

Bölüm 5

APENDİKS KİTLELERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Selman ALKAN¹
Murat ÇAKIR²

GİRİŞ

Apendiks neoplazileri iki ana grupta izlenir. Bunlar: epitelial neoplaziler ve nöro-endokrin neoplazilerdir. Her iki grubun benign ve malign lezyonları olmaktadır. Apendiksin epitelial tümörleri sınıflandırması özellikle de müsinöz neoplazilerin sınıflaması ve anlaşılması bazen kafa karıştırıcı olmaktadır (1).

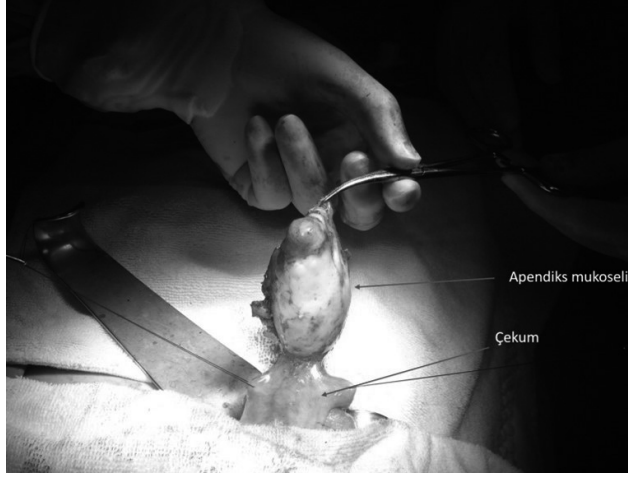
APENDİKSİN MÜSİNÖZ LEZYONLARI

Apendiksin müsin ile dolarak lümeninin genişlemesi olarak ifade edilmektedir. Bu terim patolojik ve klinik özellikleri hakkında bilgi vermeyen makroskopik görünüme göre bir tanımlamadır. Neoplastik olmayan apendiksin müsinöz lezyonlar, neoplastik apendiksin müsinöz lezyonları olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadırlar.

Neoplastik olmayan apendiksin müsinöz lezyonları basit mukosel veya retansiyon kistleri olarak sınıflandırılır. Apendiks lümeninin tıkanması sonrası gelişir. Kronik bir süreçtir. Herhangi bir epitelial dejenerasyon izlenmez. Displazi olabilmektedir. Displazide hücreler, birbirlerine benzer olmaktan çıkar ve yapısal değişime uğrar. Hücre içinde bölünme (mitoz) ile ilgili elemanların sayısı oldukça artmıştır. Hücrede kanserleşmeye gidişin başladığını gösterir) içermez dolayısı ile malignleşmez. Apendiksin lümeninin tıkanması sonrası sekresyona bağlı şişmesidir (Resim 1).

¹ Dr. Öğr Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi AD,
e-posta: mdsalkan@gmail.com

² Prof. Dr, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi AD,
e-posta: drmuratcakir@hotmail.com



Resim 1. Apendiks Mukoseli

Neoplastik apendiksın müsinöz lezyonları;

- Apendiksın serrated polipleri
 - Müsinöz apendiks neoplazileri
 - Apendiksın müsinöz adenokarsinomları
- olmak üzere üç çeşittir.

Apendiksın serrated polipleri displazili veya displazisiz olabilir. Kolonun Serrated lezyonlarına benzer, ancak farklı moleküler özelliklere sahiptir. Kanserleşme potansiyeli vardır.

Müsinöz Apendiks Neoplazileri displastik müsinöz tümörlerdir. Bu tümörler, epitel tabakalarını geçerek muskularis mukozasına doğru diseksiyon yapar. Ancak muskularis propria ile sınırlıdır ve infiltratif bir büyüme paterni, invazyon veya bir stromal desmoplastik reaksiyon göstermez. Bu lezyonlar düşük dereceli sitolojik özellik taşıyor ise Low grade müsinöz neopazi (LAMN) olarak adlandırılırken, yüksek dereceli sitolojik özellik taşıyor ise High grade müsinöz neopazi (HAMN) olarak adlandırılır (2). HAMN kansere dönüşme oranı daha yüksektir.

