

НЕВРОЕНДОКРИННИ 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-панкреатична хирургия –
УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Медицински университет – София*

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Невроендокринните тумори (НЕТ) са бавно растящи тумори, произхождащи от дифузната ендокринна система. Те са редки заболявания независимо от последните епидемиологични данни, които сочат, че заболяемостта се е увеличила значително през последните 30 години без особени промени по отношение на преживяемостта. Описаната честота на тези тумори с колоректална локализация е съответно 0,1% (колон) и 3,9% (ректум) от всички колоректални малигнитети. Цел на настоящето проучване е оптимизирането на хирургичната практика чрез проучване на литературата относно диагностиката и лечението на НЕТ с колоректална локализация. На тази основа може да се прецизира диагностично-лечебният процес и да се създадат алгоритми за клинично поведение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Проучването включва 9 пациенти с колоректален НЕТ, диагностицирани и лекувани в Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия на УМБАЛ „Александровска”-София през периода от август 1999 г. до юни 2013 г. Използваните оперативни методи са следните: апендектомия с холецистектомия; дясна хемиколектомия с или без холецистектомия; дефинитивен анус претер с биопсия; апендектомия, лява хемихепатектомия и холецистектомия; лява хемиколектомия с резекция на 8-ми чернодробен сегмент и ампутация на ректума.

РЕЗУЛТАТИ: Пациентите с колоректален ГЕП-НЕТ включват 6 мъже и 3 жени на възраст от 40-71 г. Те представляват 16,7% от всички пациенти с НЕТ, лекувани за същия период в Клиниката (54 пациента). Според локализацията им туморите се делят на апендикулярни (3 пациента), тумори на колона (3 пациента), ректални ГЕП-НЕТ (2 болни) и невроендокринен ГЕП-НЕТ на цекума (един болен). Оперативни интервенции с радикален характер са приложени при 6 пациента, с циторедуктивен характер - при 2 пациента, а при един пациент операцията е с палиативен характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На настоящия етап познанието за биологичния прогрес на всеки тип НЕТ позволява индивидуализирането на терапията на отделния пациент. Хирургичното лечение е единствената алтернатива за радикално излекуване, но тези тумори често се откриват късно и са или с голям по обем нерезектабилен първичен тумор, или с метастази.

Ключови думи: невроендокринни колоректални тумори, карциноиди, диагностичен алгоритъм, хирургична стратегия, прогноза

Адрес за кореспонденция:

д-р Е. Тошева

Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия

УМБАЛ „Александровска”-София

Медицински университет-София

ул. „Георги Софийски“ № 1, 1431 София

e-mail: emi_toshevabg@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Невроендокринните тумори (НЕТ) представляват бавно растящи тумори, произхождащи от дифузната ендокринна система (12,40). В продължение на много години тази хетерогенна група тумори е възприемана като един вид тумор, кое-

то развива тяхната разнородност по отношение на биологичната им прогресия, хормонална секреция, клинична агресивност и отговор към различните терапевтични методи (41). Те са редки заболявания независимо от последните епидемиологични данни, които сочат, че заболяемостта се е увеличила значително през последните 30 години без особени промени по отношение на преживяемостта.

Към гастроинтестиналните НЕТ се включват тези, които произхождат от ендокринните клетки, разпръснати сред епителните клетки (дифузната ендокринна система) на гастроинтестиналния тракт, както и тези, които произхождат от ендокринните клетки, появяващи се при диференциацията на аденомни и аденокарциномни клетки (21). Описани са гастроинтестинални неоплазми, които са изградени едновременно от ендокринни и муцинозни клетки (1,3,4,13,36,42,47,50). В редки случаи в неоплазмите се наблюдава тройна диференциация на клетки с муцинозни, сквамозни и ендокринни характеристики (36).

