

Опухоли червеобразного отростка: современные представления об особенностях клинического течения, диагностике, лечении и прогнозе (обзор литературы)

Г. В. Чубакова, аспирант кафедры онкологии¹
С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹
Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Tumors of appendix: modern understanding about features of clinical course, diagnosis, treatment and prognosis (literature review)

G. V. Chubakova, S. B. Polikarpova, N. A. Kozlov

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin; Moscow, Russia

Резюме

В статье рассматриваются основные гистологические типы опухолей червеобразного отростка, эпидемиологические, прогностические, клинические особенности, а также современные рекомендации по диагностике и лечению данных опухолей.

Ключевые слова: аденокарцинома червеобразного отростка, карциноид, бокаловидноклеточная аденокарцинома.

Summary

The article describes the main histological types of tumors of the appendix, epidemiological, prognostic, and clinical features, as well as current recommendations for the diagnosis and treatment of these tumors.

Key words: adenocarcinoma of appendix, carcinoid, goblet-cell adenocarcinoma.

Введение

Опухоли червеобразного отростка являются крайне редкой опухолью патологией. Среди всех злокачественных новообразований их доля составляет 0,9–1,4% [15, 30]. Данные по тому, какой морфологический тип опухоли встречается наиболее часто, разнятся по различным источникам. По результатам некоторых авторов, наиболее часто встречаются нейроэндокринные опухоли аппендикса (примерно 65%), причем из всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта в аппендиксе встречается 45–75% неоплазм, на втором месте – аденокарциномы червеобразного отростка, около 20% всех опухолей аппендикса [37]. По данным других авторов, наиболее часто встречаются первичные аденокарциномы червеобразного отростка [17, 33]. Такое расхождение может быть связано с пересмотром гистологических классификаций и переоценкой потенциала злока-

чественности некоторых опухолей [28, 33, 39, 48], а также разработкой новых подходов к диагностике и лечению опухолей червеобразного отростка [29].

Злокачественные опухоли аппендикса включают в себя следующие варианты: аденокарциномы, нейроэндокринные новообразования, мезенхимальные опухоли, лимфомы, метастатические опухоли. В 2019 году экспертным комитетом ВОЗ совместно с Международным агентством по изучению рака (IARC) была опубликована обновленная классификация опухолей пищеварительной системы, заменившая предшествующую классификацию 2010 года. Классификация ВОЗ первичных эпителиальных опухолей червеобразного отростка приведена в табл. 1 [27].

Эпидемиология

Аденокарциномы аппендикса являются крайне редкими опухолями. Они выявляются в 0,9–1,4%

случаях всех аппендэктомий [30]. Отмечено увеличение абсолютной заболеваемости с 0,12 на 1 млн человек в год в 1973 году до 5,00–6,00 случаев на 1 млн в год в 2007–2008 годах [22, 33]. По данным некоторых авторов, аденокарциномы находятся на втором месте среди злокачественных опухолей червеобразного отростка, и на их долю приходится около 20% всех опухолей аппендикса [37]. По данным других авторов, аденокарциномы занимают первое место, составляя от 50,0 до 70,0% всех опухолей аппендикса и 0,5% всех опухолей гастроинтестинального тракта [17, 33]. Аденокарциномы аппендикса являются гетерогенной группой опухолей, клиническое течение которых зависит от гистологического подтипа, возраста пациента на момент постановки диагноза, стадии заболевания. Средний возраст пациентов составляет 64 года, соотношение мужчин и женщин примерно одинаково [1, 5].

Таблица 1
Классификация первичных эпителиальных опухолей червеобразного отростка (ВОЗ, 2019)

