

Tumor carcinoide de la apéndice cecal. Reporte de cuatro casos en la Clínica Carlos Ardila Lülle, Floridablanca, Colombia

Carcinoid tumor of the cecal appendix. A report of four cases in the Clinica Carlos Ardila Lulle, Floridablanca, Colombia

Julio Cesar Mantilla¹, María Emma García², Mario Alberto Castillo³

RESUMEN

Introducción: Los tumores carcinoideos son las neoplasias más frecuentes del apéndice cecal, se caracterizan por un crecimiento lento y curso clínico asintomático, su incidencia se calcula en 1-2 casos por cada 100,000 habitantes, se encuentran en menos del 1% de las apendicetomías y se presentan con mayor frecuencia en mujeres entre la cuarta a quinta época de la vida. Por lo general se trata de lesiones pequeñas que se diagnostican luego de la apendicetomía. **Metodología:** El presente trabajo corresponde a una descripción de casos de tumor carcinoide del apéndice cecal, realizado en el laboratorio de patología MEGA, de la Clínica Ardila Lülle (CAL) que incluye revisión de protocolos de especímenes quirúrgicos analizados entre enero 1 de 2000 y diciembre 31 de 2010. **Resultados:** Durante el periodo propuesto se encuentran cuatro casos de tumor carcinoide confinado al apéndice cecal en cuatro mujeres jóvenes. Tres de las lesiones presentan patrón histológico tipo A o insular y el restante un patrón tipo B o trabecular, en todos los casos se documentó reactividad con las sales de plata con la coloración de Fontana Masson y en los cuatro se encontró positividad con el marcador neuroendocrino cromogranina. **Conclusión:** Los tumores carcinoideos de apéndice son lesiones de origen neuroendocrino, la mayoría circunscritas a la punta del órgano y de curso clínico indolente, sin embargo algunos de estos tumores tienen un comportamiento agresivo, que depende de su tamaño y de la actividad mitótica de sus células, por lo que se recomienda incluir en la evaluación diagnóstica la cromogranina y el Ki67, marcadores neuroendocrino y de proliferación celular. *Salud UIS* 2011; 43 (2): 203-210

Palabras clave: Tumor carcinoide, apéndice cecal, neuroendocrino, cromogranina

1 Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

2 Laboratorio de Patología MEGA. Clínica Carlos Ardila Lülle. Floridablanca, Colombia.

3 Medico Servicio de Urgencias. Clínica Chicamocha. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Julio Cesar Mantilla, Departamento de Patología, Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Carrera 32 No 29-31, Bucaramanga, Colombia, E-mail: jcmlaboratorio@gmail.com

Recibido: 28 de febrero de 2011 **Aprobado:** 26 de julio de 2011

ABSTRACT

Introduction: The carcinoids tumours are the most common neoplasm of the cecal appendix, are characterized by a slow growth and asymptomatic clinical course, its incidence is estimated at 1-2 cases per 100.000 inhabitants, are less than 1% of appendicectomies and occur most often in women between the fourth or fifth decade of life. Usually these are small lesions diagnosed after appendicectomy. **Methodology:** This work belongs to a description of cases of carcinoid tumor of cecal appendix, conducted in the MEGA anatomic pathology laboratory of Carlos Ardila Lulle Clinic (CAL), which includes protocols review of surgical specimens analyzed between January 1, 2000 and December 31, 2010. **Results:** During the proposed period are four cases of carcinoid tumor confined to the cecal appendix in four young women. Three of the lesions have the A histological type or insular pattern, and the remainder have the B histological type or trabecular pattern, in all cases documented reactivity with silver salts with Masson-Fontana stain and all four were found positive with the neuroendocrine marker chromogranin. **Conclusion:** The carcinoid tumors of the appendix are lesions of neuroendocrine origin, most of them located at the tip of the organ, and having an indolent clinical course; however some of these tumors have an aggressive behavior, which depends on its size and the mitotic activity of its cells, that's the reason why the diagnostic evaluation of neuroendocrine markers like chromogranin, and Ki67 (proliferation cell index) are recommended. *Salud UIS* 2011; 43 (2): 203-210

Keywords: Carcinoid tumors, cecal appendix, neuroendocrine, chromogranin

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides (TC) constituyen las neoplasias más frecuentes del apéndice cecal y se caracterizan por un crecimiento lento y curso clínico asintomático, pero pueden presentarse como enfermedad metastásica con desenlace fatal¹. Estos tumores se originan de las células del sistema endocrino difuso gastrointestinal ubicadas a lo largo del revestimiento de las criptas y de manera aislada en la lamina propia del tubo digestivo, las cuales poseen gránulos citoplasmáticos neurosecretorios que contienen péptidos y aminas que además de regular la motilidad y digestión participan de la vigilancia inmunológica y aunque no tienen conexiones directas con las terminaciones nerviosas locales se encuentran muy próximas a estas².

