

*Е.Г. Рыбаков¹, Е.А. Хомяков^{1,2}, О.А. Майновская¹, С.И. Сычев¹,
С.В. Чернышов¹, Ю.А. Шельгин^{1,2}*

Нейроэндокринные опухоли прямой кишки: непосредственные и отдаленные результаты трансанального эндоскопического удаления

¹ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава Российской Федерации,
²ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава Российской Федерации,
г. Москва

Цель: нейроэндокринные опухоли (НЭО) прямой кишки — редкие новообразования, что обуславливает малое число клинических наблюдений и, соответственно, небольшое количество публикаций, посвященных данной проблеме. В этой связи, актуальным представляется анализ результатов локального удаления НЭО прямой кишки в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Пациенты и методы: с декабря 2011 г. по июль 2018 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России трансанальное эндоскопическое микрохирургическое (ТЭМ) удаление НЭО прямой кишки было выполнено у 14 пациентов, из них мужчин — 4 (28,6%), женщин — 10 (71,4%). Средний возраст пациентов составил 53,2±14,14 (24 — 74) года. Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 14 (100%) пациентов. Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплан-Майера, их сравнение проводили методом log-rank (Mantel-Cox).

Результаты: по результатам патоморфологического исследования рТ1а стадия установлена у 10 (71,4%) пациентов, рТ1b стадия у 3 (21,4%), рТ2 стадия у 1 (7,2%). По степени злокачественности опухоль G1 определялась у 11 (78,6%) пациентов, G2 — у 3 (21,4%) пациентов; лимфоваскулярная инвазия выявлена у 4 из 14 (28,5%) пациентов. Все операции были выполнены в радикальном объеме (R0). Медиана наблюдения больных составила 25,5 (9-86) мес. Прогрессирование заболевания отмечено у 3 из 14 (21,4%) пациентов. Размер НЭО более 10 мм оказался единственным статистически значимым фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость ($p=0,032$).

Заключение: локальное удаление НЭО прямой кишки может являться методом хирургического лечения для небольших (<10мм) опухолей с низкой степенью злокачественности, при этом прецизионность и безопасность является несомненным приоритетом ТЭМ.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли (НЭО), рак прямой кишки, трансанальная эндомикрочirurgия (ТЭМ), прямая кишка, колоректальная хирургия, онкология

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) прямой кишки — редкие новообразования, развивающиеся из нейроэндокринных клеток эмбриональной ткани — апудоцитов, обладающих биологически-активными свойствами.

Точные статистические данные по распространенности НЭО прямой кишки в Российской Федерации отсутствуют. В США заболеваемость НЭО прямой кишки составляет 0,93 на 100 тыс. населения, причем стоит отметить, что реальные цифры могут превышать указанные показатели в связи с отсутствием характерных симптомов заболевания [1]. По данным американского реестра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) за последние 30 лет отмечается значительный рост заболеваемости НЭО прямой кишки с 0,12 случаев на 100 тыс. населения в 1973 г. — до 0,93 случаев на 100 тыс. населения в 2004 г. Подобная тенденция наблюдается и в других странах: в Англии заболеваемость выросла с 0,01 на 100 тыс. населения для мужчин и женщин за период 1971–1978 гг. — до 0,11/0,09 на 100 тыс. населения в 2000 — 2006 гг. [2], в Норвегии — с 0,22 на 100 тыс. населения в 1993–1997 гг. — до 0,25 на 100 тыс. населения в 2000 — 2004 гг. [3], а в Германии — 0,01 на 100 тыс. населения для мужчин и женщин в 1976-1978 гг. и 0,24/0,26 на 100 тыс. населения в 2004 – 2006 гг. [4]. При этом, по данным SEER, ежегодное увеличение выявляемости НЭО прямой кишки составляет 8,6%, что связано с активным внедрением скрининговых программ [5].

Вопрос об особенностях хирургического лечения НЭО прямой кишки остается открытым. В отечественных и зарубежных рекомендациях предусмотрена возможность локального удале-

ния высокодифференцированных НЭО прямой кишки размером до 10 мм, с инвазией в пределах подслизистого слоя при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов [6, 7, 8].

Наиболее изученным методом локального удаления новообразований прямой кишки является трансанальная эндомикрочirurgия (ТЭМ) [9], однако, редкость и асимптомность заболевания обуславливают малое число клинических наблюдений и, соответственно, небольшое количество публикаций. В этой связи, актуальным представляется анализ результатов локального удаления НЭО прямой кишки в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Материалы и методы

Данные собраны и анализированы ретроспективно. За период с декабря 2011 г. по июль 2018г. в исследование было включено 14 пациентов с нейроэндокринными опухолями прямой кишки. Из них мужчин — 4 (28,6%), женщин — 10 (71,4%). Средний возраст пациентов составил 53,2±14,14 (24–74) года.

