

Bölüm 6

APENDİKS MÜSİNÖZ NEOPLAZİLERİ VE APENDİKS ADENOKARSİNOMLARI

Korhan TUNCER¹
Gizem KILINÇ TUNCER²

Apendiks müsinöz neoplazileri (AMN), tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturan nadir tümörlerdir (1). Ancak yapılan çalışmalarda AMN'lerin insidansının zaman içerisinde arttığı ve tanı yaşının da düştüğü gözlenmiştir. Apendiks neoplazisinde, hastaların %50-55'ini kadınlar oluşturmakta olup hastalığın %70'i beyaz ırkta görülmektedir. AMN'li hastaların %53,2'sinde periton tutulumu (%26,3'ü lokalize ve %20,5'i bölgesel) başvuru esnasında tespit edilmektedir (2).

Apendiks neoplazisi olan hastalar, erken evrede apendikte müsin birikimine bağlı gerilmeye akut apandisit benzeri bir klinik tablo ile başvururlar. Apendiks kökünde bir tıkanmaya bağlı perforasyon oluşması durumunda ise perfore apandisit tablosunu taklit edebilmektedirler. Carr ve ark. (3) apendiks neoplazili hastaların %32'sine preoperatif akut apandisit tanısı konulduğunu, %23'üne ise tesadüfen tanı konulduğunu bildirmiştir. Smeenk ve ark. (4) ise apendektomi materyallerinin %0,2 ile %0,3'ünde AMN görüldüğünü bildirmiştir. İleri evrelerde ise hastalar peritonda müsinöz asit birikimine bağlı olarak artan kronik karın ağrısı, karın şişliği, kilo kaybı, anemi gibi spesifik olmayan klinik belirtilerle de başvurabilirler.

Apendiks müsinöz neoplazileri değişen malign potansiyele sahip heterojen bir hastalık grubunu içerir. Bu neoplazilerin uygun kategorizasyonu ve isimlendirilmesi de çeşitli patolojik derecelendirme sistemleriyle tarih boyunca kafa karıştırıcı olmuştur. Bu durumu sonlandırmak ve daha tutarlı bir sınıflandırma sistemi getirmek amacıyla Uluslararası Peritoneal Yüzey Onkoloji Grubu (PSOGI) konsensusunda apendiks ve peritoneal lezyonların bir sınıflandırılması oluşturulmuştur (Tablo 1 ve Tablo 2) (5-7).

¹ Uzm. Dr., Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, e-posta: korhantuncer19@gmail.com

² Uzm. Dr., S.B.Ü. Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, e-posta: drgizemkilinc@gmail.com

Tablo 1: Apendiks epitelyal neoplazilerinin sınıflandırılması (5)	
Terminoloji	Histolojik Özellikler
Tübüler, tübülovillöz ya da villöz adenom, düşük dereceli veya yüksek dereceli displazili	Kolorektal tipe benzeyen mukoza ile sınırlı adenom, muskularis mukoza sağlam
Serrated polip, displazili veya displazisiz (düşük dereceli veya yüksek dereceli)	Serrated özelliklere sahip mukoza ile sınırlı tümörler, muskularis mukoza sağlam
Düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazi (DAMN)	Düşük dereceli atipi olan müsinöz neoplazi ve aşağıdakilerden herhangi biri ile : <ul style="list-style-type: none"> • Muskularis mukozanın kaybı • Submukozada fibrozis olması • İtici invazyon (ekspansif veya divertikül benzeri büyüme) • Asellüler müsinin duvarı diseke etmesi • Düzleşmiş veya dalgalı epitel varlığı • Apendiksin rüptüre olması • Ekstra-apendiks alanında müsin ve/veya hücre varlığı
Yüksek dereceli apendiks müsinöz neoplazi (YAMN)	DAMN'nin histolojik özelliklerine sahip ve infiltratif invazyon olmayan, ancak yüksek dereceli atipi olan müsinöz neoplazi
Müsinöz adenokarsinom (iyi, orta ya da az diferansiye)	İnfiltratif invazyon gösteren müsinöz neoplazi
Az diferansiye (müsinöz) adenokarsinom (taşlı yüzük hücreli)	Taşlı yüzük hücreli müsinöz neoplazi (taşlı yüzük hücresi ≤%50)
Taşlı yüzük hücreli (müsinöz) karsinom	Taşlı yüzük hücreli müsinöz neoplazi (taşlı yüzük hücresi >%50)
Adenokarsinom (iyi, orta ya da az diferansiye)	Kolorektal tipteki adenokarsinomlara benzeyen non-müsinöz adenokarsinom