La descripción de Lubarsch en 1888 de pequeños carcinomas en la porción terminal del ileon en dos pacientes puede considerarse el primer reporte sobre tumor carcinoides, sin embargo Merling en 1838 y Beger en 1882 ya habían informado sobre sendos tumores en el apéndice cecal, los cuales con seguridad correspondían a este tipo de neoplasias. Oberndorfer en 1907 utiliza el término “karzinoids” para presentar ante la Sociedad Alemana de Patología siete pequeños adenocarcinomas de intestino delgado sobre los que enfatiza su naturaleza benigna. En 1910 Hubschmann observa que las células de estos tumores son idénticas a las células enterocromafines (EC) descritas en 1870 por Kultschitzky en las criptas de Lieberkühn y con Masson comprueban que sus gránulos reaccionan con sales de plata. En 1931 Sholte describe el síndrome carcinoides que se caracteriza por accesos de tos, broncoespasmo,

diarrea acuosa y enrojecimiento facial asociado a la hipersecreción de serotonina por estas neoplasias³. En 1963 Williams y Sandler clasifican a los TC según su origen en las diferentes porciones del intestino primitivo y su afinidad por las sales de plata. Un primer grupo incluye neoplasias ubicadas en estructuras derivadas del intestino anterior como timo, bronquios, estómago, duodeno y páncreas, cuyas células poseen gránulos argirófilos, con capacidad de reducir las sales de plata y tomar una coloración negra al ser tratados previamente con un agente reductor, el segundo grupo corresponde a tumores localizados en estructuras derivadas del intestino medio como yeyuno, ileon, apéndice cecal, colon ascendente, testículo y ovario y cuyos gránulos argentafines reaccionan directamente con las sales de plata y tiñen de negro sin tratamiento previo por agente reductor, ya que contienen serotonina, poseedora de gran capacidad reductora. Los tumores de colon transversal, colon descendente y recto derivados del intestino posterior pertenecen al tercer grupo y sus células no tienen afinidad por las sales de plata⁴. En 1969 Anthony Pearse denomina a estas células como células APUD por el acrónimo de la función que desempeñan (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) y postula su origen en la cresta neural⁵. Estudios posteriores demuestran que además de serotonina estas células elaboran gastrina, calcitonina, sustancia P, insulina y muchas otras más, reconociéndose en la actualidad más de cien sustancias diferentes⁶. Capella en 1995 clasifica estas lesiones según la sustancia producida, tamaño tumoral y comportamiento clínico. En un primer grupo denominado benigno incluye tumores no funcionales, bien diferenciados, inferiores

a 2 cm sin extensión al mesoapendice y productores de serotonina, en un segundo grupo que llama benigno o de bajo grado de malignidad agrega tumores no funcionales, bien diferenciados mayores de 2 cm, sin extensión al mesoapendice y productores de serotonina. Un tercer grupo, tumores de bajo grado de malignidad incluye neoplasias no funcionales bien diferenciadas, mayores de 3 cm, con invasión profunda al mesoapendice y productores de serotonina, y tumores funcionales bien diferenciados, de cualquier tamaño y extensión, productores de serotonina que expresan síndrome carcinoide. La última categoría corresponde a lesiones de alto grado de malignidad, funcionales o no, pobremente diferenciados de célula intermedia o de célula pequeña.⁷ Actualmente se reconoce a las células APUD como neuroendocrinas y se acepta al menos que parte de ellas proceden de una diferenciación específica a partir de células primitivas pluripotenciales del epitelio entérico de origen endodérmico bajo influencia de nervios vecinos, las cuales poseen propiedades más próximas a las células nerviosas que a los epitelios, por lo que los tumores que de ellas derivan se conocen como neuroendocrinos.(TNE) La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado una clasificación para los TNE del sistema digestivo y en ella incluye a los carcinoides apendiculares, y los subclasifica en carcinoide bien diferenciado productor de serotonina, carcinoide de células caliciformes, carcinoide tubular, mixto carcinoide-adenocarcinoma y otros⁸.

