

Il mucocele maligno dell'appendice vermiforme.

Descrizione di un caso



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 355-358

Luigi Greco, Umberto Papa*

Azienda Ospedaliera Latina Nord – Ospedale Regionale “S. Maria Goretti”.

Dipartimento di Chirurgia – U.O.C. Chirurgia Generale, Latina.

*Azienda Provinciale Servizi Sanitari – Trento, Ospedale Mandamentale di Tione di Trento – U.O.C. Chirurgia Generale.

Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A case report

CASE REPORT: *The Authors report a case of a 66 years old male patient with mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. Preoperative diagnosis was appendiceal mucocele. At laparotomy was revealed the presence of a large mass of the appendix involving the caecum. No mucinous ascites was present and no mucinous implants on the peritoneum surface. Operation consisted in appendectomy and resection of the caecum bottom. Hystology revealed diagnosis of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. After two weeks patient underwent right hemicolectomy, he is alive without disease at 36 months follow up. Mucinous cystic neoplasms of the appendix is an uncommon disease that is rarely suspected before surgery.*

CONCLUSIONS: *The Authors stress the importance of an appropriate surgical treatment. Right hemicolectomy appears to be the appropriate treatment with aggressive debulking when mucinous cystadenocarcinoma is associated with pseudomyxoma peritonei. The role of chemotherapy in the treatment of patients with appendiceal cancers remains controversial. No controlled data on the efficacy of adjuvant chemotherapy are available. All patients with any form of appendiceal tumor appear to have an increased incidence of synchronous and metachronous neoplasms, especially in the gastrointestinal tract, and should be investigated and followed up appropriately.*

KEY WORDS: Appendiceal mucocele, Appendix, Mucinous cystadenocarcinoma.

Introduzione

L'intervento di appendicectomia costituisce da solo il 55% degli interventi chirurgici condotti in urgenza, con una incidenza di 15 casi / 100.000 per anno ¹. Malgrado ciò le neoplasie primitive dell'appendice cecale sono estremamente rare, infatti si ritrovano solo nello 0.01 - 1.4% di tutte le appendicectomie ^{2,3,4} e rappresentano meno dello 0.5% di tutti i tumori di origine gastrointestinale ⁵. Purtroppo si tratta di patologie importanti perché raramente diagnosticate preoperatoriamente (3 casi su 8 sec. Hananel) ⁶ e perché il reperto intraoperatorio di un tumore appendicolare può causare confusione sull'appropriate trattamento chirurgico.

La prima descrizione di un carcinoma primitivo dell'appendice fu fatta da Berger nel 1882 ⁷, mentre Elting nel 1903 pubblicò la prima revisione casistica ^{3,8}. I tumori

epiteliali dell'appendice cecale sono stati classificati in quattro differenti tipi istologici ⁵: carcinomatoide (85%), cistoadenocarcinoma mucinoso o mucocele maligno (8%), adenocarcinoma di tipo colico (4%), adenocarcinomatoide (2%). In particolare il cistoadenocarcinoma mucinoso risulta di estremo interesse non solo per la sua rarità (meno di trecento casi descritti in letteratura) ⁹ ma soprattutto per la sua associazione con lo *pseudomyxoma peritonei* e per la conseguente idonea terapia chirurgica da seguire ¹⁰.

Caso clinico

Paziente maschio di 66 anni giunge alla nostra osservazione riferendo la comparsa, da alcuni giorni, di dolore addominale di tipo colico localizzato in regione iliaca destra accompagnato da febbre. All'esame obiettivo l'addome appare globoso, trattabile, dolente in regione iliaca destra ove si apprezza la presenza di una tumefazione dolente di consistenza teso-elastica, la peristalsi è presente e valida. All'esplorazione rettale si rileva la pre-

Pervenuto in Redazione Agosto 2005. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2006.

Per corrispondenza: Dott. Luigi Greco, Via del Lavoro 50, 00019 Tivoli (Roma).

senza in ampolla di feci normoconformate e normocromiche, lo sfondato del Douglas non risulta dolente. La temperatura ascellare è di 36.7 °C mentre la rettale è 37.8 °C.

Gli esami ematochimici evidenziano una modica leucocitosi (9.150/ml) con una neutrofilia relativa (67.9%). Il paziente viene quindi sottoposto ad:

- radiografia diretta dell'addome che rileva la presenza di livelli idroaerei ileali;
- studio ultrasonografico dell'addome che risulta negativo;
- Rx clisma opaco a doppio contrasto nel quale si evidenzia soltanto la mancata opacizzazione dell'appendice e dell'ultima ansa ileale.

