

Tumor neuroendocrino apendicular pediátrico: análisis de una serie

A. Recio Linares¹, M. Martín Gómez², N. Crespo Madrid³, E. Martínez Zamorano⁴, S. Cuadrado Martín¹, B. Martín-Sacristán Martín³

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). ³Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Resumen

Introducción: El tumor neuroendocrino es la neoplasia apendicular más frecuente en la edad pediátrica. Existen guías sobre su manejo en adultos pero no se han elaborado guías para pacientes pediátricos, lo que conlleva un manejo muy heterogéneo en este grupo de edad. Se presenta una serie de casos con el objetivo de mejorar el conocimiento de estos tumores. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de tumor neuroendocrino apendicular hallados en piezas de apendicectomía entre enero de 2004 y diciembre de 2017 en dos hospitales terciarios, en menores de 18 años. **Resultados:** se incluyeron 6 pacientes, 4 varones y 2 mujeres. En todos el síntoma principal fue el dolor abdominal, ninguno presentó síndrome carcinoide. En uno de ellos el tumor se localizó en base y tuvo dudosa afectación de márgenes, por lo que se realizó una segunda cirugía. En el resto, la apendicectomía fue curativa. Sólo en 3 se hizo seguimiento. **Conclusiones:** según la mayoría de autores no es necesaria una segunda cirugía tras el diagnóstico, ni tampoco el seguimiento pues se han encontrado supervivencias similares cuando se comparan grupos. Esta afirmación parece aún más clara en tumores <1 cm y sin factores de riesgo asociados, sobre todo la invasión del mesoapéndice. En cualquier caso, hacen falta estudios para la elaboración de guías que permitan homogeneizar su manejo en la edad pediátrica.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Tumor neuroendocrino, tumor carcinoide, cáncer apendicular, apendicitis aguda, apendicectomía.

Abstract

Title: Pediatric neuroendocrine appendicular tumor: a case-series analysis

Introduction: The neuroendocrine tumor is the most frequent appendix neoplasia in the pediatric age. Although multiple guides about the management of this tumor in adults exist, no guides with focus on children have been created. That makes the management of the tumor for this population very heterogeneous. Several cases are presented below with the objective to improve the knowledge on this area. **Material and methods:** a retrospective study of the appendix neuroendocrine tumor found in appendectomy pieces on patients under eighteen was carried out in two tertiary hospitals - Nuestra Señora del Prado in Talavera de la Reina and Virgen de la Salud in Toledo- between January 2004 and December 2017. **Results:** six patients were under study, 4 men and 2 women. In all of them, the main symptom was abdominal pain, any of them showed carcinoid syndrome. One had a tumor located in the base. In this case a second surgery was necessary due to the suspicion of affected margins. Regarding the rest of the patients, the appendectomy was curative. Only in three of them a follow up was done. **Conclusions:** According to the majority of the authors, neither a second surgery nor a follow up is necessary after the diagnosis, having similar results when comparing groups. This statement becomes more significant in tumors <1 cm and without associated risk factors, specially the deep mesoappendiceal infiltration. In any case, it is clear that further studies must be conducted in order to elaborate guides that allow making the management of the tumor more homogeneous.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Neuroendocrine tumor, carcinoid tumor, appendix cancer, acute appendicitis, appendectomy.

Fecha de recepción: 20-02-19. Fecha de aceptación: 25-04-19.

Correspondencia: A. Recio Linares. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora del Prado. Carretera de Madrid, Km. 114. 45600 Talavera de la Reina. Toledo. Correo electrónico: aran.recio.linares@gmail.com

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (NET) derivan de las células de la cresta neural de cualquier parte del organismo (sobre todo tubo digestivo, páncreas y bronquios)¹. Cerca del 68% se desarrollan en el tracto gastrointestinal y su localización más frecuente es el apéndice cecal. El tumor neuroendocrino es el segundo tumor gastrointestinal más frecuente en la edad pediátrica después del linfoma y el primero a nivel apendicular². A pesar de su carácter esporádico, puede asociarse a síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple por mutación del gen MEN 1.

El primer caso publicado de tumor apendicular data del año 1882³. Fue en 1907 cuando Oberndorfer estableció el término «carcinoide» y ya en el año 1980 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo empleó para referirse a la mayoría de los NET. Este hecho causó discrepancias entre los patólogos y los clínicos; los primeros empleaban el término «carcinoide» para referirse a tumores con características neuroendocrinas mientras que los clínicos lo empleaban para referirse a tumores productores de serotonina (síndrome carcinoide)⁴. En los últimos años se han ido sucediendo cambios en la terminología; actualmente el término de «carcinoide» está en desuso y se prefiere el de «tumor neuroendocrino».