Los TC apendiculares en su mayoría son lesiones pequeñas que se identifican luego de la apendicectomía y por lo tanto ésta constituye a su vez diagnóstico y tratamiento, sin embargo cuando se trata de tumores grandes que infiltran estructuras vecinas, o con metástasis, el tratamiento incluye hemicolectomía derecha y terapia complementaria según evaluación individual de cada caso^{9, 10, 11, 12}.

El objetivo de este trabajo es presentar cuatro casos de TC del apéndice cecal diagnosticados en el laboratorio de patología MEGA de la clínica Carlos Ardila Lulle (CAL) de Floridablanca, Santander, república de Colombia entre enero de 2000 y diciembre de 2010, y de acuerdo con sus características histológicas y su reacción frente a las sales de plata y algunos marcadores inmunohistoquímicos, clasificarlos según la propuesta de la OMS y establecer correlación con manifestaciones clínicas, factores pronósticos y tratamiento.

METODOLOGÍA

El presente trabajo corresponde a una presentación de casos, realizado en el laboratorio de patología MEGA, de la Clínica CAL, que incluye revisión de protocolos de especímenes quirúrgicos correspondientes a apendicetomías analizadas entre enero 1 de 2000 y diciembre 31 de 2010, y recolección de aquellos con diagnóstico de TC.

RESULTADOS

Entre enero 1 de 2000 y diciembre 31 de 2010 se examinaron en el laboratorio de patología MEGA de la clínica CAL 37,005 especímenes quirúrgicos, de los cuales 2844 (7,68%) corresponden a apéndices cecales, entre los que se encuentran cuatro casos de TC, de estos se revisa historia clínica, fotografías, preparaciones histológicas y se practican estudios complementarios de histoquímica e inmunohistoquímica.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

Caso 1

Mujer de 16 años, consulta por lumbalgia, escalofrío, cefalea y náuseas. Al examen físico se encuentra dolor en hemiabdomen inferior derecho, se diagnostica apendicitis y se practica apendicectomía, el estudio de patología informa de apéndice cecal de 7.8 cm de longitud por 0.9 cm de diámetro con membranas fibrinosas en su tercio distal, al corte presenta tumor blanco amarillento de 0.5 x 0.4 cm de diámetro localizado a 2.5 cm de la base que ocluye la luz del órgano, el estudio microscópico muestra TC infiltrante hasta la grasa apendicular, sin invasión vascular, y apendicitis aguda. Actualmente asintomática sin recidiva tumoral después de 1 año de seguimiento.

Caso 2

Mujer de 44 años quien consulta por dolor abdominal que se acompaña de náuseas y vómito, al examen físico hay dolor en fosa iliaca derecha (FID) y signos de Blumberg y del psoas positivos, se diagnostica apendicitis y se realiza apendicectomía, el estudio anatomía patológica reporta apéndice cecal de 6.3 cm de longitud por 2 cm de diámetro con membranas fibrinopurulentas en su tercio distal, al corte hay engrosamiento difuso de la punta del órgano por lesión

mal delimitada, que corresponde a TC infiltrante a la grasa periapendicular y apendicitis aguda, se realiza hemicolectomía derecha en la cual no hay lesión residual. Actualmente sin recidiva tumoral.

Caso 3

Mujer de 23 años quien consulta por dolor en FID, se le toma ecografía abdominopélvica que muestra cambios de enfermedad pélvica inflamatoria, la TAC abdominal revela colección tipo plastrón en fosa iliaca derecha, cuadro hemático con 13990 leucocitos por mm³. Se diagnostica apendicitis y se practica apendicectomía. El estudio de patología informa de apéndice cecal de 9 cm de longitud por 1.5 cm de diámetro, con membranas fibrinopurulentas en tercio distal, al corte en la punta del órgano hay masa blancomarillenta de 1.3 x 1.2 cm, el estudio microscópico revela TC con apendicitis aguda sobreagregada.