Tablo 2: Psödomiksoma peritoneinin sınıflandırılması (6, 7)

Lezyon	Kriterler
Aselüler müsin	<ul style="list-style-type: none"> • Peritoneal kavite içerisinde neoplastik hücre barındırmayan müsin olması
Düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei veya dissemine peritoneal adenomüsinozis (DPAM)	<ul style="list-style-type: none"> • Tipik olarak epitelyal komponenti az • Küçük kümeler, şerit ve gland benzeri yapılar • Sitolojik atipinin minimal olması • Mitoz az • Alttaki organlara infiltratif tarzda invazyon yok ancak itici invazyon paterni olabilir
Yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei veya peritoneal müsinöz karsinomatozis	<ul style="list-style-type: none"> • Nispeten hücresel olarak daha zengin olması • Büyüme paterninin kribriform olması • Sitolojik atipinin yüksek dereceli olması • Bol miktarda mitoz olması • Alttaki organlara infiltratif tarzda invazyon varlığı
Taşlı yüzük hücreli yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei veya taşlı yüzük hücreli peritoneal müsinöz karsinomatozis	<ul style="list-style-type: none"> • Taşlı yüzük hücresi içeren herhangi bir lezyon varlığı (yani çekirdeği hücre zarına doğru iten intrasitoplazmik müsinli yuvarlak hücreler) • Müsin içerisinde bulunan taşlı yüzük hücrelerini taklit eden dejenere hücreler dışlanmalıdır.

Düşük Dereceli Apendisyal Müsinöz Neoplazi

Düşük dereceli apendisyal müsinöz neoplazi (DAMN), müsinöz adenokarsinomu karakterize eden infiltratif, invazyonu olmayan iyi diferansiye bir neoplazidir. Hastalar sıklıkla akut apandisit kliniği ile başvururlar. Kistik olarak genişleyen ve mukus içeren apendiks mukosel oluşturabilmektedir. Belirgin rüptürler genellikle PMP'li hastalarda mevcuttur (8). İtici tarzda (ekspansif veya divertikül benzeri büyüme) invazyon olarak tanımlanan, apendiks duvarındaki invazyon paterni; DAMN'yi adenomdan ayıran en önemli özelliktir (7).

Yavaş büyüyen, ama psödomiksoma peritonei riski taşıyan bu lezyon genellikle ekstra peritoneal yayılım ve lenf nodu metastazı yapmamaktadır (9). Düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazileri genellikle KRAS mutasyonu içerirler. BRAF mutasyonu ve mikrosatellit instabilite sıklıkla saptanmaz. Ayrıca GNAS mutasyonları kolorektal neoplazilerde çok nadir görülürken bu tümörlerde sık rastlanılmaktadır (7,10).

Yüksek Dereceli Apendisyal Müsinöz Neoplazi

Yüksek dereceli apendisyal müsinöz neoplazi son derece nadirdir ve bu nedenle de nasıl davranmasının beklenebileceğine dair yayınlanmış çok az kanıt vardır. Sınırlı veriler; yüksek dereceli sitolojik özelliklere ve duvar boyunca divertikül benzeri büyüme paternine sahip müsinöz neoplazilerin DAMN'den daha agresif seyrettiğini ancak incelenen vakaların sayısının nispeten az olduğunu göstermektedir (11). YAMN'ler orta diferansiye neoplazilerdir.

