

I. Kolombo¹, D. Berndt², R. Pabišta³,
L. Smetana⁴, J. Porš, P. Grubský⁵, M. Hruby⁶,
V. Matouš-Malbohan⁷, J. Hair⁸, P. Kašák⁹,
O. Kaplan³, R. Šverma³, E. Jůzová³,
M. Šmehil³, J. Fröml³, J. Tomášek³,
J. Pintová³, J. Tichý³, P. Brzák⁷

¹Urologická ambulance, Městská nemocnice Turnov

²Chirurgické oddělení, MNT

³Urologické oddělení, Klaudiánova nemocnice Mladá Boleslav

⁴Endokrinologická ambulance, MNT

⁵Interní oddělení, MNT

⁶Patologicko-anatomické oddělení, MNT

⁷Oddělení klinické biochemie, MNT

NESIDIOMY V RÁMCI NÁDOROVÉ TRIPLICITY V UROLOGICKÉ PRAXI

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádorové multiplicity
Nesidiom
Inzulinom
Urologická praxe

SOUHRN

S prodlužujícím se věkem a s nepříznivým trendem stárnoucí populace přibývá nádorových onemocnění. Také urolog se setkává s vícečetným - duplicitním, triplicitním či dokonce ještě četnějším nádorovým postižením. V běžné praxi může být konfrontován i se vzácnými nádory, jakými jsou nesidiomy pankreatu. Vzhledem k lokalizaci v retroperitoneu, kde urolog standardně provádí operační výkony, a vzhledem k možné hormonální aktivitě nesidiomů, může mít jejich výskyt klinický význam, jak ukazují naše zkušenosti.

KEY WORDS

Tumor multiplicity
Nesidioma
Insulinoma
Urological practice

SUMMARY

NESIDIOMA IN TUMOR TRIPPLICITY IN UROLOGICAL PRACTICE

Longer lifetime and aging population is connected with higher incidences of neoplasms. In urological practice we are confronted with duplicity, triplicity or even more multiplicity tumors. Some of them can be rare but clinically significant. Nesidioms belong among them, because they are localized in retroperitoneum, where urological procedures are often provided. Endocrinological activity can be relevant for urologist as shown by our experience.

ÚVOD

Prodlužující se věk a stárnoucí populace s sebou přináší zvýšený výskyt nádorových onemocnění. Urologové se setkávají s duplicitním, triplicitním či dokonce ještě četnějším nádorovým postižením. Mezi vzácné případy patří také nesidiomy pankreatu. Pro jejich lokalizaci v retroperitoneu, kde urolog standardně operuje, a vzhledem k možné endokrinní aktivitě těchto nádorů, může mít jejich výskyt klinicky relevantní důležitost a význam, jak ukazují naše zkušenosti. Nesidiomy jsou poměrně vzácné nádory s odhadovanou incidencí 1 : 100 000 obyvatel [1]. Jedná se o nádory z buněk pankreatických ostrůvků a tomu odpovídá také jejich klasifikace v závislosti na původu z jednotlivých typů buněk a případné endokrinní aktivitě (inzulinom, gastrinom, vipom, glukagonom, somatostatinom, PP-om, kortikotrofom, parathyroidom, nonpeptidové nádory, nádory produkující ADH, neuroenzimový nádor). Celkově se odhaduje, že 75 % představují inzulinomy

vycházející z beta-buněk Langerhansových ostrůvků. Obecně platí, že tyto nádory mohou být funkční či nefunkční, zhoubné nebo nezhoubné. Více než polovina je funkčních, méně než polovina je maligních. Pro inzulinomy jsou charakteristické záchvaty hypoglykémie, spojené se značně vysokými hladinami inzulínu a C-peptidu. Adenomy často vykazují přehnanou odezvu na libovolnou stimulaci a hormonálně aktivní nádory vylučují prekurzor inzulínu, tzv. proinzulin, v mnohem větší míře než normální beta-buňky. Uvádá se, že 75 % inzulinomů je solidních a benigních, kolem 10 % jich je maligních a ve zbylých 15 % se může jednat o multifokální postižení pankreatu charakteru adenomatózy či hyperplazie buněk ostrůvků [2]. Molekula inzulínu je tvořena A a B řetězcem spojeným peptidem nazývaným C-peptid. Odbourávání C-peptidu je ve srovnání s vlastním inzulínem konstantní a s více než dvojnásobně delším biologickým poločasem, a proto vyšetření hladin C-peptidu poskytuje více realistickou informaci o sekreční aktivitě beta-buněk než vyšetření vlastního inzulínu. Příznaky hypo-