Caso 4

Mujer de 16 años quien consulta por dolor abdominal, se le realiza apendicectomía, el estudio de patología informa de apéndice cecal de 9 cm de longitud por 0.7 cm de diámetro con nódulo blanco amarillento de 0,4 cm en la unión del tercio medio con el tercio distal, que ocluye parcialmente la luz del órgano y corresponde a TC infiltrante hasta la serosa, sin compromiso vascular ni perineural.

DISCUSIÓN

Entre 2844 apéndices cecales analizadas en el laboratorio MEGA desde enero de 2000 hasta diciembre de 2010 se encuentran cuatro casos de TC, que corresponden al 0,14% de estos especímenes quirúrgicos, hallazgo confirmatorio que en efecto los TC apendiculares son neoplasias raras que por lo general se encuentran en el 0,3 al 0,9% de las apendicetomías realizadas en Europa y Norteamérica^{13,14,15,16}. Los escasos reportes sobre TC en América Latina, muestran cifras similares.^{17,18,19,20} En Colombia, García reporta 3 casos de tumor carcinoide entre 1411 apendicetomías (0,21%) mientras que en el trabajo sobre tumores neuroendocrinos (TNE) gastropancreáticos, Vargas y Castaño, informan de 26 casos de TNE del tracto gastrointestinal entre 45.869 informes de patología (0,056%), sin embargo esta cifra no permite comparación lineal por cuanto no menciona el total de apendicetomías, ni cuántos de estos tumores se encuentran en el apéndice^{20,21}. Los cuatro casos aquí reportados corresponden a mujeres jóvenes con

edad promedio de 24.8 años, datos que al igual que la mayoría de los informes revisados muestran que los TC apendiculares son más frecuentes en mujeres que en hombres, con una relación promedio de 2:1; respecto a la edad de aparición, se informa que estas lesiones son más frecuentes entre la cuarta y quinta década^{15, 16, 22,23}, correspondiendo los casos reportados a mujeres jóvenes. Sobre la forma de presentación, la mayoría tienen curso clínico silencioso y el síntoma de dolor abdominal se relaciona con apendicitis aguda, y solo en mínima proporción se vincula con la presencia de lesión neoplásica infiltrante al mesoapendice y/o con diseminación metastásica, mientras que el síndrome carcinoide se considera excepcional^{16,24,25}. La mayoría se diagnostican luego de apendicectomía por apendicitis aguda, y en la cual no está claro el papel patogénico del tumor por cuanto al menos el 70% de estas neoplasias se encuentran en la punta del órgano y la posibilidad de ocluir la luz y desencadenar apendicitis es mínima, sin embargo los tumores ubicados en el cuerpo y en la base del órgano si pueden contribuir con el proceso inflamatorio²⁶. En tres de los casos que reportamos hay cambios de apendicitis aguda y también en tres de ellos se identifica lesión tumoral en la punta del órgano. En cuanto al tamaño se encuentra que hasta el 75% de estas lesiones miden menos de 1 cm y solo el 5% miden más de 2 cm, además el tamaño de la lesión se correlaciona con la progresión de la enfermedad, ya que no reportan metástasis en tumores menores a 1 cm, mientras que estas se encuentran en el 3 y 6.7% en neoplasias entre 1 y 2 cm, y en el 21 a 30% en tumores mayores de 2 cm. El tamaño y la extensión del tumor se correlacionan con la sobrevida, y en casos de enfermedad localizada la sobrevida se calcula entre 92 y 100%, en aquellos con metástasis regional disminuye al 82% y con metástasis a distancia, solo alcanza el 32%^{27, 28}. En los casos presentados, dos miden menos de 1 cm, otro mide 1.3 x 1.2 cm y en el restante no se precisa el tamaño ya que infiltra difusamente la pared del órgano, pero su diámetro no sobrepasa los 2 cms por cuanto este corresponde al diámetro del apéndice. En ninguno se detecto enfermedad metastásica.

