

Adenocarcinoma de células caliciformes apendicular metastásico: Reporte de caso

Daniel González-Hermosillo Cornejo,* Perla Ximena López-Almanza,† Gerardo A. Montalvo-Domínguez,‡
Rita Dorantes-Heredia,§ Emilio Medina-Ceballos,§ Pablo Andrade-Martínez Garza*

* Departamento de Cirugía General. Fundación Clínica Médica Sur, † Escuela de Medicina. Universidad Panamericana,
‡ Curso de Posgrado de Cirugía General. Fundación Clínica Médica Sur, § Departamento de Anatomía Patológica. Fundación Clínica Médica Sur.

Metastatic appendiceal goblet cell adenocarcinoma: a case report

REVISTA MEXICANA DE CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO / Vol. 11 Núm. 1 / Enero-Marzo, 2022 / p. 14-20

RESUMEN

El adenocarcinoma de células caliciformes del apéndice es una neoplasia extremadamente rara que cuenta con características histopatológicas de tumor neuroendocrino y de adenocarcinoma. Presentamos el caso de una mujer de 78 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de células caliciformes apendicular metastásico. Se realizó resección quirúrgica mediante hemicolectomía derecha extendida y resección de íleon terminal. Dada la baja incidencia y alta agresividad de esta neoplasia, se deberá tener una alta sospecha clínica ante un paciente entre la quinta y sexta década de la vida que presente dolor abdominal y un cuadro clínico similar al de una apendicitis aguda.

Palabras clave. Apéndice, adenocarcinoma, células caliciformes, neoplasia apendicular, tumor primario del apéndice.

ABSTRACT

Appendiceal goblet cell adenocarcinoma is an extremely rare tumor, characterized by having histopathologic characteristics of both neuroendocrine and conventional adenocarcinoma tumors. We present the case of a 78-year-old woman diagnosed with metastatic appendiceal goblet cell adenocarcinoma who underwent surgical resection along with a right extended hemicolectomy and terminal ileal resection. Due to the low incidence and significant aggressiveness of these tumors, a high clinical suspicion should be kept when a patient between the fifth and sixth decades of life presents with abdominal pain and a clinical presentation similar to acute appendicitis.

Key words. Appendix, adenocarcinoma, goblet cells, appendiceal neoplasm, primary tumor of the appendix.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas del apéndice son entidades raras y representan menos del 1% de todos los cánceres gastrointestinales, con una incidencia de aproximadamente 1.2 casos por 100,000 personas por año en los Estados Unidos.^{1,2} Dentro de las neoplasias malignas del apéndice, el adenocarcinoma de células caliciformes (ACC), anteriormente llamado carcinoide

de células caliciformes constituye menos del 14% de las neoplasias apendiculares primarias.³ Fue descrito por primera vez por Gagne, *et al.*, en 1969 como parte de un grupo de tumores apendiculares primarios.⁴ Es un tumor extremadamente raro y altamente agresivo con predilección para diseminación transcelómica a superficies peritoneales.⁵ Histopatológicamente, es un tumor mixto, que contiene elementos tanto de adenocarcinoma como de carcinoma neuroendocrino; sin

Correspondencia:

Dr. Daniel González-Hermosillo Cornejo
Hospital Médica Sur

Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México
Tel.: 55 4454-8952. Correo electrónico: dr.gonzalezhermosillo@gmail.com

embargo, el ACC es mucho más agresivo que un carcinóide convencional.² Se ha sugerido que el tumor se origina de una célula madre pluripotencial localizada en la base de la cripta intestinal epitelial.¹ Además, se ha asociado a infección por esquistosomiasis.² La edad media de presentación es entre la quinta y sexta década de la vida.^{2,4} En la literatura no se ha evidenciado alguna predilección por sexo; sin embargo, algunos estudios observacionales han sugerido mayor predominancia en mujeres.^{2,4,6} La gran mayoría de los tumores primarios de apéndice se presentan con un cuadro similar al de la apendicitis aguda y se diagnostican de manera incidental en el estudio histopatológico del espécimen.² El pronóstico depende principalmente del grado histológico y estadio clínico. Estudios observacionales retrospectivos han demostrado que la sobrevida media después del diagnóstico es de 38.5 a 47 meses,⁷ por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental para mejorar el pronóstico.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 78 años de edad sin antecedentes médicos de importancia, quien inició su padecimiento con dolor abdominal tipo cólico de alta intensidad, localizado en epigastrio, acompañado de distensión abdominal intermitente. Fue valorada en el servicio de urgencias donde a la exploración física se encontró el abdomen blando y depresible, moderadamente doloroso a la palpación superficial y profunda, así como ruidos peristálticos normales en intensidad y frecuencia. En los estudios de laboratorio se evidenció una anemia microcítica hipocrómica e hiponatremia moderada (hemoglobina 8.2 mg/dL sodio sérico 128 mEq/L). Durante el abordaje, la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen simple (*Figura 1*) reportó una tumoración de 4.5 x 4 cm localizada en la porción inferior del mesenterio que infiltraba la pared del ileon