glykemie jsou značně pestré, od převahy neurologických příznaků či projevy psychické deteriorace, což vede k tomu, že nemocní se dostávají často na neurologická či psychiatrická pracoviště [3]. Zatím není známo, co je příčinou často bizarních rozmanitostí hypoglykemického stavu, proč je jeden pacient klidný a smutný, jiný neadekvátně veselý či agresivní. Nemocní si nezdíka sami všimnou, že jim dělá dobře sladký pokrm. Nejvhodnějším laboratorním testem k potvrzení hypoglykemických stavů při organickém hyperinzulinizmu je kontrolované hladovění, během něhož se opakovaně stanoví glykemie, koncentrace inzulínu a C-peptidu. V typických případech je nutné přerušení testu s hladověním do 24 hodin s laboratorním průkazem hypoglykemie a zvýšenou sérovou koncentrací inzulínu a C-peptidu. Potvrzení diagnózy organického hyperinzulinizmu na základě klinicko-biochemických nálezů vede k rozhodnutí o terapeutickém řešení. Základním postupem je chirurgické odstranění zdroje zvýšené hormonální aktivity, která má většinou příčinu v nesidiomu (inzulinomu). Pro chirurga může být důležitá informace o lokalizaci tumoru ještě před operací. K lokalizaci nesidiomu lze použít celou řadu zobrazovacích technik (sonografie břicha, počítačová tomografie, radionuklidové vyšetření - tzv. oktreotidový *scan*, který znázorňuje receptory na b-buňkách pro oktreotid-derivát somatostatinu, magnetická rezonance, cílená angiografie pankreatu, selektivní transhepatální katetrizace *vena portae* a *v. mesenterica superior* se stanovením koncentrace imunoreaktivního inzulínu ve vzorcích krve z žil pankreatu či provedení endoskopické transgastriční sonografie). Zobrazení se však podaří pouze asi u poloviny tumorů [3]. Nezapustitelnou roli tedy hraje peroperační palpce slinivky rukou zkušeného chirurga, kdy přítomnost tužšího ložiska vede nejčastěji k pokusu o enukleaci, která se nyní preferuje před mutilujícími resekcemi výkony [4]. V případě, že ani peroperační explorace nezjistí lokalizaci tumoru, doporučuje se v současnosti nejprve provést distální pankreatektomii s odstraněním těla a kaudy slinivky, případně se splenektomií s peroperačním histologickým vyšetřením, a čeká se na vzestup glykemie, která by měla nastat asi za 30 – 45 minut po resekcí. Pokud selže distální pankreatektomie, může se přistoupit k subtotální resekcí pankreatu dle Childa. Totální pankreatektomie se v současnosti nedoporučuje jako primární výkon. V případě, že se neplánuje chirurgické řešení, například při neúnosnosti operace, je pro daného jedince provádění dalších topografických vyšetření pouze zátěží a plýtváním finančními prostředky. Pro tyto případy nevhodné k operaci je možno vyzkoušet diazoxid-*Proglidem*®, Schering Plough, který blokuje sekreci inzulínu z beta-buňek. Před chronickým používáním je nutné ověřit jeho efekt. Vedle dobře reagujících pacientů (tzv. responderů) jsou jedinci, u nichž také při diazoxidu zůstávají glykemie nízké (tzv. non-responderi). Příčinou rozdílu v odpovědi na diazoxid je zřejmě výzrálost nádorových buněk. U nádorů s dobře granulovanými buňkami je odpověď mnohem vyšší než u nádorů, kde granulace chybí. V těchto případech je podávání preparátu zbytečné. V následujících kazuistických sděleních poukážeme na některá konkrétní úskalí v diagnostice a léčbě, se kterými jsme se setkali.

KAZUISTIKA

1. Nemocný O. P., narozený 21. 12. 1928, byl operován na našem oddělení v r. 1990 pro karcinom rekta - vzhledem k lokalizaci a rozsahu postižení stav řešen amputací rekta *sec.* Quenu-Miles s terminální sigmoidostomií. Nemocný byl dále dispenzarizován v naší gastroenterologické poradně a byl bez známek lokální recidivy a bez známek generalizace základního

