

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ : ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ  
ΑΠΟΦΥΣΗΣ ΕΠΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ : ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019**

**MASTER OF SCIENCE**  
**«SURGICAL ONCOLOGY»**

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS**  
**MEDICAL SCHOOL**

**THESIS**

**SUBJECT : INCIDENCE OF APPENDICEAL NEOPLASMS**  
**UPON PATHOANATOMICAL SPECIMENS**

**POSTGRADUATE STUDENT : STEFANIDIS IOANNIS**

**ATHENS**

**JANUARY 2019**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**  
**ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**  
**του μεταπτυχιακού φοιτητή Στεφανίδη Ιωάννη**

Εξεταστική Επιτροπή

- Κωνσταντουλάκης Μανούσος, Επιβλέπων
- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Μέλος
- Φραγκουλίδης Γεώργιος, Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της ....<sup>ης</sup> .... 20... για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου του Στεφανίδη Ιωάννη, συνεδρίασε σήμερα .... / .... / .....

Η επιτροπή διαπίστωσε ότι η διπλωματική εργασία του του Στεφανίδη Ιωάννη με τίτλο : INCIDENCE OF APPENDICEAL NEOPLASMS UPON PATHOANATOMICAL SPECIMENS, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... . Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «(Άριστα / Λίαν καλώς / Καλώς) & (Βαθμός) .....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- |                                       |                  |
|---------------------------------------|------------------|
| • Κωνσταντουλάκης Μανούσος, Επιβλέπων | (Υπογραφή) _____ |
| • Τούτουζας Κωνσταντίνος, Μέλος       | (Υπογραφή) _____ |
| • Φραγκουλίδης Γεώργιος, Μέλος        | (Υπογραφή) _____ |

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ**

Η σκωληκοειδής απόφυση είναι ένας στενός, κοίλος και με τυφλό άκρο σωλήνας, που συνδέεται με το τυφλό κόλον. Ο βλεννογόνος της είναι ανάλογος αυτού του παχέος εντέρου και διακρίνεται από την παρουσία κυλινδρικού επιθηλίου, νευροενδοκρινών κυττάρων και βλεννοπαραγωγών καλυκοειδών κυττάρων στην κυλινδρική δομή της.

Λόγω της εμβρυολογικής της προέλευσης (midgut organ), η αρτηριακή παροχή της προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Η σκωληκοειδική αρτηρία αποτελεί κλάδο της ειλεοκολικής αρτηρίας και διέρχεται διαμέσου του μεσεντεριδίου της σκωληκοειδούς απόφυσης. Η φλεβική απορροή της σκωληκοειδούς πραγματοποιείται διαμέσου της ειλεοκολικής φλέβας και απολήγει τελικώς στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Εντός του μεσεντεριδίου εντοπίζεται και η λεμφική αποχέτευση της σκωληκοειδούς, η οποία απορρέει στο λεμφικό δίκτυο που εδράζεται κατά μήκος των ειλεοκολικών αγγείων.

Το μέγεθος της σκωληκοειδούς δεν είναι σταθερό (από 5 έως 35 εκατοστά σε μήκος). Η κορυφή της σκωληκοειδούς παρουσιάζει ποικιλομορφία ως προς την εντόπισή της.

Ανατομικές παραλλαγές της σκωληκοειδούς : αγενεσία, διπλασιασμός ή τριπλασιασμός της σκωληκοειδούς.

### **ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ**

Τα νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς αριθμούν στο 0.4% - 1% του συνολικού αριθμού των νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού συστήματος. Κατά προσέγγιση το 1% του συνολικού αριθμού των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου, εντοπίζονται στη σκωληκοειδή απόφυση.

Νεόπλασμα σκωληκοειδούς μπορεί να εντοπιστεί απροσδόκητα σε οποιοδήποτε προγραμματισμένη ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση, η οποία περιλαμβάνει τη σκωληκοειδή απόφυση ως αποκλειστικό ή όχι χειρουργικό παρασκεύασμα. Περιστασιακά, ο όγκος δύναται να εντοπιστεί μακροσκοπικά κατά τη διάρκεια της επέμβασης, χωρίς να είναι αναγκαία η συνδρομή του παθολογοανατομικού εργαστηρίου για την ακριβή εντόπιση της ανατομικής θέσης του νεοπλασματος.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση πρωτοπαθούς νεοπλασματος σκωληκοειδούς αποτελούν : προχωρημένη ηλικία ασθενούς, απουσία μεταναστευτικού χαρακτήρα όσον αφορά το άλγος δεξιού λαγονίου βόθρου, παρουσία φλεγμονώδους μάζας στην αξονική τομογραφία.

Κατά προσέγγιση το 50% των νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, εκδηλώνονται με κλινική εικόνα οξείας σκωληκοειδίτιδας και διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια της παθολογοανατομικής εξέτασης του χειρουργικού παρασκευάσματος. Βιβλιογραφικά δεδομένα περιγράφουν ποσοστό 0.7% - 1.7% νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, τα οποία διαγιγνώσκονται κατά την παθολογοανατομική εξέταση ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω οξείας σκωληκοειδίτιδας.

Τα μακροχρόνια ογκολογικά αποτελέσματα στους ασθενείς με νεόπλασμα σκωλη-κοειδούς είναι χειρότερα, συγκριτικά με εκείνους με νεόπλασμα παχέος εντέρου.

Η ενδοσκόπηση κατώτερου πεπτικού συστήματος μπορεί να αναγνωρίσει το στόμιο της σκωληκοειδούς και να συμβάλλει σε μερικές περιπτώσεις στην αναγνώριση νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς. Η ευρεία χρήση της αξονικής τομογραφίας έχει αυξήσει σημαντικά τη διάγνωση των νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς.

## **ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ**

Οι δύο συχνότεροι κακοήθεις νεοπλασματικοί όγκοι της σκωληκοειδούς είναι το καρκινοειδές και το αδενοκαρκίνωμα. Περίπου το 66% των κακοήθων νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς αφορούν το καρκινοειδές (ο συχνότερος τύπος), το 20% αφορά το ψευδομύζωμα περιτοναίου και τα υπόλοιπα αφορούν ιστολογικές παραλλαγές του αδενοκαρκινώματος (αδενοκαρκίνωμα, αδενοκαρκινοειδές, βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα).

### **Καρκινοειδείς όγκοι**

Συνήθως εντοπίζονται τυχαία κατά τη διάρκεια σκωληκοειδεκτομής. Το 45% περίπου των καρκινοειδών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος, εντοπίζονται στη σκωληκοειδή απόφυση. Παρουσιάζεται υψηλότερη επίπτωση του νοσήματος στο γυναικείο πληθυσμό. Η προέλευσή τους είναι από τα νευροενδοκρινή κύτταρα που εντοπίζονται στην υποεπιθηλιακή στοιβάδα της σκωληκοειδούς. Ανιχνεύονται σε ποσοστό 0.3% - 0.9% επί του συνολικού αριθμού των σκωληκοειδεκτομών. Στο 90% των περιπτώσεων, ο καρκινοειδής όγκος αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια της παθολογοανατομικής εξέτασης μίας φαινομενικά φυσιολογικής σκωληκοειδούς απόφυσης. Κατά προσέγγιση το 10% των περιπτώσεων καρκινοειδούς όγκου, σχετίζεται με φλεγμονή της σκωληκοειδούς.

Σπανίως μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς κακόηθες καρκινοειδές σύνδρομο. Η πλειονότητα των συγκεκριμένων ασθενών, παρουσιάζει συγχρόνως ηπατικές μεταστάσεις.

Η εξέλιξη των καρκινοειδών όγκων της σκωληκοειδούς είναι αργή. Η συνολική επιβίωση των ασθενών είναι εξαιρετική. Η βιολογική συμπεριφορά των συγκεκριμένων νεοπλασμάτων παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία. Το μέγεθος του όγκου αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη κακοήθους συμπεριφοράς και μεταστατικού δυναμικού.

Οι θεραπευτικές επιλογές εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου και την τοπική του επέκταση. Καρκινοειδή με μέγεθος μικρότερο από 1 εκ. εκδηλώνουν καλοήγη συμπεριφορά. Η σκωληκοειδεκτομή αποτελεί τη θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής. Καρκινοειδή με μέγεθος μεγαλύτερο από 2 εκ., συμμετοχή

της βάσης της σκωληκοειδούς ή/και του τυφλού, τοπική επέκταση στο μεσεντερίδιο της σκωληκοειδούς ή παρουσία υψηλού βαθμού κακοήθειας, πρέπει να αντιμετωπίζονται με διενέργεια δεξιάς ημικολεκτομής με περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Η δεξιά ημικολεκτομή συστήνεται επιπρόσθετα σε ασθενείς με απροσδιόριστο μέγεθος όγκου, ημιτελής εκτομή όγκου, σε περιπτώσεις μέσου προς υψηλού βαθμού ιστολογικής κακοήθειας καθώς και περιπτώσεις μικτού ιστολογικού τύπου (καλυκοειδή καρκινοειδή κύτταρα, αδενοκαρκινοειδή). Καρκινοειδή με μέγεθος μεταξύ 1 - 2 εκ., πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα.

Το μεταστατικό δυναμικό των καρκινοειδών είναι χαμηλό (4.7%). Η λεμφαγγειακή διασπορά είναι η κυριότερη οδός. Η διήθηση του μεσεντεριδίου της σκωληκοειδούς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λεμφαγγειακής διασποράς του όγκου. Ηπατικές μεταστάσεις είναι σπάνιες. Η μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών είναι καλή.

### **Αδενοκαρκινοειδείς όγκοι**

Πρόκειται για σπάνιο νεόπλασμα της σκωληκοειδούς. Εκδηλώνονται συχνότερα με την εικόνα της οξείας σκωληκοειδίτιδας, συγκριτικά με τα καρκινοειδή νεοπλάσματα. Από πλευράς ανοσοϊστοχημείας και βιολογικής συμπεριφοράς είναι πλησιέστερα προς το αδενοκαρκίνωμα και όχι προς το καρκινοειδές. Ο μέσος όρος ηλικίας αρχικής κλινικής εκδήλωσης της νόσου είναι τα 52 έτη. Δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση του νοσήματος μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Το αδενοκαρκινοειδές παρουσιάζει συχνά περιτοναϊκές μεταστάσεις κατά την αρχική του διάγνωση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ταυτόσημη με το αδενοκαρκίνωμα τυφλού και περιλαμβάνει τη δεξιά ημικολεκτομή με εκτομή των σύστοιχων περιοχικών λεμφαδένων.

### **Επιθηλιακοί (μη-καρκινοειδείς) όγκοι της σκωληκοειδούς**

#### ***Βλεννώδεις αδένωμα***

Το βλεννώδες αδένωμα και το βλεννώδες αδenoκαρκίνωμα αποτελούν τους συχνότερους κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους της σκωληκοειδούς. Τα βλεννώδη νεοπλάσματα εντοπίζονται πολλαπλάσιες φορές συχνότερα, συγκριτικά με τον εντερικό τύπο του αδenoκαρκινώματος. Τα βλεννώδη νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς δεν είναι ως επί το πλείστον κακοήθη. Σε περίπτωση ρήξης τους, μπορεί να οδηγήσουν σε ενδοπεριτοναϊκή διασπορά του όγκου και εκδήλωση ψευδομυξώματος περιτοναίου.

***Χαμηλού βαθμού δυσπλασίας βλεννώδη νεοπλάσματα σκωληκοειδούς (LAMNs) ή Νεοπλάσματα σκωληκοειδούς με αβέβαιο κακόηθες δυναμικό***

Τα LAMNs χαρακτηρίζονται μορφολογικά ως καλώς διαφοροποιημένα αδενώματα (χαμηλού βαθμού κακοήθειας όγκοι), τα οποία δύνανται να εκδηλώσουν κακοήθη συμπεριφορά (πολλαπλασιασμός) εκτός της σκωληκοειδούς απόφυσης. Αποτελούν σπάνιο ιστολογικό τύπο. Το 25% - 50% των περιπτώσεων LAMNs, αποτελούν τυχαίο εύρημα.

Διαχωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, LAMN-I και LAMN-II.

Ο τύπος LAMN-I εμφανίζεται σε νεότερους ασθενείς. Ο όγκος εντοπίζεται εντός του αυλού της σκωληκοειδούς. Σπανίως εμφανίζει τάση εξέλιξης.

Ο τύπος LAMN-II εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική του αντιμετώπιση περιλαμβάνουν την προφυλακτική κυτταρομειωτική χειρουργική συνδυαζόμενη με υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, εκτομή μείζονος επιπλόου, σπληνεκτομή, εκτομή περιτοναίου στο δεξιό - αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας και στην πύελο, εκτομή ελάσσονος επιπλόου, χολοκυστεκτομή, εκτομή ορθοσιγμοειδούς και αντρεκτομή στομάχου.

Δεξιά ημικολεκτομή δεν πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με LAMN, επειδή η περίπτωση λεμφαγγειακής διασποράς είναι ασυνήθιστη. Ασθενείς με LAMN πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ψευδομυξώματος περιτοναίου.



## **Υψηλού βαθμού δυσπλασίας βλεννώδη νεοπλάσματα σκωληκοειδούς (HAMNs)**

Δεν επιδεικνύουν διηθητική τάση. Χαρακτηρίζονται από υψηλόβαθμη δυσπλασία. Οι ιστολογικές διαφοροποιήσεις που εμφανίζονται στο τοίχωμα της σκωληκοειδούς, είναι ίδιες με εκείνες που παρουσιάζονται στον τύπο LAMN. Είναι περισσότερο επιθετικοί από τον τύπο LAMN.