Figura 1. TAC simple de abdomen, corte transversal. Tumoración de 4.5 x 4 cm localizada en la porción inferior del mesenterio (flecha blanca) que infiltra la pared del ileon distal (punta de la flecha).

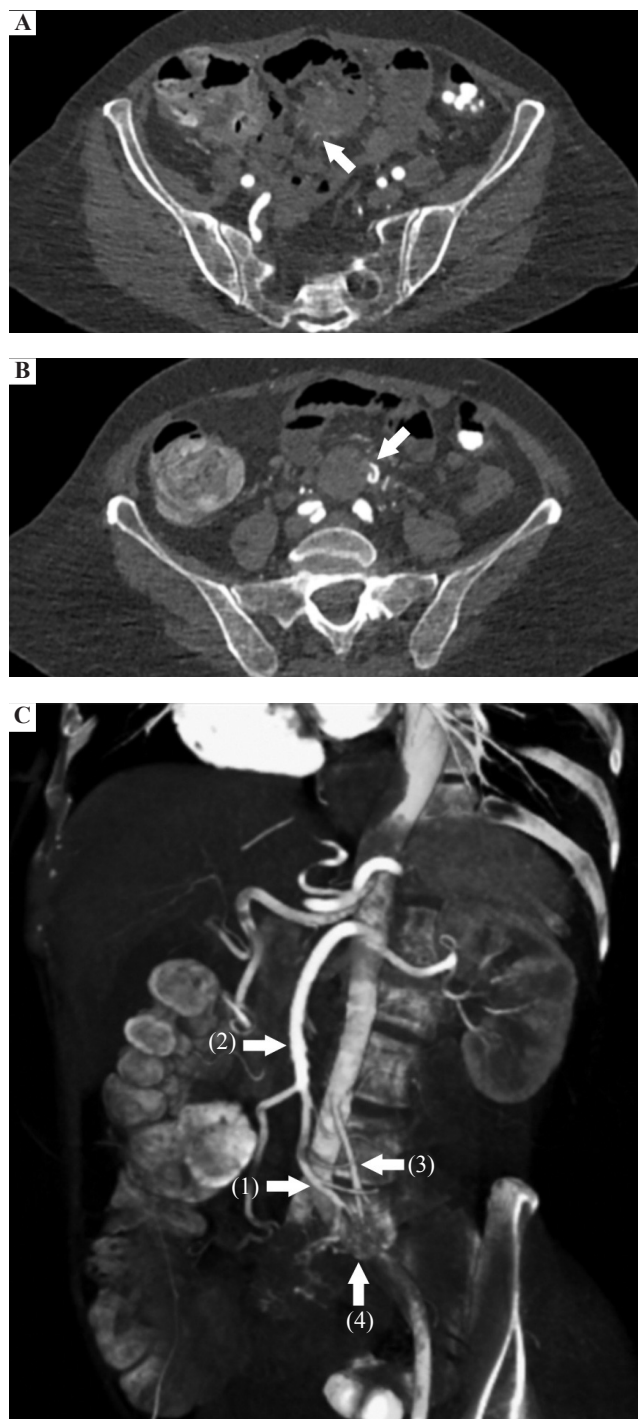


Figura 2. Angio-tomografía de abdomen. **A.** Corte transversal: Vascularización tumoral por vasos penetrantes en aspecto de "rayos de sol" (flecha). **B.** Corte transversal: Rama ileal distal (flecha) de la arteria mesentérica superior, la cual irriga la tumoración. **C.** Reconstrucción: Rama ileal (1) procedente de la arteria mesentérica superior (2) y arteria mesentérica inferior (3), las cuales irrigan la tumoración (4).

