични резекции на сегмент/и и при един пациент лява лобектомия в съчетание с атипична резекция на VII сегмент и холецистектомия.

Анализът на данните от оперативните протоколи, ясно показва че в около 20% (10 пациенти) от радикално оперираните хирургичният подход е бил комбиниран с премахване на чернодробните метастази, освен отстраняване на основният процес. Разпределени в зависимост от основната локализация на НЕТ, се вижда че оперативните интервенции са с различен обем и разнообразен характер, представени както следва:

- Локализация в панкреас - лява резекция на панкреас, спленектомия, атипична резекция на 3 чернодробни сегмента, холецистектомия, парциална резекция на стомах и овариектомия вдясно (1 пациент); резекция на опашка на панкреас с атипична резекция на два чернодробни сегмента (1 пациент); лява резекция на панкреас, атипична резекция на сегмент в черен дроб и спленектомия (1 пациент); лява резекция на панкреас, атипична чернодробна резекция на 3 сегмента и екстирпация на мета лезии в 2 сегмента, холецистектомия с трансцистичен дренаж (1 пациент); резекция на тялото на панкреаса с лява лобектомия на черен дроб (1 пациент в състояние след DHPE a modo Wipple); екстирпация на Ту и термоаблация на чернодробни метастази (1 пациент);
- тънко черво - дясна хемиколектомия с атипична резекция на сегмент от черен дроб (1 пациент); резекция на тънко черво с атипична сегментектомия и метастазектомии на черния дроб. (1 пациент)
- апендикс - апендектомия с лява хемихепатектомия и холецистектомия (1 пациент)
- десцендентен колон - лява хемиколектомия с атипична резекция на черния дроб (1 пациент).

5.2.7.2. Оперативни интервенции с циторедуктивен характер.

Оперативни интервенции с циторедуктивен характер са извършени при 9 пациенти.

Като примери от извадката за оперативни интервенции с такъв характер могат да се посочат:

- Апендектомия с лява аднексектомия при локализация на процеса в апендикса, карциномна инфилтрация на ляв аднекс, метастази в черен дроб и карциноза на перитонеум (1 пациент).
- Лява резекция на панкреаса, спленектомия, парциална лява супрареналектомия, резекция на лиеналната флексура на колона и алкохолизация на чернодробните метастази при локализация в опашката на панкреаса (1 пациент).
- Туморна циторедукция при локализация в тялото на панкреаса.
- Ексирпация на паккети от метастатични лимфни възли в Radix mesenterii, Truncus coeliacus и ad portam hepatis при локализация на

процеса в тялото на панкреаса с добър терапевтичен отговор към адювантната терапия.

- Дясна хемиколектомия (1 пациент) и резекция на тънкото черво (1 пациент) при локализация на НЕТ в илеум и нерезектабилни метастази в черния дроб.
- Ампутация на ректума по Майлс (2 пациенти) и резекция на ректум по Хартман (1 пациент) при локализации на НЕТ в ректума и нерезектабилна хематогенна дисеминация в черния дроб.

5.2.7.3. Оперативни интервенции с палиативен характер.

Идикациите за извършване на оперативните интервенции с палиативен характер са:

- Хистологична верификация на основното заболяване и преценка за по-нататъшния терапевтичен план.
- Разрешаване или повлияване на оплаквания, свързани с нарушен пасаж на ГИТ, симптоми на обструкция (вкл. механичен иктер).

Локализация в панкреатичната жлеза е отчетена при 9 пациенти, при 8 от които е налице нерезектабилна хематогенна дисеминация в черния дроб. Извършени са следните оперативни интервенции:

- Хепатико - йеюноанастомоза, ентеро - енетроанасомоза с рестрокция на йеюнум по повод смущение в пасажа и механичен иктер;
- Холецисто - йеюноанасомоза, гастро - енетроанастомоза и ентеро - енетроанастомоза по Браун по повод смущение в пасажа без механичен иктер;
- Холецистектомия, холедохо - дуоденоанастомоза, гастро - ентероанастомоза и ентеро - енетроанастомоза по Браун по повод смущение в пасажа и данни за нискостепенен механичен иктер;
- Гастро - енетроанастомоза и ентеро - енетроанастомоза по Браун по повод смущение в пасажа.
- Експлоративна лапаротомия с биопсия на основният процес или чернодробни метастази - при 5 пациенти.

Билиарна деривация е осъществена при 3 пациенти с панкреатична локализация и поводът е механичен иктер или силно вероятен да настъпи такъв. Тази процедура включва холедохо - дуоденоанастомоза (протезирана със силиконов дрен, фиксиран към анастомозата), хепатико - йеюноанстомоза и холецисто - йеюноанастомоза с еднаква честота. При всички пациенти е избегнат метода ендоскопско стентиране или ПТХГ с дренаж и е предпочетен отворен метод с цел хистологична верификация на процеса и шанс за последваща терапия.

Разрешаването на смутеният гастро - интестинален пасаж е постигнат с предпочитаната предна антеколична гастро - енетроанастомоза с подлежаща енетро - ентероанастомоза по Браун. Извършена е при 3 пациенти с панкреатична локализация в областта на главата и в съчетание с билиарна деривация. При един пациент такава не е направена, поради лява локализация на процеса- в опашка към тяло на жлезата.

Експлоративна лапаротомия със задължителна пукционна биопсия на основният процес или ексцизионна биопсия на метастаза е приложена при 5 пациенти, които са били с локално авансирал основен процес, нерезектабилни метастази, но без данни за смущение в пасажа или механичен иктер. Такава е извършена и при пациентите с инфилтрация тумора към съседни тъкани и органи, непозволяващи прилагане на деривация, а при един от групата пациенти деривация е осъществена в друго лечебно заведение. Екслоративна лапаротомия е извършена и при 1 пациент с нерезектабилни метастази в черния дроб и вероятна локализация в бял дроб.

Бистомиален анус претер като палиативна процедура е проложен в случаите с локализация на процеса в ректума, с инфилтрация на периректалните тъкани, лимфогенна и хематогенна дисеминация.

5.2.8. Следоперативни резултати.

Следоперативният период е с продължителност от 2 - 23 дни при средна стойност 11.07 дни . Продължителността му се обуславя от вида на извършената оперативна интервенция (радикална, палиативна или циторедуктивна) и появата на усложнение с хирургичен или нехирургичен характер. Усложненията са регистрирани в периода от деня на интервенцията до 11 - следоперативен ден. Броят на видовете усложнения е по-голям от броя на пациентите, развили такива, поради факта, че в някои случаи са наблюдавани повече от едно усложнения.

Наблюдаваните **хирургични усложнения** при пациентите, оперирани в КОЧПХ са представени на таблица N 12.

Таблица N 12: Наблюдавани хирургични усложнения при пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод НЕТ.

Хирургични усложнения	Брой
Кървене от анастомоза	1
Инсуфициенция на анстомоза	1
Супурация на раната	2
Субилеус	1
Интраоперативна мезентериална тромбоза	1
Кървене от контактен дрен	1

Както се вижда от таблицата хирургичните усложнения са с малка честота и са овладяни консервативно. Установени са само при 1 пациент инсуфициенция на анстомозата и преди всичко това е билио - дигестивната

анастомоза при оперативна интервенция с палиативен характер. Субилеус е наблюдаван при пациент с извършена радикална и комбинирана с чернодробна резекция оперативна интервенция. Кървене от анастомоза е установено при пациент с блокова резекция за отстраняване на панкреатичен НЕТ и при пациент с палиативна двойна деривация. Наблюдаван е един случай с интраоперативна мезентериална тромбоза, при втори пациент - кървене от контактен дрен и при 2 пациенти - супурация на оперативната рана.

Нехирургични усложнения са наблюдавани при 12 (17%) пациенти от групата на оперираните: БТЕ (1 пациент,1,4 %), предсърдно мъждене (1 пациент,1,4 %), плеврални изливи (7 пациента, 9.7 %), дихателна недостатъчност (1 пациент), бронхоспазъм (3 пациенти), бронхопневмония (1 пациент), психоза (1 пациент), вариращa кръвна захар (1 пациент), ДИК (1 пациент).

Разпределението на ранните постоперативни усложнения спрямо тежестта и класификацията на Диндо - Клавиен е представено на фигура N31.

Фигура N 31: Разпределение на ранните постоперативни усложнения спрямо тежестта и класификацията на Диндо – Клавиен



Вижда се високият относителен дял на пациентите с усложнения от клас II, при които настъпилите усложнения са овладяни с фармакологични средства. Следва ги групата пациенти с усложнения от клас IIIA, при които са извършени интервенции без анестезия с цел овладяване на настъпилото усложнение. Най-малък относителен дял заемат пациентите с усложнение от клас V и това е групата с наблюдавана ранна следоперативна смъртност е 2.8% . При един от пациентите тя е свързана с нехирургично усложнение-дисеминирана интравазална коагулопатия. При вторият пациент са настъпили и двата типа усложнения - БТЕ с дихателна недостатъчност и инсуфициенция на анстомозата с локален перитонит. Не са налице данни за извършени релапаротомии.

При анализа на данните от настъпилите усложнения, преценихме за удачно да открием фактори, които имат пряко отношение към

вероятността тези усложнения да възникнат и върху които до известна степен можем да повляем или компенсираме в хода на лечебният процес. Отчетохме като такива лабораторната констелация на всеки пациент и неговите придружаващи заболявания. Целта е въз основа на получените резултати, да се прецизира терапевтичният подход, което да доведе до намаляване на следоперативните усложнения и смъртност. В полза на проучването, групирахме възникналите усложнения в нашия материал, съобразно класификацията на Clavien, а честотното им разпределение е представено на табл. N 13.

От тук следва, че лабораторните показатели и придружаващите заболявания не са статистически значими фактори за развитие на следоперативни усложнения, въпреки че е налице по-висока честота на сравняваните параметри при крайно авансиралите с дисеминация на процеса случаи.

Таблица N 13: Честотно разпределение на усложненията при пациентите оперирани за НЕТ.

Степен по Клавиен	Брой	%	Процент от общ брой	Кумулативен процент
Без усложнения	53	73,6	73,6	73,6
II	8	11,1	11,1	84,7
IIIa	6	8,3	8,3	93,1
IVa	3	4,2	4,2	97,2
V	2	2,8	2,8	100,0
Общо	72	100,0	100,0	

При отчитането на фактора предоперативни лабораторни показатели, направи впечатление високият процент на показатели в референтни граници, както следва:

- Средно 88.85% (с варитет 81.9 - 95.8%) от пациентите са със стойности в референтните граници на : СУЕ, хемоглобин, хематокрит, левкоцити, тромбоцити, кръвна захар, креатинин, чернодробни ензими, общ и директен билирубин, общ белтък и албумин, протромбиново време и INR, За отбелязване е фактът, че при 5 (6.9%) пациента кръвната захар със стойности под нормалната, а при 9 (12.5%) болни тя варира. Отчита се при болните с диагноза инсулином.
- При 14 (19.4%) болни с изследвана GGTP,17 (23.6%) с изследвана алкална фосфатаза и при 22 (30.6%) с изследван фибриноген - са със завишени стойности на показателите. Това е при случаите с проведена палиативна оперативна интервенция и малка част от болните с радикална оперативна интервенция, но налични чернодробни метастази.

- Изследвани са туморни маркери CEA, CA 19.9 и AFP, но при малък контингет от болни на случаен принцип. Средно при 34.7% от пациентите такива показатели не са проследявани и средно при 57.4% тези маркери са със завишени стойности.

Резултатите от статистическият анализ за изследване влиянието на стойностите на предоперативните лабораторните показатели върху появата на следоперативни усложнения, показва че не се установява статистическа значима зависимост между променливите, според точният критерии на Фишер.

Интерес представлява установената с точният критерии на Фишер статистическа зависимост между раните усложнения и туморните маркери CEA ($p<0.023$) и AFP ($p<0.024$), както и липсата на такава с маркера CA19.9 ($p<0.834$).

При съпоставяне на параметрите ранни следоперативни усложнения и придружаващи заболявания, извършеният кростабулационен анализ с използването на точният критерий на Фишер показва, че **няма** статистически значима зависимост между двете променливи (P=0,745), представено на табл.N 14.

Таблица N 14: Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на придружаващите заболявания върху появата на следоперативни усложнения.

Кростабулационен анализ на Ранни усложнения/ Придружаващи заболявания						
			Придружаващи заболявания			**Общо**
			0 Няма	**Едно придружаващо заболяване**	**Повече от едно придружаващо заболяване**	
Усложнения ранни	**0**	**брой**	23	17	13	53
		%	43,4%	32,1%	24,5%	100,0%
	2	**2клас**	2	2	4	8
		% от ранни усложнения	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
	3	**3 клас**	3	2	1	6
		% от ранни усложнения	50,0%	33,3%	16,7%	100,0%
	5	**4а клас**	2	1	0	3
		% от ранни усложнения	66,7%	33,3%	,0%	100,0%
	7	**5 клас**	0	1	1	2
		% от ранни усложнения	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
Общо		**Общо**	30	23	19	72
		% от ранни усложнения	41,7%	31,9%	26,4%	100,0%

От тук следва, че лабораторните показатели и придружаващите заболявания не са статистически значими фактори за развитие на

следоперативни усложнения, въпреки че е налице по-висока честота на сравняваните параметри при крайно авансиралите с дисеминация на процеса случаи.

По отношение типа на извършената оперативна интервенция и придружаващите заболявания (с изключване на пациентите без такива), **не се установи** статистическа значима зависимост (P=0.906), представена на табл. N 15.

Анализът на данните показва, че при радикалните операции по-висок е относителният дял на пациентите с едно придружаващо заболяване - 56%, докато при циторедуктивните операции той е 57.1%, а при палиативните по-висок е относителният дял на болните с две и повече придружаващи заболявания - 55.6%.

Таблица N 15: Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на типа на оперативната намеса върху появата на придружаващи заболявания.

Кростабулационен анализ на Тип операция/ Придружаващи заболявания					
			Придружаващи заболявания		**Общо**
			Едно придружаващо заболяване	**Повече от едно придружаващо заболяване**	
Тип операция	**1**	**Радикални операции**	14	11	25
		% от тип_операция	56,0%	44,0%	100,0%
	2	**Циторедуктивни операции**	4	3	7
		% от тип_операция	57,1%	42,9%	100,0%
	3	**Палиативни операции**	4	5	9
		% от тип_операция	44,4%	55,6%	100,0%
Общо		**общо**	22	19	41
		%	53,7%	46,3%	100,0%

Кростабулационният анализ показва, че изборът за типа на оперативната интервенция не е лимитиран от фактора придружаващо заболяване. Независимо от наличието на едно или повече придружаващи заболявания, изборът на вида и обема на оперативната инервенцията зависи от други значими фактори.

За да се установят кои са тези фактори, влияещи върху избора на вида на операцията, се анализираха редица показатели. Целта е и въз основа на получените резултати да се прецизира терапевтичният подход и да се вземе оптимално правилното решение за всеки пациент.

При проследяване на зависимостта тип операция спрямо проявените от пациентите симптоми, се установява че се открива статистически значима зависимост между сравняваните показатели (p=0.010).

Взаимното честотно разпределение на зависимостта тип операция и тип симптоми е показано на табл. N 16.

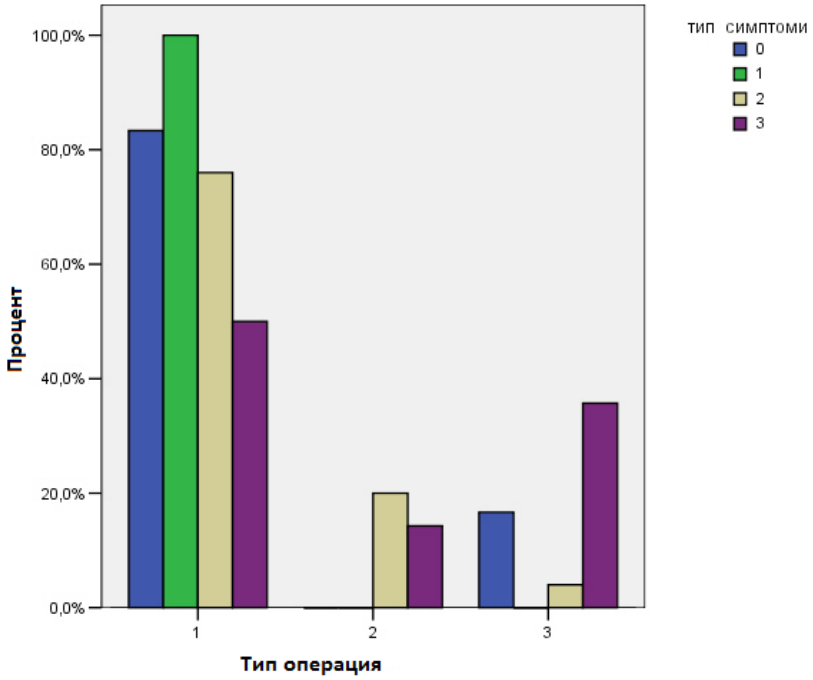
Таблица N 16: Взаимното честотно разпределение на зависимостта тип операция и тип симптоми.

Тип симптоми / Тип операция						
			Тип операция			**общо**
			Радикални операции	**Циторедуктивни операции**	**Палиативни операции**	
Тип симптоми	**Асимптомни**	**Брой пациенти**	5	0	1	6
		% от асимптомни	83,3%	,0%	16,7%	100,0%
	Локални симптоми	**Брой пациенти**	11	0	0	11
		% от локални симптоми	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	Системни симптоми	**Брой пациенти**	19	5	1	25
		% от системни симптоми	76,0%	20,0%	4,0%	100,0%
	Локални и системни симптоми	**Брой пациенти**	14	4	10	28
		% от локални и системни симптоми	50,0%	14,3%	35,7%	100,0%
общо		**Брой пациенти**	49	9	12	70
		%	70,0%	12,9%	17,1%	100,0%

При проявени системни или комбинация от локални и системни симптоми видимо се покачва относителният дял на извършените циторедуктивни и палиативни операции, съответно 55.6% от всички извършени циторедуктивни операции и 8.3% от всички палиативни операции. Най-проявено е това покачване при пациентите с комбинацията от симптоми - 44.4% от циторедуктивните и 83.3% от операциите с палиативен характер. Висок е относителният дял на радикалните операции при пациентите със системни симптоми - 38.8% от всички радикални операции, което корелира с честотата на инсулиномите. При наличие на локални симптоми са извършени само радикални интервенции - 22.4% от радикалните операции. Пациентитите без симптоми и тези с комбинация от локални и системни са били оперирани радикално съответно в 10.2% и 28.6% от всички извършени радикални операции.

Анализът на разпределението ясно показва, че спрямо пациентите без налични симптоми са извършени радикални операции в 83.3% (5 болни) от случаите и в 16.7% (1 пациент) - палиативни операции, а операции с циторедуктивен характер не са описани. Радикални са операциите при всички - 100% (11 пациенти) от случаи с описани локални симптоми. При 76% от пациентите със системни симптоми (19 случая) са осъществени радикални операции, спрямо 20% (5 случая) - циторедуктивни и 4% 91 пациент) - палиативни операции. При налични локални и системни симптоми в 50% (14 болни) от случаите са извършени радикални операции, в 14.3% (4 болни) - циторедуктивни и в 35.7% (10 болни) - палиативни операции, представено на клъстерната тип диаграма, (Фиг. N 32)

Фигура N 32: Клъстерна правоъгълна диаграма на взаимното честотно разпределение на симптоми спрямо типа операция.



При анализа на зависимостта на туморната инфилтрация като фактор за избор на тип оперативна интервенция, се установява, че има статистически значима зависимост. Точният критерий на Фишер доказва, че P<0,0001. Кростабулационният анализ (Табл. N 17) показва, че в групата на радикално оперираните 36 болни (73.5%)са без данни за инфилтрация на основният процес. При операциите с циторедуктивен характер е най-висок делът на болните с инфилтрация на съдове и органи - 6 болни (66.7%), както и при палиативните - 9 пациенти (75%) със същото ниво на инфилтрация.

Таблица N 17: Кростабулационен анализ на типа на операцията и нивото на инфилтрация към съседни тъкани, органи и съдове.

Тип операция /Инфилтрация кодове						
			Инфилтрация			Общо
			Няма	Околни тъкани	Съдове и органи	
Тип операция	Радикални операции	Брой	36	6	7	49
		% от пациенти с радикални операции	73,5%	12,2%	14,3%	100,0%
	Циторедуктивни операции	Брой	2	1	6	9
		% от пациенти с циторедуктивни операции	22,2%	11,1%	66,7%	100,0%
	Палиативни операции	Брой	1	2	9	12
		% от пациенти с палиативни операции	8,3%	16,7%	75,0%	100,0%
Общо		Брой	39	9	22	70
		%	55,7%	12,9%	31,4%	100,0%

При изследване на зависимостта между типа операция и големината на тумора, Тестът на Крускал - Уолис показва, че има статистически значима зависимост (P<0,0001).

Анализът на данните показва, че при 41 болни е извършена оперативната интервенция с радикален характер със средна стойност на туморният размер 5.9см (от 1 до 35см). При 9 болни - оперативната интервенция е с циторедуктивен характер и среден размер 7.7см на основният тумор(4 - 14см), а при 11 пациенти със среден размер 7.9 см (5 – 15 см) и изборът на операция е тази с палиативен характер. Значимо се различават групите с радикални и палиативни операции по отношение на големината на тумора (P<0,05). Макар и с по-малка вариабилност в размерите на процеса при третата група, степента на инфилтрация на съседни тъкани, органи и съдове, предполага избор за палиативна оперативна интервенция. (Табл. N 18)

Таблица N 18: Честотно разпределение на типа на операцията и големината на основния процес.

ГолеминаТу						
Тип операция	средна стойност	Брой	стандартно отклонение	медиана	Минимална стойност	Максимална стойност
Радикални операции	5,9268	41	6,26961	4,0000	1,00	35,00
Циторедуктивни операции	7,7778	9	3,89801	7,0000	4,00	14,00
Палиативни операции	7,9273	11	3,02790	7,0000	5,00	15,00
общо	6,5607	61	5,53158	5,0000	1,00	35,00

Изследвайки зависимостта на локализацията на основния процес и типа на извършената операция, точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двете променливи (P=0,060). Кростабулационният анализ (Табл. N 17) ясно показва високият относителен дял на пациентите - 27 (55.1%) с foregut локализация оперирани радикално, както и пациентите, оперирани палиативно със същата локализация - 9 болни (75.5%). Еднаква е честотата на циторедуктивните операции сред болните с foregut, mudgut и hindgut локализация - по 3 пациенти (33.3%). От локализациите извън ГИТ, с най-голяма честота са оперираните радикално - 8 пациенти (16.3%). Палиативните операции са разпределени с еднаква честота сред foregut, midgut и hindgut локализациите - по 1 пациент (8.3%).

Таблица N 19: Кростабулационен анализ на типа на операцията и локализацията на основния процес.

