

Original

Manejo y pronóstico de las neoplasias apendiculares no mucinosas.

Management and prognosis of non-mucinous appendiceal neoplasms.

Ruiz Pardo J, Gras Gómez CM, Estébanez Ferrero B, Gorostiaga I, Sánchez Fuentes PA, Martín Cano J, Vidaña Márquez E, Reina Duarte Á

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.

RESUMEN

Introducción: Los tumores neuroendocrinos apendiculares (TNEa) tienen una incidencia de 0,97-1,4 casos por 100.000 habitantes por año y el adenocarcinoma de células caliciformes apendicular (ACCa) de 0,01-0,05 casos por 100.000 habitantes por año. A su vez, las neoplasias mixtas neuroendocrinas y no neuroendocrinas (MiNEN) asientan en el apéndice cecal (MiNENa) en el 52,9% de los casos. Debido a su infrecuencia, el objetivo es analizar las indicaciones quirúrgicas de hemicolectomía derecha (HD) establecidas y el pronóstico de dichas neoplasias.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, cuya población a estudio la componen los pacientes intervenidos con diagnóstico de apendicitis aguda entre 2014 y 2022, y que en el estudio histopatológico presentaron una neoplasia apendicular no mucinosa

incidental asociada. Se incluyen los pacientes ≥ 15 años con neoplasias apendiculares no mucinosas (TNEa, ACCa y MiNENa) y se excluyen pacientes con una historia clínica incompleta y un seguimiento menor de 1 año.

Resultados: Quince pacientes cumplieron los criterios de selección: TNEa (n=12), ACCa (n=2) y MiNEN (n=1). En los pacientes con TNEa no se realizó ninguna HD. En los dos pacientes con ACCa, la HD se realizó por ser tumores T4a con perforación apendicular asociada. En la paciente con MiNENa, se realizó HD por ser la resección apendicular R1, tener un tamaño >2 cm, componente de adenocarcinoma y un grado histológico G2. Durante un seguimiento medio de $61,5 \pm 35,7$ meses, no existieron recidivas ni mortalidad asociada a la enfermedad.

Conclusiones: Las neoplasias apendiculares no mucinosas incidentales presentan buen pronóstico, incluso cuando precisan HD.

Palabras clave: apéndice, neoplasia, tumores apendiculares, tumores neuroendocrinos, adenocarcinoma de células caliciformes.

CORRESPONDENCIA

XREF

José Ruiz Pardo
Hospital Universitario Torrecárdenas
04009 Almería.
josrp@hotmail.es

CITA ESTE TRABAJO

Ruiz Pardo J, Gras Gómez CM, Estébanez Ferrero B, Gorostiaga I, Sánchez Fuentes PA, Martín Cano J, Vidaña Márquez E, Reina Duarte Á. Manejo y pronóstico de las neoplasias apendiculares no mucinosas. Cir Andal. 2024;35(4):390-393. DOI: 10.37351/2024354.1

ABSTRACT

Introduction and objectives: Appendiceal neuroendocrine tumors (aNET) have an incidence of 0.97-1.4 cases per 100.000 inhabitants per year and appendiceal goblet cell adenocarcinoma (aGCA) an incidence of 0.01-0.05 cases per 100.000 inhabitants per year. In turn, mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNEN) arise in the cecal appendix (aMiNEN) in 52.9% of cases. Due to their infrequency, the objective of this study is to analyze the established surgical indications for right hemicolectomy (RH) and the prognosis of these neoplasms.

Material and methods: Retrospective study, whose study population is composed of patients operated on with a diagnosis of acute appendicitis between 2014 and 2022, and who in the histopathological study presented an associated incidental non-mucinous appendiceal neoplasia. Patients ≥ 15 years with non-mucinous appendiceal neoplasms (aNET, aGCA, aMiNEN) are included and patients with an incomplete clinical history and a follow-up less than 1 year are excluded.

Results: Fifteen patients met the selection criteria: aNET (n=12), aGCA (n=2) and aMiNEN (n=1). No RH was performed in patients with aNET. In the two patients with aGCA, RH was performed because they were T4a tumors with associated appendiceal perforation. In the patient with aMiNEN, HD was performed because the appendiceal resection was R1, had a size > 2 cm, adenocarcinoma component and a histological grade G2. During a mean follow-up of 61.5 ± 35.7 months, there were no recurrences or disease-associated mortality.