### **Ψευδομύξωμα περιτοναίου**

Πρόκειται για μία σπάνια περίπτωση που χαρακτηρίζεται από παρουσία βλεννώδους ασκίτη (“*jelly belly*”) και περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Πρόκειται για τη συνηθέστερα εμφανιζόμενη κλινική οντότητα, που προέρχεται από διάτρηση νεοπλάσματος σκωληκοειδούς απόφυσης. Χαρακτηρίζεται από συσσώρευση βλέννας εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας (*adenomucinosis*), η οποία ρέει συνεχώς και με συγκεκριμένο τρόπο εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και της πυέλου. Στην περίπτωση που υπάρχουν κακοήθη κύτταρα εντός του βλεννώδους ασκίτη (κυτταρική βλεννίνη), το ψευδομύξωμα περιτοναίου εμφανίζεται σε ποσοστό 33%. Απουσία κακοήθων κυττάρων ή νεοπλασματικού επιθηλίου εντός του βλεννώδους ασκίτη (ακυτταρική βλεννίνη), το ψευδομύξωμα περιτοναίου αναπτύσσεται σε ποσοστό 4%.

Το σύνδρομο ψευδομυξώματος περιτοναίου χαρακτηρίζεται από παρουσία νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς με ελάχιστη διηθητική ικανότητα, οι οποίοι τείνουν να κατανέμονται ευρέως στην περιτοναϊκή επιφάνεια. Ηπατικές ή λεμφαγγειακές μεταστάσεις είναι ασυνήθιστες.

Επεμβάσεις εκτομής περιτοναίου και κοίλων σπλάγχχνων, στοχεύουν στην αφαίρεση όλων των εμφανών μακροσκοπικά εστιών και την επίτευξη πλήρους κυτταρομείωσης.

Το συνηθέστερο κλινικό εύρημα σε άνδρες και γυναίκες με σύνδρομο ψευδομύξωμα περιτοναίου είναι η προοδευτικά αυξανόμενη περιφέρεια κοιλίας. Στο γυναικείο πληθυσμό, το δεύτερο συχνότερο κλινικό εύρημα αποτελεί η

παρουσία όγκου στις ωοθήκες, συνηθέστερα εντοπιζόμενη στη δεξιά ωοθήκη. Στους άρρενες, το δεύτερο συχνότερο κλινικό εύρημα αποτελεί η εμφάνιση κήλης (βουβωνοκήλης ή ομφαλοκήλης) με τον κηλικό σάκο να πληρώνεται από βλεννώδη ασκίτη. Το τρίτο συχνότερο κλινικό εύρημα και στα δύο φύλα, αποτελεί η εμφάνιση σκωληκοειδίτιδας.

### **Μη βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς**

Αποτελεί λιγότερο συχνό ιστολογικό τύπο συγκριτικά με το αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς. Περιλαμβάνει τον εντερικό τύπο νεοπλάσματος, που εντοπίζεται συχνότερα στη βάση της σκωληκοειδούς. Χαρακτηρίζεται από τοπική διήθηση και περιτοναϊκές μεταστάσεις πλησίον της σκωληκοειδούς.

### **Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς**

Πρόκειται για σπάνιο ιστολογικό τύπο. Παρουσιάζεται σε ποσοστό 0.08% - 0.1% των σκωληκοειδεκτομών. Πρόκειται για τον πιο διηθητικό τύπο νεοπλάσματος που τείνει να προσβάλλει διάχυτα το τοίχωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης. Η διάταση του αυλού της σκωληκοειδούς είναι συνήθως σημαντική. Παρουσιάζονται τρεις διαφορετικού ιστολογικοί τύποι: καλώς, μέτριος και πτωχά διαφοροποιημένος.

Η μέση ηλικία εκδήλωσης της νόσου αποτελεί περίπου τα 50 έτη, με υπεροχή του ανδρικού πληθυσμού έναντι του γυναικείου (4:1). Το σύνολο των ασθενών πρέπει να υποβάλλονται σε ολική κολονοσκόπηση προκειμένου να αποκλεισθεί σύγχρονη βλάβη στο παχύ έντερο.

Η συχνότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά τη χρονική στιγμή αρχικής διάγνωσης του ασθενούς, είναι περίπου 23 – 37%. Το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα συνήθως εκδηλώνεται αρχικά με εικόνα διάτρησης της σκωληκοειδούς.

## **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ**

## **Βλεννοκήλη**

Αποτελεί σπάνιο ιστολογικό τύπο, που παρουσιάζεται σε ποσοστό 0.2 - 0.3% των παρασκευασμάτων σκωληκοειδούς. Ο σχηματισμός της βλεννοκήλης οφείλεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων σε καλοήγη ή κακοήγη πολλαπλασιασμό επιθηλιακών κυττάρων. Λιγότεροι συχνοί λόγοι αποτελούν η φλεγμονή (σκωληκοειδίτιδα) και η απόφραξη του αυλού της σκωληκοειδούς, προερχόμενη από κοπρόλιθο. Συχνότερα εμφανίζεται στο γυναικείο πληθυσμό, σε αναλογία 4:1. Συνηθέστερα εμφανίζεται σε ηλικίες άνω των 50 ετών.

Η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών που ανακαλύπτονται με βλεννοκήλη είτε προεγχειρητικά (πολυτομική αξονική τομογραφία) ή τυχαία κατά τη διάρκεια επείγουσας χειρουργικής επέμβασης (λόγω οξείας σκωληκοειδίτιδας), αποτελεί την en-block χειρουργική εκτομή.

Εάν κατά τη διάρκεια λαπαροσκόπησης ανακαλυφθεί τυχαία βλεννοκήλη σκωληκοειδούς προτείνεται η μετατροπή της επέμβασης σε λαπαροτομία, επειδή επιτρέπει τον ενδελεχή έλεγχο άλλων κοίλων σπλάγχχνων και μειώνει την πιθανότητα ρήξης της σκωληκοειδούς διεγχειρητικά.

## **Καρκινοειδείς όγκοι**

Στο 90% των καρκινοειδών όγκων, ίαση αναμένεται σε ποσοστό περίπου 100%. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου και τη διηθητική του ικανότητα.

Σκωληκοειδεκτομή προτείνεται σε όγκους μεγέθους 1 εκ. ή μικρότερου μεγέθους. Στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, η πρόγνωση είναι εξαιρετική. Σε όγκους μεγέθους 2 εκ. ή μεγαλύτερο, παρουσιάζεται μεγαλύτερη πιθανότητα λεμφαγγειακών και ηπατικών μεταστάσεων. Συνεπώς, συνιστάται en-block δεξιά ημικολεκτομή με εκτομή περιοχικών λεμφαδένων και εκτομή περιτοναίου περιμετρικά της σκωληκοειδούς απόφυσης, ανεξάρτητα εάν υπάρχει ή όχι λεμφαγγειακή νόσος και ανεξάρτητα εάν υπάρχει ή όχι διήθηση του μεσεντεριδίου της σκωληκοειδούς ή γειτονικού τμήματος λεπτού εντέρου. Σε ασθενείς με τοπικά

προχωρημένη νόσο, δεξιά κολεκτομή σε συνδυασμό με κυτταρομειωτική χειρουργική, αποτελεί τη θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο και παρουσία ηπατικών μεταστάσεων, δεξιά κολεκτομή σε συνδυασμό με κυτταρομείωση και σύγχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

Σε μερικές περιπτώσεις ασθενών, προχωρημένου βαθμού καρκινοειδής όγκος σκωληκοειδούς μπορεί να συνδυάζεται με ηπατικές μεταστάσεις. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών σχεδόν πάντα χαρακτηρίζεται από παρουσία κακοήθους καρκινοειδούς συνδρόμου. Η εκτομή μεταστατικών εστιών (μεταστασεκτομή) ή η τμηματική ηπατεκτομή αποτελεί τη χειρουργική επιλογή που προτιμάται για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, έναντι της δεξιά ή της αριστερής ηπατεκτομής.

### **Αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης**

Σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς, απουσία διατήρησης, η θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει τη δεξιά ημικολεκτομή με περιοχική λεμφαδεκτομή. Επιπρόσθετα, η ίδια χειρουργική αντιμετώπιση πραγματοποιείται και σε περιπτώσεις αδυναμίας εκτομής του νεοπλάσματος με απλή σκωληκοειδεκτομή ή σε περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαία η επαρκής σταδιοποίηση της νόσου. Συστηματική χημειοθεραπεία συστήνεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (πνευμονικές ή/και ηπατικές). Σε περιπτώσεις διάτρησης αδενοκαρκινώματος σκωληκοειδούς, θεραπεία εκλογής αποτελεί η δεξιά ημικολεκτομή σε συνδυασμό με υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC). Σε περιπτώσεις διάτρησης αδενοκαρκινώματος σκωληκοειδούς με σύγχρονη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, θεραπεία εκλογής αποτελεί η δεξιά κολεκτομή σε συνδυασμό με κυτταρομείωση, υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία καθώς επίσης και 6 κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας με FOLFOX.

### **Νεοπλάσματα σκωληκοειδούς με περιτοναϊκή διασπορά (ψευδομύζωμα περιτοναίου)**

Η πλειονότητα των ασθενών με βλεννώδεις επιθηλιακό νεόπλασμα σκωληκοειδούς, προσέρχονται στο νοσοκομείο με εικόνα διάτρησης.

Η χειρουργική ομάδα είναι υπεύθυνη για την πλήρη εκτομή των μακροσκοπικά εμφανών περιτοναϊκών εμφυτεύσεων, η οποία πραγματοποιείται με κυτταρομείωση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Μετά την εκτομή των εμφυτεύσεων και με την περιτοναϊκή κοιλότητα διάπλata ανοικτή, πραγματοποιείται πλύση της κοιλότητας με το χέρι του χειρουργού, χρησιμοποιώντας θερμαινόμενη μιτομυκίνη C ως χημειοθεραπευτικό παράγοντα. Επιπρόσθετα, όλη η ενδοπεριτοναϊκή επιφάνεια είναι διαθέσιμη για ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία χρησιμοποιώντας 5-φλούορουρακίλη, κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Επικουρική χημειοθεραπεία (ενδοφλεβίως χορηγούμενη) συστήνεται σε ασθενείς με βλεννώδη νεοπλασματα σκωληκοειδούς που χαρακτηρίζονται από υψηλόβαθμη δυσπλασία και εμφανίζουν συγχρόνως εικόνα περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών, περιλαμβάνει: 1) διεξαγωγή πολυτομικής αξονικής τομογραφίας κοιλίας, 2) αιματολογικός έλεγχος καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου και καρκινικών δεικτών CA 125, CA 19-9, 3) κλινική εξέταση ασθενούς. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υψηλές τιμές καρκινικών δεικτών και ασαφή ευρήματα στην αξονική τομογραφία κοιλίας.

### **Θεραπευτική αντιμετώπιση αδενοκαρκινώματος σκωληκοειδούς απόφυσης**

Η πλειονότητα των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς, έχουν περιτοναϊκή διασπορά κατά την αρχική διάγνωση της νόσου, σε συνδυασμό με υψηλό δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Στην περίπτωση που πραγματοποιηθεί πλήρης κυτταρομείωση (CC-0 ή CC-1), η υπέρθερμη περιεγχειρητική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με τη συστηματική επικουρική χημειοθεραπεία αποτελούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής.

**ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Ο στόχος της πλήρους κυτταρομείωσης είναι να εξαλείψει κάθε μακροσκοπικά εμφανή εστία του νεοπλάσματος.

Υπάρχει πλειάδα διαθέσιμων συστημάτων ταξινόμησης και ποσοτικής αξιολόγησης του όγκου της περιτοναϊκής νόσου. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος είναι ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, ο οποίος παρέχει ορθή εκτίμηση της νόσου και αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης. Ο δείκτης κυτταρομείωσης (CC score) βασίζεται στο μέγεθος της υπολειπόμενης νεοπλασματικής νόσου που παρέμεινε μη εξαιρέσιμη.

CC-0 score, δηλώνει απουσία εμφανούς μακροσκοπικά νεοπλασματικής νόσου μετά την κυτταρομείωση. CC-1 score, δηλώνει παρουσία υπολειπόμενης νεοπλασματικής νόσου μικρότερης από 2.5mm. CC-2 score, δηλώνει παρουσία υπολειπόμενης νόσου μεταξύ 2.5mm και 2.5cm. CC-3 score, δηλώνει παρουσία υπολειπόμενης νόσου μεγαλύτερης από 2.5cm ή παρουσία νεοπλασματικών εμφυτεύσεων σε οποιοδήποτε σημείο.

Τα CC-0 και CC-1 score, υποδηλώνουν πλήρη κυτταρομείωση. CC-2 και CC-3 score, υποδηλώνουν ατελή κυτταρομείωση. Υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) ενδείκνυται αποκλειστικά μόνο μετά από πλήρη κυτταρομείωση. Το CC-0 score σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση νόσου. Δεν παρουσιάζεται σημαντική διαφορά σχετικά με την επιβίωση, ανάμεσα σε ασθενείς με δείκτη κυτταρομείωσης CC-2 ή CC-3.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες της νόσου περιλαμβάνουν τον ιστολογικό τύπο του νεοπλάσματος, το δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και το δείκτη κυτταρομείωσης.

Αντενδείξεις για διενέργεια πλήρους κυτταρομείωσης αποτελούν: εκτεταμένη διήθηση της νόσου στον ορογόνο χιτώνα του λεπτού εντέρου ή/και στο σπλαγχνικό περιτόναιο του μεσεντερίου, νεοπλασματική διήθηση της πύλης του ήπατος, παρουσία εκτεταμένης οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαγγειακής νόσου, ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις.

## **Νοσηρότητα και θνησιμότητα της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας**

Η θνησιμότητα παραμένει στο 0.6% και η συνολική θνησιμότητα για το στάδιο 4 παραμένει στο 12%. Οι κυριότερες αιτίες επανεπέμβασης αποτελούν η αναστομωτική διαφυγή και ο σχηματισμός συριγγίου. Οι συγκεκριμένες επιπλοκές παρουσιάζονται στο 4% των ασθενών.

## **Περιεγχειρητική χημειοθεραπεία λόγω περιτοναϊκής μεταστατικής νόσο από νεόπλασμα σκωληκοειδούς**

Μέγιστα δοσολογικά σχήματα διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενης μιτομυκίνης C, καθώς επίσης και άμεσα μετεγχειρητικά ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενης 5-φλουοουρακίλης, χρησιμοποιείται τις πρώτες 5 μετεγχειρητικές ημέρες.