Тип операция/Локализация на основния процес							
		Локализация_кодове					**Общо**
		Екстра ГИТ	**foregut**	**midgut**	**hindgut**	**неустановена**	
Тип операция	**Радикални операции**	8	27	9	2	3	49
	% от радикалните операции	16,3%	55,1%	18,4%	4,1%	6,1%	100,0%
	Циторедуктивни операции	0	3	3	3	0	9
	% от циторедуктивните операции	,0%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%	100,0%
	Палиативни операции	1	9	0	1	1	12
	% от палиативните операции	8,3%	75,0%	,0%	8,3%	8,3%	100,0%
Общо	**Брой**	9	39	12	6	4	70
	%	12,9%	55,7%	17,1%	8,6%	5,7%	100,0%

При анализа на зависимостта на грейдинга и типа на извършената операция, точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между двете променливи, съответно p<P=0,008. (Табл. N 20)

Спрямо грейдинга на НЕТ, радикални операции са проведени в най-голям процент при 13 болни със G1 - 46.4%, следвани от 10 пациенти със степен на диференциация G3 - 35.7%. Циторедуктивни операции са извършени с най-голяма честота при грейдинг G1 - 5 болни (55.6%), следвани от грейдинг G3 при 4болни (44.4%). Палиативни операции са направени предимно при болни с грейдинг G3 - 10 (90.9%), следвани от пациентите с грейдинг G2 - 1 болен (9.1%).

При изследването на зависимостта на типа оперативни намеси и изследвания имунохистохимично Ki67, се доказва според теста на Крускал - Уолис, че няма статистически значима зависимост (p<0.916).

Таблица N 20: Кростабулационен анализ на типа на операцията и грейдинга на тумора.

Тип операция / грейдинг						
			Грейдинг			Общо
			G1	G2	G3	
Тип операция	Радикални операции	Брой	13	5	10	28
		% от пациенти с радикални операции	46,4%	17,9%	35,7%	100,0%
	Циторедуктивни операции	Брой	5	0	4	9
		% от пациенти с циторедуктивни операции	55,6%	,0%	44,4%	100,0%
	Палиативни операции	Брой	0	1	10	11
		% от пациенти с палиативни операции	,0%	9,1%	90,9%	100,0%
общо		Брой	18	6	24	48
		%	37,5%	12,5%	50,0%	100,0%

Анализът на данните от материала показва, че 59 пациенти (80.9%) не са изследвани по отношение на ядреният маркер Ki67. От групата, изследвани за този маркер - общо 13 пациенти,8 болни (37.6%) са били оперирани радикално при средна стойност на Ki67 - 37.63, циторедуктивни операции са проведени при 4 пациенти с Ki67 - 39.75 средна стойност, а палиативни операции е имало само при 1 пациент и съответно Ki67 - 20,00.

От параметрите, характеризиращи стадия на заболяването, преценихме за удачно да се потърсят зависимости между броя на метастазите, резектабилността на метастазите и N - критерият, спрямо изборът на вида оперативна интервенция. Целта на проучването е да се определи дали адекватното стадиране на процеса е значим фактор за определяне на оперативният терапевтичен план.

При анализа на зависимостта на броя метастази в черния дроб и типа на извършената операция, точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между двете променливи, съответно p<0,0001.(Табл. N 21)

Спрямо критерият метастази в черния дроб, представен в табл. , ясно се вижда че 28 пациенти (68.3%) от оперираните радикално са без налични метастази в черен дроб. При 7 болни (77.8%), получили циторедуктивна операция са установени множествени метастази, а съответно при 7 пациенти (63.6%) от оперираните палиативно също са установени множество метастази. **Статистическият анализ дава основание да се приеме наличието и броя на чернодробните метастази като значим фактор за избора на типа извършена оперативна интервенция**.

Таблица N 21: Кростабулационен анализ на типа операция и метастазите в черен дроб.

			Брой метастази			общо
			Липсват	Единични	множествени	
Тип операция	**Радикални операции**	**Брой**	28	7	6	41
		% от пациенти с радикални операции	68,3%	17,1%	14,6%	100,0%
	Циторедуктивни операции	**Брой**	1	1	7	9
		% от пациенти с циторедуктивни операции	11,1%	11,1%	77,8%	100,0%
	Палиативни операции	**Брой**	1	3	7	11
	Общо	**% от пациенти с палиативни операции**	9,1%	27,3%	63,6%	100,0%
		Брой	30	11	20	61
		%	49,2%	18,0%	32,8%	100,0%

Изследвайки със същия метод (Табл. N 22) отношението на резектабилността на метастазите спрямо типа на оперативната интервенция установихме, че при 69.4% от радикално оперираните (34 случая) метастази не са налични, а в останалите 30.6% (15 случая) метастазите са резектабилни.

Таблица N 22: Кростабулационен анализ на типа операция и резектабилността на чернодробните метастази.

Тип операция / резектабилност						
			Резектабилност на метастазите			**общо**
			Липсват метастази	**Резектабилни метастази**	**Нерезектабилни метастази**	
Тип операция	**Радикални операции**	**Брой**	34	15	0	49
		% от пациенти с радикални операции	69,4%	30,6%	,0%	100,0%
	Циторедуктивни операции	**Брой**	2	0	7	9
		% от пациенти с циторедуктивни операции	22,2%	,0%	77,8%	100,0%
	Палиативни операции	**Брой**	2	0	10	12
		% от пациенти с палиативни операции	16,7%	,0%	83,3%	100,0%
	Общо	**Брой**	38	15	17	70
		%	54,3%	21,4%	24,3%	100,0%

Анализът на операциите с циторедуктивен характер посочва високия процент - 77.8% (7 болни), при който метастазите са нерезектабилни и едва в 22.2% (2 болни) не са установени метастази. При 83.3% (10 случая) от палиативните операции наличните метастази са нерезектабилни и само при 16.7% (2 случая) такива не са установени. **Статистическият анализ дава**

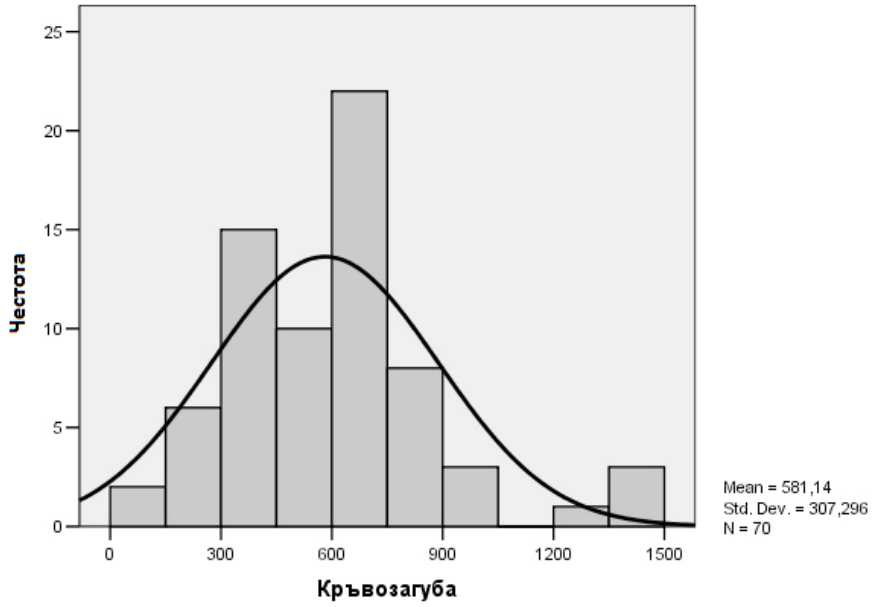
основание да се приеме резектабилността на метастазите като значим фактор за избор на тип оперативна интервенция (p<0.0001).

Отчитането на фактора кръвозагуба и взаимовръзката му с типа на оперативната интервенция, се доказа статистическата му значимост при избора за типа операция.

Анализът на данните показа, че средната стойност на кръвозагубата при оперираните пациенти в нашия материал е 581.14 мл. (10 – 1500 мл.), представено на хистограма. (Табл. N 33)

От хистограмата ясно личи относително високият дял на кръвозагубата в интервала 600 - 700мл, отнесена към 22 пациенти (31.4%) в извадката. При 3 болни (4.3%) е отчетена кръвозагуба по 1000мл, следвана от 1200 мл. при 1 пациент (1.4%) и 1300 мл. отчетена при 3 болни (4.3%).

Фигура N 33: Хистограма на честотното разпределение на кръвозагубата при оперираните пациенти



Изследвахме зависимостта (Табл.N 23) на кръвозагубата отнесена към типа на извършената интервенция и чрез тестът на Крускал - Уолис се доказа, че **има статистически достоверна зависимост между тип операция и кръвозагубата** (P<0,0001).

Анализът на данните показва, че извършените при 9 пациенти (16.7%) циторедуктивни операции се характеризират с относително по-висок дял на количеството кръвозагуба - средно 777.78мл. (500 - 1500мл), следвани от 49 болни (68.1%) с радикални операции с количество на кръвозагуба средно 621.84мл (200 - 1500мл). При 12 пациенти (12.5%) с извършени палиативни операции е отчетена най-ниска кръвозагуба - средна стойност 267.50мл.(10 - 800мл).

Таблица N 23: Разпределение на кръвозагубата спрямо типа на оперативната интервенция.

Кръвозагуба						
Тип_операция	**Средна стойност**	**Брой**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Радикални операции	621,84	49	271,152	600,00	200	1500
Циторедуктивни операции	777,78	9	349,205	700,00	500	1500
Палиативни операции	267,50	12	191,032	250,00	10	800
Общо	581,14	70	307,296	600,00	10	1500

При проследяване на зависимостта (Табл.N24) между степента на анестезиологичния риск (ASA) и типа оперативна интервенция, се **установява статистически значима зависимост** според точния критерий на Фишер (p=0.024).

Анализът показва, че при пациенти с ASA I, са извършени само радикални операции - 2 болни (100%). При 18 пациенти (90%) с ASA II са проведени радикални операции, а при останалите 2 болни (10%) - палиативни операции. С ASA клас III са отчетени 18 болни (51.4%) с радикални операции,9 пациенти (25.7%) с циторедуктивни и 8 пациенти 9 (22.9%) с палиативни операции. Болните с ASA клас IV са 11 (84.6%) с извършени радикални операции и 2 пациенти (15.4%) - палиативни оперативни интервенции.

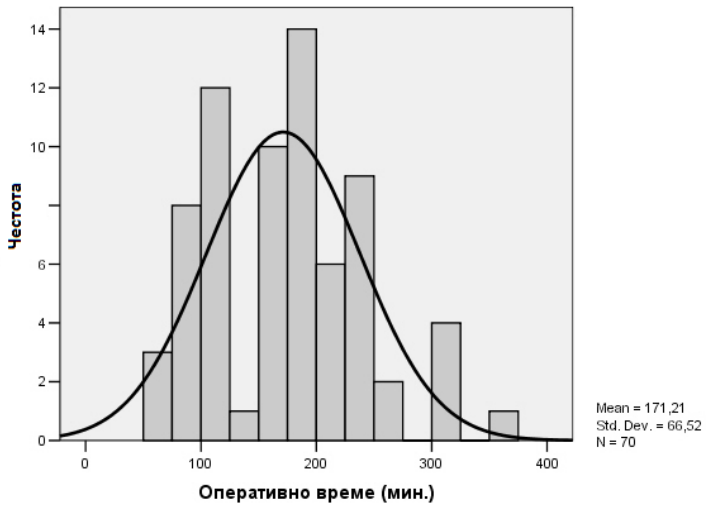
Таблица N 24: Кростабулационен анализ на анестезиологичният риск (ASA) и тип операция..

ASA / Тип операция					
		Тип операция			**общо**
		Радикални операции	**Циторедуктивни операции**	**Палиативни операции**	
Клас по ASA	**Брой**	2	0	0	2
	% от ASA I	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	Брой	18	0	2	20
	% от ASA II	90,0%	,0%	10,0%	100,0%
	Брой	18	9	8	35
	% от ASA III	51,4%	25,7%	22,9%	100,0%
	Брой	11	0	2	13
	% от ASA IV	84,6%	,0%	15,4%	100,0%
общо	**Брой**	49	9	12	70
	%	70,0%	12,9%	17,1%	100,0%

Потърсихме връзка между продължителността на оперативното време спрямо типа на извършената интервенция. С теста на Крускал - Уолис установихме **статистическа значима зависимост между типа операция и оперативното време** (P=0,027). В изследвания материал оперирани пациенти средното оперативно време е

171.21мин (60 - 360мин), представено на хистограма (Фиг. N 34) Анализът на фактора оперативно време показва, че с най-голямо процентно съотношение - 67,1% са 40 пациенти оперирани в интервал от 120 - 240мин, следвани от 32.9% (23 болни) оперирани в интервал до 120 мин и едва 7 случая (10%) са претърпяли оперативна интервенция за време над 240мин.

Фигура N 34: Честотно разпределение на оперативното време



Анализът на зависимостта на типа операция и отчетеното оперативно време (мин.), показва че по-продължителни са операциите с циторедуктивен характер - средно оперативно време 186,67мин, следвани от радикалните оперативни интервенции със средно оперативно време е 180.10 мин. Най-малко оперативно време - средно 123.33мин е било необходимо за извършване на палиативните операции. Приложеният тест на Крускал - Уолис, показва че спрямо фактора оперативно време, статистически **значително се различават операциите с радикален и палиативен характер (P<0,05**). (Табл.N 25)

Таблица N 25: Честотно разпределение на зависимостта на оперативното време спрямо типа на извършената оперативна интервенция.

Оперативно време (мин.)						
Тип_операция	**Средна стойност(мин.)**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Радикални операции	180,10	49	64,602	180,00	75	360
Циторедуктивни операции	186,67	9	68,374	180,00	120	300
Палиативни операции	123,33	12	55,650	105,00	60	210
Общо	171,21	70	66,520	180,00	60	360

Извършихме статистическо проучване на зависимостта на оперативното време от различни изходни параметри, свързани с основния туморен процес и неговата дисеминация. Проследихме влиянието на локализацията на основният невроендокринен тумор, размерите и степента на неговата инфилтрация, както и наличието на метастази в черния дроб и тяхната резектабилност.

По отношение изследването на зависимостта на оперативното време спрямо локализацията на основният процес (Табл. N 26) и използвайки критерият на Крускал - Уолис, установихме че **няма статистически значима разлика** между групите по органна локализация спрямо продължителността на оперативното време (P=0,840).

Таблица N 26: Честотно разпределение на зависимостта на оперативното време спрямо локализацията на основния процес.

Оперативно време (мин.)						
Локализация_на тумора	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Извън ГИТ	158,33	9	82,538	120,00	60	300
Foregut	173,59	39	63,722	180,00	70	360
Midgut	172,50	12	69,036	150,00	90	300
Hindgut	190,00	6	70,143	180,00	120	300
Неустановена	145,00	4	65,574	155,00	60	210
Общо	171,21	70	66,520	180,00	60	360

По отношение проучването на зависимостта на размерите на основният процес спрямо продължителността на оперативното време, установихме че **не се установява статистически значима корелация между големината на тумора и оперативното време (P=0,434).**

Таблица N 27: Честотно разпределение на зависимостта на инфилтрацията спрямо продължителността на оперативното време.

Опертивно време(мин.)						
Инфилтрация	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Тандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Няма инфилтрация	173,21	39	67,008	180,00	60	360
Инфилтрация в околни тъкани	194,44	9	70,376	180,00	120	300
Инфилтрация в органи и съдове	158,18	22	64,116	165,00	60	300
Общо	171,21	70	66,520	180,00	60	360

Потърсихме връзка между степента на инфилтрацията на основният процес и продължителността на оперативното време (Табл. N 27) и с помощта на теста на Крускал - Уолис установихме, че **не**

се намират статистически различия между групите на инфилтрация по отношение на оперативното време и не може да се отбележи значима връзка между двата параметъра (P=0,420).

При търсенето на статистически значима зависимост между отчетеният брой на метастазите и продължителността на оперативното време (Табл.N.28), установихме че **няма** статистически значими различия между групите с брой метастази по отношение на оперативното време (P=0,739) и тестът на Крускал - Уолис доказва липсата на статистически закономерна зависимост.

Таблица N 28: Честотно разпределение на зависимостта на отчетения брой метастази спрямо продължителността на оперативното време

Оперативно време (мин)						
Брой метастази	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Липсват метастази	173,33	30	68,246	180,00	60	360
Единични метастази	155,00	11	66,821	130,00	75	270
Множество метастази	177,50	20	70,627	180,00	60	300
Общо	171,39	61	68,106	180,00	60	360

По отношение на резектабилността на метастазите в черния дроб и опита ни да намерим статистически значима връзка с продължителността на оперативното време (Табл.N.29) , отново теста на Крускал - Уолис ни показа, че няма статистически различия между групите на резектабилност на метастазите по отношение на оперативното време (P=0,608) и **статистически значима зависимост не се установява**.

Таблица N 29: Честотно разпределение на резектабилността на метастазите спрямо продължителността на оперативното време.

Оперативно време						
Резектабилност	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Станд. отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Липсват метастази	171,58	38	65,162	180,00	60	360
Резектабилни метастази	183,67	15	68,881	180,00	75	300
Нерезектабилни метастази	159,41	17	69,415	150,00	60	300
общо	171,21	70	66,520	180,00	60	360

Потърсената статистическа зависимост между продължителността на оперативното време спрямо проведена предходна оперативна интервенция, с помощта на критерият на Ман - Уитни установихме, че отново няма статистически различия между групите на предходни операции по отношение на оперативното време **(P=0,623**) и до статистическа зависимост не може да се достигне.

При търсенето на статистически значима зависимост между продължителността на оперативното време спрямо възможността да възникнат усложнения (Табл.N.30) в ранния следоперативен период **също не се открива** статистически достоверна връзка **(P=0,868).** Критерият на Ман Уитни показва, че няма статистически значима разлика между двете групи на проманливата „усложнения в ранния следоперативен период" по отношение на следоперативния престой. Следователно оперативното време е твърде слаб фактор за възникване на усложнени в ранния следоперативен период. За постигането на тази цел, представихме параметъра „усложнения" в две групи: без появили се усложнения и с настъпили усложнения.

Таблица N 30: Разпределение на зависимостта на възникналите усложнения спрямо продължителността на оперативното време.

Оперативно време						
Усложнения в следоперативен период	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Без усложнения	171,57	51	68,275	150,00	60	360
С усложнения	170,26	19	63,344	180,00	70	300
Общо	171,21	70	66,520	180,00	60	360

Изследвайки със същия метод (Табл.N 31) отношението на кръвозагубата при извършените оперативни намеси спрямо възможността за възникване на усложнения в ранния следоперативен период, установихме че няма статистически значима разлика между двете групи на променливата „усложнения" по отношение на кръвозагубата. **Статистическият анализ дава основание да се приеме кръвозагубата при оперативна интервенция като незначим фактор за възникване на постоперативни усложнения** (P=0,637).

Таблица N 31: Разпределение на зависимостта на възникналите усложнения спрямо обема кръвозагуба.

Обем кръвозагуба (мл)						
Усложнеия в следоперативен период	**Средна стойност(мл)**	**Брой пациенти**	**Станд. Отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност(мл)**	**Максимална стойност(мл)**
Без усложнения	560,39	51	280,378	600,00	10	1500
С усложнения	636,84	19	372,992	600,00	200	1500
Общо	581,14	70	307,296	600,00	10	1500

Потърсихме анализ на зависимостта на следоперативният престой спрямо типа на извършената операция (Табл.N 32). При нашето изследване с помощта на теста на Крускал - Уолис установихме, че **статистически значима зависимост между следоперативния престой и типа на оперативната намеса не се открива** (p=0.592), т.к. няма статистически различия между групите.

Таблица N 32: Честотно разпределение на зависимостта на следоперативния период спрямо типа на оперативната интервенция.

Следоперативен престой						
Тип операция	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Радикални операции	11,42	48	3,724	12,00	6	23
Циторедуктивни операции	10,33	9	2,000	11,00	8	14
Палиативни операции	10,25	12	4,245	9,50	2	17
Общо	11,07	69	3,639	11,00	2	23

При търсенето на статистически значима зависимост между продължителността на следоперативният период спрямо обема кръвозагуба по време на оперативната интервенция, корелационният анализ **установява статистически значима положителна корелационна зависимост между кръвозагуба и следоперативен престой (r = 0,243; P=0,045).**

Статистически обработен, анализът на данни не показа значима зависимост между параметрите следоперативен период и тип операция, но показва такава значимост при изследване на зависимостта тип операция спрямо обем кръвозагуба. От нея ясно личи високият относителен дял кръвозагуба при операциите с циторедуктивен характер (средно 777мл) и най-нисък такъв при палиативните операции (средно 267мл). От тук следва, че доказаната зависимост на продължителността на следоперативният период спрямо обема кръвозагуба, касае следоперативният период на съответните по тип операции и статистическият анализ дава основание да се приеме обемът кръвозагуба като значим фактор за по-голяма продължителност на следоперативния период.

По отношение на резектабилността на метастазите в черния дроб и опита ни да намерим статистически значима връзка с продължителността на следоперативнят период (Табл N 33), отново теста на Крускал - Уолис ни показа, че няма статистически различия между групите на резектабилност на метастазите по отношение на следоперативен период (P=0,165) и **статистически значима зависимост не се установява**.

Използвайки критерият на Ман Уитни ***при търсене на статистически значима зависимост на следоперативния период спрямо позитивен N - критерии***, показва, че **няма статистически значима разлика** между двете групи на проманливата „лимфен статус" по отношение на следоперативния престой (P=0,503). Позитивният N - критерии, според статистическият анализ, е **незначим фактор** за продължителността на следоперативният период.

Таблица N 33: Разпределение на зависимостта на продължителността на следоперативния период спрямо резектабилността на чернодробните метастази.

Следоперативен период						
Чернодробни метастази	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Липсват метастази	10,84	37	3,955	10,00	2	23
Резектабилни метастази	12,47	15	3,642	12,00	6	19
Нерезектабилни метастази	10,35	17	2,644	10,00	6	16
Общо	11,07	69	3,639	11,00	2	23

При анализа на параметъра ***следоперативен период спрямо степента на инфилтрация (***Табл.N 34) ***на основният процес и спрямо степента на анестезиологичния риск (ASA)*** (Табл.N 35) се установява също **статистически незначима връзка** между тях, съответно: (P=0,368) за степента на инфилтрация и . (P=0,618) за анестезиологичният риск (ASA). Критерият на Крускал - Уолис показва, че няма статистически различия между групите на “инфилтрация” и групите на “ASA” по отношение на следоперативния престой.

Таблица N 34: Разпределение на зависимостта на следоперативния период спрямо степента на инфилтрация на основния процес.

Следоперативен период						
Инфилтрация_на основният процес	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
Липсва инфилтрация	10,71	38	3,763	10,00	6	23
Инфилтрация в околни тъкани	11,67	9	1,500	12,00	9	14
Инфилтрация в органи и съдове.	11,45	22	4,068	12,00	2	19
Общо	11,07	69	3,639	11,00	2	23

Таблица N 35: Разпределение на зависимостта на следоперативният период спрямо степента на анестезиологичния риск (ASA).

