

Carcinoide appendicolare: descrizione di tre casi clinici e revisione della letteratura

P. BRONZINO, G. CASSINELLI, A. CUNEO, P.C. RASSU, F. PARTIPILO,
M. BIANCHI, M. CASACCIA

RIASSUNTO: Carcinoide appendicolare: descrizione di tre casi clinici e revisione della letteratura.

P. BRONZINO, G. CASSINELLI, A. CUNEO, P.C. RASSU,
F. PARTIPILO, M. BIANCHI, M. CASACCIA

Gli Autori descrivono tre casi di carcinoide appendicolare riscontrati in corso di appendicectomia per appendicite nell'arco degli ultimi quindici anni. Il carcinoide dell'appendice è un tumore raro, più frequente nel sesso femminile e in età compresa tra i 20 ed i 29 anni. L'aspecificità del quadro clinico spiega il riscontro per lo più casuale della malattia. La prognosi è correlata principalmente alle dimensioni del tumore, oltre che all'invasione locale, linfatica e a distanza, alla localizzazione nell'ambito dell'appendice, all'istotipo e all'età del paziente.

La terapia è prevalentemente chirurgica e prevede l'appendicectomia e l'emicolectomia destra in base a criteri diversi che verranno presi in considerazione.

SUMMARY: Appendiceal carcinoid: case reports and review of the literature.

P. BRONZINO, G. CASSINELLI, A. CUNEO, P.C. RASSU,
F. PARTIPILO, M. BIANCHI, M. CASACCIA

The Authors report three cases of appendiceal carcinoids, found during appendectomy for acute appendicitis during the last 15 years. Appendiceal carcinoid is a rare neoplasm, more frequent in females age ranging between 20 and 29 years. Lack of symptoms explains the occasional diagnosis of this disease. The prognosis is related mostly to the size of the tumor, local and lymphatic invasion, presence of metastases, localization inside the appendix, histological type and age of the patient.

Therapy is mainly surgical and consists of appendectomy and right colectomy according to different criteria which are being discussed in this article.

KEY WORDS: Carcinoide - Appendice.
Carcinoid - Appendix.

Premessa

In corso di appendicectomia eseguita nel sospetto di appendicite acuta può capitare, anche se raramente, di ritrovare un carcinoide appendicolare. Lo 0,3-0,5% delle appendicectomie rivela la presenza di un carcinoide (5). L'incidenza di questo tumore è dello 0,3-0,75% (2). Si tratta di una neoplasia che, in sede appendicolare, presenta un comportamento poco aggressivo, potendo tuttavia dare metastasi a distanza quando le dimensioni superino i 2 cm (11, 12).

La terapia è essenzialmente chirurgica e va dalla

semplice appendicectomia all'emicolectomia destra, a seconda delle dimensioni del tumore e dell'interessamento del mesenterio o di linfonodi pericecali (1, 2, 5, 10, 12).

La terapia medica con octeotride o chemioterapici può trovare indicazione per malattia diffusa con metastasi e comparsa della sindrome da carcinoide (5, 6, 10, 12).

Casi clinici

- 1) Nel primo caso si trattava di una paziente di 42 anni che lamentava da alcuni mesi una sintomatologia caratterizzata da dolore all'epigastrio ed all'ipocondrio destro per cui si era precedentemente sottoposta ad un'ecotomografia addominale che rilevava all'interno della colecisti la presenza di fango biliare e un calcolo di 7 mm. L'esame obiettivo al momento del ricovero dimostrava dolorabilità alla palpazione profonda oltre che in ipocondrio destro anche in corrispondenza del punto di Mc Burney. Gli esami ematochimici dimostravano

TABELLA 1 - CASISTICA CLINICA.