distal, a aproximadamente 30 cm de la válvula ileocecal y un quiste hepático simple. Se decidió complementar el estudio mediante una angiotomografía (*Figura 2*), en donde se observó que la vascularización del tumor en mesenterio era dada por ramas de las arterias mesentérica superior e inferior. Tras optimizar condiciones preoperatorias, se realizó laparoscopia con toma de citoquímico, la cual se convirtió a laparotomía con hemicolectomía derecha extendida y resección de 80 cm de íleon terminal, con reconstrucción del tránsito intestinal mediante una ileotransverso anastomosis latero lateral mecánica. Como hallazgo transoperatorio (*Figura 3*), se reportó un tumor en la raíz del mesenterio de aproximadamente 6 x 6 cm con infiltración hacia íleon y una lesión de 3 mm en el segmento VII hepático.

Durante el estudio patológico macroscópico (*Figura 4*), se observó un tumor de 5.0 x 3.5 cm en mesenterio con infiltración al intestino delgado (íleon). Este se encontraba ubicado a 10 cm del borde ileal, a 75 cm del borde colónico y tenía las siguientes características: color café-amarillo de consistencia ahulada y una zona periférica blanca y fibrosa. El tumor ocluía en su totalidad de la luz intestinal por retracción de la pared. El apéndice cecal presentó un nódulo blanco mal delimitado en la punta que midió 1.2 x 1.1 cm. En el estudio microscópico (*Figura 5*), se confirmó un adenocarcinoma de células caliciformes apendicular de 1.2 cm de eje mayor ubicado en el tercio distal del apéndice, con infiltración tumoral hasta el tejido adiposo del mesoapéndice y metástasis a epiplón con un tumor de 5.0 cm. Se confirmó invasión perineural, intraneural y linfovascular, así como metástasis a 2 de 22 ganglios linfáticos regionales examinados. El estudio de inmunohistoquímica confirmó una morfología neuroendócrina por positividad para cromogranina A y sinaptofisina. La biopsia hepática mostró un quiste simple de 4 mm, sin características metastásicas o tumorales.

Se concluyó un estadiaje por TNM patológico de: pT4, pN1, pM1; con márgen quirúrgico proximal y distal de colon libres de tumor. La paciente cursó con evolución postquirúrgica favorable y sin incidentes, por lo que se decidió su alta para manejo ambulatorio con diagnóstico final de: adenocarcinoma de células caliciformes apendicular estadio clínico IV-B metastásico a mesenterio, ganglios linfáticos e íleon. Cinco meses después, se realizó un PET CT de seguimiento (*Figura 6*), el cual no mostró evidencia de actividad neoplásica.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de células caliciformes del apéndice es una neoplasia rara que se encuentra en 0.3 a 0.9% de todas las apendicetomías, y que cuenta con características histopatológicas tanto de tumor neuroendocrino bien diferenciado como de adenocarcinoma convencional del apéndice, por lo que su comportamiento biológico va desde indolente hasta altamente agresivo.^{6,8} Esta diferenciación dual ha llevado a una controversia en la clasificación de estas neoplasias, respecto a si debiesen de ser consideradas como tumores neuroendocrinos o adenocarcinomas.⁴ La presentación clínica más frecuente es con un cuadro similar al causado por apendicitis aguda, secundario a distensión del apéndice por la presencia de mucina.⁹ Esta es la presentación clínica en más del 50% de los casos en estadios tempranos.¹ Sin embargo, puede existir perforación del apéndice como presentación inicial, especialmente si el tumor obstruye la luz del apéndice.⁹ En estadios avanzados, se puede presentar con ascitis, dolor abdominal crónico, pérdida de peso, saciedad temprana o anemia.^{4,9} La evidencia actual sugiere que el porcentaje de pacientes que se encuentran en estadio IV de la enfermedad al momento del diagnóstico es de más del 50%.² Algo característico del caso clínico presentado, es que la paciente no presentó un cuadro clínico sugestivo de apendicitis aguda, pero sí anemia, probablemente secundaria a sangrado crónico procedente del tumor mesentérico.