Следоперативен период						
Степен на анестезиологичен риск (ASA клас)	**Средна стойност**	**Брой пациенти**	**Стандартно отклонение**	**Медиана**	**Минимална стойност**	**Максимална стойност**
ASA клас I	9,00	2	4,243	9,00	6	12
ASA клас II	10,35	20	2,621	10,50	6	16
ASA клас III	11,47	34	4,343	11,50	2	23
ASA клас IV	11,46	13	2,933	10,00	8	18
Общо	11,07	69	3,639	11,00	2	23

По отношение проучването на зависимостта на продължителността на следоперативния период спрямо появата на усложнения в ранният следоперативен период, установихме че **не се установява статистически значима корелация между изследваните параметри.** Критерият на Ман Уитни показва, че няма статистически значима разлика между двете групи на проманливата „усложнения" по отношение на следоперативния престой (P=0,159) и регистрираните (и консервативно овладявани) усложнения в ранният следоперативен период не са значим фактор, предопределящ продължителността на следоперативният период.

Извършихме мултивариабилен анализ като използвахме така наречения логистичен регресионен анализ. За постигането на основната цел, приехме следните условия:

- Оперативните интервенции обединихме в две основни групи: група с радикални (49 пациенти) и група на палиативни и циторедуктивни операции (21 пациенти).
- По отношение степента на инфилтрация: група без инфилтрация (39 пациенти) и група с инфилтрация (32пациенти).
- По отношение степента на грейдинга: група с грейдинг G1 и G2 (24 пациенти), и група с G3 (25 пациенти).
- По отношение на чернодробните метастази: група без метастази (41 пациенти) и група с метастази (31 пациенти).
- По отношение резектабилността на метастазите: група с резектабилни метастази (38 пациенти) и група с нерезектабилни метастази (34 пациенти).
- По отношение клас анестезиологичен риск: група ASA I и ASA II (22пациенти), спрямо групата на ASAIII и ASA IV (50 пациенти).

Най-голямо влияние върху типа операция оказва броя на метастазите, следват инфилтрация и ASA.

5.2.9. Логистичен регресионен анализ за зависимостта между тип операция и статистически значимите фактори - P - стойност, отношения на шансовете и техните 95% доверителни интервали

На базата на нашите данни и логистичният регресионен анализ следва, че гогато размера на тумора е >5см., рискът за циторедуктивна и палиативна операция е **6.5** пъти по-голям, в сравнение с риска в групата с размер на тумора < или = на 5см.

Чрез логистичния регресионен анализ се установи, че грейдингът е статистически значим рисков фактор (P=0,022). Отношението на шансовете OR = 4,2 с 95% доверителен интервал (1,228 ÷ 14,365), т.е

наличието на грейдинг G_3 увеличава риска за циторедукивна и палиативна операция **4,2** пъти в сравнение с риска при групата с грейдинг G_1 или G_2.

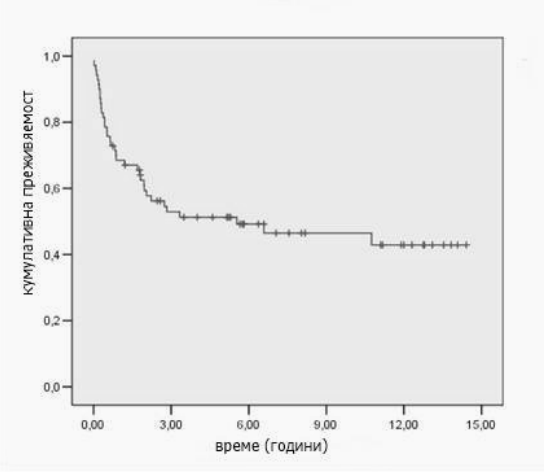
При наличие на инфилтрация (P<0.0001) регресионният анализ показва, че рискът е **16.6** пъти по-висок. OR = 16.6 с 95% доверителен интервал (4,193÷65,846). Позитивни лимфни възли (P<0.026) увеличават риска 3.35 пъти, наличието на нерезектабилни метастази (P<0.0001) увеличава **9.63** пъти риска, а при пацинети с ASA клас III и IV (P<0.019) рискът за извършване на циторедуктивна и палиативна хирургия е **6.55** пъти по-голям. Най-силно действащи и най-рискови фактори за извършване на този тип операции са инфилтрацията и нерезектабилността на метастазите, следвани от ASA, размерите на основният процес и грейдинга. При едновариабилния логистичен регресионен анализ е установено, че тези фактори имат статистически значима връзка с типа операция. Може да се види как силата на действие на факторите се променя, когато те се проявяват в контекста на другите фактори, така например за **грейдинг на тумора** OR = 4,2, а при множествения модел, в контекста на останалите променливи на модела, OR се променя на 12,091.

5.3. Преживяемост

Проследяването на преживяемостта на пациентите, оперирани в Клиниката по Обща и чернодробно-панкреатична хирургия по повод невроендокринен тумор, е до крайния период на проведеното проучване (20.12.2013 г.)

От всички лекувани в клиниката пациенти, 52.8% (38 пациенти) са починали в периода на проучването като 51.4% от тях са оперирани. Проследените в проучването живи пациенти, при които е проведена оперативна интервенция са 48.6% (34 пациента). Според метода на Каплан - Майер средната преживяемост е **7,352** години с 95% доверителен интервал (5,759 ÷ 8,944), а медианната преживяемост е **5,539** години с 95%ДИ (0,000÷13,353). (Фиг. N35)

Фигура N 35: Кумулативна преживяемост на оперираните пациенти.



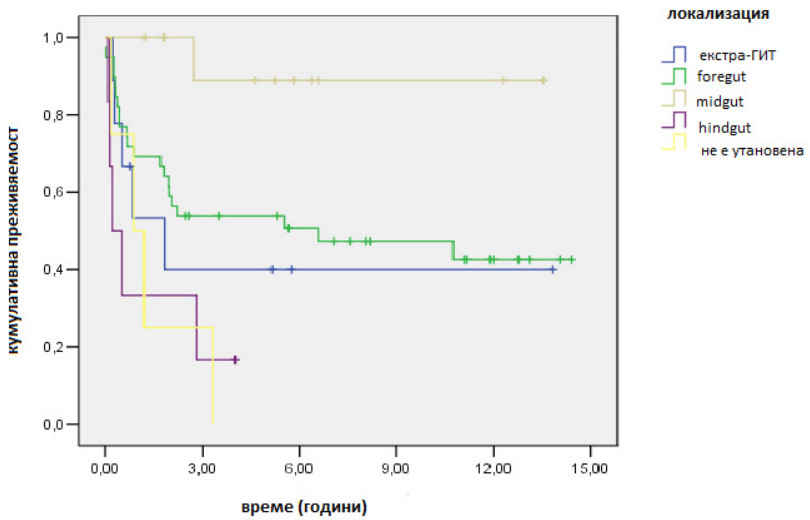
Извършихме статистическо проучване на зависимостта на преживяемостта на оперираните болни от различни изходни параметри, касаещи основното заболяване.

При изследването на влиянието на локализацията на основният процес, чрез Log - Rang теста, установихме че има статистически значима разлика в преживяемостта на отделните локализации:

- Локализация „екстра ГИТ” и локализация „midgut” (P=0,010);
- локализация „foregut” и „midgut” (P=0,021);
- локализация „foregut” и “hindgut” (P=0,028);
- локализация „foregut” и „неустановена” (P=0,040);
- локаизация „midgut” и „hindgut” (P=0,001);
- локализация „midgut” и „неустановена” (P<0,0001).

Графично представяне на тези зависимости (Фиг. N 36), показва че най-голяма преживяемост имат пациентите с „midgut” локализация на основното заболяване и средна преживяемост **12,338** години с 95% доверителен интервал (**10,120÷14,556)**, следвани от пациентите с „foregut” локализация и медианна преживяемост **6,585** години **с** 95% доверителен интервал (**0,000÷16,752**). Най-малка преживяемост имат групата от пациенти с „неустановена”локализация и медианна преживяемост **0,868** години с 95% доверителен интервал (**0,000÷1,887**).

Фигура N 36: Зависимост на преживяемостта при различните локализации на основният процес.



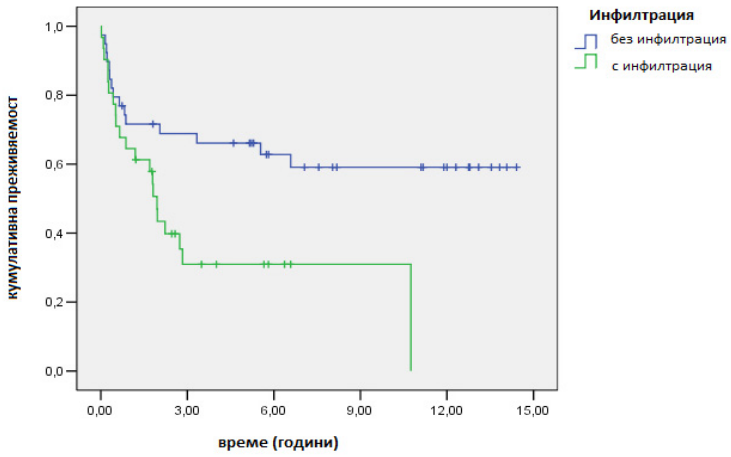
При изследване на влиянието на показателя инфилтрация в съседни тъкани, органи и съдове върху преживяемостта, установихме че е налице статистически значима връзка (p=0.008), представено на табл. N 36.

Таблица N 36: Зависимост на преживяемостта от наличната инфилтрация на основният процес.

Pairwise Comparisons					
	Инфилтрация2	без инф.		с инф.	
		Chi - Square	Sig.	Chi - Square	Sig.
Log Rank (Mantel - Cox)	без инф.			**7,075**	**,008**
	с инф.	**7,075**	**,008**		

При използването на Log - Rang теста доказваме статистически значима разлика в преживяемостта на групата пациенти без установена инфилтрациия на основният процес спрямо групата с доказана в различна степен инфилтрация.Средната преживяемост при първата от изследваните групи е **9,205** години с 95% доверителен интервал (**7,138÷11,273**), а в групата с доказана инфилтрация - **4,152** години с 95%ДИ (**2.439÷5.864**). **Статистическият анализ дава основание да се приеме наличието на инфилтрация като значим фактор за преживяемостта на пациентите.** (Фиг. N 37)

Фигура N 37: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на инфилтрация



Извършихме анализ на зависимостта на преживяемостта на пациентите от хистологично верифицираният вариант на основния процес и неговата степен на малигненост в обособени пет основни групи пациенти, представени на табл. N 37.

Анализът на данните показва, че при изследване на зависимостта на преживяемостта на пациентите по отношение на грейдинг G1 и грейдинг G2, не се установява статистически значима разлика **(p=0.050)** . Такава е налице при групите пациенти с грейдинг G1и G3 **(p=0.000),** грейдинг G2 и групата с доказан хистологично тумор с бенигнен характер **(p≤0.006).** Статистически значима разлика се установява и спрямо групата с грейдинг

G3 и обособената с бенигнени хистологични варианти **(p=0.000)** (Табл.N 38).

Таблица N 37: Състояние на пациентите по отношение на хистологично верифицирания вариант на основния процес.

Case Processing Summary				
Хистологичен вариант	Total N	N of Events	Censored	
			N	%
Не е определен	**5**	**3**	**2**	**40,0%**
G1	**19**	**4**	**15**	**78,9%**
G2	**6**	**4**	**2**	**33,3%**
G3	**27**	**23**	**4**	**14,8%**
Бенигнени /инсулином/	**13**	**2**	**11**	**84,6%**
Общо	**70**	**36**	**34**	**48,6%**

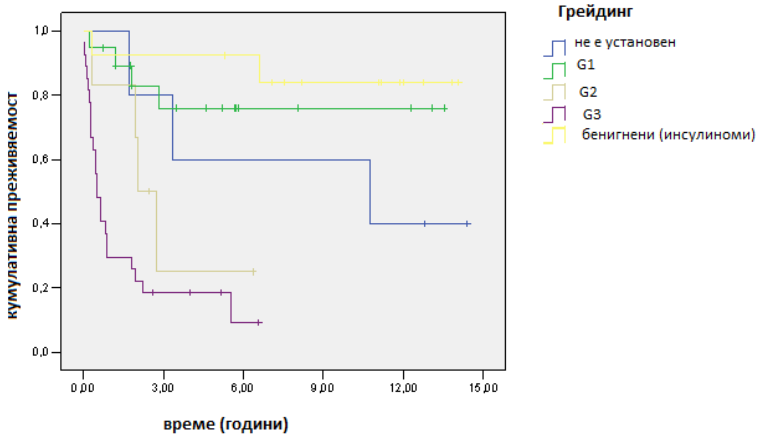
Таблица N 38: Резултати от статистическия анализ за изследване влиянието на хистологичния вариант на основния процес върху преживяемостта.

Pairwise Comparisons											
	грейдинг	0		1		2		3		4	
		Chi - Square	Sig.	Chi - Square	Sig.	Chi - Square	Sig.	Chi - Square	Sig.	Chi - Square	Sig.
Log Rank (Mantel - Cox)	Не е установен			**,867**	**,352**	**1,354**	**,245**	**5,234**	**,022**	**2,842**	**,092**
	G1	**,867**	**,352**			**3,831**	**,050**	**18,963**	**,000**	**,614**	**,433**
	G2	**1,354**	**,245**	**3,831**	**,050**			**2,267**	**,132**	**7,424**	**,006**
	G3	**5,234**	**,022**	**18,963**	**,000**	**2,267**	**,132**			**18,568**	**,000**
	бенигнени	**2,842**	**,092**	**,614**	**,433**	**7,424**	**,006**	**18,568**	**,000**		

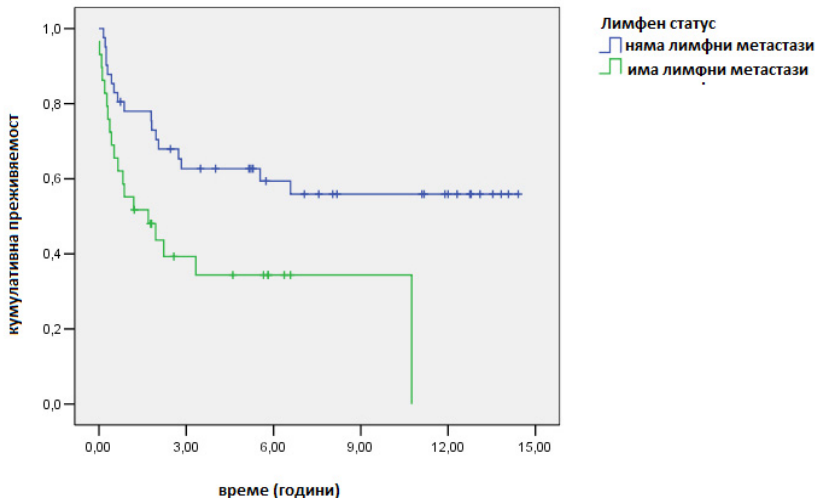
С най-добра преживяемост- пациентите, оперирани по повод НЕТ с бенигнен характер - **12,387** години с 95% ДИ (**10.155÷14.618)**, а с най-малка средна преживяемост са пациентите с грейдинг G3 - **1,621** години с 95% ДИ (**0.426÷0.786)**. (Фиг.N 38)

При търсенето на статистически значима зависимост между лимфния статус и преживяемостта на пациентите оперирани по повод НЕТ, се открива стаистически достоверна връзка (p=0.008). С помощта на метода на Kaplan - Meier, установихме че средната преживяемост на пациентите без засегнати от основния процес лимфни възли е 8,894 години с 95% ДИ (**6,892÷10,896)**, спрямо групата от пациенти с метастатични лимфни възли - **4,308** години с 95% ДИ **(2,453÷6,163)**. (Фиг.N 39)

Фигура N 38: Кумулативна преживяемост на пациентите при различни хистологични варианти

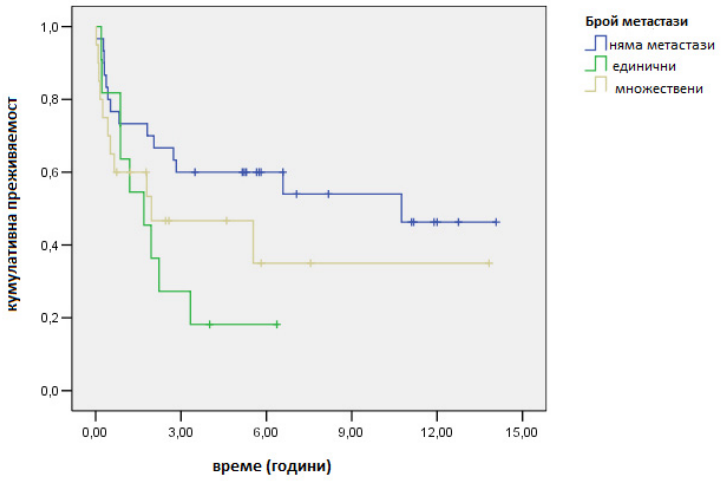


Фигура N 39: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на засегнати от основния процес лимфни възли



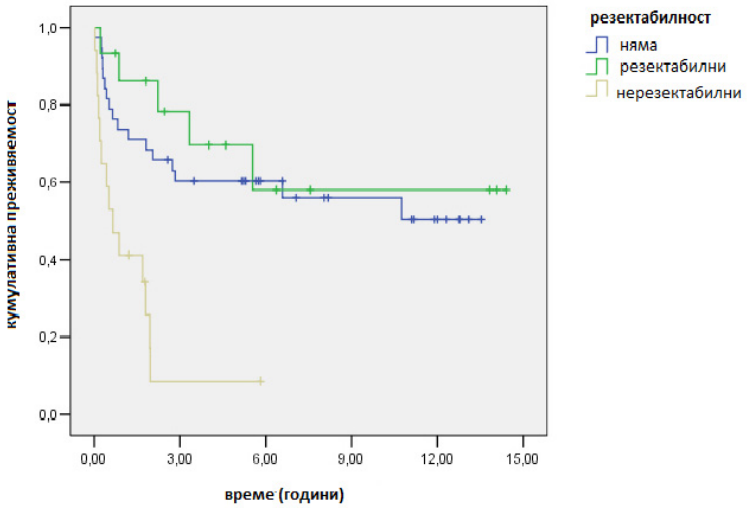
При анализа на зависимостта на преживяемостта на пациентите от наличието на метастази в черен дроб, се установява статистически значима връзка само по отношение на пациентите с единични метастази **(p=0.025**). Методът на Kaplan - Meier доказа по-голяма средна преживяемост при групата пациенти без доказани метастази в черен дроб - **8,154** години с 95%ДИ **(5,873 ÷10,435)**, спрямо пациентите с единични метастази - **2,299** години 95%ДИ **(1,055 ÷3.543)** и пациенти с множествени метастази - **5,847** години 95%ДИ **(2,805 ÷8.890)**. (Фиг. N 40)

Фигура N 40: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на метастази в черния дроб



Това се опровергава при статистическият анализ на данните от зависимостта на преживяемостта на пациентите спрямо резектабилността на метастазите в черния дроб. Средната преживяемост при липсващи метастази е **8,098** години 95%ДИ **(6,147 ÷10,049**), сравнено със същата при болни с метастази подложени на резекционна хирургия - **9,545** години 95%ДИ **(6,193 ÷12,897**). При доказаната статистически достоверна зависимост (p=0.000), графично това може да се представи по следният начин: (Фиг. N 41)

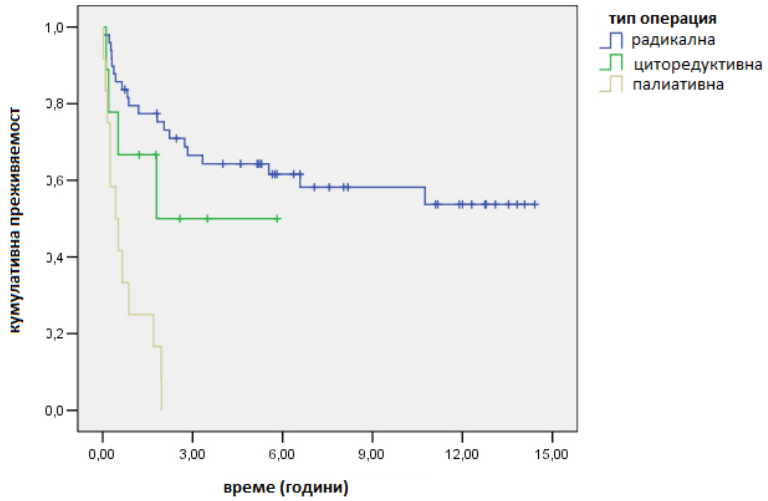
Фигура N 41: Кумулативна преживяемост на пациентите с НЕТ според резектабилността на метастазите в черния дроб



Изводът е, че по-голяма преживяемост имат пациентите с метастази в черния дроб и подложени на резекционна хирургия, отколкото пациентите с локално авансирал и с данни за инфилтрация, но без метастази в черния дроб.

Проследихме зависимостта на преживяемостта на пациентите спрямо типа на приложената оперативна интервенция, в резултат на което се установява, че се открива статистически значима връзка по отношение на радикалните операции (p=0.000) и операциите с циторедуктивен характер (p=0,022), използвайки Log - Rang теста. По-голяма средна преживяемост имат пациентите, подложени на радикална хирургия - **9,037** години 95%ДИ **(7.226 ÷10,848**) и най-малка е преживяемостта за пациентите с извършена палаитивна интервенция - **0,737** години 95%ДИ **(0.327 ÷1,148**). Представено графично тази зависимост изглежда по следния начин: (Фиг. N 42)

Фигура N 42: Кумулативна преживяемост на пациентите с НЕТ в зависимост от вида на извършената оперативна интервенция



6. ОБСЪЖДАНЕ

Карциноидите остават обект, пораждащ неяснота и дебати сред много лекари. Израз на това са множеството използвани терминологии, неправилното разбиране на биологията, естествената история и клиничните прояви на невроендокринните тумори, както и погрешното разбиране, че те не са злокачествени. Така повече от век след откриването им, патологичната класификация и номенклатурата на НЕТ продължават да са обект на обсъждане. [123, 162]

Невроендокринните тумори са трудни за диагностициране, поради следните фактори:

- Размер – често туморите са изключително малки като някои тях имат размер <1см;
- Месторазположение – НЕТ могат да се появят почти навсякъде в тялото;
- Симптоми – те могат да бъдат много различни, а някои пациенти изобщо не проявяват симптоми;
- Изследвания – има много различни видове НЕТ и по тази причина са необходими редица специализирани тестове, за да се постави диагноза. [21, 99, 41, 152]

Биопсията е единственият, най-важният и определящ метод за поставянето на диагнозата на НЕТ.[21]

Традиционно са смятани за редки заболявания, въпреки че последните епидемиологични данни сочат, че **заболеваемостта** се е увеличила значително през последните 30 години, без особени промени по отношение на преживяемостта. Към днешна дата е установена заболеваемост от ГЕП – НЕТ приблизително 2,5 – 5,0 случаи на 100 000 пациенти в САЩ, което ги постави на второ място по малигненост на ГИТ след колоректалния рак. Анализ на данните на SEER от САЩ показва, че темповете на нарастване на заболяваемостта от НЕТ са се увеличили от 1.09 до 5.25 на 100 000 души годишно за същия период от време. Други анализи показват още по-висока заболяваемост от НЕТ, като се отчита четирикратно увеличение между 1973 и 2004 г., от 2.1 до 9.3 нови случая на 100 000 души на година. Общата заболявяемост от НЕТ при бялата раса е 4.44/100 000 души годишно в САЩ и 3,24/100 000 души годишно в Норвегия. Скорошни данни от Обединеното кралство, Швеция и Швейцария показват, че честотата на НЕТ със стомашно - чревна локализация е между 2 и 3/100 000 души годишно, с лек превес при жените.[135, 123, 90, 189]

Тези тумори нямат характерни **симптоми**, липсват специфични и точни методи за ранна им диагностика. Тъй като са с непредсказуемо и необичайно биологично поведение, диагнозата се поставя със закъснение.