Невроендокринните карциноми (NEC) на колона и ректума се редки (42) с честота съответно 0,1% (колон) и 3,9 % (ректум) от всички колоректални малигнитети (1). На настоящия етап благодарение на имунохистохимичните методи често се открива ендокринна компонента в епителалните колоректални тумори (47). Описана е тенденцията на ендокринните клетки в колона да растат бурно, инвазират лимфни и кръвоносни съдове, което води до много лоша прогноза (6,16).

Честотата на апендикуларните НЕТ е 3,1 % от всички НЕТ (30). При диагнозата им се наблюдават метастази в 40% от случаите, но петгодишната преживяемост е 81,3% - една от най-високите при всички НЕТ (6). При наличие на чернодробни метастази тя спада до 34% (19,23). НЕТ на колона представляват 10,65% от всички НЕТ, като честотата им нараства с 4,4% годишно (25). Най-често са локализираны в цекума (29,8%), като лезиите на десния колон са значително по-чести от тези на левия (31). В 57% от случаите НЕТ на колона се откриват в напреднал стадий на заболяването и тяхната петгодишна преживя-

емост е 55% (25,31). Ректалните НЕТ са 15,94% от всички НЕТ и представляват най-честите ГЕП-НЕТ, като честотата им нараства ежегодно с 8,2% (32) при ниска честота на метастазиране по време на диагнозата (приблизително 5%, а според други автори - 2,3% (39) и с петгодишна преживяемост от 89% (25,31). Ректалните НЕТ имат най-бенигния ход на протичане от всички ГЕП-НЕТ, което вероятно се дължи на тяхната ранна диагноза благодарение на профилактичните колоноскопии и ранното диагностично уточняване на симптоми като ректохеморагия и болка (32).

Настоящото проучване има за цел да обобщи и представи опита в диагностиката и лечението на колоректалните НЕТ в Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия през периода 1999-2013 г., сравнявайки го с данните от световната литература и въз основа на това да се прецени диагностично-лечебният процес и да се създадат алгоритми за диагностика и лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва 9 пациенти с колоректален НЕТ, диагностицирани и лекувани в Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия през периода 1999-2013 г. Методите на диагностика и стадиране включват: анамнеза и физикален преглед; лабораторни изследвания, вкл. туморни маркери; ултразвукова диагностика; компютърна томография; магнитно-резонансна томография; ПЕТ-СТ; ФГДС; ФКС; иригография и рентгенография на гръдния кош. Използваните оперативни методи са с радикален, циторедуктивен и изцяло палиативен характер.

РЕЗУЛТАТИ

Пациентите с колоректален ГЕП-НЕТ включват 6 мъже и 3 жени на възраст от 40-71 г. (на средна възраст от 50,5 г.). Тези пациенти представляват 16,7 % от всички пациенти с НЕТ, лекувани през същия период в Клиниката (54 пациента). Според локализацията им туморите се делят на апендикуларни (при 3 пациента, 33,3%), тумори на колона (при 3 пациента, (33,3%), ректални ГЕП-НЕТ (при 3 пациента, 33,3%) и невроендокринен ГЕП-НЕТ на цекума (при един пациент, 11,1%). Извършените оперативни интервенции са представени на табл. 1.

Таблица 1. Видове оперативни интервенции

Радикални интервенции (6 случая, 66.6 %)	Циторедуктивни интервенции (2 случая, 22 %)	Палиативни интервенции
дясна хемиколектомия и лява хемипанкреатектомия със спленектомия	ампутация на ректум по метода на Майлс	
дясна хемиколектомия и резекция на 8-ми чернодробен сегмент	апендектомия, лява аднексектомия, резекция на 3-ти чернодробен сегмент и биопсия	анус претер с биопсия на тумора
дясна хемихолектомия		
апендектомия и хемихепатектомия		
ампутация на ректум по метода на Майлс		
апендектомия		

Таблица 2. Хистологичен вариант на туморите

Хистологичен вариант	Брой	%
ГЕП-НЕТ	2	22.22
Муцинозен карциноид на апендикса	1	11.1
Смесен карциноид*	1	11.1
G1 NET апендикс	1	11.1
Синхронни карциноми (G3 NET на ректум плюс Ca in situ в преход към аденокарцином на ректум)	1	11.1
Дребно-клетъчни НЕТ	2	22.2
G3 NET на колон	1	22.2

При два случая (22%) е извършена едновременна резекция на първичния тумор и чернодробните метастази.

