

Neuroendokrinní tumory appendixu

O. Louthan

Ambulance pro neuroendokrinní nádory IV. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Souhrn: Neuroendokrinní tumory appendixu (karcinoidy appendixu) se dělí na 1. dobře diferencované tumory s benigním nebo nejistým chováním, 2. dobře diferencované neuroendokrinní karcinomy a 3. karcinoidy s pohárkovými buňkami (goblet cell carcinoids). Karcinoidy appendixu jsou většinou diagnostikovány náhodně během appendektomie a karcinoidový syndrom je vzácný. Velikost nad 2 cm je nejvýznamnějším parametrem horší prognózy u tumoru jinak s příznivou prognózou. Většinu pacientů lze vyléčit appendektomií (tumory menší než 2 cm), tumory s průměrem větším než 2 cm je nutno léčit hemikolektomií.

Klíčová slova: appendektomie – hemikolektomie – appendix – karcinoid s pohárkovými buňkami

Neuroendocrine tumours of the appendix

Summary: According to WHO, neuroendocrine tumors of the appendix (appendiceal carcinoids) are defined as 1. well-differentiated endocrine tumors with benign or uncertain behavior, 2. well-differentiated endocrine carcinoma and 3. goblet cell carcinoma. These tumors are usually diagnosed incidentally during appendectomy. Carcinoid syndrome is rare in appendiceal carcinoid. Tumor size greater than 2 cm is the most important parameter for prognosis. Most patients are cured by appendectomy (appendiceal tumors ≤ 2 cm), tumors with a diameter > 2 cm should be managed by right hemicolectomy.

Key words: goblet cell carcinoid – hemicolectomy – neuroendocrine tumor – WHO classification

Úvod a nomenklatura

První zmínka o karcinoidu appendixu pochází od Glazebrooka z roku 1895 [1]. Karcinoidy appendixu jsou podle Willamsovy a Sandlerovy nomenklatury z roku 1963 neuroendokrinní tumory, patřící do skupiny tzv. midgut karcinoidů [2]. Termín midgut znamená, že tyto tumory vycházejí z orgánu, jenž se vyvinul ze střední části embryonálního střeva. Podle nové nomenklatury WHO se termín karcinoid vyhrazuje jen pro neuroendokrinní tumory vycházející z tenkého střeva a provázené typickým karcinoidovým syndromem. Termín „karcinoid appendixu“ je tedy podle této novější terminologie zastaralý. Neuroendokrinním nádorům (NET) přiřazuje WHO terminologie [3] buď název neuroendokrinní tumor (NET) u neuroendokrinní neoplazie u nejistého chování (kódové číslo /1 u MKN-O klasifikace), což je případ většiny tzv. karcinoidů appendixu, anebo neuroendokrinní karcinom u nádorů s maligním chováním, s kódovým číslem /3 dle MKN-O klasifikace. Nicméně v literatuře přetrvává jistá terminologická setrvačnost, s ter-

mínem „karcinoid appendixu“ se setkáme i v nejnovější literatuře, a proto si jej dovolueme použít i v prezentovaném textu. Podle dosavadních zkušeností karcinoidy appendixu mají hraniční malignitu s nízkým či nejistým maligním potenciálem a vzhledem k jejich indolentnímu průběhu a časným stadiím nádoru v době diagnózy mají vesměs velmi dobrou prognózu.

Dle základní klasifikace se dělí NET appendixu [7] do tří skupin:

1. dobře diferencované tumory s benigním nebo nejistým chováním
2. dobře diferencované neuroendokrinní karcinomy
3. karcinoidy s pohárkovými buňkami (goblet cell carcinoids)

Incidence NET appendixu kulminuje u žen ve věku 15–19 let a u mužů ve věku 20–24 let. NET appendixu po NET tlustého střeva jsou druhou nejčastější skupinou gastrointestinálních endokrinních tumorů, s frekvencí 25–30%. Častěji postihují ženy, mohou se objevit i u dětí.