La OMS clasifica los TC apendiculares en cuatro categorías, en la primera incluye lesiones bien diferenciadas que se originan de células EC de citoplasma eosinófilo escaso, núcleo redondeado u oval, cromatina granular con aspecto en “sal y pimienta”, que se organizan en nidos o islotes de mediano o pequeño tamaño, con empalizada periférica. (Patrón clásico, insular o tipo A) Estos tumores son argentafines y reaccionan con marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal

específica^{29,30,31}, también son positivos para serotonina y sustancia P; con la proteína S100 expresan reacción positiva alrededor de los islotes neoplásicos^{32,33}. Las células tumorales son negativas para el antígeno carcinoembrionario (ACE) y la mayoría no reaccionan con citoqueratinas (CK)³⁴. En los casos presentados, el estudio microscópico muestra en tres de ellos la imagen del carcinoide clásico o tipo A, con nidos sólidos de células pequeñas y uniformes, retracción del tumor respecto al estroma y grado variable de invasión al músculo liso (**Figura 1**). El estudio de histoquímica revela afinidad de los gránulos citoplasmáticos por las sales de plata y la inmunohistoquímica muestra fuerte reacción positiva con la cromogranina, moderada reacción positiva en la membrana celular con la Proteína S100 y las CK AE1-AE3 y ausencia de reacción con el ACE (**Figura 2**). En esta misma categoría se incluyen los tumores originados en células L productoras de enteroglucagon que se organizan en cordones o trabéculas, (Patrón trabecular o tipo B) con cantidad variable de estroma entre ellas. Uno de los casos presentados tiene este patrón histológico (Figura 1). La segunda categoría de los TNE del apéndice, incluye los carcinoides tubulares, lesiones de pocos milímetros localizadas en la punta, que constituyen un hallazgo incidental, se originan de las células L y están compuestos de túbulos tapizados por células cuboidales con pequeña cantidad de mucina en su extremo luminal, marcan para ACE y glucagon, pero no para serotonina, y la reacción con la cromogranina es variable y débil. Su comportamiento clínico es benigno. Los tumores de las anteriores categorías tienen muy baja actividad mitótica, por lo tanto el hallazgo de 2 o más mitosis por mm² y un Ki67 mayor de 2% debe alertar sobre su potencial agresividad³⁵.

La siguiente categoría corresponde a los carcinoides de células caliciformes (CCC), y a la forma mixta carcinoide-adenocarcinoma. El CCC está compuesto por células similares a células caliciformes y un número variable de células de Paneth, se le llama también carcinoide mucinoso, adenocarcinoide y carcinoma de células de las criptas, aparece más frecuentemente en la quinta década, con distribución igualitaria por sexo, la mayoría se diagnostican como apendicitis y constituyen un hallazgo incidental, tienen curso más agresivo que el clásico TC, pero menos agresivo que

el adenocarcinoma convencional, el compromiso metastásico al momento del diagnóstico es raro, pero en las mujeres pueden presentarse con metástasis a ovario. Se reconoce como un engrosamiento de la punta del apéndice con diámetro menor de 2 cm, el examen microscópico muestra infiltración por nidos de células productoras de mucina similares a células caliciformes y algunas células en anillo de sello. El tumor no exhibe reacción estromal y entre las células caliciformes se pueden encontrar células de Paneth. El pleomorfismo nuclear y las mitosis son excepcionales, pero la infiltración perineural y la invasión linfática son frecuentes. Los carcinoides de células caliciformes muestran células argirófilas y argentafines en cantidad variable y reactividad positiva para CK, CEA, cromogranina y sinaptofisina. El crecimiento carcinomatoso caracterizado por un patrón glandular cribiforme o por la presencia de células en anillo de sello aisladas u organizadas en hilera que infiltran de manera difusa el estroma, se correlaciona con un comportamiento agresivo. Los tumores con rasgos de adenocarcinoma mucinoso, se deben clasificar como carcinoide-adenocarcinoma, o mejor aun como carcinomas mucinosos o carcinomas de células en anillo de sello, por cuanto tienden a comportarse como tales. El tratamiento de estos tumores es controversial, pero la apendicectomía parece ser suficiente para los tumores confinados al apéndice y sin hallazgos atípicos, mientras que en aquellos con atipia o con extensión fuera del apéndice el tratamiento debe ser agresivo³⁶. Así, los pacientes con enfermedad metastásica sintomática son candidatos a combinaciones quimioterapéuticas que ofrecen paliación duradera. En aquellos con síndrome carcinoide, la mejor opción la aportan los fármacos que suprimen la producción o bloquean la acción de aminas vasoactivas; particularmente análogos de la somatostatina³⁷. Algunos informes dan cuenta que algunos pacientes responden mejor al tratamiento con octreotido e interferón alfa³⁸.