Нозологическая единица	Биологический потенциал
Зубчатая дисплазия низкой или высокой степени	Прединвазивный процесс
Аппендикулярная муцинозная опухоль низкой степени злокачественности (LAMN)	Опухоль обладает только экспансивным ростом и соответствует G1 при условии отсутствия микроскопических признаков инфильтративного роста
Аппендикулярная муцинозная опухоль высокой степени злокачественности (HAMN)	Опухоль обладает инфильтративным ростом и соответствует G2. При наличии в HAMN перстневидноклеточного компонента степень злокачественности возрастает до G3
Аденокарцинома БДУ	Градации биологического потенциала бимодальная и аналогична колоректальным аденокарциномам (низкая / высокая степень злокачественности)
Слизистая аденокарцинома	Отличается более благоприятным течением по сравнению с неслизистой аденокарциномой. По умолчанию соответствует G2. При наличии Перстневидноклеточного компонента градация возрастает (G3)
Перстневидноклеточный рак	Высокоинфильтративная и агрессивная опухоль (G3/High grade)
Недифференцированный рак	Наиболее агрессивная опухоль (G4/High grade)
Бокаловидноклеточная аденокарцинома	Прогноз опухоли оценивается по отдельной трехступенчатой схеме градации (G1–G2–G3)
Нейроэндокринная опухоль G1	Применяется единая трехступенчатая градация НЭО пищеварительной системы, предиктивная и прогностическая эффективность которой для НЭО аппендикса остается неопределенной
Нейроэндокринная опухоль G2	
Нейроэндокринная опухоль G3	
Прочие нейроэндокринные опухоли: L-клеточная опухоль, GLP-продуцирующая опухоль, PP/PYY-продуцирующая опухоль, энтерохромаффинноклеточный карциноид, серотонин-продуцирующий карциноид	В настоящее время связь клеточного типа аппендикулярных НЭО с течением и прогнозом заболевания не доказана – для оценки прогноза применяется единая система градации НЭО пищеварительной системы
Мелкоклеточный рак	Высококлеточная опухоль с выраженным метастатическим потенциалом и крайне неблагоприятным прогнозом
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	
Смешанное нейроэндокринное – не нейроэндокринное новообразование	Течение и прогноз СННН, как и любого диморфного рака, определяется наиболее злокачественным компонентом

Первичный рак аппендикса наиболее часто представлен муцинозными опухолями, которые имеют тенденцию к интраперитонеальному распространению, при этом они редко дают метастазы в лимфатические узлы и отдаленные метастазы [5]. При этом, по данным Marmog и др., до 74% аденокарцином аппендикса на момент постановки диагноза носят местнораспространенный характер, а в трети случаев уже имеются локорегионарные или отдаленные метастазы [20].

Червеобразный отросток является пятой локализацией по частоте возникновения нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта после тонкой и прямой кишки, на его долю приходится до 16,7% НЭО ЖКТ. На долю тонкой и прямой кишки – 44,7 и 19,6% соответственно [15]. Распространенность НЭО червеобразного отростка составляет 0,15 на 100 тыс. человек. По данным некоторых авторов, среди всех опухолей данной локализации наиболее часто встречаются нейроэндокринные (примерно 65%), на втором месте – аденокарциномы червеобразного отростка, около

20% всех опухолей аппендикса [37]. По данным других авторов, наиболее часто встречаются первичные аденокарциномы червеобразного отростка, составляя от 50,0 до 70,0% всех опухолей аппендикса и 0,5% всех опухолей гастроинтестинального тракта [17, 33]. Такое различие может быть вызвано тем, что НЭО червеобразного отростка ввиду крайне медленного течения могли быть исключены из базы данных SEER как злокачественные опухоли, на основании результатов которой делали свои выводы Shaib и др. [15].

Распространенность НЭО червеобразного отростка среди женщин выше, чем среди мужчин. Это может объясняться оперативными вмешательствами по поводу гинекологических заболеваний. Заболеваемость практически не зависит от расы. Для НЭО червеобразного отростка характерен более молодой возраст возникновения (30–50 лет) по сравнению с некарциноидными опухолями аппендикса. На момент постановки диагноза метастазы выявляются в 38,8–44,6% случаев [29].

В отдельную подгруппу выделяются бокаловидноклеточные адено-

карциномы, выделенные в последней классификации ВОЗ как самостоятельная нозологическая единица и исключенные из группы нейроэндокринных опухолей. Они составляют около 5% от всех злокачественных первичных опухолей аппендикса. Средний возраст пациентов составляет 60 лет. Чаще опухоли встречаются у женщин, соотношение составляет 4:1. Также бокаловидноклеточные аденокарциномы обладают худшим прогнозом по сравнению с НЭО червеобразного отростка [15, 23].