Хистологичният вариант на туморите е показан на табл. 2.

Основните наблюдавани клинични прояви са следните: подуване на корема (80% от пациентите), коремна болка (70%), запек/диария (80%), диспептични оплаквания (40%) и загуба на тегло (30%). В нашата извадка липсват случаи на карциноиден синдром. Инфилтрация в околните тъкани и органи се среща при 4 случая (44%), а лимфно засягане - също при 4 (44%). Далечни метастази в момента на оперативното лечение се установяват при 7 оперирани пациенти (77.7%). Продължителността на предоперативно персистиране на симптомите варира от 2 до 12 месеца (средно 6,6 месеца).

Образните изследвания, използвани при диагностиката, са следните: УЗД при 9 пациенти (100% от случаите), ФКС в комбинация с УЗД

(50% от случаите), КАТ при 4 пациенти (44%), ЯМР - един пациент (11%) и ПЕТ-КАТ - един пациент (11%). При лабораторните изследвания е налице отклонение от референтните стойности при 5 случая (55% от пациентите), както следва: анемичен синдром (при 3 - 33,3%), тромбоцитоза (при 4 - 44%), повишено СУЕ (при 3 - 33,3%), повишен фибриноген (при 4 - 44%), вариращи стойности на кръвната захар (при 4 - 44%), данни за чернодробна дисфункция (при 2 - 22%), повишено ниво на алфа-фетопротеин (при 1 - 11%). Отклонения в лабораторните показатели (анемичен синдром, повишено СУЕ, повишен фибриноген, тромбоцитоза, чернодробна дисфункция) се наблюдават при случаите с далечни метастази или локално авансиране на процеса. Следоперативният престой варира от 7 до 12 дни (средно 10,3 дни). Усложнения в ранния оперативен период са наблюдавани само при един пациент - супурация на оперативната рана. Липсват случаи на рехоспитализация и/или реоперация в ранния следоперативен период.

ОБСЪЖДАНЕ

В нашата извадка не се установяват симптоми с патогномонична характеристика за определена локализация или хистологичен субтип на НЕТ, които да насочат вниманието на лекаря към този тип патология. Въпреки новите постижения в инструменталните изследвания, НЕТ се диагностицират сравнително късно и този процес започва, едва когато се появят симптоми на притискане, чревна обструкция или кървене от гастроинтестиналния тракт (ГИТ). Апендикулярните карциноми се диагностицират най-често през четвъртото и петото десетилетие на живота, като при повечето пациенти или липсват симптоми, или те могат да имат болка в долния десен квадрант на корема или в десния тестис. Карциноиден синдром се наблюдава при по-малко от 1% от апендикулярните НЕТ (38). Наличието на метастазиране е значително по-рядко, отколкото при другите НЕТ. За разлика от апендикулярния, муцинозният карциноид най-често се наблюдава в средната трета на апендикса. Може да се прояви със симптоми на обструкция или остър апендицит и следва да се третира агресивно поради изразения малигнен потенциал (38). При муцинозния карциноид на апендикса се наблюдават далечни метастази при 11% от случаите - предимно в яйчниците и коремната кухина. Установяват се и метастази с екстраабдоминални локализации (19,38).

Карциноидите на колона най-често са локализиращи в цекума. Поради широкия лумен на десния колон липсват симптоми до достигането на значителни размери на тумора (39). Най-честите симптоми при НЕТ на колона са анорексия, загуба на тегло, болка, палпируема формация и анемия. При по-малко от 5% от случаите се наблюдава карциноиден синдром (19,23). При над 90 % от случаите размерът на тумора е над 2 см и едва 16% от случаите се представят в локализиран стадий на заболяването (39).