Todos los ACC apendiculares tienen la presencia de células epiteliales caliciformes agrupadas en la lámina propia y submucosa, las cuales se distinguen por tener un núcleo comprimido y pequeño, así como gran cantidad de mucina intracitoplasmática.^{1,6} Además, existe la presencia de múltiples células neuroendocrinas en la pared del apéndice, con inmunoreactividad difusa para marcadores neuroendocrinos: cromogranina A y sinaptofisina.^{1,10} Característicamente, el ACC respeta la mucosa, pero la extensión a músculo y la serosa es común y generalmente tiene un índice Ki 67 del 5 al 50%, compatible con alta proliferación celular.^{6,8} El ACC se debe de estadificar con TAC abdominopélvica y se debe realizar con los criterios de estadiaje de un adenocarcinoma apendicular y no como tumor neuroendocrino, dado que la



Figura 3. Hallazgos transoperatorios. Tumor primario en la raíz del mesenterio de aproximadamente 6 x 6 cm de apariencia pétrea con infiltración hacia íleon.

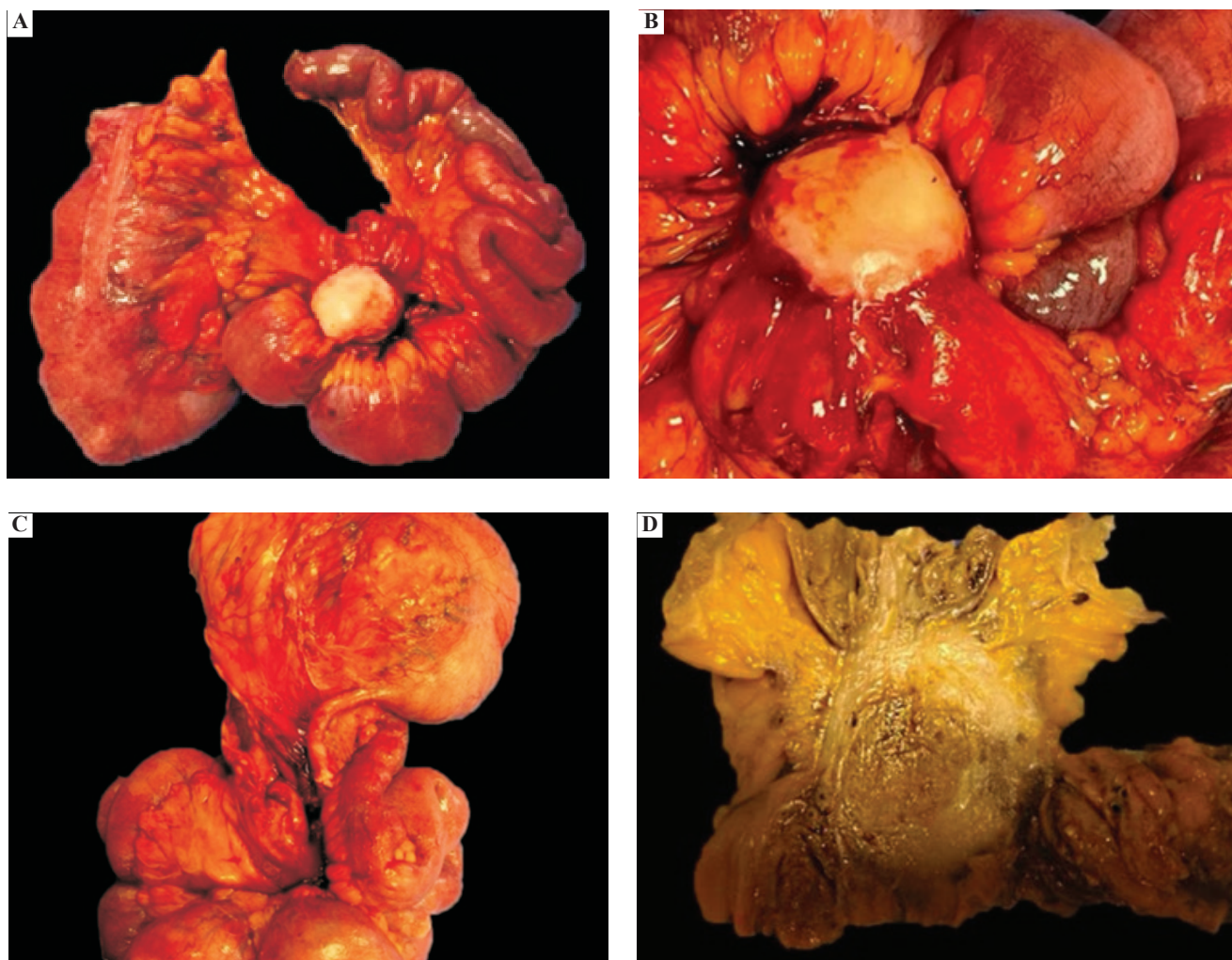


Figura 4. Reporte histopatológico macroscópico. **A.** Fotografía macroscópica panorámica donde se observa producto de hemicolectomía derecha y tumor en mesenterio. Colon que mide 2.0 x 6.0 cm, presenta haustras y tenias y la serosa es café claro, lisa y brillante, e íleon que mide 83.0 x 3.8 cm. **B.** Acercamiento de tumor mesentérico de color café en el centro con zona peiferica blanca y fibrosa, irregularmente ovoide con aspecto infiltrativo y que mide 5.0 x 3.5 cm. **C.