Первичные лимфомы червеобразного отростка являются крайне редкими опухолями. Первый случай лимфомы аппендикса описал Warren в 1898 году. Частота первичных лимфом червеобразного отростка составляет 0,015% от всех лимфом гастроинтестинального тракта [34]. Первичные лимфомы аппендикса наиболее часто манифестируют в возрасте 20–30 лет. Чаще всего выявляются диффузные В-крупноклеточные лимфомы, вторая по частоте – лимфома Беркитта [2, 12], реже всего встречаются Т-клеточные лимфомы [18].

Метастазы в аппендикс опухолей других локализаций являются

крайне редкими. В мировой литературе описаны случаи метастазов рака молочной железы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичников и фаллопиевых труб, рака желудка, а также единичные случаи метастатического поражения при почечноклеточном раке, раке мочевого пузыря, поджелудочной железы. Наиболее часто метастатическое поражение аппендикса встречается при раке молочной железы – 13 случаев, описанных в мировой литературе [40, 51]. В мировой литературе описано 5 случаев метастатического поражения аппендикса при раке желудка [19]. В ряде случаев метастатическое поражение аппендикса было случайной находкой и выявлялось при оперативном лечении основного заболевания или проведении тубовариоэктомий в плане комплексного лечения рака молочной железы. Примерно в 30% случаев поражение червеобразного отростка манифестировало клиникой острого аппендицита [11, 26].

Клиническая картина

Клинические проявления опухолей червеобразного отростка носят переменный и неспецифичный характер. Клиника острого аппендицита сопровождается первичными опухолями аппендикса в более чем 50% случаев, часто являясь интраоперационной находкой. Только в США ежегодно выполняется до 300 тыс. аппендэктомий в связи с клинической картиной острого аппендицита, при этом опухоли червеобразного отростка встречаются в 0,9–1,4% случаев. В группе пациентов с подозрением на абсцесс или флегмону червеобразного отростка частота встречаемости опухолевого поражения возрастает и находится между 5,9 и 12,0% [43]. Причиной развития воспаления является нарушение оттока секрета в связи с обструкцией просвета опухолью, следовательно, данный симптом проявляется чаще при расположении опухоли в теле или основании червеобразного отростка, поскольку расположение опухоли в его верхушке не приводит к нарушению оттока секрета [15].

Накопление муцина в просвете червеобразного отростка может быть

причиной появления неясных абдоминальных болей за счет растяжения висцеральной брюшины. Муцинозные опухоли аппендикса чаще всего являются причиной возникновения псевдомиксомы брюшины (ПМБ). ПМБ – это специфическая разновидность канцероматоза, возникающая вследствие прогрессирующего распространения муцинозной опухоли по поверхности брюшины, которая может протекать бессимптомно и проявляться только на поздних стадиях асцитом и генерализованными абдоминальными болями [4, 8, 23, 42]. Частота ПМБ составляет 0,2 случая на 100 тыс. человек в год и развивается у 20% пациентов с муцинозными новообразованиями червеобразного отростка [9, 38].

Также первичные опухоли червеобразного отростка могут сопровождаться такими общими симптомами, как хроническая железодефицитная анемия, потеря веса, бесплодие, астенический синдром [37].

НЭО червеобразного отростка чаще имеют бессимптомное течение и лишь в 5% манифестируются карциноидным синдромом, который, как правило, связан с наличием метастазов в печени [21]. Для лимфом также характерно наличие общей слабости, лихорадки [13].

Диагностика и стадирование

Основными методами диагностики опухолей червеобразного отростка в настоящее время являются сбор анамнеза, физикальный осмотр, широко используются ультразвуковые методы исследований, компьютерная и магнитно-резонансная томография [15, 17]. Возможно применение ПЭТ-КТ в случаях, когда есть трудности в трактовке результатов КТ или МРТ. Также проведение ПЭТ-КТ с соматостатином позволяет более точно определить наличие метастатических очагов при НЭО червеобразного отростка [15, 29]. Колоноскопия выполняется для оценки поражения и, при расположении опухоли вблизи основания червеобразного отростка, выполнения биопсии, при этом не всегда удается выявить образование червеобразного отростка при отсутствии признаков сдавления

кишки извне или вовлечения в процесс слепой кишки, а также расположения опухоли в верхушке червеобразного отростка [44]. При наличии ПМБ важной для определения стадии и дальнейшей тактики лечения является оценка перитонеального канцероматозного индекса (ПКИ) [4, 32].

