

KARCINOID APPENDIXU

MUDr. Ladislav Slováček^{1,3}, MUDr. Martin Blažek³, MUDr. Petr Bartoň²,
prof. MUDr. Ladislav Jebavý, CSc.^{1,3}, prof. MUDr. Jaroslav Kačerovský, CSc.¹

¹Katedra válečného vnitřního lékařství VLA J. E. Purkyně, Hradec Králové

²Plicní klinika FN, Hradec Králové

³II. interní klinika FN, Hradec Králové – Oddělení klinické hematologie

Autoři v kazuistice prezentují pacienta se vzácně se vyskytujícím karcinoidem appendixu, upozorňují na možnosti diagnostiky a zejména pak léčby tohoto onemocnění.

Úvod

Nejčastější lokalizací maligních nádorů intestinálního traktu je konečník a tlusté střevo, nádory tenkého střeva jsou vzácné a tvoří cca 1–2% všech tumorů gastrointestinálního traktu (1, 2, 3, 5, 6, 9, 14). Nádory intestinálního traktu lze klasifikovat z několika hledisek a to:

1. z hlediska biologické povahy na nádory benigní a maligní
2. z hlediska etiopatogenetického na nádory primární a sekundární
3. z hlediska histopatologického gradingu. Z benigních nádorů se nejčastěji jedná o leiomyomy, lipomy, fibromy, fibromyomy, lipomy a hamartomy (4, 14), z maligních nádorů pak zejména adenokarcinom, sarkom, maligní lymfom a karcinoid, vzácný svým výskytem (8, 9, 11, 12, 16).

Zvláštní skupinou nádorů zažívacího traktu jsou endokrinní nádory, dříve označované jako apudomy, které dle Šachlové (15) tvoří asi 2% všech malignit. Cca 55% všech endokrinních nádorů tvoří karcinoidy, které se objevují samostatně nebo v rámci mnohočetných endokrinních nádorů. Karcinoid je pomalu rostoucí nádor, jehož původ je v gastrointestinálních enterochromafinních buňkách (tzv. EC buňky), v EC podobných buňkách a v extraintestinálních endokrinních buňkách v plicích, ováriích, apod. (7, 12, 15, 17).

Vlastní pozorování

30 letý pacient

Anamnesticky

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Osobní anamnéza: prodělal běžné dětské nemoci, drobné úrazy horních a dolních končetin, jinak bezvýznamná.

Alergická anamnéza: negativní.

Farmakologická anamnéza: léky trvale neužívá.

Návyky: kouří cca 15 cigaret denně od 18 let věku, alkohol příležitostně, abúzus léků neudává.

Pracovní a sociální anamnéza: dělník ve výrobně barev, ženatý.

Nynější onemocnění

Asi 15 let má zažívací obtíže charakteru křečovitých bolestí v pravém podbřišku, léčen vždy medikamentózně, podrobněji pro tyto obtíže nikdy vyšetřen nebyl. 21. 12. 2003 došlo k výstupu křečovitých bolestí v pravém podbřišku, vyšetřen chirurgem se závěrem akutní appendicity, indikován k appendektomii. Po operaci křečovitých bolestí v pravém podbřišku vymizely. Histopatologicky z resekátu appendixu verifikována flegmonózní appendicitida, ve sliznici i lymfatických subserózních cévách verifikován karcinoid.

Ataky zarudnutí kůže nikdy neměl, netrpěl frekventní průjmami, bušení srdce či pískavou dušností rovněž nikdy neměl. Byl vyšetřen v rámci spádové gastroenterologické poradny, kde bylo doporučeno kompletní vyšetření při karcinoidu. Subjektivně je zcela bez potíží.

Objektivní fyzikální nálezy

Hmotnost 70 kg, výška 175 cm, krevní tlak 130/100, tepová frekvence 82/min., dechová frekvence 16/min., axilární teplota 36,3 °C. Jizva po appendektomii – klidná, pevná, bez známek dehiscence, ostatní interní fyzikální nálezy v normě.

Vyšetření

Laboratorní a pomocná vyšetření

Výsledky biochemického vyšetření séra – vše v normě.

Výsledky biochemického vyšetření moče – vše normě.

Močový sediment – v normě.

Odpad kyseliny 5-hydroxy-indolové/24 hodin: 9,0 umol/l

Výsledky hematologického vyšetření – vše v normě.

Koagulační profil – v normě.