От появата на първите симптоми до поставянето на диагнозата могат да минат от 3 до 7 години. Според други източници, поради неясните симптоми от страна на горния и долен отдел на гастро - интестиналния тракт, средно 9 години е периодът от възникването им до поставяне на диагнозата. В момента на диагностицирането им 50% от случаите са с метастази. В 27% от случаите с метастази, метастазите са далечни, а в 23% - регионални , поради което съществуват ограничен брой възможности за противотуморна терапия.[135, 162, 123, 189, 152]

Интерес представлява нарастването на броя диагностицирани и лекувани в КОЧПХ пациенти с това заболяване в периода 2008 - 2010 г (23%), следвани от броят им за периода 2011 - 2013 г (18%), което отговаря на литературните данни. Пример за това е голямото епидемиологично проучване от САЩ, което обхваща почти пет десетилетия и показват постоянен ръст на заболеваемостта от тумори на стомаха и ректума и намаляване при НЕТ на апендикса. [123, 185, 113]

Значителна част от това увеличение се дължи вероятно на по–широката употреба на ендоскопските техники и въвеждането на по-точни средства за диагностика. Фактори като храна и околна среда също могат да влаят върху заболяването. Налице е повишен риск при пациенти с атрофичен гастрит, дългогодишен захарен диабет, особено в комбинация с фамилна анамнеза за рак, които също увеличават риска от развитие на стомашен НЕТ. Установява се, че дългогодишното тютюнопушене или употреба на алкохол не оказват видим ефект. [67, 162, 185]

По отношение честотното разпределение на пациентите по пол и възраст в нашата извадка, се отчита съотношение мъже:жени 1:1 като най-голяма е честотата във възрастовия диапазон за мъжете 41 - 50 години, а за жените 51 - 60 години. Средната възраст в проследения материал е 53.31 години (12 - 75 години).

Докладваните в литературата данни сочат лек превес на жените по отношение на невроендокринните тумори. Например при инсулиномите и нефункциониращите панкреасни НЕТ, където съотношението мъже:жени е 1.1:1.15. Лек превес при жените се наблюдава най-вече при стомашно - чревни локализации, а според други автори НЕТ на тънкото черво се среща с 30% по-често при мъжете.[113, 185, 12]

Появата на нефункциониращите НЕТ е във възрастовата граница между 12г и 79г, а средната възраст е 50г. Според консенсусите на Българското дружество по гастроентерология, неврендокринните тумори се наблюдават най-често след 50 - годишна възраст. Изключение е карциноидът на апендикса, на който пиковата честота е под 30 години.[16**,** 1, 4, 113]

Панкреасните тумори на островните клетки възникват при пациенти в по-млада от средна възраст като са докладвани няколко случая в двете

възрастови крайности, включително новородени. Литературните данни посочват, че НЕТ на колона се наблюдава най-често през седмото десетилетие със средна възраст в момента на диагнозата 65години, а при ректална локализаця - диагнозата се поставя предимно през шестото десетилетие при средната възраст - 56 години и над 82% са локализирани в момента на диагнозата [16, 29, 113]

Анализът на данните в направеното проучване показва, че повечето симптоми не са специфични за НЕТ и нямат патогномоничен характер за определен субтип или локализация, които да насочат вниманието на лекаря към този тип патология. Изключение прави инсулиномът и пациентите съобщават за изпотяване, прималяване, понякога гърчове или загуба на съзнание, обуславящи се от вариращите и кризисно ниските стойности на кръвната захар, но следва да се подчертае, че също не са патогномонични.

Високият относителен дял на коремно - болковият симптом (59.72%), следван от диспептичен синдром (41.67%) и отслабването на телесно тегло (34.72%), в съчетание с чувство за подуване на корема (29.17%), поява на запек или диария (19.44% от проучените пациенти), са характерни за локализациите в ГИТ, но не са специфични. Коремната болка, в съчетание с редукция на тегло, по-често се проявява при НЕТ с панкреатична локализация или хематогенно дисеминиран в черния дроб основен процес при пациентите в нашата серия болни.

Клинично установената, палпираща се туморна формация в коремната кухина се установява в 26.39% от пациентите и се свързва с установените значителни размери на локално авансирал тумор, което корелира с хепатомегалия в 13.89%, поради наличието на хематогенна дисеминация на основният процес. В разглежданата литература също се посочва, че клиничните прояви по правило са неспецифични или липсват, поради което заболяването се подозира рядко и се диагностицира късно. Описаните редки синдроми, касаещи редки невроендокринни тумори като Verner - Morrison syndrome при ВИП-ома (водниста диария, хипокалиемия, хиперкалциемия, зачервяване, отпуснат жлъчен мехур, илеус/субилеус), глюкагоном (некролитичен мигриращ еритем, загуба на тегло, анемия, тромбоза, нарушен глюкозен толеранс, диария и стоматит), соматостатином (холелитиаза, стеаторея, нарушен глюкозен толеранс) не са наблюдавани в серията проследени пациенти. [118, 99, 41]

Отделянето на серототин и други вазоактивни субстанции като хистамин, е причина за непредвидимия, но класически описан карциноиден синдром, засягащ приблизително 10% от пациентите с карциноидни тумори. Той най-често е интермитентен и се характеризира с флъш, понякога свързан с физическа активност, прием на алкохол или храни с високо съдържание на тирамин (сини сирена или шоколад). Така описан, карциноидният синдром не е наблюдаван от нас сред лекуваните в клиниката пациенти. **Карциноидните кризи, представляващи обострена**

форма на синдрома и характеризиращи се с изявен флъш, бронхоспазъм, тахикардия и широко вариращо кръвно налягане, включващо епизоди на хипо-и хипертония, също не са наблюдавани сред проследените от нас пациенти [32, 33, 55, 168, 39]

Големият относителен дял на болните с локални и системни симптоми (42%) в серията, корелира с напредналостта на заболяването, локалното и системно авансиране на процеса, както и появата на прояви на обструкция или компресия на съседни тъкани и органи. Наличието на болни с безсимптомно протичане (8%) е в съответствие с бавното развитие на тези тумори, липсата на специфична симтоматика и сравнително дългия период (средно 3 - 7 г) до поставяне на окончателна диагноза.[41, 78, 99]

Анализът на оплакванията при проследените от нас пациенти са в синхрон със световните данни, където се посочва, че:

- НЕТ с панкреасна локализация протичат безсимптомно в 40 - 65% или със симптоми от притискане, локална инвазия, метастази – коремна болка, безапетитие, загуба на тегло, жълтеница, подобно на признаци на панкреасен аденокарцином. [78, 136, 138, 82]
- Стомашни НЕТ. Най-често протичат безсмптомно или се проявяват с неспецифични оплаквания като дискомфорт, болка в епигастриума. Рядко с диспепсия, анемия, кръвоизлив, евентуално стомашна обструкция. [82, 103, 74]
- Дуоденалните НЕТ са безсимптомно протичащи или рядко с проява на диспепсия, механичен иктер и анемия. [136, 133, 82, 75]
- НЕТ на тънкото черво клинично се проявява с неспецифични симптоми (дискомфорт), диария (при частична непроходимост или исхемия), илеус, малнутриция, анемия [50, 27, 138, 127, 133, 181]
- НЕТ на апендикса са безсимптомно протичащи и по-малко от 10% причиняват обструктивни симптоми, поради предилекцията на тумора да засяга дисталната трета на апендикса [133, 103, 181, 144]
- НЕТ на колон - симптоми като при дебелочревен карцином. Пациентите най-често се представят с болка, кървене, промени в режима на дефекация, загуба на тегло и анорексия. При напредването на заболяването могат да се наблюдават симптоми на чревна непроходимост, анемия или хепатомегалия. [29, 146, 99]

- НЕТ на ректума - симптомите, ако са налични, са най-често ректорагия, запек или болка при дефекация и тенезми. [29, 146, 99, 78]

Наблюдаваният превес на пациентите с **ASA клас III** (48.61%), е в корелация с относително високия относителен дял на проследените болни с едно придружаващо (31.95%) и повече (26.4%) придружаващи заболявания, различната им степен на компенсираност, както и превеса на заболяванията на сърдечно - съдовата система.

Интерпретацията на лабораторните показатели не показва специфичност по отношение на диагнозата. В голям процент от хоспитализираните пациенти пълната кръвна картина, биохимичните показатели и туморните маркери $CA_{19.9}$, CEA и AFP са в референтни стойности и не показват наличието на злокачествен процес. Анемичният с-м (18%), тромбоцитозата (9.7%), левкоцитозата (9.7%), ускореното СУЕ(19%), високите стойности на фибриногена (30.6%) и раздвижените чернодробни ензими (12.5%) при всички описани пациенти, са в корелация с авансиране и инфилтрация на процеса в съседни тъкани и органи, както и наличие на чернодробни метастази. Те са характерни както за различни други онкологични заболявания, така и за заболявания с възпалителен характер или анемичен с-м от друг произход.

По литературни данни основни тестове за поставяне на диагноза са серумен хромогранин А и 5 - HIAA в урината. Серотониновият метаболит 5 - HIAA, измерен в 24 - часова урина, може да се използва като диагностичен тест и като мониторинг на туморната активност. Този тест притежава 73% чувствителност и 100% специфичност за наличие на карциноиден тумор, а според други източници чувствителността и специфичността при наличието на карциноиден синдром е съответно 70 и 90%. Серумния хромографин А представлява гликопротеин секретиран заедно с други хормони от невроендокринните тумори и има 95% специфичност и почти 80% чувствителност за карциноидните тумори. Неврон - специфична енолаза (NSE) като клетъчноспецифичен изоензим на гликолитичният ензим енолаза може да послужи за проследяване, включващо терапевтичен мониторинг и поява на рецидиви.[54, 129, 176, 46, 125, 188]

Това са основни маркери за диагностика и проследяване. Анализът на данните от нашата серия болни показва, че само при 2 пациенти са изследвани и отчетени със завишени стойности съответно хромогранин А и 5 - HIAA . При нито един болен не са използвани тези маркери в периодът на проследяване, което може да се обясни с липсата на стандарт за проследяване или регрес на заболяването. **Изследването на имунохистохимични маркери хромогранин А (CgA), неврон - специфична енолаза (NSE) и 5 - хидроксииндолоцетна киселина в урина (5 - HIAA) при всеки пациент суспектен за НЕТ, са основни**

тестове за диагностиката, терапевтичния мониторинг, проследяването по отношение на рецидиви и дисеминация на процеса.[129, 107, 105, 188, 110, 176, 119**]**

В зависимост от симптомите допълнително се изследват щитовидни хормони, паратиреоиден хормон, АКТХ, соматотропен хормон, калций, калцитонин, пролактин, алфафетопротеин, CEA и бета - хорионгонадотропин. За инсулиномите се препоръчва изследване на серумен инсулин, проинсулин, плазмена глюкоза и С - пептид с цел диагностициране и проследяване, а за гастринон - изследване на серумен гастрин и провеждане на секретинов тест.[34, 74, 46, 107] Използването на тези биохимични маркери в рутинната практика и особенно CgA ще сведе до минимум случаите с неясна диагноза и определи индикациите за оперативно лечение. Предвид факта, че 16 пациенти (22.22%) от оперираните) са с хистологично доказан инсулином и при нито един не са приложени тези тестове както и биохимични маркери, показва, че **в България диагнозата НЕТ е все още само хистологична и в голям процент от болните „случайна находка".**

Анализът на клинико - лабораторните резултати при проследените от нас пациенти не показват специфичност по отношение на НЕТ, поради което въпреки постиженията в инструменталните изследвания, **невроендокринните тумори се диагностицират сравнително късно и този процес започва, едва когато се появят симптоми на притискане, чревна обструкция или кървене от ГИТ.** [78]

Целите на предоперативната **образна диагностика** по отношение на невроендокринните тумори, съответстват на тези при търсене на всеки друг онкологичен процес със съответна локализация и са свързани с необходимостта да се извърши предоперативна оценка на резектабилността, както и да се изгради последващата терапевтична стратегия. Различните аспекти, които следва да се имат предвид в образната диагностика на НЕТ, се отнасят до **локализацията на първичния тумор, оценката на локалното му разпространение и връзката му със съседни анатомични структури, стадиране на тумора по отношение на регионалните и далечните метастази, оценка на статуса на соматостатиновите рецептори, проследяване на ефекта от терапията и търсене на евентуален рецидив.**[72, 117, 100, 190]

По отношение на образната диагностика, ние сме използвали методи като УЗД, КАТ, ЯМР, PET - CT и SPECT - CT в обем и комбинация, достатъчна за достигане на диагностично уточняване и определяне на индикациите за оперативно лечение. Анализът на данните при пациентите, лекувани в клиниката, показва че в 38.9% е налице съвпадение между УЗ метод и планарната диагностика, а при 43% от пациентите този метод се оказва напълно достатъчен за определяне на индикации за оперативно лечение. Това показва, че УЗД е задължителния минимум от приложими

образни изследвания, но недостатъчен за поставянето на точна диагноза и определяне стадия на заболяването. Сравнимо с данните от световната литература **ендоскопската УЗД е най-чувствителният метод за откриването на ГЕП - НЕТ** (чувствителност - 93% и специфичност - 95%), по отношение на панкреатичните тумори, но също така и при карциноидите на стомаха и ректума. Притежава най-висока стойност за диагностициране на инсулиноми (над 90% при размер < 2 cm) и гастриноми на панкреаса (чувствителност до 94%). Интраоперативната УЗД е с честота на откриване на инсулиноми 92%, а контраст - усилената УЗД има значително по-висока чувствителност /82%/, спрямо конвенционалната УЗД(обзор). При чернодробните метастази УЗД показва 88% сензитивност и 95% специфичност. [106, 184, 70, 58, 26, 156, 72] При проследените от нас пациенти е използвана като рутинен диагностичен метод абдоминалната ехография, подкрепена с интраоперативна УЗД при необходимост от прецизиране на лезиите.

Ниският процент на използваемост на планарната диагностика при проследените от нас пациенти (63% за КАТ и съответно 8.3% за ЯМР), не корелира с установеният висок процент (88.9%) съответствие с данните от интраоперативната находка и ясно показва недостатъчна използваемост на диагностичната стойност на образните изследвания в пълният им обем. По литературните данни, КАТ показва 73% (63–82%) чувствителност и 96% (83–100%) специфичност при диагнозата на ГЕП - НЕТ, а по отношение на чернодробни метастази - сензитивност 82% (78–100%) и специфичност 92% (83–100%). Чувствителността на ЯМР като диагностичен метод при ГЕП - НЕТ е 93%(85–100%) и 88% специфичност, а за чернодробни метастази - 82% честота на откриваемост.[45, 72, 178, 145, 56, 44, 140 , 62, 58]

Стандартните образни методи на нуклеарната медицина се базират на факта, че 80 % от НЕТ експресират соматостатинови рецептори тип 2 и се прилага In^{111} - октреотид. Тази методика може да бъде изместена в следващите години от ПЕТ - СТ образната диагностика с Ga^{68}. [42, 78, 71, 166, 97]

Диагностичната точност на ПЕТ - СТ метода е 97-100% при нискодиференцирани НЕТ, включително и с данни за дисеминация на процеса, което води до нарастване на неговата използваемост. [47, 36] По своята специфичност и чувствителност за локализиране на процеса и диагностициране на чернодробните метастаза резултатите са сравними с посочените в световната литература. Анализът на данните от извършените образни изследвания показва, че всеки метод се характеризира със своя специфичност и чувствителност, което налага адекватно определяне на строги индикации за използването му. Комбинирането им в нашето проучване се налага от трудността в осъществяването на диагностичен план, особено при тумори с малки размери. **Не сме използвали методи като МДКТ и МРТ ентероклиза или ентерография** за тънкочревните

локализации с малки размери, които биха ни дали информация едновременно за лумен, стена на черво, околни тъкани и далечни органи. Същото важи за **компютър - томографската колонография**, с която се определя степента на инвазия на стената при дебелочревни локализации. [81, 76, 100, 173]

Това обяснява трудното диагностициране на тези тумори, периода от 3 - 7 години до поставяне на диагнозата и големия процент на чернодробни метастази. **Липсват данни за извършени ендоскопски резекции, полипектомии и мукозни резекции при тумори с малки размери и липса на инвазия в стената.** По литературни данни се препоръчва при метастази от невроендокринни тумори с неизвестна първична локализация и подозрение за произход от гастроинтестинален тракт да се извърши горна и долна ендоскопия, капсулна ендоскопия и ендоскопска ехография.[62, 72, 76]

Целотелесното соматостатин - рецепторно скениране с Octreoscan все още не е достъпен метод в рутинната практика и изключително рядко се използва по строги индикации. По този начин не се намира в материала ни връзка между НЕТ и МЕН1.[42, 166, 47, 36, 97]

Базисни методи за верифициране на невроендокринни тумори със стомашна, дуоденална и дебелочревна локализация в изследваната от нас група, са ФГДС и ФКС със задължителна биопсия. Поради недостъпност, **не са използвани методи като капсулна ендоскопия, илеоскопия, ендоскопска ехография**. Сравнимо с данните от световната литература **ендоскопските изследвания представляват златен стандарт за откриването и характеризирането на всички папилообразни лезии на стомаха, колона и ректума**. Грубата повърхност, кървенето и разязвяването могат да бъдат признаци на напреднала туморна инвазия с по-висока честота на лимфни метастази. 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 [40, 94].

Анализът на данните от **клинко - морфологичната** характеристика на НЕТ в разглежданата от нас група пациенти, показа по-висок относителен дял на foregut локализациите. Тези резултати могат да се обяснят с високата честота на локализациите в панкреас (52.7%) и специализираността на клиниката в диагностиката и оперативното лечение на жлъчно - чернодробни и панкреатични заболявания, но не е в съответствие с литературните данни, според които честотата на foregut локализациите е 10 - 15%, midgut - 30 - 60% и hindgut 25 - 30%. [3, 133]. Общият анализ на базата данни SEER между 1973–2007 показва, че НЕТ на колона представляват 7.21% от всички НЕТ, а невроендокринните тумори на ректума е най-често наблюдаваната група сред ГЕП - НЕТ, съставляващи 17.7% от всички НЕТ в регистъра SEER 17 (2000–2007).

[104, 175, 167] Според други студия, най-висока честота се наблюдава в гастро - интестиналния тракт (67.5%) и бронхо - алвеоларната система (25.3%). В рамките на ГИТ приблизително 40% от туморите са локализирани в тънкото черво,27% в ректума и 10% в стомаха. Честотата на НЕТ с ректални локализации, на тънките черва и белите дробове, се е увеличила 4 - 5 пъти за периода между 1975 и 2005г, с нива между 0.9 и 1.3 на 100 000 души на година, а заболяваемостта от тумори на апендикса, цекум и панкреас почти се е удвоила. НЕТ са най-често срещаният тумор на червата (37,4%), следван от аденокарцином (36,9%), лимфоми (17,3%) и стромалните тумори (8.4%). Честотата на първични НЕТ, срещащи се в черния дроб и жлъчните пътища е <1%, а тези с неизвестна първична локализация или различна от гастро - интестиналният тракт, представляват 11 - 14% от случаите. [113, 114, 104, 175, 29, 185, 68, 123]

Анализът на резултатите, свързани с размера на основната туморна формация показва, че в **около 58% от случаите в проследената кохорта пациенти, са с локално авансирал невроендокринен тумор и размери >7см., което корелира с честотата на оперативните интервенции с циторедуктивен и палиативен характер**. Високият относителен дял на тези тумори потвърждава бавният им разтеж, на фона на неспецифична симптоматика и относително дългият период (5 – 7 години) до поставянето на окончателната диагноза. В анализа на SEER от 2004 г едва 44% от невроендокринните тумори на колона са преценени като локализирани при диагностицирането си като при локализация цекум тази честотата е само 16% [104, 175, 113, 77, 40, 94]. Вижда се и в нашия материал от пациенти, че в 12.5% е налице инфилтрация в околни тъкани и в 31.9% основният процес инфилтрира органи и маргинални съдове.

През 2006 г Европейската асоциация по невроендокринни тумори (ENETS) въведе TNM - система за класифициране и стадиране на различни видове гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Стадирането на тези тумори корелира с прогнозата и определя избора на лечение.[151, 154 37, 161] В нашата серия от пациенти в недостатъчен за статистическо сравняване процент от случаите е извършено стадиране по TNM - класификацията и такова е осъществено за повечето тумори, оперирани след въвеждането й.

По отношение на наличието и резектабилността на чернодробните метастази, статистичекият анализ на данни в проведеното проучване показва, че в **44.5% от случаите е налице хематогенна дисеминация в черния дроб, а при 57.6% от тях - метастазите са преценени като нерезектабилни.** Причина за резултатите, свързани с нерезектабилност на метастазите са:

- високият процент на пациентите с множествени метастази (33%) като при 48% метастазите са с р - р над 4 см. (с вариация от 4 – 8 см.),

- високият относителен дял на екстремно локално авансиране (58%) и степента на инфилтрация на основния процес,
- допълнително утежняващ оперативната интервенция и повишаващи периоперативния риск е високият клас ASA (III и IV - 48%).

Това е в съответствие с литературните данни, според които 90 % от пациентите с НЕТ ще развият чернодробни метастази и **40 % от пациентите вече имат чернодробни метастази в момента на диагностициране** като най-често първичното огнище са интестинални и панкреасни НЕТ. За пациенти с първичен НЕТ на тънките черва, вероятността от това да съществуват лимфни метастази в момента на диагнозата е около 60%. [162, 135] Според други източници честотата на апендикуларните НЕТ е 3,1 % от всички НЕТ (5), а при диагнозата се наблюдават метастази в 40 % от случаите като с най-агресивен характер има муцинозния карциноид на апендикса - в 11 % от случаите метастазиране предимно в яйчниците, коремната кухина и екстраабдоминални локализации. [175, 104] Карциноидните тумори на ректума са по-агресивни от другите интестинални карциноиди и лезиите над 2 см с инвазията на muscularis propria имат значително по-висок риск от метастазиране оценен между 60 и 80%. [77, 185, 113]

Получените резултати от анализа на данните по отношение на чернодробните метастази в серията проследени пациенти, се обясняват и с факта че сред групата на изследваните от нас пациенти по отношение на показателя грейдинг, повече от половината **(51%) са с грейдинг G3**, което се свързва с лоша прогноза на заболяването. Нискодиференцираните невроендокринни карциноми са дребно - и едроклетъчни, солидни, с централни некрози, висок митотичен индекс и ангиоинвазия. Обикновенно са с чернодробни и екстраабдоминални метастази. [18, 133, 135] Статистическата значимост на този показател и относително високата честота на нискодиференцираните невроендокринни карциноми в нашата серия наблюдавани пациенти, са предопределящи **фактори за степента на агресивност в хирургичното лечение и възможностите на адювантната терапия. Те са показател за агресивност на тумора, неговият малигнен потенциал и са критерии за определяне прогнозата на заболяването.**

В подкрепа на твърдението, че НЕТ притежават необичаен биологичен ход и възможно агресивно поведение, е важно да се отбележи прогностичното значение на **точната патоморфологична оценка на тумора според критериите на WHO и ENETS, която включва: размера на тумора, имунихистохимично доказаните хромогранин А и синаптофизин, пролиферативен Ki67 индекс, степен на диференциация, стадирането по TNM VII редакция и имунохистохичмичното определяне на чернодробните метастази.** [21, 91, 92] При анализа на нашите данни, ясно се вижда, че

имунохистохимични изследвания са налице едва при 40.3% и около 53.8% от изследваните за ядрен маркер са с Ki67>20%, което корелира с високият процент на туморите с грейдинг G3 и е предиктор за лоша прогноза на заболяването.