Podle různých údajů jsou NET appendixu náhodně diagnostikovány

u 3–9 z 1 000 appendektomií. NET appendixu se vyskytují 2krát častěji u žen než u mužů, i po korekci na fakt, že u žen je prováděna častěji incidentální appendektomie v souvislosti s urogenitálními operačními výkony [4–6].

V ambulanci pro NET sledujeme 11 pacientů (3 muži, 8 žen), věk v době diagnózy s rozpětím 17–52 let, věkový průměr 36 let, medián 33 let, směrodatná odchylka 12,3. Věkový průměr našeho souboru je vyšší, než udává literatura, jde ovšem o malý soubor. Doba od diagnózy je v průměru 8,3 roku, medián 7,5 roku. U dvou pacientů byl zjištěn růst nádoru pod serózu, 1krát infiltrativní růst, 1krát perineurální šíření. Avšak u žádného nemocného po dobu sledování od doby operace nebyla dosud zjištěna recidiva či generalizace nádoru.

Klinickopatologické aspekty

Karcinoid appendixu je podle MKN-O klasifikace kódován jako C18.1, M8240/1. Nádorové buňky jsou uniformní s nízkým počtem atypií a prakticky nulovým počtem mitóz [8]. Imunohistochemicky lze prokázat

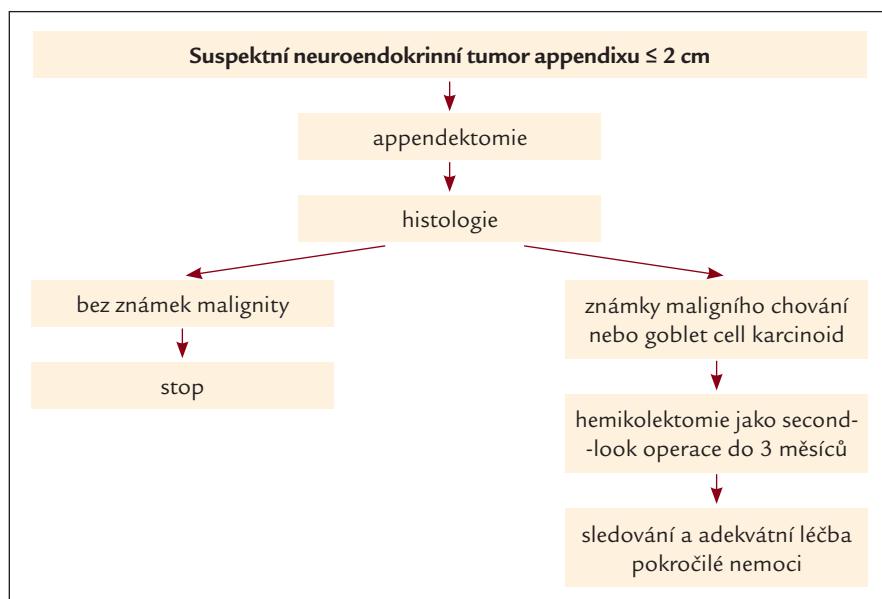


Schéma 1.