EKG vyšetření – SR, sinus iRBBB, bez ložiskové léze

Zobrazovací vyšetření

RTG vyšetření hrudníku (21. 2. 2004). Závěr: na srdci a aortě nálezy přiměřené věku, plicní parenchym bez patologického nálezu.

Oktreotidový scan (23. 2. 2004). Závěr: normální nálezy, nebyly zachyceny metastázy karcinoidu.

Sonografické UZ vyšetření břicha (24. 2. 2004). Závěr: Nález na orgánech dutiny břišní bez jasné patologie.

Koloskopické vyšetření (24. 2. 2004). Závěr: polypoidní formace dna céka, v.s. zanořený pahýl po appendektomii. Dva drobné polypy rektosigmatu, sneseny endoskopicky. Histopatologicky bez průkazu známek karcinoidu či jiné změny vysvětlující polypovitý charakter částice v materiálu.

Gastroskopické vyšetření (25. 2. 2004). Závěr: normální esofagogastroduodenoskopický nálezy.

Enteroskopické vyšetření (25. 2. 2004). Závěr: normální enteroskopický nálezy do 90 cm jejunu.

Enteroklyza (26. 02. 2004). Závěr: normální nálezy

Gastrochirurgické konzilium (1. 3. 2004): Závěr: i přes negativní výsledky rozsáhlého gastroenterologického vyšetřovacího programu doporučujeme vzhledem k již zmiňované angioinvasi karcinoidu do subserózních lymfatických cév reoperační výkon – pravostranná hemikolektomie / ileocekální resektomie.

Histopatologické vyšetření resekátu ileoceca (17. 3. 2004): Závěr: struktury karcinoidu v žádném z vyšetřených řezů ani v okrajích resekátu nebyly zastíženy.

Průběh hospitalizace

30 letý pacient s anamnézou chronických zažívacích obtíží charakteru křečovitých bolestí v pravém hypogastriu, po appendektomii v prosinci roku 2003, kdy byl histologicky z resekátu verifikován flegmonózní zánět appendixu, ve sliznici i lymfatických subserózních cévách appendixu verifikován karcinoid. Vzhledem k angioinvasi do subserózních lymfatických cév byl pacient přijat k podrobnému gastroenterologickému vyšetření s cílem vyloučit metastatické postižení při karcinoidu, dále pak synchronní postižení nebo postižení jiným tumorem. Provedená vyšetření včetně odpadu kyseliny 5-hydroxy-indolové byla negativní.

Stav pacienta byl konzultován s gastrochirurgem, který i přes negativní výsledky rozsáhlého gastroenterologického vyšetřovacího programu doporučil vzhledem k již zmiňované angioinvasi karcinoidu do subserózních lymfatických cév reoperační výkon – ileocekální resekci s laterolaterální anastomózou. Histopatologické vyšetření resekátu vyloučilo známky prorůstání karcinoidu.

Diskuze a závěr

V samotném úvodu již bylo řečeno, že zvláštní skupinou nádorů zažívacího traktu jsou endokrinní nádory, tzv. apudomy. Dle Klenera (7) jsou apudomy označovány jako nádory v nejrůznějších lokalizacích mající společný histogenetický původ, tj. že vycházejí z buněk ektodermy a produkují biologicky aktivní látky, zejména pak aromatické aminy. Samotný název apudomů vychází z dekarboxylace prekurzorů aromatických aminů, tzv. APUD – amine precursors uptake and decarboxylation. Je známo, že ne všechny tumory splňují tento koncept, a proto někteří autoři užívají širší označení, tzv. neuroendokrinní tumory (NET) (7, 9, 15, 17). Do této skupiny patří především nesidomy, karcinoidy, feochromocytom, medulární karcinom štítné žlázy, některé formy malobuněčného karcinomu plic a některé nádory thymu.

Nejpočetnější skupinou neuroendokrinních tumorů co do výskytu, jsou karcinoidy, jejichž incidence je dle Mullera (9) a Vítky (17) 0,5–1,0/100 000 obyvatel. V 90% je jejich původ v enterochromafinních buňkách trávicí trubice, nejčastěji v appendixu, dle Šachlové (15) až v 50% případů. Mimo gastrointestinálního traktu se karcinoid vyskytuje v bronších, ováriích, pankreatu, žaludku a štítné žláze. Karcinoidy jsou z hlediska anatomického a klinického klasifikovány do 3 skupin podle úseků trávicí trubice, z nichž lze jejich původ odvozovat (tabulka 1). Tato klasifikace byla navržena již v roce 1963 Williamsem a Sandersem (19). Je považována za velmi užitečnou, neboť nádory z takto rozdělených oblastí se odlišují ve svých funkčních projevech, histochemii a secernovaných látkách (15, 17).

