

G Chir Vol. 27 - n. 5 - pp. 233-239
Maggio 2006

il punto

I tumori carcinoidi dell'appendice. Quando l'emicolectomia destra?

R. FORNARO, E. PICORI, C. STABILINI, M. FRASCIO, C. STICCHI, C. BOCCARDO,
B. RICCI, E. GIANETTA

RIASSUNTO: I tumori carcinoidi dell'appendice. Quando l'emicolectomia destra?

R. FORNARO, E. PICORI, C. STABILINI, M. FRASCIO, C. STICCHI,
C. BOCCARDO, B. RICCI, E. GIANETTA

L'osservazione di tre casi di tumore carcinoidi dell'appendice (0,3 % circa di tutte le appendicectomie eseguite) ha indotto gli Autori ad una revisione della letteratura nell'intento di puntualizzare i principali aspetti biologici ed anatomico-patologici e le attuali conoscenze clinico-terapeutiche.

La diagnosi viene posta preoperatoriamente solo in casi eccezionali; nella maggior parte dei pazienti essa viene formulata incidentalmente con l'esame istologico in corso di intervento condotto per una appendicite o in corso di altre procedure chirurgiche.

Il tipo di intervento chirurgico, ovvero l'entità della demolizione chirurgica richiesta per il trattamento dei tumori carcinoidi dell'appendice, è ancora oggetto di controversie: appendicectomia o emicolectomia destra? È possibile identificare, già durante l'intervento eseguito per una appendicite o per altre lesioni addominali, criteri che possono orientare verso una chirurgia maggiore (dimensioni della neoplasia, invasione dei linfatici della sottoserosa, interessamento della sierosa, diffusione nel meso-appendice, localizzazione in prossimità della base dell'appendice, interessamento dei linfonodi locoregionali, presenza di metastasi, margini di sezione, numero di mitosi, pleiomorfismo cellulare).

SUMMARY: Carcinoid tumors of the appendix: when right colectomy?

R. FORNARO, E. PICORI, C. STABILINI, M. FRASCIO, C. STICCHI,
C. BOCCARDO, B. RICCI, E. GIANETTA

Three cases of carcinoid tumour of the appendix (about 0,3 % of all performed appendectomies) has induced the Authors to a review of the literature with the aim to underline the most important biological and pathological findings and the current clinic and therapeutic knowledges.

The diagnosis before surgery is rarely made; it is formulated incidentally in most patients by the histological exam during the operation for an appendicitis or during other surgical procedures.

The kind of surgical intervention, that is the entity of the surgical demolition, for the treatment of the carcinoid tumours of the appendix is still controversial: appendectomy or right colectomy? It is possible identify, also during the operation for an appendicitis or for other abdominal lesions, criteria that can orient toward a major surgery (size of the neoplasia, subserosal lymphatic invasion, infiltration of the serosa, diffusion in the meso-appendix, location in closeness of the base of the appendix, invasion of the the locoregional lymph nodes, presence of metastases, section margins, number of mitoses, cellular pleiomorfism).

KEY WORDS: Tumori carcinoidi - Appendice - Trattamento chirurgico.
Carcinoid tumors - Appendix - Surgery.

Premessa

Tre casi di tumore carcinoidi dell'appendice, giunti alla nostra osservazione negli ultimi 10 anni (0,3% circa di tutte le appendicectomie eseguite), ci hanno indotti ad una revisione della letteratura inerente tale tipo di lesione, le cui caratteristiche fisiopatologiche e clinico-terapeutiche sono oggetto di continua atten-

zione e presentano alcuni punti per certi aspetti ancora controversi, soprattutto per ciò che riguarda le indicazioni chirurgiche.

Nonostante la continua evoluzione ed i consistenti progressi registrati nel trattamento medico e chirurgico dei tumori carcinoidi, rimane infatti non completamente risolto il problema se sia ancora opportuno e sufficiente eseguire sistematicamente un intervento di sola appendicectomia, considerando che si tratta quasi sempre di un tumore a comportamento biologico benigno, o invece, già in fase intra-operatoria, individuare dei criteri validi per porre indicazione all'emicolectomia destra considerando che, sebbene raramente, il carcinoma dell'appendice può evolvere in senso maligno.

Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Discipline Chirurgiche e Metodologie integrate
(Direttore: Prof. E. Berti Riboli)
Patologia Chirurgica a Indirizzo Gastroenterologico
(Direttore: Prof. E. Gianetta)

Cenni storici, biologia, fisiopatologia

Il termine *carcinoide* venne introdotto nel 1907 da Oberndorfer per indicare un tipo di tumore maligno a crescita lenta e dal comportamento biologico meno aggressivo nei confronti dei veri carcinomi. Tale neoplasia fu descritta per la prima volta da Merling nel 1908. I carcinoidi sono tumori neuroendocrini (2) appartenenti al sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) e vengono pertanto inquadrati nel vasto ed eterogeneo capitolo degli *apudomi*, le cui cellule hanno la caratteristica di captare i precursori delle amine e di decarbossilarli. Nel 1929 Masson definì queste neoplasie *argentaffinomi* in rapporto alla proprietà posseduta dalle cellule tumorali contenenti serotonina di ridurre i sali d'argento ammoniacale in assenza di sostanze riducenti (argentaffinità); nell'ambito dei tumori carcinoidi dell'apparato digerente esistono anche neoplasie costituite da cellule argirofile, in cui tale reazione chimica si compie solo in presenza di sostanze riducenti (argirofilia).

Nel 1953 Williams e Sandler classificarono i tumori carcinoidi sulla base della loro origine embriologica in: a) *tipo "fore gut"* (tumori derivanti dalla porzione craniale dell'intestino primitivo: bronchi, stomaco, duodeno prossimale, vie biliari, pancreas); b) *tipo "mid gut"* (tumori derivanti dalla porzione intermedia: intestino tenue, appendice, colon di destra); c) *tipo "hind gut"* (tumori derivanti dalla porzione caudale: colon sinistro e retto). I tumori del *fore gut* producono modeste quantità di serotonina, sono argirofili e non argentaffini; quelli del *mid gut* producono serotonina, sono argentaffini ed argirofili; quelli dell'*hind gut*, produttori di serotonina solo in assai scarsa quantità, non sono né argirofili né argentaffini (1).

Il grado di malignità dei carcinoidi, l'increzione di ormoni e la presenza di sintomatologia specifica sono assai variabili. Nel caso del carcinoide dell'appendice, neoplasia a basso grado di malignità e spesso asintomatica, specie se rapportata ai tumori localizzati nell'ileo appartenenti allo stesso tipo (*mid gut*), si potrebbe avanzare l'ipotesi di una diversa derivazione endocrina. Nel 1987 Lunderquist e Wilander hanno suggerito che la diversa istopatogenesi dei carcinoidi appendicolari e di quelli del piccolo intestino potrebbe essere il motivo del differente comportamento biologico: i carcinoidi appendicolari, immunoreattivi alla S-100 (una proteina normalmente presente nelle cellule di Schwann), deriverebbero dal sistema nervoso periferico e dall'ectoderma; viceversa i carcinoidi del piccolo intestino, derivanti dalle cellule endocrine intraepiteliali, non sarebbero immunoreattivi alla S-100. Un'altra ipotesi, valida per spiegare il diverso comportamento biologico dei tumori carcinoidi, potrebbe essere quella di una diversa eterogeneità secre-

torica riguardo ad amine e peptidi: serotonina, 5-idrossitriptofano (5-HPT, suo precursore), gastrina, insulina, glucagone, somatostatina, VIP, PP, istamina, dopamina, calcicreina (1).

Inquadramento nosografico

Il tumore carcinoide dell'appendice rappresenta una entità a sé stante. La nostra esperienza relativa ai tumori dell'appendice annovera, oltre che i tre casi di carcinoide appendicolare oggetto della presente trattazione, anche due casi di adenocarcinoma ed un caso di adenocarcinoide (8). Si tratta, a nostro avviso, di lesioni distinte oltre che sul piano anatomopatologico anche sul piano biologico e clinico-terapeutico.

Sebbene ancora oggi queste tre forme di neoplasia appendicolare siano accomunate dalla difficoltà di porre diagnosi preoperatoriamente, essendo questa formulata correttamente solo in fase intraoperatoria con l'esame istologico in pazienti portati al tavolo operatorio quasi sempre con diagnosi di appendicite, non sono di poco conto le differenze che le contraddistinguono e che rivestono notevole significato terapeutico e prognostico.

L'*adenocarcinoide* presenta aspetti istologici di entrambi gli istotipi (adenocarcinoma e carcinoide). Questo tumore, come è agevole desumere dai termini utilizzati per indicarlo (adenocarcinoide, carcinoide mucinoso, goblet cell carcinoid, crypt cell carcinoid), possiede aspetti morfologici suggestivi di una differenziazione in senso sia carcinoideo puro sia ghiandolare. Sebbene il suo potenziale maligno sia ancora non esattamente definito, sembra che l'adenocarcinoide sia biologicamente più aggressivo rispetto al carcinoide classico (9). Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, le opzioni sono sovrapponibili a quelle previste dal trattamento del tumore carcinoide (30), di cui si dirà in seguito.