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Età (anni)</i>	<i>Localizzazione appendicolare</i>	<i>Diametro (cm)</i>	<i>Intervento</i>
A.V.	F	42	Apice	0,8	Appendicectomia
L.F.	M	24	Terzo medio	0,7	Appendicectomia
M.G.	M	29	Base	>2	Appendicectomia e successiva emicolectomia destra

soltanto una leucocitosi. Si praticava dunque l'intervento di videolaparocolecistectomia nel corso del quale si procedeva anche ad appendicectomia con endoGIA. L'esame istologico eseguito di routine dimostrava, in corrispondenza della punta dell'appendice, la presenza di un'area bianco-giallastra del diametro massimo di 0,8 cm, corrispondente ad un carcinoide a nidi solidi interessante la parete appendicolare a tutto spessore fino alla sierosa. Le indagini immunostochimiche mostravano una positività per la cromogranina. Il decorso post-operatorio era regolare. Viste le dimensioni e la sede della neoplasia, non si ritenne opportuno praticare ulteriori trattamenti.

- 2) Il secondo caso riguardava un paziente di 24 anni che si ricoverava in seguito alla comparsa di addominalgie al quadrante inferiore destro, irradiate alla coscia, accompagnate da nausea e febbre. All'esame clinico si rilevava dolorabilità alla palpazione profonda in corrispondenza del punto di Mc Burney. Gli esami ematochimici dimostravano la presenza di leucocitosi. La radiografia diretta dell'addome non evidenziava aria libera né livelli idroaerei. Posta diagnosi di appendicite acuta, si procedeva ad appendicectomia. All'apertura del cavo peritoneale si repertava appendice flemmonosa.

All'esame istologico si rilevava la presenza di un'area di colore giallastro di 0,7 cm, in corrispondenza del terzo medio dell'appendice. L'esame microscopico dimostrava trattarsi di carcinoide in prevalenza a nidi solidi, in parte a configurazione tubulare, interessante la parete appendicolare a tutto spessore ma senza infiltrazione della tonaca sierosa. Il decorso post-operatorio era regolare. Anche in questo caso, viste le dimensioni e la sede del tumore, non si procedeva ad ulteriori trattamenti.

- 3) Il terzo caso si riscontrò in un paziente di 29 anni che giungeva alla nostra osservazione presentando addominalgie diffuse, più intense in fossa iliaca destra; l'esame clinico mostrava dolorabilità alla palpazione profonda in fossa iliaca destra, positività del segno di Mc Burney.

Gli esami ematochimici non mostravano alterazioni di rilievo. Posta diagnosi di appendicite acuta, il paziente veniva sottoposto ad intervento di appendicectomia. All'apertura del cavo peritoneale si repertava appendice infiammata, con pareti ispessite ed una neoformazione biancastra, a manicotto, in corrispondenza della base. Si riscontrava altresì una linfadenomegalia pericecale. L'esame istologico estemporaneo poneva diagnosi di carcinoide appendicolare.

L'esame definitivo confermava trattarsi di carcinoide dell'appendice infiltrante il margine di resezione chirurgica, di

dimensioni superiori a 2 cm. Si trattava di neoplasia endocrina ben differenziata, a struttura solido-insulare, con elementi monomorfi con lieve pleotropismo nucleare, infiltrante la parete a tutto spessore, comprese sierosa e tessuto adiposo periappendicolare. Le indagini immunostochimiche dimostravano nelle cellule neoplastiche l'espressione di cromogranina e sinaptofisina.

La neoplasia veniva dunque classificata come carcinoma endocrino ben differenziato a basso grado di malignità. Il linfonodo mesenterico risultava indenne da invasione neoplastica, caratterizzato da iperplasia reattiva.

La tomografia computerizzata addominale eseguita in attesa del referto istologico definitivo non rilevava presenza di lesioni intra-addominali.

Viste le dimensioni del tumore si decideva di sottoporre il paziente ad un'emicolectomia destra.

Il decorso post-operatorio era regolare.

I dosaggi dei markers risultavano nella norma: NSE 6,33ng/ml, cromogranina A 43,98ng/ml, 5-HIAA 6,3 mg/die, VMA 6 mg/die; l'unico dato significativo era il dosaggio di HVA di 7,4 mg/die.

Discussione

Nella casistica del nostro reparto, abbiamo osservato dal 1988 ad oggi su 964 appendicectomie tre carcinoide appendicolari (Tab.1).