Наряду с инструментальными методами важное значение в дифференциальной диагностике опухолей червеобразного отростка имеет лабораторное определение хромогранина А, серотонина, гастрина, NSE в крови и 5-ГИУК в моче. НЭО червеобразного отростка в 10–25% случаев сочетаются с метакронным поражением толстой кишки, поэтому целесообразно назначение анализа на определение уровня РЭА в крови [10, 15, 29].

Однако дифференциальная диагностика изменений в червеобразном отростке из-за схожести рентгенодиагностических картин, вне зависимости от гистологического типа, по-прежнему остается сложной задачей. Окончательный диагноз ставится на основании результатов морфологического исследования операционного материала и иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Принципы стадирования опухолей червеобразного отростка представлены в табл. 2 и 3.

Муцинозные опухоли червеобразного отростка экспрессируют не только *CDX2*, *CK20*, *CK8*, *CK18*, *CK19*, *MUC2* и *DPC4*, которые характерны для опухолей колоректальной локализации, но и *CK7*, который отличает их от данной группы. Также муцинозные аденокарциномы червеобразного отростка экспрессируют *MUC5AC*, как и муцинозные аденокарциномы яичников, желудка и поджелудочной железы [50].

В настоящее время активно развиваются методы диагностики и лечения опухолей с использованием молекулярно-генетических технологий. Известно, что в клетках опухолей возникают соматические мутации в разных генах, приводящие к изменению активности соответствующего белкового продукта. Известно, что определенным мутациям соответ-

Таблица 2

TNM классификация аденокарцином червеобразного отростка (8-е издание, 2018)

	T	N	M
X	Первичная опухоль не может быть оценена	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены	–
0	Нет признаков первичной опухоли	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы	Нет отдаленных метастазов
Is	Карцинома <i>in situ</i> (внутриэпителиальная опухоль или опухоль с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки)		
Is (LAMN)	Муцинозная опухоль низкой степени злокачественности червеобразного отростка, ограниченная червеобразным отростком		
1	Опухоль врастает в подслизистый слой	Метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах	1a: только бесклеточная слизь в брюшной полости 1b: только метастаз в брюшной полости, включая муцинозный эпителий 1c: метастаз за пределами брюшной полости
2	Опухоль врастает в мышечный слой	Метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах	
3	Опухоль врастает в субсерозную основу или брыжейку червеобразного отростка		
4	4a: опухоль прорастает через висцеральную брюшину, включая муцинозную опухоль брюшины, либо бесклеточную слизь на поверхности серозной оболочки червеобразного отростка, либо его брыжейки 4b: опухоль непосредственно врастает в другие органы и структуры		

Таблица 3

Стадирование НЭО червеобразного отростка в соответствии с рекомендациями ENETS (2016) и классификацией UICC/AJCC (8-е издание, 2018)

	Рекомендации ENETS	Классификация UICC/AJCC
T-первичная опухоль x	Не может быть оценена	
0	Нет признаков первичной опухоли	
1	Опухоль ≤ 1 см, инфильтрирующая подслизистый и мышечный слои	
1a		Опухоль ≤ 1 см
1b		Опухоль > 1, но ≤ 2 см
2	Опухоль ≤ 2 см, инфильтрирующая подслизистый, мышечный слои и (или) с минимальной (≤ 3 мм) инфильтрацией субсерозной основы и (или) мезоаппендикса	Опухоль > 2 см, но ≤ 4 см или распространение на слепую кишку
3	Опухоль > 2 см и (или) обширная (> 3 мм) инфильтрация субсерозной основы и (или) мезоаппендикса	Опухоль > 4 см или распространение на подвздошную кишку
4	Опухоль, инфильтрирующая брюшину и (или) другие соседние органы	Опухоль с перфорацией брюшины или инвазией в другие соседние структуры
N – метастазы в регионарные лимфатические узлы Nx	Регионарные лимфатические узлы не оценивались / не могут быть оценены	
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы	
N1	Метастаз (-ы) в локорегионарные лимфатические узлы	
M – отдаленные метастазы Mx	Отдаленные метастазы не оценивались / не могут быть оценены	
M0	Нет отдаленных метастазов	
M1	Есть отдаленный метастаз (-ы)	

ствуется своя клиническая картина (генотип-фенотипическая корреляция): агрессивность течения, возникновение вторых первичных опухолей.