Este tumor rara vez se presenta con síntomas de síndrome carcinoide como *flushing*, diarrea, broncoespasmo, hipotensión o dolor abdominal. El diagnóstico se realiza de manera casual tras el análisis de la pieza quirúrgica y su incidencia se estima entre un 0,3 y un 0,9% de todas las apendicectomías. En ausencia de metástasis, el pronóstico es muy bueno, con supervivencias a los 5 años cercanas al 100%.

No existen guías sobre el manejo de estos tumores en la edad pediátrica; la mayoría de los profesionales extrapolan las indicaciones para adultos, lo cual genera una enorme heterogeneidad. La principal dificultad radica en determinar qué pacientes requieren cirugías más agresivas en un segundo tiempo y qué pacientes necesitan seguimiento por riesgo de recaída. En la mayoría de los casos la apendicectomía es curativa y no son necesarias hemicolectomías, cecotomías o resecciones ileocecales. Tanto el tratamiento agresivo como el exceso de pruebas, en situaciones en que no es preciso, suponen un importante impacto económico y psicosocial.

A continuación, se presenta una serie de casos, complementaria a series presentadas previamente en nuestro país⁵.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de tumor neuroendocrino apendicular hallados en piezas de apendicectomía entre enero de 2004 y diciembre de 2017 en dos hospitales terciarios (Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina y Hospital Virgen de la Salud de Toledo, España), en menores de 18 años. La búsqueda se llevó a cabo mediante codi-

ficación SNOMED y los términos que se emplearon fueron «apéndice», «carcinoide», «tumor carcinoide», «tumor neuroendocrino». Se recogieron datos acerca de la edad, el sexo, la presentación clínica, el diagnóstico anatomopatológico y las características de la pieza quirúrgica, así como del seguimiento y pronóstico de los casos. Se exponen en la tabla 1.

Resultados

Se incluyeron 6 pacientes entre 0 y 18 años con diagnóstico de tumor carcinoide apendicular entre un total de 20 casos en el periodo comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2017, obteniendo una incidencia global de dicho tumor del 0,29% (20/6.798). Cuatro de los casos fueron varones y dos fueron mujeres. Todos se presentaron con clínica de dolor abdominal y cuadro compatible con apendicitis aguda. Ninguno presentó síndrome carcinoide. Sólo en el caso 4 el diagnóstico anatomopatológico fue de apendicitis gangrenada, siendo los restantes apendicitis agudas no complicadas. En cinco casos la localización del tumor fue en el tercio distal, y sólo en el caso 2 el tumor se localizó en la base, con dudosa afectación de márgenes. De los localizados en la punta, el caso 5 alcanzaba la grasa subserosa o mesoapéndice. Los 6 fueron clasificados como tumores neuroendocrinos bien diferenciados y presentaron un grado histológico G1 salvo el caso 3, que fue G2 por el índice mitótico. En ningún caso se identificó invasión vascular o linfática y en todos el tamaño del tumor fue ≤ 1 cm. Sólo se realizó seguimiento en los casos 2, 4 y 6. En los casos 2 y 4 se realizaron TC abdominal, ecografía abdominal y colonoscopia, así como marcadores tumorales (cromogranina A en sangre, 5-HIAA en orina de 24 horas) durante los primeros 2 años, interrumpiendo el seguimiento posterior. En el caso 6 el diagnóstico ha sido reciente y se mantiene seguimiento con una periodicidad trimestral (cromogranina A, serotonina, 5-HIAA y ecografía abdominal). En el momento actual los 6 pacientes viven y se encuentran libres de enfermedad.

Discusión

Los NET son infrecuentes en la edad pediátrica pero constituyen el grupo de tumores gastrointestinales más frecuente tras el linfoma y la primera causa de tumor apendicular en ese rango de edad. Se estima una incidencia global de entre el 0,3 y el 0,9% de todas las apendicectomías. En casi todos los casos el diagnóstico es incidental y se realiza tras el análisis de la pieza quirúrgica. La localización más frecuente es en el tercio distal del apéndice. Existe cierto predominio en las mujeres. La edad media de aparición es en torno a los 12 años. Son factores de mal pronóstico la invasión vascular o linfática, la afectación de la grasa subserosa o mesoapéndice, la invasión de los márgenes quirúrgicos, el tamaño ≥ 2 cm o un índice mitótico alto. En la mayoría de los casos no se presenta ninguna de estas situaciones, la apendicectomía es curativa y el pronóstico es excelente.

