



Ce se poate ascunde în spatele unei apendicite acute?

C. Bradea¹, Delia Ciobanu^{2,3}, A. Vasilescu¹, V. Fotea⁴, Felicia Crumpei⁴, Valeria Bătrâneac¹, Delia Rusu Andrieși¹, C. Lupașcu^{1,5}, E. Târcoveanu^{1,5}

1.Clinica I Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Spitalul Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași

2. Departamentul de Științe Funcționale I. Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa",

3. Departamentul de Patologie Spitalul Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași

4. Departamentul de Radiologie Spitalul Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași

5. Academia de Științe Medicale

Abstract. What can hide behind an acute appendicitis? Neuroendocrine tumors are the most common tumors of the cecal appendix. Most cases are discovered incidentally and represent 0.16–2.3% of appendectomies performed for acute appendicitis. The identification of a last case led us to review the literature and case history of the I Surgery Clinic in Iasi regarding appendicular neuroendocrine tumors. **Materials and methods.** Anatomical clinical data, diagnosis, treatment, histopathological examination results in 11 patients with immunohistochemically confirmed appendiceal neuroendocrine neoplasms by surgical intervention between 2006 and 2022, were retrospectively analyzed. **Results.** The 11 appendicular neuroendocrine tumors occurred in 4 men and 7 women, aged between 20 and 58 years (mean age - 42 ± 4.36 years). Only one patient presented carcinoid syndrome. 10 patients presented with signs of acute appendicitis and one with cecum tumor. The diagnosis was suggested by histopathological examination and confirmed by immunohistochemistry. The treatment was simple appendectomy in 8 patients, appendectomy followed by right colectomy in 2 patients and right hemicolectomy from the beginning in one patient. The laparoscopic approach was practiced in most cases (6 out of 8 patients). For liver metastases (3 additional cases) we only practiced palliative methods: cytoreduction through palliative resections and thermoablation. Patients without metastases, with well-differentiated tumors, grade 1 have survived until now. **Conclusions.** Appendiceal neuroendocrine tumors make up a heterogeneous group of rare neoplasms with variable biological behaviors from forms with slow evolution to very aggressive forms, which is why the diagnosis and especially the treatment is practiced in a multidisciplinary team based on clinical, biological, pathological and immunohistochemical characteristics. Well-differentiated forms have a favorable prognosis.

Cuvinte cheie: apendice, tumori neuroendocrine, apendicită acută

Introducere

Tumorile neuroendocrine apendiculare (Appendiceal NeuroEndocrine Neoplasms - ANEN), sunt cele mai frecvente tumori ale apendicelui cecal, alături de neoplasmelor mucinoase și adenocarcinoamele [1]. ANEN reprezintă 25–60% din tumorile maligne primare apendiculare [2,3].

Majoritatea cazurilor sunt incidentalmente fiind descoperite în 0,16–

Corresponding author: Alin Vasilescu, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași. E-mail vasilescu.alin@gmail.com **Received:** May 30, 2023; **Accepted June** 10, 2023; **Published September** 30, 2023 **Citation:** C. Bradea, Delia Ciobanu, A. Vasilescu, V. Fotea, Felicia Crumpei, Valeria Bătrâneac, Delia Rusu Andrieși, C. Lupașcu, E. Târcoveanu: Ce se poate ascunde în spatele unei apendicite acute? Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19 (3): 211 - 227, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2023.03.03. Copyright: © 2023 C. Bradea. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Fig. 2. CT abdominal cu substanță de contrast: imagine tipică de carcinoid apendicular -aspect de măciulie.

Explorarea laparoscopică identifică un plastron incipient în care se găsește un apendice intens hiperemiat, globulos la vârf, aderent la psoas. La decolare se deschide un abces cu o mică cantitate de puroi care se aspiră (Fig. 3). Se clipează artera apendiculară în mezou, se excizează mezoul cu un ganglion limfatic de 1 cm, și se practică apendicectomie cu bont dublu clipat, lavaj și drenaj cu tub de plastic siliconat.



Fig. 3. Explorare laparoscopică: plastron apendicular incipient cu apendicită acută flegmonoasă în poziție iliacă

Aspectul ecografic, CT și macroscopic al vârfului apendicular de posibilă tumoră neuroendocrină ne determină să insistăm pentru un examen imunohistochimic amănunțit.

Examenul histopatologic (Fig. 4,5,6,7) și imunohistochimic precizează diagnosticul de tumoră neuroendocrină apendiculară limitată la peretele apendicular, fără invazia limfonodulară, cu Ki 67 sub 3%, asociată cu o leziune serată sesilă mucosală, descoperită incidental (Fig. 8,9,10).

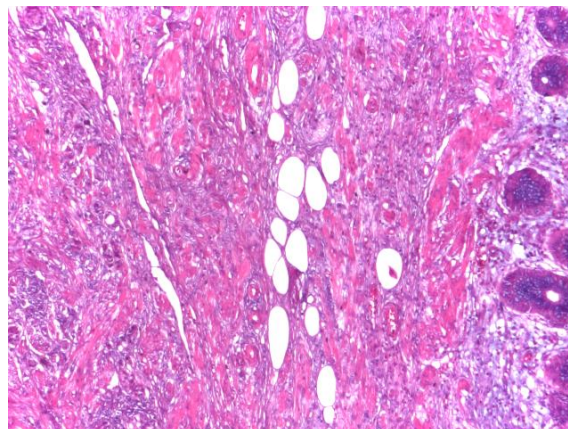


Fig 4. Tumoră neuroendocrină apendiculară: proliferare tumorală insulară dispusă în arealul submucoasei și muscularei proprii, HE, x 4

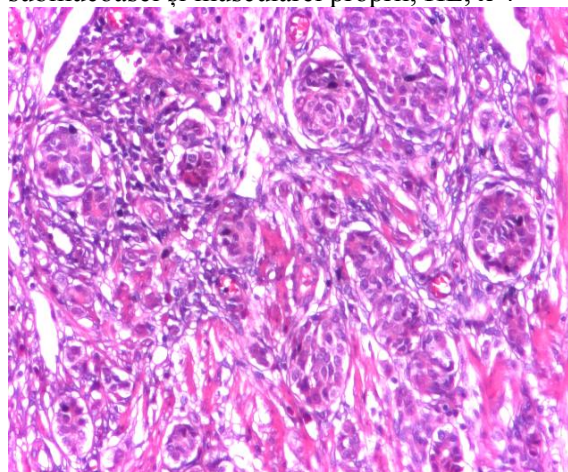


Fig. 5. Tumoră neuroendocrină apendiculară: detaliu din proliferat tumoral, HE, x 10

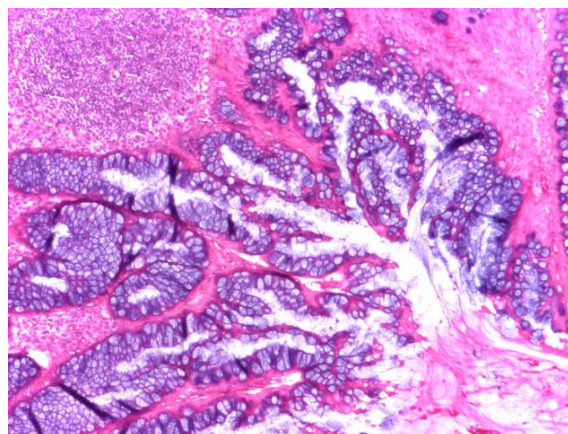


Fig.6. Tumoră neuroendocrină apendiculară: leziune serată sesila, fără displazie, HE, x 4