Per il *carcinoma* dell'appendice c'è ancora una strategia terapeutica ben codificata e i pazienti possono beneficiare sia della terapia chirurgica, più o meno demolitiva, sia della chemioterapia, in funzione ovviamente dello stadio della malattia ed in particolare dell'interessamento o meno dei linfonodi; un trattamento combinato, quando indicato, comporta comunque sopravvivenze anche relativamente lunghe (15).

Il *carcinoide* prende origine dalle cellule neuroendocrine ed ha un potenziale maligno assai basso, spesso trascurabile (2, 20).

Incidenza, epidemiologia

Il carcinoide dell'appendice è una neoplasia di osservazione rara (2, 4, 6, 8, 14, 16, 25, 27). I tumori carcinoidi si riscontrano più frequentemente nel trat-

to gastro-intestinale, rappresentando questi l'80% di tutti i carcinoidi globalmente considerati. Circa il 5% prende origine nel colon, il 15% nel retto, il 20% nell'intestino tenue ed il 35-44% nell'appendice (1, 8, 10, 14, 20, 22, 23, 31).

I carcinoidi dell'appendice sono quindi complessivamente rari, ma non per questo meno importanti, rappresentando peraltro il tipo di tumore comunque maggiormente riscontrato nell'ambito delle neoplasie appendicolari (50-77%) (2, 10, 14, 21). L'incidenza è approssimativamente pari a 3-7 casi ogni 1000 appendicectomie (19, 25). Nella nostra esperienza rappresentano circa lo 0,3% di tutte le appendicectomie. Sono infine più frequenti nel sesso femminile, con un rapporto maschi/femmine di 2-4/1 (1), e prediligono l'età giovanile (maggiore incidenza nella seconda e terza decade di vita) (1, 9, 22, 25).

Diagnosi

A differenza dei tumori carcinoidi dell'intestino tenue, che con una certa frequenza si rendono responsabili di sintomi clinici, i tumori carcinoidi dell'appendice nella maggior parte dei casi sono asintomatici e vengono di solito diagnosticati accidentalmente, in occasione di un intervento di appendicectomia o durante altre procedure chirurgiche messe in atto per il trattamento di lesioni endoaddominali (7-9, 14, 22, 23, 26, 28).

La sindrome da carcinoide, caratterizzata inizialmente da episodi subentranti di sudorazioni profuse, tachicardia, diarrea, flush cutanei, broncospasmo e successivamente da un quadro permanente di iperemia cutanea, edema, lesioni valvolari cardiache, si manifesterebbe a seguito della presenza di metastasi retroperitoneali e soprattutto epatiche, con conseguente immissione in circolo di serotonina; in assenza di metastasi la serotonina prodotta dalla neoplasia verrebbe inattivata nel fegato dopo esservi giunta attraverso il circolo portale (19, 22). Vengono tuttavia riportati rari casi di carcinoide del tratto gastrointestinale con associata sintomatologia specifica in assenza di metastasi epatiche e, viceversa, casi di metastasi epatiche non accompagnati da sindrome da carcinoide (19, 22).

I casi di carcinoide appendicolare capaci di dare una sindrome da carcinoide sono realmente eccezionali (14, 26). La diagnosi di carcinoide dell'appendice, quindi, raramente viene posta prima dell'intervento chirurgico (8, 9, 14, 20, 23, 26, 28). La sindrome da carcinoide, peraltro, quando si rende clinicamente evidente è quasi sempre tardiva ed espressione di malattia in stadio avanzato, associata a metastasi diffuse, prevalentemente nel fegato e nel retroperitoneo (22, 23). Gli esami di laboratorio sono di poco valore

nella diagnosi precoce (27). Il dosaggio dell'acido 5-idrossi-indolacetico nelle urine è l'esame di laboratorio maggiormente utilizzato, utile però soprattutto, se non esclusivamente, nel follow-up dei pazienti in cui sia già stata posta diagnosi di carcinoide appendicolare con malattia metastatica (22). La diagnosi eccezionalmente è possibile con l'impiego dell'ultrasonografia addominale (23). Nell'esiguo numero di pazienti in cui la diagnosi viene posta preoperatoriamente, le note tecniche di imaging (ecotomografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, octreoscan) si rivelano utili per una corretta stadiazione preoperatoria, che deve guidare la strategia chirurgica più appropriata (20).