Комплекс предоперационного обследования включал в себя пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию (РРС) с биопсией и колоноскопию (рис. 1).

Для стадирования НЭО применялись магнитно-резонансная томография органов малого таза без контрастирования (рис. 2) и эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) (рис. 3). Для оценки наличия отдаленных метастазов всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Всем пациентам, включенным в анализ, было выполнено ТЭМ — удаление опухоли прямой кишки по стандартной методике с использованием ригидного операционного ректоскопа фирмы «Karl Storz» диаметром 40 мм. Удаленные препараты были исследованы с определением глубины инвазии опухоли, наличия лимфоваскулярной инвазии, оценкой границ резекции.

В соответствии с принятыми протоколами проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А, синаптофизину, CD56, NSE, Pan-CK (рис. 4). Для оценки степени злокачественности опухоли (Grade) определялись митотический индекс и уровень экспрессии Ki67 по общепринятой методике в соответствии с протоколами ESMO (European Society for Medical Oncology) от 2010 года [6]. Стадирование по TNM проводилось в соответствии с классификацией ENETS (European

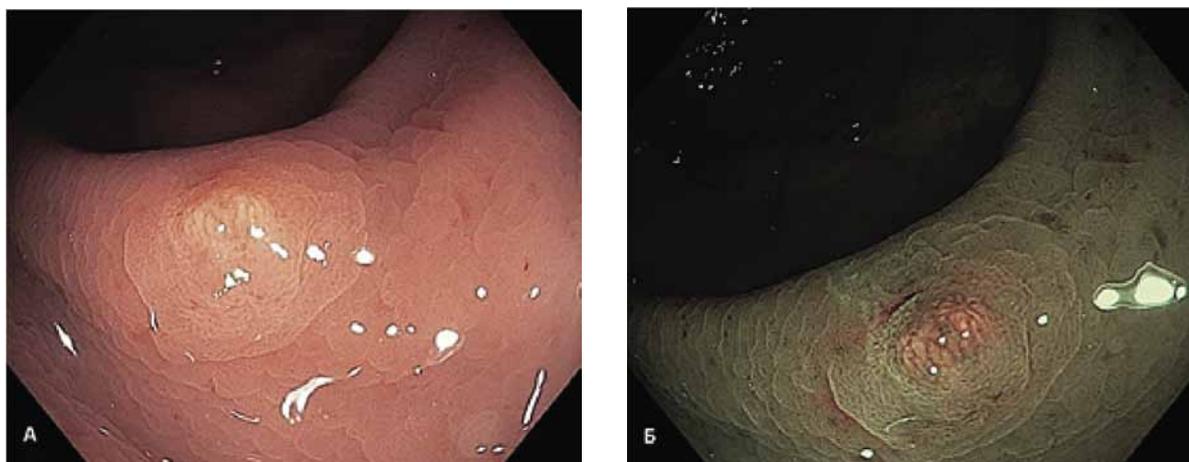


Рис. 1. Эндоскопическая картина НЭО прямой кишки: А) в белом свете; Б) в режиме NBI -внутрислизистое образование белого цвета с расширенными и деформированными криптами без четкого сосудистого рисунка