Il paziente viene quindi programmato per essere sottoposto ad intervento chirurgico di resezione di mucocoele appendicolare ascessualizzato. Previa accesso con laparotomia pararettale destra, all'apertura del peritoneo si rileva la presenza di liquido sieropurulento libero in addome, si apprezza quindi la presenza di una capsula fibroconnettivale che congloba l'ultima ansa ileale, il fondo cecale ed un mucocoele appendicolare ascessualizzato e perforato. Non si evidenziano né muco libero in addome né impianti mucinosi peritoneali od omentali. Si effettuano ripetuti lavaggi endoperitoneali, eseguendo esame colturale e di ricerca di cellule neoplastiche sul liquido.

In virtù del quadro intraoperatorio si decide di effettuare prelievo ematico periferico per il dosaggio di CEA e CA 19/9, tali risultati dimostreranno un valore lievemente aumentato del CEA (7.66 ng).

Si esegue, quindi, una cauta separazione delle strutture per via smussa, si procede all'evacuazione dell'ascesso, si procede mediante utilizzo di suturatrice meccanica GIA alla resezione *en bloc* del fondo cecale e del mucocoele preservando la valvola ileo-cecale. Il decorso post-operatorio è risultato regolare con canalizzazione in III giornata, rimozione del drenaggio in VIII e dimissione in IX. L'esame istologico definitivo eseguito sul pezzo operatorio ha rivelato la presenza di un cistoadenocarcinoma mucinoso microinvasivo con invasione della sottomucosa.

Il paziente, quindi, dopo due settimane veniva nuovamente ricoverato e sottoposto a Tomografia Computerizzata dell'addome-pelvi di stadiazione che non evidenziava né linfadenopatie, né lesioni nodulari peritoneali né secondarietà epatiche; e sottoposto ad intervento chirurgico di emicolectomia destra; i linfonodi regionali sono risultati indenni da malattia e pertanto non si è proceduto a terapia adiuvante.

Attualmente è vivente e libero da malattia con un follow up di 36 mesi.

Discussione

La diagnosi di cancro dell'appendice è sempre molto difficile da fare nel preoperatorio ed inoltre le informazioni associate all'esito clinico dopo terapia chirurgica sono

scarse a causa della bassa incidenza del cistoadenocarcinoma.

Accade infatti di frequente che a molti pazienti la diagnosi corretta venga posta svariati giorni dopo un intervento di appendicectomia, al quale sono stati sottoposti, in seguito all'esame isto-patologico del pezzo operatorio. Secondo Connor solo poco meno del 50% dei casi vengono identificati durante l'intervento di appendicectomia¹¹. Si potrebbe ovviare a tale ritardo eseguendo un esame istologico intraoperatorio tutte le volte che l'appendice presenti caratteristiche macroscopiche non conformi, onde poter eseguire il corretto trattamento chirurgico nel corso del medesimo intervento.

Il cistoadenocarcinoma mucinoso dell'appendice è la seconda neoplasia maligna più frequente di questo organo e va distinto dal benigno cistoadenoma. Sia la forma maligna che la benigna presentano: vari gradi di atipia delle cellule muco-secerenti, mitosi, configurazione papillare.

La diagnosi di malignità viene posta osservando due caratteristiche istologiche:

- la prima è l'invasione della parete dell'appendice da parte delle ghiandole atipiche;
- la seconda è l'identificazione di cellule epiteliali in ogni raccolta intraperitoneale di mucina.

Il cistoadenocarcinoma mucinoso è una neoplasia di solito ben differenziata, a lenta crescita, nella quale la perforazione dell'organo spesso provoca lo *Pseudomyxoma peritonei* che è la localizzazione peritoneale del tumore con muco libero intraperitoneale contenente elementi cellulari^{1,5}. Il ridotto diametro dell'appendice favorisce la precoce occlusione del lume da parte della neoplasia, inoltre nella varietà mucinosa il lume si distende per il raccogliersi del muco e delle cellule desquamate⁵. Questa situazione predispone non solo a fenomeni di tipo appendicite ma anche alla perforazione dell'organo con una precoce disseminazione tumorale^{4,5}.

Vi sono svariate ragioni, legate alla conformazione anatomica dell'appendice, che spiegano questi eventi:

- a) uno strato sieroso e sottosieroso estremamente sottile;
 - b) una delicata sottomucosa vascolarizzata da una arteria terminale;
 - c) gli strati muscolari longitudinale e circolare molto più sottili se paragonati con quelli del resto dell'intestino.
- Ecco spiegato perché l'adenocarcinoma dell'appendice è la neoplasia gastrointestinale che più di frequente si presenta con perforazione.

In una serie casistica la perforazione dell'appendice risultava presente addirittura nel 46% dei casi⁵. Tuttavia rimane ancora da chiarire se la perforazione aggravi effettivamente la prognosi, infatti se da un lato questo evento consente una diagnosi più precoce dall'altro può essere causa di disseminazione intraperitoneale delle cellule tumorali.