Va sottolineato, comunque, come nella quasi totalità dei casi i pazienti vengano portati al tavolo operatorio con diagnosi di appendicite (7-9, 20, 22, 23). Nel corso di un intervento chirurgico, condotto per il trattamento di una qualsiasi lesione addominale, si deve sempre esaminare attentamente l'appendice, ed il riscontro intraoperatorio di una tumefazione del viscere palpato deve indurre al sospetto della presenza di un tumore carcinoide (22). Il tumore è localizzato in più del 70% dei casi nel terzo distale dell'organo (19). Nel 70-95% dei casi le dimensioni del tumore sono inferiori ad 1 cm di diametro (22, 27). La frequenza dei tumori con diametro compreso tra 1 e 2 cm varia dal 4% al 27% (19, 22); la frequenza di carcinoidi con diametro superiore a 2 cm è ancora più bassa (19).

Poiché la diagnosi di neoplasia è affidata nella maggior parte dei casi all'esame istopatologico eseguito dopo l'appendicectomia (6, 27), riteniamo di estrema importanza l'esame istologico al congelatore e comunque l'invio indiscriminato dell'organo all'esame istopatologico, onde poter inquadrare in un attento follow-up pazienti che per l'asintomaticità della lesione verrebbero ritenuti affetti da semplice flogosi appendicolare.

Prognosi

Il potenziale maligno dei tumori carcinoidi è legato a molteplici fattori, tra i quali assumono maggiore rilievo le dimensioni della neoplasia, il grado di infiltrazione delle strutture adiacenti e la sede di impianto (base, corpo, punta del viscere) (22, 27).

I tumori carcinoidi dell'appendice hanno una prognosi favorevole, senza dubbio migliore rispetto a quella dei carcinoidi insorti in altri distretti (14, 22, 23). I carcinoidi appendicolari di fatto si comportano biologicamente in modo benigno, con rare eccezioni. Questo soprattutto in considerazione della rarità con la quale vanno incontro ad una diffusione loco-regionale e ad una metastatizzazione nei linfonodi regiona-

li, nel retroperitoneo e nel fegato (22). L'incidenza delle metastasi da carcinoidi appendicolari (di gran lunga inferiore a quella più elevata registrata per le neoplasie dell'ileo e del colon) oscilla globalmente dallo 0% al 3% (solitamente meno del 2%) (23).

Quando compaiono metastasi il tumore quasi sempre ha una dimensione superiore a 2 cm di diametro. L'incidenza di lesioni secondarie per i carcinoidi appendicolari di dimensioni superiori a 2 cm è pari al 30-60% (mentre è pari all'86-95% per i carcinoidi del piccolo intestino e all'80-100% per quelli del retto) (19, 22). La percentuale con cui si registrano metastasi per neoplasie di dimensioni comprese tra 1 e 2 cm è significativamente più bassa. Nei carcinoidi appendicolari di dimensioni inferiori ad 1 cm si rileva una incidenza di metastasi pari allo 0% (contrariamente a quelli del piccolo intestino, in cui l'incidenza oscilla tra il 2 ed il 18%) (22, 23).

La sopravvivenza globale a 5 anni per i carcinoidi appendicolari varia dal 90 al 100% (10, 21, 22). Per i carcinoidi ileali invece è del 33-62% (10, 18, 21, 22), mentre per i carcinoidi del retto è dell'83-89% (5, 10, 14, 22).

Le dimensioni del tumore primitivo rappresentano pertanto il fattore prognostico più importante (19). Moertel, in uno studio condotto su 103 pazienti affetti da carcinoide appendicolare di dimensioni inferiori a 2 cm, rimarca l'assenza di recidive locali e di metastasi a 25 anni dall'intervento di appendicectomia. Nel 31% dei pazienti in cui la lesione misurava più di 2 cm, invece, viene documentata la presenza di metastasi a distanza di 14 anni dall'intervento (19).

La prognosi, come per la maggior parte delle neoplasie, è ovviamente influenzata negativamente, oltre che dalle dimensioni, anche da altri fattori: invasione dei linfatici della sottosierosa, interessamento e superamento della sierosa, estensione e diffusione del tumore nel meso, interessamento dei linfonodi loco-regionali, localizzazione del tumore in prossimità della base dell'appendice, presenza di metastasi, margini di sezione coinvolti dalla neoplasia, numero di mitosi maggiore di 2 per 10 campi al alto ingrandimento, pleiomorfismo cellulare e giovane età del paziente. L'assenza di infiltrazioni delle strutture vascolari, di metastasi linfonodali loco-regionali, la presenza di un margine di sezione libero da neoplasia, la localizzazione distale del tumore (punta dell'appendice) sarebbero, invece, espressione di scarsa aggressività della neoplasia e rappresentano, pertanto, fattori prognostici favorevoli.