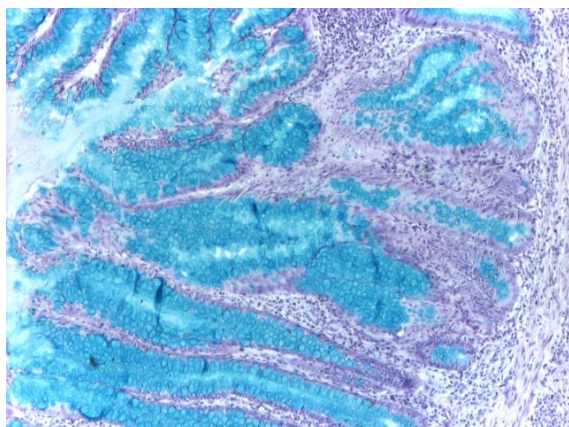


Fig.7. Tumoră neuroendocrină apendiculară: detaliu din leziunea serată sesilă fără displazie, AA, x 4

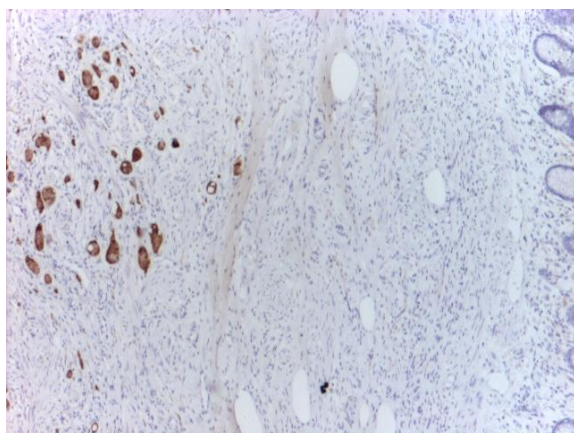


Fig. 8. Tumoră neuroendocrină apendiculară. Imunohistochimie: sinaptofizin pozitiv difuz intratumoral, x 4

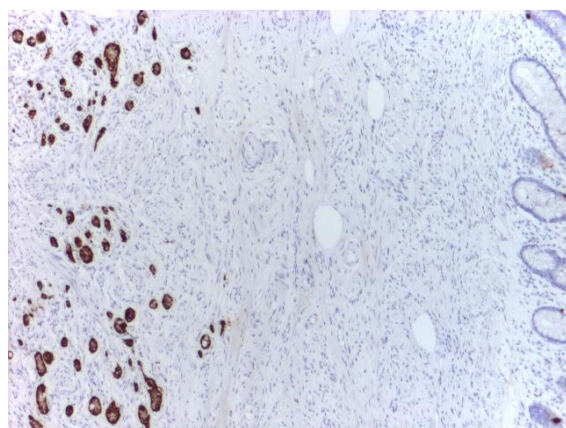


Fig.9. Tumoră neuroendocrină apendiculară. Imunohistochimie : cromogranin pozitiv difuz intratumoral, x 4

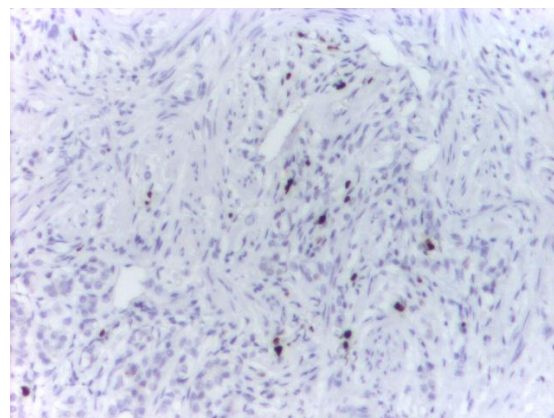


Fig. 10. Tumoră neuroendocrină apendiculară. Imunohistochimie: Ki67 sub 3%, x 4, x 10

Evoluția postoperatorie este simplă, fiind externat a patra zi postoperator. Bolnavul este îndrumat către comisia oncologică și tumori neuroendocrine. Controlat după 4 luni este în perfectă stare de sănătate.

Pornind de la acest caz, care mima o apendicită acută am revizuit cazuistica clinicii noastre din ultimii 15 ani, care conține 60 cazuri de tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice diagnosticate imunohistochimic din care: 33 digestive și 27 pancreatice. Cele 33 TNED au fost localizate astfel: gastrice = 5 cazuri, duoden = 1 caz, intestin subțire = 8 cazuri, apendice = 11 cazuri, colo-rectale = 5 cazuri. Am înregistrat și 4 bolnavi cu metastaze hepatice de la

TNED (3 tumori primare apendiculare operate în alte servicii ca apendicite acute).

Cele 11 tumori neuroendocrine apendiculare s-au întâlnit la 4 bărbați și 7 femei, cu vârste cuprinse între 20 și 58 ani (vârsta medie - 42 ± 4.36 ani). Un singur bolnav a prezentat sindrom carcinoid. 10 bolnavi s-au prezentat cu semne de apendicită acută și unul cu tumoră de cec. Diagnosticul a fost sugerat prin examen histopatologic și confirmat imunohistochimic. Ca tratament s-a practicat simplă apendicectomie la 8 bolnavi, apendicectomie urmată de colectomie dreaptă la 2 bolnavi și hemicolectomie dreaptă de la început la un bolnav. Abordul laparoscopic a fost practicat în majoritatea cazurilor (6 din 8 bolnavi). Pentru metastazele hepatice am practicat doar metode paleative: citoreducție prin rezecții paleative și termoablație.

Statistica noastră nu este mare, dar similară cu cea a lui He-wei-Zhang care raportează tot 11 cazuri în 2023, într-o perioadă de 17 ani cu date similare: vârsta medie 48,1 ani, 0,2% din apendicectomii, diagnostic inițial de apendicită acută, diagnostic imunohistochimic în toate cazurile, TNEA bine diferențiate cu supraviețuire îndelungată [3].

La 3 bolnavi colectomizați cu metastaze limfonodale (N1) s-a administrat chimioterapie specifică adjuvantă. Toți bolnavi sunt în viață la 5 ani postoperator. Supraviețuirea la bolnavii cu metastaze hepatice plecate de TNEA a fost 2,5 ani. Din acest grup exemplificăm un caz înșelător, etichetat drept apendicită acută și ulterior cancer de cec.

O bolnavă de 56 ani, operată în alt serviciu în urmă cu doi ani pentru apendicită acută (apendicectomie). După un an se reinternează în același serviciu cu diagnosticul de tumoră ileocecală pentru care s-a practicat hemicolectomie dreaptă urmată de chimioterapie cu 5 fluorouracil. Se

internează în serviciul nostru după 16 luni pentru: pierdere în greutate, durere în hipocondrul drept și sindrom carcinoid (flush, diaree). Examen ecografic și CT evidențiază noduli hiperreflectivi de 55 mm în segmentul 2; de 59 mm în segmentul 5; de 53 mm în segmentul 6; 4-5 noduli de 1 cm în celelalte segmente hepatice.