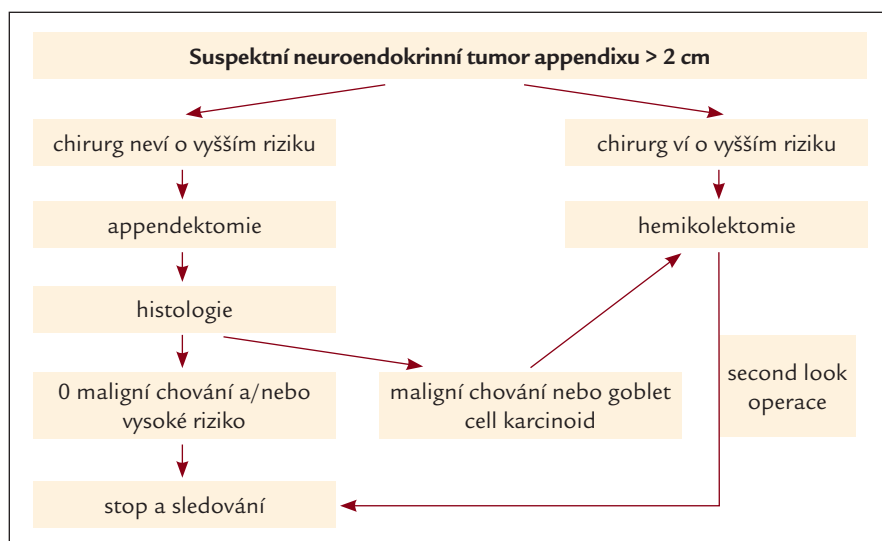


Schéma 2.

chromogranin, synaptophysin a níže uvedené peptidy a bioaminy. Nekrózy se v nádorové tkáni objevují vzácně. Popisují se dva subtypy:

První, nejčastější typ je tvořen enterochromafinními (EC) buňkami obsahujícími serotonin. Histologicky je velmi podobný karcinoidu z terminálního ilea. Vyznačuje se přítomností buněčných ostrůvků se solidními hnízdy uniformních, polygonálních buněk hluboko v lamina propria, což odpovídá přirozené lokalizaci endokrinních buněk. Má argentafinní granula obsahující serotonin a substanci P [9,10].

Druhým, méně častým typem je karcinoid vycházející z L buněk, produkující enteroglukagon a peptid YY. Mikroskopicky jsou nádory identické s L buňkami nádorů rekta, s trabekulárně uspořádanými buňkami oddělenými stromatem bohatým na kolagen.

Požadavky na histologické vyšetření pro diagnostiku NET nádoru zahrnují mimo běžné barvení těž imunohistochemické vyšetření na chromogranin A a synaptofyzin, dále zhodnocení mitotické aktivity (počet mitóz na HPF – high-power field) a proliferačního indexu Ki67. Na rutinní úrovni není nutno vyšetřit na p53 či subtypy somatosta-

tinových receptorů. Nicméně podle ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) význam proliferačních markerů Ki67 a mitotické aktivity HPF jakožto prognostických indikátorů není u dobře diferencovaných appendikálních neuroendokrinních karcinomů dosud jasně definován, i když je pravděpodobný (konsenzus ENETS 2008). Pokud jde o buněčnou morfolologii, nebyl shledán rozdíl mezi metastazujícím a nemetastazujícím nádorem [9,10].

Velikost

Appendikální tumory mají podle různých literárních údajů v 60–80% velikost < 1 cm, ve 4–37% případech 1–2 cm a u 2–17% > 2 cm.

Tendence k metastazování je velmi úzce spjata s velikostí primárního tumoru. Při velikosti primárního tumoru < 1 cm nedochází k metastazování. Vzácně je i u velikosti 1–2 cm. Naproti tomu metastázy u tumorů > 2 cm se vyskytují až v 31% [23].

Lokalizace

60–75% appendikálních karcinoidů je lokalizováno na špičce appendixu, 5–21% ve střední části appendixu a v 7–10% při bazi appendixu. Karcinoidy ve špičce appendixu jsou v naprosté většině kurabilní appendektomií. Pokud jde o karcinoidy střední části, nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu této lokalizace na přežití. Lokalizace v bazi může změnit terapeutické rozhodnutí, pokud nádor zasahuje do okraje excidované tkáně anebo pokud invaduje do céka. Multicentricita je vzácná, ale byla pozorována asociace s karcinoidy tenkého střeva či rekta.