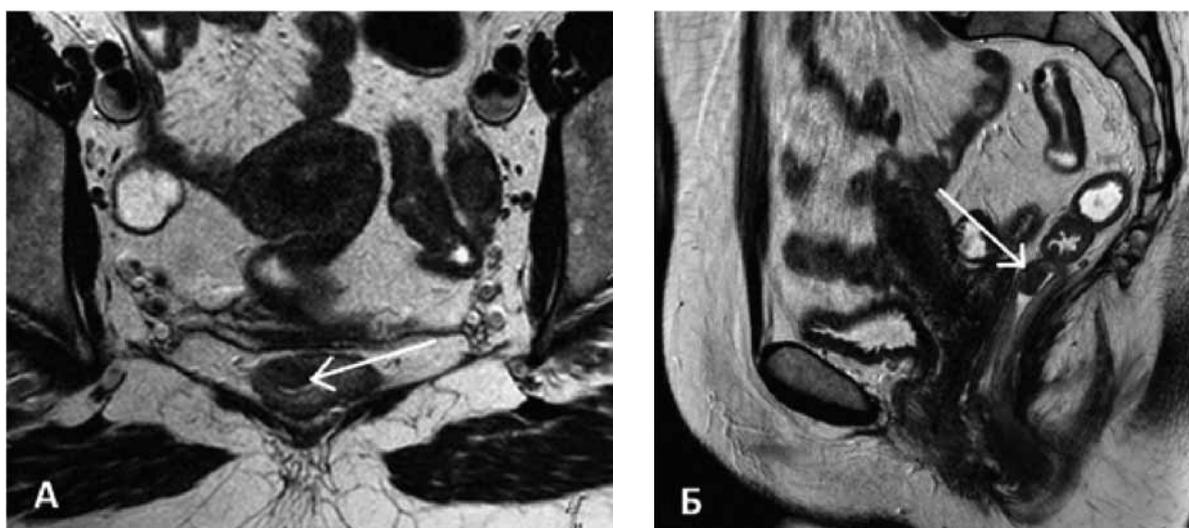


Рис. 2. МРТ изображение НЭО прямой кишки (указана стрелкой) в режиме T2 анатомических срезов. А) аксиальная проекция; Б) сагиттальная проекция: подслизистое образование стенок среднеампулярного отдела прямой кишки без явной инвазии кишечной стенки

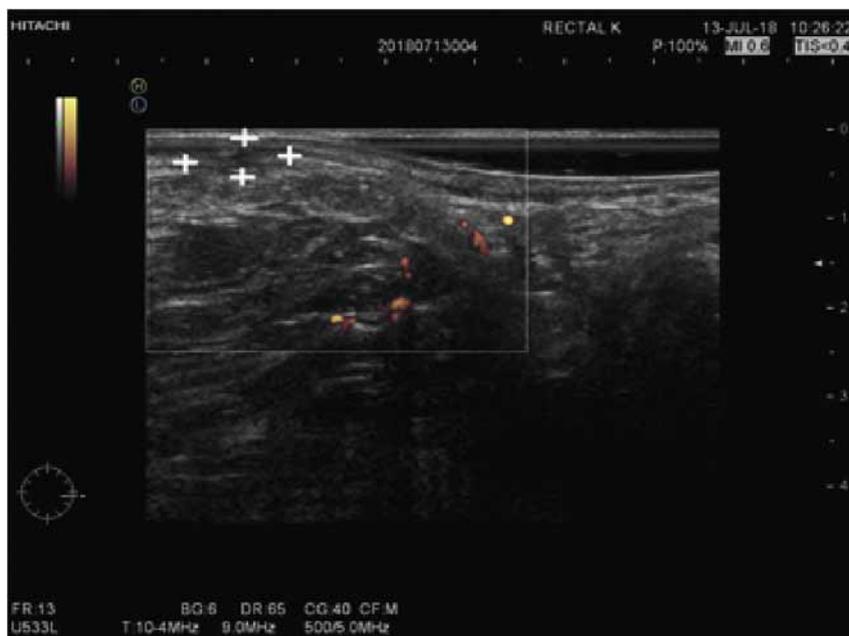


Рис. 3. ЭРУЗИ НЭО прямой кишки с цветовым доплеровским картированием (ЦДК): гипоехогенное подслизистое образование, гомогенной структуры, при ЦДК-аваскулярное

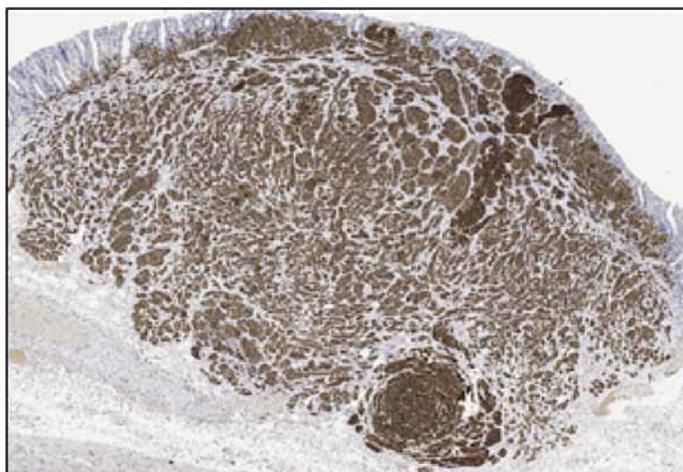


Рис. 4. Микропрепарат НЭО прямой кишки. Диффузная положительная реакция с антителами к синаптофизину в клетках опухоли (ИГХ-метод), ув.х15

Neuroendocrine Tumor Society) от 2010 года и классификацией ВОЗ для опухолей желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреобилиарной системы 2010 года, при этом степень злокачественности опухоли определялась на основании комплексной оценки пролиферативной активности (количества митозов и индекса пролиферации Ki67) [6].