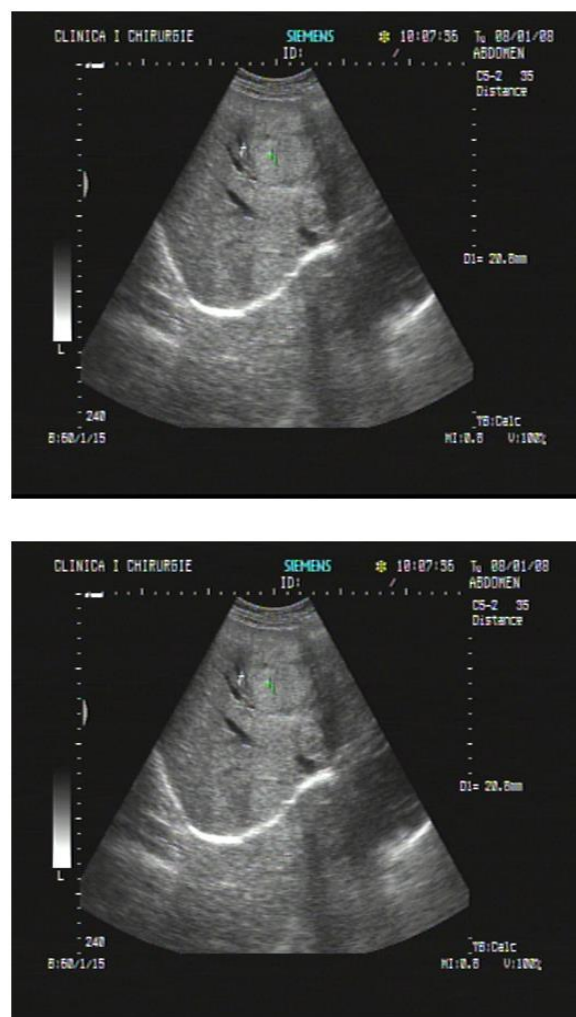


Fig. 11. Ecografie abdominală: noduli hiperreflectivi între 1 cm și 6 cm situate în ambii lobi hepatici

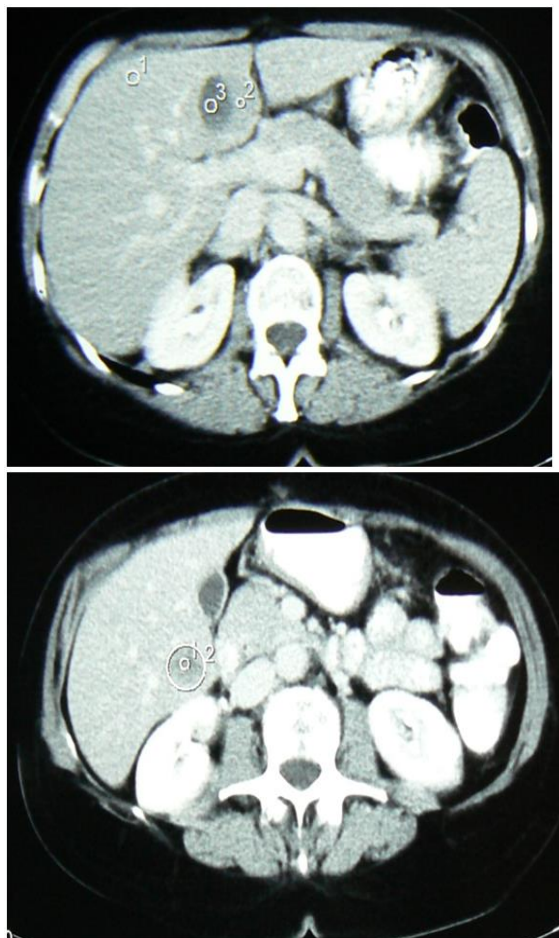


Fig. 12. CT abdominal: metastaze hepatice multiple de carcinoid: de 55 mm în segmentul 2; de 59 mm în segmentul 5; de 53 mm în segmentul 6; 4-5 noduli de 1 cm în celelalte segmente hepatice.

Laparotomia exploratorie evidențiază metastaze peritoneale și hepatice multiple. Se practică rezecția non-anatomică folosind tehnica Habib a metastazelor mai mari din segmentele 2 și 5 și termonecroza prin radiofrecvență (RFA) pentru metastaze din segmentul 3,7 și 8.

Examenul histopatologic și imunohistochimia a confirmat originea neuroendocrină a metastazei cu punct de plecare apendicular.

Evoluția postoperatorie a fost complicată de o fistulă biliară tratată prin sfincterotomie endoscopică și octreotid. Bolnava a supraviețuit 28 luni.

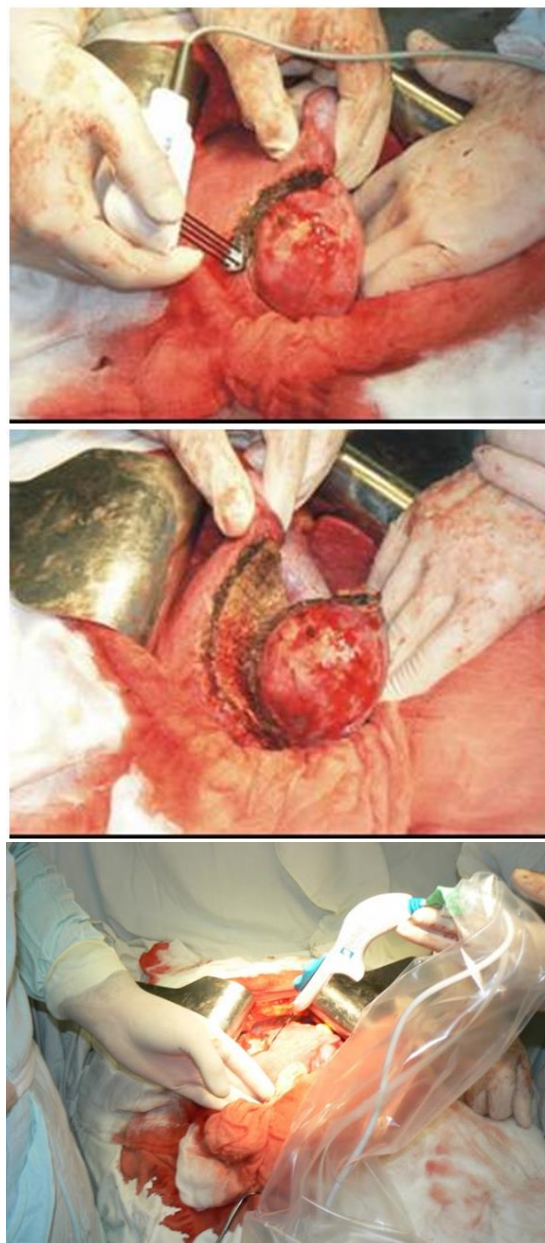


Fig. 13. Rezecție nomanatomică cu pensa Habib și termonecroză cu RFA a metastazelor hepatice.

Discuții

Tumorilor endocrine digestive (TNED) au fost o provocare pentru chirurg, cu multe schimbări de încadrare de a lungul timpului. Prima descriere a unei tumori neuroendocrine digestive aparține lui Von Merling în 1838 și este localizată în apendice; Langhans în 1867 găsește un polip în ileon, care se dovedește a fi TNED, iar

Lubarsch (1888) descrie o tumoră pe care o denumește „carcinom mic” în ileonul distal; Obendorfer (1888, 1907) introduce termenul de „carcinoid” (karzinoid) și arată originea cromafină. Kultschitsky (1897) și Masson (1924) au observat tumori similare în tot tractul gastro-intestinal (cel K M enterocromafine) și în alte situsuri și termenul carcinoid a fost folosit pentru a le cuprinde și pe acestea, indiferent de locul lor de origine (le denumește argentafinoame). În 1952 Bjorck și Axon asociază tumorile carcinoide cu sindrom carcinoid, iar în 1954 Waldenstrom demonstrează prezența serotoninei în cantități mari în serul bolnavilor cu sindrom carcinoid. În timp se demonstrează secreția complexă a celulelor Kultschitsky – Masson: serotonina, bradikina (Robertson – 1962), histamina (Oates și Melmon – 1964) [cit.5].