TABLA 1

Serie de casos de tumor neuroendocrino apendicular

Nº	Año	Edad y sexo	Sintomas	Síndrome carcinoide	AP	Tamaño y localización	Mitosis/ Ki67	Márgenes	Ganglios/vascular	Diferenciación y grado	Clasificación AJCC TNM 2017	Tipo de cirugía	Segunda cirugía	Seguimiento Pruebas	Recidiva
1	2004	15a varón	Dolor abdominal	NO	Apendicitis aguda supurada	Tercio distal 5 mm eje mayor Mucosa y submucosa	No se identifican figuras de mitosis	Libres	NO	Bien diferenciado. G1	pT1, pNx, pMx	Apendicectomía	NO	NO	No se conoce
2	2005	17a mujer	Dolor abdominal	NO	Apendicitis aguda supurada	Base 6mm	No se identifican figuras de mitosis	Sí	NO	Bien diferenciado. G1	pT1, pNx, pMx	Apendicectomía	SI	2 años Colonoscopia, TC abd, ecografía abdominal, serotonina, cromogranina A, 5-HIAA	No se conoce
3	2007	8a varón	Dolor abdominal	NO	Apendicitis aguda supurada	Tercio distal 1.4 mm eje mayor Mucosa y submucosa	2 mi/2 mm ² Ki67 2%	Libres	NO	Bien diferenciado. G2	pT1, pNx, pMx	Apendicectomía	NO	NO	No se conoce
4	2009	17a varón	Dolor abdominal	NO	Apendicitis aguda gangrenosa	Tercio distal 1 mm eje mayor Mucosa y submucosa	No se identifican figuras de mitosis	Libres	NO	Bien diferenciado. G1	pT1, pNx, pMx	Apendicectomía	NO	2 años Colonoscopia, TC abd, ecografía abdominal, serotonina, cromogranina A, 5-HIAA	No se conoce
5	2009	14a mujer	Dolor abdominal	NO	Apendicitis aguda supurada	Tercio distal 1 cm eje mayor Infiltra mucosa, submucosa, muscular propia y grasa subserosa (sin alcanzar la superficie serosa)	1 mi/2 mm ² Ki67 1%	Libres	NO	Bien diferenciado. G1	pT3, pNx, pMx	Apendicectomía	NO	NO	No se conoce
6	2017	14a varón	Dolor abdominal	NO	Apendicitis aguda supurada	Tercio distal 0.6 mm eje mayor Infiltra mucosa, submucosa y muscular	1 mi/2 mm ² Ki67 <3%	Libres	NO	Bien diferenciado. G1	pT1, pNx, pMx	Apendicectomía	NO	Actual TC abdominal, 5-HIAA, serotonina, cromogranina A	No 17 meses tras cirugía

La actualización de la OMS 2017⁶ propone clasificar los NET en función de 2 características: su diferenciación y su grado histológico. De esta manera, es posible establecer con más exactitud que con clasificaciones previas cuál va a ser el comportamiento del tumor en el futuro. Así pues, en cuanto a la diferenciación, los NET pueden dividirse en bien diferenciados (monotonía nuclear y cromatina granular en «sal y pimienta» sin apenas atipia) o en pobremente diferenciados (núcleos vesiculosos con nucleolos marcados y más atipia) (figuras 1 y 2). Por otra parte, el grado histológico se define en función del recuento de mitosis y/o del índice proliferativo medido con Ki-67, distinguiéndose 3 grados: G1, G2 y G3. En resumen, se establecen 4 tipos de tumores puramente neuroendocrinos: el tumor neuroendocrino bien diferenciado grado G1, el tumor neuroendocrino bien diferenciado grado G2, el tumor neuroendocrino bien diferenciado grado G3 y el carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado grado G3. Otra clasificación clásica también empleada por la OMS y que adopta la AJCC⁷

(American Joint Committee on Cancer) en su actualización de 2017, es la clasificación TNM que tiene en cuenta el tamaño del tumor, la afectación linfática o la presencia de metástasis.

Para los adultos existen consensos actualizados de la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)⁸ y de la NANETS (North American Endocrine Tumor Society)⁹. En la edad pediátrica se han publicado numerosas series¹⁰⁻¹⁸ y estudios multicéntricos¹⁹⁻²² con el objetivo de describir las características de estos tumores a esa edad y poder así definir sus propias directrices.