Apendiksın müsinöz adenokarsinomları infiltrativ ve invaziv malign lezyonlardır. Müsin gölcükleri içeren atipik hücre kümeleri izlenir. Müsinöz adenokarsinomlar mikroskop altında ekstrasellüler alanda %50 den fazla müsin içeren kanserlerdir. Hücre içerisinde müsin birikimi var ise taşlı yüzük hücreli kanser olarak isimlendirilir (3).

Apendiks müsinöz neoplazilerden bahsedildiğinde mutlaka psödomiksoma peritonei (PMP) kavramını da bilmek gerekir. Apendiksın müsinöz neoplazile-

ri cerrahi veya spontan perforé olursa müsin içeriği karın boşluğuna yayılarak PMP'yi oluşturur (Resim 2) (4). Tüm karında jel kıvamında tümöral kitle ile dolu izlenir (Resim 3).



Resim 2. Müsinöz lezyonların cerrahi görüntüsü



Resim 3. Karın içerisinden temizlenen tümöral kitleler

PMP'li hastaların prognozu, müsin içindeki hüresellik derecesine göre belirlenir (Aselüler, düşük dereceli histolojik özellikler, yüksek dereceli histolojik özellikler ve taşlı yüzük hücreleri).

Apendiksin müsinöz lezyonlarında klinik genellikle rastlantısal olarak tanı konur (5). Abdominal görüntüleme veya cerrahi esnasında fark edilir. Lezyonlar genellikle asemptomattır veya nonspesifik semptomlara sahiptir. En sık karşılaşılan belirtisi sağ alt kadranda ağrıdır. Bu ağrı akut veya kronik başlangıçlı olabilir. Daha seyrek olarak hastalarda gelişen mukoselin intussusepsiyonu sonucu kolik ağrı, gastrointestinal kanama ve bağırsak tıkanması izlenebilir (6). Sağ üreterin

tıkanmasına bağlı genitoüriner semptomlar oluşabilir. Nadiren mukosel rüptüründen kaynaklanan şiddetli karın ağrısı gelişebilir (7).

Apendiks müsünöz lezyonları için laboratuvar bulguları spesifik değildir. Neoplastik müsünöz lezyonu olan hastalarda anemi ve tümör belirteç değerlerinde yükselme (CEA, CA 19-9 ve CA-125) görülebilir.

Radyolojik çalışmalar, özellikle abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi apendiks mukoseli teşhisi koyabilir. Ancak lezyonun neoplastik olup olmadığını kesin olarak ayıramaz. Malign lezyonlar retansiyon kistlerinden daha büyük olurlar. Duvar düzensizliği, duvar kalsifikasyonu ve yumuşak doku kitlesi görüntüsü malignite şüphesi oluşturur.

Apendiks müsünöz lezyonları kolorektal kanser taraması için yapılan kolonoskopide tesadüfen bulunabilir. Kolonoskopide çekum lümenine dıştan bası yapan yuvarlak kitle görüntüsü oluşturur. Bu dairesel çıkıntının ortasında apendiks orifisi izlenir (volkan işareti) (8). Lezyona endoskop forsepsi ile değildiğinde çökme görülebilir (yastık işareti). Unutulmamalıdır ki apendiks müsünöz lezyonlarda kolonoskop ile tanı oranı düşüktür. Ancak yandaş patolojileri araştırma açısından önemlidir.