Invaze

Mezoappendikální invaze bývá u dětí ve 30–40% a u 10–20% u dospělých. Invaze do serózy není spojena s rizikem metastáz do lymfatických uzlin a nemá vliv na přežití, invaze do mezoappendixu však může zahrnovat riziko metastáz do lymfatických uzlin, ovšem v malém procentu, u < 1% pa-

cientů. Ovšem mezoappendikální invaze a vaskulární invaze byla pozorována častěji u metastatické nemoci nežli u případů bez metastáz. Z výsledků několika studií vyplývá jen to, že vliv nádorové infiltrace mezoappendixu je nejednoznačný.

Angioinvaze

Angioinvaze je signálem maligního chování stejně jako u jiných typů neoplazií. Vaskulární invaze vykazuje 30% riziko metastáz do lymfatických uzlin a negativně ovlivňuje přežití. Mikroskopická vaskulární invaze by měla být potvrzena imunohistochemicky, neboť by za určitých okolností mohla být mylně hodnocena v důsledku tkáňových artefaktů.

Proliferace

U obou typů jde většinou o dobře diferencované endokrinní karcinomy, bližší data o proliferačních vlastnostech byla hodnocena pomocí markeru Ki67 anebo data o mitotické aktivitě nejsou k dispozici.

WHO klasifikace

appendikálních NET [3]

1. Dobře diferencovaný endokrinní tumor (karcinoid), benigní chování, nefunkční, omezený na stěnu appendixu, ≤ 2 cm, bez angioinvaze
 - 1.1 Serotonin produkující tumor
 - 1.2 Enteroglukagon produkující tumor s nejistým chováním, nefunkční, omezený na subserózu, > 2 cm či angioinvaze
2. Dobře diferencovaný endokrinní karcinom (maligní karcinoid) s nízkým stupněm malignity, invadující do mezoappendixu nebo za něj, a/nebo s metastázami
 - 2.1. Serotonin produkující endokrinní tumor s karcinoidovým syndromem nebo bez něj
3. Smíšený exokrinní-endokrinní karcinom
4. Maligní karcinoid s pohárkovými buňkami (goblet cell carcinoid) s nízkým gradingem (není předmětem tohoto sdělení)

Tab. 1. Návrh TNM klasifikace.

Charakteristika	
T – primární tumor	
TX	primární tumor nelze posoudit
T0	primární tumor nezjištěn
T1	tumor ≤ 1 cm vrůstající do submukózy a muscularis propria
T2	tumor ≤ 2 cm vrůstající do submukózy, muscularis propria a/nebo invadující minimálně (do 3 mm) subserózu/mesoappendixu
T3	tumor > 2 cm a/nebo extenzivní (více než 3 mm) invaze subserózy/mesoappendixu
T4	tumor invaduje na peritoneum/jiné orgány
N – regionální lymfatické uzliny	
NX	regionální lymfatické uzliny nelze posoudit
N0	regionální lymfatické uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
M – vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze posoudit
M0	bez přítomnosti vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

Tab. 2. Návrh stagingu neuroendokrinních tumorů appendixu.

Stadium	T	N	M
stadium I	T1	N0	M0
stadium IIA	T2	N0	M0
stadium IIB	T3	N0	M0
stadium IIIA	T4	N0	M0
stadium IIIB	jakékoli T	N1	M0
stadium IV	jakékoli T	jakékoli N	M1

Příslušnost tumoru ke třídě 1.2 a 2. znamená vyšší riziko, proto je pečlivě zhodnocení všech vlastností tumoru chirurgem a patologem nezbytné pro další odhady. K těmto parametrům patří velikost, lokalizace, invazivní chování nádoru a proliferace.

TNM klasifikace

Tab. 1 a 2 prezentují návrh TNM klasifikace a stagingu neuroendokrinních tumorů appendixu, tak jak byly postulovány na Frascati Consensus Conference v roce 2007 [11].

