

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ -
СОФИЯ**

Медицински Факултет - София

**„КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ”
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА”- ЕАД**

Д-р Емилия Кольова Тошева

**НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ-
ХИРУРГИЧНИ АСПЕКТИ И АЛГОРИТЪМ НА
ЛЕЧЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”

Научен ръководител: Проф. д-р В. Димитрова, дмн

Официални рецензенти: Проф. д-р В. Димитрова, дмн

Проф. д-р Р. Маджов, дмн

София 2015

Дисертационният труд е написан на 151 стандартни страници. От които на 11 страници са представени използваните литературни източници. Библиографската справка включва 190 автори- 21 на кирилица и 169 на латиница. Материалът е онагледен с 42 фигури, 38 таблици и 6 приложения.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра по обща и оперативна хирургия, Медицински университет-София.

Дисертантът работи като лекар- главен асистент в Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска“-София, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ-София.

Публичната защита на дисертационният труд ще се състои на 13.02.2015г от 12.00 часа в Аулата на СБАЛССЗ „Света Екатерина“, гр. София, бул.„Пенчо Славейков“ № 52А, съгласно чл.76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности с Медицински университет-София и въз основа на Заповед № РК 36-2934/19.12.2014г на МУ-София, пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. Д-р Виолета Димитрова Маринова, дмн

Членове:

Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, дмн

Проф. д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн

Проф. д-р Валентин Любомиров Игнатов, дм

Доц. д-р Атанас Стефанов Йонков, дм

Материалите по защитата са на разположение с Секретариата на Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска“-София и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

СЪДЪРЖАНИЕ

1	ВЪВЕДЕНИЕ	1
2	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	3
2.1	Цел	3
2.2	Задачи	3
3	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	5
3.1	Клиничен контингент	5
3.2	Диагностични методи	6
3.3	Оперативни методи	8
3.4	Хистологични изследвания;	9
3.5	Микробиологични изследвания;	9
3.6	Статистически методи.	9
4	СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ	11
4.1	ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО	11
4.2	ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	12
4.2.1	Анамнестични данни.	12
4.2.2	Придружаващи заболявания	12
4.2.3	Образно - и лабораторно - диагностични данни.	13
4.2.4	Клинико - морфологични данни	15
4.2.5	Оперативни намеси и ранен следоперативен период	20
4.2.6	Следоперативни резултати.	26
4.3	ПРЕЖИВЯЕМОСТ	38
5	ОБСЪЖДАНЕ	45
6	ИЗВОДИ	66
6.1	ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ЕПИДЕМИОЛОГИЯТА И БИОЛОГИЧНАТА ПРОГРЕСИЯ НА НЕВРОЕНДОКРИННИТЕ ТУМОРИ	66
6.2	ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ДИАГНОСТИКАТА НА НЕВРОЕНДОКРИННИТЕ ТУМОРИ	66
6.3	ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ЛЕЧЕНИЕТО НА НЕВРОЕНДОКРИННИТЕ ТУМОРИ	67
7	ПРИНОСИ	69
8	ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	71

ИЗПОЛВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ В ТЕКСТА

MEN	Мултипленна ендокринна неоплазия
ГЕП-НЕТ	Гастро-енетропанкреатични невроендокринни тумори
ГИТ	Гастроинтестинален тракт
НЕТ	Невроендокринни тумори
US SEER	Програма за проследяване на онкологичните заболявания в САЩ.
КАТ	Компютърна томография
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
УЗД	Ултразвукова диагностика (ехография)
КОЧПХ	Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска” – София
PET-CT	Позитронноемисионна томография
SPECT-CT	Еднофотонна емисионна томография с компютърна томография
5-HIA	5-хидроксииндолоцетна киселина
CgA	Хромогранин А
NSE	Неврон -специфична енолаза

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Невроендокринните тумори сравнително късно се диагностицират. Лечението им се характеризира с незадоволителни терапевтични резултати, което поражда необходимост от създаване на мултидисциплинарен подход в осъществяването на диагностично - терапевтичен алгоритъм.

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 заболяемост от приблизително 35 на 100,000 души. В Англия и Шотландия заболяването е със стандартизирана честота 1.7 на 100 000 души. 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.

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.

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. 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.

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 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 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 преценира диагностично - лечебният процес, както и да се създадат алгоритми за диагностика и лечение.

2.2 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.

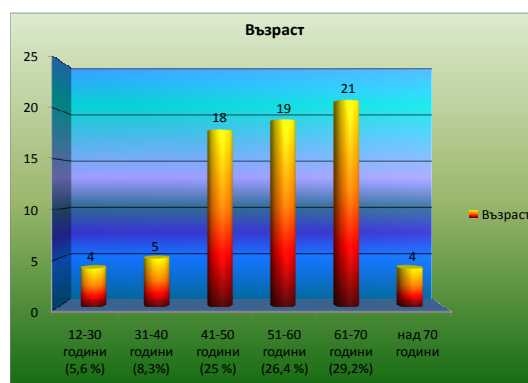
3 МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1 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. Средната възраст на пациентите е $53,31 \pm 13,297$ 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 %. С най-малък относителен дял са възрастови групи под 30 и над 70 години съответно по 5.6% (фиг. N 3).

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, включително изследванията на биохимични маркери, типа на извършената оперативна намеса, следоперативните морбидност и леталитет, хистологичната верификация, предоперативния и следоперативния болничен престой.

3.2 ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

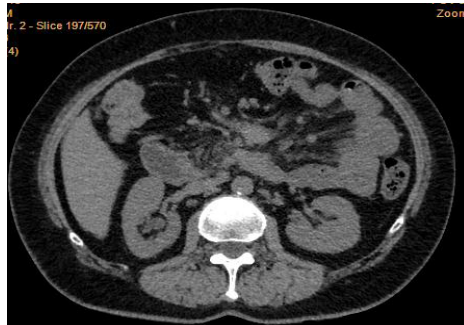
А. Анамнеза и физикално изследване на болните.