Il carcinoide dell'appendice è un tumore raro, con un'incidenza di 0,1-0,75% (2, 3, 4). È in genere asintomatico. Il riscontro è sovente intraoperatorio (1, 2, 4), in corso di appendicectomia eseguita per appendicite acuta o subacuta. Il carcinoide viene riscontrato in una percentuale dello 0,3-0,5% delle appendicectomie (2, 5). Si è osservato un apparente aumento dell'incidenza del carcinoide, spiegabile con l'esecuzione routinaria dell'esame istologico su ogni pezzo operatorio, adottata da alcuni anni a questa parte.

Il carcinoide rappresenta il 50-77% dell'appendice (4); ha un picco di incidenza tra i 20 e i 29 anni (5), corrispondente al picco di incidenza delle appendiciti

acute, e una lieve prevalenza nel sesso femminile (8). Solo nell'1% dei casi si riconosce una familiarità (8), mentre non infrequente è l'associazione con una seconda neoplasia del tratto gastroenterico (10%), sincrona o metacrona (1, 8, 12) o con MEN (8).

Il carcinomide, tumore delle cellule APUD, si localizza in diverse sedi: esofago, vie biliari, stomaco, digiuno, ileo, retto, bronco, timo.

Nel 35-52% dei casi (2) si localizza nell'appendice, all'apice nel 62-78%, al terzo medio nel 15% e alla base nel 5-7% (4, 5).

Due dei pazienti giunti alla nostra osservazione si presentavano con una sintomatologia ascrivibile ad un'appendicite acuta che giustificava l'intervento di appendicectomia. In un caso invece il carcinomide era un reperto accidentale, riscontrato su un'appendice asportata in corso di colecistectomia per colelitiasi.

Solo in uno dei tre pazienti il sospetto di neoplasia appendicolare sorgerà durante l'intervento.

I tre casi differivano inoltre per la sede del tumore: rispettivamente terzo medio, apice e base appendicolare.

Nessuno dei pazienti accusava sintomi ascrivibili alla sindrome da carcinomide, condizione rara (10% dei casi), legata alla produzione di sostanze ormonali quali neurotensina, polipetide pancreatico, cromogranina A ed altre, che interviene soltanto in caso di invasione secondaria del fegato (4, 6).

La diagnosi dei carcinoidi appendicolari è dunque in genere casuale, confermata poi dall'esame istologico. Gli esami di laboratorio possono dimostrare aumenti di acido 5 idrossindolacetico nel siero e nelle urine delle 24 ore, neuropeptide K e cromogranina A nel siero, utili nel follow up dei pazienti (4, 5).

La diagnostica strumentale trova in genere la sua utilità nella stadiazione e nel follow up e prevede l'impiego di ecotomografia, tomografia computerizzata, scintigrafia con octreotide e indio-pentetreotide e tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (4, 5, 12).

I nostri pazienti si sono successivamente sottoposti a tomografia computerizzata addominale che non ha dimostrato linfadenomegalie intra-addominali né lesioni secondarie epatiche.

La prognosi dipende in primo luogo delle dimensioni della neoplasia (1, 3, 11, 12), dell'invasione del mesenterio (2, 3), dalla presenza di linfometastasi e di metastasi a distanza (3).

Le dimensioni del tumore inferiori a 1 cm sembrano correlate ad una buona prognosi. In letteratura è descritto infatti un solo caso di tumore di 0,6 cm con invasione del mesenterio e comparsa di metastasi a distanza (2).

Sembrano avere una peggiore prognosi i casi insorti in età infantile e nell'adolescenza (4, 12).

Ulteriori fattori prognostici presi in considerazione

dai vari Autori sono: la sede (apice, terzo medio, base appendicolare) e, in senso negativo, la capacità delle cellule a produrre muco (variante adenocarcinoide) (7, 9, 12).

L'appendicectomia, effettuata sovente prima di avere una diagnosi, non è dunque sempre curativa, ci si trova di fronte all'eventualità di dover attuare interventi più estesi quali l'emicolectomia destra, per garantire la radicalità oncologica.

I criteri secondo i quali si programma il trattamento chirurgico di questi pazienti sono dunque: dimensioni, sede, età del paziente.