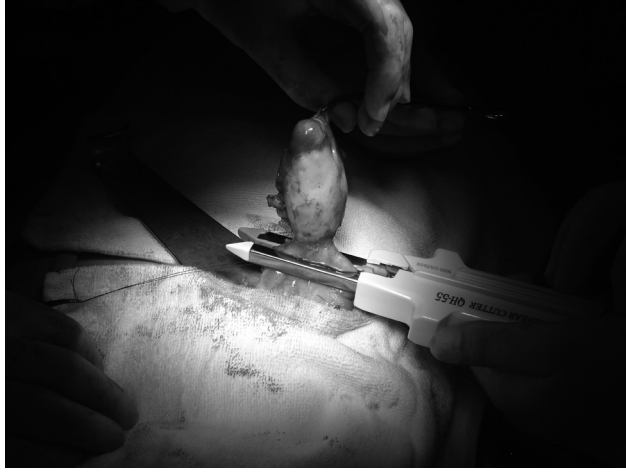
Apendiks müsünöz lezyonları farklı nedenlerle yapılan tetkiklerde tesadüfen tespit edilmektedir. Peritoneal yayılım riski nedeniyle biyopsi genelde önerilmez.

Apendiks müsünöz lezyonların sınıflandırılmasında TNM sınıflaması kullanılmaktadır. T lezyonun duvar invazyonunu, N lenf duğunu tutulum sayısını ve M metastaz varlığını ifade etmektedir. Bir lezyonun sınıflandırılması ile tedavi ve hastanın yaşam beklentisi ortaya konulmuş olur. Erken evre tümörler cerrahi tedavisi uygun iken ileri evre hastalıklarda öncelikle cerrahi dışı tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

APENDİKSİN MÜSİNÖZ LEZYONLARINDA TEDAVİ

Müsünöz apendiks lezyonların tamamına cerrahi önerilmektedir. Görüntüleme tetkiklerinde benign veya malign ayrımı yapılamadığı için cerrahi tanıda da önemli hale gelmektedir. Cerrahinin diğer bir avantajı ileride oluşabilecek psödomiksoma peritonei (PMP) engellemektir. PMP müsünöz içeriğin karın boşluğuna yayılarak daha kompleks bir hastalık haline gelmesidir. Apendiks müsünöz lezyonlarda apandektomi yeterlidir. Malign düşünülüyorsa sağ hemikolektimi gibi ince ve kalın barsağında kapsayacak şekilde geniş ve kapsamlı cerrahi düşünülebilir. Bu işlem ile onkolojik cerrahi yapılır. LAMN ve HAMN lezyonlarında lenf nodu tutulumu olmadığı için sağlam sınırla rezeksiyon yeterlidir (Resim 4). Lenf

nodu diseksiyonuna gerek yoktur. Genellikle frozen çalışmaları sonuç vermediği için yapılmasına gerek yoktur.



Resim 4. Apendiks mukoseli rezeksiyon sınırı

Cerrahide en önemli nokta lezyonun perforasyon etmeden yani bütünlüğünü bozmadan çıkarmaktır. Bütünlüğü cerrahi esnasında bozulur ise müsinöz içerik ile birlikte neoplastik hücreler peritona yayılmış olur. Basit bir cerrahi ile çözülecek patoloji daha kapsamlı ve komplike tedavi gerektirecek hale getirilmiş olur.

Apendiks mukoselinin peritona yayıldığı tespit edilirse cerrahi tedavi tüm peritoneal yüzeyi çıkaracak şekilde peritonektomi ile birlikte sitoredüktif cerrahiye dönüşür. Bu işlem deneyimli bir merkezde yapılmalıdır. Cerrahi esnasında hastalığın özelliğine göre ısıtılmış kemoterapinin periton içine uygulaması (HİPEK) gerekebilir. İyi diferansiye müsinöz adenokarsinomda özellikle lenf nodu örneklemesi için sağ hemikolektomi önerilse de temiz cerrahi sınır ile yapılmış apandektomide yeterli oranda sağ kalım sağlamaktadır.

Cerrahi şansı olmayan hastalar ile cerrahi sonrası uygulanan kemoterapi tedavisini içermektedir.