En relación con los carcinomas neuroendocrinos del apéndice cecal, son excepcionalmente raros, pobremente diferenciados y solo se diagnostican mediante evaluación inmunohistoquímica. Se han reportado casos de tumores mixtos con componentes de adenocarcinoma y neuroendocrino de célula grande y de célula pequeña³⁹.

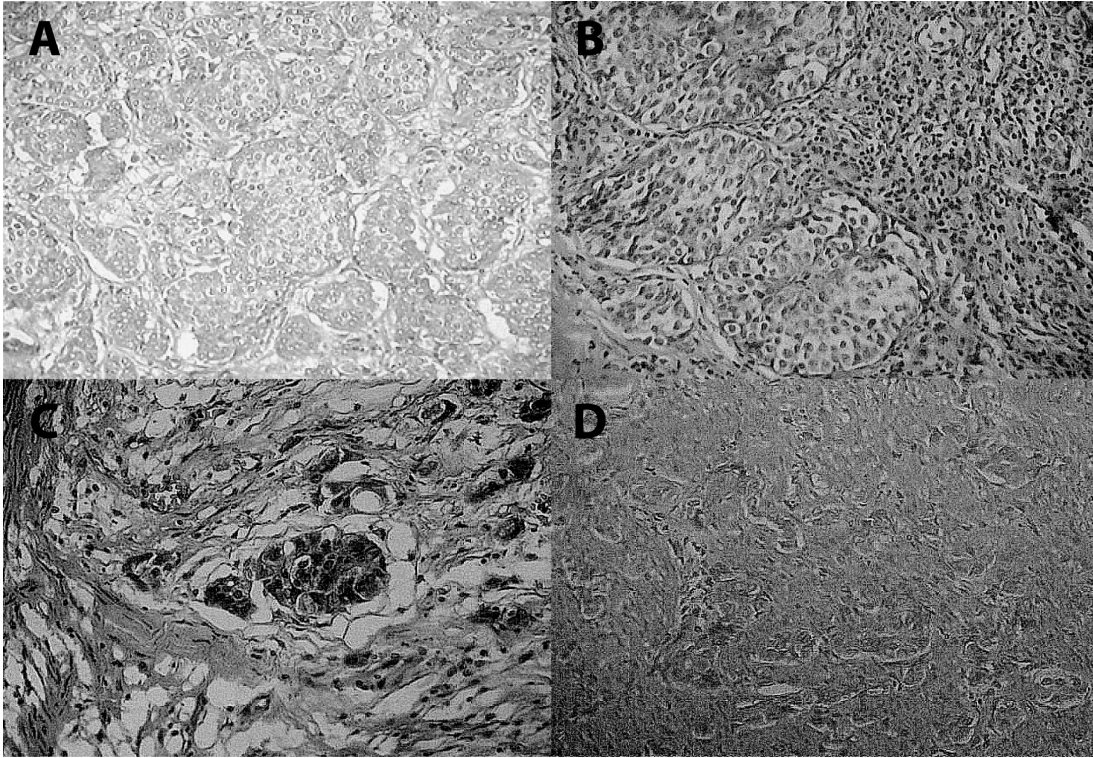


Figura 1. En A-B-C se muestra el aspecto histológico del patrón clásico, insular o tipo A del tumor carcinoide, con células muy uniformes agrupadas en nidos compactos con retracción estromal a su alrededor. En D se observa el patrón trabecular o tipo B del TC.