## **ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ ΕΠΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ**

Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας αποτελεί η παρουσίαση ορθών επιδημιολογικών στοιχείων σχετικά με τη επίπτωση των συχνότερα εντοπιζόμενων νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο, για ένα επαρκές χρονικό διάστημα μελέτης (18 έτη). Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης επιδημιολογικής ανάλυσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να χαρακτηρίσουν με ακρίβεια την επίπτωση και τον επιπολασμό των νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς στον Ελληνικό πληθυσμό.

Η χρονική διάρκεια της μελέτης είναι από τον Ιανουάριο 2000 έως τον Ιανουάριο 2018. Το επιδημιολογικό δείγμα συγκεντρώθηκε από το παθολογοανατομικό εργαστήριο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου της Αθήνας. Η

συγκεκριμένη μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του συγκεκριμένου νοσοκομείου.

Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από την ηλεκτρονικά καταχωρημένη πλατφόρμα δεδομένων του παθολογοανατομικού εργαστηρίου, χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση ICD-10 (International Classification Disease for Oncology) σχετικά με τα νεοπλάσματα σκωληκοειδούς, ως κριτήριο επιλογής. Το στάδιο της νεοπλασματικής νόσου καθορίστηκε από το TNM 8<sup>th</sup> edition (TNM 8<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual).

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης καθορίστηκε στο  $p < 0.050$ .

Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά τη διεξαγωγή αναδρομικής επιδημιολογικής ανάλυσης. Αξιολογήθηκαν 6 παράμετροι που καταγράφονται και είναι διαθέσιμες σε κάθε πόρισμα παθολογοανατομικής εξέτασης, και σχετίζονται με το χειρουργικό παρασκεύασμα σκωληκοειδεκτομής που διενεργήθηκε ως αποκλειστική επέμβαση ή όχι. Αναλυτικότερα οι παράμετροι αφορούν:

1. Ηλικία ασθενούς κατά την αρχική διάγνωση (σε έτη)
2. Φύλο (άρρεν ή θήλυ)
3. Σκωληκοειδεκτομή (ως αποκλειστικό χειρουργικό παρασκεύασμα)
4. Σκωληκοειδεκτομή (η σκωληκοειδής απόφυση αποτελεί μέρος του χειρουργικού παρασκευάσματος και διακρίνεται ανάλογα εάν αποτελεί τμήμα μίας επέμβασης κολεκτομής ή μίας άλλης επέμβασης)
5. Παθολογοανατομικός χαρακτηρισμός του χειρουργικού παρασκευάσματος της σκωληκοειδούς ανάλογα εάν παρουσιάζει εικόνα φλεγμονής ή όχι και ανάλογα εάν υφίσταται νεόπλασμα ή όχι
6. Παθολογοανατομικός χαρακτηρισμός του χειρουργικού παρασκευάσματος της σκωληκοειδούς ανάλογα εάν υπάρχει παρουσία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, τον ιστολογικό τύπο του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος της σκωληκοειδούς, την παρουσία άλλης καταγεγραμμένης παθολογίας σκωληκοειδούς απόφυσης



Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς αξιολογούνται σύμφωνα με 10 παραμέτρους. Συγκεκριμένα:

1. Ιστολογικό τύπο (αδενοκαρκινοειδές, βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, καρκινοειδείς όγκοι, βλεννώδη νεοπλάσματα σκωληκοειδούς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία)
2. Ανατομική εντόπιση του νεοπλάσματος σκωληκοειδούς (κορυφή, μεσότητα, βάση). Σε μερικές περιπτώσεις υπήρχε παρουσία διάχυτης διήθησης της σκωληκοειδούς από το νεόπλασμα
3. Παθολογοανατομικό στάδιο του νεοπλάσματος (σύμφωνα με την 8<sup>η</sup> έκδοση T.N.M.)
4. Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας
5. Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67)
6. Συνολικό αριθμό λεμφαδένων που εντοπίστηκαν στην παθολογοανατομική εξέταση
7. Συνολικός αριθμός διηθημένων λεμφαδένων που εντοπίστηκαν στην παθολογοανατομική εξέταση
8. Ηλικία ασθενούς κατά τη διάγνωση (σε έτη)
9. Φύλο (άρρεν ή θήλυ)
10. Μιτωτική δραστηριότητα νεοπλάσματος

Η συγκεκριμένη αναδρομική ανάλυση συμπεριέλαβε συνολικά 3016 ασθενείς. Οι 1783 ασθενείς είχαν υποβληθεί αποκλειστικά σε σκωληκοειδεκτομή και οι 1233 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαφορετική χειρουργική επέμβαση, η οποία περιλάμβανε τη σκωληκοειδή απόφυση ως τμήμα του χειρουργικού παρασκευάσματος, το οποίο και θα εξεταζόταν στο παθολογοανατομικό εργαστήριο του νοσοκομείου. 1670 ασθενείς ήταν άρρενες και 1346 ασθενείς ήταν γυναίκες.

Οι 1233 ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή, διαχωρίστηκαν σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- 952 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποιο είδος κολεκτομής
- 281 ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε κάποιο είδος κολεκτομής

Ο συνολικός αριθμός των 3016 ασθενών κατηγοριοποιήθηκε επιπρόσθετα σε 4 υποομάδες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασης. Συγκεκριμένα :

- 680 ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογική σκωληκοειδή απόφυση
- 1895 ασθενείς παρουσίασαν οξεία ή χρόνια φλεγμονή σκωληκοειδούς απόφυσης
- 48 ασθενείς παρουσίασαν πρωτοπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς
- 55 ασθενείς παρουσίασαν δευτεροπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς, ως αποτέλεσμα διήθησης από άλλο νεοπλασματικό όγκο
- 338 ασθενείς παρουσίασαν άλλη παθολογία σκωληκοειδούς απόφυσης

Ανασκόπηση των ασθενών με πρωτοπαθή νεοπλάσματα σκωληκοειδούς αποκάλυψε την παρουσία ενός περιστατικού με σύγχρονο αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς και αδενοκαρκίνωμα ορθοσιγμοειδούς, σε ασθενή που είχε υποβληθεί σε υφολική κολεκτομή.

Υπάρχουν αρκετές αδυναμίες στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη. Συγκεκριμένα:

1. Η ηλικία των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση, δεν ήταν καταχωρημένη σε όλα τα πορίσματα των παθολογοανατομικών εξετάσεων
2. Στην περίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου δεν ήταν καταχωρημένο σε 5 από τους 48 ασθενείς. Επιπρόσθετα, σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών, το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου δεν αναγραφόταν στο πόρισμα της εξέτασης, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά T.N.M. (8<sup>η</sup> έκδοση)
3. Στην περίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67) δεν αναγραφόταν σε 40 από τους 48 ασθενείς (83.3%)
4. Στην περίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, ο συνολικός αριθμός λεμφαδένων δεν αναγραφόταν σε 35 από τους 48 ασθενείς (72.9%)

5. Στην περίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, ο συνολικός αριθμός διηθημένων λεμφαδένων δεν αναγραφόταν σε 37 από τους 48 ασθενείς (77.1%)
6. Στην περίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, η μιτωτική δραστηριότητα δεν είχε κατοχυρωθεί σε 32 από τους 48 ασθενείς (66.7%)

Δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά με το φύλο των ασθενών και το εάν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική ή όχι σκωληκοειδεκτομή.

Συγκριτική ανάλυση σχετικά με τον παθολογοανατομικό χαρακτηρισμό του παρασκευάσματος σκωληκοειδούς απόφυσης (με βάση το πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης), ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή και στην ομάδα των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή, ανέδειξε:

1. Φυσιολογική σκωληκοειδής απόφυση ανευρέθηκε στο 52.2% των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή καθώς επίσης και στο 2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή ( $p<0.01$ )
2. Στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή, το 53.9% (961) ήταν άρρενες και το 46.1% (822) ήταν γυναίκες
3. Φλεγμονή σκωληκοειδούς απόφυσης ανευρέθηκε στο 93.8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή και στο 18.1% των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή ( $p<0.01$ )
4. Πρωτοπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς ανευρέθηκε στο 1.6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή ( $p<0.01$ )

Λεπτομερέστερη συγκριτική ανάλυση μεταξύ των ομάδων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή ή όχι, με βάση το πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, ανέδειξε:

1. Οξεία σκωληκοειδίτιδα ανευρέθηκε σε 80.4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή, συγκριτικά με το 10.8% των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή ( $p<0.001$ )
2. Πρωτοπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς ανευρέθηκε στο 1.8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή, συγκριτικά με το 1.9% των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε αποκλειστική σκωληκοειδεκτομή ( $p<0.001$ )

Συγκριτική ανάλυση στην ομάδα των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς, ανέδειξε τα ακόλουθα:

1. 58.3% των ασθενών ήταν άρρενες και 41.7% των ασθενών ήταν γυναίκες
2. Ο νεότερος ασθενής ήταν ηλικίας 14 ετών και ο μεγαλύτερος ήταν ηλικίας 85 ετών
3. Αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς ανευρέθηκε στο 8.3% των ασθενών, βλεννώδες αδένωμα στο 37.5% των ασθενών, καρκινοειδής όγκος στο 33.3% των ασθενών και βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα στο 20.8% των ασθενών
4. Σχετικά με την ανατομική εντόπιση του νεοπλάσματος, το 10.4% εντοπίστηκε στη βάση της σκωληκοειδούς, το 4.2% εντοπίστηκε στη μεσότητα της σκωληκοειδούς, το 36.9% εντοπίστηκε στην κορυφή της σκωληκοειδούς και το 45.8% είχε διηθήσει διάχυτα ολόκληρο το μήκος της σκωληκοειδούς

Ανάλυση διαστρωμάτωσης συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με πρωτοπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς, αποκάλυψε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

1. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του παθολογοανατομικού σταδίου της νόσου και της ανατομικής εντόπισης του νεοπλάσματος ( $p= 0.186$ )
2. Υπάρχει στατιστικά πολύ σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανατομικής εντόπισης του νεοπλάσματος και του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας ( $p<0.001$ )

3. Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας και του ιστολογικού τύπου του νεοπλάσματος ( $p < 0.005$ )
4. Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ φύλου ασθενούς και αδενοκαρκινώματος / βλεννώδους αδενοκαρκινώματος σκωληκοειδούς ( $p = 0.020$ )
5. Υπάρχει υπεροχή του ανδρικού πληθυσμού στην εκδήλωση αδενοκαρκινώματος και βλεννώδους αδενοκαρκινώματος σκωληκοειδούς, συγκριτικά με το γυναικείο πληθυσμό ( $p = 0.020$ )

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη παρατηρήθηκε έλλειψη πρότυπης έκθεσης παθολογοανατομικής εξέτασης, συγκριτικά με τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα σκωληκοειδούς. Λόγω της σπανιότητας των συγκεκριμένων νεοπλασμάτων είναι αναγκαίο να αναγράφεται στην παθολογοανατομική έκθεση ένας αριθμός απαραίτητων πληροφοριών, προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση μετεγχειρητικά, στην περίπτωση που κριθεί αναγκαίο.
2. Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη, η επίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς (με την κλινική εκδήλωσή τους ως οξεία σκωληκοειδίτιδα) ήταν 1.6%. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι εναρμονισμένο με την επίπτωση της νόσου στη διεθνή βιβλιογραφία.
3. Λόγω του σημαντικού αριθμού ασθενών στην ομάδα ελέγχου, η προαναφερθείσα επίπτωση της νόσου στην αναδρομική μελέτη, δύναται να χαρακτηρίσει την επίπτωση των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σκωληκοειδούς στον Ελληνικό πληθυσμό.
4. Η μιτωτική δραστηριότητα σχετίζεται αναλογικά με το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.
5. Ο μέσος όρος ηλικίας κατά τη διάγνωση των ασθενών με πρωτοπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς ήταν 48.63 έτη.

6. 58.3% (28) των ασθενών με πρωτοπαθές νεόπλασμα σκωληκοειδούς ήταν άρρενες και 41.7% (20) των ασθενών ήταν γυναίκες.
7. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πραγματοποιείται συγχρόνως με την εκτομή της σκωληκοειδούς απόφυσης και εκτομή του μεσεντεριδίου της σκωληκοειδούς σε κάθε σκωληκοειδεκτομή, προκειμένου να διενεργείται πληρέστερη σταδιοποίηση της νόσου σε περίπτωση νεοπλασίας.

### **Λέξεις κλειδιά :**

νεόπλασμα σκωληκοειδούς, κυτταρομειωτική χειρουργική, ψευδομύξωμα περιτοναίου

## **ABSTRACT**

Benign or malignant appendiceal tumors, although rare they require appropriate and often complex surgical treatment. Appendiceal neoplasms account 0.4% to 1% of all gastrointestinal malignant neoplasms. Approximately 1% of all large bowel cancers arise from the appendix. An unanticipated appendiceal neoplasm can be encountered at any elective or emergency operation (either it is exclusive appendectomy or not). Approximately 50% of all appendiceal neoplasm, present with clinical manifestation of acute appendicitis and are diagnosed during frozen section examination. The two most commonly occurring appendiceal malignant tumors are carcinoid and adenocarcinoma. Purpose of this postgraduate thesis is to present an accurate epidemiologic report concerning the incidence of the most commonly found histological types of appendiceal neoplasms, upon pathoanatomical specimens. The duration period of time is from January 2000 until January 2018. All these specimens were collected from the pathoanatomical department of Hippocratio general hospital of Athens.