Conclusion: Incidental non-mucinous appendiceal neoplasms have a good prognosis, even when they require RH.

Key words: appendix, neoplasia, appendiceal tumors, neuroendocrine tumors, goblet cell adenocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos apendiculares (TNEa) tienen una incidencia de 0,97 - 1,4 casos por 100.000 habitantes por año, representan el 45-77% de las neoplasias apendiculares¹ y el 80% son diagnosticados incidentalmente en las piezas de apendicectomía (3-5 casos de cada 1000 apendicectomías)². A su vez, los TNEa son más frecuentes en mujeres (55-70% de los casos) y diagnosticados con más frecuencia en el rango de edad que oscila entre los 25 y 40 años².

Por otro lado, el adenocarcinoma de células caliciformes apendicular (ACCa) (Goblet cell adenocarcinoma) presenta una incidencia de 0,01 - 0,05 casos por 100.000 habitantes por año^{3,4}. A su vez, la edad media de los pacientes cuando son diagnosticados es de 52 años³ y no existe predilección por ningún sexo.

Por último, las neoplasias mixtas neuroendocrinas y no neuroendocrinas (MiNEN), que son extremadamente infrecuentes, asientan en el apéndice cecal (MiNENa) en el 52,9% de los casos, a nivel colorrectal en el 26,4% y a nivel de intestino delgado en el 3,8%⁵.

Debido a la infrecuencia de estos tumores (TNEa, ACCa y MiNENa), el objetivo del estudio es analizar las indicaciones quirúrgicas

de hemicolectomía derecha (HD) establecidas actualmente y el pronóstico de dichas neoplasias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, cuya población a estudio la componen los pacientes intervenidos con diagnóstico de apendicitis aguda entre los años 2014 y 2022, y que en el estudio histopatológico presentaron una neoplasia apendicular no mucinosa incidental asociada.

Se incluyen los pacientes ≥ 15 años con neoplasias apendiculares no mucinosas (TNEa, ACCa y MiNENa), y se excluyen pacientes con una historia clínica incompleta y un seguimiento menor de 1 año.

Se analizan variables sociopersonales (edad y sexo), histopatológicas (tamaño tumoral, localización tumoral, grado histológico, Ki67, mitosis / mm², invasión vascular, invasión linfática, invasión perineural, infiltración del mesoapéndice y tipo de resección), indicación quirúrgica de HD y pronóstico de la enfermedad.

Se realiza estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas continuas como media $\pm$ desviación estándar.

RESULTADOS

Quince pacientes cumplieron los criterios de selección: TNEa (n=12), ACCa (n=2) y MiNEN (n=1). En la tabla 1, se detallan las características de los pacientes con TNEa y ACCa. La paciente con MiNEN tenía 53 años y, dicha neoplasia, medía más de 2 cm, estaba localizada en la base apendicular, era G2, tenía un ki67 de 3-20%, 2-20 mitosis/mm² e invasión perineural, pero no presentaba invasión vascular, linfática ni infiltración del mesoapéndice.

En una paciente con apendicectomía realizada en el año 2020 y un TNEa incidental < 1 cm en la base apendicular, se indicó la HD con sus riesgos y beneficios, no realizándose por decisión de la paciente. En los dos pacientes con ACCa, la HD se realizó por ser los tumores T4a con perforación apendicular asociada, sin embargo, no se evidenciaron adenopatías metastásicas en la pieza quirúrgica de HD. En la paciente con MiNENa, se realizó HD por ser la resección apendicular R1, tener un tamaño > 2 cm, componente de adenocarcinoma y un grado histológico G2, no encontrando tampoco adenopatías metastásicas en la pieza quirúrgica.

Durante un seguimiento medio de $61,5 \pm 35,7$ meses no existieron recidivas y ningún paciente falleció debido a la enfermedad.

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 70% de los TNEa se encuentran localizados en la punta², siendo la mayoría menores de 2 cm y G1¹. En la última guía de la Sociedad Europea de tumores neuroendocrinos (ENETS) publicada en 2023¹, se recomienda la HD en tumores > 2 cm, con resecciones incompletas (R1/R2) y en tumores de 1-2 cm con los siguientes hallazgos patológicos: invasión del mesoapéndice > 3 mm, alto grado histológico (G2 alto y G3), Ki67 $> 2\%$ e invasión vascular. En

Tabla 1. Características de los pacientes con TNEa y ACCa incidentales en pacientes intervenidos con el diagnóstico de apendicitis aguda.