По данным разных авторов, частота выявления мутации гена *KRAS* в аденокарциномах червеобразного отростка составляет 55–100% случаев

[33, 49]. Такая разница в показателях может быть обусловлена особенностями выборки пациентов. По результатам исследования, были выявлены мутации в генах *KRAS*, *GNAS* и *TP53*, при этом не наблюдалось потери белков MSH1 и MLH2, а частота выявления MSI составила 3% [14].

Данные исследования в дальнейшем могут оказать влияние на определение тактики обследования и лечения пациентов с опухолями червеобразного отростка. Тем не менее следует отметить, что в настоящее время проведение генетического тестирования не является

Таблица 4
Рекомендации по хирургическому лечению (Hatch, 2018)

Объем оперативного лечения	Характеристики опухоли
Апендэктомия	Аденокарцинома <i>in situ</i> НЭО червеобразного отростка < 1 см и R0
Правосторонняя гемиколэктомия	Инвазивная аденокарцинома Бокаловидноклеточная аденокарцинома НЭО: • позитивные края резекции; • > 2 см; • > 3 мм инвазия в мезоаппендикс; • поражение лимфатических узлов; • изолированные метастазы в печень
Циторедуктивные операции	ПКИ < 16 (–22)

обязательным или рекомендованным элементом лечебно-диагностического процесса у больных с муцинозными опухолями низкой и высокой степени злокачественности, с бокаловидноклеточной аденокарциномой и нейроэндокринными новообразованиями [27]. Тогда как вопрос о необходимости генетического тестирования немучинозной аденокарциномы аппендикса для определения тактики лечения остается открытым, что в первую очередь связано с дефицитом доказательной базы.

Принципы лечения

Хирургическое лечение остается основным методом лечения для новообразований червеобразного отростка. Важными исключениями являются лимфомы, распространенные ПМБ (ПКИ более 22), а также нейроэндокринные опухоли и аденокарциномы с множественными отдаленными метастазами. Рекомендации по хирургическому лечению представлены в табл. 4.

Выполнения операции в объеме аппендэктомии достаточно при следующих вариантах опухолей червеобразного отростка: НЭО менее 1 см в диаметре при R0-статусе краев резекции; НЭО размерами 1–2 см при R0-статусе краев резекции, инвазии в мезоаппендикс менее 3 мм; отсутствии поражения регионарных лимфоузлов и изолированного поражения печени; аденокарциноме *in situ* [15, 29, 37]. Хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией является необходимым для большинства злокачественных опухолей червеобразного отростка [25, 37, 41].

При наличии экстрааппендику-

лярного распространения муцина вследствие естественного развития болезни или в результате ятрогенного повреждения червеобразного отростка во время выполнения оперативного вмешательства необходимо рассмотреть вопрос о проведении гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (*англ.* hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC). Выполнение адекватной циторедукции является необходимым условием для проведения HIPEC. Для оценки операбельности состояния используется ПКИ, при его значении выше 16 пациент считается неоперабельным, в некоторых ситуациях значение ПКИ может быть увеличено до 22 баллов [15, 37].

Проведение адьювантной химиотерапии, основанной на 5-фторурациле (5-ФУ), рекомендовано при наличии таких факторов риска, как низкая степень дифференцировки опухоли (особенно наличие Перстневидноклеточного компонента), поражение лимфоузлов, наличие перфорации. Для аппендикулярной муцинозной опухоли низкой степени злокачественности (LAMN) проведение адьювантной химиотерапии в отсутствие факторов риска не рекомендовано [15, 37].