Тези резултати насочват вниманието ни и определят Ki67 като задължителен компонент от изследвания имунохистохимичен панел, доказващ невроендокринна характеристика на даден тумор.

Интерпретацията на данните от анализа на хистологичните субтипове при пациентите, лекувани в клиниката показва голяма честота на инсулиномите на панкреатичната жлеза, които по данни на световната литература са бенигнени в над 90% от случаите.[101, 118, 136, 18] Значително по-малко в процентно съотношение на смесените адено - невроендокринни карциноми, муцинозният хистологичен субтип и посочената в световната литература рядка локализация - гърда. Редките функциониращи НЕТ като гастрином, соматостатином, глюкагоном, GRF - ом, ВИП - ом и др. не се наблюдават в нашето проучване. **Превес имат нефункциониращите невроендокринни тумори с различна локализация и по-често нискодиференцираните, които по принцип са с по-лоша прогноза и в момента на поставяне на диагнозата са с хематогенна дисеминация в черен дроб и/или лимфогенна дисеминация с/без дезмопластична реакция на мезентериума (мезентериална фиброза).**

Според един от последните консенсуси на Българското дружество по гастроенетрология, **основните цели на лечението на невроендокринните тумори са: цялостно хирургично отстраняване, подобряване на клиничните симптоми, спиране на туморният разтеж, подобряване и поддържане на добро качество на живот, подобряване на преживяемостта**. [44] По отношение на хирургично лечение, интерпретацията на резултатите в изследваната от нас група показва, че интервенциите с радикален характер са 49 (68%), с циторедуктивен - 9 (12.5%) и палиативен характер - 12 (16.7%).

С по-висок процент са **оперативните интервенции с радикален характер** в материала от проследени пациенти с НЕТ. Съобразени са с онкологичните принципи, включително и в случаите без сигурна хистологична предоперативна верификация на процеса, което е потвърждавано с експресно хистологично изследване и в случаите когато това е било възможно.

Агресивното хирургично поведение при проследените пациенти в материала е съобразено с принципите за лечение на НЕТ при локализация в **панкреаса** и е синхрон със стремежа да се намали туморното натоварване и да се даде възможност на пациента да проведе адювантна терапия. Условията за извършване на такива операции на тумори с агресивен характер са лимитирани от задоволителното общо състояние на

тези пациенти, без съществени и значително завишаващи оперативния риск параклинични изследвания, както и от бавния ход на развитие на заболяването. На този фон са извършени и комбинираните с чернодробни резекции операции при резектабилни метастази. **Тънкочревните и дебелочревни локализации** на НЕТ са били отстранени чрез необходимия по обем и в абластични граници чревни резекции. Сравнително редките локализации - **надбъбрек и ретроперитонеално** пространство, макар и характеризиращи се особено големи размери, са били агресивно отстранени чрез блокови резекции с добър шанс за пацента. Предвид специализираността на клиниката в извършването на жлъчно - чернодробни и панкреатични оперативни интервенции, пациентите с **хематогенна дисеминация** в черния дроб са получили своя шанс да се намали туморният товар, чрез различен по обем чернодробни резекции и допълнителни процедури като алкохолизация на метастазите. След докладване на онкологичен комитет, за всички пациенти е взето решение за провеждане на адювантна терапия.

Доказателство за бавният ход на развитие на НЕТ, трудното диагностициране, поради неспецифична симптоматика и липса на специфични и демонстративни отклонения от параклиничните изследвания, както и необходимостта от агресивно хирургично поведение с цел постигане на преживяемост и възможност за провеждане на адювантна терапия, са следните клинични случаи от нашата извадка пациенти:

- А.М.Б, мъж на 66 г. Диагностицирана инфилтрация на ректум - анален канал от дребноклетъчен НЕТ с простатен произход. Извършена в клиниката експлоративна биопсия през 2013 г. Състояние след простатвезикулектомия по повод същия карцином (2009г) и лъчетерапия по повод рецидив на заболяването (2010г).
- Б.К.Н., мъж на 31 г. Диагностициран малигнен НЕТ на панкреаса и извършена в клиниката дуоденохемипанкреатектомия a modo Wipple през 1999 г. Състояние след експлоративна лапаротомия 1993 г. по повод същия абдоминален тумор в друго лечебно заведение.
- Г. Г.А, жена на 63 г.Диагностицирана чернодробна метастаза в V сегмент от високодиференциран НЕТ и извършени атипична резекция на сегмента с холецистектомия през 2010 г. Състояние след тотална хистеректомия по повод НЕТ на яйчник (2001г) с последваща резекция на III и VIII чернодробен сегмент по повод метастази (2005г),
- Й.Р.И., мъж на 42 г. Диагностициран нискодиференциран НЕТ на панкреаса и извършена лява резекция със спленектомия (05.2009). Състояние след експлоративна лапаротомия (05.2008г),

- М.С.З, жена на 62 г. Диагностицирани чернодробни метастази от нискодиференциран НЕТ и извършена атипична резекция на VI и VII чернодробен сегмент (02.2008 г). Повторно хоспитализирана през 05.2008 г по повод метастази в черния дроб и извършена лява лобектомия с атипична резекция на сегмент в клиниката.
- М.Н.Д, жена на 63 г. Диагностицирана чернодробна метастаза и извършени лява лобектомия с атипична резекция на VII сегмент (03.2013). Състояние след тотална хистеректомия по повод тератом и карциноид на левия яйчник през 2002 г с последваща екстирпация на чернодробни метастази (2011г) и термоаблация на метастази в черния дроб (03.2012 г),
- Н. Г.В, мъж на 49 г. Диагностициран малигнен смесен карциноид на тънко черво с р - р 10см. Извършена дясна хемиколектомия през 05.2007 г.в клиниката. Състояние след обходна илео - десцендоанастомоза по повод слузообразуващ аденокарцином (2005) с последваща експлоративна лапаротомия (01.2007 г) в друго лечебно заведение.
- Ю.Я.М., жена на 62 г. Диагностицирани чернодробни метастази от високодиференциран НЕТ през 2012 г в клиниката. Извършена екстирпация на метастазите. Състояние след екстирпация на чернодробни метастази (2009 г в нашата клиника) и резекция на тънко черво по повод НЕТ (с давност по анамнестични данни и непредставена документация преди 3 г).
- С. Г.К, мъж на 70 г. Диагностициран инсулином на панкреатичен остатък. Извършена резекция на панкреаса с панкреато - йеюноанастомоза и лява лобектомия на черен дроб по повод непаразитарна киста в III сегмент (2008 г в клиниката). Състояние след екстирпация на инсулином в главата на панкреаса (1987 г) и дуоденохемипанкреатектомия по повод инсулином (1989 г).

Изборът на оперативна техника при палиативната (обходна) хирургична намеса зависи от интраоперативната находка и проявените оплаквания, които трябва да бъдат купирани чрез палиативните процедури. Целите на оперативната намеса при тези пациенти са били: разрешаване на смутен гастро - интестинален и билиарен пасаж или хистологично верифициране на процеса. Анализът на резултатите при 12 (17.14%) пациенти оперирани в клиниката се вижда, че всички те са в IV стадий на заболяването си, при значително локално авансирал процес, с данни за инфилтрация на съседни тъкани, органи или маргинални съдове, с/без хематогенна дисеминация в черен дроб.

В нашето проучване оперативните интервенции с циторедуктивен характер са изключително разнородни по типа на приложените процедури, индивидуализирани за всеки конкретен случай и обусловени от

интраоперативната находка и общото състояние на пациентите. Извършването на този тип интервенции има за цел:

- Отстраняване на основният процес или редуциране на размерите му като по този начин се намалява туморното натоварване и се дава шанс на адювантната терапия.
- Циторедукция на туморни маси като причина за оклузия на маргинални съдове или органи с последваща адювантна терапия.
- Овладяване на хормоналният излишък.

Въпреки това, според някои източници циторедуктивната хирургия не е доказала своята ефективност дори при ретроспективни проучвания. Тя може да помогне за овладяване на симптомите на хиперсекреция на хормони, обаче остатъчната туморна тъкан често прогресира постоперативно по-бързо от очакваното, което показва ,че циторедуктивната хирургия носи минимална полза. [Oberg K. 2010, Gulec, S 2002, 50] Според други студия, **показания за хирургическо лечение с циторедутивен характер при пациенти с висока очаквана преживяемост са болката, неовладяваща се с перорални аналгетици и наличието на хормонални симптоми.** Допълнителни симптоми свързани с обема на лезиите са затруднено дишане, подуване на корема и лесно засищане. В някои серии се постига до 96 % повлияване на симптомите след циторедуктивно хирургично лечение. Независимо, че се наблюдава рецидив дори след „пълна" резекция, разликата по отношение на симптомите и преживяемостта след хирургично лечение, карат повечето автори да препоръчват освен пълна резекция на тумора и палиативната резекция при симптоматични пациенти с постигне на над 90 % циторедукция. [63, 127, 133, 53, 29]

Хирургичното лечение на невроендокринните тумори в изследваната от нас група в значителен процент от случаите съответства на наложените в световната литература онкологични стандарти и принципи на хирургично лечение, съобразно локализацията на основният процес.

По отношение на лечението на НЕТ с гастро - интестинална локализация, се вижда че **ендоскопските методи при локализирани тумори с малки размери не са използвани при представените от нас пациенти**. **Не са въведени критериите за стомашен НЕТ**, а именно:

- Тип I- свързвани с хипергастринемия и хроничен атрофичен гастрит, ниска честота на инвазия в muscularis propria и ниска честота на метастазиране, с размер под 1 cm - ендоскопско отстраняване на лезията
- Тип II- свързани с хипергастринемия поради синдром на Zollinger - Ellison в комбинация със синдром MEN1 - локална ексцизия

- Тип III-(спорадични НЕТ или НЕК) и тип IV-слабо диференциирани стомашни НЕТ, свързани с висок малигнен потенциал - хирургичното лечение не се различава от това при стомашен аденокарцином
- При откриването на дифузни гастрални карциноидни тумори е необходимо извършването на тотална гастректомия. [15**,** 11, 9, 136, 72, 124]

Проучените от нас 2 пациенти със стомашна локализация са оперирани, съобразно критериите за стомашен аденокарцином, поради по-големите размери на тумора, като в единия от случаите се касае за множественост и дифузност на лезиите. Извършени са съответно гастректомия и субтотална стомашна резекция.

При локализация в дуоденума, сме извършили резекция при един пациент, независимо от малките размери на тумора. По литературните данни при тумори:

- ≤ 1 cm се прилага отстраняване с бримка или ендоскопска резекция;
- При периампуларна локализация - локална хирургична резекция и лимфна дисекция;
- ≥ 1 cm ендолуменна ехография и ендоскопската мукозна резекция;
- > 2 cm или лезии с всяка големина и метастази в регионални лимфни възли:
  - локална резекция (локализация на тумора в Д1),
  - дистална дуоденектомия (локализация в Д4) или
  - 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;
- Ампуларни НЕТ –препоръчва се дуоденопанкреасна резекция.

По литературни данни дуоденалните НЕТ често са част от МЕН - 1 синдрома и хирургичния подход се определя основно от размера и локализацията на туморите. Тъй като НЕТ са основната причина за смърт при МЕН - 1, се препоръчва агресивно хирургично поведение изразяващо се в ранна интервенция и резекция на тумори с размери над 2 см, преди развитието на далечни метастази. Това може да наложи извършването на разширени панкреасни резекции. При повечето пациенти със синдрома на Цьолингер - Елисон (ZES), панкреатично - дуоденалната хирургия рядко е

куративна, но резекцията на откритите тумори води до по-малко карцином - свързани смъртни случаи и по-ниска честота на развитие на чернодробни метастази. [66, 102, 126, 124, 38, 57, 74, 9]

Тънкочревните карциноидни тумори имат агресивен биологичен ход и малигнен потенциал, независимо от размерите им, което налагат широка резекция и обяснява резултатите от нашето проучване по отношение на оперативните интервенция при НЕТ с тази локализация, а именно дясна хемиколектомия (2 пациенти) и резекция на тънко черво (3 пациенти). По литературни данни до 5% от тънкочревните НЕТ с р - р <1см/д са с налични мезентериални лимфни метастази, а при р - р >2см тази честота е 85%. Значителна част от пациентите с НЕТ на тънкото черво имат множество тумори (20 - 40%) и изразена мезентериална фиброза, което изисква щателна експлорация преди да се определи обема на хирургичната интервенция. Резекцията се препоръчва и при пациенти с карциноиден синдром и нерезектабилни чернодробни метастази. Данните от одит на UKINETS и други автори също препоръчват резекция дори на асимптоматично протичащи тумори с нерезектабилни метастази. Метастазите в лимфните възли причиняват склероза със съдови увреждания на съответните тънки черва, което може да доведе до болка, малабсорбция и дори смърт. Лимфната дисекция може да облекчи симптомите драстично и увеличава значително преживяемостта. [27, 127, 50, 38, 57, 9]

Според данни от литературата **апендикуларната локализация** на НЕТ в повечето случаи е относително бенигнена, около 75% са разположени в близост до върха и при размер <1 см е достатъчно извършване на апендектомия. Туморите с размер> 2 см и аденокарциноидните тумори (goblet cell tumours или наричани още муцинозни аденокарциноиди) от всякакъв размер са свързани със значителен риск от развитие на далечни метастази и налагат извършването на дясна хемиколектомия, което се потвърждава от анализа на извършените оперативни интервенции при НЕТ с апендикуларна локализация в проследените от нас пациенти. В случаите на размери 1 - 2 см се налага задължителна дясна хемиколектомия за всеки от следните случаи: перфорация в мястото на тумора, клетъчен атипизъм, инвазия на мезоапендикса с повече от 3 мм или локализация в основата на апендикса. Интерес представлява проучване на отделни автори, показващо, че жените с аденокарциноидни НЕТ на апендикса имат повишен риск от тазови перитонеални метастази, особено яйчниците. Това налага обсъждане на показания за „профилактична" овариектомия. [38, 9, 122, 144, 137]

Препоръките на ENETS от 2012г включват алтернативен метод на лечение за лезии под 2см локализирани в **колона** - ендоскопско ексцизиране чрез полипектомия или ендоскопска мукозна резекция. В проведеното от нас проучване по отношение на оперативните интервенции, извършени по повод НЕТ с локализация в колона,

резултатите са в синхрон с препоръките на ENETS от предходните години, а именно че всички НЕТ на колона следва да бъдат лекувани чрез сегментна колектомия и регионална лимфаденектомия, по подобие на аденокарциномите. Затова при локализация в цекума (1 пациент) е извършена дясна хемиколектомия, а при локализация левия колон (1 пациент) - лява хемиколетомия.[9, 122, 146, 181, 137]

В изследваната от нас серия болни с НЕТ на **ректума** са извършени: ампутация на органа (2 пациенти), резекция a modo Hartmann (1 пациент), поради нерезектабилна хематогенна дисеминация в черния дроб и палиативна процедура при един пациент - извеждане на бистомиален анус претер. Докладвано е в литературата, че карциноидните тумори на ректума са по-агресивни от интестиналните карциноиди и могат да са свързани с по-лоша прогноза - 5 - годишна преживяемост в 87 %, както и че **всички лезии над 2 cm или с висок метастатичен потенциал, следва да бъдат третирани подобно на аденокарциномите. Целта е радикално оперативно лечение, включващо** предна резекция или абдомино - перинеална ексцизия. За съжаление, в проучената от нас група пациенти с ректална локализация е извършена хирургична интервенция само с циторедуктивен и съответно палиативен характер, поради локалното и системно авансиране на процеса. Поради късната симптоматика, повече от 90% от туморите с коло - ректална локализация са с размери над 2 cm и почти две трети имат регионални или далечни метастази в момента на диагнозата. Според редица автори адювантната терапия със Sandostatin Lar в тези случаи би могла да забави туморната прогресия и да даде благоприятен ефект. [122, 182, 180, 9, 146, 137]

Проучвания от последните 2 години препоръчват при малките тумори (<1 cm), които са ограничени в мукозата и субмукозата (T1) да бъдат третирани ендоскопски чрез полипектомия, ендоскопска мукозна резекция (EMR), Band ligation с ендоскопска мукозна резекция и ендоскопска субмукозна дисекция (ESD). За тумори с размери между 1 и 2 cm са налице условия да не съществуват фактори, благоприятсващи 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%. 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. [77, 57, 157, 94, 122, 52]

Две скорошни проучвания съобщават за 7% до 13% риск от метастази в регионалните лимфни възли при тумори под 1см, като лимфоваскуларната инвазия на субмукозния слой е значителен рисков фактор за наличието на метастази. При налична инвазия се препоръчват допълнителна оперативна резекция и лимфна дисекция след ендоскопска процедура. *Трансаналната ендоскопска микрохирургия (TEMS)* позволява локалното ексцизиране на цялата дебелина на чревната стена в областта на

лезия с р - р между 1 и 2см, разположена до 20 см от ано - кутанната линия.[94, 122, 52, 180]

Локализацията в панкреаса е от изключително значение, тъй като тумори в опашката могат да бъдат премахнати чрез извършване на дистална панкреатектомия със спленектомия, докато тумори в областта на главата изискват енуклеация или панкреатикодуоденектомия при по-голям размер или локално авансирал тумор. **Хирургичното лечение е основният терапевтичен метод при тези тумори и е единствената надежда за дефинитивно излекуване при панкреасни** НЕТ. Потвърдено и от други източници, локализирани тумори по-големи от 2 см/д и нефункциониращите панкреатични НЕТ, съчетани с MEN1, налагат агресивна резекция, свързана с висока дългосрочна преживяемост и над 50 % шанс за трайно излекуване. Според други източници честотата на излекуване е приблизително 60 %. [72, 74, 122, 137, 96, 73, 29, 53, 12]

Направеното от нас проучване върху вида на оперативните интервенции при панкреатичен НЕТ в нашия материал, доказват стремежа за радикалност в съчетание с агресивен хирургичен подход по отношение на едноетапното отстраняване на чернодробните метастази. Анализът на резултатите показва, че в 66% от случаите с панкреасна локализация е постигната радикалност в лечениетоПри проследените от нас пациенти с инсулином, в синхрон с литературните данни, освен енуклеация на лезията, са извършени и дистални резекции на жлезата, както и резекция на панкреатичен чукан след дуодено - хемипанкреатектомия по повод инсулином. **Инсулиномите** са малки (под 2 см), често множествени, обикновено бенигнени (над 90 %) и почти винаги са с панкреасна локализация. Под ултразвуков контрол могат да се идентифицират и енуклеират дори тези, които не се палпират. Лапароскопската енуклеация на тези тумори е метода на избор и дисталната или субтотална панкеатектомия, извършена на сляпо вече не е показана. [177, 73, 57, 103, 8, 17]

В съответствие с резултатите и препоръките в специализираната литература и базирайки се на опита на КОЧПХ, считаме, че **агресивното поведение осигурява най-добри следоперативни резултати и значимо удължава живота на оперираните. Рядко наблюдаваните функциониращи панкреасни НЕТ** - соматостатином, глюкагоном и ВИП - ома са по-агресивни и с проява на чернодробни метастази в двата лоба. Те налагат извършването на агресивно хирургично лечение, включващо и отстраняване на всички метастази.[53, 113, 122] Като хистологични видове на панкреатични НЕТ, те не присъстват в проследената от нас група пациенти. Остава спорен отговорът на въпросът за резекция на асимптоматични първични НЕТ на панкреаса при налични нерезектабилни чернодробни метастази. Съобразно литературните данни [64, 63, 183, 169] като контраиндикации за извършване на радикална оперативна намеса при панкреатична локализация на НЕТ в проследените от нас пациенти сме

приели: инфилтрация на Truncus coeliacus(>180^0), инфилтрация на A. mesenterica superior (>180^0), тромбоза или инфилтриране на голямо протежение на Vena portae, далечни метастази, ангажиране на съседни органи. [24] Направеното от нас проучване показва, че при 8,5% от пациентите с панкреатични локализация е проведена циторедуктивна хирургия с възможност за последваща адювантна терапия на метастазите. При 26% е извършена палиативна операция, което е в корелация с високия относителен дял на пациентите с грейдинг G3 и в синхрон с данните от литературата, че метастатичните лезии при нискодиференцираните панкреатични НЕТ са с лоша прогноза и не са показани за агресивна хирургия.[122, 135, 64]

Познанието за биологичния прогрес на типовете НЕТ позволява индивидуализирането на терапията за всеки пациент. **Хирургичното лечение е единствената алтернатива за радикално излекуване. Тези тумори често се откриват късно и представляват или голям по обем нерезектабилен първичен тумор, или са с метастази. В последните години се натрупват все повече данни, че по-агресивното хирургично лечение, при което се премахват поне 90 % от туморната тъкан е високо ефективно, тъй като много от нехирургичните терапевтични опции имат по-добър резултат след циторедуктивна терапия.** [122, 57, 30, 38, 73, 180, 102, 136, 72]

При нерезектабилен тумор лечението има две цели: контрол на потенциално живот - застрашаващите симптоми на хормонален излишък и да се удължи преживяемостта на пациента, чрез различни терапевтични алтернативи, които да доведат до намаляване на туморния обем или поне до стабилизирането му. Соматостатиновите аналози (ССА) са златният стандарт по отношение на контрола на симптомите на хормонален излишък. Наскоро беше доказана и анти - пролиферативната му роля в проучването PROMID. Приложението на интерферон дава резултат в 40 – 70 % от пациентите с ГЕП - НЕТ, но тяхната токсичност и по-слабата им ефективност спрямо ССА означава, че интрефероните се превръщат в медикамент на втори избор. Химиотерапията включва Streptozocin при панкреатичните високодиференцирани НЕТ и платина - базирани схеми при нискодиференцираните тумори.[183, 63, 136, 72, 95, 155, 130]

Радионуклидната таргетна терапия е показана при всички пациенти, резистентни на всички други терапевтични варианти. Използваните медикаменти като ^{111}In - октреотид, ^{90}Y - DOTA - октреотид и по-слабо токсичния ^{177}Lu - DOTA - октреотат, дават частичен отговор при 25 - 30 % и стабилизиране на процеса при още 50 - 60 %. **Инхибиторите на VEGF - каскадата** са насочени към инхибиране на ангиогенезата с представител тирозин - киназния инхибитор Sunitinib, а инхибитор на mTOR - каскадата е препарата Everolimus. [186, 187, 139, 155, 10, 19, 136, 150]

Планирането на терапевтичното поведение и определяне резектабилността на процеса се базира на данните от предоперативните образни изследвания, но окончателното решение за типа на хирургичното лечение се взема интраоперативно. Съгласно множество доклади от световната литература и базирайки се на опита на КОЧПХ, ние възприемаме **агресивното хирургично поведение, което да осигури най-добри следоперативни резултати и значимо да удължи живота на оперираните.** Този подход е независим от проучванията на редица автори, според които наличието на регионални или далечни метастази значително намалява вероятността за 5 - годишна преживяемост от 71% при пациенти без метастази до приблизително 38% при пациенти с метастази. [39, Modlin. I. M. 2003] Различно от това е твърдението на други автори, че **резекцията на първичния тумор и чернодробна резекция на метастази в един лоб води до радикално излекуване в приблизително 10% от случаите, а 5 - годишната преживяемост при резекция на метастази засягащи двата лоба на черния дроб достига 87%. [**113, 122, 185, 169, 183**]**. Въпреки това, в синхрон с литературните данни, сме пристъпвали към хирургична циторедукция и палиация в случаите на противопоказания за радикална намеса и необходимост от повлияване на хормоналния излишък, удължаване на преживяемостта и даване на шанс за нехирургичните терапевтични опции.