В. Лабораторни изследвания

С. Инструментални изследвания

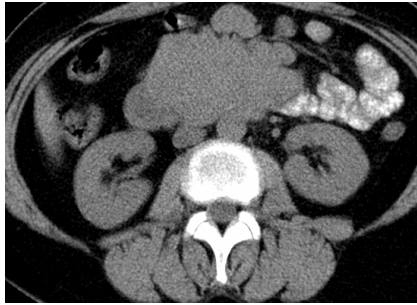
1. Абдоминална ехография бе приложена при 48 болни, включени в проучването.
2. Компютърна - аксиална томография (КАТ) е прилагана при 35 пациенти. (Фиг. N 4 и 5)

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.



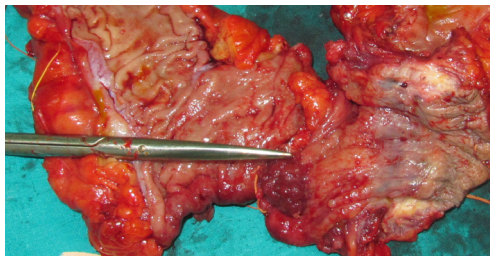
3. Магнитно - резонансна томография (МРТ) е извършена при 6 пациенти.
4. Позитронноемисионна томография (РЕТ - СТ) и еднофотонна емисионна томография с компютърна томография (SPECT - СТ). РЕТ - СТ е извършена при 5 пациенти, а SPECT - СТ при един пациент.
5. Фиброгастро – дуоденоскопия е извършена при 7 пациенти.
6. Фиброколоноскопия е проведена при 7 пациенти със суспектни данни за основен процес, локализиран в колона и ректума, както и клинични данни за чревна непроходимост или при диагностицирани метастази с неизвестна първична локализация.
7. Иригография е извършена при 6 пациенти с клинични данни за смущение в пасажа и със суспектни данни за основен процес, локализиран в колона.
8. Рентгенография на белите дробове и сърцето е приложена при всички пациенти..
9. Ехомамография е извършена при 3 пациенти с локализация на НЕТ в млечна жлеза.

3.3 ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ

Използвани са три основни групи оперативни интервенции:

- I. Оперативни интервенции с **радикален** характер свързани с отстраняване на основният процес и/или включващи отстраняване на резектабилни чернодробни метастази.
- II. **Циторедуктивни** оперативни интервенции при авансирал тумор. (Фиг. N 9 и 10), свързани с намаляване на туморното натоварване и получаване на шанс за последваща адювантна терапия.

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.

- III. Оперативни интервенции с **палиативен** характер, свързани с разрешаване на смутен гастро-интестинален и билиарен пасаж и/или хистологично верифициране на процеса.

3.4 ХИСТОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ;

Геффрир и траен препарат от първичния тумор или регионални лимфни възли, лезия в черен дроб, оментум и перитонеум. 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.

3.5 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.

3.6 СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ.

Материалът е обработен чрез различни статистически методи, включващи групите на параметричния и непараметричен анализ, сравнителен, дескриптивен и

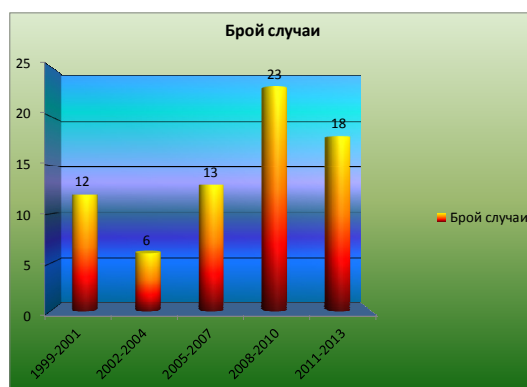
регресионен анализ- Т-тест, кротабулационния тест, непаметричния тест на Mann-Whitney, анализ за време до събитие или т.нар. тест на Kaplan-Mayer.

4 СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

4.1 ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В 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%) и жените - 36 (50.0%).

Средната възраст на проследените е 53. 31 години в диапазона 12 - 75 години. 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. По-висок е относителния дял на заболяването във възрастния диапазон 51 - 70 години.

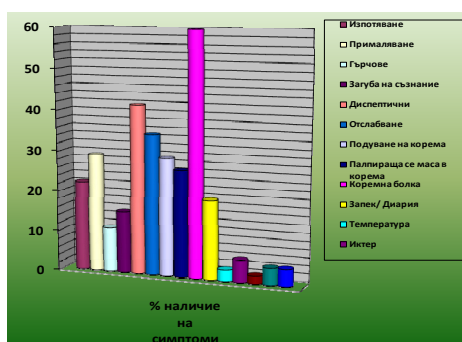
4.2 ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.2.1 Анамнестични данни.

Клиничната картина до голяма степен се определя от локализацията на процеса. 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% (Фигура N 15).

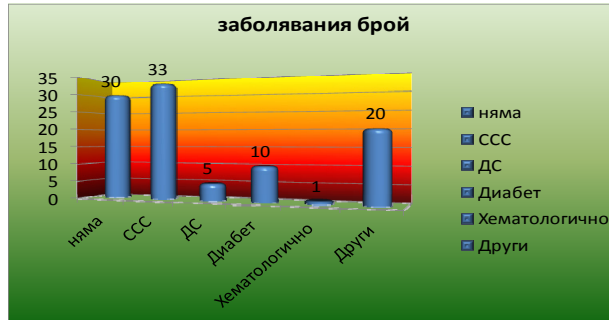
Фигура N 15: Процентно разпределение на симптомите по групи



4.2.2 Придружаващи заболявания

Най-висок е относителният дял (45.83%) на пациентите със заболявания на сърдечно-съдовата система (артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, състояние след инфаркти и инсулти), следван от групата пациенти без придружаващи заболявания - 41.67% (Фигура N 17).

Фигура N 17: Процентно разпределение на придружаващите заболявания



4.2.3 Образно - и лабораторно - диагностични данни.