Роль неоадьювантной химиотерапии при LAMN остается спорной. В ряде исследований было показано, что пациенты с ПКИ менее 22, то есть имеющие потенциально резектабельные метастазы по брюшине, не должны на предоперационном этапе получать химиотерапевтическое лечение в связи с уменьшением показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с группой пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение после выполнения циторе-

дуктивной операции [3, 35]. В случае нерезектабельной ПМБ проведение неоадьювантной терапии на основе 5-ФУ позволяет добиться полного или частичного ответа, что позволяет выполнить резекцию оставшихся очагов [6, 24, 31].

Тактика лечения первичных лимфом червеобразного отростка совпадает с общепринятыми схемами лечения лимфом других локализаций. Возможно проведение хирургического вмешательства при клинике острого аппендицита с последующей системной терапией в соответствии с типом лимфомы [2, 12].

Прогноз

Выживаемость при новообразованиях червеобразного отростка зависит от гистологического подтипа опухоли и от стадии процесса. Общая 5-летняя выживаемость для всех стадий муцинозных аденокарцином составляет 59 %, а при наличии перстневидноклеточного компонента данный показатель снижается до 25 % [30, 36, 43, 45]. При высокодифференцированных аденокарциномах при IV стадии общая 5-летняя выживаемость составляет от 60 до 90 %, а расчетная 10-летняя – более 50 %, в то время как при низкодифференцированных муцинозных аденокарциномах – 20–40 и 10 % соответственно [46]. Наличие ПМБ является отдельным прогностическим фактором. При наличии резектабельной ПМБ при выполнении адекватной циторедукции и последующей HIPEC 5- и 10-летняя выживаемость составляет 72 и 54 % соответственно. При этом наличие распространенного канцероматоза брюшины (ПКИ выше 22) резко снижает 5-летнюю выживаемость до 10 % [15, 38].

По результатам исследования Yozu и др., 5- и 10-летняя выживаемость для пациентов с высоко-, умеренно- и низкодифференцированными бокаловидноклеточными аденокарциномами составила 82 и 78 %, 55 и 33 %, 22 и 4 % соответственно [48].

При НЭО червеобразного отростка 5-летняя выживаемость пациентов достигает 100 % при отсутствии метастазов в лимфатические узлы и 85–100 % – при наличии метастазов в лимфатические узлы, но при отсут-

ствии отдаленных метастазов. При наличии отдаленных метастазов показатель общей 5-летней выживаемости составляет 12–28% [16, 29, 43, 47].

При первичных лимфомах червеобразного отростка 5-летняя выживаемость составляет 67%. Для В-крупноклеточной лимфомы данный показатель составил 63%, для фолликулярной лимфомы – 83%, для лимфомы Беркитта – 72% [2].

Заключение

Опухоли червеобразного отростка представляют собой гетерогенную группу новообразований, тактика лечения и прогноз которых зависит как от гистологического типа, так и от стадии заболевания. В последние годы выработаны более четкие алгоритмы по лечению данной группы пациентов в зависимости не только от гистологического типа опухоли, но и подтипа, что позволяет выполнить менее травматичные операции при сохранении их радикальности. Также за последние годы определены более четкие критерии для проведения HIPEC, что позволяет достигнуть более высокого результата лечения.

В настоящее время вопрос о необходимости генетического тестирования немутационной аденокарциномы аппендикса для определения тактики лечения остается открытым, что в первую очередь связано с дефицитом доказательной базы. Также спорным остается проведение адъювантной химиотерапии при некоторых подтипах опухолей.

Список литературы

- Asare E. A. и др. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base // *Cancer*. 2016. T. 122. N2. C. 213–221.
- Ayub A. и др. Primary appendiceal lymphoma: clinical characteristics and outcomes of 116 patients // *J. Surg. Res.* 2017. T. 207. C. 174–180.
- Baratti D. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010. T. 2. N1. C. 36.
- Bartlett D. J. и др. Mucinous appendiceal neoplasms: classification, imaging, and HIPEC // *Abdom. Radiol.* 2019. T. 44. N5.
- Benedix F. и др. Primary appendiceal carcinoma – Epidemiology, surgery and survival: Results of a German multi-center study // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010. T. 36. N8. C. 763–771.
- Bijelic J. и др. Systemic chemotherapy prior to cytoreductive surgery and HIPEC for carcinomatosis

from appendix cancer: Impact on perioperative outcomes and short-term survival // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012. T. 2012.