Variables	TNEa (n=12)	ACCa (n=2)
Edad (años)	40,3 ± 19,3 [15-73]	48 ± 8,5 [39-51]
Sexo:		
Femenino	66,7% (n=8)	0%
Masculino	33,3% (n=4)	100% (n=2)
Localización:		
Base (1/3 proximal)	8,3% (n=1)	50% (n=1)
Cuerpo (1/3 medio)	8,3% (n=1)	50% (n=1)
Punta (1/3 distal)	83,3% (n=10)	0%
Grado histológico:		
G1	100% (n=12)	50% (n=1)
G2	0%	50% (n=1)
G3	0%	0%
Ki 67:		
< 3%	100% (n=12)	0%
3-20%	0%	100 (n=2)
> 20%	0%	0%
Mitosis / 2 mm²:		
< 2	100% (n=12)	0%
2-20	0%	100% (n=2)
> 20	0%	0%
Invasión vascular:		
No	75% (n=9)	0%
Sí	25% (n=3)	100% (n=2)
Invasión linfática:		
No	75% (n=9)	50% (n=1)
Sí	25% (n=3)	50% (n=1)
Invasión perineural:		
No	58,3% (n=7)	0%
Sí	41,7% (n=5)	100% (n=2)
Infiltración del mesoapéndice:		
No	75% (n=9)	0%
Sí	25% (n=3)	100% (n=2)
Resección:		
R0	100% (n=12)	100% (n=2)
R1	0%	0%
Hemicolectomía derecha:		
No	100% (n=12)	0%
Sí	0%	100% (n=2)

[fn] TNEa: tumores neuroendocrinos apendiculares; ACCa: adenocarcinoma de células caliciformes apendicular.

tumores < 1 cm la apendicectomía se considera curativa, sin embargo, en tumores G2 con Ki67 elevado, la HD se debería valorar en un comité multidisciplinar, aunque no exista un punto de corte establecido para el Ki67. Así, con respecto a la guía de la ENETS de 2016², en esta última guía¹ se excluyen la localización tumoral en la base apendicular y la invasión linfática como indicaciones de HD, y se divide el grado histológico G2 en bajo y alto, aunque sin establecer un punto de corte de Ki67. En este estudio, hubo una paciente con un TNEa localizado en la base apendicular, en la que se indicó la HD según la guía de la ENETS de 2016², no realizándose por decisión de la paciente.

Por otro lado, la indicación de HD en el ACCa es controvertida debido a que este tumor es muy infrecuente y por lo tanto no ha sido suficientemente estudiado. Normalmente, se ha propuesto en tumores > 2 cm, con márgenes de resección positivos, localmente avanzados (pT3 y pT4), con elevada actividad mitótica, aumento del índice de proliferación celular, en los grupos B (células en anillo de sello) y C (pobremente diferenciado) de la clasificación de Tang y en la perforación apendicular⁶. Sin embargo, la ENETS en 2012³ y el Consenso de Chicago en 2020⁷, proponen la HD como el tratamiento estándar del ACCa debido a la alta frecuencia de metástasis y el beneficio en el pronóstico. En contraposición, en 2021 se publicó un artículo con un tamaño muestral de 1.083 pacientes, concluyendo que puede prescindirse de la HD en los ACCa T1 y T2 con márgenes de resección negativos, debido a la baja frecuencia de metástasis ganglionares y a la falta de beneficio en la supervivencia⁸. En este estudio, los 2 ACCa fueron T4a pero, en las HD que se realizaron, no se evidenciaron adenopatías metastásicas. Esto podría ser debido, del mismo modo que ocurre en los TNEa, a un sobrediagnóstico de los tumores T4a en los apéndices perforados por la propia apendicitis aguda, por lo que debe diferenciarse bien la verdadera perforación tumoral de la perforación apendicular por el propio proceso inflamatorio¹. En estos tumores, la HD debería realizarse en los 3 meses posteriores a la cirugía³.