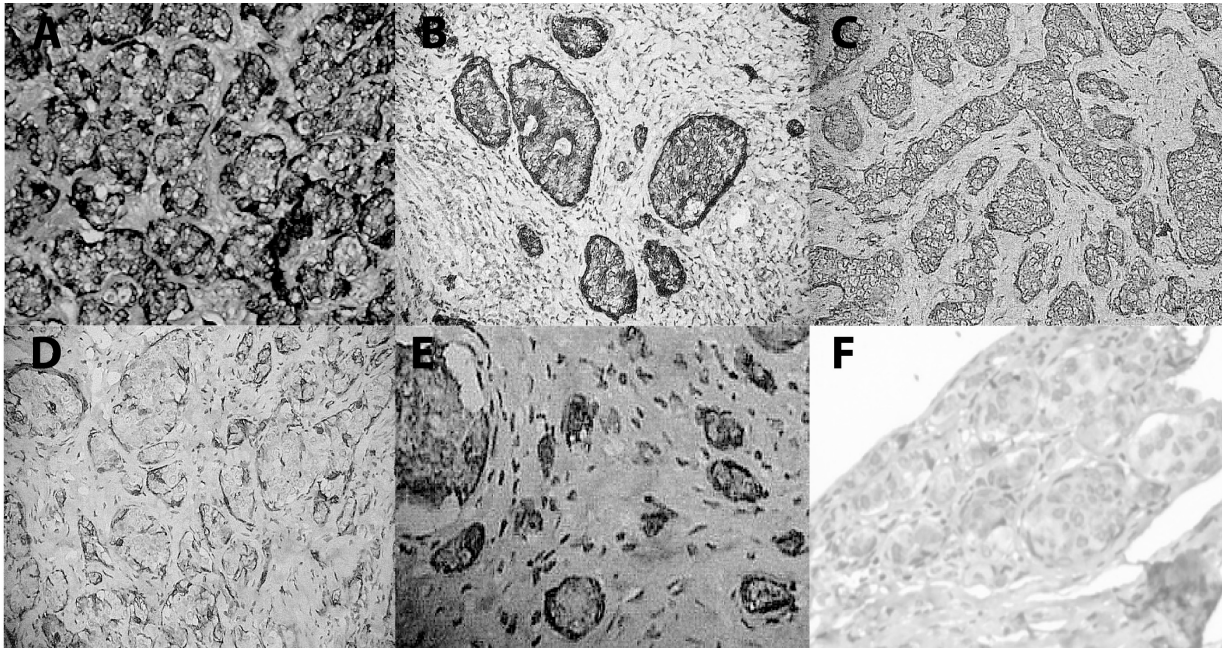


Figura 2. En A, coloración de Fontana Masson, se observa reacción positiva de los granulos citoplasmáticos de las células tumorales con las sales de plata. En B-C hay reacción fuertemente positiva con la cromogranina. En D-E se observa reacción débil con las citoqueratinas AE1-AE3 y proteína S-100. En F las células tumorales no reaccionan con el CEA

CONCLUSIONES

Los TC del apéndice cecal son lesiones raras que hacen parte de los TNE del tracto gastrointestinal, que se encuentran en menos del 0,2% de las apendicetomías que se realizan en nuestro medio, se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, por lo general son tumores pequeños que se ubican en el tercio distal del órgano y tienen curso clínico benigno.

El aspecto histológico de los TC apendiculares corresponde en su mayoría al patrón insular, clásico o tipo A, en el cual las células se agrupan en islotes compactos con empalizada periférica, y retracción estromal que puede simular invasión linfática.

Las células tumorales muestran reacción argentafín con la coloración de Fontana-Masson, expresan gran reactividad de sus gránulos citoplasmáticos con la cromogranina, reactividad débil con las citoqueratinas y con la proteína S-100 y no reaccionan con el ACE.

La evaluación anatomopatológica del apéndice cecal con TC es importante, ya que el tipo histológico, el tamaño de la lesión, la invasión vascular, el recuento de mitosis, la infiltración al mesoapéndice y la presencia de metástasis son parámetros que se conjugan para determinar el pronóstico de la enfermedad, por lo que se recomienda en estos casos seguir el protocolo para el examen de la apéndice con TNE del comité de cáncer del Colegio Americano de Patólogos.

Aunque no se considera obligatorio dentro del protocolo de reporte de TC del apéndice el empleo de marcadores de inmunohistoquímica, se recomienda el uso del marcador neuroendocrino cromogranina y de un marcador de proliferación celular como el Ki67, ya que el hallazgo de 2 o más células tumorales positivas por mm² sugiere un comportamiento agresivo de la lesión.