Una cuestión que ha sido discutida en los últimos años es si la apendicitis aguda en determinadas situaciones se puede tratar de forma conservadora con antibióticos, evitando así la cirugía y ahorrando tanto costes económicos como riesgos al paciente. Los que rechazan esta iniciativa alegan que se perderían diagnósticos distintos al de apendicitis aguda que requieren otros manejos. Los que la apoyan explican que haciendo más pruebas de imagen preoperatorias, se podrían definir

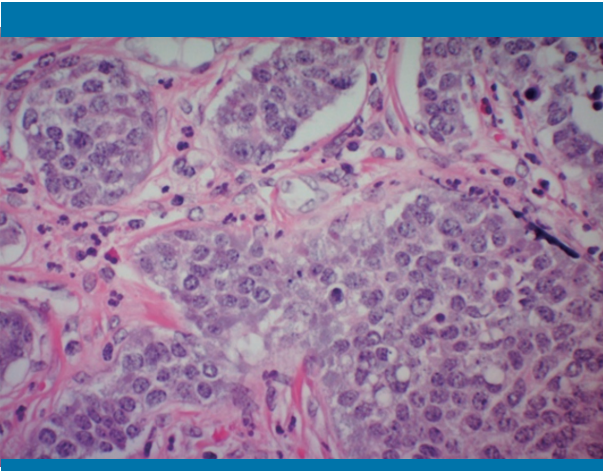


Figura 1. Imagen histológica en la que se observa una proliferación neoplásica con un patrón de crecimiento en nidos sólidos. Se trata de células redondeadas o poligonales de citoplasma eosinófilo y núcleos redondeados, isomorfos, con cromatina granular

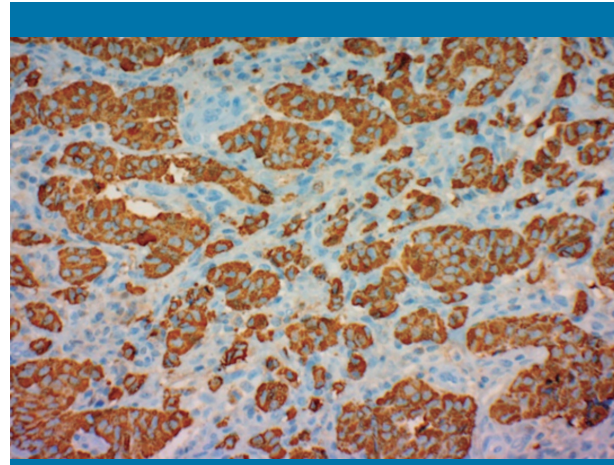


Figura 2. Imagen histológica en la que los elementos neoplásicos resultan positivos para marcadores neuroendocrinos como la cromogranina

mejor los cuadros clínicos y así seleccionarlos. En la serie de Gorter et al.²², entre un total de 484 apendicectomías por sospecha de apendicitis aguda, se encontraron 10 diagnósticos inesperados, lo cual supuso el 4,3% del total de casos (ileítis terminal, oxiuros, endometriosis, tumor neuroendocrino, tumor de ovario). Otro motivo de debate es si una vez indicada la cirugía, el análisis histopatológico de la pieza de apendicectomía debe realizarse de forma rutinaria. Para algunos autores no es coste-efectivo y sólo estaría justificado si macroscópicamente existen hallazgos patológicos²³. Para otros, es importante analizar todas las piezas por el mismo motivo que defendían realizar cirugía, para evitar la pérdida de cuadros distintos a la apendicitis y que precisan otro tipo de manejo, como por ejemplo el tumor neuroendocrino, la parasitosis (oxiuros), la TBC apendicular, la enfermedad de Crohn o la apendicitis eosinofílica entre otros²⁴. Pero sin duda, los puntos más conflictivos del tumor neuroendocrino apendicular en niños son cuándo estaría indicada una cirugía más agresiva, en qué pacientes realizar seguimiento y con qué pruebas.