Ректалните карциноиди са третата по честота локализация на НЕТ. Те представляват малки полипоидни лезии най-често с размери под 2 сантиметра (53). Карциноидният синдром е изключително рядък. Пациентите клинично се представят най-често с оплаквания от за-

пек, ректорегия и болка, като 50% от болните са асимптоматични.

Интерпретацията на лабораторните показатели не показва специфичност. При повечето пациенти те са в референтни граници, а вариращите стойности са резултат на авансирал и разпространен процес. Те са характерни както за различни други онкологични заболявания, така и за заболявания с възпалителен характер или анемичен синдром от друг произход. В извадката от пациенти не са изследвани имунохистохимични маркери за НЕТ - серумен/плазмен хромогранин А (CgA), неврон-специфична енолаза (NSE) и 5-хидроксииндолацетна киселина в урината (5-HIAA). Според някои проучвания серумният хромогранин А може да бъде повишен, което подсказва значително туморно натоварване (2,21,37). Изследването на 5-HIAA за 24 часа в урината най-често е негативно. Възможно е да бъдат повишени плазмените нива на киселата фосфатаза, предимно при тумори, позитивни за простат-специфична кисела фосфатаза (8,20). Изследването на панкреатичния полипептид и ентероглукагон може да е от полза при оценката на ректалните карциноиди. Нивата на бета-HCG може да бъдат повишени (33).

Анализът на нашите резултати показва, че през последните 10 години в синхрон с увеличаването на честотата на НЕТ УЗД, КАТ и ЯМР са методите на избор за локализация и разпространеност на НЕТ. ПЕТ-СТ методът е с диагностична точност до 97-100% при нискодиференцирани НЕТ, вкл. и с данни за дисеминация на процеса. ПЕТ (14) понастоящем се счита за експериментална, но тя е полезна при използването на маркери, базирани на DOPA или gallium-68 DOTA октреотид за вискодиференцираните и FDG - за нискодиференцираните тумори (9,11), както и при диагностика на октреотид-негативни тумори. Целотелесното соматостатин-рецепторно скениране с Octreoscan представлява функционално-анатомичен метод, който повишава чувствителността на откриването на тъкани, позитивни за соматостатинови рецептори, което дава по-добра разделителна способност в сравнение с КАТ (11,24). Този метод все още не е достъпен в рутинната практика у нас и се прилага изключително рядко по строги индикации. Същото важи

за КТ колонография (18) и ендоскопската ехография на колона (44) за определяне степента на инвазия на стената при дебелочревни локализации. Ендоскопската ехография позволява точна оценка на размера на ректалния тумор, дълбочината на инвазия и наличието или липсата на параректални лимфни метастази (28).

Според литературни данни апендикулярната локализация на НЕТ в повечето случаи е относително бенигна и апендектомията предлага радикално излекуване. Туморите над 2 см обаче са свързани със значителен риск от развитие на далечни метастази и налагат извършването на дясна хемиколектомия (51), което е потвърдено и в нашето изследване.

Поради хематогенна дисеминация в черния дроб, при локализациите в ректум е извършена ампутация на органа с циторедуктивен характер. Има данни, че карциноидните тумори на ректума са по-агресивни от другите интестинални карциноиди и могат да са свързани с по-лоша прогноза и петгодишна преживяемост от 87% (54).

Карциноидните тумори на колона се лекуват подобно на аденокарциномите на колона. Тъй като болшинството от тях са всъщност инвазирали *muscularis propria* и са над 2 см, е необходима локализирана колектомия с онкологична резекция на лимфния дренаж. Тези лезии могат имат обструктивен характер и лечение в тези случаи се налага, дори когато то има палиативен характер (39).