Trattamento

Il tipo di intervento chirurgico, ovvero l'entità della demolizione chirurgica richiesta per il trattamento

dei tumori carcinoidi dell'appendice è ancora oggetto di controversie (appendicectomia o emicolectomia destra?) (1, 7-9, 22, 23). Le opinioni sono discordi: un approccio conservativo è stato raccomandato da Moertel (19), mentre un approccio più aggressivo è stato proposto da Gouzi (13).

In generale la maggior parte dei tumori carcinoidi dell'appendice sono comunque trattati con una semplice appendicectomia (11, 14). Tale intervento, trattandosi di lesioni neoplastiche, deve ovviamente includere sempre l'exeresi del mesenterio (4).

Essendo la prognosi legata essenzialmente alle dimensioni della neoplasia e allo stato dei linfonodi, l'intervento chirurgico è condizionato principalmente da questi due fattori (26, 28).

Poiché la maggiore o minore potenzialità maligna e la conseguente possibilità di ripetizioni metastatiche della neoplasia sono strettamente correlate alle sue dimensioni, sono proprio queste che rappresentano il fattore più significativo nella scelta dell'intervento: il volume del tumore *in primis* condiziona, pertanto, il tipo di trattamento chirurgico (19, 22-23, 26, 28). I tumori carcinoidi dell'appendice con dimensioni inferiori ad 1 cm, che fortunatamente rappresentano il 70-90% dei casi e non metastatizzano se non eccezionalmente, sono adeguatamente trattati con una semplice appendicectomia: secondo i dati della letteratura l'intervento di appendicectomia è sufficiente (23, 26). Nei pazienti affetti da neoplasie con diametro maggiore di 2 cm (casi rari) il rischio di metastasi loco-regionali è considerevolmente elevato, sino al 30-60%; in questi casi trova sistematicamente indicazione una emicolectomia destra (4, 19, 34, 29).

Moertel non ha riscontrato recidive o metastasi in 108 pazienti operati per una neoplasia di dimensione inferiore ad 1 cm di diametro; è stata registrata, invece, un'incidenza di recidive dell'80% nei pazienti operati per un carcinoide di dimensioni maggiori di 2 cm di diametro (19). Nei pazienti affetti da tumori le cui dimensioni siano comprese tra 1 e 2 cm di diametro (4-25% di tutti i casi) il rischio di metastasi è presente, sebbene non significativamente elevato, essendo variabile dallo 0 all'11% (5, 22, 23). È proprio in questi casi che il trattamento chirurgico più indicato continua ad essere materia di controversie. Sebbene secondo alcuni Autori la semplice appendicectomia sembrerebbe ancora essere un trattamento appropriato, altri invocano in questi casi un approccio più aggressivo e suggeriscono una emicolectomia destra (11, 13).

Nella maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento di appendicectomia per un tumore carcinoide di dimensioni minore di 2 cm e seguiti per un lungo periodo di tempo non sono stati riportati decessi legati direttamente a recidive o metastasi del

tumore (19). Moertel ritiene, pertanto, che l'appendicectomia sia sufficiente (19). Altri Autori ritengono, addirittura, che l'interessamento del meso non rappresenti un fattore di rischio per la presenza di metastasi a distanza o di recidive locali e non richieda necessariamente una chirurgia aggressiva (29). Tuttavia uno studio condotto su 414 pazienti conferma il potenziale metastatico, oltre che per neoplasie di diametro maggiore di 2 cm, anche per quelle di diametro inferiore (1).

L'appendicectomia, a nostro avviso, non è consigliabile sistematicamente se la neoplasia ha diametro inferiore a 2 cm. Riteniamo, invece, estremamente utile tenere in debito conto, nella scelta dell'intervento chirurgico, altri fattori legati alla istopatologia e alla biologia del tumore in oggetto, fattori che spesso si rivelano non strettamente correlati al volume del tumore primitivo (3, 6, 14, 24, 26) (Tab. 1).

TABELLA 1 - TUMORI CARCINOIDI DELL'APPENDICE: APPENDICECTOMIA O EMICOLECTOMIA DESTRA? CRITERI CHE ORIENTANO VERSO UNA CHIRURGIA MAGGIORE.