maligního onemocnění. Při sonografickém vyšetření v lednu 1999 byla vyslovena suspekce na expanzi v oblasti horního pólu pravé ledviny. CT vyšetření potvrdilo podezření na karcinom a v lednu 1999 byla provedena transperitoneální radikální nefrektomie vpravo. V průběhu roku 2000 – 2001 se u nemocného objevují stavy slabosti až s poruchami vědomí, pro které byl nemocný opakovaně hospitalizován na neurologickém oddělení s podezřením na tranzitorní ischemické ataky. Nemocný sám vyzoroval, že lze stavům slabosti předejít pravidelným užíváním cukru či glukopuru, který nosil již pravidelně při sobě. V dubnu 2001 se vystupňoval stav v jasně prokazatelnou ataku hypoglykemie a ve spolupráci s endokrinologickou poradnou pak byl prokázán sklon k hypoglykemii při hyperinzulinizmu při kontrolovaném hladovění. Zobrazovací vyšetření sonografie a CT nezobrazila předpokládaný inzulinom. Rovněž nemocný se staví k dalšímu vyšetřování negativně a vzhledem k tomu ve spolupráci s endokrinologickou poradnou byla indikována léčba diazoxidem-*Proglidem*® k prevenci hypoglykemie v dávce 2krát 1 tbl., která u nemocného vyhovuje. V červnu 2001 byla u nemocného pro bolesti v krajině pravého ramene a pánve indikována scintigrafie skeletu a spirální CT břicha a pánve a bylo prokázáno metastatické postižení v oblasti pravého ramene a levého acetabula a dále i metastatické postižení jater a v oblasti těla pankreatu byla zjištěna hypervaskulární léze o velikosti 15krát 10 mm (obr. 1) - diferenciálně diagnosticky nesidiom. U nemocného dle doporučení onkologického konziliáře byla provedena paliativní analgetická iradiace pravé lopatky-ramene, která nemocnému působila největší obtíže. Dále byla u nemocného zahájena analgetická medikamentózní terapie ve spolupráci s poradnou pro léčbu



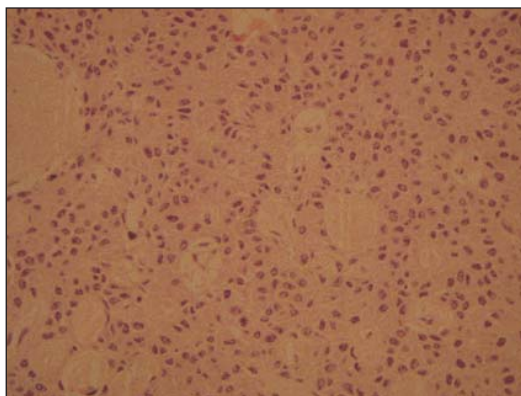
Obr. 1. CT zobrazení nesidiomu.

bolestí. Hypoglykemie při diazoxidu neobtěžují, ale pokračuje kachektizace nemocného, který v domácím ošetření umírá v srpnu 2001 při generalizovaném karcinomu ledviny.

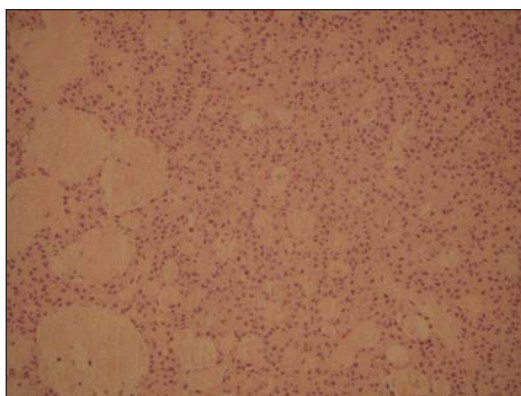
2. Nemocný V. B., narozený 25. 11. 1932, byl odeslán k urologickému vyšetření po atace makroskopické hematurie v lednu 1998. Při sonografickém a následně také CT vyšetření bylo vysloveno podezření na karcinom levé ledviny bez známek generalizace při předoperačním *stagingu*. Dne 19. 2. 1998 byla indikována transperitoneální revize s potvrzením tumoru levé ledviny, což bylo řešeno radikální nefrektomií. Dále byla palpačně odhalena asi 1 cm velká rezistence v oblasti kaudy pankreatu. Diferenciálně diagnosticky bylo uvažováno o solitární metastáze karcinomu ledviny a stav byl řešen resekcí kaudy pankreatu se splenektomií. Následné histologické vyšetření potvrdilo karcinom ledviny ze světlých buněk a nález v kaudě pankreatu byl překvapivě verifikován jako nesidiom (obr. 2 a 3). Ani retrospektivní hodnocení anamnestických, laboratorních, klinických a paraklinických nálezů neodhalilo případnou endokrinní aktivitu nesidiomu. Karcinom ledviny byl definitivně zhodnocen jako T2N0M0. Při dalších dispenzárních kontrolách byl u nemocného *restaging* vždy bez známek lokální recidivy nesidiomu a karcinomu ledviny a bez známek generalizace karcinomu ledviny. V červenci 2002 se objevuje přechodně hematurie a při následném vyšetření zjištěn povrchní asi 1,5 cm velký tumor močového měchýře. Stav řešen 6. 8. 2002 endoresekcí a definitivní histologie byla hodnocena jako uroteliální karcinom močového měchýře T1M0N0 G1. Při dalších kontrolách již opět bez známek nádorového onemocnění.