### **Key words :**

appendiceal neoplasm, cytoreductive surgery, pseudomyxoma peritonei

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώθηκε έπειτα από προσωπική έρευνα. Ωστόσο, αξίζουν θερμές ευχαριστίες και σε άλλα πρόσωπα για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής κο Ζωγράφο Γεώργιο για την ευκαιρία και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όταν με έκανε δεκτό στο συγκεκριμένο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Χειρουργικής κο Κωνσταντουλάκη Μανούσο, τον χειρουργό κο Λαρεντζάκη Ανδρέα, το χειρουργό κο Μπαρτσώκα Χρήστο και τη νοσηλεύτρια κα Κωνσταντακοπούλου Αναστασία για την επιστημονική τους στήριξη, τη γνώση και τις ερευνητικές ιδέες που μου παρείχαν.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τη Συντονίστρια Διευθύντρια κα Καφίρη Γεωργία, την επιμελήτρια Α' κα Ζουμπούλη Χριστίνα και την επικουρική ιατρό κα Μπάλλιου Ευαγγελία του Παθολογοανατομικού Τμήματος του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών, για τη σημαντική αρωγή και υπομονή τους κατά την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ηθική, και όχι μόνο, συμπαράσταση κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.



# CONTENTS

<b>ANATOMY AND EMBRYOLOGY OF THE APPENDIX .....</b>	<b>1</b>
<b>NEOPLASMS OF THE APPENDIX .....</b>	<b>4</b>
<b>PATHOLOGY, DIAGNOSIS AND BIOLOGIC BEHAVIOR OF APPENDICEAL TUMORS .....</b>	<b>6</b>
Carcinoid Tumors .....	6
Adenocarcinoid Tumors (Goblet Cell Carcinoid) .....	9
Epithelial (non-carcinoid) Tumors of the Appendix .....	9
<i>Mucinous adenoma</i> .....	9
<i>Low grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMNs) or appendiceal neoplasms of uncertain malignant potential</i> .....	10
<i>High-grade appendiceal mucinous neoplasms (HAMNs)</i> .....	12
Pseudomyxoma peritonei syndrome .....	12
Non-mucinous adenocarcinoma .....	16
Mucinous adenocarcinoma .....	16
<b>TREATMENT OF APPENDICEAL TUMORS .....</b>	<b>18</b>
Mucocoele .....	18
Carcinoid Tumors .....	19
Appendiceal Adenocarcinoma .....	20
Appendiceal Neoplasms with Peritoneal Dissemination (pseudomyxoma peritonei) ..	21
Treatment of Adenocarcinoid Appendiceal Malignancy .....	23
<b>CYTOREDUCTIVE SURGERY AND PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY .....</b>	<b>23</b>
Morbidity and Mortality Rates of Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy .....	26
Treatment Strategies for Peritoneal Metastases arising from Appendiceal Malignancy .....	26
Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Metastases arising from Appendiceal Malignancy .....	26
<b>INCIDENCE OF APPENDICEAL NEOPLASMS UPON PATHOANATOMICAL SPECIMENS .....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>40</b>

## ANATOMY AND EMBRYOLOGY OF THE APPENDIX

The appendix is a narrow, hollow, blind-ended tube connected to the cecum. It is a midgut organ which is first identified at 8 weeks of gestation, as a small outpouching of the cecum. As gestation normally progresses, the appendix becomes more elongated and tubular as the cecum rotates medially and becomes fixed in the right lower quadrant of the abdomen. The appendix has a continuous outer layer of longitudinal muscle formed by the coalescence of the three taeniae coli. Its lumen is irregularly narrowed by submucosal lymphoid tissue. The lymphoid tissue may play a role in the immune system. The appendiceal mucosa is of the colonic type, with columnar epithelium, neuroendocrine cells and mucin-producing goblet cells lining its tubular structure. Some reports suggest that the appendix may serve as a reservoir of “useful” intestinal bacteria and may aid in recolonization and maintenance of the normal colonic flora, but there is no scientific consensus. Successful removal of the appendix has not been definitively demonstrated to have any known adverse sequelae.<sup>2,9,10</sup>

The layers of the wall of the appendix are similar to those of the large intestine in general but with some significant differences. The serosa forms a complete covering, except along the mesenteric attachment. The outer longitudinal muscle is a complete layer of uniform thickness, except in a few small areas where the muscularis externa is deficient, allowing the serosa to come into contact with the submucosa. The submucosal lymphoid tissue frequently exhibits germinal centers within its follicles, indicative of B-cell activation. Lymphoid follicles are absent at birth but accumulate during the first 10 years of life to become prominent. In adults, the lymphoid follicles gradually become atrophic. In the elderly, the lumen of the appendix may be partially obliterated by fibrous tissue.<sup>10</sup>

Because the appendix is a midgut organ, its blood supply is derived from the superior mesenteric artery. The ileocolic artery, which is one of the major named branches of the superior mesenteric artery, gives rise to the appendiceal artery which courses through the mesoappendix. The *mesoappendix* is a triangular

mesentery running between the terminal ileum and appendix. It contains a variable amount of fat and frequently ends short of the tip of the appendix. The mesoappendix contains not only the appendicular vessels, but also appendiceal lymphatics, which drain directly to the ileocecal nodes, along with the blood supply from the superior mesenteric artery. The venous drainage of the appendix end up to the superior mesenteric vein, through the ileocecal vein.<sup>2,9,10</sup>

The appendix is of variable size, 5 to 35 cm in length. The average length in adults is about 9 cm. The appendix grows in length and diameter during early childhood, reaching almost mature dimensions at about 3 years of age.<sup>10</sup> The tip of the appendix is variable in location. The most commonly found location is retrocecal (but intraperitoneal) in approximately 60% of patients. Pelvic location of the tip of the appendix is identified in 30% of individuals, and retroperitoneal in 7% to 10% respectively. The surgeon can reliably identify the base of the appendix, by defining the area of convergence of the taenia at the tip of the cecum. Then elevating the appendiceal base, the surgeon can easily define the course and exact position of the tip of the appendix.<sup>2</sup>

*Anatomical variations* of the appendix have been reported. Specifically agenesis, duplication and even triplication of the appendix. Knowledge of these anatomic variations along with location variability of the tip of the appendix are very important to the surgeon, because they may account for differences in clinical presentations and associated abdominal discomfort. For instance, a patient with a retroperitoneal location of the appendix may present with back or flank pain. Additionally, location of the appendiceal tip in the midline pelvis, may present with suprapubic pain. Both of these clinical presentations may result in a delayed diagnosis, because the symptoms are distinctly different from the usually described anterior right lower quadrant abdominal pain associated with appendiceal disease.<sup>2,10</sup>

Cystic dilatation of the appendix results from luminal obstruction, due to malignant or benign disease. Simple mucocoeles are retention cysts that can result from obstructing appendicolith, endometriosis, extrinsic compression or

inflammatory disease (Crohn`s disease, ulcerative colitis). They are uncommon and rarely exceed 2cm in diameter. Mucosal hyperplasia and hyperplastic appendiceal polyps, can be uncommonly associated with appendiceal dilatation.<sup>13</sup>

## NEOPLASMS OF THE APPENDIX

Benign or malignant appendiceal tumors, although rare they require appropriate and often complex surgical treatment. Appendiceal neoplasms account 0.4% to 1% of all gastrointestinal malignant neoplasms. Approximately 1% of all large bowel cancers arise from the appendix. An unanticipated appendiceal neoplasm can be encountered at any elective or emergency operation (either it is exclusive appendectomy or not). The lifetime incidence of acute appendicitis is about 7.7% in the United States, therefore appendiceal tumors are commonly discovered incidentally on appendectomy specimens, from patients who presented with acute appendicitis. Published reports from tertiary care centers, have found high rates of appendiceal tumors found incidentally on interval appendectomy specimens, from patients who presented with acute appendicitis and were initially treated with non-operative management. This scenario may be avoided if patients at increased risk for appendiceal cancer, could be identified when they first present with appendicitis. Independent risk factors for appendiceal neoplasm includes patient's advanced age, absence of migratory right lower quadrant pain and appearance of a phlegmon on computed tomography scan.<sup>1,2,3,19</sup>

A great number of appendiceal tumors can't be identified on preoperative computed tomography scan, because many appendiceal tumors are small in size. Additionally tumors lacking calcifications, can be difficult to accurately distinguish from an inflammatory mass. Even carcinoid tumors can be hypovascular in up to 20% of all cases.<sup>1</sup>

Approximately 50% of all appendiceal neoplasm, present with clinical manifestation of acute appendicitis and are diagnosed during frozen section examination. Reports describe that appendiceal neoplasm are identified in 0.7%-1.7% of pathology surgical specimen, from patients who presented with acute appendicitis. Unfortunately the histopathology classification and biologic behavior of appendiceal neoplasms have been diverse, confusing and responsible for the complex terminology and treatment recommendations.<sup>1,2</sup>

The long term oncological outcome is worse for patients with appendiceal cancer, than with colon cancer. A reasonable explanation is the poor oncological outcome of appendiceal cancer, which is related to higher rate of peritoneal seeding, compared to colon cancer. Peritoneal seeding is often associated with tumor perforation. Perforation leads to direct dissemination of tumor cells into the intra-abdominal cavity, resulting in peritoneal seeding. Appendiceal cancer has poorer oncological outcome compared to colon cancer, due to higher perforation rate. Literature retrospection reveals that perforation rate in appendiceal cancer is approximately 44.7%. Radiologically distinguishing perforated appendiceal cancer from appendicitis is difficult, but effort should be made because the result will impose the appropriate surgical incision and treatment method.<sup>6</sup>

Many appendiceal neoplasms are diagnosed on final pathologic examination. Occasionally, tumor is macroscopic visible during appendectomy. The availability of frozen section is valuable and provides additional assistance for the surgical team.<sup>1,2</sup>

Colonoscopy as widely used screening method for colon cancer, may identify the appendiceal orifice and allow for increased recognition of appendiceal tumors in some cases. Additionally, widespread use of computed tomography scan have markedly increase the diagnosis of appendiceal tumors.<sup>4</sup>

A simple diagnostic algorithm for managing appendiceal tumor follows. If a tumor larger than 2cm (or smaller than 2cm, located at the appendiceal base) is detected during the operation, right hemicolectomy is the appropriate surgical treatment. If there is evidence of perforation with involvement of mucin spillage or mucinous ascites, appendectomy along with peritoneal lavage and possible referral for cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy, is the appropriate surgical treatment. If there isn't evidence of perforation, or if there is perforation but without presence of mucin spillage or mucinous ascites, then appendectomy is the appropriate treatment.<sup>1,2</sup>

If appendiceal tumor isn't detected during operation but on final pathologic examination, then the appropriate surgical treatment depends whether the

neoplasm is adenocarcinoma or carcinoid. An appendiceal adenocarcinoma without evidence of perforation, must be treated with right hemicolectomy. An appendiceal neoplasm with evidence of perforation, must be treated with right hemicolectomy and hyperthermic perioperative chemotherapy. An appendiceal adenocarcinoma with evidence of perforation and peritoneal carcinomatosis, must be treated with right hemicolectomy along with cytoreductive surgery, hyperthermic perioperative chemotherapy and adjuvant chemotherapy with 6 cycles of FOLFOX.<sup>1,2</sup>

## **PATHOLOGY, DIAGNOSIS AND BIOLOGIC BEHAVIOR OF APPENDICEAL TUMORS**

The two most commonly occurring appendiceal malignant tumors are carcinoid and adenocarcinoma. Approximately 66% of appendiceal malignant tumors are carcinoid (the most commonly found primary appendiceal tumor), 20% are pseudomyxoma peritonei and the rest are adenocarcinoma variations (adenocarcinoma, adenocarcinoid, mucinous adenocarcinoma).<sup>1,2</sup>

### **Carcinoid Tumors**

This malignant lesion is usually identified incidentally during appendectomy. Commonly, is diagnosed at final pathologic examination. It is small, well-circumscribed, hard, yellow mass, usually located at the most distal aspect of appendix. Approximately 45% of all gastrointestinal carcinoid tumors are located at appendix. There is higher prevalence in females than in males, probably because of the greater number of incidental appendectomies performed in women, undergoing elective or not hysterectomy and/or cholecystectomy.<sup>1,2,7,11</sup>

These neoplasms arise from subepithelial neuroendocrine cells within the appendix. There are detected in 0.3% to 0.9% of all appendectomy specimens. 90% of appendiceal carcinoids are incidental findings upon removal of otherwise normal appendix. Approximately 10% are associated with appendicitis. Rarely a patient may present with malignant carcinoid syndrome. If occurs, it is usually

related with elevated urine levels of 5-hydroxyindoleacetic acid or chromogranin A along with high levels of serum serotonin. Appendiceal carcinoids grow slowly. Overall prognosis is excellent. The majority of these patients with malignant carcinoid syndrome, have liver metastases.<sup>1,2,11</sup>

The biologic behavior of carcinoid tumors is highly variable. The most reliable predictor of malignant behavior and metastatic potential (even more than histologic features, including lymphovascular invasion) is tumor size. A small percentage of carcinoid neoplasm, which includes malignant epithelial cells producing abundant mucus, are scattered among the carcinoid tumor cells. These tumors usually have dissecting mucus, which diffusely infiltrates appendiceal wall. Nonmucinous carcinoid tumors present at final pathologic examination, as innocuous occurrence located at appendiceal tip. Treatment options depend on tumor size, or extent of local spread in case of large neoplasms. Carcinoids neoplasms smaller than 1cm in size, typically behave in benign manner. Surgical treatment of choice is simple appendectomy. Carcinoids larger than 2 cm are treated more aggressively, according to whether neoplasm involves appendiceal base, or extends into mesoappendix. Patients with tumor larger than 2 cm in size, with involvement of appendiceal base and/or caecum, local extension to mesoappendix or high grade malignancy, should undergo right hemicolectomy with regional lymphadenectomy. Furthermore, right hemicolectomy is recommended for patients with: tumor size unable to determine, incomplete resected tumors, intermediate to high grade tumors and mixed histologic type (goblet cell carcinoid and adenocarcinoid). Mesoappendiceal tumor invasion is associated with higher risk of lymphatic involvement. Particularly, depth of invasion beyond 3 mm has been suggested to reflect more aggressive disease and higher risk of metastases.<sup>5</sup> For tumor size between 1 to 2 cm, careful consideration should be made concerning individual tumor characteristics and metastatic potential, in order to select appropriate treatment option.<sup>1,2,5,7,11</sup>