L'età tipica di presentazione delle neoplasie appendicolari è la sesta decade di vita (17 - 88 anni), con una lieve predominanza nel sesso maschile^{4,5,13}. Le neoplasie

appendicolari presentano una sintomatologia scarsa ed aspecifica ed i sintomi con i quali più di frequente si presentano sono:

- 1) dolore addominale acuto nel quadrante inferiore destro che mima un attacco di appendicite acuta, nel 15-70% dei casi;
- 2) massa palpabile nella regione iliaca destra, nel 13-23% dei casi.

Appare opportuno sottolineare la differenza anatomo-patologica e prognostica tra l'adenocarcinoma mucinoso ed il cosiddetto adenocarcinoma di tipo colico, i due tumori infatti sono entità separate. Ito, Huguier e Lenriot ritengono che i carcinomi di tipo colico abbiano migliore prognosi rispetto al tipo mucinoso^{14,15} di diversa opinione sono invece Nitecki, Cortina e Kabbani, i quali ritengono che il tipo mucinoso di adenocarcinoma sia da associare ad una prognosi migliore^{5,13,16}. I pazienti con l'adenocarcinoma di tipo colico più spesso si presentano ad uno stadio di malattia meno avanzato rispetto a quelli che hanno il tipo mucinoso; per tale motivo una più alta percentuale di pazienti con tumore di tipo colico possono essere sottoposti ad un intervento curativo rispetto a quelli con neoplasia di tipo mucinoso¹⁴.

La prognosi del cistoadenocarcinoma mucinoso è determinata dallo stadio sec. Dukes e dal grado di differenziazione¹. Sebbene i dati retrospettivi siano molto limitati, l'evidenza clinica è che comparando la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con cistoadenocarcinoma mucinoso trattati chirurgicamente c'è un vantaggio netto in quelli sottoposti ad emicolectomia destra con un dato del 73% rispetto al 44% di sopravvivenza dei pazienti trattati con sola appendicectomia⁵. Inoltre viene riportato da Ito che nel 27% dei pazienti sottoposti ad emicolectomia destra dopo iniziale appendicectomia si è trovato residuo di malattia nel ceco o metastatizzazione nei linfonodi regionali¹⁴. Rimane, purtroppo, ancora poco chiaro se l'intervento di emicolectomia destra debba essere attuato anche nei pazienti con cancro dell'appendice stadiale T1, nei quali l'incidenza di metastasi linfonodali è ignota.

Tuttavia, è ben noto che nel cancro del colon-retto T1 la metastatizzazione ai linfonodi regionali arriva fino al 13%¹⁴. Per tali motivi riteniamo che il trattamento appropriato dei pazienti con cistoadenocarcinoma mucinoso dell'appendice debba consistere nella emicolectomia destra con una citoreduzione aggressiva qualora sia associato lo *pseudomyxoma peritonei*. L'entità *pseudomyxoma peritonei* raggruppa un insieme di quadri patologici di diversa malignità. I criteri clinici per porre diagnosi di *pseudomyxoma peritonei* sono: la presenza di raccolte di fluido gelatinoso libero in addome in associazione con impianti di mucina sulla superficie di peritoneo ed omento. Nella classificazione proposta da Ronnett¹⁷ lo *pseudomyxoma peritonei* è suddiviso in due distinte entità:

- a) adenomucinosi peritoneale disseminata;
- b) carcinomatosi peritoneale mucinosa.

L'esperienza clinica e la revisione della letteratura indicano che l'atteggiamento terapeutico da tenere nei confronti dello *pseudomyxoma peritonei* deve essere aggressivo, secondo i dettami proposti da Sugarbaker che indica di eseguire emicolectomia destra comprendente il tumore primitivo, peritonectomia ed omentectomia e nelle donne ovariectomia bilaterale¹⁸. Si ritiene inoltre che la chemioterapia intraperitoneale potrebbe giovare a tali pazienti.

Tutti i pazienti che si ammalano di una qualsiasi forma di tumore dell'appendice andrebbero studiati attentamente nel preoperatorio e seguiti strettamente nei controlli perché l'incidenza di cancri sincroni e metacroni, soprattutto a carico del sistema gastrointestinale, è molto alta.

Uno studio condotto dalla Mayo Clinic ha infatti rivelato un tasso del 35% di tumori sincroni e metacroni⁵ mentre Cortina in un suo studio denuncia una incidenza del 15%¹³.

Il ruolo della chemioterapia nel trattamento dei pazienti con cancro dell'appendice cecale rimane controverso, non vi sono infatti ancora dati controllati sulla reale efficacia di una chemioterapia adiuvante.