- Burney R. E., Goldenberg I. S. Acute Appendicitis Secondary to Metastatic Carcinoma of the Breast // *Arch. Surg.* 1974. T. 108. N6. C. 872–875.
- Carr N. J. и др. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016. T. 40. N1.
- Carr N. J. и др. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. // *Histopathology*. 2017. T. 71. C. 847–858.
- Connor S. J., Hanna G. B., Frizelle F. A. Appendiceal tumors // *Integr. Cancer Manag. Surgery, Med. Oncol. Radiat. Oncol.* 1997. T. 41. N1. C. 75–80.
- Ende D. A., Robinson G., Moulton J. Metastasis-induced perforated appendicitis: an acute abdomen of rare aetiology // *Aust N Z J Surg.* 1995. T. 65. N1. C. 62–63.
- García-Norzagay J. C., López J. A. Primary lymphoma of the appendix: A case report and review of the literature // *Rev. Gastroenterol. México*. 2018. T. 84. N2. C. 254–257.
- Guo J. и др. Primary appendiceal lymphoma presenting as suspected perforated acute appendicitis: Clinical, sonography and CT findings with pathologic correlation // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014. T. 7. N10. C. 7068–7071.
- Hara K. и др. A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix // *Pathol.-Res. Pract.* 2015. T. 211. N9. C. 657–664.
- Hatch Q. M., Gilbert E. W. Appendiceal Neoplasms // *Clin. Colon Rectal Surg.* 2018. T. 31. N5.
- Hsu C. и др. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: Importance of histologic subtype // *J. Surg. Oncol.* 2013. T. 107. N2. C. 136–143.
- Kelly K. J. Management of Appendix Cancer // *Clin. Colon Rectal Surg.* 2015. T. 28. N4. C. 247–255.
- Kitamura Y., Ohta T., Terada T. Primary T-cell non-Hodgkin's malignant lymphoma of the appendix // *Pathol. Int.* 2000. T. 50. N4. C. 313–317.
- Lin C. Y. и др. Recurrent gastric adenocarcinoma presenting as acute appendicitis: a case report // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2005. T. 59. N147. C. 89–91.
- Marmor S. и др. The Rise in Appendiceal Cancer Incidence: 2000–2009 // *J. Gastrointest. Surg.* 2015. T. 19. N4. C. 743–750.
- McConnell Y. J. и др. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an emerging treatment option for advanced goblet cell tumors of the appendix. // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. T. 21. N6. C. 1975–82.
- McCusker M. E. и др. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998 // *Cancer*. 2002. T. 94. N12. C. 3307–3312.
- Michelle D. Reid и др. Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoma (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. T. 29. N10. C. 1243–1253.
- Milovanov V. и др. Extensive surgical history prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is associated with poor survival outcomes in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015. T. 41. N7. C. 881–885.
- Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. // *Mod. Pathol.* 2015. T. 28 Suppl 1. N s1. C. S67–79.
- Nabi H., Kozman D. Acute Appendicitis Secondary To Metastasis From Previously Undiagnosed Small Cell Lung Carcinoma // 2014. T. 4. N2.
- Nagtegaal I. D., Klimstra D. S., Washington M. K. Tumors of the appendix. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive Tumours. Lyon (France): IARC 2019; 135–155.
- Noguchi R. и др. Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei // *Cancer Med.* 2015. C. n/a-n/a.
- O'Connor J. и др. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix

(Excluding Goblet Cell Carcinomas) // *Neuroendocrinology*. 2016. T. 103. N2. C. 144–152.