The metastatic potential for appendiceal carcinoid tumors is low (4.7%). Lymphatic spread is the primary route. Hepatic metastases are rare. Long term prognosis is good.<sup>11</sup>

The ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) and TNM (Tumor Node Metastases) staging system, distinguish tumors which have greater or less than 3 mm mesoappendiceal involvement. Patients with less than 3 mm mesoappendiceal involvement (T2), are considered low risk concerning lymph node metastases and no further surgery is recommended, unless other high risk features are present. In case of a more extensive mesoappendiceal invasion (T3), aggressive surgical approach and appropriate follow-up may be required. During laparoscopic appendectomy, mesoappendix is not resected but skeletonized until appendiceal base, using laparoscopic diathermy. Mesoappendix preservation can threaten clear resection margins (R0 resection). Additionally, diathermy artifact may cause difficulty in pathology assessing considering clear resection margins or possible mesoappendiceal involvement. Removal of mesoappendix en block with appendix, has the advantage of providing more complete staging concerning any incidental tumor. Additionally, there is consequent benefit concerning avoidance of further major surgery in small number of patients with neuroendocrine neoplasm. This should be the standard surgical approach for appendectomy, despite the operating method used (laparoscopic or open approach).<sup>5</sup>

The prognosis is favorable with 5-year survival rates of 71%, concerning all appendiceal carcinoids. Five-year survival rate concerning appendiceal neuroendocrine neoplasms under 1 cm is 100%. For patients with tumors 2 cm or greater in size, the 5 year mortality rate is 29.5%. Invasion of neuroendocrine tumor into mesoappendix is observed up to 20% in adults and up to 40% in children.<sup>5</sup> Reported five-year survival rates for appendiceal carcinoids patients with localized, regional or distant metastases were 94%, 84.6% and 33.7%, respectively.<sup>7,11</sup>

## **Adenocarcinoid Tumors (Goblet Cell Carcinoid)**

Adenocarcinoid tumors present more frequently with acute appendicitis compared to carcinoid tumors. They are characterized by the presence of intestinal type goblet cells. Preoperative diagnosis of appendiceal cancer at presentation time includes: ruptured appendix with or without abscess, right lower quadrant mass, chronic appendicitis, ovarian tumor or ovarian cyst, small bowel obstruction, right sided groin mass or fistula. Adenocarcinoid is a rare appendiceal malignant tumor. It is closer to adenocarcinoma rather than neuroendocrine carcinoma, in terms of immunohistochemical profile and tumor biologic behavior. The mean patient age at clinical presentation is 52 years old and there is not predominance between male or female gender. Reports do not reveal any widely established disease risk factors.<sup>1,2,17</sup>

Patients with appendiceal adenocarcinoma usually have peritoneal metastasis at initial diagnosis. The 5-year survival rate is greatly reduced compared to carcinoid tumor patients, due to delayed initial diagnosis. Treatment is identical to cecal adenocarcinoma and includes right hemicolectomy along with regional lymphadenectomy. Patients with adenocarcinoid tumors have dissecting mucus produced in large quantity by cancer cells. Wide distribution of mucus produced by adenocarcinoid tumor on peritoneal surfaces, results in ominous prognosis. This group of patients needs to receive special treatment concerning peritoneal surface malignancy.<sup>1,2,17</sup>

## **Epithelial (non-carcinoid) Tumors of the Appendix**

### ***Mucinous adenoma***

Mucinous adenoma and mucinous adenocarcinoma are the most frequent epithelial malignancies of appendix. Mucinous adenoma and mucinous cystadenoma exhibit mostly epithelial villous adenomatous changes, along with possible epithelial atypia. Frequently they are associated with marked appendiceal

lumen distention, up to 6 cm.<sup>16</sup> Pathologic examination and frozen-section diagnosis revealed that mucinous appendiceal neoplasms are multiple times more common than intestinal type of adenocarcinoma. In large bowel, approximately 15% of colonic adenocarcinoma is mucinous adenocarcinoma. This preponderance of mucinous tumors in appendix is probably due to high proportion of goblet cells inside its epithelium. Mucinous appendiceal tumors are not frankly malignant, but if ruptured it may result in intraperitoneal tumor spread and development of pseudomyxoma peritonei.<sup>1,2</sup>

On gross examination during surgical operation, it may be difficult or sometimes impossible to distinguish appendiceal mucinous tumor from benign mucocele. Both benign and malignant appendiceal tumors, have both potential to cause appendicitis. Mucin collections can be present within right lower quadrant of abdomen or throughout the abdominopelvic space. Invasion through appendiceal wall by neoplastic gland and/or discovering of epithelial cells inside extra-appendiceal mucin, are two important lethal histologic features capable of causing gradually progressive pseudomyxoma peritonei syndrome. If either or both of these histologic features occurs, appropriate follow-up and aggressive therapeutic treatments are demanded.<sup>1,2</sup>

### ***Low grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMNs) or appendiceal neoplasms of uncertain malignant potential***

LAMNs are morphologically well-differentiated adenomas that can proliferate outside appendix in malignant fashion. They characterized as *low-grade tumors*. LAMN is rare entity. The incidence is ranging from 0.2% to 0.7% concerning all excised appendixes. Approximately 25% to 50% of LAMNs are incidental findings. They reveal during radiologic examinations (multidetector computed tomography or magnetic resonance imaging), endoscopic examinations (colonoscopy, computed tomography colono-graphy), or during surgery. Initial

clinical presentation can range from asymptomatic to right lower quadrant abdominal pain or palpable right lower quadrant abdominal mass.<sup>14</sup>

Dilated LAMNs typically have thin fibrous walls and there is often appendiceal wall calcification, along with presence of intraluminal mucin. LAMNs typically show effacement or loss of lamina propria and decreased mucosal lymphoid tissue. The muscularis mucosae is frequently obliterated, but may appear intact. Additionally the wall is often fibrotic and may be hyalinized. LAMNs are frequently characterized by KRAS mutations and do not show microsatellite instability or BRAF mutation, in general. Also, they frequently contain GNAS mutations, which are very unusual in colorectal neoplasms.<sup>22</sup>

LAMN is divided in two major categories. *LAMN-I* is found in younger patients. Tumor is confined to appendiceal lumen. *LAMN-I* is rarely progressive. Therefore, recommended follow-up concerns blood sample measurement for tumor markers and abdominal-pelvis computed tomography scanning every six months.<sup>14</sup>

*LAMN-II* is usually found in older patients, with mucin and/or neoplastic epithelium inside submucosa, intestinal wall, or around appendix, with or without present of perforation. Treatment recommendations for *LAMN-II* includes prophylactic cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, greater omentectomy and splenectomy, left upper quadrant peritonectomy, right upper quadrant peritonectomy, lesser omentectomy with cholecystectomy, pelvic peritonectomy with rectosigmoid resection and anterectomy. More extensive follow-up is strongly recommended for these patients.<sup>14</sup>

Right hemicolectomy should not be performed in patients with LAMN, because lymph nodes are unlikely to harbor tumor cells. Additionally, any extra-appendiceal neoplastic cells could lodge in formatted scar tissue and thus be protected from any subsequent treatment involving peritonectomy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Patients with LAMNs should be under strict follow up to exclude development of subsequent pseudomyxoma peritonei, which can present 10 years or more after initial appendectomy. If there is no

evidence of spread beyond appendix, the risk of pseudomyxoma peritonei is low. Risk potential is higher, if acellular mucin is found beyond appendiceal serosa or if there are neoplastic epithelial cells inside extra-appendiceal mucin. LAMN follow up, includes computed tomography scanning along with tumor markers measuring (CEA, CA125, CA19.9) annually at first, with decreasing frequency over time. If there is no spread of tumor cells or mucin beyond appendix, follow up between 5 to 10 years is probably adequate.<sup>22</sup>

### ***High-grade appendiceal mucinous neoplasms (HAMNs)***

This category comprises mucinous neoplasms that do not exhibit infiltrative invasion but have high grade dysplasia characterized by changes such as: cribriform growth, loss of polarity with full-thickness nuclear stratification, enlarged nuclei, markedly hyper-chromatic or vesicular prominent nucleoli, numerous or atypical mitotic figures. Changes in appendiceal wall are the same as those observed in LAMN. Mucinous neoplasms with high grade cytological features and diverticulum-like growth through appendiceal wall, pursue more aggressive course than LAMNs.<sup>22</sup>

### **Pseudomyxoma peritonei syndrome**

Pseudomyxoma peritonei is rare condition, characterized by mucinous ascites (“*jelly belly*”) and peritoneal implants. Occasionally, mucinous neoplasms from other organs, including ovary, colon, urachus and pancreas, may present with clinical appearance of Pseudomyxoma peritonei. It is the most commonly found clinical entity, arising from ruptured appendiceal mucinous neoplasm. This clinical pathology has perforated appendiceal adenoma or villous adenoma, in its primary lesion site. Additionally, other histologic features that are implicated with pseudomyxoma peritonei syndrome are: hyperplastic polyps, adenomatous polyps, villous appendiceal polyps which have caused perforation of appendix. In case of

appendiceal perforation related with all previous mentioned histologic features along with direct peritoneal seeding from appendiceal contents, can create mucus accumulation distributed in characteristic pattern around peritoneal cavity. This particular mucus accumulation is called *adenomucinosi*s. Histological findings concerns epithelial cells in single layers, surrounding by lakes of mucin. Microscopical and immunohistochemical examination concerning these epithelial cells, show little atypia and absence of mitosis. They result in mucinous tumor accumulations that follow continuous flow of peritoneal fluid inside abdominal cavity and pelvis. Mucinous cytology study is necessary, whenever is found near appendix and/or at lower right quadrant. When tumor cells are found inside mucin material (*cellular mucin*), Pseudomyxoma peritonei will develop in 33 % of cases. In absence of tumor cells or neoplastic epithelium (*acellular mucin*), Pseudomyxoma peritonei will develop in 4% of cases.<sup>1,18,19</sup>

Distinctive feature of Pseudomyxoma peritonei is the so called *redistribution phenomenon*. Pseudomyxoma peritonei contains mucus and cells. They follow normal flow of peritoneal fluid and are “*redistributed*” within peritoneal cavity to sites of fluid absorption through lymphatic lacunae and lymphoid aggregates. Additionally, mucin has loosely adherent capacity. Therefore, tumor tends to spare mobile loops of small intestine, but accumulates in other abdominal areas such as pelvis, paracolic gutters, omentum, and liver capsule. Pseudomyxoma peritonei can form bulky accumulations while mucus is absorbed and epithelial cells remain inside abdominal cavity and concentrate.<sup>18,22</sup>

Pseudomyxoma peritonei rarely develops from primary ovarian neoplasia. When it happens, lesion is typically a mature teratoma and inside it, a mucinous neoplasm has developed. Reports concerning histologic description of mucinous appendiceal tumors, discover small proportion for patients with pseudomyxoma peritonei syndrome who had small foci of mucinous adenocarcinoma within large volume of adenomucinosi

s, located inside abdominal cavity. This particular group of patients have worse prognosis, similar to mucinous carcinomatosis. Malignant tumors characterized as hybrid histologic type, are those with predominant

histologic feature of adenomucinosi s but foci (<than 5% of microscopic field) of mucinous adenocarcinoma. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin, commonly contains mutations of KRAS and GNAS, but not BRAF. Mutation of TP53, appears to be associated with high grade disease.<sup>1,18,22</sup>

Pseudomyxoma peritonei syndrome characterize minimally invasive appendiceal tumors that tend to wide spread at peritoneal surfaces. Liver or lymph nodes are unusual metastatic sites. A published study of 501 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome, conducted by Gonzalez-Moreno and Sugarbaker, reported that lymph node metastases were observed in 2% and liver metastases in 2% of patients.<sup>1</sup>

Rupture of the appendiceal tumor creates adenomucinosi s, which may progress for several months or even years, without revealing any clinical symptoms. When resulting clinical syndrome (pseudomyxoma peritonei) occurs, peritoneal cavity is loaded with mucinous tumor and mucinous ascites in particular manner. Specifically, greater omentum is thickened (creating formation called omental cake) and widely infiltrated by tumor cells. Additionally, all parts of abdominal cavity that tend to cluster malignant cells, are also filled by tumor cells. These parts involve: undersurface of right and left hemidiaphragms, right subhepatic space, splenic hilus, right and left abdominal gutters, pelvis and cul-de-sac. The associated sparing of small bowel from this process, is common clinical feature concerning pseudomyxoma peritonei. This is important because removal of involved parietal and visceral peritoneal surfaces by wide peritonectomy combined with intraperitoneal chemotherapy, may provide long-term disease-free survival rate in more than 80% of patients.<sup>1</sup>

Peritonectomy procedures and visceral resections aim to remove all macroscopic disease and achieve complete cytoreduction. Peritonectomy procedures include: right and left parietal peritonectomy, right and left subdiaphragmatic peritonectomy, pelvic peritonectomy, right and left liver capsulectomy and stripping of portahepatis and aortocaval groove. Visceral resections commonly include combinations of colonic resections (right

hemicolectomy, anterior resection and total abdominal colectomy), small bowel resections, greater and lesser omentectomy, splenectomy, partial or occasionally total gastrectomy and hysterectomy with bilateral salpingo and oophorectomy in female patients.<sup>20</sup>

Preoperative diagnosis of pseudomyxoma peritonei is different from appendiceal adenocarcinoma. The most commonly found clinical feature in both men and women with pseudomyxoma peritonei syndrome, is gradually increasing abdominal girth. In female patients, the second most commonly found feature is ovarian mass, usually discovered on the right side. Frequently, it is diagnosed during routine gynecologic examination. In men, the second most commonly found clinical feature is new onset hernia (inguinal or umbilical) and hernia sac is filled up with mucinous tumor. In both men and female patients, the third most commonly presenting clinical symptom is appendicitis. It occurs as clinical manifestation of ruptured appendiceal mucocoele, which contains intestinal bacteria. Less frequent symptoms are ascites and vague abdominal pain.<sup>1,19</sup>