Для оценки отдаленных результатов лечения проводился комплекс стандартного послеоперационного наблюдения, который включал пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, МРТ органов малого таза, ЭРУЗИ и рекомендовался: в первый год — каждые 3 мес., со 2 по 3 год — каждые 6 мес., далее раз в год. Колоноскопию выполняли через 1 и 3 года после удаления опухоли, далее — каждые 5 лет. КТ органов грудной и брюшной полости в 6 и 12 мес. и далее ежегодно. По достижении 5 лет с момента операции осмотр проводился ежегодно или при наличии жалоб.

Статистический анализ

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2016 for Windows. Статистический

анализ проводился при помощи программного обеспечения SPSS 22,0 для Windows OS (SPSS inc., USA). При нормальном распределении вариационного ряда количественные параметры оценивали с помощью среднего и стандартного отклонения. Для сравнения средних величин был применен непарный t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манна-Уитни. Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплан-Майера, их сравнение проводили методом log-rank (Mantel-Cox).

Результаты

ТЭМ удаление НЭО прямой кишки было выполнено у 14 пациентов. По данным предоперационной биопсии только у 8 (57,1%) пациентов диагноз НЭО был подтвержден гистологически. У 6 (42,9%) пациентов диагноз НЭО был установлен на основании эндоскопического исследования. Этой категории больных ТЭМ удаление

опухоли было выполнено в качестве расширенной биопсии с дальнейшим гистологическим подтверждением нейроэндокринной природы заболевания.

По данным предоперационного обследования (ЭРУЗИ, МРТ) у всех 14 (100%) пациентов наблюдалась инвазия опухоли в пределах подслизистого слоя стенки прямой кишки и отсутствовали признаки поражения регионарных лимфатических узлов (u/mrN0M0). По данным предоперационного КТ, отдаленные метастазы отсутствовали в 100% наблюдений.

В большинстве случаев опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки — 10 (71,4%) пациентов, а в нижнеампулярном отделе у 4 (28,6%) пациентов. Среднее расстояние опухоли от наружного края анального канала (M±SD) составило 7,9±2,27 (5-12) см, а средний размер опухоли (M±SD) — 7,9±3,87 (3 - 5) мм в Д.

Все новообразования удалены полностью, ни в одном случае фрагментации не отмечено. После удаления новообразования дефект стенки кишки восстанавливался непрерывным швом нитью V-lock, на атравматической игле №20. Послеоперационных осложнений не было. Средний послеоперационный койко-день (M±SD) составил 7,42±1,22 (5 - 9) дней.

Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов

По результатам патоморфологического исследования все опухоли имели строение высокодифференцированных НЭО. pT1a стадия установлена у 10 (71,4%) пациентов, pT1b стадия у 3 (21,4%), pT2 стадия у 1 (7,2%). По степени злокачественности опухоль G1 определялась у 11 (78,6%) пациентов, G2 — у 3 (21,4%) пациентов. Важно отметить, что новообразования размером более 10 мм статистически значимо чаще оценивались как G2, в то время как опухоли со средним размером (M±SD) 7,27±3,64 мм чаще соответствовали G1 (p=0,038) (табл. 1).

Лимфоваскулярная инвазия выявлена у 4 из 14 (28,5%) пациентов (Таблица). Все операции были выполнены в радикальном объеме (R0): средняя величина минимального расстояния от опухоли до периферической границы резекции (горизонтальной) (M±SD) составила 4±1,385 (1 - 6) мм, средняя величина минимального расстояния от опухоли до глубокой границы резекции (вертикальной) (M±SD) составила 2,4±0,985 (1- 4,5) мм. Практически у всех больных — 13 (92,8%) инвазия опухоли была ограничена подслизистым слоем, только у 1 (7,2%) пациента наблюдались признаки начальной инвазии в мышечный слой стенки кишки. Больному было предложено оператив-

ное вмешательство в объеме передней резекции прямой кишки, однако он отказался в пользу динамического наблюдения.