A grandes rasgos, la guía europea para adultos recomienda sólo apendicectomía en aquellos tumores que miden menos de 1 cm y hemicolectomía derecha en aquellos que miden más de 2 cm o tienen factores de riesgo. Para aquellos que miden entre 1 y 2 cm se recomienda individualizar la toma de decisiones⁸. Nussbaum et al.²¹ emplean datos del National Cancer Data Base (NCDB) para comparar los resultados de 916 pacientes con tumor neuroendocrino apendicular entre 1 y 2 cm, y encuentran que no existen diferencias en la supervivencia a 1 y 5 años entre los pacientes sometidos a una resección primaria del tumor y los que se someten a hemicolectomía derecha aun en presencia de tumores de alto grado. En cuanto al manejo postoperatorio, la guía europea considera adecuado el seguimiento en tumores entre 1 y 2 cm si asocian factores de riesgo

o en tumores de más de 2 cm tengan o no dichos factores. No existe evidencia de la utilidad de los marcadores cromogranina A en sangre y 5-HIAA en orina y de las pruebas de imagen para la detección de metástasis o recurrencias⁸.

En cuanto a la edad pediátrica, De Lambert et al.²⁰ describen 114 casos de tumor neuroendocrino apendicular en menores de 18 años, mediante un estudio retrospectivo multicéntrico en Francia, con el objetivo de aportar datos que contribuyan a la redacción de guías específicas. De los 114 casos, la hemicolectomía derecha (HCD) se llevó a cabo en 2 de los 85 pacientes que no cumplían criterios (<2 cm; no invasión de mesoapéndice, vascular ni linfática; Ki67 bajo) y no se realizó en 19 de los 29 que cumplían al menos uno. Concluyen que en su serie de casos los factores de riesgo más relevantes fueron el tamaño >2 cm y la invasión del mesoapéndice y que la apendicectomía es suficiente aun en esas circunstancias, siendo innecesario un seguimiento posterior. Njere et al.¹⁸, en su metaanálisis encuentran que en el grupo de tumores >2 cm existe un riesgo elevado de presentar ganglios positivos respecto al grupo de tumores ≤2 cm. Sin embargo concluyen que la apendicectomía aislada es un tratamiento adecuado para el tumor neuroendocrino apendicular en niños independientemente de su tamaño, la posición, o la presencia de invasión linfática y/o mesentérica; y que las investigaciones postoperatorias no son útiles. Boxberger et al.⁴ afirman que el tamaño y la invasión del mesoapéndice son los factores predictores del comportamiento tumoral por excelencia, y encuentran que el punto de corte del tamaño que predice la invasión linfática con una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 66,7% es 1,5 cm. Por otro lado, cabe destacar la aportación de Indini et al.¹⁹ en el único estudio prospectivo de tumor neuroendocrino apendicular en la edad pediátrica descrito hasta el momento (The Italian TREP Project), donde sugiere que el Octreoscan estaría indicado en

tumores >2 cm o en presencia de exámenes de laboratorio y/o imagen patológicos, y que la segunda cirugía procedería en caso de que el Octreoscan estuviera alterado.

Conclusiones

En nuestra serie todos los tumores midieron ≤ 1 cm y sólo dos cumplieron factores de mal pronóstico (afectación de márgenes e invasión del mesoapéndice). En 5 casos la apendicectomía fue curativa; en uno se practicó una segunda cirugía por dudosa afectación de márgenes, con resección de íleon, ciego y colon derecho, estando las piezas libres de tumor. Sólo en tres se hizo seguimiento. Hasta el momento no se conocen recaídas ni fallecimientos por este motivo.

Es evidente la enorme diversidad en el manejo de estos tumores en la edad pediátrica y la necesidad de guías que homogenicen los criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Dado el buen pronóstico de los mismos, en los últimos años está cambiando su manejo, pero sería importante estandarizarlo y unificarlo de forma que todos los profesionales que se dedican a esto tuvieran guías y pudieran apoyarse en ellas. ■