If a patient presents with increasing abdominal girth as a result of presumed malignant ascites, diagnostic paracentesis or diagnostic laparoscopy with biopsy is commonly performed. In many female patients, an ovarian mass is the most commonly found diagnostic feature. In others patients, perforated adenocarcinoma from gallbladder, large bowel, stomach or appendix, may be discovered. Other patients with increasing abdominal girth, will have a peritoneal surface tumor such as peritoneal mesothelioma or papillary serous adenocarcinoma. In all clinical cases mentioned before, diagnostic paracentesis and diagnostic laparoscopy with biopsy, should be performed directly within the midline and through linea alba. All these sites can easily be excised as part of midline abdominal incision. Lateral puncture or port sites should be avoided, because incision in these areas will seed abdominal wall with tumor cells. This will remarkably interfere disease eradication. Additionally, cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy are not effective for tumors inside abdominal wall.<sup>1</sup>



## **Non-mucinous adenocarcinoma**

Non-mucinous adenocarcinoma is a less frequent histologic type concerning appendiceal adenocarcinoma. This cancer includes the intestinal type of tumor, frequently located at the base of appendix. The histopathologic and immunohistochemical appearance, is similar to colonic adenocarcinoma. It has locally invasive characteristics and results in peritoneal metastases proximal to appendix. More commonly found metastatic sites are right paracolic sulcus and/or pelvis, especially in cul-de-sac.<sup>1</sup>

## **Mucinous adenocarcinoma**

Another histological type of adenocarcinoma is mucinous adenocarcinoma. It is rare and occurs at 0.08% to 0.1% of all appendectomies. It is the more invasive tumor type and tends to involve appendix wall diffusely. It demonstrate glandular stromal invasion, desmoplastic reaction, and/or presence of epithelial cells inside peritoneal implants. More than 50% of cross-sectional area, histologically it comprises extracellular mucin (in harmonization with the usual definition of mucinous adenocarcinoma in gastrointestinal tract). Appendiceal luminal distention is usually severe. There are three different variations (differentiations) of mucinous adenocarcinoma: well, moderately and poorly differentiated. Well differentiated histologic type is the most frequent and is characterized by slowly growing, rather than infiltrating appendiceal margin. There are signs of infiltrative invasion, at least focally. It often consists of cystic mucin pools lined up by neoplastic epithelium and showing minimal nuclear atypia. Poorly differentiated histologic type contains signet ring cells and show little or no gland formation. The reason for retaining three tier system (well, moderate, poor) rather than two tier system (low grade, high grade) is that well differentiated lesions may be more likely to cause pseudomyxoma peritonei, rather than acting as typical colorectal adenocarcinomas and causing distant metastases.<sup>22</sup> The mean patient age at presentation for mucinous adenocarcinoma is approximately 50 years old,

with male predominance (4:1). Appendiceal adenocarcinomas often harbor GNAS and KRAS mutations, but not BRAF mutations. They rarely show high levels of microsatellite instability.<sup>22</sup> All patients, should undergo complete colonoscopy to evaluate and exclude synchronous colorectal lesions.<sup>1,2,17</sup>

The rate of distant metastasis at presentation concerning mucinous appendiceal adenocarcinoma, is approximately 23 - 37%. The most commonly found site is peritoneum (including ovaries). Liver and lung metastases are less frequent. Small peritoneal deposits are difficult to evaluate using computed tomography scanning and in some cases it may be difficult to distinguish mucin from tumor mass. A few reports suggest that diffusion weighted magnetic resonance imaging, may be superior to computed tomography scanning for evaluating extent of peritoneal disease.<sup>17</sup>

Mucinous adenocarcinoma is usually perforated prior to initial diagnosis. Perforation of appendiceal wall, results in tumor spread to ovaries and may present initially as ovarian tumor or ovarian cyst. Sometimes tumor may present as peritoneal metastases inside inguinal hernia sac. Aggressive histologic type of mucinous adenocarcinoma may invade retroperitoneum and appear as mucus accumulation in buttock or thigh. Additionally, it may invade abdominal wall and create enterocutaneous fistula or it may invade urinary bladder and cause enterovesical fistula. Obstruction of right ureter by large mucus-containing mass, located at the right lower quadrant of abdomen, has also been reported.<sup>1</sup>

## TREATMENT OF APPENDICEAL TUMORS

### Mucocele

Mucocele is rare entity, seen in 0.2-0.3% of appendectomy specimens. It is a descriptive term that refers to dilation of appendiceal lumen, as a result of mucin accumulation. Mucocele description is based on gross or macroscopic appearance of appendix. Mucocele formation is most commonly caused by either benign or malignant, epithelial proliferation. Less frequent causes are inflammation (appendicitis) or obstruction (caused by fecalith or appendicolith). There is female predominance (4:1). Peak age of incidence is usually beyond 50 years. Most patients remain asymptomatic until lesions are discovered incidentally, either intraoperatively or postoperatively during frozen section examination.<sup>16</sup> Fine-needle biopsy of mucoceles is generally avoided, due to precipitate peritoneal spread. Additionally, cytology differential diagnosis is usually difficult.<sup>13</sup> Patients with mucocele discovered either pre-operatively (abdominal computed tomography scanning) or incidentally during urgent surgery (acute appendicitis), en-block excision is the appropriate surgical treatment. Multidetector computed tomography offers multiplanar, high-definition anatomic depiction of appendiceal lesions and is particularly useful in detecting mucin outside appendix. Appendiceal mucocele have a typical radiological manifestation: homogenous hypoattenuating material that has Hounsfield values similar to water filling the lumen of appendix.<sup>13,15</sup>

Simple or retention mucoceles are seen in expected position of appendix, as well-encapsulated, peripherally enhancing, low attenuation cystic structures with smooth wall of variable thickness. Mural curvilinear or punctate calcification occurs in less than 50% of patients, but if they are present it is highly suggestive of mucocele. Mucocele result from benign obstruction of appendiceal outflow, frequently caused by fecalith or inflammatory stricture. Histologically, they characterized by normal epithelium and mild luminal dilatation up to 1 cm. Computed tomography colonography can show a cecal contour abnormality or intraluminal smooth lesion in expected position at appendiceal orifice. Rarely,

mucinous neoplasms may be complicated by intussusception. Multidetector computed tomography helps in detecting local recurrence after surgery.<sup>13,15,16</sup>

Mucocele with local or diffuse villous hyperplastic epithelium, is another pathologic entity. It is characterized by mild luminal dilatation of appendix. It constitutes approximately 5–25% of all mucoceles.<sup>13,16</sup>

If the surgeon decides to perform laparoscopic appendectomy, then: grasping of appendix should be minimal, pneumoperitoneum levels should be low, retrievable endobag should always be used. Nevertheless the laparoscopic approach is usually not recommended for mucoceles (due to higher risk of intraoperative rupture), unless they have benign macroscopic appearance. When detected incidentally during laparoscopy, conversion to laparotomy is recommended because it permits careful exploration of other viscera and reduces possibility of appendiceal rupture. Reported association between appendiceal mucocele and colonic and/or ovarian tumors is presented in 11-20% of cases.<sup>13,16</sup>

## **Carcinoid Tumors**

The prognosis of carcinoid tumor depends on disease stage at diagnosis along with the skill and experience of the surgeon. In 90% of carcinoid tumors, cure is expected in nearly 100% of cases. The disease prognosis depends on the lesion's size and its ability to invade locally. Simple appendectomy is recommended for tumors 1 cm or smaller in size. In this particular group of patients, disease prognosis is excellent. In patients with tumors 2 cm or larger in size, there is greater probability for lymphatic or hepatic metastases. Therefore, en bloc right hemicolectomy with regional lymphadenectomy and peritonectomy of periappendiceal surfaces, is advised for tumor greater than 2 cm in size, with or without lymph node involvement, with or without tumor invasion into mesoappendix or nearby small bowel. In patients with locally advanced disease, right colectomy in combination with cytoreductive surgery, is the recommended surgical treatment of choice. In patients with locally advanced disease and liver metastases, right colectomy in combination with cytoreductive surgery and

synchronous hepatic resection is the appropriate treatment of choice. In cases of extensive tumor spread into ileocolic mesentery, vigorous radical attempt is made to en block excise all tumor and involved adjacent organ.<sup>1</sup>

In some cases, advanced carcinoid tumor may occur with hepatic metastases. These patients almost invariably have malignant carcinoid syndrome. If local tumor can be excised even with minimal margins of resection, it is essential to proceed with synchronous resection of hepatic metastases. Frequently, several repeated hepatic resections may be required to remove all visible tumor deposits, in order to gain long term palliation therapy. Metastasectomy or a segmental resection is mostly preferred, compared with right or left hepatectomy.<sup>1</sup>

### **Appendiceal Adenocarcinoma**

In patients with non-perforated appendiceal adenocarcinoma, right hemicolectomy with regional lymphadenectomy is the appropriate surgical treatment. Additionally, right hemicolectomy with regional lymphadenectomy should be performed in the setting where tumor cannot be resected otherwise or there is substantial need for adequate disease staging, which can justify increased morbidity rate.<sup>8</sup> The rate of lymph node involvement in appendiceal adenocarcinoma subtype is 30%. Systemic chemotherapy is recommended for asymptomatic patients who present with distant metastasis (lung or/and liver).<sup>17</sup> In cases of perforated appendiceal adenocarcinoma, right hemicolectomy in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), is strongly recommended. In cases of perforated appendiceal adenocarcinoma with synchronous peritoneal carcinomatosis, right colectomy in combination with cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and 6 cycles of adjuvant chemotherapy with FOLFOX, is the appropriate treatment of choice.<sup>1</sup>

If a surgeon performing appendectomy due to acute appendicitis, discovers that a non-perforated appendix is infiltrated by aggressive malignant tumor, emergency frozen sectioning should be performed. In case of definitively diagnosis

concerning appendiceal adenocarcinoma, right hemicolectomy should be performed.<sup>1</sup>

### **Appendiceal Neoplasms with Peritoneal Dissemination (pseudomyxoma peritonei)**

The majority of patients with appendiceal mucinous epithelial tumors, are presented to hospital with perforation diagnosis. Therefore, peritoneal metastases or pseudomyxoma peritonei is discovered during appendectomy, in most clinical cases. In the past, this condition was always fatal. Nowadays, a second-look surgery includes peritonectomy and visceral resection in combination with intraperitoneal chemotherapy. It has been successfully used as treatment for peritoneal dissemination due to appendiceal neoplasm. The surgical team is responsible for resection of all visible tumor from peritoneal surfaces. This is accomplished with cytoreduction in patients who have gross spread of tumor deposits around peritoneal cavity. It involves: 1) greater and lesser omentectomy and splenectomy, 2) peritonectomy in order to remove tumor from abdominal gutters, pelvis, right subhepatic space and right and left subphrenic spaces. Primary appendiceal tumor should be treated with appendectomy, unless surgical margins are positive. In this case, right colectomy is necessary. Resection of rectosigmoid colon is necessary in 50% of patients.<sup>1</sup>

After resection, with wide open abdominal cavity, peritoneal space is thoroughly washed by surgeon's hand, using heated mitomycin C chemotherapy. Additionally, all intraperitoneal surfaces are available for intraperitoneal chemotherapy using 5-fluorouracil in the early postoperative period. In order to achieve appropriate treatment uniformity using intraperitoneal chemotherapy for all peritoneal surfaces, including the surfaces dissected by the surgeon, intraperitoneal chemotherapy should be used during the first postoperative week. As chemotherapy remains inside abdominal cavity, distribution is facilitated by turning the patient alternately onto the right and left sides and additionally into the prone position.<sup>1</sup>

Perioperative intraperitoneal chemotherapy, includes combination of heated intra-operative mitomycin C and early postoperative 5-fluorouracil. It has been used in more than 1000 patients. It has not been associated with increased incidence of anastomotic leaks. In cases which extensive time consuming surgical procedures are required along with many hours of adhesiolysis, great care must be taken to prevent increased incidence of postoperative bowel perforation. This is an adverse outcome, resulting presumably from combined effects of damage to small bowel from electrosurgical adhesiolysis (damage of seromuscular layer) and systemic effects of intraperitoneal chemotherapy to intestine (damage of mucosa and submucosa layer). Adjuvant intravenous chemotherapy is recommended for patients with high grade appendiceal mucinous peritoneal carcinomatosis.<sup>1</sup>

Almost 25% of patients requires second look surgery, approximately 9 months after cytoreduction combined with perioperative chemotherapy, due to localized disease recurrence. Recurrent disease can be detected on patient's follow-up. This follow up includes: 1) abdominal computed tomography scanning (abdominal CT scan) every six months for the next five years, 2) laboratory blood examinations concerning tumor markers carcinoembryonic antigen, CA 125 and CA 19-9 every three months, 3) physical examination. Afterwards, computed tomography scan is performed every 2 years, for up to 10 years. Positron Emission Tomography scan is reserved for patients with elevated tumor markers and no conclusive findings at computed tomography scan. In case of small tumor foci, found in peritoneal fissures located at abdomen or pelvis, during re-operative procedure, a final intraperitoneal chemotherapy treatment is recommended.<sup>1,19</sup>

Diffuse and/or extended peritoneal recurrence, must be attributed to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy failure. Localized peritoneal recurrence must be attributed to complete cytoreductive surgery failure. Candidates for a new radical treatment must be presented with: good general status without any severe comorbidities, healthy nutritional state, limited tumor volume, no systemic disease occurring from neoplasm. At least, 1 year must pass before any new radical treatment can be performed.<sup>19</sup>

It is essential that definitive treatment of peritoneal metastases or pseudomyxoma peritonei must be instituted early. In order to achieve curative cytoreductive surgery, a definitive debulking operation is necessary. Additionally, the relative sparing of small bowel is seen only in early stages of peritoneal metastases and pseudomyxoma peritonei. Several re-operations, inevitably result in fibrous adhesions formation. If these adhesions become infiltrated by tumor, an extensive involvement of small bowel is indicated. As a result, it becomes impossible to cytoreduce tumor safely. Beneficial effects of intraperitoneal chemotherapy alone, are not adequate to keep patient free from disease recurrence.<sup>1</sup>

### **Treatment of Adenocarcinoid Appendiceal Malignancy**

The majority of patients with adenocarcinoid appendiceal malignancy, have peritoneal seeding at the time of surgery along with high peritoneal carcinomatosis index. If cytoreduction surgery is complete (CC-0 or CC-1), hyperthermic perioperative chemotherapy in combination with systemic chemotherapy is recommended. If debulking cytoreductive surgery results in gross residual disease, only palliative surgical efforts (with low morbidity and mortality rate) are indicated, due to limited survival. Systemic chemotherapy includes FOLFOX regimen (leucovorin, 5-FU, Oxaliplatin) and it is considered beneficial.<sup>1</sup>

### **CYTOREDUCTIVE SURGERY AND PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY**

The aim of complete cytoreductive surgery is to eliminate any macroscopic tumor manifestation. Any organ or tissue not grossly affected by tumor, except for omentum and ovaries, should not be removed in a systematic manner during this procedure. Sugarbaker's peritonectomy procedures, constitutes the recommended surgical strategy to achieve complete cytoreductive surgery. There are several classification systems to evaluate and quantify the volume of peritoneal disease.