** Ciego y apéndice cecal. Apéndice cecal mide 4.5 x 0.5 cm, es vermiforme, café, con trama avascular evidente, luz puntiforme y pared de 0.3 cm; en su tercio distal se observa nódulo blanco mal delimitada que mide 1.2 x 1.1 cm. **D.** Pieza quirúrgica fijada y donde se observa tumor mesentérico de centro color café y periferia fibrosa que infiltra la pared del íleon.

sobrevida del adenocarcinoma es considerablemente menor.^{2,4} En 2008, Tang *et al.*, propusieron un sistema de clasificación para el ACC apendicular, que consta de 3 grupos dependiendo del grado de diferenciación: grupo A (típico), grupo B (células en anillo de sello) y grupo C (pobrementemente diferenciado). La sobrevida a 5 años para grupo A, B y C es 100%, 36% y 0% respectivamente.^{1,11} En 2010, la AJCC dictó los estadios clínicos de la siguiente manera: Estadio I (T1, N0, M0), estadio II (T2 o 3, N0, M0), estadio III (cualquier T, N1, M0), y estadio IV (cualquier T, cualquier N y M1). La sobrevida a 5 años para

el estadio I de la enfermedad es del 100%, 76% para pacientes en estadio II, 22% para aquellos en estadio III y únicamente del 14% para aquellos en estadio IV, lo que refleja la alta mortalidad que confiere el ACC.¹ Al momento del diagnóstico, alrededor de 50% de los casos muestran invasión tumoral a mesoappendix y del 15 al 30% tienen metástasis regional a ganglios linfáticos.^{6,12} La ruta más común de metástasis es transcelómica o peritoneal, pudiendo provocar carcinomatosis peritoneal difusa.^{2,6,13} En el caso clínico presentado, el tumor primario del apéndice era considerablemente menor