- O'Donnell M. E. и др. Malignant neoplasms of the appendix // *Int. J. Colorectal Dis.* 2007. T. 22. N10. C. 1239–1248.
- Pelz J. O. W. и др. Evaluation of Best Supportive Care and Systemic Chemotherapy as Treatment Stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin // *BMC Cancer*. 2010. T. 10. N1. C. 689.
- Polanco P. M. и др. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Patients with High-Grade, High-Volume Disseminated Mucinous Appendiceal Neoplasms // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. T. 23. N2. C. 382–390.
- Raghav K. P. S. и др. Impact of Molecular Alterations and Targeted Therapy in Appendiceal Adenocarcinomas // *Oncologist*. 2013. T. 18. N12. C. 1270–1277.
- S Radha, Tameem Afroz G. S. Primary marginal zone B lymphoma of the appendix // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2008. T. 51. C. 392–394.
- Shaib W. L. и др. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Following Cytoreductive Surgery Improves Outcome in Patients With Primary Appendiceal Mucinous Adenocarcinoma: A Pooled Analysis From Three Tertiary Care Centers // *Oncologist*. 2015a. T. 20. N8. C. 907–914.
- Shaib W. L. и др. Incidence and Survival of Appendiceal Mucinous Neoplasms A SEER Analysis // *Am. J. Clin. Oncol.* 2015b. T. 00. N00. C. 1–5.
- Shaib W. L. и др. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosis and Management // *Oncologist*. 2017. T. 22. N1. C. 1107–1116.
- Smeenk R. M. и др. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. T. 34. N2. C. 196–201.
- Stancu M. и др. Genetic Alterations in Goblet Cell Carcinoids of the Vermiform Appendix and Comparison with Gastrointestinal Carcinoid Tumors // *Mod. Pathol.* 2003. T. 16. N12. C. 1189–1198.
- Tahara R. K. и др. Acute appendicitis secondary to metastatic carcinoma of the breast: Case report and review of the literature // *Cancer Treat. Commun.* 2015. T. 4. C. 41–45.
- Tang L. H. Epithelial neoplasms of the appendix // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010. T. 134. N11. C. 1612–1620.
- Tărcoveanu E. и др. Appendicular Mucocele: Possibilities and Limits of Laparoscopy. Brief Series and Review of the Literature. // *Chirurgia (Bucur)*. 2015. T. 110. N6. C. 530–7.
- Teixeira F. J. R. и др. Acute appendicitis, inflammatory appendiceal mass and the risk of a hidden malignant tumor: A systematic review of the literature // *World J. Emerg. Surg.* 2017. T. 12. N1.
- Trivedi A. N., Levine E. A., Mishra G. Adenocarcinoma of the appendix is rarely detected by colonoscopy // *J. Gastrointest. Surg.* 2009. T. 13. N4. C. 668–675.
- Turaga K. K., Pappas S. G., Gamblin T. C. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. T. 19. N5. C. 1379–1385.
- Valasek M. A., Pai R. K. An Update on the Diagnosis, Grading, and Staging of Appendiceal Mucinous Neoplasms // *Adv. Anat. Pathol.* 2018. T. 25. N1.
- Yao J. C. и др. One hundred years after 'carcinoid': Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. T. 26. N18. C. 3063–3072.
- Yozu M. и др. Histologic and Outcome Study Supports Reclassifying Adenocarcinomas, and Grading and Staging Similarly to Colonic Adenocarcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* 2018. T. 42. N7. C. 898–910.
- Zauber P. и др. K-ras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix // *Scand. J. Gastroenterol.* 2011. T. 46. N7–8. C. 869–874.
- Абдуллаев А. Г. и др. Иммуноморфологическая диагностика первичных и метастатических новообразований брюшины // *Онкоинфекология*. 2014. № 3. С. 55–63.
- Вишнева Я. В. и др. Особенности метастазирования долькового инфильтративного рака молочной железы, гистологическая и иммуногистохимическая характеристика // *Маммология*. 2006. Т. 1. С. 71–76.

Для цитирования: Чубакова Г. В., Поликарпова С. Б., Козлов Н. А. Опухоли червеобразного отростка: современные представления об особенностях клинического течения, диагностики, лечения и прогнозе (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (29): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-48-53>.

For citation: Chubakova G. V., Polikarpova S. B., Kozlov N. A. Tumors of appendix: modern understanding about features of clinical course, diagnosis, treatment and prognosis (literature review). Medical alphabet. 2020; (29):48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-48-53>.