Неблагоприятни прогностични фактори при ректалните НЕТ са размерът на тумора над 20 мм, наличието на инфилтрация на *muscularis propria* и атипичната хистология (51). Приблизително 10% от тези случаи са съпроводени с други синхронни неоплазми на колона (19,23). Лезии с размери под 1 см имат нисък риск за развитието на метастатично заболяване и би могло да бъдат резецирани ендоскопски или чрез друга локална трансанална техника (27). Рискът от метастазиране се оценява на под 3%. При тези случаи най-често се извършва стандартна ендоскопска полипектомия, но при определени обстоятелства тя се счита за неадекватна, обсъдено от някои автори (29), особено ако има данни за локална инвазия. В тези случаи може да е уместно

ендоскопското извършване на Band-snare-резекция (5), аспирационно отстраняване на тумора (15) или лентовидна биопсия (10). Трансаналната резекция с използването на различни техники дава възможност за резекция на високо разположени лезии и извършване на резекция на пълната дебелина на мукоза и мускуларис (22). При лезии с размери между 1 и 2 см метастатичният риск се изчислява между 10 и 15% (27). Някои проучвания доказват ползата от агресивното хирургично лечение (22). Други автори докладват успех с локална резекция (17). Необходимо е отграничаване на туморите с изразена атипия и висок митотичен индекс, при които радикалното хирургично лечение би било от по-изразена полза. Туморите с размер до 2 см, с нисък митотичен индекс и без инвазия на *lamina propria* могат да бъдат премахнати чрез локална резекция (28). Лезиите над 2 см имат значително по-висок риск от метастазиране (17,22,43) - между 60 и 80%. Инвазията на *muscularis propria* се наблюдава често при тези пациенти и също е показател за висок метастатичен потенциал. В ежедневната практика повечето от тях биват подложени на големи по обем хирургични интервенции, като тотална мезоректална ексцизия, при което се цели радикално излекуване, но без гаранция за увеличаване на преживяемостта. В тези случаи локалната резекция не води до удължаване на преживяемостта при метастатично заболяване, но може да доведе до облекчаване на симптомите (17,45,48).

Наличието на чернодробни метастази е най-честият фактор, определящ преживяемостта при пациентите с ГЕП-НЕТ. Съществуват много варианти за лечението на чернодробното засягане при НЕТ, включващи трансартериалната емболизация (ТАЕ), хемоемболизация (ТАХЕ), радиоемболизация и радиофреквентна аблация (РФА). След подобно лечение е необходимо дълготрайно проследяване на пациентите, тъй като прогресията на НЕТ е бавна и непредвидима. Пациентите могат да получат рецидив много години след лечението (35).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На настоящия етап познанието за биологичния прогрес на всеки тип НЕТ позволява индивидуализирането на терапията на отдел-

ния пациент. Хирургичното лечение е единствената алтернатива за радикално излекуване, но тези тумори често се откриват късно и първичният тумор е нерезектабилен или с голям обем, или с метастази. През 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. Подбрани пациенти с чернодробни метастази могат да имат полза от циторедуктивна хирургия, емболизация или други аблативни процедури и да се даде шанс на системната химиотерапия. Прогностичните фактори за метастазиране са: размер над 2 cm (48), нискодиференцирани тумори (46), инвазия на *muscularis propria* (27), инвазия на лимфни и кръвоносни съдове (34,48), неоангиогенеза (34), периневрална инвазия, повишени пролиферативни индекси на тумора - митотичен индекс, Ki-67 индекс (7), ендоскопската характеристика (29), характеристика от ендолумения ултразвук (28). При метастатично заболяване преживяемостта не се повлиява значимо от агресивната терапия на първичната лезия. Решенията при отделния пациент се определят индивидуално и са свързани с постигане на по-добро качество на живот, подобряване на контрола на симптомите и локалните усложнения (46). При пациенти с прогностични фактори, говорещи за значителен метастатичен потенциал, но без данни за метастази по време на диагнозата, ефектът от агресивното хирургично лечение върху преживяемостта е неясен. Описвани са отделни случаи с висок риск от метастазиране, при които след агресивно хирургично лечение не е наблюдавано последващо развитие на метастази и те са радикално излекувани (46).