Извършената от нас статистическата обработка на резултатите в нашата серия си постави за цел да се открият прогностични фактори предопределящи избора на оперативна интервенция, с която да се даде шанс на пациента за преживяемост и постигане на по-добро качество на живот в следоперативния период.

Като основни и прогностични фактори, определящи избора на обема и вида на оперативната интервенция установихме, че могат да бъдат: проявените симптоми, размери на тумора и степента на неговата инфилтрация, степента на диференциация, наличето на метастази в черния дроб и тяхната резектабилност.

По отношение на проявените **симптоми** се отчита статистическа значимост ***(p=0.010) на този фактор*** при избор на радикална, циторедуктивна или палиативна интервенция. При проявени системни или комбинация от локални и системни симптоми, видимо се покачва относителният дял на извършените циторедуктивни и палиативни операции, съответно 55.6% от всички извършени циторедуктивни операции и 8.3% от всички палиативни операции. Най-видимо е това покачване при пациентите с комбинацията от симптоми - 44.4% от циторедуктивните и 83.3% от операциите с палиативен характер. Висок е относителният дял на радикалните операции при пациентите със системни симптоми - 38.8% от всички радикални операции, което корелира с честотата на инсулиномите. При наличие на локални симптоми са извършени само радикални интервенции - 22.4% от радикалните операции.

Пациентитите без симптоми и тези с комбинация от локални и системни такива са били оперирани радикално съответно в 10.2% и 28.6% от всички извършени радикални операции.

Туморната **инфилтрация** е значим фактор (P<0,0001) и съпоставимо с литературните данни показва, че степента на инфилтрация на съседни тъкани, органи и съдове, предполага избор за палиативна оперативна интервенция. Същото се отнася и за факторите **размер** на тумора ***(P<0,0001)*** и **степен на диференциация *(p<P=0,008).*** Това съответства на твърдението според някои студии, че прогнозата при чернодробни метастази от НЕТ е по-добра при високодиференцирани тумори и агресивна чернодробна хирургия не е показана при нискодиференцирани тумори (G_3). [14, 17] Противоположно е мнението на други автори, според които агресивното хирургично лечение и разширената резекция на локално авансирали и ангажиращи съдовете тумори, включително засягащи горната мезентериална вена и реконструкция на порталната вена, е свързано с много добри дългосрочни резултатти – 10 годишна преживяемост в около 60 % от случаите на рядко наблюдаваните функциониращи невроендокринни тумори.[74, 113, 39,]

Статистическата обработка на резултатите показа, че **наличието и броя на чернодробните метастаз**и ***(p<0,0001)*** *и* тяхната **резектабилнос**т **(p<0.0001)** са значими фактори за избора на типа оперативна интервенция. От всички пациенти оперирани радикално в 68.3% не са установени метастази в черния дроб, при 77.8% от получилите циторедуктива хирургия са установени множество метастази, както и при 63.6% с проведена палиативна хирургия. По отношение на резектабилността на метастазите установихме, че при 30.6% от случаите с радикални оперативни интервенции метастазите са резектабилни, при 77.8% с циторедуктивни операции метастазите са нерезектабилни, както и при 83.3% от проведените палиативни операции.

Наличието на чернодробни метастази е най-честият фактор определящ преживяемостта при пациентите с ГЕП - НЕТ. Варианти за лечението на чернодробното засягане при НЕТ са радиоемболизацията като по-слабо токсичен метод, трансартериалната емболизация (ТАЕ) и хемоемболизация (ТАХЕ), които са ефективни **по отношение на хормоналните симптоми, а също и постигането на регрес на тумора**. Радиофреквентна аблация (РФА) е високоефективен метод при малки лезии (под 4 см), дава контрол на лезиите в 90 % от случаите**,** а в комбинация с хирургична резекция се постига добра дългосрочна преживяемост - почти 80 % 5 - годишна преживяемост и в някои случаи води до радикално излекуване. [17, 14, 65, 160, 183, 147]

Целта на хирургичното лечение е да се премахнат всички метастази в черния дроб като се запази максимална част от функциониращия паренхим, потвърдено с нашите резултати.

Отстраняването на чернодробните метастази е с доказано позитивно влияние върху симптомите на хормонален излишък. Засиленият интерес към лечението на метастазите се предопределя от фактите, че 90 % от пациентите с НЕТ ще развият чернодробни метастази, а в 40 % от случаите те вече са налице при поставяне на диагнозата. Проучванията показват, че 5 - годишната преживяемост при midgut тумори без метастази е 75 - 99%, докато при наличието им, преживяемостта спада до 0 - 40 %. Хирургичните техники като екстирпация, аблация и други интервенционални техники, позволяват отстраняване на множествени билатерални големи чернодробни лезии. Клиновидната резекция е метод на избор за премахването на чернодробните метастази, но могат да се използват и лобектомия или сегментектомия с клиновидна резекция (ипси - или контралатерално) . Емболизацията на порталната вена (PVE) позволи да се извършват по-безопасно обширните чернодробни резекции. Според някой автори резекция с радикален характер на чернодробни метастази е възможна в около 10% от случаите, при условие че те са локализирани в един лоб. Други студия докладват, че при билобарни метастази, едната от които е със значителни размери лезия и основно причиняваща симптоми, може да се извърши циторедуктивна операция за облекчаване на болката, в случай на установена резистентност към лечението.прев. Според други източници, при пациентите с локализирано заболяване хирургичното лечение най-често води до трайно излекуване, но пациентите с метастатично заболяване могат да получат рецидив много години след лечението. Подбрани пациенти с чернодробни метастази могат да имат полза от циторедуктивна хирургия, емболизация или други аблативни процедури и да се даде шанс на системната химиотерапия. Чернодробна трансплантация може да се обсъди при пациенти с резектабилен (най-често вече премахнат) първичен тумор, локорегионални възли, нерезектабилни чернодробни метастази, но без данни за екстрахепатални метастази и изявени неподдаващи се на терапия симптоми. [160, 183, 147, 65, 84, 63, 169, 83, 121, 170, 23]

Изследвайки зависимостта на локализацията на основният процес (***P=0,060)***, изследваният имунохистохимично **Ki67** ***(p<0.916)*** и наличните **придружаващи заболявания (P=0.906)** на изследваната от нас група, не се установи статистическа значима зависимост предопределяща типа на операцията. Този резултат може да се обясни със следните факти:

- в 62.8% от пациентите не е изследван ядреният маркер Ki67,
- висок относителен дял на пациентите с foregut локализация (55.1%) оперирани радикално, както и на пациентите оперирани палиативно със същата локализация (75.5%). Равно съотношение между пациентите с приложена циторедуктивна и палиативна хирургия спрямо foregut, mudgut и hindgut локализациите.

Рисков фактори, лимитиращи избора на интервенция **е анестезиологичният риск (p=0.024).** Отчита се фактът, че при всички пациенти с ASA клас I операциите са били радикални, а циторедуктивни операции са извършени само при пациенти с ASA клас III, което поставя този фактор със статистически значимо влияние спрямо подхода към хирургичното лечение на НЕТ. Типа на оперативната интервенция се оказва лимитиращ фактор по отношение на обема кръвозагуба **(P<0,0001**) и оперативното време **(P=0,027).** Значимо се различават групите от пациенти с проведени радикални и палиативни операции, както и групите с проведени циторедуктивни и палиативни оперативни интервенции по отношение на кръгозагубата (P<0,05). Циторедуктивните операции се характеризират с относително по-висок дял на количеството кръвозагуба - средно 777.78мл. (500 - 1500мл), а с най-малък обем кръвозагуба се характеризират палативните интервенции, тъй като при тях са извършени биопсични процедури с/без деривация на смутен билиарен или гастро - интестинален пасаж и без отстраняване на основният процес. Същото се отнася и за фактора **оперативно време**, където значително се различават операциите с радикален и палиативен характер **(P<0,05**). Най-малко оперативно време (123.33мин.) е било необходимо за извършване на палиативните операции в нашия материал, а по-продължителни са операциите с циторедуктивен характер(186,67мин.). Отчитайки факта, че палиативните интервенции са свързани със значително по-малко кръвозагуба и оперативно време, може да се отчете стремежа ни към агресивно хирургично поведение, съобразно опита на КОЧПХ и препоръките на WHO и ENETS. Въпреки това, в синхрон с литературните данни и данните от статистическият анализ, следва да се има впредвид при избора на тип оперативно лечение, че КОЧПХ е възприела тактика за пристъпване към хирургична палиация само в случаите на нерезектабилни основни процеси, нерезектабилни чернодробни метастази и значително увредени болни.

Опитахме се да намерим прогностични фактори, които влизайки в съображение да повляват **продължителността на оперативното** време и в следствие на това да имат въздействие върху резултатите в следоперативният период. Статистическата обработка на резултатите показа, че липсва статистически значимо влияние на факторите: органна локализация **(P=0,840**), размерите на тумора **(P=0,434),** степен на инфилтрацията на основният процес **(P=0,420),** брой метастази **(P=0,739),** резектабилност на метастазите **(P=0,608)** и информация за проведена предходна оперативна интервенция **(P=0,623).**

По отношение на **ранния следоперативен период**, наблюдавахме усложнения при 27.7 % от пациентите, при 19.6% от които усложненията са нехирургични и са в синхрон със съобщаваните в литературата резултати. Ранната следоперативна смъртност в проследената серия е 2.8%, като тя е свързана хирургични и с нехирургични усложнения. Условия за

сравнително ниската честота е доброто преморбидно състояние на повечето пациенти и лабораторни показатели с ниска честота на вариации от референтните стойности.

Един от най-основните и специфични проблеми в периоперативния период са усложненията свързани с либерация на биологично активни вещества. Карциноидните тумори могат да причинят системни ефекти и описания карциноиден синдром (с изява на флъш, диария, слъзотечение и ринорея) в резултат на отделените от тях вазоактивните субстанции - серототин, кортикотропин, хистамин, допамин, сустанция Р, невротензин, простагландини и каликреин. Винаги съществува възможността за непредвидимо отделяне на хормони провокирано от хемодинамични вариации, анестезиологичен или хирургичен стимул и следствие на това да настъпи карциноидна криза Тя се проява с изявен флъш, бронхоспазъм, тахикардия, хипо-или хипертензивни кризи и хемодинамичен колапс, който не отговаря на конвенционалните интропни и пресорни медикаменти. Фибротичният процес е друго усложнение на НЕТ, което може да се наблюдава в мезентериума като така наречената дезмопластична реакция или в отдалечени локализации като системен процес, със засягане на ретроперитонеума, плеврата, кожата и сърдечните клапи. От клинична гледна точка, може да предизвика периоперативна чревна исхемия, волвулус или обструкция и това да затрудни оперативната интервенция. Карциноидната кардиопатия се наблюдава при серотонин - продуциращи НЕТ и е следствие на формирането на фибротични ендокардиални плаки с последваща клапна дисфункция - пулмонална стеноза и трикуспидална регургитация, хепатомегалия и пулсиращ черен дроб. Намаленият толеранс към физически усилия, ортопнеята, пароксизмалната диспнея и периферните отоци могат да са признаци на карциноидна кардиопатия. Тя е причина за една трета от всички смъртни случаи при НЕТ, в резултат на развилата се десностранна сърдечна недостатъчност.Карциноидните тумори могат да се проявят с кървене или спазъм на каротидните артерии при епизоди на флъш. [33, 79, 55, 32, 39, 41, 118, 3, 16]

Карциноидната кардиопатия и интраабдоминалната карциноидна фиброза са двата типа усложнения характерни за НЕТ, които е твърде вероятно да останат неразпознати като причина за периоперативни усложнения при тези пациенти. Това налага те да бъдат разглеждани като страдащи от мулти - системно заболяване и нуждаещи се от задълбочена преоперативна подготовка, включваща и използване на октреотид с цел минимализиране на туморната активност преди операцията. [35, 32, 48, 39]

Тук е мястото да посочим, че проучените от нас пациенти са получили предоперативна подготовка, включваща необходимите базисни консултации, корекция при необходимост на хематологичните показатели и стабилизиране, в случите когато това е било възможно, на придружаващи заболявания от страна на сърдечно - съдовата и дихателна системи. В два

от случаите е проведена предоперативна хемотрансфузия по повод изразен анемичен синдром. Тази подготова отговаря на стандартите за лечение на пациент с онкологично заболяване и предстояща оперативна намеса. При 33 от проучваните пациенти (45.8%) е налице придружаваща сърдечна патология, в която карциноидната кардиопатия може да играе роля на етиологичен фактор при част от тези пациенти. При 20 пациенти (27.7%) са наблюдавани ранни постоперативни усложнения и част от тях могат да се свържат директно с процесите на карциноидна фиброза - мезентериална тромбоза при 1 пациент (1.4%) и 1 пациент (1,4 %) с постоперативен субилеус и интраоперативна находка на значителна мезентериална фиброза Към групата с нехирургичните усложнения се отнасят пациентите с: БТЕ (1 пациент,1,4 %), бронхоспазъм (3 пациенти), дихателна недостатъчност (1 пациент), плеврални изливи (7 пациента,9.7 %), предсърдно мъждене (1 пациент,1,4 %) и още по-голям брой субклинични прояви от страна на сърдечно съдовата, дихателна и храносмилателната система, предполагащи карциноидна кардиопатия и мезентериална ангиопатия и фиброза. **Факт е, че при нито един пациент не е отчетена ролята на отделящите се вазоактивни субстанции и на системните им ефекти за поява на усложнения, както и че не са предприети мерки за предотвратяването им** .По данни на световната литература, е необходимо да се знае, че когато се планира сериозна операция или емболизация на чернодробната артерия при пациенти с карциноиден синдром, се счита че профилактичното прилагане на аналози на соматостатин предотвратява потенциална карциноидна криза (дори при пациенти, провеждащи терапия с продължително действие на тези агенти). Октреотид с краткотрайно въздействие е за предпочитане да се използва като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 50 мкг/ час,12 часа преди и 24 - 48 часа след като е извършена хирургичната интервенция. Важно е също така да се избягват лекарства, които освобождават хистамин или активират симпатиковата нервна система. Въпреки октреотидната терапия, пациентите могат да развият животозастрашаващи кардиореспираторни усложнения, налагащи използване на α - и β - адренорецепторни блокери. В допълнение, октреотид с краткотрайно въздействие винаги трябва да бъде на разположение периоперативно, дори когато пациентът е без синдроми и с НЕТ на тънките черва. В случай на неочаквана карциноидна криза трябва да се извърши интравенозно болус приложение на 100 - 500 мг октреотид, последвано от продължителна инфузия 50 мкг/час. Антихистамини и кортикостероиди могат също да бъдат от полза. Подобни профилактични мерки, може да се прилагат и за панкреатични или периампуларни НЕТ - например инфузия на глюкоза при инсулином, PPI (орално или инфузия) и интравенозно октреотид за гастрином. [33, 55, 32, 39, 41, 118, 10]

Представена така етиологията на усложненията при НЕТ, може да обясни получените резултати относно следоперативният период и

усложненията в нашата група пациенти. Независимо от факта, че не се установи статистически значима корелация между настъпилите усложнения и продължителността на следоперативния период **(P=0,159)**, направихме опит да намерим прогностични фактори, оказващи пряко въздействие за появата на усложнения и съответно влияещи върху резултатите в ранният следоперативен период. Установи се че:

- Предоперативните лабораторни показатели не предопределят и нямат статистичски значимо влияние за появата на усложнения. Не индицират превантивни мерки за предотвратяването на усложнения в ранният следоперативен период. До известна степен това касае болните с крайно авансирал и дисеминиран процес с притискане и ангажиране на съседни тъкани, органи и съдове, и които пациенти са подложени на палиативни оперативни интервенции;
- Придружаващите заболявания не са статистически прогностични фактори за развитие на следоперативни усложнения (P=0,745), въпреки че е налице по-висока честота на сравняваните параметри при крайно авансиралите, с дисеминация на процеса случаи;
- Продължителността на оперативното време (P=0,868) и обемът кръвозагуба (P=0,637) са фактори с незначимо влияние за възникване на постоперативни усложнения ;
- Степента на инфилтрация (P=0,368), типа на оперативна намеса (p=0.592), резектабилността на метастазите (P=0,165), (P=0,503), позитивният N - критерии (P=0,503) и анестезиологичният риск (ASA) (P=0,618) не са прогностични фактори по отношение продължителността на следоперативният период;
- Статистически значимо влияние има положителната корелационна зависимост между кръвозагубата и следоперативния престой (r = 0,243; P=0,045)

Статистически обработен, анализът на данни не показа значима зависимост между параметрите следоперативен период и тип операция, но показа такава значимост при изследване на зависимостта тип операция спрямо обем кръвозагуба. От нея ясно личи високият относителен дял кръвозагуба при операциите с циторедуктивен характер (средно 777мл) и най-нисък такъв при палиативните операции (средно 267мл). От тук следва, че доказаната зависимост на продължителността на следоперативния период спрямо обема кръвозагуба, касае следоперативния период на съответните по тип операции и статистическият анализ дава основание да се приеме **обема кръвозагуба като значим фактор за по-голяма продължителност на следоперативният период.**

Интерес представлява установената с точният критерии на Фишер статистическа зависимост между раните усложнения и стойностите на туморните маркери CEA **(p<0.023)** и AFP **(p<0.024),** както и липсата на такава с маркера CA19.9 (p<0.834).

Статистическата обработка на данните в проведеното от нас проучване си постави за цел да се намерят прогностични фактори, оказващи влияние върху **продължителността и качеството на живота** при пациентите с НЕТ. Като прогностични фактори установихме: хистологичната диференциация, локализацията и степента на инфилтрация на основния процес, лимфният статус, наличието на метастази и тяхната резектабилност, както и вида на приложената оперативна интервенция. В проведеното от нас проучване средната преживяемост е **7,352** години, а медианнната преживяемост е **5,539** години. Анализът на данните показа, че **локализацията** на основният процес е статистически значим фактор за преживяемостта по отношение на „midgut" локализацията (средна преживяемост**12,338** г.), спрямо „foregut" локализация (медианна преживяемост - **6,585 г.)** и „неустановена"локализация (медианна преживяемост - **0,868** г.) и е налице статистически значима разлика в групите, съответно (P=0,021), (P<0,0001).

Туморната **инфилтрация** е статистически значим фактор (p=0.008) по отношение на преживяемостта на пациентите като най-голяма средна преживяемост имат групата без инфилтрация - **9,205** години.

Хистологично верифицираният вариант и съответно грейдинга на малигнените НЕТ в проведеното проучване, е определящ фактор за преживяемостта . Установихме статистически значима разлика в групите на НЕТ с бенигнен характер, спрямо тези с грейдинг G2 и G3, съответно **(p≤0.006), (p=0.000)** като най-голяма средна преживяемост имат туморите с предимно бенигнен характер (инсулиноми) - **12,387** години и най-малка при НЕТ с грейдинг G3 - **1,621** години.

Статистическата обработка на резултатите показа, че между лимфният статус и преживяемостта е налице стаистически достоверна връзка (p=0.008), което определя този фактор като прогностичен. По-висока е средната преживяемост на пациентите без засегнати от основния процес лимфни възли е **8,894** години в сравнение с групата на ангажирани от основния процес лимфни възли - **4,308** години.

След статистическата обработка на резултатите, установихме че **наличието и броя на чернодробните метастаз**и **(p=0.025**), както *и* тяхната **резектабилност (p<0.000)** са значими фактори за преживяемостта. По-голяма средната преживяемост се отчита при групата пациенти без доказани метастази в черен дроб - **8,154** години, спрямо групите с единични и множествени метастази, сравнимо с преживяемостта при болни с метастази подложени на резекционна хирургия - **9,545** години.

Основен фактор, имащ отношение към преживяемостта на пациентите с НЕТ, лекувани в КОЧПХ, е **типът на приложената оперативна интервенция.** Открихме статистически значима връзка по отношение на радикалните операции (p=0.000) и операциите с циторедуктивен характер (p=0,022), което обяснява по-голямата средна преживяемост при пациентите, подложени на радикална хирургия - **9,037**години и най-малка е тя за пациентите с извършена палаитивна интервенция - **0,737** години.

При почти всички карциноидни тумори, независимо от първичната им локализация, стадирането на тумора корелира с преживяемостта. Наличието на регионални или далечни метастази значително намалява вероятността за 5 - годишна преживяемост - от 71% при пациенти без метастази до приблизително 38% при пациенти с метастази. [39]

От всичко казано става ясно, че точната диагноза, ранното откриване на заболяването и радикалната хирургична интервенция, са най-важната част от лечението на пациентите с НЕТ. Става ясно, че хистологичната верификация трябва да се потвърждава по надлежния съвременен начин. Лечението трябва да следва определени стандарти и алгоритми. (Приложение N1-4)

Също така трябва да се активизира работата на създадените центрове за подобряване на наблюдението на пациентите с НЕТ, ранно откриване на усложненията и своевременно лечение.

7. ИЗВОДИ

7.1. Отнасящи се до епидемиологията и биологичната прогресия на невроендокринните тумори

1. Отчетливо нараства броят на диагностицираните и лекувани в КОЧПХ пациенти с НЕТ, без да е налице сигнификатна разлика по отношение на пол и средна възраст. Липсва специфичност в проявените симптоми и лабораторни показатели при значимо по-висок относителен дял на foregut локализациите.
2. В 58% от проследените пациенти, НЕТ е локално авансирал с р-ри >7см, в 44.5% е налице хематогенна дисеминация в черния дроб, при 57.6% от тях- метастазите са преценени като нерезектабилни и в 51% -НЕТ са нискодиференцирани (G3) Нет. Тези резултати са сравними с литературните данни, показващи че до 90 % от пациентите с НЕТ ще развият чернодробни метастази, а в 40% те вече са налице в момента на диагностициране.
3. НЕТ са с необичаен биологичен ход и с необичайно голяма продължителност на живот, при проведено адекватно лечение. Затова насоченото търсене на НЕТ при определена симптоматика, трябва да стане рутинна практика в диагностичния алгоритъм.