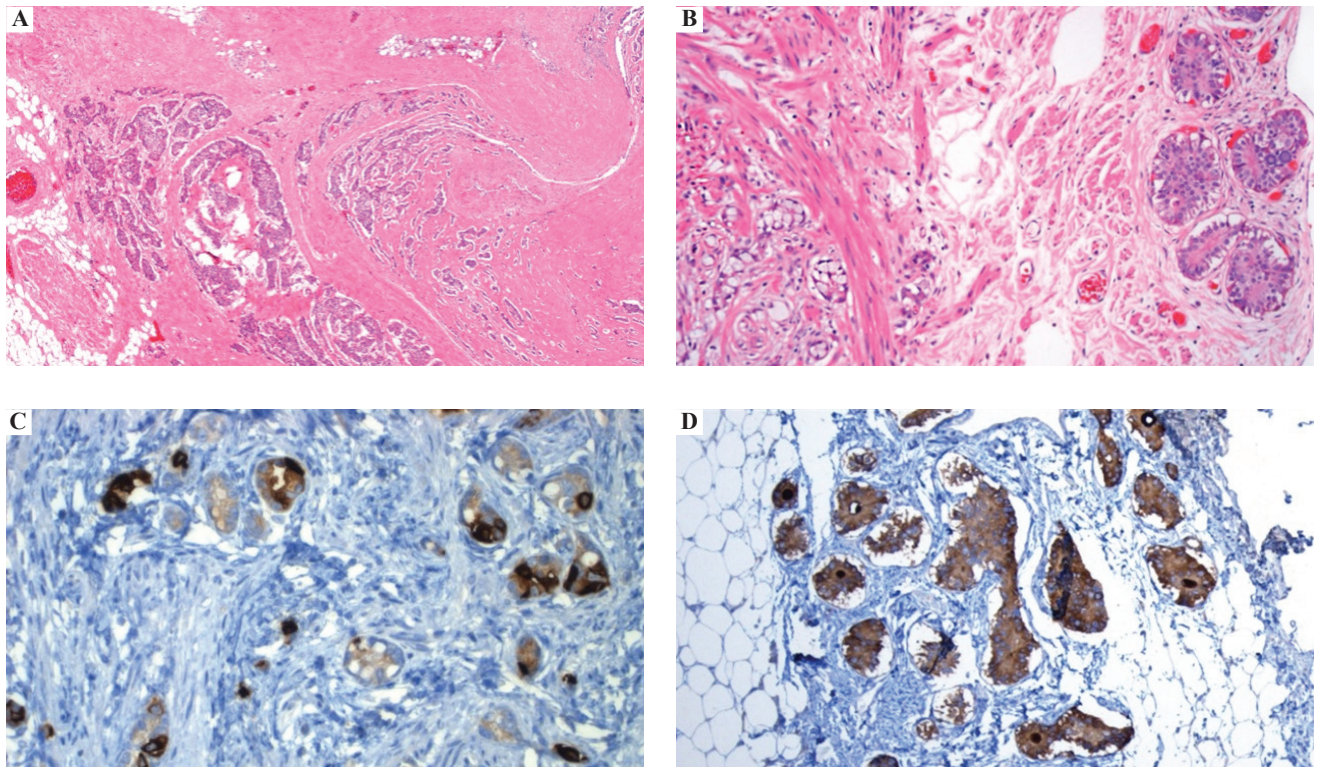


Figura 5. Reporte histopatológico microscópico. Adenocarcinoma de células caliciformes apendicular **A.** Fotomicrografía a 5x en hematoxilina y eosina (H y E) donde se observa el tumor mesentérico con morfología endocrina. **B.** Fotomicrografía a 20x en H y E: Corte histológico de la pared muscular del apéndice cecal, donde se identifica adenocarcinoma de células caliciformes que se extiende hasta la serosa. A la derecha se observa morfología endócrina pseudotrabeal formando túbulos y a la izquierda una morfología poco diferenciada con células en anillo de sello. **C.** Fotomicrografía a 40x: Reacción de inmunohistoquímica para cromogranina positiva en el tumor apendicular. **D.** Fotomicrografía a 10X: Reacción de inmunohistoquímica para sinaptofisina positiva en el tumor apendicular.

en tamaño y grado de invasión comparado con la metástasis en mesenterio, lo que evidencia la importancia de tener en consideración el diagnóstico aún cuando por clínica e imagen no existan los datos clásicos. El tratamiento de primera línea es la resección quirúrgica, aunque actualmente existe debate con respecto a si se debe de realizar apendicectomía o extender a hemicolectomía derecha.¹⁴ Tradicionalmente, las indicaciones para una hemicolectomía derecha en el ACC del apéndice son: un tumor que mida >2 cm, márgenes positivos tras la apendicectomía, tumores localmente avanzados (T3 y T4), actividad mitótica alta, perforación apendicular o corresponder al grupo B o C de la clasificación de Tang.¹¹ En el resto de los casos, la apendicectomía puede ser suficiente como tratamiento definitivo.^{1,15-17} Sin embargo, tanto la sociedad europea como la norteamericana de tumores neuroendocrinos, recomiendan la hemicolectomía derecha como el estándar de tratamiento de primera línea en todos los casos de ACC del apéndice, dada la alta frecuencia de metástasis y su impacto positivo en el pronóstico.¹¹ En un estudio realizado por Lenriot

et al., de 32 pacientes con ACC, se mostró que realizar una hemicolectomía derecha aumenta la sobrevida y disminuye el riesgo de recurrencia comparado con apendicectomía.¹⁸ En pacientes con estadio clínico III, IV o enfermedad recurrente, se recomienda la quimioterapia adyuvante.^{1,3,12} En casos de ACC apendicular con diseminación peritoneal avanzada, se sugiere la cirugía citorreductora más quimioterapia hipotérmica intraperitoneal como tratamiento.^{12,13,19,20}

CONCLUSIÓN

El adenocarcinoma de células caliciformes del apéndice es una neoplasia maligna primaria con características histológicas duales entre el adenocarcinoma típico y el tumor neuroendócrino. La sobrevida es inversamente proporcional a la extensión tumoral, por lo que es sumamente importante realizar el diagnóstico y tratamiento de manera oportuna. Aún no hay unanimidad de acuerdo con la indicación quirúrgica para hemicolectomía derecha *versus* apendicectomía