При пациенти с метастатичен НЕТ резекцията на първичния тумор е показана при риск от развитие на чревна непроходимост, без да има ефект върху преживяемостта. По отношение на хирургичното и неоперативното лечение на чернодробните метастази при колоректални НЕТ липсват достатъчно данни, поради което се прилагат клиничните препоръки за тънкочревните НЕТ. Няма клинични данни, подкрепящи приложението на адювантна химиотерапия (39).

Системната химиотерапия е подходяща за нискодиференцирани НЕТ, но играе малка роля при умерено и вискодиференцираните колоректални НЕТ. Пептид-рецепторната радионуклидна терапия (ПРРТ) може да се има предвид при пациенти с неоперабилно метастатично заболяване и позитивен ¹¹¹In-octreotide скенер (49,52).

Проблемите в България са свързани с неточности в предоперативната диагностика, което касае адекватния избор за лечение и прогнозната 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali, M. H., A. Davidson, J. G. Azzopardi. Composite gastric carcinoid and adenocarcinoma.- *Histopathology*, **8**, 1984, 529-536.
2. Ardill, J. E., B. Eriksson. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut.- *Endocr. Relat. Cancer*, **10**, 2003, 459-462.
3. Azzopardi, J. G., D. J. Pollock. Argentaffin and argyrophil cells in gastric carcinoma.- *J. Pathol. Bacteriol.*, **86**, 1963, 443-451.
4. Bates, H. R., Jr., L. F. Belter. Composite carcinoid tumor (argentaffinoma-adenocarcinoma) of the colon: report of 2 cases.- *Dis. Colon Rectum*, **10**, 1967, 467-470.
5. Berkelhammer, C., I. Jasper, E. Kirvaitis, S. Schreiber, J. Hamilton, J. Walloch. 'Bandsnare' resection of small rectal carcinoid tumors.- *Gastrointest. Endosc.*, **50**, 1999, 582-585.
6. Bernick, P. E., D. S. Klimstra, J. Shia, B. Minsky, L. Saltz, W. Shi, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum.- *Dis. Colon Rectum*, **47**, 2004, 163-169.
7. Chaudhry, A., K. Oberg, E. Wilander. A study of biological behavior based on the expression of a proliferating antigen in neuroendocrine tumors of the digestive system.- *Tumour Biol.*, **13**, 1992, 27-35.
8. Davidson, E. D., W. S. McDougal. Elevated serum acid phosphatase levels with rectal carcinoid tumor.- *Gastroenterology*, **70**, 1976, 114-116.