По отношение на образната диагностика са използвани методи като УЗД, КАТ, ЯМР, PET - СТ и SPECT - СТ, а при наличие на индикации са включени и други образни изследвания като обзорна графия на корем, рентгенография на гастроинтестиналния тракт с контраст и иригография. При 3 пациенти локализацията е гърда и са извършени ехомаммографии. 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. КАТ е извършена в 63% от извадката и в 34.7% се предхожда от абдоминална ехография. Едва 8.3% от случаите са диагностицирани с ЯМР, като само при трима пациенти изследването е прехождадено 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 - СТ или SPECT - СТ като

радионуклидни методи с голяма диагностична стойност, но техният относителен дял е едва 6.9% и само при четирима пациенти е налице съчетание на КАТ с ПЕТ - СТ.

Към базисните рентгенологични изследвания в нашата 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. Тези методи са използвани и като допълнителни в случаите на суспектни данни за компресия на ГИТ от основен процес по съседство.

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 проследени 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 чериян 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, който е

диагностично уточняван е изследвана 5 - ХИОК и 1 пациент е с високи стойности на хромогранинА.

4.2.4 Клинико - морфологични данни

4.2.4.1 Локализация на тумора

Невроендокринните тумори в разглеждания материал са разнородни по своята органна локализация, което наложи за определяне на статистическата значимост на този критерий, 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 оперираните за съответна органна локализация в друго лечебно заведение), простата.

От проследните пациенти с НЕТ, „foregut” категорията е с най-голяма честота - 56.9%, следвана от “midgut” - 16.7% и “hindgut” - 8.3%.

4.2.4.2 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 (Фигура N 21).

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



Представените резултати показват, че:

- Броят на пациентите с размер на тумора до 3.5см, са 19 (26.38%) от общия брой преследени пациенти;
- Относителният дял на 24 пациенти с размер на тумора 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.

4.2.4.3 Ангажиране на лимфни възли и чернодробни метастази.

Позитивният N - критерии, определен патологоанатомично или клинично (особено при извършените палиативни 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 44.5% от случаите е налице хематогенна дисеминация в черен дроб и в 43% - такава не е установена.

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. неоперирани болни) и едва в 45% са били резектабилни

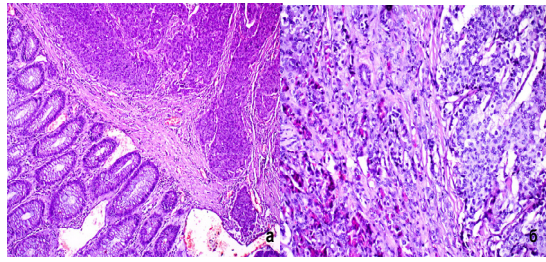
Чернодробни метастази в извадката се установяват при 16 пациенти (29.63%), като 5 пациенти са хоспитализирани за оперативно лечение на метастазите след отстранено вече първично огнище. Двама пациенти са постъпили за втори път по повод провеждане на резекционна хирургия за чернодробни метастази и 1 пациент 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%) оперирани в клиниката е налице лимфогенна и хематогенна дисеминация на основният процес. Около 30% от проследените пациенти са в IV стадий на заболяването си.

4.2.4.4 Хистоморфологична и имунохистохимична характеристика, степен на диференциация на тумора

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

Анализът на данните показва, че 25% от целия материал проследени пациенти са с грейдинг G1, 8% - G2 и 35% - G3. 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 24: Невроендокринни тумори с различна локализация:
а) ректум – мъж на 57 години; б) панкреас – мъж на 69 години



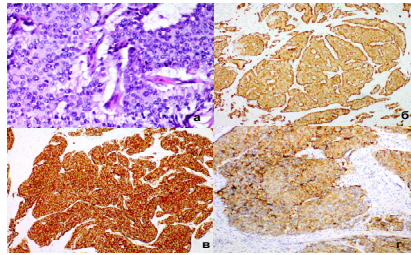
Инсулином е хистологично доказан при 16 пациента. От по-рядко срещаните се хистологични варианти на НЕТ в нашия материал бяха доказани:

- 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;
- Адrenокортикален невроендокринен карцином - 1 пациент;
- Параганглиом при 1 пациент;
- Инфилтрация на ректума от НЕК с произход от простата - 1 пациент;
- Вискодиференциран аденокарцином и едроклетъчен НЕТ - смесен адено - невроендокринен карцином на колона - 1 пациент.

При проследените пациенти бяха изследвани следните имунохистохимични маркери: синаптофизин, хромограннА, Ki67, С - 100, неврoн - 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”, Н&Е, голямо зрително увеличение x 40. Позитивни имунохистохимични реакции за: б) Chromogranin A, увеличение x10; в) Synaptophysin, увеличение x10; г) CD 56, увеличение x 20.

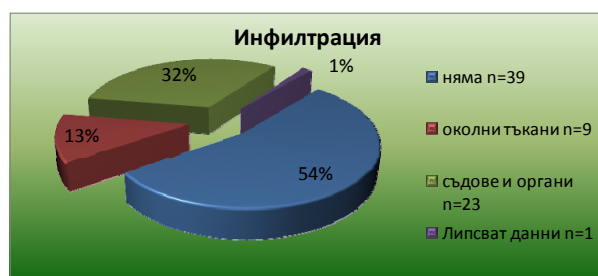


Ядреният клетъчен маркер Ki67 в 37.2% от случаите с проведена имунохистохимия, е изследван. Стойността на маркера Ki67 е със статистическа значимост, тъй като е критерий за патологоанатомична оценка и определяне диференциацията на НЕТ, както и прогноза на заболяването. Анализът на данните от представената 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.

4.2.4.5 Инфилтрация

Степента на инфилтрация на основния процес при наблюдаваните пациенти е била предопределящ фактор за определяне на индикациите и обема на хирургично лечение. За извършване на статистически анализ, разпределихме пациентите в групи, представени на Фигура 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.

4.2.5 Оперативни намеси и ранен следоперативен период

За периода 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 локализацията, 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.

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 при 12 (16.7%) пациенти - палиативни намеси.