Conclusioni

I tumori primitivi dell'appendice sono rari e nessun chirurgo può vantare una vasta esperienza su di loro, ecco perché non sono definite le caratteristiche diagnostiche, cliniche o radiologiche di tali patologie. L'emicolectomia destra sembra il trattamento di scelta per il cistoadenocarcinoma mucinoso, qualora a questo si associ lo *pseudomyxoma peritonei* bisogna attuare un trattamento molto aggressivo. Tutti i pazienti con tumori dell'appendice hanno una elevata incidenza di neoplasie sincrone e metacrone e quindi vanno studiati e seguiti con molta attenzione.

Riassunto

L'estrema rarità delle neoplasie primitive dell'appendice e la mancanza di uniformità per la diagnosi clinica preoperatoria ed il trattamento ci hanno spinto a pubblicare il caso.

CASO CLINICO: Paziente maschio di 66 anni, ricoverato per dolori addominali, leucocitosi moderata e massa palpabile in regione iliaca destra. Si decide per intervento chirurgico con diagnosi di mucocele appendicolare. Sul pezzo operatorio diagnosi di cistoadenocarcinoma mucinoso dell'appendice ileo-cecale. A causa di tale reperto, dopo due settimane, il paziente viene sottoposto ad intervento di emicolectomia destra, attualmente è vivente ad un follow up di 36 mesi.

DISCUSSIONE: Il trattamento di scelta delle neoplasie appendicolari deve essere l'emicolectomia destra, associa-

ta ad un atteggiamento aggressivo con peritonectomia, omentectomia ed ovariectomia bilaterale nelle donne, quando vi sia presenza di pseudomyxoma peritonei. Non vi è evidenza sulla efficacia di una chemioterapia adiuvante.

CONCLUSIONI: Questo caso conferma quanto sia difficile la diagnosi preoperatoria delle neoplasie appendicolari e quanto sia ancora scarsa l'esperienza su tali patologie. Deve essere chiaro però che tali pazienti vanno seguiti con molta attenzione a causa dell'alta incidenza di neoplasie sincrone e metacrone.

Bibliografia

- 1) Deans GT, Spence RAJ: *Neoplastic lesions of the appendix*. Br J Surg, 1995; 82:299-306.
- 2) Rassu PC, Cassinelli G, Ronzitti F, Bronzino P, Stanizzi T, Casaccia M: *Adenocarcinoma primitivo dell'appendice*. Minerva Chir, 2002; 57:695-98.
- 3) Mc Cusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH: *Primary malignant neoplasms of the appendix*. Cancer, 2002; 94:3307-312.
- 4) Ozakyol AH, Saricam T, Kalukcuoglu S, Caga T, Erenoglu E: *Primary appendiceal adenocarcinoma*. Am J Clin Oncol 1999; 22:458-59.
- 5) Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkart R, Sarr MG: *The natural history of surgical treated primary adenocarcinoma of the appendix*. Ann Surg, 1994; 219:51-57.
- 6) Hananel N, Powser E, Wolloc Y: *Adenocarcinoma of the appendix: an unusual disease*. Eur J Surg, 1998; 164:859-62.
- 7) Berger A: *Ein fall von krebs des wurmfortsatzes*. Klin Wochenschr, 1882; 19:616-18 (in German).
- 8) Elting AW: *Primary carcinoma of the vermiform appendix with a report of three cases*. Ann Surg, 1903; 37:549-74.
- 9) Lo NS, Sarr MG: *Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: A review*. Hepatogastroenterology, 2003; 50:432-43.
- 10) Di Martino C, Buonocore C, Marziano E, Treglia F, Papa O, Cristini C: *Pseudomyxoma peritoneale associato a cistoadenoma mucinoso dell'appendice*. Ann Ital Chir, 2002; LXXIII:331-34.
- 11) Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA: *Appendiceal tumors retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7, 970 appendectomies*. Dis Colon Rectum, 1998; 41:75-80.
- 12) Rutledge RH, Alexander JW: *Primary appendiceal malignancies: rare but important*. Surgery, 1992; 111:244-50.
- 13) Cortina R, Mc Cormick J, Kolm P, Perry RR: *Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix*. Dis Colon Rectum, 1995; 38:848-52.
- 14) Ito H, Osteen RT, Bleday R, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE: *Appendiceal adenocarcinoma: long - term outcomes after surgical therapy*. Dis Colon Rectum, 2004; 47:474-80.
- 15) Lenriot JP, Huguier M: *Adenocarcinoma of the appendix*. Am J Surg 1988; 155:470-10.
- 16) Kabbani W, Houlihan PS, Luthra R: *Mucinous and non mucinous appendiceal adenocarcinoma: Different clinicopathological features but similar genetic alterations*. Mod Pathol, 2002; 15:599-605.
- 17) Ronnet BM, Zahn CM, Kurman RJ: *Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic features, site of origin, prognosis and relations hip to pseudomyxoma peritonei*. Am J Surg Pathol 1995; 19:1390-408.
- 18) Sugarbaker PH, Chang D: *Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy*. Ann Surg, 1999; 6:727-31.