Serrated Lezyonlar

Apendikte serrated özelliklere sahip neoplaziler yaygındır ve bunların çoğunda sitolojik displazi yoktur. Genellikle mukozayı çepeçevre bir şekilde tutarlar (12). Apendikteki serrated lezyonlar kolonda karşılaşılanlara benzer mikroskobik morfoloji gösterebilse de, farklı bir genetik anormallik spektrumuna sahiptirler. Özellikle displazili ve displazisiz serrated lezyonlar genellikle KRAS mutasyonlarını barındırırken, BRAF mutasyonları daha az görülür (13). Özellikle genç hastalarda bu serrated lezyonlar kolorektal neoplaziyle ilişkili olabileceğinden dolayı kolonoskopi önerilmektedir. Birçok apendiks neoplazisi, bazı alanlarda DAMN bazı alanlarda da serrated polip özellikleri ile heterojen yapıdadır. Bu da bazı düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazilerin öncül serrated lezyonlardan köken alma olasılığını yükseltir (13). Bu tarz heterojen neoplaziler serrated polipten ziyade DAMN olarak sınıflandırılmalıdır.

Adenom

Kolon ve rektumdaki adenomlar gibi tübüler, tübülovillöz veya villöz yapılarla sahip olabilen lezyonlardır. PSOGI; adenom terimini mukozada sınırlı ve lüminal bir dilatasyona yol açmayan lezyonlar için kullanılmaktadır (5,6). Daha öncelerde müsinöz adenom olarak belirtilen lezyonların çoğu şuan için düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazi olarak sınıflandırılmaktadır (6). Duvarda invazyon göstermeyen mikroskopik olarak da mukozada sınırlı lezyonlardır. Apendiks duvarını diseke eden veya ekstra-apendiküler alana yayılan müsin görülmez. Muskularis mukoza intaktır. Kolorektal adenomların aksine apendiks adenomları genellikle villözür. Çoğu adenom düşük dereceli displazi içerir (7).

Apendikte sınırlı tübüler adenomlar familial adenomatöz polipozisli (FAP) hastalarda görülebilirken nadiren de sporadik olma eğilimindedirler (3). Konvansiyonel tip displazi ve serrasyona sahip villöz lezyonlar villöz adenom yerine displazili serrated polip olarak isimlendirilmelidir (6,7).

Apendiks Adenokarsinomu

Apendiks adenokarsinomları, infiltratif invazyon varlığı ile tanımlanmaktadır. Apendiksin adenokarsinomları müsinöz veya non-müsinöz şeklinde olabilir. Ekstrasellüler müsinin lezyonun %50'sinden fazlasını oluşturduğu neoplaziler müsinöz adenokarsinom olarak tanımlanır (9). Tüm apendiks adenokarsinomlarının %40'ını müsinöz adenokarsinomlar oluşturmaktadır (5). Müsinöz apendiks adenokarsinomları iyi diferansiye, orta diferansiye veya az diferansiye olarak sınıflandırılabilir. Ancak bu ayrımı yapmak için histolojik kriterler iyi belirlenmemiştir (14). İki kademeli bir sistem (düşük dereceli, yüksek dereceli) yerine üç kademeli bir sistemin (iyi, orta, az) olmasının nedeni, iyi diferansiye lezyonların tipik kolorektal adenokarsinomlar gibi davranmaktan ve uzak metastazlara neden olmaktan ziyade PMP'ye neden olma olasılığının daha yüksek olabilmesidir. Literatürde bu hipotez için herhangi bir kanıt yoktur, bu yüzden aradaki ayrımı korumak mantıklı görünmektedir (6). %50 ve daha az taşlı yüzük hücresi içeren müsinöz adenokarsinomlar az diferansiye (taşlı yüzük hücreleri içeren) müsinöz adenokarsinom şeklinde, %50'den daha fazla taşlı yüzük hücresi içeren müsinöz adenokarsinomlarsa taşlı yüzük hücreli (müsinöz) karsinom olarak isimlendirilmektedir (Tablo 1) (5,9). Bu öneri, PMP'li hastalarda taşlı yüzük hücreleri mevcut olduğunda daha kötü bir prognoz bulan çalışmalara dayanmaktadır (15-17).