4.2.5.1 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:

- Гърда - мастектомия по Пейти (3 пациенти);
- Панкреас - лява резекция на панкреас и спленектомия (11 пациенти), дуоденохемипанкреатектомия а modo Whipple (2 пациенти) екстирпация на инсулином/GER - NET (3 пациенти), екстирпация на Т_у с резекция на стомах ВІІ (1 пациент с инфилтрация в стомах), екстирпация на Т_у с парциална резекция на панкреатичната глава, трансдуоденална папилосфинктеропластика и лимфна дисекция (1 пациент);
- Стомах - радикална гастректомия (1 пациент), субтотална резекция на стомаха а modo Billroth ІІ (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 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 (1 пациент);
- 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%) пациенти с лява локализация - левостранна резекция на панкреатичната жлеза със спленектомия и един от групата е без спленектомия. Дуоденохемипанкреатектомия а 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 пациенти, 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 извършена 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 операцията е завършила с 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. Те са с различен обем и разнообразен характер.

4.2.5.2 Оперативни интервенции с циторедуктивен характер.

Оперативни интервенции с циторедуктивен характер са извършени при 9 пациенти.

- 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 пакети 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;

4.2.5.3 Оперативни интервенции с палиативен характер.

Индикациите 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.

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 дренаж, фиксиран към анастомозата), хепатико - йеюноанастомоза и холецисто - йеюноанастомоза с еднаква честота. При всички пациенти е избегнат метода ендоскопско стентирание 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 пункционна 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 на тумора към съседни тъкани и органи, непозволяващи прилагане на деривация, а при един от групата проследени пациенти деривация е осъществена в друго лечебно заведение.

Бистомиялен анус претер като палиативна процедура е проложен в случаите с локализация на процеса в ректума,

инфилтрация на периректалните тъкани, лимфогенна и хематогенна дисеминация.

Екслоративна лапаротомия е извършена и при 1 пациент с нерезектабилни метастази в черния дроб и вероятна локализация в бял дроб.

4.2.6 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 водовете усложнения е по-голям от броя на пациентите, развили такива, поради факта, че в някои случаи са наблюдавани повече от едно усложнение.

Наблюдаваните **хирургични усложнения** при пациентите, оперирани в КОЧПХ са представени на следващата 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 дренаж	1

Хирургичните усложнения са с малка честота и са овладяни консервативно. Установена е само при 1 пациент инсуфициенция на анстомозата и преди всичко това е било - 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 пациенти-9.7 %), дихателна недостатъчност (1 пациент), бронхоспазъм (3 пациенти), бронхопневмония (1 пациент), психоза (1 пациент), варираща кръвна захар (1 пациент), ДИК (1 пациент).

Разпределението на усложненията спрямо тежестта и класификацията на Диндо - Клавиен е представено на фигура N 31.

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- 2.8% . При един от пациентите тя е свързана с нехирургично усложнение и причина за смъртта е дисеминирана интравазална коагулопатия. При вторият пациент с извършена палиативна оперативна интервенция, смъртността е свързана и с 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 повлияем или компенсираме в хода на лечебният процес. Целта е въз основа на получените резултати, да се прецизира терапевтичният подход, което да доведе до намаляване на следоперативните усложнения и смъртност.

Критерият на Ман Уитни показва, че оперативното време ($P=0,868$) и кръвозагубата ($P=0,637$) са твърде статистически незначими фактори за възникване на усложнения в ранния следоперативен период. 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.

За да се прецизира терапевтичният подход и вземе оптимално правилно решение за всеки пациент, се потърсиха фактори, влияещи върху избора на вида на операцията. 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 интервенцията зависи от други значими фактори.

При проследяване на зависимостта тип операция спрямо проявите от пациентите симптоми, се

установява че се открива статистически значима зависимост между изследваните показатели ($p=0.010$).

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. Пациентите 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 при 83.3% от пациентите без налични симптоми са извършени радикални операции и при 16.7% - палиативни операции, а операции с циторедуктивен характер не са описани. Радикални са операциите при всички - 100% от проследените пациенти с описани локални симптоми. При 76% от пациентите със системни симптоми са осъществени радикални операции, спрямо 20% - циторедуктивни и 4% - палиативни операции. При налични локални и системни симптоми в 50% от случаите са извършени радикални операции, в 14.3% - циторедуктивни и в 35.7% - палиативни операции, представено на клъстерната тип диаграма (Фигура N 32).

При анализа на зависимостта на туморната инфилтрация като фактор за избор на тип оперативна интервенция, се установява, че има статистически значима зависимост ($P<0,0001$). 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 дялът на

болните с инфилтрация на съдове и органи - 6 болни (66.7%), както и при палиативните - 9 пациенти (75%) със същото ниво на инфилтрация.

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

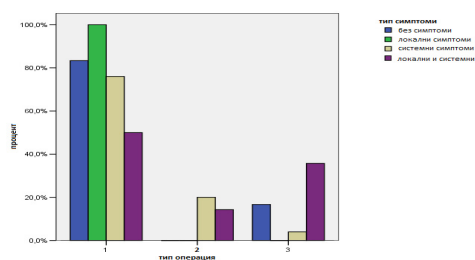


Таблица N 17: Кростабулационен анализ на типа на операцията и нивото на инфилтрация към съседни тъкани, органи и съдове.

			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.

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 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, midgut и hindgut локализация - по 3 пациенти (33.3%). От локализацията 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 локализацията - по 1 пациент (8.3%).

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 $p < P = 0,008$.

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

			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%	

Спрямо грейдинга на НЕТ, 46.4% от радикалните операции са проведени при пациенти с хистологично доказан грейдинг G1 и 35.7% при пациенти със степен на диференциация G3. Циторедуктивни операции са извършени с най-голяма честота при грейдинг G1 - 55.6% и 44.4% от тези операции е установен грейдинг G3. Палиативни операции са направени предимно при болни с грейдинг G3- 90.9%.

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

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 $p < 0,0001$.

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

			Брой метастази			общо
			Липсват	Единични	множест вени	
Тип опер ация	Радикални операции	Брой	28	7	6	41
		% от пациенти с радикални операции	68,3%	17,1%	14,6%	100,0%
	Циторедукт ивни операции	Брой	1	1	7	9
		% от пациенти с циторедукти вни 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%

Спрямо критерият метастази в черния дроб, представен в табл. N 2 , 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.