Таблица 1. Зависимость степени дифференцировки от клинических и патоморфологических характеристик НЭО

Показатели	G1 (n=11)	G2 (n=3)	p
Локализация:			
с\а	8 (72,7%)	2 (66,6%)	0,1
н\а	3 (27,3%)	1 (33,3%)	0,1
Размер опухоли: (M±SD) мм	7,27±3,64	10,3±4,5	0,038
Глубина инвазии:			
подслизистый слой	11 (100%)	2 (66,6%)	0,1
мышечный слой	—	1 (33,3%)	
T1a	9 (81,8%)	2 (66,6%)	0,1
T1b	2 (18,2%)	—	
T2	—	1 (33,3%)	
LVI+	3 (27,3%)	1 (33,3%)	0,1

Отдаленные результаты

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 14 (100%) пациентов. Медиана наблюдения больных составила 25,5 (9-86) мес. Под возвратом заболевания мы подразумевали местный рецидив опухоли, продолженный рост опухоли, прогрессирование в виде регионарных или отдаленных метастазов.

Прогрессирование заболевания отмечено у 3 из 14 (21,4%) пациентов. У одного пациента с НЭО G1 размером 12 мм через 6 мес. возник локорегиональный рецидив в параректальном лимфатическом узле, в связи с чем ему была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата по задней полуокружности прямой кишки определялся рубец после ТЭМ до 2 см в диаметре без признаков рецидива НЭО. В 1 из 14 исследованных лимфатических узлов мезоректума выявлен метастаз НЭО. На момент настоящего анализа пациент комплексно обследован в сроки 86 месяцев — признаков возврата заболевания не выявлено.

У двух пациентов с НЭО размером 10 и 15 мм и дифференцировкой G2 при плановом КТ диагностированы метастазы в печени через 6 и 18 мес. наблюдения соответственно. В первом случае пациент погиб от прогрессирования заболевания через 9 мес. от момента первичной операции. Второму пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объеме атипичной резекции печени. В настоящий момент больной обследован — на момент анализа данных, на сроке наблюдения 65 мес. от момента первичной операции признаков возврата заболевания нет.

Таким образом, частота локорегионального рецидива НЭО после ТЭМ составила 1/14 — 7,1%. Частота отдаленного метастазирования НЭО после ТЭМ составила 2/14 — 14,2%.

В силу небольшого количества наблюдений с возвратом заболевания (n=3), нам не предста-

вилось возможным оценить опухоль-специфическую и безрецидивную выживаемость. Однако необходимо подчеркнуть, что среди больных с G1 НЭО только у одного пациента произошел возврат заболевания, а среди больных с G2 НЭО у двух. Также следует отметить, что среди больных с G2 НЭО один человек умер от прогрессирования заболевания. Нельзя не обратить внимание, что во всех случаях возврат заболевания был выявлен у пациентов с крупными НЭО прямой кишки размером более 10 мм. Также у двух из трех больных отмечена лимфоваскулярная инвазия. При этом размер НЭО более 10 мм являлся единственным статистически-значимым фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость ($p=0,032$).

Обсуждение

НЭО прямой кишки являются редким заболеванием, о чем свидетельствует сравнительно небольшое число публикаций в мировой литературе. Как правило, большинство исследований являются ретроспективными. Вместе с тем, мало внимания уделяется именно локальным методам лечения НЭО прямой кишки, и представленные исследования включают небольшие серии пациентов.

По данным литературы хирургическое вмешательство — основной метод лечения НЭО прямой кишки [6, 7, 8, 10]. Несмотря на очевидные преимущества ТЭМ в виде малой травматичности и безопасности [11], возможности этого вида локального удаления ограничены размером НЭО (до 10-20 мм в Д), и распространением в пределах подслизистого слоя стенки прямой кишки [12, 13]. Кроме того, зависимость результатов лечения от факторов агрессивности опухоли (дифференцировка и степень злокачественности (G), глубина инвазии, лимфоваскулярная инвазия) может потенциально снизить онкологическую эффективность ТЭМ.

По данным литературы вероятность метастазирования увеличивается прямо пропорционально размеру опухоли. Так, для НЭО прямой кишки без инвазии мышечного слоя и размером <10 мм вероятность поражения регионарных лимфатических узлов составляет менее 2%, для НЭО размером 10-20 мм — 10-15%, и для НЭО размером ≥ 2 см без инвазии мышечного слоя вероятность регионарного метастазирования составляет 60-80% [14, 15, 16, 17].