REFERENCIAS

1. Creutzfeldt W. Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994; 55(Suppl. 3): 3-10.
2. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117-122.
3. Onaitis M, White R., Tyler D. Carcinoids tumor of the gastrointestinal tract. *Minerva Chir* 2003; 58: 1-8.
4. Williams E., Sandler M. The classification of carcinoids tumor. *Lancet* 1963; 1. 238-239
5. Pearse AG. The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Annu* 1974; 9: 27-41.
6. Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 612-627.
7. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv* 1995; 425: 547-560.
8. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2000.
9. Mullen JT., Savarese DM. Carcinoid tumors of the appendix: A population-based study. *Surg Oncol* 2011; 104: 41-44.
10. Kvolts LK. Therapy of the malignant carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 557-568.
11. Yao J, Ng C, Hoff P, et al. Improved progression-free survival and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 309-311.
12. Misdraji J. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Current Diagnostic Pathology* 2005; 11: 180-193.
13. Tchana-Sato V., Detry O., Polus M., Thiry A., Detroz B., Maweja S., haomoir E., Defechereux T., Coimbra C., De Roover A, Meurisse M., Honore P. Carcinoid tumor of the appendix : A consecutive series from 1237 appendectomies. *World J Gastroentrol* 2006. 7; 12: 699-701.
14. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 20-30.
15. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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; 26 (18): 3063-3072.
16. Esmer-Sanchez DD., Martínez-Ordaz JL., Román-Cepeda P., Sanchez-Fernabdez P., Medina-Gonzalez E. Tumores apendiculares. Revisión clínico patológica de 5307 apendicetomías. *Cir Ciruj.* 2004; 72: 375-378.
17. Linzey M., AhualiJ., Pedraza C., Ferreira K., Pérez S. Tumor carcinoide apendicular. *Prensa Med Argent* 2008; 95(9): 592-596.

18. Buttle JM., Huidobro MA., Torres J., Duarte I., Zuniga A., Llanos O. Long-term survival in carcinoid tumour of the appendix. An analysis of 8903 appendectomies. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32(8): 537-541.
19. García Ayala E., Rodríguez Rangel DA., Prada Ascencio NE. Hallazgos morfológicos en apéndices procesadas en el Departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander - E.S.E. Hospital Universitario Ramón González Valencia en el periodo 2000-2001. *Salud UIS* 2004; 36: 80-87.
20. Vargas Martínez CC., Castaño Llano R. Tumores neuroendocrinos gastropancreaticos. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 165-176.
21. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-829.
22. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968; 21: 270-278.
23. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993; 217: 385-390.
24. Van Gompel JJ., Stoddard E., Chen H. Incidental carcinoid tumors of the appendix: do they affect presentation or prognosis. *Int Surg* 2007; 92 (6): 331-334.
25. Lewis FR, Holcroft JW, Boey J, Dunphy JE. Appendicitis: a critical review of diagnosis and treatment in 1,000 cases. *Arch Surg* 1975; 110: 677-684.
26. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996; 20: 183-188.
27. McGillivray DC, Heaton RB, Rushin JM, Cruess DF. Distant metastasis from a carcinoid tumor of the appendix less than one centimeter in size. *Surgery* 1992; 111: 466-471.
28. Iwafuchi M, Watanabe H, Ajioka Y, Shimoda T, Iwashita A, Ito S. Immunohistochemical and ultrastructural studies of twelve argentaffin and six argyrophil carcinoids of the appendix vermiformis. *Hum Pathol* 1990; 21: 773-780.
29. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Therap* 1999; 13: 271-287.
30. Moyana TN, Satkunam N. A comparative immunohistochemical study of jejunoileal and appendiceal carcinoids. Implications for histogenesis and pathogenesis. *Cancer* 1992; 70: 1081-1088.
31. Lundqvist M, Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix. A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein reactivity. *J Pathol* 1986; 148: 141-147.
32. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM. Appendiceal carcinoids: correlation of histology and immunohistochemistry. *Mod Pathol* 1989; 2: 630-637.
33. Wilander E, Scheibenpflug L. Cytokeratin expression in small intestinal and appendiceal carcinoids. A basis for classification. *Acta Oncol* 1993; 32: 131-134.
34. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317-1322.
35. Moddlin IM., Pavel M., Kidd M. Somatostatin analogues in the treatment of gastropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169-188.
36. Oberg KE., Reubi JC., Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatin in gastropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; 139: 742-753.
37. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 163-169.
38. Rossi G, Bertolini F, et al. Primary mixed adenocarcinoma and small cell carcinoma of the appendix: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of a hitherto unreported tumor. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1233-1239.
39. Washington MK, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Kakar S, Minsky B, Nakhleh RE. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (Carcinoid Tumors) of the Appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 171-175.