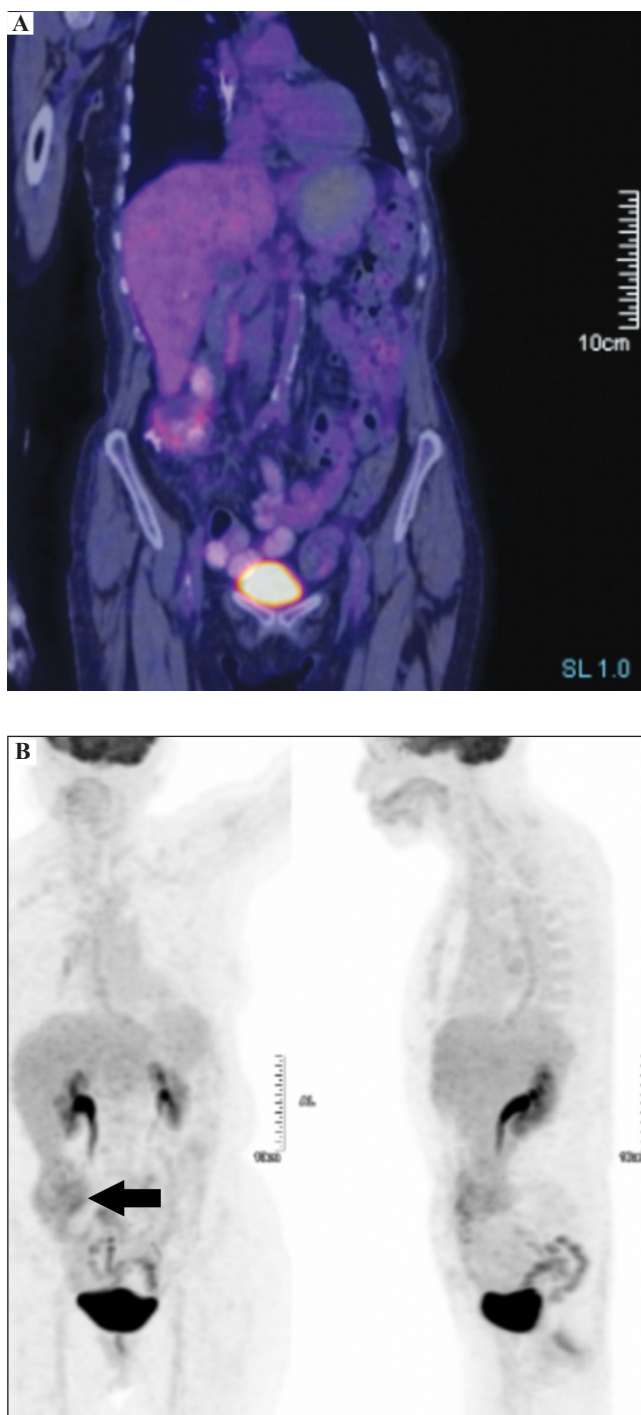


Figura 6. PET-CT con FDG 18. **A.** Corte coronal en visión “alfa” hígado con imágenes hipodensas redondeadas en los segmentos V, VI y VII, la más grande de 8 mm, compatibles con quistes simples. **B.** Visión simple en corte coronal y sagital. Cambios por hemicolectomía derecha con anastomosis ileocólica permeable a nivel del ángulo hepático del colon (flecha). Sin ascitis ni adenopatías en cavidad abdominal.

para el tratamiento de ACC del apéndice. Sin embargo, la literatura sugiere que la realización de una hemicolectomía derecha representa menor probabilidad de recurrencia a enfermedad metastásica, así como mayor sobrevida para el paciente. La baja frecuencia con la que se ha reportado esta entidad en la literatura médica, así como la agresividad biológica que confiere, resaltan la importancia de tener una alta sospecha diagnóstica ante cualquier paciente entre la quinta y sexta década de la vida que presente el cuadro clínico.