Ulterior sunt publicate cazuri cu diverse localizări digestive: stomac - Snow (1961); duoden - Walfer (1929), Bretano (1930), Weichart (1971), rect - Staut, ficat Mac Donald (1956) [cit.5].

Din 1907 se încetățenește termenul de tumori carcinoide asociate cu sindromul carcinoid.

În 1963 Williams și Sandler clasifică TNE în funcție de localizare și embriogeneză, în tumori ale intestinului primitiv anterior (foregut) (stomac, pancreas, duoden, primele anse jejunale), ale intestinului primitiv mijlociu (midgut) (ultimele anse jejunale, ileon, apendice, colon drept) și ale intestinului primitiv posterior (hindgut) (colon stâng și rect) [cit. 5].

După 1966 Pearse sistem APUD, s-a folosit pentru aceste tumori APUD-oame, indiferent de localizarea digestivă sau extradigestivă [cit. 5].

Aceste tumori provin din celulele neuroendocrine (CNE) din tubul digestiv. În tractul digestiv au fost identificate 8 tipuri de CNE, care exprimă markeri specifici:

sinaptofisina, enolaza neuron specifică, cromograninele A, B și C, protein convertazele PC2 și PC3, CD56. CNE au origine neuroectodermică, din crestele neurale, constituind un sistem difuz de secreție de hormoni și amine biogene - APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation). Pentru TNED este documentată și originea endodermică, din celulele stem multipotente. Pe baza similitudinilor morfologice și funcționale, se consideră că CNE din toate organele formează „sistemul endocrin difuz” [cit. 54].

În 2000, O.M.S pornind de la criterii anatomo-clinice, a diferențierii histomorfogenetice, a indexului Ki-67 a împărțit TNE-GEP în 5 categorii: tumori endocrine bine diferențiate, carcinom endocrin bine diferențiat, carcinom endocrin slab diferențiat, carcinom mixt exocrin-endocrin și leziuni pseudotumorale. În 2010 clasificarea a fost revizuită și simplificată descriindu-se doar patru categorii, în funcție de gradul tumoral (grade, G): tumori neuroendocrine, carcinoame neuroendocrine, carcinoame mixte adenoneuroendocrine și leziuni hiperplazice și preneoplazice [2,cit. 5].

Revenind la tumorile neuroendocrine apendiculare (TNEA) remarcăm că sunt cele mai frecvente tumori ale apendicelui cecal (25–60% din tumorile maligne primare din apendice), urmate de neoplazmele mucinoase și adenocarcinoame. Sunt de obicei incidentaloame și se descoperă în 0,16–2,3% din apendicectomiile efectuate pentru apendicita acută. Sunt mai frecvente la femei și apar între 20 și 50 de ani la adulți (ca și în cazurile noastre) [1]. Într-un studiu populațional din baza de date Explorys, din SUA ce conține 30.324.050 de indivizi, de la 360 de spitale din 26 de sisteme de sănătate americane, 2020 de pacienți au avut un diagnostic de TNE apendiculară (0,007%), deci prevalența globală a acestor tumori de 7

la 100.000 de persoane [5]. TNEA sunt tumori heterogene, iar managementul lor depinde de diferențierea histologică, stadiul bolii, producția de hormoni, expresia receptorului de somatostatina, mărimea tumorii și prezența metastazelor hepatice sau extrahepatice [1].

Factorii de risc pentru TNEA pot fi: neoplazia endocrină multiplă de tip 1, neurofibromatoza tip 1, antecedente familiale de cancer gastrointestinal primitiv, rasa caucaziană, fumatul și sexul feminin. [6].

TNEA sunt localizate mai frecvent la vârful apendicelui; următoarea locație cea mai frecventă este corpul și sunt prezente doar rar la baza lui [3], unde pot obstrua lumenul și determina o apendicită acută [3]. Reprezintă al cincilea cea mai frecventă tumoră neuroendocrină gastroenteropancreatică. În general, 60% dintre TNEA sunt boli localizate în momentul diagnosticului, 28% au interesare limfonodulară și 12% dintre cazuri au metastaze la distanță [1,4].

Ultima clasificare OMS, din 2019 împarte TNEA în 3 categorii: tumori bine diferențiate, carcinoame neuroendocrine (NEC) slab diferențiate (tipuri cu celule mari și celule mici) și neoplasme mixte neuroendocrine-non-neuroendocrine (MiNEN) [3,7]. Majoritatea TNEA (70–75%), sunt bine diferențiate, fiind subdivizate în 3 grade (G1, G2 și G3) în funcție de rata proliferativă determinată prin indicele Ki67 și/sau indicele mitotic [3,7]. Tumorile de gradul 1 sunt de obicei tumori indolente cu durate medii de supraviețuire relativ lungi, comparativ cu tumorile de grad înalt, care sunt mai agresive [8]. NEC slab diferențiate, similare carcinoamelor neuroendocrine pulmonare cu celule mici sau cu celule mari, au un comportament agresiv și, de obicei, prezintă metastaze la momentul diagnosticului [9].

Tumorile mixte neuroendocrine-non-neuroendocrine (MiNENs) (6,9% din TNEA), cu localizare predilectă apendiculară (60%), sunt neoplazii alcătuite din țesut tumoral neuroendocrin (minim de 30%) și adenocarcinom cu diferite diferențieri și grade. Rata de supraviețuire la 5 ani a acestor tumori este de 56,3%, mai mică decât NET-urile bine diferențiate, dar mai bună decât NEC-urile [10,11]. Tumora numite anterior drept „carcinoid cu celule caliciforme” sunt considerate azi tumori mixte: adenocarcinoame cu celule mucinoase și o componentă minoră a celulelor neuroendocrine, nefiind considerate de unii autori TNEA. Tumorile cu celule caliciforme sunt situate între tumorile carcinoide și adenocarcinoamele bine diferențiate din punct de vedere al prognosticului puternic influențat de stadiul tumorii. Metastazele în cavitatea abdominală influențează negativ prognosticul. Rata de supraviețuire pe cinci ani este de 60% până la 84%, iar rata de recurență de 16% [12].

TNEA-urile pot fi caracterizate prin structuri coordonate, cu benzi de trabecule. Celulele tipice sunt de formă rotundă sau ovalară, iar nucleul conține cromatină dând cu aspect de „sare și piper”. Unele tumori pot prezenta cromatină granulară difuză, iar unele pot avea nucleoli proeminenți. Citoplasma are de obicei un aspect puternic granular [2,3]. Diferențierea neuroendocrină a fost observată utilizând colorarea imunohistochimică sinaptofizică (Syn) și cromogranina A (CgA) [4]. TNEA sunt în continuare subdivizate în G1, G2 și G3, conform indicelui mitotic și indicelui proliferativ Ki-67. Dintre acestea, G1 și G2 au un indice de proliferare Ki-67 de < 20%, în timp ce G3 are un indice de proliferare Ki-67 > 20%. G3 este relativ mai invaziv decât G1 și G2.