DISKUSE

Jak ukazují naše zkušenosti, urolog musí počítat v praxi s výskytem multiplicitních a vzácných nádorů, jakými jsou například nesidiomy. Dobrá informovanost o problematice těchto onemocnění a spolupráce s dalšími specialisty může vést k dobrým léčebným výsledkům. Naopak nedostatečné povědomí může vést ke zbytečnému oddálení správné diagnózy a také ke zbytečnému provádění mnoha pro nemocného zatěžujících zobrazovacích a topografických vyšetření, která jsou navíc plýtváním finančními prostředky. Zobrazovací metody jsou zatím pouze podpůrným vyšetřením a nepoužíváme je k diagnóze. Naopak je podstatné rozhodnout, zda pro daného nemocného přichází vůbec chirurgická léčba v úvahu. V konzervativní léčbě inzulinomu se kromě užití diazoxidu-Proglicem® jeví také velmi důležité správné poučení nemocného o dietních a režimových opatřeních, která jsou integrální součástí terapie. Mylně může být doporučována dieta s pravidelnými sladkými jídly, která naopak stimulují sekreci inzulinu a zvyrazňují obtíže. Pro nezasvěcené se může jevit paradoxní doporučení k diabetické dietě, která se však osvědčila právě proto, že nestimuluje výrazně sekreci inzulinu, na rozdíl od diet se zcela volným obsahem sacharidů. Sladký pokrm je určen pro rozvíjející se hypoglykémii a není tudíž její prevencí. Při selhání diazoxidu je možné se pokusit o léčbu somatostatinem či analogem somatostatinu oktreotidem, která závisí na přítomnosti receptorů pro somatostatin, takže opět jen část pacientů reaguje na tuto léčbu. Naopak u některých nemocných může dojít k paradoxnímu poklesu glykémie v důsledku blokády kontrainzulárních hormonů somatostatinem [5]. Urologická onkologie patří sama o sobě k nejzávažnějším úsekům urologie a představuje závažný zdravotní, sociální a ekonomický problém [6]. Tato skutečnost nabývá na významu ve světle přibývajících multiplicitních nádorových postižení, kde se bez dobré mezioborové spolupráce neobejdeme.



Obr. 2a. Histologické zobrazení nesidiomu.



Obr. 2b. Histologické zobrazení nesidiomu.

ZÁVĚR

Nádorové multiplicity již nyní ovlivňují klinickou práci urologů. V kontextu nepříznivého vývoje stárnoucí populace v naší republice bude zřejmě narůstat tento negativní trend a bude proto nezbytně nutná dobrá informovanost alespoň základního charakteru o onemocněních postihujících retroperitoneum, jak je tomu například u nesidiomů. Odhaduje se, že asi 10 % všech inzulinomů je uloženo extrapancreaticky, a tak se urolog standardně provádějící výkony v retroperitoneu může setkat s tímto typem nádoru, který pak může imitovat jiný typ postižení, například lymfadenopatii aj. Také informovanost o možné symptomatologii endokrinně aktivních nesidiomů může být pro urologa velmi užitečná, jak ukazuje naše zkušenost.

LITERATURA

1. Černý J. Nádory endokrinného pankreasu. In: Černý J et al. Špeciálna chirurgia 2 - Chirurgia brušných orgánov a retroperitonea. Martin, Osveta 1992: 325-341.
2. Lawrence WW. Nádory z buněk pankreatických ostrůvků. In: Současná chirurgická diagnostika a léčba. Grada Publishing 1998: 735-739.
3. Škrha J. Nediabetické hypoglykemie a organický hyperinzulinismus, DMEV. Diabetologie-Metabolismus-Endokrinologie - Výživa 1999; 2: 81-85.
4. Geoghegan JG, Jackson JE, Lewis MPN, Owen ERTC, Bloom RS et al. Localization and surgical management of insulinoma. Brit J Surg 1994; 81: 1025-1028.
5. Stehouwer CDA, Lems WF, Fischer HRA, Hackeng WHL, Naafs MAB. Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the long-acting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin). Acta Endocrinol 1989; 121: 34-40.
6. Dvořáček J. Urologická onkologie. In: Dvořáček J et al. Urologie praktického lékaře. Praha, ISV 2000: 127-173.

MUDr. Ivan Kolombo
Urologická ambulance Městské nemocnice Turnov
ul. 28. října 1000, 511 01 Turnov
e-mail: Ivan.Kolombo@mnturnov.cz