- Dimensioni della neoplasia: diametro > 2 cm
- Invasione linfatica sottosierosa
- Interessamento e superamento della tonaca sierosa
- Invasione neoplastica del meso-appendice
- Interessamento dei linfonodi locoregionali
- Presenza di metastasi
- Localizzazione in prossimità della base dell'appendice
- Margini di sezione non indenni
- Pleiomorfismo cellulare
- Numero di di mitosi per campo ad alto ingrandimento > 2

Queste considerazioni in merito alla necessità di un intervento di emicolecotomia valgono, con qualche riserva, per il trattamento della maggior parte dei tumori il cui diametro massimo sia compreso tra 1 e 2 cm (23). Qualora si documenti un interessamento linfonodale loco-regionale, va preso in considerazione, senza dubbi, un intervento più radicale (19, 22). Noi raccomandiamo sistematicamente l'emicolecotomia destra anche in tutte le neoplasie che infiltrano il meso, indipendentemente dalle dimensioni (1). Lo stesso vale per i casi in cui sia documentata la presenza di tessuto neoplastico infiltrante le strutture perineurali, quadro questo da considerare espressione istologica di maggiore aggressività della neoplasia (29). L'emicolecotomia destra viene proposta anche per neoplasie localizzate alla base dell'appendice, indipendentemente dalle dimensioni.

Altro fattore degno di nota è rappresentato dall'età del paziente: nei pazienti giovani il tumore avrebbe un

comportamento biologico più aggressivo. Nello studio di Moertel l'età media dei pazienti operati per lesioni di dimensioni maggiori di 2 cm è di 31 anni, contro i 42 anni dei pazienti affetti da neoplasia di dimensioni inferiori a 2 cm e di 29 anni dei pazienti con metastasi (19). Nei pazienti giovani, con maggiore speranza di vita, l'atteggiamento dovrebbe essere ovviamente ancora più aggressivo, specialmente se viene documentata una neoplasia caratterizzata dalla presenza dei parametri indicativi della necessità di una chirurgia maggiore (dimensioni maggiori di 2 cm, interessamento del meso, metastasi) (4). Un paziente anziano e ad elevato rischio operatorio, anche qualora siano stati identificati gli stessi criteri indicativi di una chirurgia maggiore, potrebbe invece essere trattato, secondo alcuni, con una semplice appendicectomia, seguita però da un attento e rigido follow-up, anche in considerazione della relativa maggiore incidenza di insorgenza di un carcinoma sincrono o metacrono nell'intestino (13, 14, 22-24, 29).

L'emicolecotomia radicale destra, quindi, è indicata in tutti i pazienti con neoplasia di dimensioni maggiori di 2 cm e in tutti i casi di tumore con invasione della muscolare o con linfonodi positivi; è inoltre procedura da attuare nei casi con invasione linfatica e/o coinvolgimento del mesoappendice, e questo indipendentemente dalle dimensioni (3, 11).

Una emicolecotomia radicale curativa, a nostro avviso, deve essere eseguita anche in presenza di metastasi epatiche, specialmente nei pazienti sintomatici. Le localizzazioni epatiche possono, infatti, beneficiare sia della terapia chirurgica che della terapia medica.

Una emicolecotomia, sia pure palliativa, dovrebbe essere eseguita anche nei pazienti con malattia metastatica diffusa, soprattutto in considerazione delle caratteristiche di accrescimento del tumore e della possibile insorgenza di sintomi legati alla produzione di ormoni (17).

La terapia antiormonale (octreotide, analoghi della somatostatina) ed oncologica (adriamicina, 5-fluorouracile) andrebbe offerta a tutti i pazienti con neoplasia disseminata, nei casi di carcinoma con metastasi e nei casi di recidiva (4). È indicata, ovviamente, anche l'emicolecotomia destra e l'exeresi chirurgica sia delle metastasi che della maggior parte della massa neoplastica comunque resecabile. La terapia medica troverebbe indicazione anche preoperatoriamente nei pazienti candidati alla chirurgia demolitiva.

La terapia farmacologica si rivela frequentemente capace di contrastare la sindrome da carcinoma e controllare talora la crescita del tumore. Nei pazienti con metastasi e positività all'octreoscan trattati con analoghi della somatostatina si registrano il controllo dei sintomi nel 75% dei casi e la riduzione della massa nel 9% dei casi. Se non vi è risposta, nonostante l'incremento dei dosaggi e la prosecuzione della tera-

pia, si può aggiungere l'interferone alfa (terapia combinata) (20). Anche la chemioterapia, infine, può essere associata o meno all'interferone alfa (19).

Come si intuisce il trattamento dei carcinoidi dell'appendice può essere semplice o complicato, come quello dei carcinoidi gastrointestinali disseminati (16). In definitiva per un trattamento razionale dei carcinoidi è richiesto un approccio multidisciplinare, combinando l'esperienza del chirurgo, dell'oncologo, dell'anestesista e del radiologo, se si vogliono raggiungere risultati accettabilmente soddisfacenti (17).

Follow-up

La sorveglianza dei pazienti operati per un carcinoma dell'appendice deve essere accurata (24). Il controllo postoperatorio di queste neoplasie risulta fondato sulla clinica (ricerca di una sindrome da carcinoide: flushing e diarrea), sulla valutazione di esami di laboratorio (acido 5-idrossi-indolacetico, cromogranina sierica) e sulla diagnostica per immagini (ecotomografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, scintigrafia con octreotide) (14, 20, 24).