Düşük dereceli ve yüksek dereceli AMN gibi, apendiksin adenokarsinomları çoğunlukla KRAS ve GNAS mutasyonlarını barındırır, ancak BRAF mutasyonlarını barındırmaz. Nadiren yüksek düzeyde mikrosatellit instabilite gösterirler (18). Müsinöz adenokarsinomlarla ilişkili prekürsör lezyonlar sıklıkla serrated polipler, DAMN'ler veya YAMN'lerdir. Müsinöz olmayan adenokarsinomların, istisnalar olmasına rağmen, olağan kolorektal tipe benzeyen bir adenom ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (6). Müsinöz adenokarsinomlarda prognoz nonmüsinöz histoloji gösteren adenokarsinomlardan daha iyidir (9). Apendiks adenokarsinomlarında Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Apendiks adenokarsinomlarında TNM evrelemesi

T - primer tümör	
Tis	Karsinoma insitu: İntraepitelyal veya lamina propria invazyonu
Tis (DAMN)	Apendiksle sınırlı düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazmi (muskularis propriaya uzanabilen aselüler müsin veya müsinöz epitel ile tutulum olarak tanımlanır)
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Muskularis propriaya invazyon var
T3	Subseroza ya da mezoapendikse invazyon var
T4a	Visseral periton tümör tarafından perforé edilmiş veya seroza ya da mezoapendikte aselüler müsin bulunmakta
T4b	Doğrudan diğer organlara veya yapılara invazyon var
N - rejyonel lenf nodu	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1a	1 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz
N1b	2-3 adet bölgesel lenf düğümünde metastaz
N1c	Bölgesel lenf düğümleri pozitif değil ancak subseroza veya mezenterde satellit tümör depozitleri mevcut
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz
M - uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Sadece intraperitoneal aselüler müsin
M1b	Sadece intraperitoneal metastaz (Tümör hücreleri içeren peritoneal müsinöz birikimler dahil)
M1c	Periton dışı metastaz

Müsinöz Apendiks Neoplazilerinde ve Adenokarsinomlarda Tedavi Yönetimi

Apendikte sınırlı apendiks neoplazili hastaların uygun yönetimi ve gözetimi ile ilgili kanıta dayalı çok az literatür vardır. Senkron kolorektal neoplaziyi dışlamak için kolonoskopi mutlaka yapılmalıdır. Adenomlar ve serrated polipler tam eksizeyonla tedavi edilmelidir. Apendiksin proksimal rezeksiyon sınırına kadar uzanan DAMN'lerin tekrarlama olasılığı düşüktür (19). Ancak rezidü tümör sonraki rezeksiyon örneklerinde belgelenmiştir ve hastalısız sağkalım ile negatif ilişkilidir (20,21). DAMN'li hastalarda ekstra apendisyal yayılım kanıtı yoksa psödomiksoma peritonei riski düşüktür. Ancak ekstra apendisyal alanda aselüler müsin

bulunması PMP riskini yükseltir ve ekstra apendisyal müsinde neoplastik epitel hücrelerinin varlığı bu riski daha da arttırmaktadır (22). Ekstra apendisyal müsin veya hücre yayılımı yok ise, 5 ile 10 yıllık takip muhtemelen yeterli olmaktadır. Aksi takdirde artmış PMP riskinden dolayı daha uzun olması gerekir.