По данным К. Shigeta et al., которые в 2013 году провели ретроспективное исследование на выборке из 98 пациентов за 20-летний период, 10-летняя безрецидивная выживаемость у 66 пациентов после локального удаления НЭО прямой кишки размером менее 10 мм составила 100%

($p<0,001$), а среди 8 пациентов с НЭО размером от 10 до 20 мм — 83,3% ($p<0,001$) [18]. Данные метаанализа, проведенного F.D. McDermott et al. в 2013 году, объединившего 14 исследований за период 1950-2013 гг. и включившего 4575 больных, подтверждают онкологическую эффективность локального удаления НЭО прямой кишки размером до 16 мм при отсутствии других факторов риска [19]. Напротив, ретроспективное исследование F.C. Gleeson et al. от 2014 года, в которое включено 87 пациентов за период с 2000 по 2012 гг., установило, что размер НЭО более 9 мм является статистически значимым фактором регионарного метастазирования опухоли [20]. В представленном исследовании среди пациентов с размером НЭО менее 10 мм возврата заболевания не было, в то же время среди группы пациентов с размером новообразования от 10 до 20 мм возврат заболевания выявлен в 3 случаях из 7. Таким образом, представленные данные показывают, что при планировании хирургического лечения одним из основных критериев является размер НЭО [18, 19, 21]. Другими факторами, влияющими на отдаленные результаты лечения НЭО, являются глубина инвазии опухоли, лимфоваскулярная инвазия и стадия заболевания [22, 23]. По данным ретроспективного исследования V.N. Fahy et al. от 2006 г., в которое были включены 70 пациентов за период с 1957 по 2004 гг., отдаленные метастазы возникли у 7 из 16 пациентов (43,75%) с опухолью, выходящей за пределы подслизистого слоя, в сравнении с группой пациентов с инвазией, ограниченной подслизистым слоем, в которой метастазы возникли в 1 (2,5%) случае из 39 ($p<0,001$). Также в этом исследовании была продемонстрирована статистически значимая разница в 5-летней безрецидивной выживаемости. При этом у пациентов с инвазией, выходящей за пределы подслизистого слоя, она составила 30%, по сравнению с 88% у пациентов с инвазией в пределах подслизистого слоя ($p=0,004$). Авторы показали, что во всех случаях прогрессирования у пациентов имелись признаки лимфоваскулярной инвазии [22].

В нашей работе только в одном наблюдении опухоль распространялась в мышечный слой, при этом признаков возврата заболевания у больного выявлено не было. По всей видимости, такой результат связан в первую очередь с малой выборкой больных.

По данным J. Soga, обобщившим результаты лечения 1271 пациента, общая пятилетняя выживаемость для всех пациентов с НЭО прямой кишки с разным уровнем инвазии как подслизистого, так и мышечного слоя, составила 88%, а среди пациентов с инвазией опухоли только в пределах подслизистой основы, — 98% [23].

Аналогичные результаты получили A.N. Koura et al. в 1996 г. на основании лечения 55 пациентов за период с 1955 по 1994 гг. Согласно полученным ими данным, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 100% у 16 пациентов без признаков лимфоваскулярной инвазии, в то время как 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных с лимфоваскулярной инвазией — 50% ($p < 0,001$) [23].

В нашем исследовании только в одном из четырех случаев у пациента с лимфоваскулярной инвазией возник возврат заболевания, однако, статистически значимого влияния на прогноз заболевания и выживаемость обнаружено не было.

Степень злокачественности опухоли (G) — важный фактор, который влияет на прогноз заболевания. V.N. Fahu et al. продемонстрировали, что у пациентов с G2 НЭО прямой кишки имелась значительно меньшая пятилетняя безрецидивная выживаемость по сравнению с пациентами с G1 НЭО (57% и 95% соответственно; $p = 0,003$). Общая выживаемость у пациентов с G2 также значительно ниже, по сравнению с пациентами с G1 (70% и 100% соответственно; $p = 0,02$) [22]. Аналогичные данные получены в результате ретроспективного исследования, проведенного A.N. Koura et al. Согласно полученным данным, пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 100% у пациентов с G1 НЭО прямой кишки, по сравнению с 50% у пациентов с G2 ($p < 0,001$) [23]. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными в рамках программы SEER в США, которая обобщила 35 825 подтвержденных случаев за период с 1973 по 2004 гг., где медиана общей выживаемости у пациентов с G1 и G2 составила 124 и 64 мес., соответственно ($p < 0,001$) [24]. В представленном исследовании мы не получили статистически значимой разницы в канцер-специфической выживаемости в зависимости от степени дифференцировки, однако, имелась определенная тенденция к влиянию этого фактора на отдаленные результаты лечения больных с НЭО ($p = 0,056$).