Per tumori di diametro inferiore ad 1 cm si effettua l'appendicectomia (1, 5, 10, 12); tra 1 e 2 cm è sufficiente l'appendicectomia, tranne per pazienti giovani, per localizzazione alla base appendicolare (1, 5, 12), invasione del mesenterio, vascolare, linfatica (4, 5, 7, 12) e variante adenocarcinoide (7, 12); al di sopra dei 2 cm è sempre consigliabile l'emicolectomia destra (1, 2, 5, 12).

Nei primi due casi da noi descritti l'appendicectomia era terapeutica, essendo il tumore di dimensioni inferiori a 1 cm e localizzato al terzo medio e all'apice. Nel terzo caso invece il carcinomide interessava la base appendicolare con estensione a manico, superava i 2 cm di diametro e, all'esame istologico, risultava infiltrare il margine di resezione chirurgica. Si rendeva dunque necessaria l'emicolectomia destra.

Di fronte alla malattia in fase avanzata le risorse terapeutiche sono diverse: resezione chirurgica delle metastasi epatiche (4, 10), chemioterapia con 5 fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide associato o meno al cisplatino (10), octeotide e analoghi per il trattamento sintomatico della sindrome da carcinomide (5, 10).

Il follow up deve essere programmato essenzialmente in base alle dimensioni del tumore (7). Per carcinoidi di diametro superiore a 0,5 cm sono indicati dosaggi annuali dei markers sopra elencati ed ecotografie addominali (7).

Conclusioni

Nella pratica chirurgica può capitare di imbattersi in un carcinomide appendicolare, reperto in genere inaspettato. È dunque di fondamentale importanza per il chirurgo conoscere i criteri in base ai quali porre la scelta terapeutica più opportuna. Essendo il comportamento di questi tumori in genere benigno, tranne che in fasi avanzate o per varianti a maggiore aggressività, l'atto chirurgico è per lo più curativo. Il follow up è dunque richiesto solo in casi in cui le dimensioni della neoplasia superino i 5 mm. L'incidenza di metastasi a distanza è infatti relativamente bassa, essendo inferiore al 5% (3, 2, 10).

Bibliografia

1. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA: Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendicectomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(1):75-80.
 2. Celi D, Scuderi G, Battaglini D, Lupi A, Dramissimo MI: Il tumore dell'appendice. *Minerva Chir* 1999; 54(3):175.
 3. Guzey D, Aytakin S, Gunes Z, Celebi F, GURSOY Mehmet Ali, Kaplan R: Multifocal carcinoid tumor resembling a solitary tumor: report of a case. *Surg Today* 2001; 31:253.
 4. Spallitta SI, Termine G, Stell M, Calistro V, Marozzi P: Il carcinoide dell'appendice. *Minerva Chir* 2000; 55 (1-2):77-87.
 5. Di Luzio P, Casciani E, Masella M, De Carlo A, Cucci M, D'Amico G, Angelone A, Sargiacomo R: Il carcinoide dell'appendice. Osservazione clinica di tre casi e considerazioni diagnostiche e terapeutiche. *Chir It* 2001; 53(3):409-414.
 6. Di Cataldo A, Greco S, Caldarella P, Lanteri R, Li Destri G, Licata A: Carcinoid of the ileocecal valve: a case report. *Chir It* 2001; 53(6):879-882.
 7. Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, Profanter C, Mittermair R, Hanger J: Retrospective evaluation of carcinoid tumors of the appendix in children. *World J Surg* 2002; 26(12):1489-82.
 8. Hemminki K, Li Xinjun: Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors cancer. 2001; 92 (8):2204-2210.
 9. Masaki M, Ikuo K, Yuko T, Noriko S, Takashi K, Takeki I, Shingo S: Krukenberg tumor from an occult appendiceal adenocarcinoid: a case report and review of the Literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:90-95.
 10. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM: Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:271-287.
 11. Kanathan R, Saxena A, Knthan C: Goblet cell carcinoids of the appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:386-390.
 12. Bonati L, Rubini P, Patarini E: Carcinoide dell'appendice. *Minerva Chir* 1998; 53(5):435-439.
-