



Néoplasie épithéliale de l'appendice: quoi de neuf?

Les tumeurs appendiculaires sont diagnostiquées, le plus souvent fortuitement, dans 1,5% des appendicectomies. Les tumeurs neuroendocrines sont les plus fréquentes, liées à un excellent pronostic à long terme. Bien que l'appendicectomie seule suffise pour les petites lésions distales, une hémicolectomie droite est indiquée dans les cas plus avancés. Le carcinome à cellules caliciformes est une tumeur rare de phénotype mixte. Il compromet le pronostic vital et son traitement oncologique mène souvent à une hémicolectomie droite. L'adénocarcinome de type colique est pris en charge comme le cancer du côlon. Finalement, la néoplasie mucineuse est caractérisée par la production extensive de mucine et la dissémination péritonéale. Les options thérapeutiques peuvent aboutir aux résections multiviscérales avec chimiothérapie intrapéritonéale.

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 1362-5

S. Mantziari
F. Grass
N. Demartines
M. Schaefer

Epithelial neoplasia of the appendix: what has recently changed?

Appendicular tumors are mostly found incidentally in up to 1.5% of all appendectomies. Neuroendocrine tumors are the commonest malignancies, and are associated with an excellent long-term prognosis. While small lesions located at the appendicular tip can be treated with simple appendectomy, advanced tumors require right hemicolectomy. Goblet cell carcinoids are rare tumors showing a mixed phenotype. Long-term outcome is impaired, and for most cases a right hemicolectomy is mandatory. Colonic-type adenocarcinomas have a similar behavior like conventional colonic cancer and should be treated similarly. Mucinous neoplasias possess the characteristic of extensive mucin production with intraperitoneal spread. Treatment options are ranging from right hemicolectomy to multivisceral resection with intraperitoneal chemotherapy.

INTRODUCTION

Bien que l'incidence des tumeurs appendiculaires soit peu élevée dans la population générale, leur fréquence se monte à 1,5% de l'ensemble des appendicectomies.¹ En tant que chirurgiens, nous sommes souvent confrontés à ce problème particulier, au vu des milliers d'appendicectomies effectuées chaque année en Suisse. La grande majorité des tumeurs est méconnue en préopératoire et leur présence peut même passer inaperçue pendant l'opération si leur diamètre reste infracentimétrique.² Lors d'une appendicite aiguë, le processus inflammatoire risque d'ailleurs de masquer une néoplasie appendiculaire. Dans une situation avancée de carcinome appendiculaire avec carcinose péritonéale et métastases ovariennes, le diagnostic différentiel s'élargit à la sphère des tumeurs ovariennes primaires.

trique.² Lors d'une appendicite aiguë, le processus inflammatoire risque d'ailleurs de masquer une néoplasie appendiculaire. Dans une situation avancée de carcinome appendiculaire avec carcinose péritonéale et métastases ovariennes, le diagnostic différentiel s'élargit à la sphère des tumeurs ovariennes primaires.

NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION

On différencie trois entités séparées dans le cadre des tumeurs appendiculaires, avec des différences significatives concernant la prise en charge et la survie à long terme.³ Les tumeurs neuroendocrines expriment un phénotype neuroendocrinien sécrétant des hormones peptidiques; elles représentent 35-80% de l'ensemble des tumeurs appendiculaires avec une préférence épidémiologique pour les femmes de > 40 ans.^{3,4} L'adénocarcinome primaire est divisé en «type colique» et «néoplasie mucineuse». Cette dernière concerne le plus souvent les hommes de > 60 ans et forme une entité unique en raison de sa capacité particulière à la métastatisation péritonéale, connue sous le terme «pseudomyxome péritonéal». Le carcinome à cellules caliciformes est considéré comme la troisième entité, de nature mixte neuroendocrine et intestinale à cellules «caliciformes». Sa classification séparée due à sa nature histologique mixte reste actuellement sujette à discussion.

Cette pathologie concerne d'une façon égale les hommes et les femmes de la cinquantaine. Le terme «mucocèle», attribué historiquement, n'est plus indiqué



puisqu'il décrit uniquement l'élargissement macroscopique de l'appendice dû à la production excessive de mucine.

La classification et la nomenclature des néoplasies appendiculaires ont subi de nombreuses modifications lors des dernières années. Le but de cette étude est de fournir une vue globale complète et compréhensible de cette pathologie pertinente pour le clinicien de l'appareil digestif.