7.2. Отнасящи се до диагностиката на невроендокринните тумори

1. Извършеното проучване показва, че в България диагнозата НЕТ все още е хистологична и в голям процент от болните „случайна находка”. Приехме, че при всеки пациент суспектен за НЕТ, изследването на имунохистохимични маркери хромогранин А (CgA), неврон-специфична енолаза (NSE) и 5-хидроксииндолоцетна киселина в урина (5-HIAA), са основни тестове за диагностика, терапевтичен мониторинг, проследяване по отношение на рецидиви и дисеминация на процеса.
2. В 38.9% се установява съвпадение между УЗД и планарната диагностика, а при 88.9% е налице съответствие на данните от КАТ и ЯМР с интраоперативната находка. Тези методи в съчетание с PET-CT, SPECT-CT, ендоскопските изследвания с/без ендоскопска УЗД и биопсия, както и МРТ ентероклиза, ентерография или колонография, са достатъчни за определяне на локализацията, стадирането и проследяването на НЕТ.
3. Прогнозата на заболяването се определя от точната патоморфологична оценка на тумора, която включва: размер на тумора, имунхистохимично доказани CgA и Syn,

пролиферативен Ki67 индекс, степен на диференциация, стадиране по TNM VII редакция и имунохистохичмично определяне на чернодробните метастази.

7.3. Отнасящи се до лечението на невроендокринните тумори

1. Оперативните интервенциите с радикален характер са 68% при средна преживяемост 9,037 години. Тези резултати потвърждават стремежът ни към агресивно хирургично лечение, включващо и премахване на метастазите. В синхрон е с данните от литературата, доказващи че 5-годишната преживяемост е налице при: пациенти без метастази до 71% и до 38% при пациенти с метастази. При резекция на метастази в двата лоба на черния дроб тази преживяемост достига 87%. При midgut без метастази тя е 75-99%, а при установени метастази – 0-40%. Потвърдено е, че при агресивно отстранени нефункциониращи панкреатични НЕТ >2см, свързани с МЕН1 се постига висока преживяемост и >50-60% шанс за трайно излекуване.
2. Основни прогностични фактори, определящи избора на обема и вида на оперативната интервенция: проявените симптоми, размери на тумора и степента на неговата инфилтрация, степента на диференциация, наличето на метастази в черен дроб и тяхната резектабилност.
3. Хирургичната циторедукция дава шанс за повляване на хормоналният излишък, възможности за намаляване на туморния обем и стабилизирането му, което съответно увеличава преживяемостта. При 12.5 % извършени операции с циторедуктивен характер е достигната средна преживяемост-3.300 години. Това е в синхрон с литературните данни показващи, че постигната циторедукция 90 % от туморната тъкан е високо ефективно, тъй като много от нехирургичните терапевтични опции имат по-добър резултат след проведена такава.
4. Ендоскопските методи са алернатива за локализирани тумори с малки размери. Необходимо е въвеждане на ендоскопски резекции, полипектомии, мукозни и субмукозни ендоскопски резекции при НЕТ със стомашна и коло-ректална локализация с липса на инвазия в стената.
5. Повечето периоперативни усложнения се характеризират със специфичност, обусловена от либерация на биологично активни вещества. Периоперативната терапевтична схема с Octreotid е от значение за предотвратяването им.

6. Като прогностични фактори за преживяемост установихме: хистологичната диференциация, локализацията и степента на инфилтрация на основния процес, лимфният статус, наличието на метастази и тяхната резектабилност, както и вида на приложената оперативна интервенция

8. ПРИНОСИ

I *Приноси с научен характер.*

1. Проучени са проблемите и съвременните възможности, свързани с диагностиката, стадирането и лечението на НЕТ и е сравнен нашия опит с най-добрите световни практики.
2. Предложен е актуален алгоритъм за диагностика и предоперативна подготовка на пациентите с невроендокринни тумори. Представя се значимостта и обема на необходимите образни методи и инструменталните изследвания за изготвяне на терапевтичен план и адекватното проследяване при лечението на НЕТ.
3. Посочва се значението на имунохистохимичните маркери и ролята им като основни тестове в диагностиката, терапевтичният мониторинг и проследяването на пациенти с невроендокринни тумори по отношение на рецидиви и дисеминация на процеса.

II *Приноси с приложен характер.*

1. Детайлно са проучени ролята на хирургичното лечение и индикациите за извършване на оперативна интервенция по отношение на всяка локализация. Изработен е алгоритъм за прилагане на радикална, циторедуктивна и палиативна хирургия при лечение на НЕТ.
2. Представя се алгоритъм за лечение на чернодробни метастази като успоредно с хирургичното им лечение, се посочва ролята на интегрирания мултидисциплинарен подход, включващ предоперативна химиотерапия, портовенозната емболизация с оглед увеличаване на обема и подобряване на функцията на чернодробния остатък, туморната хемоемболизация и аблативните техники.
3. Изработен е алгоритъм за приложение на ендоскопските методи за лечение на НЕТ с локализация стомах, колон и ректум.
4. Детайлно са проучени етиологията и периоперативната профилактика на усложненията, възникващи при пациенти с НЕТ. Изготвен е терапевтичен план за повлияване на хормоналният излишък.
5. Изготвена е анкетна карта за по-адекватна епидемиологична статистика и проследяване резултатите от лечението на тези тумори. Тя дава и възможност за интер-институционално сравняване.

6. Изведени са проблемите свързани с невроендокринните тумори в България :
    - Все още се допускат неточности в предоперативната диагностика, което касае адекватният избор за лечение и прогнозата на заболяването.
    - Липсват консенсуси в подбора на диагностични методи, оперативна методика и медикаментозно лечение, които са зависими от биологията, размера и разпространението на тумора.
    - Не са определени строги показания за лапароскопско лечение и медикаментозно лечение.

9. ПРАКТИЧЕСКИ ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение N 1: Терапевтичен алгоритъм за Невроендокринни тумори при локализация ректум[Lowell B. et al, Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum, 2010]

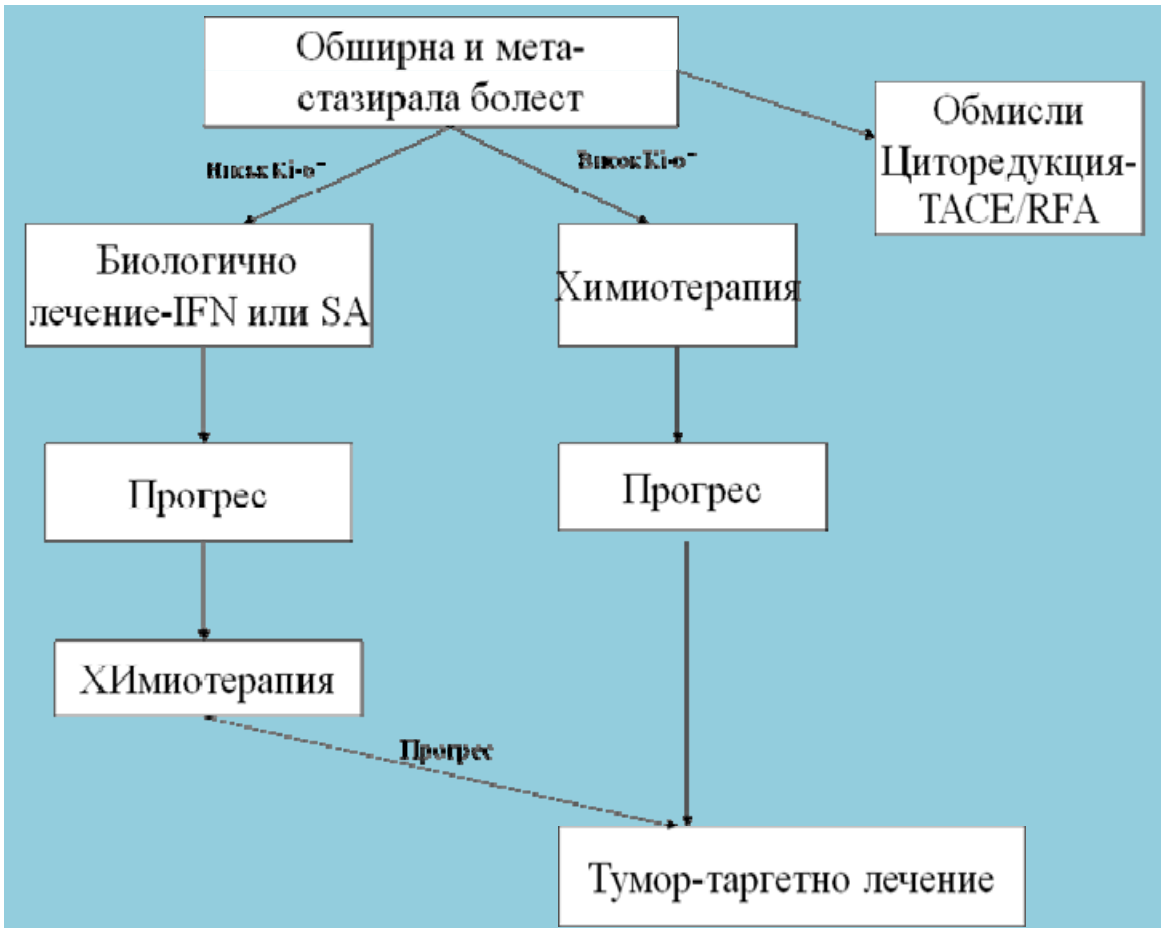


ПРИЛОЖЕНИЕ N 2: ЛЕЧЕНИЕ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИЯ КАРЦИНОИД [КОЛЕВ Н. ,ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД ХИРУРГА ПРИ ТЕРАПИЯ НА ГЕП-НЕТ, XIV НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ХИРУРГИЯ, 2014Г]

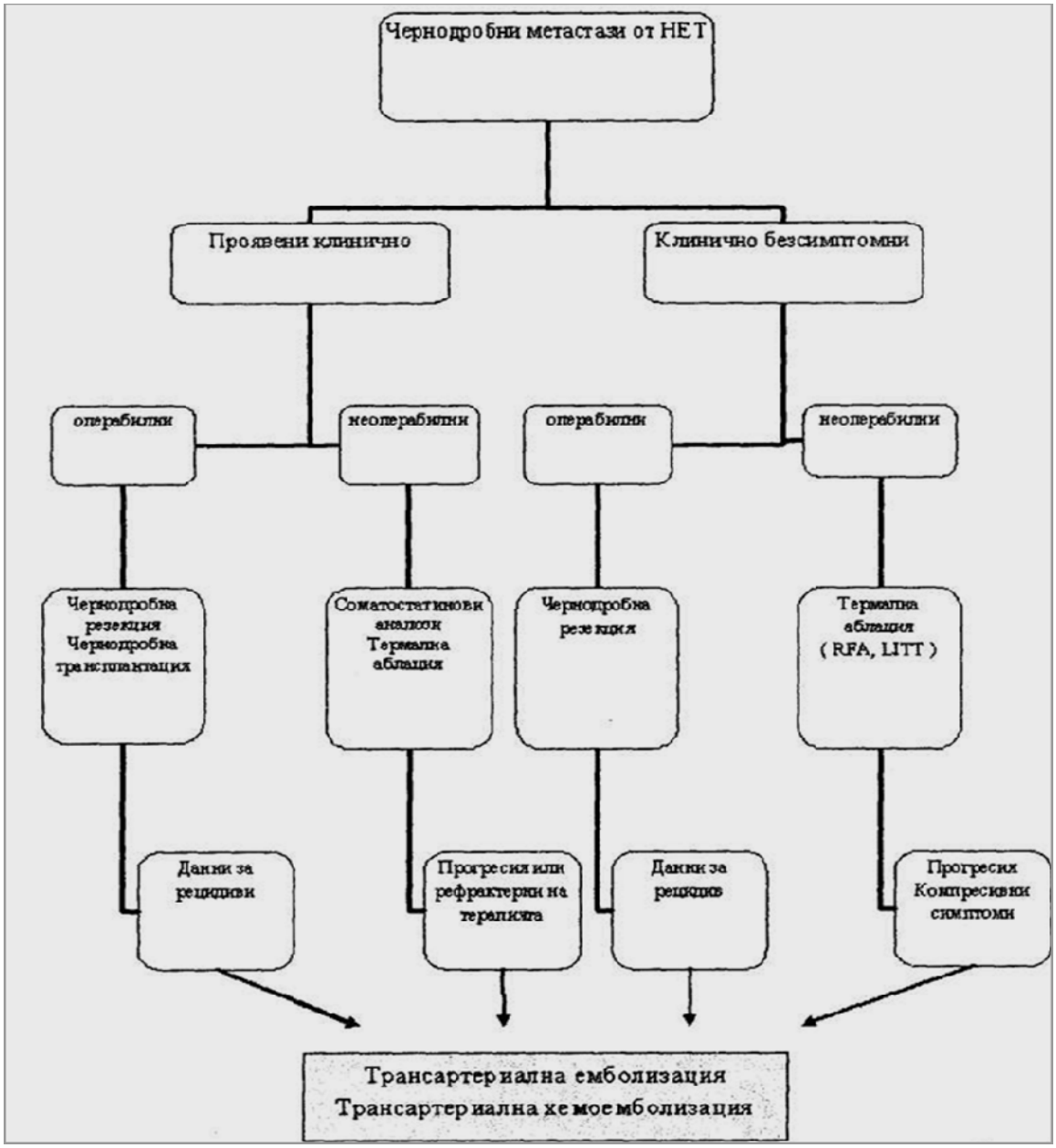


ПРИЛОЖЕНИЕ N 3: ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА НЕТ ПРИ ЛОАЛИЗИРАНО И РАЗПРОСТРАНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ [3]





ПРИЛОЖЕНИЕ N 4: ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ПРИ НЕТ, ПРЕДЛОЖЕН ОТ АВТОРИ ОТ ФРАНКФУРТ (TH. J. VOGL ET AL. 2008)



ПРИЛОЖЕНИЕ N 5: TNM-КЛАСИФИКАЦИЯ НА НЕВРОЕНДОКРИНИТЕ ТУМОРИ, ВЪВЕДЕНА ОТ ENETS ПРЕЗ 2006 Г.[RINDI G. 2006 И 2007]

T	**Първичен тумор**
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
Tis	In situ тумор/дисплазия (< 0.5 mm)
T1	Тумор, инвазирал *lamina propria* или субмукоза, с размер <1 cm
T2	Тумор, инвазирал muscularis propria или субсероза, или с размер > 1 cm
T3	Тумор, пенетрирал сероза
T4	Тумор, инвазирал съседни структури

За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори

N	**Регионални лимфни възли**
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Без метастази в регионални лимфни възли
N1	Наличие на метастази в регионални лимфни възли
M	**Далечни метастази**
Mx	Далечните метастази не могат да бъдат оценени
M0	Без далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази

За всяка локализация важи:

- Nx –регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени; No-без мтастази в регионални лимфни възли; N1-наличие на метастази.

- Mx-далечни метастази не могат да бъдат оценени; Mo-без далечни метастази; M1-наличие на далечни метастази.

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

	Първичен тумор
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
Tis	*In situ* тумор/дисплазия (< 0.5 mm)
T1	Тумор, инвазирал *lamina propria* или субмукоза с размер < 1см cm
T2	Тумор, инвазирал *muscularis propria* или с размер > 1 cm
T3	Тумор, инвазирал панкреас или ретроперитонеум
T4	Тумор, инвазирал перитонеум или други органи

За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори

TNM-класификация на панкреасни невроендокринни тумори (ENETS).

T	**Първичен тумор**
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор с размер < 2 cm, ограничен в панкреас
T2	Тумор с размер 2–4 cm, ограничен в панкреас
T3	Тумор с размер > 4 cm, ограничен в панкреас или инвазиращ дуоденум, или жлъчен канал
T4	Тумор, инвазиращ съседни органи (стомах, слезка, дебело черво, надбъбречна жлеза) или стена на големи съдове (*truncus caeliacus* или *arteria mesenterica superior*)

За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори

TNM-класификация на невроендокринни тумори на долна част на йеюнум или илеум (ENETS).

T	**Първичен тумор**
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор с размер < 1 cm, инвазиращ мукоза или субмукоза
T2	Тумор, инвазиращ *muscularis propria* или с размер > 1 cm
T3	Тумор, инвазиращ субсероза
T4	Тумор, инвазиращ перитонеум/съседни органи

За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори

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

T	**Първичен тумор**
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за съществуване на първичен тумор
T1	Тумор, инвазиращ мукоза или субмукоза
T1a	Тумор с размер < 1 cm
T1b	Тумор с размер 1-2 cm
T2	Тумор, инвазиращ *muscularis propria* или с размер > 2 cm
T3	Тумор, инвазиращ субсероза, периколична, перириктална мастна тъкан
T4	Тумор, инвазиращ директно други органи или структури и/или перфориращ висцерален перитонеум

За всеки вид T се добавя (m), ако са налични множествени тумори

Приложение N 6: Анкетна карта за събиране на първична епидемиологична информация за пациенти с НЕТ [БХД]



БЪЛГАРСКО ХИРУРГИЧЕСКО ДРУЖЕСТВО



БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ЗА ПРОМОЦИЯ НА ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА
Информационен и Клиничен Център за Редки Болести

„НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР НА ПАЦИЕНТИ С НЕВРО ЕНДОКРИННИ ТУМОРИ"

АНКЕТНА КАРТА

№_____/_____

за събиране на първична епидемиологична информация

КОД НА ПАЦИЕНТА*: ☐☐☐ / ☐☐☐☐☐☐

I. СОЦИАЛНО-ДЕМОГРАФСКА ИНФОРМАЦИЯ

1. **Място на раждане:**_____
2. **Пол:** ☐ Мъж ☐ Жена
3. **Местоживеене:** ☐ град ☐ село гр/с:_____
4. **Образование:** _____
5. **Трудова заетост:** ☐ работещ ☐ неработещ ☐ учащ
6. **Възраст на поставяне на диагнозата:** _____години_____месеца
7. **Град на поставяне на диагнозата:** _____
8. **Болница на поставяне на диагнозата:** _____
9. **Клиника на поставяне на диагнозата:** _____

II. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

1. **Пациентът е насочен за хирургично лечение от:**

   ☐ Гастроентеролог ☐ Онколог
   ☐ Общо практикуващ лекар ☐ Друга специалност:_____
   ☐ Ендокринолог ☐ Диагностициран в клиниката

2. **Вид на тумора**

   А) Туморът е потвърден имунохистохимично:
   ☐ Хромогранин (+) ☐ Хромогранин (–) ☐ Синаптофизин (+)
   ☐ Синаптофизин (–) ☐ Туморът не е верифициран имунохистохимично

   Б) Локализация: _____

   В) Хистологична степен на диференциация:
   ☐ G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ G4

Г) Патологоанатомичен стадий по pTNM

_____

3. **Наличие на секреторна симптоматика:**

   ☐ Пристъпно зачервяване на кожата на лицето, гърдите
   ☐ Диария
   ☐ Тахикардия
   ☐ Друга симптоматика: _____
   ☐ Не е наблюдавана симптоматика

4. **Хирургично лечение:**

   ☐ Радикално отстраняване на тумора
   ☐ Частична резекция на тумора
   ☐ Неоперабилен тумор (взета биопсия)

5. **Пациентът е насочен за продължване на лечението към:**

   ☐ Химиотерапевт (онколог)
   ☐ Лъчетерапевт
   ☐ Не е насочван за продължаване на лечението

6. **Проследяване на пациента:**

   ☐ На 6 месеца
   ☐ На 1 година
   ☐ Насочен за проследяване към друг специалист: _____
   ☐ Не се проследява

Дата_____ попълнил анкетата:_____

гр. _____ подпис_____

***** Указание за създаване на уникален код на пациента

УНИКАЛЕН КОД НА ПАЦИЕНТА: ☐☐☐/☐☐☐☐☐☐/☐

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

1, 2, 3 → Първите букви от трите имена на пациента
4, 5 → Ден от датата на раждане
6, 7 → Месец от датата на раждане
8, 9 → Година от датата на раждане
10 → Пол на пациента

Пример:
Име на пациента: Иван Петров Димитров
Рождена дата: 25.03.1980 г.
Код на пациента: ИПД/250380/М

10. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **„Невроедокрнни тумори с колоректална локализация-съвременни тенденции в диагностиката и лечението”.** **Е. Тошева**, А. Йонков, Д. Буланов, Н. Попадийн, В. Стоянов, В. Димитрова. Клиника по обща и чернодробно-пнкреатична хирургия, МБАЛ „Александровска”, МУ-София, сп. „Scripta scientifica Medica”, Medical University Varna, ISSN 05823250, vol.45, sup.2, 2013, 156-163.

2. **„Клиничен случай на невроендокринен малигнен тумор с необичайна локализация в кортекса на надбъбречната жлеза”.** **Е. Тошева**, А. Йонков, В. Стоянов, С. Бонев, Д. Буланов, В. Димитрова. Клиника по обща и чернодробно-пнкреатична хирургия, МБАЛ „Александровска”, МУ-София, сп. „Хирургия”, Българско хирургическо дружество, ISSN 0450-2167, vol.80, sup.1, 2014, стр. 39-42.

3. **„Съвременни тенденции в ендоскопското лечение на колоректални НЕТ”.** **Е. Тошева**, А. Йонков, Д. Буланов , С. Бонев, В. Стоянов, П. Токов, В. Димитрова. Клиника по обща и чернодробно-пнкреатична хирургия, МБАЛ „Александровска”, МУ-София, сп.”Български Медицински Журнал”, Медицински Университет, Централна медицинска библиотека, ISSN 1313-1516, vol.7, sup.3, 2013, стр.21-29.