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. 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).**

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

			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%

Изследвахме зависимостта 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 средната стойност на кръвозагубата при оперираните пациенти в нашия материал е 581.14 мл. (10 – 1500 мл.). Относително по-висок дял на количеството кръвозагуба - средно 777.78мл. (500 - 1500мл) се установява при 9 пациенти (16.7%) с извършени циторедуктивни операции, следвани от 49 болни (68.1%) с радикални операции и количество на кръвозагубата 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).

При проследяване на зависимостта 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.

Потърсихме връзка между продължителността на оперативното време и типа на извършената интервенция. С теста на Крускал - Уолис установихме статистическа значима зависимост между типа операция и оперативното време ($P=0,027$).

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)**.

Извършихме статистическо проучване на зависимостта на оперативното време от различни изходни параметри, свързани с основния туморен процес и неговата дисеминация. Използвайки критерият на Крускал - Уолис, установихме че няма статистически значима разлика между групите по органа локализация спрямо продължителността на оперативното време (P=0,840). Липсва статистически значима корелация между големината на тумора (P=0,434), групите на инфилтрация (P=0,420), отчетеният брой на метастазите (P=0,739) и резектабилността на метастазите в черния дроб (P=0,739) по отношение на оперативното време.

По отношение на **следоперативният престой** установихме, че **липсва статистически значима зависимост спрямо типа на оперативната намеса** ($p=0.592$), но е налице такава по отношение на кръвозагубата ($r = 0,243$; $P=0,045$) по време на оперативната интервенция. Статистическият анализ дава основание да се приеме обемът кръвозагуба като значим фактор за по-голяма продължителност на следоперативния период.

При анализа на параметъра продължителност на **следоперативния период спрямо степента на инфилтрация** (Табл. N 27) **на основния процес** (P=0,368), **степената на анестезиологичния риск (ASA)** (P=0,618), **резектабилността на метастазите в черния дроб** (P=0,165), **позитивен N - критерии** (P=0,503) и **появата на усложнения в ранния следоперативен период** (P=0,159), отново теста на Крускал – Уолис и критерият на Ман Уитни, ни показват, че няма статистически различия между групите и **статистически значима зависимост не се установява**.

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

Следоперативен период						
Инфилтрация на основния 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 околните тъкани	11,67	9	1,500	12,00	9	14
Инфилтрация в органи и съдове.	11,45	22	4,068	12,00	2	19

Извършихме мултивариабилен анализ като използвахме така наречения логистичен регресионен анализ за зависимостта между тип операция и статистически значимите фактори - P - стойност, отношения на шансовете и техните 95% доверителни интервали. Най-голямо влияние върху типа операция оказва броя на метастазите, следват степента на инфилтрация на основния процес и отчетеният клас ASA.

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. Грейдингът е статистически значим рисков фактор (P=0,022) и отношението на шансовете OR = 4,2 с 95% доверителен интервал (1,228 ÷ 14,365), т.е наличието на грейдинг G₃ увеличава риска за циторедуктивна и палиативна операция **4,2** пъти в сравнение с риска при групата с грейдинг G₁ или G₂.

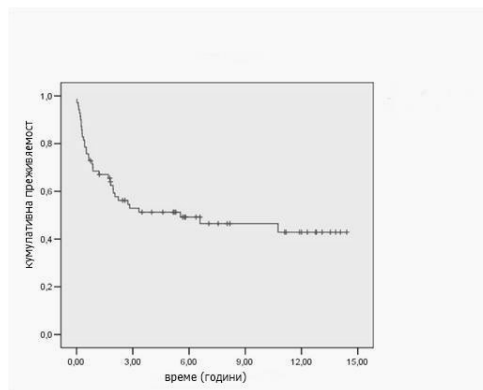
При наличие на инфилтрация (P<0.0001) регресионният анализ показва, че рискът е **16.6** пъти по-висок. OR = 16.6 с 95% доверителен интервал (4,193÷65,846). Позитивните лимфни възли (P<0.026) увеличават риска 3.35 пъти, наличието на нерезектабилни метастази (P<0.0001) увеличава **9.63** пъти риска,

а при пациенти 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.

4.3 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.)

Фигура N 35: Кумулативна преживяемост на оперираните пациенти.



От всички проследени и 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) (Фигура N 35).

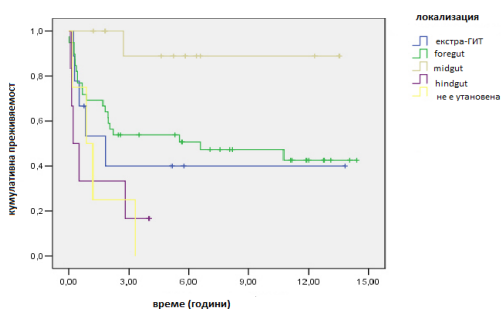
Извършихме статистическо проучване на зависимостта на преживяемостта на оперираните болни от различни изходни параметри, касаещи основното заболяване.

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);
- Локализация „midgut” и „hindgut” (P=0,001);
- локализация „midgut” и „неустановена” (P<0,0001).

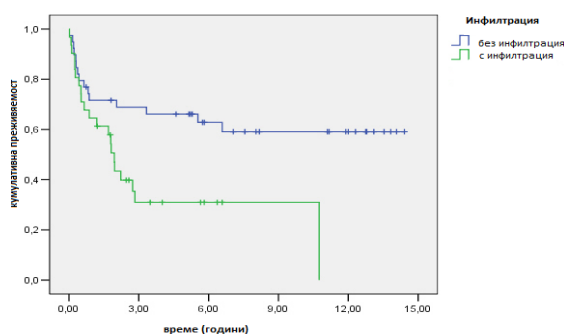
Графично представяне на тези зависимости (Фигура N 36), показва че най-голяма преживяемост имат пациентите с „midgut” локализация на основното заболяване- средна преживяемост **12,338** години с 95% доверителен интервал (**10,120÷14,556**), следвани от пациентите с „foregut” локализация и медианна преживяемост **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 фигура N 37.