The most widely used, is peritoneal cancer index. It is determined at the initial time of surgical exploration inside abdomen and pelvis. This index is an estimation for complete cytoreduction. Additionally, it provides accurate survival assessment.<sup>19</sup>

Treatments for peritoneal surface dissemination originated from appendiceal malignancies, have fine result. After complete cytoreduction, the abdomen is inspected for presence or absence of residual tumor disease. Completeness of cytoreduction score (CC) is obtained for all patients. The CC score is based on the size of individual tumor nodules remaining unresected. A CC-0 score indicates no visible tumor remaining after cytoreductive surgery. A CC-1 score indicates tumor nodules measuring less than 2.5 mm. A CC-2 score indicates tumor nodules between 2.5 mm and 2.5 cm. A CC-3 score indicates tumor nodules larger than 2.5 cm or confluence of implants at any site. CC-0 and CC-1 score indicates complete cytoreduction. CC-2 and CC-3 score indicates incomplete cytoreduction. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), is indicated only after complete cytoreduction. Intraperitoneal chemotherapy must be administered immediately after complete cytoreduction, before formation of peritoneal adhesions or tumor accumulations, in order to facilitate an equal chemotherapeutic distribution throughout the abdominal cavity, covering all peritoneal surfaces. Heat enhances the effect of some chemotherapeutic drugs. The penetrating capacity of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy inside the tumor is 2–3 mm and it depends primarily on tumor histology.<sup>1,19,20</sup>

Systemic chemotherapy should be reserved for patients with unresectable disease from aggressive histologic subtypes. Survival rates for these patients might improve, compared to purely palliative approach, although the level of trial evidence is still low enough.<sup>19</sup>

There are significant survival differences between complete and incomplete cytoreduction. In particular, patients who successfully underwent complete cytoreduction, are more likely to survive longer than those patients who underwent incomplete cytoreduction. CC-0 is associated with better prognostic results. CC-0 is mandatory for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy eligibility, when

treating solid tumours or tumours with fibrotic characteristics. There is no significant difference concerning survival rate between patients with CC-2 or CC-3 cytoreduction score.<sup>1,19</sup>

Sugarbaker identified the following factors to be directly related with survival rates and adverse side effects: tumor histology, peritoneal cancer index, cytoreduction score, prior surgical score, lymph node involvement, extensiveness of small bowel involvement. All these factors have become useful indicators for appropriate patient selection, in order to submit for multimodality treatment. Tumor histology, peritoneal cancer index and cytoreduction score, are the most decisive prognostic factors. Prior surgical score determines aggressiveness of surgeries, which are performed before radical treatment. Additionally, it highlights that aggressive surgery must be associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, since peritoneum acts as a tumor containment barrier. Prior surgical score is a fine predictor, which is able to foretell technical possibilities concerning cytoreduction along with possible postoperative complications.<sup>19</sup>

Contraindications for complete cytoreduction includes: extensive involvement of small bowel serosa and/or bowel mesenteric peritoneum, tumor infiltration of hepatic hilum, presence of massive retroperitoneal nodal disease, and unresectable liver metastases.<sup>19</sup>

During the time of cytoreduction, it is important to histologically assess primary appendiceal malignancy, using designations of adenomucinosi, hybrid or mucinous adenocarcinoma. Adenomucinosi (cystadenoma) includes minimally aggressive peritoneal tumors that produces large volumes of mucous ascites. Hybrid malignancies includes adenomucinosi combined with isolated foci from mucinous adenocarcinomas (less than 5%). Mucinous adenocarcinoma shows atypical histologic appearance. Occasionally, signet ring structure and poor differentiation is observed. Survival differences between patients with adenomucinosi and those with hybrid or mucinous adenocarcinoma are significant. Patients with noninvasive histopathologic appearance, are more likely to benefit from cytoreduction. There are no significant differences between patients

with hybrid or mucinous adenocarcinoma, concerning potential beneficial results from cytoreduction.<sup>1</sup>

### **Morbidity and Mortality Rates of Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy**

Extensive cytoreduction associated with perioperative chemotherapy is very traumatic. However, mortality rate remains at 0.6% and overall grade 4 morbidity at 12%. Major cause for return to operating room is anastomotic leak and fistula formation, which are observed in 4% of patients. Nevertheless, anastomotic leak has the same probability for occurrence compared to other routine general surgery operations. Mortality rate is not directly associated with intraperitoneal chemotherapy administration, but with the extent of the cytoreductive surgery, the number of peritonectomy procedures and the overall time required to complete the cytoreduction.<sup>1</sup>

### **Treatment Strategies for Peritoneal Metastases arising from Appendiceal Malignancy**

For this category, surgery is more extensive and more meticulous than other cytoreductive protocols. More specifically, cytoreduction attempts to reduce cancer cells inside abdominal cavity-pelvis, to the smallest possible volume. This is essential due to very limited tumor nodules penetration from chemotherapy. This requires extensive use of time consuming peritoneal stripping procedures, commonly known as *peritonectomy procedures*. Frequently, abdominal cavity is left without peritoneal surface except that which is found on small bowel.<sup>1</sup>

### **Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Metastases arising from Appendiceal Malignancy**

The route of chemotherapy administration changes from intravenous to intraperitoneal. Maximum doses of intraoperative, intraperitoneal mitomycin C and

early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil is used for the first five postoperative days. This chemotherapy is instilled perioperatively in order to apply all abdominal and pelvic surfaces, before the onset of wound healing. When fibrinous deposits are organized, the chemotherapeutic agents would be unable to reach residual tumor nodules. Local recurrence will occur, wherever surfaces are adherent.<sup>1</sup>

Time of chemotherapy administration also changes. Chemotherapeutic agents are used during perioperative period. Systemic adjuvant chemotherapy which is administered 4 to 6 weeks after surgery, does not improve survival rate. Patients with minimal peritoneal surface residual disease are treated more successfully, comparing to patients with gross peritoneal implants. Patients with large volume residual disease inside abdominal cavity (after cytoreduction), do not achieve complete response. These therapies target macroscopic residual disease on both parietal and visceral surfaces and not to systemic disease. Additionally, they do not target distant metastases which are located to liver, bone marrow, or lungs. These treatments are not indicated for patients with unresectable metastases or gross residual peritoneal surface malignancy after complete cytoreduction.<sup>1</sup>

# **INCIDENCE OF APPENDICEAL NEOPLASMS UPON PATHOANATOMICAL SPECIMENS**

Purpose of this postgraduate thesis is to present an accurate epidemiologic report concerning the incidence of the most commonly found histological types of appendiceal neoplasms, upon pathoanatomical specimens. The duration period of time is from January 2000 until January 2018. All these specimens were collected from the pathoanatomical department of Hippocratio general hospital of Athens. In particular, pathoanatomical reports from the electronic data base of previous reported department, were collected using as essential criterion the presence of appendix at frozen section specimen. Additionally, the present postgraduate thesis analyzes the described appendiceal pathology from pathoanatomical reports and detects possible escort findings. Finally, it analyzes related demographic data from pathoanatomical reports (gender, age) and compares them with corresponding data from literature.

Patients were selected from pathologist database, using International Classification Disease for Oncology, 10th edition (ICD-10) topography code of appendiceal neoplasms, as inclusion criterion. All appendiceal cancer cases were identified at pathologist registry, between January 2000 and January 2018. Cancer stage was defined using TNM 8th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual (concerning primary appendiceal neoplasms). All statistical analyses were completed using SPSS Statistics software, version 2015. Statistical significance was set at  $p < 0.050$ .

The importance of this postgraduate thesis: to accurately assess incidence for varied histological types concerning appendiceal neoplasms in a tertiary hospital, for adequate period of time (seventeen years). This retrospective analysis can provide accurate epidemiologic data for Hellenic population, concerning appendiceal neoplasms, due to long time period of study and large number of appendiceal frozen-section specimens.

In order to secure patient`s personal data (according to general data protection regulation), this postgraduate thesis received approval from the moral and ethics committee of Hippocratio general hospital of Athens. In detail, the data base record containing frozen section reports is registered at specific computer hard drive disk, located at the hospital`s pathoanatomical department. This computer device has an up to date anti-virus and anti-spam program. Additionally, it has activated password code, known only by scientific personnel of this particular department. People who are able to access this particular computer, are restricted to the medical personnel of this department (surgical pathologists). Patient full name and other personal data, are replaced with coded number, before initiating this present epidemiologic analysis. The coded number of each patient is located inside the previous reported computer device, using specific encrypted file and protected by activated password code. This encrypted data base file will be completely erased after integration of this retrospective analysis.

The present postgraduate thesis is a retrospective analysis. Quest of informations needed, is implemented via electronic database of the pathoanatomical department. The encrypted electronic database is constituted from recorded document, using Word program and is already available at electronic platform of the homonymous department. Any personal contact or communication attempt concerning patients who are participating at this study, is totally forbidden. All previous reported, made unnecessary any patient consensus concerning this retrospective analysis. Our study was exempt from review by the Human Subjects Committee of Hippocratio General Hospital of Athens Review Board and Ethics and Morality Committee, because it used preexisting data.

Retrospective research analyzed six parameters, which are registered and available to detect in every frozen section report, associated with appendix specimen exclusively or not. In detail, these parameters are:

- Patient age at diagnosis (in years).
- Male or female gender.
- Exclusive appendectomy.

- Not exclusive appendectomy (in case of not exclusive appendectomy, the research register whether appendiceal frozen section specimen was part of colectomy or not).
- Pathoanatomical characterization of appendix, concerning presence of inflammation or not, presence of neoplastic process, or other registered frozen section pathology.
- Pathoanatomical characterization of appendix, concerning kind of appendiceal inflammation (acute or chronic), histologic type of primary appendiceal neoplasm, registration of other pathoanatomical pathology associated with appendix and presented at frozen section report.

Primary appendiceal neoplasms, which were registered to frozen section reports, were further analyzed into ten parameters. These parameters includes:

- Histologic type of appendiceal primary neoplasm (adenocarcinoid, mucinous adenocarcinoma, carcinoid tumor, low grade appendiceal mucinous neoplasm).
- Lesion location (tip, middle, or base of appendix. In some cases, appendiceal invasion by tumor mass was total).
- Pathoanatomical stage (according to T.N.M. 8<sup>th</sup> edition).
- Histologic grade of malignancy.
- Proliferation index (Ki-67).
- Number of lymph nodes, found at frozen section specimen.
- Number of invaded lymph nodes.
- Patient age at diagnosis (in years).
- Gender (female or male).
- Mitotic activity.

The retrospective research included 3016 patients in total, who underwent operation from January 2000 until January 2018. Their surgical specimen constituted exclusively from appendix or not (either appendix was or wasn't simple component of surgical specimen). 1783 patients were submitted to exclusive appendectomy and 1233 were submitted to different operation, which also included

appendix as partial specimen (for example, right colectomy). 2889 patients had declare age in years, registered to electronic database. 1670 patients were male and 1346 patients were female.

The retrospective research categorized 1233 patients who underwent non-exclusive appendectomy, into two major groups: those who underwent colectomy and those who did not. In particular:

- 952 patients underwent colectomy which included: right or left colectomy (extended or not), sigmoidectomy, subtotal or total colectomy, recto-sigmoidectomy, transverse colectomy and abdominoperineal colectomy.
- 281 patients did not undergo colectomy and were submitted to: small bowel resection, gastrectomy (total or subtotal), kidney resection, splenectomy, resection of retroperitoneal liposarcoma, cholecystectomy, bilateral or unilateral oophorectomy, total hysterectomy with bilateral adnexectomy, salpingectomy, radical cystectomy, resection of Meckel's diverticulum, mesentery cyst resection, omentectomy, pancreato-duodenectomy, adrenalectomy, sarcoma resection, melanoma resection, seminoma resection and esophagectomy.

The group of 3016 patients were further categorized into four subgroups, according to frozen section results. In particular:

- 680 patients had normal appendix.
- 1895 patients had acute or chronic appendicitis.
- 103 patients had primary appendiceal neoplasm or secondary appendiceal neoplasm caused by appendiceal invasion from other malignant tumor. 48 patients had primary appendiceal neoplasms, which included: low grade appendiceal mucinous neoplasm, carcinoid tumor, mucinous appendiceal adenocarcinoma, mucinous adenoma, adenocarcinoid tumor. 55 patients had secondary appendiceal neoplasm caused by invasion from other malignant tumor, which included: mucinous cecum adenocarcinoma,



mucinous ascending colon adenocarcinoma, terminal ileum mucinous adenocarcinoma, small bowel carcinoid tumor, retroperitoneal liposarcoma, primary peritoneal neoplasm, cecum lymphoma, gastric adenocarcinoma, rectum adenocarcinoma, transverse colon adenocarcinoma, mucinous ovary adenocarcinoma, rectosigmoid adenocarcinoma, small bowel gastrointestinal stromal tumor.

- 338 patients had other frozen section pathology, which included: fibroadipose obstruction, lymphoid tissue hyperplasia, obstructive appendicopathy, atrophic appendix, appendiceal degeneration, appendiceal diverticulitis, appendiceal vermination, Crohn's disease, ulcerative colitis, appendiceal diverticulum, appendiceal lymphoma.