Karcinoidní buňky produkují celou řadu biologicky aktivních aminů a peptidů (histamin, inzulin, bradykinin, prostaglandiny, apod.), které vyvolávají klinické projevy karcinoidu. Hlavním z těchto aminů je však

serotonin (5 hydroxytryptamin, 5-HT), který vzniká z tryptofanu a v cirkulaci se mění působením L-aminodekarboxylázy na kyselinu 5-hydroxyindolactovou (5-HIOK). Serotonin nejvíce secernují karcinoidy tenkého střeva, méně je secernován karcinoidy lokalizovanými v bronších, pankreatu, žaludku, apod.

Klinická manifestace karcinoidů je tedy dána hormonální aktivitou nádoru a jeho lokalizací. Karcinoidy lokalizované v gastrointestinálním traktu se manifestují progredujícími nespecifickými bolestmi břicha, průjmy, malabsorbci (v 7% případů) (15), příznaky ileu. V případě diseminace karcinoidu se kromě těchto příznaků mohou vyskytovat dušnost, kašel, hemoptýza a v neposlední řadě projevy tzv. karcinoidního syndromu (kožní změny, flush, hypertenze, apod.), který dle Klenera (7) nejčastěji provází jaterní metastázy karcinoidu. Dle Šachlové (15) se karcinoidní syndrom vyskytuje u méně než 10% pacientů. Ve výjimečných případech se může objevit život ohrožující stav označovaný jako karcinoidní krize manifestující se vystupňovanými příznaky karcinoidního syndromu (zejména těžká hypotenze, progredující dušnost při bronchospasmu, apod.). Její výskyt je dle Šachlové (15) popisován častěji u pacientů s lokalizací „foregut“ a „midgut“.

Diagnostika karcinoidů vychází z anamnestických údajů, dále je podpořena zvýšeným výdejem kyseliny 5-hydroxyindolactové močí (více než 50 mg/24 hodin). Před samotným sběrem moči je potřeba vyloučit potraviny s vysokým obsahem 5-hydroxytryptofanu a stejně tak některé léky (fenacetin, amfetamin, reserpin). Samozřejmou součástí diagnostiky karcinoidu jsou zobrazovací vyšetření, tj. transabdominální ultrasonografie (zejména k detekci distančních metastáz), endoskopická vyšetření (gastroskopické, enteroskopické a koloskopické vyšetření) k verifikaci lokalizace submukózního či polypózního nádoru, rentgenové vyšetření tenkého střeva (tzv. enteroklýza) umožňující verifikovat stenozy proces nebo polypózní nádor, rentgenologické vyšetření hrudníku k detekci metastatického plicního procesu. CT vyšetření přispívá k diagnóze zejména nádoru o nízké denzitě (9, 15). Diagnostiku jaterních metastáz umožňuje cílená jaterní biopsie. Přínosnou metodou nejen v diagnostice,

ale i v léčbě karcinoidů, jsou radionuklidová vyšetření, která využívají poznatku, že cca 90% všech karcinoidů má receptory pro somatostatin (18). Principem metody je kumulace značené látky analogní somatostatinu v oblasti nádorového ložiska (9, 15, 17, 18).

Léčba karcinoidů je velmi rozmanitá. Kurativní léčbou u karcinoidů do velikosti 1 cm je chirurgická léčba (7, 12). Dle Salapy (11) závisí taktika chirurgické léčby na několika faktorech a to:

1. hloubce invaze karcinoidu do stěny
2. na velikosti tumoru
3. na výskytu metastáz karcinoidu.

Žaludeční a duodenální karcinoidy do velikosti 1 cm lze endoskopicky odstranit anebo lokálně excidovat. Karcinoidy jejuny a iley jsou obvykle invazivnější a měly by být odstraněny dle Mullera (9) a Salapy (12) širokou resekci bez ohledu na velikost karcinoidu. U karcinoidu appendixu do velikosti 2 cm postačuje jednoduchá appendektomie, v případě velikosti nad 2 cm pravostřanná hemikolektomie. Karcinoid céka má podobný charakter jako karcinoid ilea. U karcinoidu rekta menším než 1 cm postačuje lokální excize, je-li větší než 2 cm, je zapotřebí resekce (12). Zřídka je indikována paliativní zevní radioterapie v dávce 45–50 Gy vzhledem k malé radiosenzitivitě karcinoidů. U pokročilých forem karcinoidů je indikována chemoterapie na bázi streptozocinu, 5-fluorouracilu, cyklofosfamidů, cisplatinu a etoposidu (7, 15, 17). U jaterních metastáz je dle Klenera (7) výhodnou léčebnou metodou chemoembolizace arteria hepatica. Velký význam v léčbě karcinoidu má antihormonální léčba na bázi somatostatinových analogů octreotidu (18) a v neposlední řadě imunoterapie interferonem.