NEC este un cancer extrem de invaziv (carcinom cu celule mici sau mari) cu

prognostic prost (rata medie de supraviețuire mai mică de 2 ani). Carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate prezintă celule maligne dispuse în plaje, cu o rată mitotică mare și necroză vizibilă. Carcinomul neuroendocrin cu celule mici prezintă celule cu nuclei intens hiper cromatici care se mulează unele pe altele, cu citoplasmă minimă. Carcinomul neuroendocrin cu celule mari prezintă celule cu nucleoli proeminenți și o anumită cantitate de citoplasmă amfofilă. NEC-urile au de obicei mutații TP53 sau RB1 [4].

MiNEN-urile sunt tumori compuse dintr-o populație mixtă de tumori neuroendocrine și adenocarcinom. Unele studii au sugerat că cele două componente ar trebui să reprezinte cel puțin 30% din componenta tumorii [4]. Componenta non-neuroendocrină corespunde, în aproape toate cazurile, unui adenocarcinom, de tip mucinos sau non-mucinos. Componenta neuroendocrină poate fi fie de tip NET, fie de tip NEC, definind astfel subtipurile adenocarcinom-NET și respectiv adenocarcinom-NEC ale MiNEN. Aztăzi așa-numitul carcinoid cu celule caliciforme, odată clasificat ca o formă mixtă de TNEA este inclus în grupul de adenocarcinoame apendiculare. (Tabel I).

În statistica noastră primul caz prezentat era o tumoră neuroendocrină bine diferențiată de grad 1. Toata statistica noastră a înregistrat 8 tumori bine diferențiate de grad 1, care supraviețuiesc, 3 au fost de grad 2 și

cele cu metastaze hepatice au fost nediferențiate.

TNEA localizate, bine diferențiate au o supraviețuire globală mediană de 20 de ani, având cel mai bun prognostic din TNE digestive. Dar prognosticul este foarte variabil în funcție de morfologia tumorii, dimensiunea și stadiul. Tumorile mici, de grad scăzut, localizate în apendice, au un prognostic mai bun decât tumorile mari de grad înalt și tumorile cu invazie extra-apendiculară sau metastaze. Printre TNEA bine diferențiate, gradul 1 este cel mai frecvent și multe sunt mai mici de 1 cm, ceea ce reprezintă o rată bună de supraviețuire [1]. O lucrare amplă a demonstrat că aceste tumori au o rată de supraviețuire la 5 ani de 86,3% și rate scăzute de metastaze regionale și la distanță [12]. În acest studiu a fost raportată o asociere între dimensiunea tumorii și rata de supraviețuire la 5 ani și potențialul metastatic. Rata de supraviețuire la 5 ani scade pe măsură ce dimensiunea leziunii crește cu 89,9%, 70,6% și 58,2% pentru dimensiunea tumorii ≤2 cm, 2–4 cm și, respectiv, >4 cm [10]. În plus, atât metastazele regionale, cât și cele la distanță sunt mai puțin frecvente la tumorile mai mici de 2 cm [12].

Secreția tumorală este importantă pentru prognostic și supraveghere. Majoritatea TNEA secretă serotonină, dar există și tumori cu celule L mai puțin frecvente care produc peptide asemănătoare glucagonului, polipeptide pancreatice și peptida YY [13].

Tabel I. Clasificarea tumorilor neuroendocrine apendiculare după OMS 2019 [2, 7, 13].

OMS 2019 tipuri histologice	Grupuri de notare	Subtipuri	Producția de hormoni
TNE	G1 G2 G3	tipul cu celule EC	Serotonina
		Tipul cu celule L	GLP1, alte peptide proglucagon
NEC	Clasa mare prin definiție	Tipul cu celule mici Tipul cu celule mari	//

OMS 2019 tipuri histologice	Grupuri de notare	Subtipuri	Producția de hormoni
MiNEN	În ceea ce privește definiția, fiecare componentă trebuie evaluată independent	Adenocarcinom mixt-TNE Adenocarcinom mixt-NEC	//

Clinic majoritatea TNEA sunt asimptomatice, fiind descoperite incidental în momentul apendicectomiei pentru apendicita acută sau durerea abdominală cronică nespecifică în fosa iliacă dreaptă. Conceptul clasic de a indica apendicectomia în apendicita acută ramâne valabil deoarece se poate ușor trece peste o tumoră neuroendocrină, mai ales în cele 10% din cazuri când aceste tumori sunt localizate la baza apendicelui și determină obstrucția sa. Acestea când depășesc 2 cm sunt asociate cu o incidență mai mare a metastazelor ganglionare și la distanță [14]. Sindromul carcinoid chiar în metastazele hepatice este relativ rar de 1%, fapt confirmat și de statistica noastră.

Pacienții cu TNEA de grad înalt slab diferențiat și MiNEN, de obicei inactive hormonal, prezintă metastaze la momentul diagnosticului. Mai frecvent se întâlnesc semne și simptome legate de dimensiunea și localizarea tumorii: durere, greață, oboseală, anorexie, scădere în greutate, teste funcționale hepatice și de ocluzie intestinală în prezența metastazelor intestinale sau mezenterice.

Biologic, cromogranina A (CgA) este crescută în formele agresive și în recidive. Dublarea valorilor peste normal indică rezultate slabe și supraviețuire mai scurtă, motiv pentru care este folosită în urmărirea postoperatorie în NET [15]. Se poate măsura metabolitului serotoninei 5-hidroxiindol-acetic (5-HIAA) în plasmă sau în urina de 24 de ore, la bolnavii cu metastaze hepatice sau și sindrom carcinoid (diareea, înroșirea feței și respirația șuierătoare), inutilă însă în

tumorile care nu produc serotonină și la pacienții fără caracteristici carcinoide [16]. Majoritatea cazurilor cu semne clinice de apendicită acută au și leucocitoză.

Datorită lipsei simptomelor clinice specifice pentru TNEA bine diferențiate mici, analizele de laborator, ecografia, CT cu substanță de contrast nu precizează diagnosticul pre operator în faze incipiente. Primul caz prezentat a fost bănuț drept carcinoid apendicular properator pe baza aspectului CT caracteristic și a experienței anterioare.

Rolul explorărilor imagistice este în special de a detecta metastazele ganglionare și la distanță. Având în vedere că dimensiunea tumorii este un factor important în determinarea probabilității apariției metastazelor regionale și la distanță, recomandările de urmărire depind de dimensiunea tumorii, de statusul ganglionilor limfatici și de invazia mezoapendicelui. Majoritatea pacienților cu TNEA sunt mici, bine diferențiate, <2 cm și fără invazie mezoapendiculară, cu risc scăzut de recidivă. Pentru pacienții cu TNEA > 2 cm, rezecție incompletă și ganglioni invadați sau margini pozitive, ghidurile actuale recomandă examen computertomografic (CT) cu substanță de contrast sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). O tehnică mai sensibilă pentru pacienții cu TNEA metastatice este scanarea tomografică cu emisie de pozitroni [PETCT] pe bază de receptori de somatostatina. Conform orientărilor Societății de tumori neuroendocrine din America de Nord (NANETS) și ale Societății europene de tumori neuroendocrine (ENETS), imagistica

bazată pe receptorii de somatostatina (SSTR) nu este necesară pentru pacienții cu boală localizată [1]. Octreotide SPECT/CT (tomografia computerizată cu emisie de foton unic) este mai puțin sensibilă și sunt preferați traserii SSTR-PET (PET pe bază de receptor de somatostatin) (fie galiu Ga-68, fie cupru CU-64 dotat). SSTR-PET este considerat standardul de aur în diagnostic și supraveghere și este utilizat în prezent pentru pacienții cu simptome sugestive de sindrom carcinoid și/sau boli metastatice [1].