Jak vyplývá z tab. 1, TNM klasifikace karcinoidů appendixu rozlišuje minimální mezoappendikální invazi ≤ 3 mm od větší invaze > 3 mm. TNM klasifikuje minimální mezoappendikální invazi u tumorů ≤ 2 cm jako T2, zatímco velikost nádoru > 2 cm a/nebo mezoappendikální invaze > 3 mm dovolu-

je klasifikaci jako T3. Minimální invaze je ekvivalentem subserózní invaze.

Klinika

Appendikální neuroendokrinní tumory v naprosté většině nevyvolávají specifické endokrinní příznaky, karcinoidový syndrom je v této lokalizaci vzácný a nepřesahuje 1%. Nádor je většinou zjištěn náhodně u pacientů operovaných s klinickými projevy appendicitidy. Karcinoid appendixu je sice asociován s appendicitidou, ale appendicitidu zřejmě sám o sobě nevyvolává. Kolem 75% případů NET appendixu je uloženo na špičce appendixu, a nemůže tedy způsobit obstrukci lumen appendixu s následným zánětem.

Diagnostika

Zobrazovací metody

Předoperační diagnostika se většinou neuplatňuje, neboť karcinoidy appen-

dixu bývají nacházeny náhodně. Řeč proto bude zejména o pooperačním sledování.

U appendikálních karcinoidů ≤ 2 cm odstraněných appendektomií není podle ENETS zapotřebí dalšího sledování. U dobře diferencovaných tumorů > 2 cm u všech lokalizací na appendixu se doporučuje v rámci pooperačního sledování multifázické CT vyšetření s kontrastem a somatostatinná receptorová scintigrafie [12,13] s použitím SPECT, anebo pokud je dostupný CT-SPECT nebo PET-CT (s použitím ^{68}Ga -octreotid). MRI se zdá méně efektivní nežli CT [14]. K diagnostice synchronních tumorů se doporučuje kolonoskopie nebo CT kolonografie. Sledování pacienta musí být dlouhodobé, neboť recidiva byla popsána i 20 let po diagnóze.

Onkomarkery

Je možné použít S-chromogranin A, jeho nárůst může signalizovat přítomnost metastáz anebo progresi již stávající metastatické nemoci. Sérový chromogranin A je vhodný i k odlišení karcinoidu od goblet cell karcinoidu (karcinoidu s pohárkovými buňkami), kde bývá normální hodnota. Odpady kyseliny 5-hydroxyindoloctové v moči (5-HIO) bývají u NET appendixu většinou normální, pouze u případů spojených s karcinoidovým syndromem, který je v této lokalizaci ovšem vzácný, jsou hodnoty serotoninu v séru a 5-HIO v moči zvýšené.

Cyto genetické vyšetření není indikováno, neboť appendikální karcinoidy jsou sporadické a nevyskytují se v rámci žádných familiálních syndromů.

Terapie

Appendektomie

U dobře diferencovaných NET appendixu ≤ 2 cm, omezených na stěnu appendixu, je postačující radikální léčbou appendektomie bez ohledu na lokalizaci tumoru [15]. NET jsou radikálně odstranitelné appendektomií, jsou-li lokalizovány na špičce appendixu, mají-li velikost ≤ 2 cm a nevyka-

zují-li známky hluboké mezoappendikální invaze.

Hemikolektomie

Agresivnější chirurgický přístup, tj. pravostranná hemikolektomie, je indikován u tumorů > 2 cm, s hlubší mezoappendikální invazí a/nebo s přítomností nádorových buněk v okraji resekatu [16,17]. Dle ENETS by měli být pacienti s velikostí tumoru 1–2 cm s hlubší mezoappendikální invazí a angioinvazí, metastázami do regionálních lymfatických uzlin či perineurální invazí rovněž indikováni k pravostranné hemikolektomii [18].