Apendiks müsinöz lezyonlarının prognozu histolojisi, peritoneal yayılımının varlığı ve metastazı ile yakından ilişkilidir (9). Basit rezeksiyon kistleri (mukoseller) ve serrated polipler iyi huylu lezyonlardır. Standart apandektomiden sonra sağkalım mükemmeldir (%91 -100). Neoplastik lezyonlar, özellikle yüksek dereceli apendiks müsinöz neoplazmaları (HAMN'ler) ve müsinöz adenokarsinomlar daha kötü bir prognoza sahiptir. Apendiks neoplastik epitel varlığı, yüksek dere-

celi sitoloji, yapısal karmaşıklık ve invazyon gibi histopatolojik özellikler rekürrense neden olur.

APENDİKS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ (NET)

Nöroendokrin tümörler iyi diferansiye NET (Grade 1,2 ve 3), kötü diferansiye NET ve nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırılır (10). Eski sınıflamada bu lezyonlara karsinoid tümörler olarak ifade edilirdi. NET'ler genelde yavaş büyüyen lezyonlardır. Histolojik grade ve diferasyonu klinik karakteri belirlemede önemlidir. Tümör içerisindeki mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi tümörün agresivitesini belirler (Tablo 1).

Tablo 1: DSÖ Tümör Nöroendokrin Neoplazmalarının Sınıflandırması

Terminoloji	Farklılaşma	Derece	Mitotik hız (mitoz / 2 mm ²)	Ki-67 endeksi (%)
NET, G1	İyi farklılaşmış	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi farklılaşmış	Orta düzey	2 ile 20	3 ile 20
NET, G3	İyi farklılaşmış	Yüksek	> 20	> 20
NEC, küçük hücre tipi (SCNEC)	Kötü bir şekilde farklılaşmış	Yüksek	> 20	> 20
NEC, büyük hücre tipi (LCNEC)	Kötü bir şekilde farklılaşmış	Yüksek	> 20	> 20
MiNEN	İyi veya kötü farklılaşmış	Değişken	Değişken	Değişken

(NET: Nöroendokrin Tümör; NEC: Nöroendokrin Karsinom; SCNEC: Küçük hücreli nöroendokrin karsinom; LCNEC: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom; MiNEN: Karışık nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazm)

NET'ler serotonin gibi vazoaktif maddeler salgılayarak epizodik kızarma (flashing), hırıltılı solunum, isal ve sağ kalp yetmezliği gibi tabloya neden olduğunda karsinoid sendrom olarak ifade edilir. NET hastalarda sendrom oluşması için büyük çoğunluğu (%90) karaciğer metastazı yapması gerekir (11).

Apendiks NET insidansı her 1000 apendektomi için 3 ile 9 arasında değişir (12). Genellikle kırklı yaşlarda görülür. Kısmen kadınlarda bir miktar daha sık tespit edilir.

Genelde semptom vermez. Tesadüfen apandektomi materyalinde tespit edilir. Genellikle distal apendiks lokalizasyonundadır ve lümen obstruksiyonuna sebep olmaz. Sadece %10'lük kısım obstruksiyona neden olur (13). Semptomlar genellikle metastaz sonrası ortaya çıkar. Metastaz genelde tümör boyutu ile ilişkilidir. Metastaz sıklıkla karaciğere olur. Ektrahepatik yayılım çok nadirdir.

Evrelemede TNM sınıflaması daha fazla tercih edilir. Bu amaçla Somatostatin-reseptör tabanlı tanısal görüntüleme (SPECT- OctreoScan) veya Galyum Ga-68 DOTATOC pozitron emisyon tomografisi (PET) ile tarama yapılır. Bu yöntem vücut görüntüleme ve karaciğer dışındaki metastatik hastalığın teşhisi ve evrelen-dirilmesi için çok hassastır.

NET dışında senkron malignite taraması amacıyla kolonoskopi yapılmalıdır. Senkron lezyon ihtimali %20'lere kadar çıkmaktadır.