9. Eriksson, B., H. Orlefors, K. Oberg, A. Sundin, M. Bergstrom, B. Langstrom. Developments in PET for the detection of endocrine tumours.- *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **19**, 2005, 311-324.
10. Fujimura, Y., M. Mizuno, M. Takeda, I. Sato, K. Hoshika, J. Uchida, et al. A carcinoid tumor of the rectum removed by strip biopsy.- *Endoscopy*, **25**, 1993, 428-430.
11. Gabriel, M., C. Decristoforo, D. Kendler, G. Dobrozemsky, D. Heute, C. Uprimny, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT.- *J. Nucl. Med.*, **48**, 2007, 508-518.
12. Hemminki, K., X. Li. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. A nationwide epidemiologic study from Sweden.- *Cancer*, **92**, 2001, 2204-2210.
13. Hernandez, F. J., J. D. Reid. Mixed carcinoid and mucus-secreting intestinal tumors.- *Arch. Pathol.*, **88**, 1969, 489-496.
14. Hoegerle, S., C. Althoefer, N. Ghanem, G. Koehler, C. F. Waller, H. Scheruebl, et al. Whole-body 18 F-DOPA PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors.- *Radiology*, **220**, 2001, 373-380.
15. Imada-Shirakata, Y., M. Sakai, T. Kajiyama, G. Kin, K. Inoue, A. Torii, et al. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy.- *Endoscopy*, **29**, 1997, 34-38.
16. Iwafuchi, M., T. Watanabe, F. Kusama. Endocrine cell tumors of the gastrointestinal tract - carcinoid tumor and endocrine cell carcinoma.- *Geka Chiryu (Surg. Ther.)*, **91**, 2004, 49-58 (in Japanese).
17. Jetmore, A. B., J. E. Ray, J. B. Gathright, Jr., K. M. McMullen, T. C. Hicks, A. E. Timmcke. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor.- *Dis. Colon Rectum*, **35**, 1992, 717-725.
18. Kaltsas, G., A. Rockall, D. Papadogias, R. Reznik, A. B. Grossman. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours.- *Eur. J. Endocrinol.*, **151**, 2004, 15-27.
19. Kaltsas, G. A., G. M. Besser, A. B. Grossman. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors.- *Endocr. Rev.*, **25**, 2004, 458-511.
20. Kimura, N., N. Sasano. Prostate-specific acid phosphatase in carcinoid tumors.- *Virchow's Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, **410**, 1986, 247-251.
21. Kolby, L., P. Bernhardt, C. Sward, V. Johanson, H. Ahlman, E. Forssell-Aronsson, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume.- *Regul. Pept.*, **120**, 2004, 269-273.
22. Koura, A. N., G. G. Giacco, S. A. Curley, J. M. Skibber, B. W. Feig, L. M. Ellis. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis-free survival.- *Cancer*, **79**, 1997, 1294-1298.
23. Kulke, M. H., R. J. Mayer. Carcinoid tumors.- *New Engl. J. Med.*, **340**, 1999, 858-868.
24. Kwekkeboom, D. J., E. P. Krenning, K. Scheidhauer, et al.; Mallorca consensus conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with 111In-pentetreotide.- *Neuroendocrinology*, **90**, 2009, No 2, 184-189.
25. Lawrence, B., B. Gustafsson, A. Chan, et al. The epidemiology of astroenteropancreatic tumors.- *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **40**, 2011, 1-18, vii.
26. Maeda, K., M. Maruta, T. Utsumi, H. Sato, K. Masumori, M. Matsumoto. Minimally invasive surgery for carcinoid tumors in the rectum.- *Biomed. Pharmacother.*, **56**, 2002, Suppl. 1, 222s-226s.
27. Mani, S., I. M. Modlin, G. Ballantyne, H. Ahlman, B. West. Carcinoids of the rectum.- *J. Am. Coll. Surg.*, **179**, 1994, 231-248.
28. Matsumoto, T., M. Iida, H. Suekane, M. Tominaga, T. Yao, M. Fujishima. Endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy.- *Gastrointest. Endosc.*, **37**, 1991, 539-542.
29. Matsushita, M., H. Takakuwa, A. Nishio. Management of rectal carcinoid tumors.- *Gastrointest. Endosc.*, **58**, 2003, 641-642.
30. Modlin, I., A. Sandor. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors.- *Cancer*, **79**, 1997, 813-829.
31. Modlin, I., K. Lye, M. Kidd. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors.- *Cancer*, **97**, 2003, 934-959.
32. Modlin, I. M., M. Kidd, I. Latich, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids.- *Gastroenterology*, **128**, 2005, 1717-1751.
33. Norheim, I., K. Oberg, E. Theodorsson-Norheim, P. G. Lindgren, G. Lundqvist, A. Magnusson, et