Bibliografía

- Toledo del Castillo B, Solana Garcia M J, Pérez Moreno J, Tolín Hernani M M, Álvarez Calatayud G, Sánchez Sánchez G. *Tumor carcinoide apendicular. A propósito de un caso.* Acta Pediatr Esp 2013; 71 (7): 195-198.
- Howell D L, O'Dorisio S et al. *Management of Neuroendocrine Tumors in Children, Adolescents, and Young Adults.* Pediatr Hematol Oncol 2012; 34: 64-68.
- Berger A. *Ein fall von Krebs des Wurmfortsatzes.* Berl Klin Wochenschr 1882; 41: 616-618.
- Boxberger N, Redlich A, Böger C, Leuschner I, Von Schweinitz D, Dralle H et al. *Neuroendocrine Tumors of the Appendix in Children and Adolescents.* Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 65-70.
- Pérez-Albert P, de Rojas T, Lendínez M A, Illade L, García-Abos M, Alonso-Cadenas J et al. *Management and outcome of children with neuroendocrine tumors of the appendix in Spain: Is there room for improvement?* Clin Transl Oncol 2017; 19: 1168-1172.
- De Mestier L, Cros J, Neuzillet C, Hentic O, Egal A, Muller N et al. *Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms.* Neuroendocrinology 2017; 105: 412-425.
- Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Appendix.* College of American Pathologist. June 2017.
- Pape U F, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R et al. *ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas).* Neuroendocrinology 2016; 103: 144-152.
- Kunz P L, Reidy-Lagunes D, Anthony L B, Bertino E M, Brendtro K, Chan J A et al. *Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors.* Pancreas 2013; 42: 557-577.
- Wu H, Chintagumpala M, Hicks J, Nuchtern J G, Okcu F, Venkatramani R. *Neuroendocrine Tumor of the Appendix in Children.* J Pediatr Hematol Oncol; 2017; 39: 97-102.
- Kim S S, Kays D W, Larson S D, Islam S. *Appendiceal carcinoids in children-management and outcomes.* Journal of Surgical Research 2014; 192: 250-253.
- Abdelaal A, El Ansari W, Al-Bozom I, Khawar M, Shahid F, Aleter A et al. *Frequency, characteristics and outcomes of appendicular neuroendocrine tumors: A cross-sectional study from an academic tertiary care hospital.* Annals of Medicine and Surgery 2017; 21: 20-24.
- Prommegger R, Obrist P, Ensinger C, Profanter C, Mittermair R, Hager J. *Retrospective Evaluation of Carcinoid Tumors of the Appendix in Children.* World J. Surg. 2002; 26: 1489-1492.
- Vandeveldel A, Gera P. *Carcinoid tumours of the appendix in children having appendicectomies at Princess Margaret Hospital since 1995.* Journal of Pediatric Surgery 2015; 50: 1595-1599.
- Tchana-Sato V, Detry O, Polus M, Thiry A, Detroz B, Maweja S, et al. *Carcinoid tumor of appendix: A consecutive series from 1237 appendectomies.* World J Gastroenterol 2006; 12: 6699-6701.
- Hatzipantelis E, Panagopoulou P, Fragandrea V, Fragandrea I, Kolioukas E. *Carcinoid Tumors of the Appendix in Children: Experience From a Tertiary Center in Northern Greece.* JPGN 2010; 51: 622-625.
- Ketan P K, Consolato S, Kulkarni et al. *Appendix carcinoids in childhood: Long-term experience at a single institution in Western Canada and systematic review.* Pediatrics International 2013; 55: 157-162.
- Njere I, Smith L L, Thurairasa D, Malik R, Jeffrey I, Okoye B et al. *Systematic review and meta-analysis of appendiceal carcinoid tumors in children.* Pediatr Blood Cancer 2008; e27069.
- Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, Vitellaro M, Signoroni S, Massimino M et al. *Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: The Italian TREP project experience.* Pediatric Blood Cancer 2017; e26658.
- De Lambert G, Lardy H, Martelli H, Orbach D, Gauthier F, Guérin F. *Surgical Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix in Children and Adolescents: A Retrospective French Multicenter Study of 114 Cases.* Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 598-603.
- Nussbaum D P, Speicher P J, Gulack B C, Keenan J E, Ganapathi A M, Englum B R et al. *Management of 1- to 2-cm Carcinoid Tumors of the Appendix: Using the National Cancer Data to Address Controversies in General Surgery.* Presented at the American College of Surgeons 100th Annual Clinical Congress, San Francisco CA, October 2014.
- Gorter R R, Van Amstel P, van der Lee J, van der Voorn P, Bakx R, Heij H A. *Unexpected findings after surgery for suspected appendicitis rarely change treatment in pediatric patients; Results from a cohort study.* Journal of Pediatric Surgery 2017; 52: 1269-1272.
- Monajemzadeh M, Hagghi-Ashtiani M-T, Montaser-Kouhsari L, Ahmadi H, Zargoosh H, Kalantari M. *Pathologic Evaluation of Appendicectomy Specimens in Children: Is routine Histopathologic Examination Indicated?* Iran J Pediatr 2011; 21: 485-490.
- Alemayehu H, Snyder C L, St Peter S D, Ostlie D J. *Incidence and outcomes of unexpected pathology findings after appendicectomy.* Journal of Pediatric Surgery 2014; 49: 1390-1393.