Apendiks müsinöz neoplazilerde apendektomi sonrası cerrahi sınırdaki tutulum durumunda sağ hemikolektomi düşünülmelidir. Aynı zamanda peri-apendiks bölgesini içeren tümörler, 2 cm veya daha büyük tümör boyutu, yüksek dereceli histoloji veya muskularis propriaya invaze olan tümörler için de sağ hemikolektomi düşünülmelidir (23). Sağ hemikolektomi için benzer kriterler Pahlavan ve ark. (24) tarafından da şu şekilde tanımlanmıştır: (a) hücresel farklılaşmanın derecesi, (b) artmış mitotik aktivite, (c) apendiks tabanının tutulumu, (d) lenf nodu metastazı, (e) 2 cm'den büyük tümör boyutu olması. Ek olarak perforasyon, yüksek dereceli veya kötü diferansiye histoloji ile başvuran hastalarda da sağ hemikolektomi düşünülmelidir. Ekstra apendiks yayımlı DAMN için 3, 5, 7 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %100, %86, %60 ve %45'tir (25).

Rezeke edilen lokalize AMN için adjuvan kemoterapinin rolü prospektif randomize çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Fluorourasil (5-FU) bazlı adjuvan kemoterapi, genellikle lenf nodu tutulumu veya perforasyon olan kötü diferansiye tümörler (taşlı yüzük histolojisi) gibi belirli yüksek riskli durumlarda önerilir. Adjuvan kemoterapi düşük dereceli iyi diferansiye müsinöz tümörler için önerilmez ve sadece kanserin lenfovasküler veya lenf nodu tutulumu gibi invaziv özellikler gösterdiği veya karışık tip histolojiye sahip olduğu belirli durumlarda düşünülmelidir (25).

Apendektomi sonrası apendiks adenokarsinomu tanısı alındıysa, tamamlama sağ hemikolektomi yapılmalıdır. Bunun temel nedeni bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapmaktır. Tedavi, kolon adenokarsinom için belirtilen onkolojik prensiplerde olmalıdır. Peritoneal implantlar veya psödomiksoma peritonei kanıtı var ise, sitoreduktif cerrahi ile HİPEK tedavisi endike olabilir (26).

Yüksek dereceli apendisyal müsinöz neoplazilerin tedavi ve takip yönetimi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Yeterli veri oluşuncaya kadar, özellikle de ekstra-apendisyal alandaki müsinde epitelyal hücre bulunuyor ise tedavi yönetiminin adenokarsinom gibi uygulanmasının daha doğru olacağı bildirilmektedir (6).

Psödomiksoma Peritonei

Psödomiksoma peritonei (PMP), histolojik bir tanı olmamakla birlikte müsinöz asit kavramını ifade etmek için kullanılan bir klinik terimdir. Peritoneal kavite

içerisinde büyüyen neoplastik müsinöz tümör tarafından üretilen müsinin yavaş bir progresyon ile birikmesi sonrasında ortaya çıkan jelatinöz asit ve peritoneal implantlar olarak tanımlanmaktadır (7). Müsinöz asit en yaygın apendiks müsinöz neoplazileri ile ilişkilidir. Onun dışında kolon, urakus, over ve müsinöz pankreas neoplazileri dahil olmak üzere çeşitli primer tümör tipleri tarafından üretilebilir. Primer lezyonun tümör biyolojisi, histolojik derece, yaş, fonksiyonel durum ve tanı anındaki hastalığın yaygınlığı gibi faktörler, bu hastaların hastaliksız sağkalımını ve genel sağkalımını belirlemektedir.

PMP düşük veya yüksek dereceli olarak gruplandırılabilir (9). Histolojik olarak düşük dereceli özelliklere sahip psödomiksoma peritoneiler düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei veya dissemine peritoneal adenomüsinozis olarak isimlendirilmiştir ve genellikle DAMN ile birlikte görülür (5,7). Histolojik olarak yüksek dereceli özelliklere sahip psödomiksoma peritoneiler ise peritoneal müsinöz karsinomatozis veya yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei olarak gruplandırılabilir ve genellikle de müsinöz adenokarsinomla birlikte görülür (5,7). Taşlı yüzük hücreleri görülmesi durumunda da taşlı yüzük hücreli peritoneal müsinöz karsinomatozis veya taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinoma peritonei olarak tanımlanabilir (5,7) PSOGI konsensusunda oluşturulan bu PMP sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