Néoplasie neuroendocrine

La localisation la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines est la pointe appendiculaire, et seulement une faible minorité est détectée en pré- ou en peropératoire. Bien que le terme «carcinoïde appendiculaire» soit toujours utilisé, il tend à être remplacé par «tumeur ou néoplasie neuroendocrinienne bien différenciée».⁴

D'un point de vue histologique, on distingue deux types de tumeurs neuroendocrines: le type insulaire et la variante tubulaire.⁴ Le type insulaire est plus fréquent, secrète de la sérotonine et est facilement diagnostiqué histologiquement grâce à la formation d'amas de cellules tumorales en regard de la lamina propria.⁵ Il faut relever que, contrairement aux tumeurs neuroendocrines de l'iléon, celles de l'appendice ne présentent qu'exceptionnellement des métastases ganglionnaires ou hépatiques.⁴ La variante tubulaire est pathognomonique de l'appendice. Ces tumeurs sont en général de taille infracentimétrique. Elles peuvent être différenciées de l'adénocarcinome, où l'on retrouve aussi des structures tubulaires, au moyen de marqueurs immunohistochimiques.⁶

La formation de métastases est un élément plutôt rare pour les tumeurs neuroendocrines typiques, surtout pour celles de < 1 cm avec un index mitotique de < 1 mitose par 50 champs visuels de haute définition.⁴ Avant la dernière révision du système TNM, les tumeurs neuroendocrines intestinales étaient regroupées avec l'adénocarcinome colorectal. Or, il existe actuellement une classification TNM (T: tumeur, N: adénopathies régionales, M: métastases à distance) séparée pour les tumeurs neuroendocrines de l'appendice⁷ (tableau 1). L'infiltration du mésoappendiculaire n'a pas été retenue pour les critères du stade T, ce qui contraste avec la classification ENETS; ce critère sera probablement pris en compte lors d'une prochaine révision du système TNM.

Tableau 1. Classification TNM du carcinome neuroendocrine de l'appendice

(Adapté de réf.⁷).

TNM: T: tumeur, N: adénopathies régionales, M: métastases à distance.

TNM	Critères
T1	< 2 cm
T1a	< 1 cm
T1b	1-2 cm
T2	> 2-4 cm
T3	> 4 cm, infiltration de l'iléon
T4	Toute taille, perforation intrapéritonéale ou infiltration d'autres organes
N1	Présence de ganglions lymphatiques locorégionaux (minimum indispensable de douze ganglions)
M1	Présence de métastases à distance

L'hémicolectomie droite formelle est l'approche chirurgicale recommandée pour une résection oncologiquement adéquate.³ Cette intervention est indiquée pour les tumeurs de > 2 cm, les tumeurs envahissant la tunique musculaire ou le méso-appendiculaire et celles qui présentent une activité mitotique élevée (> 2 mitoses par 50 champs visuels de haute définition). Pour des tumeurs de < 1 cm qui se situent à la pointe appendiculaire, sans invasion tissulaire ni activité mitotique importante, une appendicectomie simple est suffisante. La survie à long terme reste excellente, atteignant 90% à dix ans pour les tumeurs bien différenciées.³

Carcinoïde à cellules caliciformes

Les carcinoïdes à cellules caliciformes (CCC) représentent un sous-type rare parmi les tumeurs appendiculaires, tout de même décrits comme une entité à part en raison de leur histogenèse incertaine.^{4,5} Ils se constituent d'un phénotype mixte avec une différenciation neuroendocrinienne et glandulaire. Typiquement, on les retrouve au fond des cryptes épithéliales en l'absence de dysplasie épithéliale préexistante. La composante glandulaire de ces tumeurs peut dégénérer vers un adénocarcinome franc, tout à fait identique à l'adénocarcinome primaire quant à son comportement biologique.

La présentation clinique des CCC se distingue des autres tumeurs appendiculaires. La maladie est métastatique chez près de 50% des patients au moment du diagnostic.⁸ Chez les femmes, on retrouve occasionnellement des métastases ovariennes bilatérales, faisant suspecter un carcinome ovarien primaire. Les métastases s'étendent surtout au sein de la cavité péritonéale; les tumeurs secondaires des organes solides sont rares. La survie à long terme est meilleure par rapport à l'adénocarcinome colique du même stade.