REFERENCIAS

- Shenoy S. Goblet cell carcinoids of the appendix: Tumor biology, mutations and management strategies. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(10): 660-9. doi: 10.4240/wjgs.v8.i10.660
- Kelly KJ. Management of Appendix Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2015; 28(4): 247-55. doi: 10.1055/s-0035-1564433
- Zakka K, Williamson S, Jiang R, Reid MD, Alese OB, Shaib WL, et al. Is adjuvant chemotherapy beneficial for stage II-III goblet cell carcinoid/goblet cell adenocarcinoma of the appendix? *Surg Oncol* 2021; 36: 120-9. doi: 10.1016/j.suronc.2020.12.003
- Sinno SAJ, Jurdi NMH. Goblet cell tumors of the appendix: A review. *Ann Diagn Pathol* 2019; 43: 151401. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151401
- Reid MD, Basturk O, Shaib WL, Xue Y, Balci S, Choi HJ, et al. Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoid (appendiceal-type crypt cell adenocarcinoma) is a morphologically distinct entity with highly aggressive behavior and frequent association with peritoneal/intra-abdominal dissemination: an analysis of 77 cases. *Mod Pathol* 2016; 29(10):1243-53. doi: 10.1038/modpathol.2016.105
- Zhang K, Meyerson C, Kassardjian A, Westbrook LM, Zheng W, Wang HL. Goblet Cell Carcinoid/Carcinoma: An Update. *Adv Anat Pathol* 2019; 26(2): 75-83. doi: 10.1097/PAP.0000000000000222
- Pham TH, Wolff B, Abraham SC, Drelichman E. Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(3): 370-6. doi: 10.1245/ASO.2006.02.016
- Zhang JX, Wang H, Ba XJ, Li D, Wang Y, Liu P. Clinicopathological characteristics of goblet cell adenocarcinoma of the appendix. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2021; 50(1): 21-5. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200324-00251
- Shaib WL, Assi R, Shamseddine A, Alese OB, Staley C 3rd, Memis B, et al. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosis and Management. *Oncologist* 2018; 23(1): 137. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0081erratum
- Roncati L, Gasparri P, Gallo G, Bernardelli G, Zanelli G, Manenti A. Appendix Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1226: 87-95. doi: 10.1007/978-3-030-36214-0_7

11. Ruiz J, Gras C, Estébanez B, Sánchez PA, Gorostiaga I, Vidaña E, *et al.* Surgical indication for right hemicolectomy in goblet cell adenocarcinoma of the appendix. *Rev Esp Enferm Dig* 2022; 114. doi: 10.17235/reed.2021.8447/2021
12. Pahlavan PS, Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 36. doi: 10.1186/1477-7819-3-36
13. Copur M, Cushman-Vokoun A, Padussis J, Whitney W, Schroeder C, Herold D, *et al.* Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix With Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Review of Histologic and Clinical Spectrum of Epithelial Neoplastic Mucinous Lesions of the Appendix. *Oncology* (Williston Park) 2021; 35(6): 335-40. doi: 10.46883/ONC.2021.3506.0335.
14. Gilmore G, Jensen K, Saligram S, Sachdev TP, Arekapudi SR. Goblet cell carcinoid of the appendix - diagnostic challenges and treatment updates: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018;12(1): 275. doi: 10.1186/s13256-018-1789-6
15. Bucher P, Gervaz P, Ris F, Oulhaci W, Egger JF, Morel P. Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid). *World J Surg* 2005; 29(11): 1436-9. doi: 10.1007/s00268-005-7958-y
16. Sigley K, Franklin M, Welch S. Appendiceal Goblet Cell Adenocarcinoma Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2021; 13(2): e13511. doi: 10.7759/cureus.13511
17. Varisco B, McAlvin B, Dias J, Franga D. Adenocarcinoid of the appendix: is right hemicolectomy necessary? A meta-analysis of retrospective chart reviews. *Am Surg* 2004; 70(7): 593-9.
18. Lenriot JP, Huguier M. Adenocarcinoma of the appendix. *Am J Surg* 1988; 155(3): 470-5. doi: 10.1016/s0002-9610(88)80115-6. Erratum in: *Am J Surg* 1988 Aug;156(2):A6
19. McConnell YJ, Mack LA, Gui X, Carr NJ, Sideris L, Temple WJ, *et al.* Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an emerging treatment option for advanced goblet cell tumors of the appendix. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(6): 1975-82. doi:10.1245/s10434-013-3469-5
20. Schomas DA, Miller RC, Donohue JH, Gill S, Thurmes PJ, Haddock MG, *et al.* Intraperitoneal treatment for peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin after operative management: long-term follow-up of the Mayo Clinic experience. *Ann Surg* 2009; 249(4): 588-95. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819ec7e3