Нельзя не отметить, что существует определенная зависимость качества операционного препарата, в виде R0 границ резекции и отсутствия фрагментации, от метода локального удаления НЭО. Согласно результатам исследования, проведенного J.H. Jeon et al., включавшем 66 пациентов, частота R0 резекций при ТЭМ составила 100% и была статистически значимо выше, чем при эндоскопической диссекции в подслизистом слое (82,7%) ($p = 0,046$) [25]. Аналогичным образом, в нашем исследовании в 100% наблюдений были выполнены R0 резекции и отсутствовала фрагментация операционных препаратов.

Таким образом, локальное удаление НЭО прямой кишки может являться методом хирур-

гического лечения для опухолей с низкой степенью злокачественности, при этом прецизионность и безопасность является несомненным приоритетом ТЭМ. Важной составляющей при этом является патоморфологическое исследование операционного препарата, на основании которого можно выявить пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. В этом случае ТЭМ может рассматриваться как метод эксцизионной биопсии НЭО прямой кишки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26(18). — P. 3063–3072. — doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
2. Ellis L., Shale M.J., Coleman M.P. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: Trends in incidence in England since 1971 // Am J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105(12). — P. 2563–2569. — <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.341>.
3. Hauso O., Gustafsson B.I., Kidd M. et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America // Cancer. — 2008. — Vol. 113(10). — P. 2655–2664. —doi: 10.1002/cncr.23883.
4. Scherübl H., Streller B., Stabenow R. et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19(47). — P. 9012–9019. — doi: 10.3748/wjg.v19.i47.9012.
5. Scherübl H., Cadiot G. Early Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Endoscopic Therapy and Surveillance // Visc Med. — 2017. — Vol. 33(5). — P. 332–338. — doi: 10.1159/000459404.
6. Oberg K., Akerstrom G., Rindi G., Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. — 2010. — Vol. 21(Suppl 5). — v223-7. —doi: 10.1093/annonc/mdq192.
7. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по лечению нейро-эндокринных опухолей. — Москва, 2018. — 50 с.
8. Shah M.H., Goldner W.S., Halfdanarson T.R. et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018 featured updates to the nccn guidelines// JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. — 2018. — Vol. 16(6). — P. 693–702.
9. Чернышов С.В., Тарасов М.А., Нагудов М.А. и др. Систематический обзор и мета-анализ: трансанальная эндомикрoхирургия против эндоскопической подслизистой диссекции в лечении крупных аденом и раннего рака прямой кишки // Колопроктология. —2019. — Т. 18(2(68)). — С. 7-20. — <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-2-7-14>.
10. Ngamruengphong S., Kamal A., Akshintala V. et al. Prevalence of metastasis and survival of 788 patients