La pacienții cu NEC de grad înalt, slab diferențiat, se preferă 18 F-FDG-PET combinat cu CT sau IRM, având în vedere că acestor carcinoame neferențiate de obicei lipsesc expresia SSTR [1]. Mai multe studii de imagistică funcțională și anatomică pentru tumorile neuroendocrine au arătat că 18 F-FDG PET/CT are sensibilitate și specificitate de 61,9% și 100%, în timp ce 68 Ga-DOTATATE PET/CT are sensibilitate și specificitate de 100–81% și 90–80%, respectiv [1]. Rata fals pozitive a 68Ga-DOTATATE PET/CT variază între 0 și 38% [1].

Diagnosticul TNEA se precizează pe fragmentele tisulare incluse la parafină și **examenul imunohistochimic** al piesei de rezecție chirurgicală. Tumorile

neuroendocrine (NET) bine diferențiate ale apendicelui au celule tumorale rotunde sau poligonale mici, dispuse în cuiburi sau insule, cu mitoze foarte rare, cu prognostic bun [1]. TNEA sunt subdivizate în G1, G2 și G3, în funcție de indicele mitotic și indicele proliferativ Ki-67. Imunohistochimia demonstrează prezența markerilor neuroendocrini, inclusiv CgA, Syn și NSE [1]. Variantele de TNEA includ varianta tubulară compusă din celule cuboidale/columnare cu nucleii orientați bazal dispuși în structuri glandulare mici și cea cu celule clare caracterizată prin cuiburi de celule clare cu aspect citoplasmatic -spumos, legate de acumularea de lipide [2]. Majoritatea cazurilor sunt de tipul celulelor EC și produc serotonină. NEC și MiNEN sunt tumori invazive diagnosticate de obicei în stadii avansate și au prognostic prost. Din cele 11 cazuri de neoplasme neuroendocrine ale apendicelui, toți pacienții, au fost CgA și Syn pozitive, în concordanță cu criteriile de diagnostic ale tumorilor neuroendocrine. Ele sunt, de asemenea, asociate cu expresia S-100 [6]. Examenul histopatologic și imunohistochimic sunt deci esențiale în diagnostic. Ce trebuie să descrie un astfel de examen? (Tabel II) [2, 17]

Tabel II. Datele necesare a fi consemnate în protocolul anatomopatologic – factori de prognostic [2, 17].

Parametrii esențiali	Parametri suplimentari
<ul style="list-style-type: none"> - tipul tumorii OMS (NET, NEC, MiNEN). Dacă NEC are celula mare sau celula mică. Varianta NET, dacă este prezentă - grad tumoral OMS (G1, G2, G3) pentru NET - Locație (bază, corp, vârf) - Dimensiune (mm) - Profunzimea invaziei (submucoasa, muscularis propria, subserosa, mezoapendice, structuri adiacente) - Perforație peritoneală viscerală (prezentă/absentă) - invazie limfovasculară (prezentă/absentă) - invazie perineurală (prezentă/absent) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tip NET (celula EC, celula L) - Indicele mitotic ca valoare absolută ($\times 2\text{mm}^2$) - Indicele Ki-67 ca valoare absolută (%) - Dacă este prezent, gradul invaziei subseroase/mezoapendice (mm) - În cazul rezecției R0, distanța până la marginea cea mai apropiată - În prezența invaziei vasculare, descrieți dacă vasele limfatice sau de sânge sunt interesate și dacă sunt intramurale sau extramurale. - În prezența invaziei perineuriale, descrieți dacă este intramural sau extramural și dacă este aproape de marginile de rezecție

Parametrii esențiali	Parametri suplimentari
<ul style="list-style-type: none"> - Starea ganglionilor limfatici (# ganglioni examinați și, dacă este pozitiv, # ganglioni pozitivi) - statusul R, iar dacă R1 descrierea marginii pozitive (proximal, radial, mezenteric în cazul apendicectomiei, proximal, mezenteric și distal în cazul hemicolectomiei drepte) - stadiul pTNM (AJCC/WHO/UICC) - Markerii imunohistochimici efectuați și rezultate (markerii pan-neuroendocrini și Ki-67 obligatorii) 	<ul style="list-style-type: none"> - În prezența ganglionilor limfatici pozitivi, descrieți prezența sau absența extensiei ganglionare suplimentare - Imunohistochimia receptorilor hormonal.

În general, dimensiunea tumorii este corelată cu rata de metastazare. De exemplu, metastazele sunt rareori raportate pentru tumorile mai mici de 1,0 cm, dar această rată crește la 31% peste 2 cm. Moertel et al. a arătat că o apendicectomie simplă este un tratament adecvat pentru pacienții cu tumori localizate mai mici de 2,0 cm [4]. Unele studii au sugerat că toți pacienții cu tumori mai mari de 2,0 cm ar trebui supuși unei hemicolectomii drepte [4].

Tumorile neuroendocrine ale apendicelui sunt rare, iar diagnosticul preoperator este provocator. Prin urmare, este crucial să se analizeze retrospectiv informațiile despre această tumoră rară, care ar putea dicta tratamentul secvențial adecvat.

Stadializare. Conform sistemelor de stadializare AJCC/UICC/OMS¹, NEC-urile și MiNEN-urile sunt stadializate ca și adenocarcinoamele. TNEA sunt clasificate în funcție de dimensiunea și adâncimea invaziei în: T1: ≤ 2 cm; T2: > 2 și ≤ 4 cm; T3: > 4 cm sau invazie subseroasă sau mezoapendiculară, indiferent de dimensiunea tumorii; T4: perforarea seroasă sau invazia directă a organelor sau structurilor adiacente. În ciuda faptului că majoritatea cazurilor au o dimensiune mai mică de 2 cm, o proporție relativ mare de cazuri sunt diagnosticate în stadiu pT3 datorită invaziei în afara peretelui muscular [17] (Tabel III).

Tabelul III. Ratele de supraviețuire TNEA [17].

Stadiu	TNM	Supraviețuire la 5 ani %	Supraviețuire la 10 ani %
I	T1N0M0	100	100
II	T1N1M0 T2N0M0	100	100
III	T2N1M0 T3, orice N, M0	78	63
IV	Orice T, Orice N, M1	32	17

Diagnostic diferențial. TNEA de recunosc pe baza caracteristicilor morfologice tipice ale unui neoplasm neuroendocrin bine diferențiat și mai ales imunohistochimic. Capcanele de diagnostic pot fi reprezentate de variante rare cum ar fi **tipurile de celule tubulare**, care seamănă cu un tumori exocrine (carcinoidul cu celule caliciforme care exprimă markerii neuroendocrini și mucină) și **tipul cu celule clare** care va fi diferențiat de alte neoplasme cu celule clare (carcinoidul cu celule caliciforme, tumora cu celule granulare sau metastaza ovariană a neoplasmelor uterine și a carcinomele renale). NEC-urile vor fi diferențiate de adenocarcinoamele cu o componentă solidă de grad înalt, uneori, pozitive pentru markerii neuroendocrini [1].