La determinazione nelle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5HIAA), metabolita della serotonina, rimane l'indagine più comunemente usata nel follow-up. Questo dosaggio, tuttavia, è soggetto a variazione anche di una certa entità in rapporto ad una alimentazione ricca in triptofano e non sempre riflette il comportamento biologico della neoplasia (22).

La comparsa di una sindrome da carcinoide e/o la positività di una o più delle indagini strumentali esprimono la comparsa di metastasi e la ripresa della malattia.

La prognosi dei carcinoidi appendicolari, globalmente considerata, è favorevole (18, 19). Vengono riportati percentuali di sopravvivenza a 5 anni pari al 90-100% (22), contro il 33-62% per i carcinoidi dell'ileo (18, 22) e l'83-89% per quelli del retto (22).

Conclusioni

I tumori carcinoidi suscitano notevole interesse e continuano ancora oggi ad essere oggetto di discussione, nonostante la loro incidenza globale sia bassa (21-23). Essi costituiscono un importante gruppo di neoplasie che richiedono un accurato inquadramento diagnostico ed una adeguata terapia (1, 7-9, 18, 22, 23).

La scelta dell'intervento chirurgico (appendicectomia o emicolectomia) nel trattamento dei tumori carcinoidi dell'appendice deve, a nostro avviso, essere fatta individualmente nel singolo caso. Il trattamento chirurgico dipende da un corretto staging preoperato-

rio (raramente possibile per l'eccezionalità della diagnosi preoperatoria) e soprattutto intraoperatorio (come accade di regola). La presenza e l'estensione della malattia devono essere attentamente valutate.

In particolare, per ciò che riguarda la terapia chirurgica dei carcinoidi dell'appendice devono essere conosciuti e tenuti in debito conto quelli che sono oggi considerati i criteri che pongono indicazione ad una chirurgia più demolitiva, e cioè dimensioni della neoplasia (tra 1 e 2, > 2 cm), interessamento metastatico dei linfonodi loco-regionali, invasione neoplastica dei linfatici della sottosierosa, interessamento e superamento della sierosa, estensione e diffusione del tumore nel meso-appendice, localizzazione del tumore in prossimità della base dell'appendice, presenza di metastasi, margini di sezione coinvolti dalla neoplasia, numero di mitosi per 10 campi al alto ingrandimento > 2, pleiomorfismo cellulare (1, 3, 7-9, 13, 14, 26).

Per quanto concerne la condotta terapeutica, riteniamo quindi, in accordo con la maggior parte degli autori, che l'intervento di appendicectomia trovi indicazioni nelle neoplasie di diametro inferiore ad 1 cm e in quelle le cui dimensioni siano comprese tra 1 e 2 cm, a condizione che non siano documentabili i fattori prognostici istopatologici sfavorevoli già descritti. I pazienti affetti da carcinoide appendicolare in cui si individuano uno o più di questi criteri sono candidati all'emicolectomia destra. Riteniamo perciò necessario l'intervento di emicolectomia destra in tutti i casi in cui la lesione abbia un diametro superiore a 2 cm o quando questa interessi la base dell'appendice o infilti il meso o ancora quando siano presenti metastasi linfo-nodali loco-regionali o quando l'esame istologico riveli la presenza di tessuto neoplastico in sede perinervosa. L'intervento di emicolectomia trova indicazione, a maggior ragione, quando si tratta di pazienti di giovane età.

Fortunatamente i tumori carcinoidi dell'appendice sono nella maggior parte dei casi di dimensioni inferiori a 2 cm e pertanto con un potenziale maligno basso ed una percentuale di metastatizzazione realmente modesta. Ne deriva che la sopravvivenza globale a 5 anni è ottima, variabile dal 90 al 100% a seconda degli autori, in funzione soprattutto dei parametri anatomopatologici appena riportati (3, 4).

Nei casi di carcinoide con metastasi sono indicate, oltre che l'emicolectomia destra e l'exeresi chirurgica delle stesse metastasi e della maggior parte della massa neoplastica resecabile, anche una terapia medica in grado di contrastare la sindrome da carcinoide e controllare eventualmente la crescita del tumore: terapia antiormonale (octreotide, analoghi della somatostatina) e chemioterapia (adriamicina, 5-fluorouracile) associate o meno all'interferone alfa (16, 17, 19).