Researching frozen section results, revealed one case with focal appendiceal adenocarcinoma along with synchronous rectosigmoid adenocarcinoma. Patient was submitted to subtotal colectomy, due to obstructive rectosigmoid adenocarcinoma. Appendiceal adenocarcinoma was a random frozen section finding.

Appendiceal neoplasm is a rare entity. This is the reason why specimen numbers in this retrospective study, concerning primary appendiceal neoplasms, are low.

There were several shortcomings in this retrospective observational study. In particular:

1. Patient age at diagnosis, was not registered in all pathoanatomical reports. In particular, 128 out of 3016 pathoanatomical reports did not have any registration concerning patient's age.
2. Pathoanatomical stage concerning primary appendiceal neoplasm (according to T.N.M. 8<sup>th</sup> edition) was not register in 5 out of 48 patients. Additionally, in more than half frozen section reports, the pathoanatomical stage is not accurate registered according to T.N.M. 8<sup>th</sup> edition.
3. Histological grade of malignancy concerning primary appendiceal neoplasm, was not register in 15 out of 48 patients.

4. Proliferation index (Ki-67) concerning primary appendiceal neoplasm, was not register in 40 out of 48 patients.
5. Number of lymph nodes found at frozen section specimen, concerning primary appendiceal neoplasm, was not register in 35 out of 48 patients. In 2 cases the number of lymph nodes was not documented at the frozen section report.
6. The number of invaded lymph nodes concerning primary appendiceal neoplasm was not register in 37 out of 48 patients.
7. Patient age at diagnosis, was not register in 1 out of 48 patients.
8. Mitotic activity concerning primary appendiceal neoplasm, was not register in 32 out of 48 patients.
9. Frozen section reports, rarely revealed all prognostic features which are required to determine whether there is need for further postoperative treatment.

Matching analysis using clinical and pathologic covariates was conducted. Frequencies and valid percent were evaluated. Covariates were: patient`s age at diagnosis, patient`s gender, histological grade of malignancy, differentiation type, T.N.M. stage and lymphatic invasion. Two different excel programs were used. The first one analyzed control group of patients and the second analyzed primary appendiceal neoplasm group of patients. Descriptive statistics revealed the youngest patient`s age at diagnosis was 7 years and the oldest age was 101 years.

Matching analysis between patient`s age at diagnosis and control group of patients who submitted to exclusive or not appendectomy was made. Concerning the group of patients who submitted to exclusive appendectomy, the mean patient`s age at diagnosis was 33.1 years. On the contrary, the group of patients who did not submit to exclusive appendectomy had mean patient`s age at diagnosis 64.26 years. The incidence concerning patient`s age at diagnosis between those two groups mentioned before, was statistically significant ( $p < 0.050$ ).

Matching analysis between patient's gender and control group of patients who submitted to exclusive or not appendectomy, was conducted (cross-tabulation). There isn't any statistically significant difference between gender and patients who submitted to exclusive or not appendectomy ( $p=0.050$ ).

Matching analysis between pathoanatomical characterization of appendix (pathoanatomical report) and group of patients who submitted to exclusive or not appendectomy revealed:

1. Normal appendix is found in 52.2% of patients who submitted to not exclusive appendectomy, instead of 2% who submitted to exclusive appendectomy. Difference is statistically significant ( $p<0.01$ ). A reasonable explanation is that the majority of patients who submitted to exclusive appendectomy is due to acute inflammation (acute appendicitis). As mentioned before, the appropriate treatment for patient presenting with acute appendicitis is prompt appendectomy.
2. In exclusive appendectomy specimen, 53.9% (961) were male and 46.1% (822) were female patients.
3. Appendicitis is found in 93.8% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 18.1% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically significant ( $p<0.01$ ). This result, confirms the previous mentioned conclusion.
4. Appendiceal neoplasm is found in 1.6% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 6.0% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically significant ( $p<0.01$ ). Appendiceal neoplasm concerning the group of patients who submitted to exclusive appendectomy, is primarily incidental finding. On the contrary, patients who submitted to not exclusive appendectomy, most likely they had preoperative clinical and/or imaging indications which were relevant to appendiceal neoplasm.
5. Other frozen section pathology (fibro-adipose obstruction, lymphoid tissue hyperplasia, obstructive appendicopathy, atrophic appendix, appendiceal

degeneration, appendiceal diverticulitis, appendiceal vermination, Crohn`s disease, ulcerative colitis, appendiceal diverticulum, appendiceal lymphoma), is found in 2.6% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 23.6% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically significant ( $p<0.01$ ). The majority of patients who submitted to exclusive appendectomy, is due to inflammation (appendicitis), as mentioned before. On the contrary, patients who submitted to not exclusive appendectomy are more likely to have an operation due to Crohn`s disease, ulcerative colitis, etc.

A more detail matching analysis between appendiceal frozen section report and exclusive or not exclusive appendectomy (cross-tabulation) revealed:

1. Acute appendicitis is found in 80.4% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 10.8% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).
2. Chronic appendicitis is found in 13.3% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 7.4% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).
3. Fibro-adipose tissue is found 1.3% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 13.4% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).
4. Appendiceal obstruction is found in 0.8% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 3.7% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).
5. Appendiceal lymphoid tissue hyperplasia is found in 0.1% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 2.8% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).
6. Atrophic appendix is found in 0.2% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 2.3% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).

7. Neoplastic diffusion is not found in anyone patient who submitted to exclusive appendectomy, instead of 4.7% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).
8. Primary appendiceal tumor is found in 1.8% of patients who submitted to exclusive appendectomy, instead of 1.9% who submitted to not exclusive appendectomy. Difference is statistically very significant ( $p<0.001$ ).

Matching analysis concerning primary appendiceal neoplasms, was conducted. Frequencies and valid percent were evaluated. Cross-tabulation analysis revealed:

1. 58.3% were male and 41.7% were female patients.
2. The youngest patient was 14 years old and the oldest patient was 85 years old.
3. Adenocarcinoma was found in 8.3%, mucinous adenoma was found in 37.5%, carcinoid tumor was found in 33.3%, mucinous adenocarcinoma was found in 20.8%.
4. Concerning lesion location, 10.4% were located at the base of appendix, 4.2% were located at the middle, 39.6% were located at the tip of appendix and 45.8% were invade appendix, in total.
5. Concerning T.N.M. staging, in 10.4% of cases T.N.M. was not determined. **T1** was determined in 22.9% of cases. **T1a**: 4.2%. **T1b**: 4.2%. **T2**: 10.4%. **T3**: 29.2%. **T3N1**: 4.2%. **T4**: 12.5%, **T4N2M1**: 2.1%.
6. Concerning tumor grading, 31.3% was not determined, 6.3% had zero grade, 41.7% had low grade, 12.5% had moderate grade, 8.3% had high grade.
7. Ki-67 was not determined at frozen section report, in 83.3% of patients.
8. Number of involved lymph nodes were not determined at frozen section report, in 72.9% of patients.
9. Number of invaded lymph nodes were not determined at frozen section report, in 72.9% of patients.
10. Mitotic activity was not register in 66.7% of patients.

Cross-tabulation analysis concerning primary appendiceal neoplasms, revealed the following results:

1. There is not statistically significant correlation between pathoanatomical stage and lesion location (p: 0.186).
2. There is statistically very significant correlation between lesion location and histologic grade of malignancy (p<0.0010).
3. There is not statistically significant correlation between lesion location and histologic grade of malignancy (p: 0.779).
4. There is statistically significant correlation between histologic grade of malignancy and histologic type of primary appendiceal neoplasm (p< 0.005). Unfortunately, the great number of frozen section reports which did not determine tumor grade, reduces significantly the sample power.
5. There is statistically significant correlation between patient's gender and appendiceal adenocarcinoma along with mucinous adenocarcinoma (p: 0.020). There is male predominance, concerning adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma (p: 0.020).
6. There is not statistically significant correlation between proliferation index Ki-67 and histologic grade of malignancy (p: 0.275). The sample power is low due to significant number of frozen section reports, which did not determine tumor grade.
7. There is statistically significant correlation between proliferation index Ki-67 and mitotic activity (p< 0.001). The sample power is low due to significant number of frozen section reports who did not determine mitotic activity.
8. There is not statistically significant correlation between number of invaded lymph nodes and histologic type of malignancy (p: 0.598). The sample power is very low.
9. There is not statistically significant correlation between proliferation index Ki67 and number of invaded lymph nodes (p: 0.223).

## CONCLUSIONS

1. The present postgraduate thesis revealed the absence of standardized frozen section report, concerning histologic type of malignancy, lesion location, accurate pathoanatomical stage (according to T.N.M. stage), histologic grade of malignancy, proliferation index Ki-67, number of involved lymph nodes, number of invaded lymph nodes, patient`s age at diagnosis, patient`s gender and mitotic activity. Due to the infrequency of primary appendiceal neoplasm, a number of essential information available at frozen section report (as mentioned before) is important, in order to achieve better postoperative treatment, if needed.
2. Due to the rarity of appendiceal neoplasm, recommendations regarding preoperative, intraoperative and postoperative treatment, are likely to be based upon results from institutional series.
3. Incidence of primary appendiceal neoplasm in appendectomies (due to acute appendicitis) was 1.6% in this retrospective analysis. Reports from institutional series describe that appendiceal neoplasm are identified in 0.7%-1.7% of pathology surgical specimen, arise from patients who presented with acute appendicitis. Incidence of primary appendiceal neoplasms in our institute, correlates with that described in literature.
4. Due to the great number of control group patients, the previous reported percent can sufficiently represent the incidence of primary appendiceal neoplasm in appendectomies, at Hellenic population.
5. The infrequency of primary appendiceal neoplasms in this postgraduate thesis, causes difficulty in order to determine an accurate incidence for each histologic malignant type.
6. There is statistically significant correlation between lesion location and histologic malignant type.
7. There is high prevalence of mucinous and non-mucinous adenocarcinoma at male population.
8. Mitotic activity relatively correlates with proliferation index Ki-67.

9. The median patient's age at diagnosis, concerning primary appendiceal neoplasm was 48.63 years. 58.3% (28) of patient's were male and 41.7% (20) of patient's were female.
10. It is essential to remove appendix along with mesoappendix, in each appendectomy. This can provide detailed and comprehensive frozen section report, along with accurate T.N.M. staging, in case of incidental primary appendiceal neoplasm.



## REFERENCES

1. Fazio VW, Church JM, Delaney CP, Kiran RP. CURRENT THERAPY IN COLON AND RECTAL SURGERY. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.p 292–300.
2. Townsend C, Beauchamp D, Evers M, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice. 20th ed. Canada: Elsevier; 2017.p 1308-1309.
3. Loftus TJ, Raymond SL, Sarosi GA, Croft CA, Smith RS, Efron PA, et al. Predicting appendiceal tumors among patients with appendicitis. J Trauma Acute Care Surg. 2017 Apr;82(4):771–5.
4. Marmor S, Portschy PR, Tuttle TM, Virnig BA. The rise in appendiceal cancer incidence: 2000-2009. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2015 Apr;19(4):743–50.
5. Davenport E, Courtney ED, Benson-Cooper S, Bissett IP. Appendiceal neuroendocrine neoplasms in the era of laparoscopic appendectomy. ANZ J Surg. 2014 May;84(5):337–40.
6. Son IT, Ahn S, Park KJ, Oh JH, Jeong S-Y, Park H-C, et al. Comparison of long-term oncological outcomes of appendiceal cancer and colon cancer: A multicenter retrospective study. Surg Oncol. 2016 Mar;25(1):37–43.
7. Murray SE, Lloyd RV, Sippel RS, Chen H, Olthmann SC. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. Am J Surg. 2014 Mar;207(3):342–5; discussion 345.
8. Turaga KK, Pappas S, Gamblin TC. Right hemicolectomy for mucinous adenocarcinoma of the appendix: just right or too much? Ann Surg Oncol. 2013 Apr;20(4):1063–7.
9. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. GRAY'S ANATOMY FOR STUDENTS. 3rd ed. Canada: CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER; 2015. p. 321–322

10. Standring S. GRAY'S Anatomy The anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Elsevier; 2016. p. 1142-1142e1, 1144–1145
11. GU Y, WANG N, XU H. Carcinoid tumor of the appendix: A case report. *Oncol Lett.* 2015 May;9(5):2401–3.
12. Behera PK, Rath PK, Panda R, Satpathi S, Behera R. Primary Appendiceal Mucinous Adenocarcinoma. *Indian J Surg.* 2011 Apr;73(2):146–8.
13. Tirumani SH, Fraser-Hill M, Auer R, Shabana W, Walsh C, Lee F, et al. Mucinous neoplasms of the appendix: a current comprehensive clinicopathologic and imaging review. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 2013 Feb 22;13:14–25.
14. Kapila A, Phemister J, Patel P, Reddy CM, Murthy R, Young MF. An Incidental Discovery of Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm. *Perm J.* 2014;18(4):e153–4.
15. Louis TH, Felter DF. Mucocoele of the appendix. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2014 Jan;27(1):33–4.
16. Spyropoulos C, Rentis A, Alexaki E, Triantafillidis JK, Vagianos C. Appendiceal Mucocoele and Pseudomyxoma Peritonei; The Clinical Boundaries of a Subtle Disease. *Am J Case Rep.* 2014 Aug 27;15:355–60.
17. Kelly KJ. Management of Appendix Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015 Dec;28(4):247–55.
18. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol.* 2016 Jan;40(1):14–26.
19. Barrios P, Losa F, Gonzalez-Moreno S, Rojo A, Gómez-Portilla A, Bretcha-Boix P, et al. Recommendations in the management of epithelial appendiceal neoplasms and peritoneal dissemination from mucinous

tumours (pseudomyxoma peritonei). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2016 May;18(5):437–48.

20. Ansari N, Chandrakumaran K, Dayal S, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2016 Jul;42(7):1035–41.
21. Valasek MA, Pai RK. An Update on the Diagnosis, Grading, and Staging of Appendiceal Mucinous Neoplasms: Adv Anat Pathol. 2017 Oct;1.
22. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. Histopathology. 2017 Dec;71(6):847–58.