V případě našeho pacienta lze konstatovat, že vyšetřovací program i léčba karcinoidu appendixu zcela odpovídá dostupným českým i zahraničním literárním pramenům.

Kazuistika je zajímavá ze dvou důvodů a to, že:

1. podává stručný přehled o problematice nádorů intestinálního traktu a zvláště pak o neuroendokrinních tumorech,
2. podává ucelený přehled k problematice vzácně se vyskytujícího karcinoidu appendixu.

Tabulka 1. Anatomické dělení karcinoidů a hlavní klinické příznaky (modifikováno dle Vítky, 1999) (17)

Úsek	Lokalizace	Hlavní mediátory	Hlavní příznaky vedoucí k diagnóze
horní (foregut)	bronchy, thymus, žaludek, duodenum D1	5-hydroxytryptofan, histamin, růstový hormon, gastrin, adrenokortikotropní hormon	bronchiální obstrukce, atypický flush
střední (midgut)	duodenum od D2, jejunum, ileum, colon ascendens	serotonin, tachykininy, prostaglandiny, bradykinin	obstrukční ileus, karcinoidní syndrom s typickým flushem zejm. při jaterních metastázách
dolní (hindgut)	colon transversum, descendens, sigmoideum, rectum	5-hydroxytryptofan	lokální symptomy

Literatura

1. Anděl M, a kol. Vnitřní lékařství IV. Praha: Univerzita Karlova 1995: 72.
2. Braun J, Dormann A. Vademecum lékaře. Praha: Galén 2000: 254–268.
3. Coit DG. Cancer of the small intestine. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th Edition, 1993: 915–928
4. Fanta J. Onemocnění duodena. <http://www.lf3.cuni.cz/studium/materialy/chirurgie/txt/duodenom.html>
5. Horák L. Chirurgie tenkého střeva. http://www.lf3.cuni.cz/studium/materialy/chirurgie/txt/tenke_strevo.html
6. Chow JS, Chen CC, Ahsan H. et al. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973–1990. International Journal of Epidemiology 1996; 25 (4): 722–728.
7. Kleiner P, et al. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 559–563.
8. Matsuo S, Eto T, Tsunoda T, et al. Small bowel tumors: an analysis of tumor-like lesions, benign and malignant neoplasms. European Journal of Surgical Oncology 1994; 20 (1): 47–51.
9. Muller M, et al. Chirurgie pro studium a praxi. Praha: Goldstein and Goldstein 1997: 272–274.
10. Roder JD, Stein HJ, Huttler W, Siewert JR. Pylorus preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. Br J Surg 1992; 79: 152–155.
11. Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS, et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a ten-year experience with 79 patients. Journal of the American College of Surgeons 1996; 183 (2): 89–96.
12. Salapa M, Hutan M. Carcinoid – our experiences with their surgical treatment. Bratisl. Lek. Listy 1999; 100 (3): 168–170.
13. Serour F, Dona G, Birkenfeld S, et al. Primary neoplasms of the small bowel. Journal of Surgical Oncology 1992; 49 (1): 29–34.
14. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Br J Surg 1996; 83: 625–631.
15. Šachlová M, Vyzula R, Novák J. Carcinoid. Klinická onkologie 2003; 3: 130–133.
16. Tihanyi TF, Pulay I, Winternitz T, Flatner L. Pancreatic Head Mass: How We Treat It? Tumor: Surgical Treatment. JOP. J Pancreas (Online) 2000; 1 (Suppl 3): 171–177.
17. Vitek P. Přehled možností terapeutického ovlivnění karcinoidního syndromu. Remedia 1999; 3, 164–171.
18. Wanberg E, Nilsson O, Theodorsen E, Dahlstrom A, et al. The effect of somatostatin analogue on the release of hormones from human midgut carcinoid tumors cells. Br J Cancer 1991; 64: 23
19. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. Lancet 1963; 1: 238–239.