24 saatlik idrarda serum kromogranin A (CgA) ve serotonin metaboliti 5-hidroksiindole asetik asit (5-HIAA) ölçümünü yapılmalıdır. 5-HIAA'nın yükselmiş ürünler seviyeleri, serotonin üreten NET'ler için oldukça spesifiktir ancak hassas değildirler. CgA'nın (NET'lerde peptitler ve aminler ile depolanan ve salınan bir proteindir) serum konsantrasyonu, 5-HIAA atılımına paraleldir.

Prognozu primer olarak tümör boyutu etkiler. 2cm den büyük tümörlerde prognoz kötüleşmeye başlar. Tümör boyutu arttıkça lenf nodu ve uzak metastaz oranı artmaktadır.

APENDİKS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ

Lokal hastalık olan 1cm den küçük NET'lerde apandektomi yeterlidir. 1-1.9cm arası NET'lerde mezoapendiks invazyonu, pozitif veya belirsiz sınır, yüksek proliferatif oranı, anjiyoinvazyon veya karışık histoloji yokluğunda (adenokarsinoid tümör) apandektomi yeterli iken bunları karşılamayan durumda sağ hemikolektomi yapılmalıdır. 2cm den büyük tümörlerde sağ hemikolektomi yapılmalıdır.

Metastatik hastalıkta somotostatin analogları iyi bir tercih olabilir. Seçilmiş hastalar için karaciğer rezeksiyonu, özellikle semptomların giderilmesi için faydalı olabilir. Karaciğer rezeksiyonu mümkün değilse, hepatic arterin embolizasyonu düşünülebilir. Karaciğere sınırlı metastatik hastalarda karaciğer nakli alternatif bir tedavi yöntemidir.

Herhangi bir bölgede gastrointestinal NET'in rezeksiyonundan sonra takip için randomize çalışma verisi veya kanıta dayalı kılavuz yoktur. Öneriler genellikle riske ve birincil tümör özelliklerine göre değişmektedir. Genellikle 2cm boyutundan daha küçük tümörlerde rutin takip önerilmez. 2cm den daha büyük

tümörlerde öykü, fizik muayene, tümör belirteçleri ve abdominal görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Tirumani SH, Fraser-Hill M, Auer R, Shabana W, Walsh C, Lee F, Ryan JG. Mucinous neoplasms of the appendix: a current comprehensive clinicopathologic and imaging review. *Cancer Imaging*. 2013;13:14. Epub 2013 Feb 22.
2. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ, Peritoneal Surface Oncology Group International. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):14.
3. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), IARC, 2019. Vol1
4. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, Gui X, Isaac S, Milione M, Misdraji J, Pai RK, Rodriguez-Justo M, Sobin LH, van Velthuysen MF, Yantiss RK. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017;71(6):847. Epub 2017 Sep 19.
5. Mizuma N, Kabemura T, Akahoshi K, Yasuda D, Okabe H, Chijiwa Y, Nawata H, Matsui N. Endosonographic features of mucocele of the appendix: report of a case. *Gastrointest Endosc*. 1997;46(6):549.
6. Mourad FH, Hussein M, Bahlawan M, Haddad M, Tawil A. Intestinal obstruction secondary to appendiceal mucocele. *Dig Dis Sci*. 1999;44(8):1594.
7. Landen S, Bertrand C, Maddern GJ, Herman D, Pourbaix A, de Neve A, Schmitz A. Appendiceal mucoceles and pseudomyxoma peritonei. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(5):401.
8. Hamilton DL, Stormont JM. The volcano sign of appendiceal mucocele. *Gastrointest Endosc*. 1989;35(5):453.
9. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, Kosinski LA, Washington MK, Kakar S, Weiser MR, Overman MJ. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2016;122(2):213. Epub 2015 Oct 27.
10. Couvelard A, Perren A, Sipos B. Appendiceal neuroendocrine neoplasms. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. P.152.
11. Galanopoulos M, Toumpanakis C. The Problem of Appendiceal Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):661. Epub 2018 Jul 13.
12. Mullen JT, Savarese DM. Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. *J Surg Oncol*. 2011;104(1):41.
13. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer*. 1968;21(2):270.