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



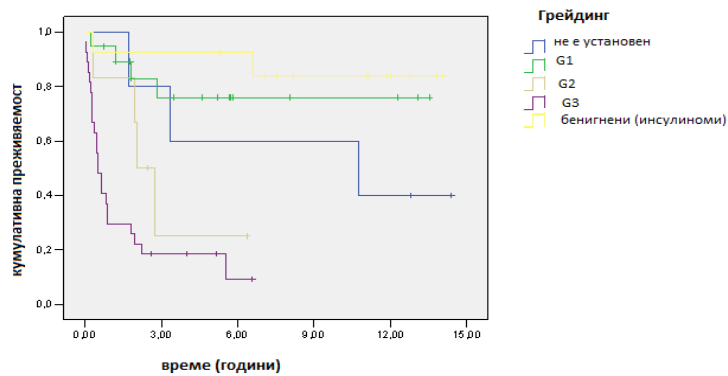
При използването на Log - Rang теста доказваме статистически значима разлика в преживяемостта на групата пациенти без установена инфилтрация на основният процес спрямо групата с доказана в различна степен инфилтрация. Средната преживяемост при първата от изследваните групи е **9,205** години с 95% доверителен 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.

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. 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 G1 и G3 ($p=0.000$), грейдинг G2 и групата с доказан хистологично тумор с бенигнен характер ($p\leq 0.006$). Статистически значима разлика се установява и спрямо групата с грейдинг G3 и обособената с бенигнени хистологични варианти ($p=0.000$) (Фигура N 38).

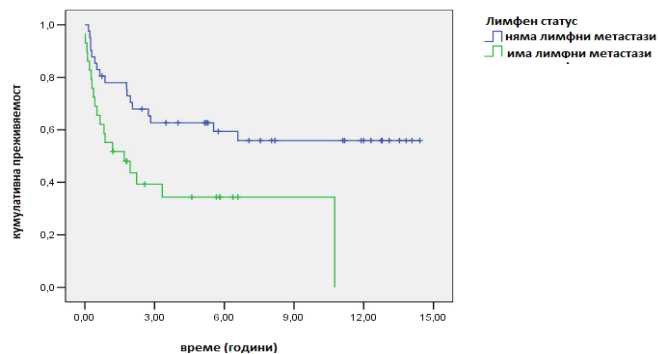
С най-добра преживяемост- пациентите, оперирани по повод НЕТ с бенигнен характер - **12,387** години с 95% ДИ (**10.155÷14.618**), а с най-малка средна преживяемост са пациентите с грейдинг G3 - **1,621** години с 95% ДИ (**0.426÷0.786**) (Фиг. N 38).

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



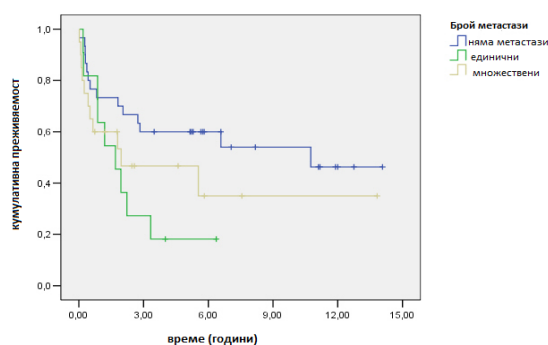
При търсенето на статистически значима зависимост между лимфния статус и преживяемостта на пациентите оперирани по повод НЕТ, се открива статистически достоверна връзка ($p=0.008$). С помощта на метода на Kaplan - Meier, установихме че средната преживяемост на пациентите без засегнати от основния процес 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 39: Кумулативна преживяемост на пациентите в зависимост от наличието на засегнати от основния процес лимфни възли



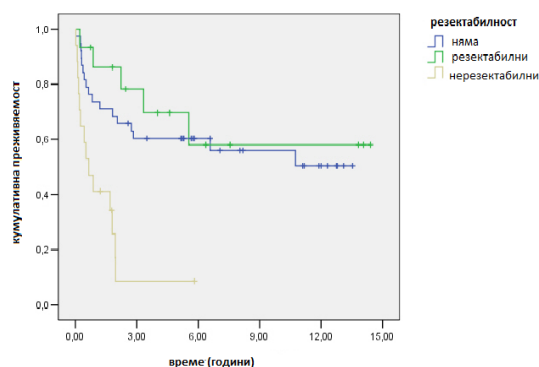
При анализа на зависимостта на преживяемостта на пациентите от наличието на метастази в черен дроб, се установява статистически значима връзка само по отношение на пациентите с единични метастази ($p=0.025$). Методът на Kaplan - Meier доказва по-голяма средна преживяемост при групата пациенти без доказани 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).

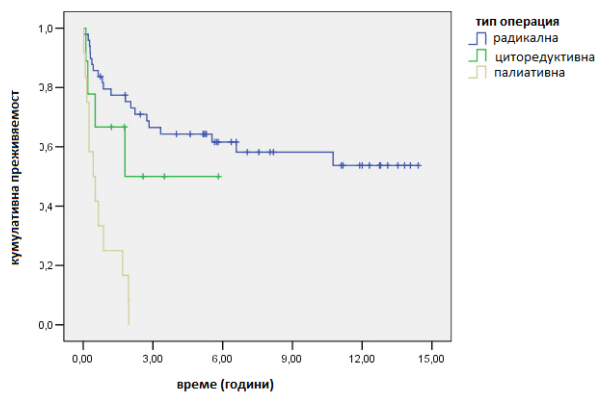
Фигура N 41: Кумулативна преживяемост на пациентите с НЕТ според резектабилността на метастазите в черния дроб



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 палиативна интервенция - **0,737** години 95%ДИ (**0.327 ÷1,148**). (фиг. N 42):

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



5 ОБСЪЖДАНЕ

Невроендокринните тумори 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 НЕТ, 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.

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. Анализ на данните на SEER от САЩ показва, че темповете на нарастване на заболяемостта 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 заболяемост 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 заболяемост 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.

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 период от почти пет десетилетия и показва постоянен ръст на заболеваемостта от НЕТ на стомаха и ректума, но намаляване при НЕТ на апендикса.

По отношение честотното разпределение на пациентите по пол и възраст при проследените пациенти, 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 м:ж 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.

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

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. 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.