- al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival.- *Ann. Surg.*, **206**, 1987, 115-125.
34. Onogawa, S., S. Tanaka, S. Oka, M. Morihara, Y. Kitadai, M. Sumii, et al. Clinical significance of angiogenesis in rectal carcinoid tumors.- *Oncol. Rep.*, **9**, 2002, 489-494.
 35. O'Toole, D., P. Ruszniewski. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours.- *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **19**, 2005, 585-594.
 36. Peonim, V., K. Thakerngpol, P. Pacharee, T. Stitnimankarn. Adenosquamous carcinoma and carcinoidal differentiation of the colon. Report of a case.- *Cancer*, **52**, 1983, 1122-1125.
 37. Pirker, R. A., J. Pont, R. Pohnl, W. Schutz, A. Griesmacher, M. M. Muller. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours.- *Clin. Chem. Lab. Med.*, **36**, 1998, 837-840.
 38. Plockinger, U., A. Couvelard, M. Falconi, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma.- *Neuroendocrinology*, **87**, 2008, 20-30.
 39. Ramage, J. K., P. E. Goretzki, R. Manfredi, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma.- *Neuroendocrinology*, **87**, 2008, 31-39.
 40. Rindi, B., C. Bordi. Aetiology, molecular pathogenesis and genetics.- *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **19**, 2005, 519-534.
 41. Rindi, G., A. B. Leiter, A. S. Kopin, et al. The 'normal' endocrine cell of the gut. Changing concepts and new evidences.- *Ann. NY Acad. Sci.*, **1014**, 2004, 1-12.
 42. Saclarides, T. J., D. Szeluga, E. D. Staren. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience.- *Dis. Colon Rectum*, **37**, 1994, 635-642.
 43. Sauven, P., J. A. Ridge, S. H. Quan, E. R. Sigurdson. Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted?- *Ann. Surg.*, **211**, 1990, 67-71.
 44. Scherubl, H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy.- *Endoscopy*, **41**, 2009, 162-165.
 45. Schindl, M., B. Niederle, M. Hafner, B. Teleky, F. Langle, K. Kaserer, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors.- *World J. Surg.*, **22**, 1998, 628-633.
 46. Schindl, M., K. Kaczirek, C. Passler, K. Kaserer, G. Prager, C. Scheuba, et al. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified?- *World J. Surg.*, **26**, 2002, 976-984.
 47. Swatek, J., D. Chibowski. Endocrine cells in colorectal carcinomas. Immunohistochemical study.- *Pol. J. Pathol.*, **51**, 2000, 127-136.
 48. Teleky, B., F. Herbst, F. Langle, N. Neuhold, B. Niederle. The prognosis of rectal carcinoid tumours.- *Int. J. Colorectal Dis.*, **7**, 1992, 11-14.
 49. Teunissen, J. J. M., D. J. Kwakkeboom, M. de Jong, J. P. Esser, R. Valkema, E. P. Krenning. Peptide receptor radionuclide therapy.- *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **19**, 2005, 595-616.
 50. Ulich, T. R., L. Cheng, H. Glover, K. Yang, K. J. Lewin. A colonic adenocarcinoma with argentaffin cells. An immunoperoxidase study demonstrating the presence of numerous neuroendocrine products.- *Cancer*, **51**, 1983, 1483-1489.
 51. Van Gompel, J. J., R. S. Sippel, T. F. Warner, et al. Gastrointestinal carcinoid tumours: factors that predict outcome.- *World J. Surg.*, **28**, 2004, 387-392.
 52. Waldherr, C., M. Pless, H. R. Maecke, T. Schumacher, A. Crazzolaro, E. U. Nitzsche, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC.- *J. Nucl. Med.*, **43**, 2002, 610-616.
 53. Wang, A. Y., N. A. Ahmad. Rectal carcinoids.- *Curr. Opin. Gastroenterol.*, **22**, 2006, 529-535.
 54. Wang, M., J. Peng, W. Yang, et al. Prognostic analysis of carcinoid tumors of the rectum: a single institutional analysis of 106 cases.- *Colorectal Dis.*, **13**, 2011, 150-153.