Je otázka, zda samotná lokalizace NET v bazi appendixu ospravedlňuje provedení pravostranné hemikolektomie. V tomto bodu dosud nebylo dosaženo konsenzu [19–22]. Je třeba vzít v úvahu, že pravostranná hemikolektomie představuje až 40% riziko pooperačních komplikací ze strany respiračního a kardiovaskulárního aparátu hlavně u starších nemocných. Vzhledem k faktu, že appendektomie je postačující léčba pro NET ≤ 2 cm, je třeba agresivnější postup ve sporných případech pečlivě uvážit a individualizovat. V případě dodatečného histologického průkazu přítomnosti nádoru v okraji resekatu je možno provést reoperaci. Dodatečnou hemikolektomii lze provést bez obav až tři měsíce po appendektomii, a to i laparoskopicky. Nebylo prokázáno, že tento dvoustupňový postup zhoršuje prognózu pacienta. Je proto možno v případě pochybností v době provádění appendektomie, zdali operaci rozšířit na hemikolektomii, vyčkat do druhé doby, až bude k dispozici histologický nález, neboť perioperační vyšetření zmraženého vzorku tkáně nebývá většinou k dispozici.

Léčba metastatické nemoci

V případě metastatické nemoci se postupuje jako u jiných tumorů (paliativní chirurgické výkonu dle možnosti či embolizace, chemoembolizace, radiofrekvenční ablace metastatických lo-

žisek), i když vzhledem k řídkému výskytu metastáz u appendikálních NET nejsou s touto léčbou větší zkušenosti. U karcinoidového syndromu u NET s pozitivním octreoscanem se aplikují analoga somatostatinu případně s rozšířením léčby přidáním interferonu α . S chemoterapií nebo použitím PRRT (peptidová receptorová radionuklidová terapie) není dosud zkušenost [18,23,24].

Pooperační sledování

Podle ENETS u dobře histologicky diferencovaných karcinoidů appendixu s maximální velikostí < 1 cm a R0 resekci není třeba dalšího sledování. U dobře diferencovaných karcinoidů o velikosti 1–2 cm, R0 resekci nejsou k dispozici jasné údaje, ale většina odborníků též nedoporučuje další sledování. Appendikální karcinom pro všechny lokalizace appendixu s velikostí ≤ 2 cm, s invazí do subserózy nebo s mezoappendikální invazí do 3 mm, neskýtá po appendektomii významné riziko. V případě hluboké mezoappendikální invaze nebo angioinvaze se doporučují kontroly s CT a octreoscanem a vyšetřením onkomarkerů. Dalšími důvody pro sledování pacienta jsou vyšší proliferací index a lokalizace na bazi appendixu [23,24,26]. Podle došavadního doporučení Kooperativní skupiny pro neuroendokrinní nádory v ČR jsou pacienti po operaci pro karcinoidy appendixu dispenzarizováni.

V případě, že se pro kontroly rozhodne, se u pacientů po radikálním operačním výkonu, appendektomii či pravostranné hemikolektomii doporučuje 1 kontrola za 6–12 měsíců včetně vyšetření sérového chromograninu A a u endokrinně funkčních tumorů s kontrolou 5-HIO v moči. U dalších případů se provádí klinické, biochemické a zobrazovací vyšetření za 6–12 měsíců a poté 1krát ročně. Kontroly musí být dlouhodobé. Je třeba provádět i screening s ohledem na riziko synchronních a metachronních neoplazií u NET appendixu, ke kterým dochází s poměrně vysokou koincidencí (7–48%). Tyto ná-

dory nepostihují jen zažívací trakt, ale jde i o gynekologické malignity či karcinom prsu. V otázce dalšího sledování těchto nemocných není konsenzus, ale dispenzarizace nemocných by proto měla zahrnovat i tento aspekt.