Bibliografia

1. Carissimi T, Fornaro R, Maritato F, Boaretto R, Caiolo VF, Ferrarsi R. I tumori carcinoidi dell'appendice: considerazioni clinico terapeutiche. *Giorn Ital Chir* 1996; 50: 96-101.
2. Carr NJ, Sobin LH. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21(2):108-19.
3. Deans GT, Spence RA. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg* 1995 ; 82(3):299-306.
4. Drac P, Utikal P, Jezdinska V. Classic carcinoids of the appendix. *Rozhl Chir* 2000; 79(5):224-6.
5. Dunn JP. Carcinoid tumors of the appendix: 21 cases with a review of the literature. *NZ Med J* 1982; 95: 70-6.
6. Esmer-Sanchez DD, Martinez-Ordaz JL, Roman-Zepeda P, Sanchez-Fernandez P, Medina-Gonzalez E. Appendiceal tumors. Clinicopathologic review of 5,307 appendectomies. *Cir Cir* 2004; 72(5):375-8.
7. Fornaro R, Carissimi T, Bertoglio C, Ferraris R. Surgical treatment of carcinoid tumors of the appendix. *International Gastro-Surgical Club - 7th World Congress, June 26-30 - Budapest, Hungary, 1996.*
8. Fornaro R, Secco GB, Terrizzi A, Boaretto R, Fardelli R, Canaletti M, Baldi E, Ferraris R. Appendiceal carcinoids : when right hemicolectomy?. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 230-1.
9. Fornaro R, Secco GB, Terrizzi A, Boaretto R, Fardelli R, Canaletti M, Baldi E, Pastorino A, Ferraris R. L'adenocarcinoma dell'appendice: presentazione di un caso e considerazioni anatomico-patologiche e clinico-terapeutiche. *Giorn Chir* 1998; 19: 165-9.
10. Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36:560-9.
11. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90(11):1317-22.
12. Gordon R, Burns K, Friedlich M. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Can J Surg* 2005 ;48(3):251-2.
13. Gouzi JL, Laigneau P, Delande JP, Flamant Y, Bloom E, Oberlin P, Ingerhut A: Indication for right hemicolectomy in carcinoid tumors of appendix. *Surg Gynecol Obst* 1993; 176: 543-7.
14. Guraya SY, Khairy GA, Ghallab A, Al-Saigh A. Carcinoid tumors of the appendix. Our experience in a university hospital. *Saudi Med J* 2005 ; 26(3):434-7.
15. Iwuagwu OC, Jameel JK, Drew PJ, Hartley JE, Monson JR. Primary carcinoma of the appendix - hull series. *Dig Surg* 2005; 22(3):163-7.
16. Karatzas G, Kouskos E, Kouraklis G, Mantas D, Papachristodoulou A. Gastrointestinal carcinoid tumors: 10-year experience of a general surgical department. *Int Surg* 2004 ; 89(1):21-6.
17. Loftus JP, van Heerden JA. Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. *Adv Surg* 1995; 28:317-36
18. Martensson H, Nobin A, Sundler F. Carcinoid tumors in the gastrointestinal tract: an analysis of 156 cases. *Acta Chir Scand* 1983; 149:607-16.
19. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumors of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317:1699-701.
20. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, Mallas E, Safioleas M. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues.. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(63):731-41.
21. Olney JR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Shirazi SS. Carcinoid tumors of gastrointestinal tract. *Am Surg* 1985; 51:37-41.
22. Roggo A, Wood W, Ottinger LW. Carcinoid tumors of appendix. *Ann Surg* 1993; 217:385-90
23. Rothmund Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994; 55: 86-91.
24. Roumeliotis A, Barkas K, Amygdalos G. Carcinoid: modern aspects on its therapy. *Coloproctol* 2004 ; 8 Suppl 1:s164-6.
25. Rutledge RH, Alexander JW. Primary appendiceal malignancies: rare but important. *Surgery* 1992; 244-50.
26. Safioleas MC, Moulakakis KG, Kontzoglou K, Stamoulis J, Nikou GC, Toubanakis C, Lygidakis NJ. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52(61):123-7.
27. Shaw JHF, Canal A. Carcinoid tumors in Auckland. *Austr NZ J Surg* 1989; 59: 229-33.
28. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996 ; 20(2):183-8.
29. Thirlby RC, Kasper CS, Jones RC. Metastatic carcinoid tumors of the appendix: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 42-6.
30. Varisco B, McAlvin B, Dias J, Franga D. Adenocarcinoid of the appendix: is right hemicolectomy necessary? A meta-analysis of retrospective chart reviews. *Am Surg* 2004 ; 70(7):593-9.
31. Vinik AI, McLoed MK, Fig LM, Shapiro B, Lloyd RV, Cho K. Clinical features, diagnosis and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastrointest Endocrin* 1989; 18:865-9.