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. Този 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.

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 симптоматика и сравнително дългия период (средно 3 - 7 г) до поставяне на окончателна диагноза.

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 СА_{19.9}, СЕА и АFР са в референтни стойности и не показват наличието на злокачествен процес. Анемичният симптом (18%), тромбозата (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.

Изследването на имунохистохимични маркери хромогранин А (СgА), неврон - специфична енолаза (NSE) и 5 - хидроксииндолацетна 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

Серотониновият метаболит 5 - НИАА притежава 73% чувствителност и 100% специфичност за наличие на карциноиден тумор, а според други източници- съответно 70 и 90%. СgА се характеризира с 95% специфичност и почти 80% чувствителност за карциноидните тумори, а NSE може да послужи за проследяване, терапевтичен мониторинг и поява на рецидиви.

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 - НИАА. 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. В зависимост от симптомите допълнително се изследват щитовидни хормони, паратиреоиден хормон, АКТХ, соматотропен хормон, калций, калцитонин, пролактин, алфафетопротеин, СЕА и бета - хорионгонадотропин. За инсулиномите се препоръчва изследване на серумен инсулин, проинсулин, плазмена глюкоза и С - пептид с цел диагностициране и проследяване, а за гастрином - изследване на серумен гастрин и провеждане на секретинов тест. 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”**.

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.

По отношение на образната диагностика, ние сме използвали методи като УЗД, КАТ, ЯМР, ПЕТ - СТ и СПЕСТ –

СТ. Анализът на данните при пациентите, лекувани в клиниката, показва че УЗД е задължителния минимум от приложими образни изследвания, но недостатъчен за поставянето на точна диагноза и определяне стадия на заболяването. Сравнено 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. Интраоперативната УЗД е с честота на откриване на инсулиноми 92%, а контраст - усилената УЗД има значително по-висока чувствителност (82%), спрямо конвенционалната УЗД. При чернодробните метастази УЗД показва 88% сензитивност и 95% специфичност.

Ниският процент на използваемост на планарната диагностика при проследените от нас пациенти, 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.

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. Целотелесното соматостатин - рецепторно скениране с Ostreoscan 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.

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. Не сме използвали методи като МДКТ и МРТ ентоероклиза, ентоерография и колонография за чревните локализации с малки размери.

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, но липсват данни за извършени ендоскопски резекции, полипектомии и мукозни резекции при тумори с малки размери и липса на инвазия в стената. Поради недостъпност, не са използвани методи като капсулна ендоскопия, илеоскопия, ендоскопска ехография. Сравнено с данните от световната литература **ендоскопските изследвания представляват златен стандарт за откриването и характеризирането на всички папилообразни лезии на стомаха, колона и ректума.**

Анализът на данните от **клинко - морфологичната** характеристика на НЕТ в разглежданата от нас група пациенти, показва 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%. Най-висока честота на НЕТ се наблюдава в гастро - интестиналния тракт (67.5%) и бронхо - алвеоларната система (25.3%), а в рамките на ГИТ приблизително 40% от туморите са локализирани в тънкото черво, 27% в ректума и 10% в стомаха. 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 - интестиналния тракт, представляват 11 - 14% от случаите.

Анализът на резултатите, свързани с размера на основната туморна формация показва, че в **около 58% от проследените 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 локализацията на тези тумори честотата е само 16%. Вижда се и в нашия материал от пациенти, че в 12.5% е налице инфилтрация в околните 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. В нашата серия от пациенти в недостатъчен за статистическо сравняване процент от случаите е извършено стадиране по TNM - класификацията и такава е осъществено за повечето тумори, оперирани след въвеждането ѝ.

По отношение на наличието и резектабилността на чернодробните метастази, статистическият 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%. Според други източници честотата на апендикуларните НЕТ е 3,1 % от всички НЕТ, а при поставяне на диагнозата се наблюдават метастази в 40 % от случаите като с най-агресивен характер е муцинозния карциноид на апендикса - в 11 % от случаите е налице метастазиране предимно в яйчниците, коремната кухина и екстраабдоминални локализации.

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. Обикновено са с чернодробни и екстраабдоминални метастази.

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, имунохистохимично доказаните хромогранин А и синаптофизин, пролиферативен Ki67 индекс, степен на диференциация, стадирането по TNM VII редакция и имунохистохимичното определяне на чернодробните метастази.** 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.

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. 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 гастроентерология, **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.** 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. Агресивното ни хирургично поведение е съобразено с принципите за лечение на НЕТ при локализация в **панкреаса** и е в синхрон със стремежа да се намали туморното натоварване и да се даде възможност на пациента да проведе адювантна терапия. На този фон са извършени и комбинираните с

чернодробни резекции операции при резектабилни метастази. **Тънчочревните 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 с особено големи размери, са били агресивно отстранени чрез блокови резекции с добър шанс за пациента. 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.

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 оперативните интервенции с циторедуктивен характер 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.

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.

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

- Тип I- свързани 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 екцизия.
- 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.

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.

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 $p < 1\text{cm}$ са с налични мезентериални лимфни метастази, а при $p > 2\text{cm}$ тази честота е 85%. Значителна част от пациентите с НЕТ на тънкото черво имат множество тумори (20 - 40%) и изразена мезентериална фиброза.

Според данни от литературата **апендикулярната локализация** на НЕТ в повечето случаи е относително бенигна, около 75% са разположени в близост до върха и при размер $< 1\text{ cm}$ е достатъчно извършване на апендектомия. Туморите с размер $> 2\text{ cm}$ 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 апендикулярна локализация в проследените от нас пациенти. В случаите на размери 1 - 2 cm се налага задължителна дясна хемиколектомия за всеки от следните случаи: перфорация в мястото на тумора, клетъчен атипизъм, инвазия на мезоапендикса с повече от 3 mm или локализация в основата на апендикса.

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 хемиколектомия.

Всички лезии над 2 cm локализиращи в ректума или с висок метастатичен потенциал, следва да бъдат третирани подобно на аденокарциномите. В проучената от нас група пациенти са извършени хирургични интервенции само с циторедуктивен и палиативен характер, поради локалното и системно авансиране на процеса - ампутация на органа (2

пациенти), резекция a modo Hartmann (1 пациент) и извеждане на бистомиялен анус претер (1 пациент). 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.