Prognóza

Podle databáze SEER je 5leté přežití 83 % pro všechna stadia onemocnění, 94 % pro lokalizovanou formu, 83 % pro případy s postižením regionálních lymfatických uzlin a 31 % u vzdálených metastáz. Negativní prognostické faktory a potenciální rizika metastazování jsou zejména velikost > 2 cm, dále lokalizace v bazi appendixu, rozsáhlejší postižení mezoappendixu a angioinvasze, případě perineurální invaze. Riziko metastazování u tumorů o velikosti do 1 cm je 1 % a vzrůstá na 30 % u tumorů větších než 2 cm [25]. Velikost > 2 cm sice významně zhoršuje prognózu, ale protože se tato velikost nádoru vyskytuje vzácně, je prognóza v souhrnu u všech karcinoidů appendixu velmi příznivá, nejlepší ze všech lokalit karcinoidu. Subserózní invaze a mikroskopické postižení lymfatických uzlin nemá vliv na celkovou prognózu, není však jasný význam mezoappendikální invaze na prognózu. Zdá se však, že mezoappendikální invaze u tumorů < 2 cm nemá prokazatelný negativní vliv na prognózu. Hluboká mezoappendikální invaze může mírně zvýšit riziko metastazování, ale data nejsou dosud příliš v tomto smyslu konzistentní. Lokalizace karcinoidu na bazi appendixu s prorůstáním do okraje chirurgického řezu může indikovat určitý maligní potenciál.

Není prokázáno, že karcinoidy ve střední části appendixu mají horší prognózu. Není jasný ani význam proliferačních markerů [25,26].

Závěr

Neuroendokrinní tumory appendixu jsou neoplazie s velmi dobrou prognózou. Za určitých nepříznivých okolností nicméně mohou vykazovat typické maligní chování a metastazovat. Karcino-

idový syndrom je u NET appendixu raritní. Ve většině případů je postačující léčbou appendektomie, u rizikových forem hemikolektomie.

Podpořeno výzkumným záměrem MSMT 00216200808.

Literatura

1. Glazebrook L. Case of endothelial sarcoma of vermiform appendix. *Virg Med Month* 1895; xxii: 211.
2. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1: 238–239.
3. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological Typing of Endocrine Tumours. 2nd ed. In: WHO. International Histological Classification of Tumours. Berlin, New York: Springer 2000.
4. Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717–1751.
5. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program 1973–1998. *Cancer* 2002; 94: 3307–3312.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
7. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002; 33: 1126–1132.
8. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (Suppl 1): S9–S27.
9. Goddard MJ, Lonsdale RN. The histogenesis of appendiceal carcinoid tumours. *Histopathology* 1992; 20: 345–349.
10. Shaw PA. The topographical and age distribution of neuroendocrine cells in the normal appendix. *J Pathol* 1991; 164: 235–239.
11. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762.
12. Chiti A, Fanti S, Savelli G et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396–1403.
13. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J et al. Detection of liver metastases from endocrine tumours: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 70–78.
14. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA jr et al. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 645–662.
15. Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (Suppl IV): iv1–iv16.
16. Varisco B, McAlvin B, Dias J et al. Adenocarcinoid of the appendix: is right hemicolectomy necessary? A meta-analysis of retrospective chart reviews. *Am Surg* 2004; 70: 593–599.
17. Safioleas MC, Moulakakis KG, Kontzoglou K et al. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 123–127.
18. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M 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, ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors. Part 2 – Midgut and Hindgut Tumors. Neuroendocrinology* 2008; 87: 20–30.
19. Ahlman H, Wängberg B, Jansson S et al. Interventional Treatment of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1): 59–68.
20. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317–1322.
21. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799–805.
22. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1–18.
23. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699–1701.
24. Tiensuu Janson EM, Öberg KE. Carcinoid tumours. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10: 589–601.
25. Rouanet P, Saingra B, Simony-Lafontaine J et al. Prognostic factors of carcinoid tumor of the appendix smaller than two centimeters. *Surgery* 1993; 113: 595.
26. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1,570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 422–428.

MUDr. Oldřich Louthan
www.vfn.cz
e-mail: louthan@post.cz

Doručeno do redakce: 1. 4. 2009
Přijato po recenzi: 23. 4. 2009