Con respecto a las MiNEN, existe poca evidencia en la literatura científica en cuanto a su manejo y, aunque la localización apendicular es la de mejor pronóstico⁵, la indicación de HD se ha propuesto en todos los casos ya que, debido al componente de adenocarcinoma, se sugiere que sean tratadas como el cáncer de colon convencional⁹.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, en los TNEa con un estadio bajo, la supervivencia global a 5 años es extremadamente buena. Así, en pacientes con enfermedad local es del 95-100% y en pacientes con enfermedad regional del 85-100%. Sin embargo, en pacientes con enfermedad metastásica a distancia, la supervivencia a 5 años es relativamente pobre, concretamente menor del 25%².

Respecto a los ACCa, según la ENETS en su guía de 2012, la supervivencia global a 5 años es del 40-75%, siendo del 84% en enfermedad localizada, del 74% en enfermedad regional y del 18% en pacientes con metástasis a distancia³. A su vez, en los pacientes en los que se realizó la HD, existió un incremento significativo de la supervivencia global a 5 años respecto a aquellos en los que solamente se realizó apendicectomía (85,9% vs. 82,8%), sin embargo, como se ha comentado anteriormente, parece que la HD no tiene un claro incremento significativo de la supervivencia global en los tumores T1-2^{7,10}.

Por último, el pronóstico de las MiNEN apendiculares suele ser peor que el de los TNEa^{9,11} (incluso más desfavorable que los

carcinomas neuroendocrinos apendiculares¹²⁾ y los ACCa⁹. Así, la supervivencia global a 3, 5 y 10 años es del 69,5%-72,1%, 57,4%-63,2% y 43,7%-49,2% respectivamente^{9,11}. Incluso, la HD, podría no tener impacto en la supervivencia global cuando se compara con la apendicectomía¹¹.

En conclusión, las neoplasias apendiculares no mucinosas incidentales presentan buen pronóstico, incluso cuando precisan HD.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). *J Neuroendocrinol*. 2023;35:e13332. DOI: 10.1111/jne.13332.
- Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103:144-52. DOI: 10.1159/000443165.
- Pape UF, Perren A, Niederle B, et al; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-56. DOI: 10.1159/000335629.
- Clift AK, Kornasiewicz O, Drymoussis P, Faiz O, Wasan HS, Kinross JM, et al. Goblet cell carcinomas of the appendix: rare but aggressive neoplasms with challenging management. *Endocr Connect*. 2018;7:268-77. DOI: 10.1530/EC-17-0311.
- Song H, Yang S, Zhang Y, Hua Y, Kleeff J, Liu Q, Liao Q. Comprehensive analysis of mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): A SEER database analysis of 767 cases. *Front Oncol*. 2023;12:1007317. DOI: 10.3389/fonc.2022.1007317.
- Shenoy S. Goblet cell carcinoids of the appendix: tumor biology, mutations and management strategies. *World J Gastrointest Surg* 2016;8:660-9. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i10.660.
- Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1753-60. DOI: 10.1245/s10434-020-08316-w.
- Kowalsky SJ, Nassour I, AlMasri S, et al. Omission of right hemicolectomy may be safe for some appendiceal goblet cell adenocarcinomas: a survival analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:8916-25. DOI: 10.1245/s10434-021-10191-y.
- Xing X, Zhang Y, Wang L, Wang Y, Zhang Z, Li Z, et al. Discussion on the benefits of different treatment strategies in elderly and non-elderly patients with appendix MiNEN: a retrospective study based on SEER database. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38:93. DOI: 10.1007/s00384-023-04384-y.
- Bell PD, Pai RK. Goblet cell adenocarcinoma of the appendix: an update and practical approach to diagnosis and grading. *Hum Pathol*. 2023; 132:183-96. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.06.002.
- Zheng M, Li T, Li Y, Zhang T, Zhang L, Ma W, et al. Survival Profile and Prognostic Factors for Appendiceal Mixed Neuroendocrine Non-neuroendocrine Neoplasms: A SEER Population-Based Study. *Front Oncol*. 2020;10:1660. DOI: 10.3389/fonc.2020.01660.
- Shi H, Qi C, Meng L, Yao H, Jiang C, Fan M, et al. Do neuroendocrine carcinomas and mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm of the gastrointestinal tract have the same prognosis? A SEER database analysis of 12,878 cases. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820938304. DOI: 10.1177/2042018820938304.