Factorii de prognostic clinici și patologici în TNEA au o mare variabilitate.

Dimensiunea > 15 mm, prezența invaziei limfo-vasculare și gradul G2 au fost identificați ca indicatori independenți pentru prezența metastazelor ganglionare.- În timp ce dimensiunea > 2 cm este cotate ca un factor de prognostic negativ, alți parametri în cazurile ≤ 2 cm în dimensiune, cum ar fi localizarea la baza apendicelui, starea de rezecție R1, invazia limfo-vasculară, invazia mezoapendicelui (inclusiv extensia > 3 mm) și gradul tumoral G2, sunt indicatori suplimentari care recomandă hemicolectomia dreaptă ulterioară după apendicectomie. Oricum deciziile terapeutice pentru fiecare caz se discută într-un cadru multidisciplinar adecvat. Prin urmare, toți acești parametri trebuie menționați în raportul anatomopatologic(Tabel II) [12]. Datele specifice privind parametrii de prognostic în NEC și MiNEN, tumori foarte rare și boala în stadiul IV identifică formele agresive, cu prognostic nefavorabil.

Tratament. Ghidurile Societății Europene de Tumori Neuroendocrine (ENETS) și ale Societății de Tumori Neuroendocrine din America de Nord (NANETS) indică dimensiunea tumorii drept factorul cel mai important de prognostic. Tumorile > 2 cm cu risc crescut de invazie a ganglionilor limfatici ar trebui tratate prin hemicolectomie dreaptă ulterioară. Alți factori de risc includ extinderea tumorii, stadiul patologic al tumorii, prezența invaziei limfovasculare și gradul de diferențiere al tumorii. Având în vedere natura generală indolentă și evoluția TNEA bine diferențiate în comparație cu celelalte tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice bine diferențiate (pancreas, rect, intestin subțire, stomac, rect), opțiunile agresive de tratament ar trebui să fie limitat la pacienți selectați, cu risc ridicat. [1]

Tabelul IV. Strategii de management pentru TNEA localizată după diferite ghiduri [1].

GHID	Leziune ≤ 1 cm	Leziune 1–2 cm	Leziune ≥ 2 cm
NCCN	Apendicectomie	Apendicectomie	HC dr.
NANET-uri	Apendicectomie	Apendicectomie Discutați HC dr. dacă tumora la bază cu factori de risc	HC. dr.
ENETS	Apendicectomie Discutați HC dr. dacă tumora se găsește la bază cu factori de risc sau R1	Apendicectomie HC dr. dacă tumora este la vârf sau mijloc cu factori de risc HC. dr. dacă tumora este la bază cu factori de risc sau R1	HC dr.
NET-urile din Marea Britanie	Apendicectomie	Apendicectomie HC dr. dacă tumora e4ste la bază cu factori de risc	HC dr.

HCdr: Hemicolectomie dreaptă, Factori de risc ridicat (invazie mezoapendice > 3 mm, invazie limfovasculară sau perineurală pozitivă, grad 2), NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NANETS:

North American Neuroendocrine Tumor Society, ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society, Marea Britanie NET: Societatea pentru tumori neuroendocrine din Regatul Unit.

Ghidurile NCCN consideră că în boala localizată apendicectomia singură este suficientă pentru toate tumorile <2 cm, chiar și la bolnavi cu risc înalt [1]. Analiza bazei de date de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate (SEER) a Institutului Național al Cancerului (NCI) între 1988 și 2003 a identificat rate semnificativ mai mari de metastaze ganglionare la pacienții cu NET apendiculare mai mari de 2 cm, comparativ cu cei cu 1,0-1,9 cm sau mai puțin de 1 cm (86% față de 47% și, respectiv, 15%) [cit. 1]. Rezultatele au fost confirmate într-o altă analiză a bazei de date SEER între 1988 și 2013, care a inclus 573 de pacienți cu TNEA bine diferențiate (probabilitate de 64% de metastaze ganglionare la pacienții cu tumori >2 cm, față de 31% la cei cu tumori de 1,1–2 cm) [3]. În ciuda acestui risc mai mare de metastază ganglionară în leziunile care măsoară 1,0–1,9 cm în comparație cu leziunile mai mici de 1 cm, o serie de la National Cancer Database (NCDB) nu a arătat un beneficiu de supraviețuire după hemicolecctomie dreaptă complementară la bolnavi cu leziuni mai mici de 2 cm, chiar și la cei cu caracteristici de risc ridicat (supraviețuire la 5 ani 88,7 față de 87,4%). Prin urmare, apendicectomia simplă este considerată o terapie suficientă pentru leziunile mai mici de 2 cm, iar hemicolecctomia dreaptă este recomandată doar pentru leziunile mai mari de 2 cm în majoritatea ghidurilor. Pentru leziunile între 1,0 și 2,0 cm, o abordare multidisciplinară este esențială pentru a discuta mai mulți factori, inclusiv caracteristicile cu risc ridicat, locul leziunii (bază vs. apex), vârsta pacientului, comorbiditățile și probabilitatea complicațiilor chirurgicale. Alte studii retrospective au arătat că respectarea ghidurilor NANET și ENETS poate duce la supratratarea pacienților RHC. [1,18].

Pacienții cu tumori mici (<1 cm) fără caracteristici agresive care au fost tratați prin

apendicectomie cu R0 nu necesită supraveghere activă, dar pacienții cu simptome de hipersecreție hormonală vor fi urmăriți suplimentar pentru recidiva bolii. Supravegherea nu este necesară pentru bolnavii cu TNEA între 1 și 2 cm tratați prin hemicolecctomie dreaptă cu R0. Ghidurile ENETS, recomandă urmărirea pacienților cu tumori de 1–2 cm care au fost rezecate incomplet, au avut afectarea ganglionilor limfatici, au prezentat invazie limfovaculară și/sau au fost tumori de grad superior (G2 sau G3) [cit. 1] cu supravegherea markerilor biochimici (cromogranina A, 5HIAA urinar sau plasmatic de 24 de ore) anual, la pacienții selectați și CT, sau RMN. Alți biomarkeri, cum ar fi glucagonul, polipeptida pancreatică sau PYY pot fi exprimați de tumorile cu celule L. [1]

Rațiunea hemicolecctomiei dreapte în tratamentul TNEA > 2 cm sau cu caracteristici cu risc ridicat este de a elimina ganglionii limfatici regionali asociați cu riscul crescut de recidivă sau metastaze la distanță pentru a îmbunătăți supraviețuirea globală. O strategie rezonabilă de urmărire pentru pacienții selectați implică o anamneză atentă și o examinare fizică atentă a markerilor biochimici, atunci când este cazul și control CT la 6-12 luni după intervenția chirurgicală și anual după o perioadă de până la 10 ani, având în vedere riscul de recidivă târzie.