4. **„Специфични усложнения при НЕТ, свързани с наличието на локален и системен фибротичен процес като резултат от секрецията на биологично активни вещества от тумора”.** **Е. Тошева** , А. Йонков, В. Стоянов, С. Бонев, Д. Буланов, А. Влахова[1], В. Димитрова. Клиника по обща и чернодробно-пнкреатична хирургия, Център по клинична патология[1], МБАЛ „Александровска”, МУ-София, сборник доклади от XIV Национален конгрес по Хирургия, октомври 2014г, под ред. на акад. Д. Дамянов, ISBN 1314-297, том 1, 2014, стр.375-379

11. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аджаров Д., Антонов Кр., Владимиров Б., и др. Невроендокринни тумори на храносмилателната система. Панкреатични алгоритми /консенсуси/ по гастроентерология на българското дружество по гастроентерология с гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография. Българска хепатогастроентерология-диагностични и терапевтични алгоритми /консенсуси/, 2, XII, 2010, 28-32.
2. Бочева Я. Лабораторни тестове при невроендокринните тумори. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с 15-19.
3. Буланов Д., Танева И., Арабаджиева Е., Попов В., Йонков А., Христова с., Влахова А., Генадиева М., Диков Т.,Димитрова В. Клинична диагностика и хирургично лечение на невроендокринните тумори. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 163-174.
4. Българско дружество по гастроентерология.Диагностичен и терапевтичен алгоритъм /консенсус/. Невроендокринни тумори на храносмилателната система, сп.Българска хепато-гастроенетрология, под ред. на З. Кръстев, Българско дружество по гастроенетрология, ISSN: 1311-3593, XII/2010; 2:28-32.
5. Валерианова З.,Разпространение на невроендокринните тумори в България, Българска хепатогастроенетрологоя, Българско дружество по гастроенетрология, ISSN: 1311-3593,2010; 1:3-7.
6. Великова М. Невроендокринни тумори. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 182-184.
7. Владимиров Б., Ендоскопски изследвания при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с.34-36.
8. Големанов Б., Григоров Н., Митова Р, Владимиров Б., Генов Й., Дамянов Д. Невроендокринни тумори на панкреаса-възможности за ехографска диагностика. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 153-162.
9. Дамянов Д., Куртев П.NET-специфика в диагностиката и терапевтичното третиране. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 227-232.
10. Дудов А. Лечение на хормонален синдром при невроендокринни тумори. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с. 75-77.
11. Иванов А. Хирургични избори при локализирана болест на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с. 68-71.
12. Иванов А.; Еподемиология на невроендокринните тумори. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 120-129.

13. Каранов С., Невроендокринни тумори. Карциноиди/Медикард Онкология, 1,2011,Медикард-Нова, ISSN 1312-9384, с 31-35

14. Колев Н. Хирургично поведение при чернодробни метастази от невроендокринни тумори. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с. 72-74.

15. Куртев П. Хирургично лечение на невроендокринните тумори. /Медикард Онкология, 4,2014,Медикард-Нова, ISSN 1312-9384, с 51-55

16. Любомирова Д., Караиванов М., Маринова И. Невроендокринни тумори на панкреаса / MEDINFO, XIII, 2008, N 11 , ISSN 1313-2466, с. 52-54, 5 fig., 13 ref.

17. Маджов Р. Гастро-ентеропанкреатични невроендокринни тумори. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 185-196.

18. Михова А.Невроендокринни тумори на гастроинтестиналния тракт и панкреаса. Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 130-139.

19. Пиперкова Е. Функционално изобразяване в диагностиката на невроендокринните тумори-НЕТ (SPECT-MIBG, Octreoscan и 18FDG PET/CT). Ретроперитонеални и редки абдоминални тумори, сборник с доклади от Втора национална конференция по хирургия и онкология 2011г, Медарт 2011,ISBN: 9789543970209, 145-152.

20. Стойнова В., Компютър-томография и магнитнорезонансна томография. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с. 20-22.

21. Христова С., Цанева М., Патологична диагноза и класификация на гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори, клинично ръководство основано на доказателства от национален експертен борд, „ Море 2012” Варна 2012г, под ред. на Д. Калев ISBN 978-954-92957-4-0, с. 45-50.

22. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, ef al. 2006 Improving resectability of hepatic colorectal metastases:expert consensus statement. Ann Surg Oncol 13, 1271-1280.

23. 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, 163-178

24. Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans и сътр.. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1745-1750

25. AJCC Cancer Staging Manual, seventh edition, Springer, 2010, 648

26. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM: Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2271–2277

27. Angeletti. S., B. Annibale, M. Marignani et al. Natural history of intestinal carcinoids. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31 Suppl 2:S108-110.

28. Anlauf, M., N.Garbrecht, J. Bauersfeld, A.Schmidt, T.Henopp, P. Comminoth,Ph.U.Heitz.A.Perren,G.K6ppel.: Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Virhows Arch, 451,2007, Suppl 1,829-838.

29. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O’Dorisio TM, Warner RR, et alNorth American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs) well-ifferentiated

NETs of the distal colon and rectum. Pancreas 2010 Aug;39(6):767–74.

30. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. 2009 ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: follow-up and documentation. Neuroendocrinology 90 227-233.
31. Arnold R, et al. Octreotide versus octreotide plus intereferon-alfa in endocrine gastoenteropancreatic tumors: a randomized trial. Clin gastroenterol hepatol 2005; 3: 761-771
32. Banzali FM Jr, Tiwari AK, Frantz R, et al. Valvular heart disease caused by carcinoid syndrome:emphasis on the use of intraoperative transesophageal echocardiography. J Cardiothorac Vase Anesth.21,6,855-7,2007.
33. Bendelow J., E. Apps, LE. Jones, G.J. Poston. Carcinoid syndrome. European Jour Surg Oncology. 34,289-296,2008.
34. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT: 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 crite-ria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. Medicine (Baltimore) 2006; 85: 331–364.
35. Bhattacharya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid heart disease. Circulation. 11, 116, 24,2860-5,2007.
36. Bombardieri E, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy procedures guidelines for tumour imaging 2010. Available on: www.eanm.org
37. Bosman F., Karneiro F., Hruban R., Theise WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed.. IARC Press, Lyon 2010
38. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, ef al. 2010 The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, lleum, Appendix, and Cecum. Pancreas 39 753-766.
39. Bruce Powell , Ahmed Al Mukhtar, Gary H Mills . Carcinoid: the disease and its implications for anaesthesia. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 11 Number 1 2011, 9-11
40. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine eoplasms:colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 2012;
41. Chandrajit P. Raut, Matthew H. Kulke, Jonathan N. Glickman. Carcinoid tumors. Curr Probl Surg, 43:391-450, 2006
42. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E: Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1396–1403.
43. Classification and Staging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Novartis Pharma AG, Oncolocy, 2010, 1-28.
44. Cwikła JB, Buscombe JR, Caplin ME, Watkinson AF, Walecki J, Gorczyca-Wiśniewska E, Hilson AJ: Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. Med Sci Monit 2004; 10(suppl 3):9–16
45. Danet IM, Semelka RC, Leonardou P, et al: Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. Am J Roentgenol 2003; 181: 809–817
46. Deftos LJ: Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neu-roendocrine tumor marker. Endocr Rev 1991; 12: 181–187.
47. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R,Baudin E: Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography,

and magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2005; 23: 70–78

48. Druce MR, Bharwani N, Akker SA, et al. 2010 Intra- abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine ('carcinoid') tumours of the small bowel. QJM103 177-185.

49. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, et al: A polyclonal antiserum against chromogranin A and B – a new sensitive marker for neuro-endocrine tumours. Acta Endocrinol (Co-penh) 1990; 122: 145–155.

50. Eriksson B., Klöppel G., Krenning E. et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors - Well-Differentiated Jejunal-lleal Tumor/Carcinoma. ENETS Guidelines. Neuroendocrinology,87,8-19,2008.

51. Evans DB, Skibber JM, Lee JE, et al. Non-functioning islet cell carcinoma of the pancreas. Surgery 1993;114:1175-118

52. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment. Ann Surg Oncol 2007;14(2):396–404.

53. Falconi M., Plcckinger U., Kwekkeboom DJ. et al. Well-Differentiated Pancreatic Nonfunctioning Tumors/Carcinoma. ENETS Guidelines. Neuroendocrinology,84,196-211, 2006.

54. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. Am J Med 1986; 81: 41–8

55. Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. Curr Probl Surg,26,12,835-85,1989.

56. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, Service FJ: Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 775–780.

57. Foo Kian Fong, Department of Medical Oncology, National Cancer Centre, Singapore. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors-GEP-NET, GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS GEP Rectal Examination 2010

58. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW,Sheedy PF 2nd, James EM, Gorman B, Grant CS, van Heerden JA, Telander RL: Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. Radiology 1988; 166: 405–408.

59. Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. Curr Gastroenterol Rep 2004; 6: 454-463

60. Gillams A, Lees WR 2005 Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. Abdom Imaging 30 435-441

61. Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT: Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, ex-tent, or growth of gastrinomas. Cancer 1999; 85: 1470–1483.

62. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B,Palazzo L, Louvel A, Chaussade S, Legmann P: CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 987–989.

63. Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasising carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment. Digestion,55,Suppl 3,60-3,1994

64. Gulec, S. A., T. S. Mountcastle, D. Frey et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. Am Surg 2002;68:667-671;

65. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, ef al. 2005 Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumours.

Cancer 104 1590-1602.

66. Hartel M, Wente MN, Sido B, ef al. 2005 Carcinoid of the ampulla of Vater. J Castroenterol Hepatol 20 676-681.
67. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC., Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study, Int J Cancer 2008 Aug 15; 123(4): 867-73
68. Hauso O, Gustafsson B, Kidd M et al Neuroendocrine Tumor Epidemiology Contrasting Norway and North America, Cancer, 15, 2008,113, 10
69. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, et al. 2011 Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. Endocr Relat Cancer 18 51-59.
70. Huai JC, Zhang W, Niu HO, Su ZX, McNamara JJ, Machi J: Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. Am J Surg 1998; 175: 18–21.
71. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K,Mikołajczak R, Maecke HR,Huszno B, Pach D, Sowa-Staszczak A, Janota B, Szybiński P, Kulig J: 99m Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 1123–1133.
72. Janson ET, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Acta Oncol 2010; 49 (6): 740-756
73. Jarufe NP, Coldham C, Orug T, ef al. 2005 Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. Dig Surg 22 157-162.
74. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, et al: Gastrinoma (duodenal and pancreatic). Neuroendo-crinology 2006; 84: 173–182.
75. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, ef al. 2006 Well- differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). Neuroendocrinology 84 165-172.
76. Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderholzer W: The yield of wireless capsule endoscopyin the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. Gastrointest Endosc 2006; 63: 660–665
77. Jürgensen C, Teubner A, Habeck JO, Diener F, Scherübl H, Stölzel U. Staging of rectal cancer by EUS: depth of infiltration in T3 cancers is important. Gastrointest Endosc 2011;73(2):325–8.
78. Kaltsas G, et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. Eur J Endocrinol 2004; 151: 15-27
79. Kaltsas G., Androulakis I., Herderand W., Grossman A. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer. 17,173-193, 2010.
80. Kaltsas GA, Grossman AB 2011 Clinical features of gastroenteropancreatic tumors . Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours. Edited by Martyn Caplin and James Yao. 2011 BioScientifica Ltd, Bristol, UK. 75-89.
81. Kamaoui I, et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. AJR 2010; 194: 629-633/.
82. Khan M.U., Coleman R.E. Diagnosis and therapy of carcinoid tumors-current state of the art and futuredirections. Nuclear Medicine and Biology. 35,77-91,2008.
83. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, ef al. 2003 Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral livermetastases. J Am Coll Surg 197 164-170.
84. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, ef al. 2008 Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. Ann Surg 247 659-665.

85. Kimura W, Kuroda, A, Morioka, Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Dig Dis Sci 1991;36:933-42

86. Kindmark H, Janson ET, Gustavsson B, ef al. 2010 Five patients with malignant endocrine tumors treated with imatinib mesylate (Glivec). Acta Oncol 49 100-101.

87. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, ef al. 2009 Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg 250 540-548.

88. Klimstra D.,Modlin IR,Coppola D. The Pathologic Classification of Neuroendocrine tumors - a Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. Nanets Guidelines. Pancreas,39, 707-712, 2010

89. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, ef al. 2010 Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. Am J Surg Pathol 34 300-313.

90. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, ef al. 2009 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. Neuroendocrinology 90 162-166.

91. Klöppel G, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Virchows Arch 2007; 452 (Suppl 1): S9-S27

92. Klöppel G. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 19,4, 507-517, 2005.

93. Klöppel G. Tumor biology and histopathology of neuroendocrine tumors. Best Pract & Res Clin Endocr & Metabol. 2007; 21: 15-31

94. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. Dis Colon Rectum 2005;48(2):285–91

95. Kolby L, Persson G, Franzen S, et al. 2003 Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated'midgut carcinoid tumours. Br J Surg 90 687-693.

96. Kouvaraki MA, Solorzano CC, Shapiro SE, ef al. 2005 Surgical treatment of non-functioning pancreatic islet cell tumours. J Surg Oncol 89 170-185.

97. 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

98. Kulke MH, et al. NANETS Treatment Guidelines: Well - differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas 2010; 39: 735 - 752

99. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. Cancer Treat Rev 2003; 29 (5): 363-370

100. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL: Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. Abdom Imaging 2004; 29: 696–670.

101. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, ef al. 2009 Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. Hum Pathol 40 30-40

102. Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, et al. 2000 Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 231 909-918.

103. Lauffer, J. M., T. Zhang, I. M. Modlin. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. Aliment Pharmacol Ther,13,271-287,1999.

104. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastoenteropancreatic tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 2011;40:1–18.

105. Leon A, Torta M, Dittadi R, et al: Comparison between two methods in the determination of circulating chromogranin A in neuroendocrine tumors: results of a prospective multicenter observational study. Int J Biol Markers 2005; 20: 156–168.

106. Linda LS. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors and the role of endoscopic ultrasound. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2010; 6 (8): 520-522

107. Lloyd R.V., md, PhD : Practical marcers Used in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. Endocrine Pathology, v.14, 2003, 4, 293-301.

108. Marin C, Robles R, Fernandez JA, et al. 2007 Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. Transplant Proc 39 2302-2303.

109. Mashige F, Matsushima Y, Kanazawa H, et al: Acidic catecholamine metabolites and 5-hydroxyindoleacetic acid in urine: the influ-ence of diet. Ann Clin Biochem 1996; 33: 43– 49.

110. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG: Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. Clin Chem 2000; 46: 1588–1596.

111. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008; 135: 1469 - 1492 ;

112. Mitry E, Badin E, Ducreux M, Sabourin JC, et al: Treatment of poorly differentiated neu roendocrine tumors with etoposide and cisplatin. Br J Cancer 1999; 81: 1351–1355.

113. Modlin IM, K. D. Lye, ML Kidd. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003; 97:934-959.

114. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. 2005 Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 128 1717-1751

115. Modlin IM, Lawrence B., Chan A., Kidd M. The changing face of neuroendocrine tumor epidemiology: an analysis of 51 849 cases. Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours. Edited by Martyn Caplin and James Yao. 2011 BioScientifica Ltd, Bristol, UK. 11-27.

116. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, ef al. 2010 Review article somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther 31 169-188

117. Mork H, Ignee A, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF: Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast-enhanced ultrasonography. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 652–662.

118. Mougey A, Adler D. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. Hospital Physician 2007; 51: 12-20

119. Mulder EJ, Oosterloo-Duinkerken A, An-derson GM, De Vries EG, Minderaa RB, Kema IP: Automated on-line solid-phase ex-traction coupled with HPLC for measure-ment of 5-hydroxyindole-3-acetic acid in urine. Clin Chem 2005; 51: 1698–1703.

120. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. 2006 Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. Arch Surg 141 1000-1004.

121. Nazario J, Gupta S 2010 Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. Semin Oncol 37 118-126.

122. NCCN Clinical Practice Guidelines v.1. 2012. Neuroendocrine tumors. ttp://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ pdf/neuroendocrine.pdf [accessed 21.03.13].

123. Neuroendocrine Tumors: From Carcinoid to Cancer. Nosology, Topography and Epidemiology. Novartis Pharma Ag., Oncology, 2009, 1-22.

124. Nilsson O., E.van Cutsem.G.D. Fave, J.C. Yao, M.E.Pavel, A.M. McNicol et al.: Poorly Differentiated Carcinomas of the Foregut (Gastric, Duodenal, and Pancreatic). ENETS Guidelines. Neuroendocrinology, 84, 2006, 212-215.

125. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al: Chromogranin A as serum marker for

neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the −-subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2622–2628.

126. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. 2006 Surgery increases survival in patients with gastrinoma. Ann Surg 244 410-419.

127. Nozoe, T., A. Kuriyama, M. Kitamura et al. Carcinoid tumor of the ileum with intestinal obstruction. Hepatogastroenterology,46,1013-1015,1999..

128. O'Toole D, Couvelard A, Rebours V, et al. 2010 Molecular markers associated with response to chemotherapy in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 17 847-856.

129. O'Toole D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. Neuroendocrinology 2009; 90: 194-202

130. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, et al. 2006 The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. Eur J Endocrinol 155 849-857

131. O'Toole D: Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum (in French). Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 276–291.

132. Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, De Herder W, Rindi G, et al: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966–973.

133. Öberg K. Carcinoid Tumors: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. The Oncologist.3,339-345,1998.

134. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors – a review. Digestion 2000; 62 (Suppl. 1): 92 - 97

135. Öberg K., Castellano D. – Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors, Cancer Metastasis Rev (2011) 30 (Suppl 1): S3-S7

136. Öberg K., G.Akerstrom, G. Rindi & S. Jelic On behalf of the ESMO Guidelines Working Group:Neuroendocrine gastgoenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annalls of Oncology 21, 2010, Supl.5, 223-227.

137. Öberg K.E.: Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Annals of Oncology, 21, vii7-vii80, 2010, Supp.7.

138. Onaitis, M., R. White, D. Tyler. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A review and the Duke University institutional overview. Minerva Chir 2003,58:1-8.

139. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. 2006 mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. Cancer Res 66 1500-1508.

140. Pantongrag-Brown L, et al. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. Am J Roentgenol 1995; 164: 387-391.

141. 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

142. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, ef al. 2003 Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. Ann Surg Oncol 10 1059-1069.

143. Plöckinger U, Wiedenmann B: Neuroendocrine tumors. Biotherapy. Best Pract ResClin Endocrinol Metab 2007; 21: 145–162.

144. Plöckinger U., Couvelard A., Falconi M et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: Well-Differentiated Tumour/Carcinoma of the Appendix and Goblet Cell Carcinoma. ENETS Guidelines. Neuroendocrinology, 87,20-30,2008

145. Procacci C, Carbognin G, Accordini S, Biasiutti C, Bicego E, Romano L, Guarise A, Minniti S, Pagnotta N, Falconi M: Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas:possibilities of spiral

CT characterization. Eur Radiol 2001; 11: 1175–1183.

146. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, ef al. 2008 Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well- ifferentiated colon and rectum tumour/carcinoma. Neuroendocrinology 87 31-39.

147. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, ef al. 2008 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. Ann Surg 247 1029-1035.

148. Ribero D, Curley SA, Imamura H, ef al. 2008 Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. Ann Surg Oncol 15 986-992.

149. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al. 1999 ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 116 532-542

150. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, Wie-denmann B: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: the second event and some final considerations. Neuroendocri-nology 2008; 87: 5–7.

151. 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

152. Rindi G, Kloppel G: Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classifi-cation. Neuroendocrinology 2004; 80(suppl 1):12–15.

153. Rindi G., Bordi Cesare, Klimstra DS. Classification of neuroendocrine tumors. Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours. Edited by Martyn Caplin and James Yao. 2011 BioScientifica Ltd, Bristol, UK. 33-42.

154. Rindi G., Klöppel G., Alhman H., Kaplin M, Couvelard A. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors : a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 2006;449:395-401

155. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. 2009 Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27 4656-4663.

156. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V, et al: Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 1992; 326: 1721–1726.

157. Sakata H, Iwakiri R, Ootani A, Tsunada S, Ogata S, Ootani H, et al. A pilot randomized control study to evaluate endoscopic resection using a ligation device for rectal carcinoid. World J Gastroenterol 2006;12(25):4026–8.

158. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, et al: Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. Eur J Clin Invest 2001; 31: 802–811

159. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, ef al. 2003 Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. J Am Coll Surg 197 29-37

160. Saxena A, Chua TC, Bester L, ef al. 2010 Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases.
Ann Surg 251 910-916.

161. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, ef al. 2010 Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic tratification of patients. Mod Pathol 23 824-833.

162. Schimmack S., Svejda B., Lawrence B., Kidd M., Modlin I. M., The diversity and

commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, Langenbecks Arch Surg (2011) 396: 273-298

163. Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, Woosley JT: Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI.J Magn Reson Imaging 2000; 11: 141–148

164. Shah T, Caplin M 2005 Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Biotherapy for metastatic endocrine tumours. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19 617-636.

165. Shebani, K. O., W. W. Souba, D. M. Finkelstein et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. Ann Surg 1999;229:815-821

166. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM: Localization of neuroendocrine tumours with [111 In]-DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. QJM 1998; 91:295–301.

167. Shimizu T, Tanaka S, Haruma K, ef al. 2000 Growth characteristics of rectal carcinoid tumors. Oncology 59 229-237

168. Soga, J., Y. Yakuwa , M. Osaka , M. Carcinoid syndrome: A statistical evaluation of 748 reported cases.JExpClin Cancer Res,18,133-141,1999.

169. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. 2008 Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 87 47-62.

170. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK 2011 A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. Cancer Control 18 127-137

171. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, ef al. 2011 First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer 117 268-275

172. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT: The chromogranin-secretogranin family. N Engl Med 2003; 348: 1134–1149.

173. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB: Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. Radiology 2000; 214: 483–490.

174. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, ef al. 2005 Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg 241 776-783.

175. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a Seer analysis. J Cancer 2012;3:292–302.

176. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, et al: Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. Gut 2006; 55: 1586–1591

177. Vaidakis D, Karoubalis L, Pappa T, ef al. 2010 Pancreatic insulinoma: current issues and trends.Hepatobiliary Pancreat Dis Int 9 234-241.

178. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L: Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. AJR Am J Roentgenol 1995;165: 1437–1439.

179. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, ef al. 2006 Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. Liver Transpl 12 448-456

180. Vogelsang H, Siewert JR 2005 Endocrine tumours of the hindgut. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19 739-751.

181. W.W. de Herder. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome). 19,5,705–715, 2005

182. Wang M, Peng J, Yang W, ef al. 2011 Prognostic analysis of carcinoid tumors of the rectum: a

single institutional analysis of 106 cases. Colorectal Dis 13 150-3.

183. Wangberg B, Westberg G, Tylen U, et al. 1996 Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction. World J Surg 20 892-899

184. Wu W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH,Yang W, Dai Y, Huo L, Li JY: The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. AJR Am J Roentgenol 2006; 187: 752–761

185. Yao JC, Hassan M, Phan A, ef al. 2008 One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 26 3063-3072.

186. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. 2010 Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy a phase II trial. J Clin Oncol 28 69-76.

187. Yao JC, Shah MM, Ito T, et al. 2011 Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 364 514-523.

188. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al: Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. Endocr Relat Cancer 2007; 14: 473–482.

189. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, ef al. 2010 Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. Am J Gastroenterol 105 1421-1429

190. Zimmer T, Ziegler K, Bader M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedenmann B: Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. Gut 1994; 35: 471–475.

Има на файл: disertacia Daskalov prikluchena.doc
Директория: D:\Disertacia\PDF
Шаблон:
C:\Users\Toshiba\AppData\Roaming\Microsoft\Templates\Normal.dotm
Заглавие: ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ
Предмет:
Автор: KMD
Ключови думи:
Коментари:
Дата на създаване: 9.1.2015 г. 06:21:00 ч.
Номер на промяна: 4
Последно записан на: 9.1.2015 г. 12:47:00 ч.
Последно записан от: Toshiba
Общо време на редактиране: 9 Минути
Последно отпечатан на: 9.1.2015 г. 14:44:00 ч.
При последно отпечатване
Брой страници: 151
Брой думи: 46 570 (прибл.)
Брой знаци: 265 452 (прибл.)