Препоръчва се 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). *Трансаналната ендоскопска микрохирургия (TEMS)* позволява локалното ексцизиране на цялата дебелина на чревната стена в областта на лезия с p - p между 1 и 2cm, разположена до 20 cm от ано - кутанната линия, т.к. честотата на метастази при тези лезии е между 10 и 15%.

Хирургичното лечение при локализация в панкреаса е основният терапевтичен метод при тези тумори и е единствената надежда за дефинитивно излекуване при панкреасни НЕТ. Потвърдено и от други източници, локализираните тумори по-големи от 2 cm/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 %.

Направеното от нас проучване показва, че в 66% от случаите с панкреасна локализация е постигната радикалност в лечението, а при 8,5% от пациентите 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. При 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 терапевтичен избор.

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. 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 интерфероните се превръщат в медикамент на втори избор. Химиотерапията включва Streptozocin при панкреатичните високодиференцирани НЕТ и платина - базирани схеми при нискодиференцираните тумори. Радионуклидната таргетна терапия, инхибиторите на VEGF – каскадата и mTOR – каскадата са показани при всички пациенти, резистентни на всички други терапевтични варианти.

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. 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%.

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 ($p=0.010$), размери на тумора ($P<0,0001$) и степента на неговата инфилтрация ($P<0,0001$), степента на диференциация ($p<P=0,008$), наличието на метастази в черния дроб ($p<0,0001$) и тяхната резектабилност ($p<0.0001$). Показва се относителният дял на извършените радикални оперативни интервенции и такива са възможни при пациенти с проявени предимно системни (при инсулиноми) или локални симптоми, с високодиференцирани НЕТ, без данни за инфилтрация, без хематогенна дисеминация в черен дроб или ако такава е налична, то чернодробни метастази да са резектабилни.

Наличието на чернодробни метастази е най-честият фактор определящ преживяемостта при пациентите с ГЕП - НЕТ. **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.** Варианти за лечението на чернодробното засягане при НЕТ, освен резекционната хирургия, 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. Емболизацията на порталната вена (PVE) позволи да се извършват по-безопасно обширните чернодробни резекции. 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.

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.

Рисков фактори, лимитиращи избора на интервенция е анестезиологичният риск ($p=0.024$), обема кръвозагуба ($P<0,0001$), оперативното време ($P=0,027$). Циторедуктивни операции са извършени само при проследените от нас пациенти с ASA клас III, характеризират се с висока кръвозагуба и голяма продължителност на оперативното време. 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. Възприели сме тактика за пристъпване към хирургична палиация само в случаите на нерезектабилни основни процеси, нерезектабилни чернодробни метастази и значително увредени болни.

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 описаните карциноиден синдром (с изява на флъш, диария, слъзотечение и ринорея) и карциноидна криза, в резултат на отделените от тях вазоактивните субстанции - серототин, кортикотропин, хистамин, допамин, сустанция P, невротензин, простагландини и каликреин. 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. 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.

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, от които при 19.6% усложненията са нехирургични. 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, 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.

Направихме опит да намерим прогностични фактори, оказващи пряко въздействие за появата на усложнения и

съответно влияещи върху резултатите в ранният следоперативен период, но не се установиха такива със статистическо значимо влияние.

Статистически значимо влияние има положителната корелационна зависимост между кръвозагубата и следоперативния престой ($r = 0,243$; $P=0,045$) и **статистическият анализ дава основание да се приеме обема кръвозагуба като значим фактор за по-голяма продължителност на следоперативния период.**

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 медианната преживяемост е **5,539** години. Анализът на данните показва, че с най-голяма преживяемост са НЕТ с „midgut” локализация (средна преживяемост **12,338** г.), групата с НЕТ без инфилтрация - **9,205** години, с предимно бенигнен характер (инсулиноми) - **12,387** години, без засегнати от основния процес лимфни възли - **8,894** години, без доказани метастази в черния дроб - **8,154** години и пациентите, подложени на радикална хирургия - **9,037** 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.

В заключение, заболеваемостта се е увеличила значително през последните 30 години. 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.

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.

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

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 долния отдел на гастроинтестиналния 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.

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.

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. Хистологичната верификация трябва да се потвърждава по надлежния съвременен начин, а лечението трябва да следва определени стандарти и алгоритми.

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.

6 ИЗВОДИ

6.1 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% се касае за нискодиференцирани (G3) НЕК. 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.

6.2 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-хидроксииндолацетна 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 имунохистохимично определяне на чернодробните метастази.

6.3 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 MEN1 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, наличието на метастази в черен дроб и тяхната резектабилност.

3. Хирургичната циторедукция дава шанс за повлияване 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 от 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 алтернатива за локализираните 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 периперативни усложнения се характеризират със специфичност, обусловена от либерация на биологично активни вещества. Периперативната терапевтична схема с Ostreotid 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

7 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, портовонозната 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, дуоденум, колон и ректум.

4. Детайлно са проучени етиологията и периперативната 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 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 и медикаментозно лечение.

8 ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. „Невроедокринни 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. Влахова¹, В. Димитрова. Клиника по обща и чернодробно-пнкреатична хирургия, Център по клинична патология¹, 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.

Има на файл: avtoreferat 08012015.doc
Директория: D:\Disertacia\Disertacia kraina\disertacia печат
Шаблон: C:\Users\Toshiba\AppData\Roaming\Microsoft\Templ
ates\Normal.dotm
Заглавие: ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ
Предмет:
Автор: КМД
Ключови думи:
Коментари:
Дата на създаване: 8.1.2015 г. 23:48:00 ч.
Номер на промяна: 5
Последно записан на: 9.1.2015 г. 12:42:00 ч.
Последно записан от: Toshiba
Общо време на редактиране: 11 Минути
Последно отпечатан на: 9.1.2015 г. 14:47:00 ч.
При последно отпечатване
Брой страници: 75
Брой думи: 16 241 (прибл.)
Брой знаци: 92 580 (прибл.)