În cazul TNEA metastatice bine diferențiate vom analiza mai întâi factorii care pot influența strategiile terapeutice, cum ar fi gradul tumorii, localizarea metastazelor (hepatică vs. extrahepatică), volumul tumoral și receptorii somatostatinei (17). Se discută într-o echipă multidisciplinară: **intervenția chirurgicală** (rezecția chirurgicală, citoreducția chirurgicală), **terapia hepatică direcționată** (embolizarea arterei hepatice, chemoembolizarea cu agenți citotoxici intra-arteriali -doxorubicină sau cisplatină și

radioembolizarea folosind 90Y încorporat, ablația cu radiofrecvență (RFA), ablația cu microunde și terapia de crioablație pentru boala hepatică localizată, **terapia cu somatostatina, chimioterapie citotoxică** (capecitabina orală plus agentul alchilant oral temozolomidă - CAPTEM și regimurile pe bază de oxaliplatină), **terapii țintite (mTORi și anti-angiogeneză)** – everolimus, surufatinib, lenvatinib, pazopanib și cabozatinib, **radioterapie** folosind somatostatina marcată radioactiv sau radioterapia externă. [1]

Carcinoamele **neuroendocrine slab diferențiate (NEC)** extrem de rare se tratează ca NEC **extrapulmonare** (etoposida plus cisplatină sau carboplatină) sau irinotecan plus cisplatin. [1]

MiNEN rar, deși o locația primară comună este apendicele pot beneficia de tratament multimodal: intervenția chirurgicală, chimioterapie și/sau radioterapie în MiNEN localizat. Pentru boala metastatică regimurile pe bază de irinotecan (FOLFIRI sau Irinotecan plus cisplatină) au beneficii limitate. [1,19]

Concluzii

Tumorile neuroendocrine apendiculare alcătuiesc un grup eterogen de neoplazii rare cu comportamente biologice variabile, de la forme cu evoluție lentă, la forme foarte agresive, motiv pentru care diagnosticul și mai ales tratamentul se practică în echipă multidisciplinară pe baza caracteristici clinice, biologice, patologice și imunohistochemice.

Strategiile chirurgicale actuale pentru ANET localizate bine diferențiate pot varia de la apendicectomia simplă la hemicolectomia dreaptă, în funcție de dimensiunea tumorii și modelele de invazie.

Deoarece diagnosticul se stabilește de obicei în momentul examinării histologice a piesei de apendicectomie se vor identifica bolnavii care necesită terapie suplimentară.

Pentru formele metastatice se apelează la chimioterapia citotoxică, indicată și la TNEA de grad înalt care nu mai răspund la alte opțiuni terapeutice. Pentru TNEA slab diferențiate, extrem de rare se apelează la chimioterapia cu etoposidă cu platină.

Tratamentul este personalizat și este propus în echipe multidisciplinare cu experți în TNE în funcție de volumul tumoral, rezecabilitatea chirurgicală, contextul metastatic, prezența receptorilor somatostatinei, gradul histologic.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol. Bolnavi au semnat un consimțământ informat și au fost de acord cu publicarea datelor.

Bibliografie.

1. Mohamed, A.; Wu, S.; Hamid, M.; Mahipal, A.; Cjakrabarti, S.; Bajor, D.; Selfridge, J.E.; Asa, S.L. Management of Appendix Neuroendocrine Neoplasms: Insights on the Current Guidelines. *Cancers* **2023**, *15*, no. 1, 295. <https://doi.org/10.3390/cancers15010295>
2. Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasm of the digestive system. In: Who Classification tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours 5th Edition. Lyon, IARC, 2019, 16-19.
3. Van de Moortele M, De Hertogh G, Sagaert X, Van Cutsem E. Appendiceal cancer: a review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020 Jul-Sep;83(3):441-448.
4. Zhang, He-wei; Jiang, Yi; Huang, Zhi-yang; Zhou, Xiao-cong: Analysis of surgical treatment of appendix neuroendocrine neoplasms—17 years of single-center experience. *World Journal of Surgical Oncology* . 5/17/2023, p1-9. 9p.

5. Tarcoveanu Eugen, Lupașcu C., Vasilescu A., Vlad N., Ciobanu Delia, Volovăț C., Lozneau Ludmila, Batrîneac Valeria, Bradea C. Tumorile neuroendocrine gastro-intestinale. *Arta Medica Chișinău*. Nr. 1(78) / 2021 / ISSN 1810-1852 /ISSNe 1810-1879.
6. Alkhayyat M, Saleh MA, Coronado W, Abureesh M, Zmaili M, Qapaja T, Almomani A, Khoudari G, Mansoor E, Cooper G. Epidemiology of neuroendocrine tumors of the appendix in the USA: a population-based national study (2014-2019). *Ann Gastroenterol*. 2021 Sep-Oct;34(5):713-720. doi: 10.20524/aog.2021.0643
7. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):115-154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294740.
8. Cai W, Tan Y, Ge W, Ding K, Hu H. Pattern and risk factors for distant metastases in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a population-based study. *Cancer Med*. 2018 Jun;7(6):2699-2709. doi: 10.1002/cam4.1507.
9. Brathwaite S, Rock J, Yearsley MM, Bekaii-Saab T, Wei L, Frankel WL, Hays J, Wu C, Abdel-Misih S. Mixed Adeno-neuroendocrine Carcinoma: An Aggressive Clinical Entity. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jul;23(7):2281-6. doi: 10.1245/s10434-016-5179-2.
10. Turaga KK, Pappas SG, Gamblin T. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1379-85. doi: 10.1245/s10434-012-2238-1.
11. Stancu M, Wu TT, Wallace C, Houlihan PS, Hamilton SR, Rashid A. Genetic alterations in goblet cell carcinoids of the vermiform appendix and comparison with gastrointestinal carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2003; 16: 1189-1198.
12. Hsu C, Rashid A, Xing Y, Chiang YJ, Chagpar RB, Fournier KF, Chang GJ, You YN, Feig BW, Cormier JN. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: importance of histologic subtype. *J Surg Oncol*. 2013 Feb;107(2):136-43. doi: 10.1002/jso.23205.
13. Volante M, Grillo F, Massa F, Maletta F, Mastracci L, Campora M, Ferro J, Vanoli A, Papotti M. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):19-27. doi: 10.32074/1591-951X-230.
14. Rault-Petit B, Do Cao C, Guyétant S, Guimbaud R, Rohmer V, Julié C, Baudin E, Goichot B, Coriat R, Tabarin A, Ramos J, Goudet P, Hervieu V, Scoazec JY, Walter T. Current Management and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis of Appendix Neuroendocrine Tumors: A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). *Ann Surg*. 2019 Jul;270(1):165-171. doi: 10.1097/SLA.0000000000002736.
15. Chou WC, Chen JS, Hung YS, Hsu JT, Chen TC, Sun CF, Lu CH, Hwang TL. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res*. 2014 Oct;34(10):5661-9. PMID: 25275071.
16. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):245-254. doi: 10.1159/000461583.
17. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, O'Doriso TM, Rindi G, et al.

Neuroendocrine Tumors of the Appendix. In: Amin Mbeditor. AJCC Staging Manual 8th Edition. Chicago, Springer, 2017, 389-394.

18. Holmager P., Willemoe GL, Nielsen K., Grøndahl V., Klose M., Andreassen M., Langer SW, Hansen CP, Kjær A., Federspiel BH și colab. Neoplasme neuroendocrine ale apendicelui: Caracterizarea a 335 de pacienți trimiși la Centrul de Excelență NET din Copenhaga.

EURO. J. Surg. Oncol. (EJSO) 2021; 47 :1357–1363. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.005

19. Shibahara Y, Krzyzanowska M, Vajpeyi R. Appendiceal Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Experience and New Insights into the Effective Use of Immunohistochemistry. Int J Surg Pathol. 2023 May;31(3):252-259. doi: 10.1177/10668969221095172.