- with T1 rectal carcinoid tumors // *Gastrointest Endosc.* — 2019. — Vol. 89(3). — P. 602–606. — <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.11.010>.
11. Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г. и др. Результаты 600 трансанальных эндоскопических операций по поводу аденом и аденокарцином прямой кишки // *Колопроктология.* — 2019. — Т. 18(3(69)). — С. 20–40. — doi:10.33878/2073-7556-2019-18-3-20-40.
 12. Aytac E., Ozdemir Y., Ozuner G. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal // *J. Visc. Surg.* — 2014. — Vol. 151(1). — P. 3–7. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.12.007>.
 13. Modlin I.M., Kidd M., Latich I. et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128(6). — P. 1717–1751. — doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.038.
 14. Yao J.C., Fazio N., Singh S. et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet.* — 2016. — Vol. 387(10022). — P. 968–77. — [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00817-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X).
 15. Soga J.U.N. Carcinoids of the Rectum : An Evaluation of 1271 Reported Cases // *Surgery Today.* — 1997. — Vol. 112–119. — doi:10.1007/bf02385898.
 16. Mani S., Modlin I.M., Ballantyne G. et al. Carcinoids of the rectum // *J. Am Coll Surg.* — 1994. — Vol. 179(2). — P. 231–248.
 17. Schindl M., Niederle B., Häfner M. et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors // *World J Surg.* — 1998. — Vol. 22(6). — P. 628–634. — doi: 10.1007/s002-689900445.
 18. Shigeta K., Okabayashi K., Hasegawa H. et al. Long-Term Outcome of Patients with Locally Resected High- and Low-Risk Rectal Carcinoid Tumors // *J. Gastrointest. Surg.* — 2014. — Vol. 18(4). — P. 768–73. — doi: 10.1007/s11605-014-2468-6.
 19. McDermott F.D., Heeney A., Courtney D. et al. Rectal carcinoids: A systematic review // *Surg Endosc.* — 2014. — Vol. 28(7). — P. 2020–2026. — doi: 10.1007/s00464-014-3430-0.
 20. Gleeson F.C., Levy M.J., Dozois E.J. et al. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: Impact of tumor size on the natural history and outcomes // *Gastrointest Endosc.* — 2014. — Vol. 80(1). — P. 144–151. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.11.031>.
 21. Fields A.C., Lu P., Vierra B.M. et al. Survival in Patients with High-Grade Colorectal Neuroendocrine Carcinomas : The Role of Surgery and Chemotherapy // *Ann Surg Oncol.* — 2010. — <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07203-3>.
 22. Fahy B.N., Tang L.H., Klimstra D. et al. Carcinoid of the Rectum Risk Stratification (CaRRs): A Strategy for Pre-operative Outcome Assessment // *Annals of Surgical Oncology.* — 2007. — Vol. 14(5). — P. 10–15. — doi: 10.1245/s10434-006-9311-6.
 23. Koura A.N., Giacco G.G., Curley S.A. et al. Carcinoid tumors of the rectum: Effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79(7). — P. 1294–1298. — doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970401)79:7<1294::aid-ncr4>3.0.co;2-h.
 24. Chagpar R., Chiang Y., Xing Y., Cormier J.N. Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum : Prognostic Relevance and Comparative Performance of Current Staging Systems // *Annals of Surgical Oncology.* — 2013. — P. 1170–1178. — doi: 10.1245/s10434-012-2746-z.
 25. Jeon J.H., Cheung D.Y., Lee S.J. et al. Endoscopic resection yields reliable outcomes for small rectal neuroendocrine tumors // *Dig Endosc.* — 2014. — Vol. 26(4). — P. 556–563. — doi: 10.1111/den.12232.

Поступила в редакцию 04.02.2020 г.

E.G. Rybakov¹, E.A. Khomyakov^{1,2}, O.A. Maynovskaya¹, S.I. Sychev¹, S.V. Chernyshov¹, Ya.A. Shelygin^{1,2}

Rectal Neuroendocrine Tumors: short-term and long-term results of local excision

¹Federal State Budgetary Institution «State Scientific Centre of Coloproctology n.a. A.N. Ryzhikh» of the Ministry of Healthcare of the Russia,

²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective: Rectal neuroendocrine tumors (NETs) are rare neoplasms and, therefore, few clinical observational studies have been performed and few publications are available on this matter. With regard to the aforesaid, it seems topical to analyze and publish results of local rectal NET excisions that were performed at Federal State Budgetary Institution «State Scientific Centre of Coloproctology n.a. A.N. Ryzhikh» of the Ministry of Healthcare of Russia.

Patients and methods: Within the period from December 2011 until June 2018 14 patients, including 4 (28.6%) men and 10 (71.4%) women underwent transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal NETs at Federal State Budgetary Institution «State Scientific Centre of Coloproctology n.a. A.N. Ryzhikh» of the Ministry of Healthcare of Russia. The mean age of the patients was 53.2 ± 14.14 (24 to 74) years old. Remote results of the treatment performed were traced for all 14 (100%) patients. Kaplan-Meier curves were graphed and then compared using the log-rank (Mantel-Cox) method.

Results: On the basis of findings of pathomorphological studies, 10 (71.4%) patients were diagnosed with stage pT1a tumors, 3 (21.4%) participants had stage pT1b tumors, and 1 (7.2%) patient had stage pT2 tumor; 11 (78.6%) patients enrolled to the study had G1 tumors and 3 (21.4%) participants had G2 tumors; and lymphovascular invasion was detected in 4 (28.5%) of the 14 patients. All excisions were radical (R0). The median follow-up period was 25.5 (9 to 86) months. Disease progression was found in 3 (21.4%) of the 14 patients. NET size exceeding 10 mm was the only statistically significant factor that had impact on relapse-free survival (p=0.032).

Conclusion: Local excision of rectal NETs can be an option of surgical treatment for small (< 10 mm) low-grade tumors. At the same time, precision and safety are of unquestionable priority in TEM.

Key words: neuroendocrine tumors (NET), colorectal cancer, transanal endomicrosurgery (TEM), rectum, colorectal surgery, oncology