Les CCC sont toujours regroupés avec l'adénocarcinome colique conventionnel dans la dernière classification TNM; aucune classification séparée n'est actuellement disponible.

A ce jour, il n'existe toujours pas suffisamment d'évidence scientifique confirmant l'appendicectomie comme traitement adéquat du CCC. Actuellement, une hémicolectomie droite est indiquée pour toute tumeur de stade T3-T4, en cas de présence d'un adénocarcinome synchrone, en présence de marges de résection positives ou en cas de perforation de l'appendice. Chez les femmes, une ovariectomie bilatérale doit être discutée.⁸ Les stades avancés (III-IV) nécessitent une chimiothérapie systémique adjuvante.

Dans ce contexte thérapeutique, la survie globale à cinq ans est rapportée aux alentours de 50-60%.³

Adénocarcinome primaire

L'adénocarcinome primaire de l'appendice présente deux sous-types: le «type colique» et la «néoplasie mucineuse». Les tumeurs de type colique se comportent de manière identique aux adénocarcinomes coliques conventionnels, avec envahissement local, infiltration des organes adjacents et métastatisation aux ganglions lymphatiques et aux organes solides.^{4,9} Ce type de tumeur doit dès lors être pris en charge comme l'adénocarcinome conventionnel du côlon en ce qui concerne la résection chirurgicale ainsi que le traitement oncologique supplémentaire.

Tableau 2. Système de classification de la néoplasie mucineuse de l'appendice avec proposition d'un algorithme thérapeutique

(Adapté de réf.^{4,8}).

CHIP: chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale.

Non invasif	Potentiel de malignité incertain	Invasif		
		Limité à l'appendice	Intrapéritonéal localisé	Intrapéritonéal à distance
<ul style="list-style-type: none"> • Cystadénome • Diverticules adénomateux • Adénome avec extériorisation de mucine suite à une rupture 	<ul style="list-style-type: none"> • Adénome avec dépôts mucineux acellulaires isolés dans le stroma • Adénome avec mucine acellulaire extramurale 	pT1-pT4	Epithélium malin en dehors de l'appendice	Pseudomyxome péritonéal
Traitement				
Appendicectomie	<ul style="list-style-type: none"> • Appendicectomie? • Hémi-colectomie droite 	<ul style="list-style-type: none"> • T1: appendicectomie? • T2-4: hémi-colectomie droite oncologique • Chimiothérapie systémique adjuvante 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les T: hémi-colectomie droite avec péritonectomie locale • Chimiothérapie systémique adjuvante 	<ul style="list-style-type: none"> • Résection multiviscérale • CHIP

L'adénocarcinome mucineux est redouté pour sa capacité unique à la dissémination péritonéale, avec formation d'un «pseudomyxome péritonéal». La néoplasie mucineuse primaire de l'appendice comporte une grande variété de types histopathologiques; du cystadénome mucineux bénin à l'adénocarcinome de haute malignité. Tang et coll. ont proposé récemment une classification complète concernant le potentiel de malignité et les implications thérapeutiques pour chaque type de tumeur^{4,8} (tableau 2).

Le déversement de mucine suite à une perforation de l'appendice, qu'elle soit macroscopique ou microscopique, peut être un critère utile pour déterminer la nature «bénigne» ou non invasive d'extériorisation de mucine. Par contre, si le pathologue décrit des dépôts isolés de mucine au niveau stromal, sans signes inflammatoires locaux de l'appendice, il suscite une forte suspicion d'adénocarcinome invasif. La présence d'épithélium néoplasique en dehors de la paroi appendiculaire fournit la preuve ultime pour un adénocarcinome invasif, qui va de pair avec un risque accru de formation d'un pseudomyxome péritonéal.⁴

Les lésions bénignes, non invasives, peuvent être traitées par une appendicectomie simple; le traitement des lésions à potentiel de malignité indéterminé reste controversé. En cas de doute à l'examen histopathologique de la pièce d'appendicectomie, une hémicolectomie droite oncologique s'impose comme procédure de choix; la résection partielle, par exemple iléo-caecale, n'étant pas oncologiquement adéquate, elle doit être abandonnée.^{10,11} En cas de cancer invasif, l'appendicectomie n'est pas recommandée, même pour les lésions classées T1; l'hémicolectomie droite reste l'intervention de choix pour l'ablation de la tumeur primaire. En cas d'infiltration tumorale au niveau du quadrant inférieur droit, la péritonéctomie locale est une technique utilisée mais toujours débattue. Des résections multiviscérales associées à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) sont de plus en plus considérées comme le nouveau standard pour le traitement du pseudomyxome péritonéal. Il a été démontré qu'un traitement de CHIP chez des patients bien sélectionnés peut prolonger la survie globale.¹²

Tableau 3. Classification TNM de l'adénocarcinome appendiculaire

(Adapté de réf.⁷).

TNM: T: tumeur, N: adénopathies régionales, M: métastases à distance.

TNM	Critères
T1	Tumeur sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la tunique musculaire
T3	Tumeur sous-séreuse, ou envahissant la graisse périappendiculaire extra-péritonéale
T4a	Tumeur avec perforation intrapéritonéale
T4b	Tumeur mucineuse dans le quadrant inférieur droit
N1	< 3 ganglions lymphatiques positifs (sur minimum douze examinés)
N2	> 3 ganglions lymphatiques positifs (sur minimum douze examinés)
M1a	Métastases intrapéritonéales, en dehors du quadrant inférieur D, y compris pseudomyxome péritonéal
M1b	Métastases extra-péritonéales (par exemple: organes solides)

Tout comme le carcinome neuroendocrine, les adénocarcinomes de type mucineux et non mucineux sont classés séparément dans la nouvelle classification TNM 2010, à l'occasion de sa septième édition⁷ (tableau 3). ■

Adresse

Drs Styliani Mantziari et Fabian Grass
 Prs Nicolas Demartines et Markus Schaefer
 Service de chirurgie viscérale
 Département de chirurgie
 CHUV, 1011 Lausanne
 styliani.mantziari@chuv.ch
 fabian.grass@chuv.ch
 nicolas.demartines@chuv.ch
 markus.schafer@chuv.ch



Implications pratiques

- > Une tumeur appendiculaire est découverte fortuitement dans 1,5% des appendicectomies
- > On distingue trois entités différentes: la néoplasie neuroendocrine, le carcinoïde à cellules calciformes et l'adénocarcinome primaire
- > La dernière révision du système TNM (T: tumeur, N: adénopathies régionales, M: métastases à distance) (7^e édition, 2010) fournit des classifications séparées pour les tumeurs neuroendocrines et l'adénocarcinome
- > Tandis qu'une appendicectomie simple est probablement suffisante pour les tumeurs neuroendocrines non invasives de petite taille, l'hémi-colectomie droite oncologique reste la procédure de choix
- > La survie à long terme dépend en majeure partie du type histologique de la tumeur, avec les meilleurs résultats associés aux tumeurs neuroendocrines et une survie compromise pour le carcinoïde à cellules calciformes et l'adénocarcinome primaire

Bibliographie

- 1 McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB, KO CY. Malignancies of the appendix: Beyond case series reports. *Dis Col Rectum* 2005;48:2264-71.
- 2 O'Donnell ME, Badger SA, Beattie GC, Carson J, Garstin WI. Malignant neoplasia of the appendix. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1239-48.
- 3 * McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasia of the appendix. *Cancer* 2002;94:3307-12.
- 4 ** Tang LH. Epithelial neoplasia of the appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1612-20.
- 5 Lundquist M, Wilander E. A study of the histogenesis of carcinoid tumors of the small intestine and appendix. *Cancer* 1987;60:201-6.
- 6 Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol* 1990;94:27-35.
- 7 ** AJCC (American joint committee on cancer) Cancer staging manual. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA (eds) 7th edition. Springer: New York, 2009.
- 8 Tang LH, Shia J, Soslow RA. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1429-43.
- 9 * Guraya SY, Almaramhy HH. Clinicopathological features and the outcome of surgical management for adenocarcinoma of the appendix. *World J Gastrointest Surg* 2011;3:7-12.
- 10 * Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: Histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Adv Anat Pathol* 2005;12:291-311.
- 11 Bradley RF, Stewart JH, Russel GB, Levine EA, Gleisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A clinicopathological analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution with literature review. *Am J Surg Pathol* 2006;30:551-9.
- 12 ** Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7:69-7.

* à lire

** à lire absolument