PMP'de peritoneal müsin içinde epitel hücrelerinin olmaması ve düşük dereceli olması iyi prognostik faktörler iken taşlı yüzük hücrelerinin varlığı ve sağ alt kadran ötesine yayılım olması kötü prognostik faktörlerdir. Düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei veya dissemine peritoneal adenomüsinoziste 5 yıllık sağkalım oranı %75 iken, yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritoneide sağkalım oranı %14 olarak raporlandırılmıştır (7,27). R0 veya R1 rezeksiyon olan hastalarda ise R2'ye göre genel sağkalım daha iyidir.

Radikal sitoredüktif cerrahi PMP'de standart tedavi olmakla birlikte HİPEK uygulanması sağkalımı arttırmaktadır. Ancak bu agresif tedavinin morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. 5 yıllık sağkalım oranı ise %53 ile %78 arasındadır (28,29).

KAYNAKÇA

- McCusker ME, Cote TR, Clegg LX et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: A populationbased study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998. *Cancer* 2002; 94:3307–3312.
- ShaibWL, Goodman M, Chen Z et al. Incidence and survival of appendiceal mucinous neoplasms: A SEER analysis. *Am J Clin Oncol* 2015 [Epub ahead of print].
- Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 1995;75:757–768.

- Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ et al. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:196–201.
- 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; 40:14-26.
- Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017 Dec;71(6):847-858.
- Paşaoğlu E, Dursun N. The Current Approach to Appendiceal Mucinous Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei. *J Curr Pathol*. 2018;2:46-56.
- Moorstele MV, Hertogh GD, Sagert X, Cutsem EV. Appendiceal cancer : a review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. Jul-Sep 2020;83(3):441-448.
- Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH, Theise ND. Eds. *WHO Classifications of Tumors of the Digestive System*, 4th ed. Lyon, 2010. 122-125.
- Zauber P, Berman E, Marotta S, Sabbath-Solitare M, Bishop T. Kras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix. *Scand. J. Gastroenterol*. 2011; 46; 869-74.
- Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 2003; 27; 1089-1103.
- Yantiss RK, Panczykowski A, Misdraji J, Odze RD, Rennert H, Chen YT. A comprehensive study of nondysplastic and dysplastic serrated polyps of the vermiform appendix. *Am. J. Surg. Pathol*. 2007; 31; 1742-1753.
- Pai RK, Hartman DJ, Gonzalo DH et al. Serrated lesions of the appendix frequently harbor KRAS mutations and not BRAF mutations indicating a distinctly different serrated neoplastic pathway in the appendix. *Hum. Pathol*. 2014; 45; 227-235.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *UICC (Union for International Cancer Control) TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2017.
- Shetty S, Natarajan B, Thomas P, Govindarajan V, Sharma P, Loggie B. Proposed classification of pseudomyxoma peritonei: influence of signet ring cells on survival. *Am. Surg*. 2013; 79; 1171-1176.
- Sirintrapun SJ, Blackham AU, Russell G et al. Significance of signet ring cells in highgrade mucinous adenocarcinoma of the peritoneum from appendiceal origin. *Hum. Pathol*. 2014; 45; 1597-1604.
- Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF et al. Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Mod. Pathol*. 2014; 27;1521-1539.
- Hara K, Saito T, Hayashi T, et al. A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix. *Pathol. Res. Pract*. 2015; 211; 657-664.
- Arnason T, Kamionek M, Yang M, Yantiss RK, Misdraji J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2015; 139; 518-521.
- Ronquillo N, Rafeeq S, Fournier K, Mansfield P, Taggart MW, Foo WC. Completion resections in LAMN with extra-appendiceal mucin and appendiceal margin involvement. *Lab. Invest*. 2016; 96; 196A.
- Fournier K, Rafeeq S, Taggart M et al. Low-grade appendiceal mucinous neoplasm of uncertain malignant potential (LAMN-UMP): prognostic factors and implications for treatment and follow-up. *Ann. Surg. Oncol*. 2017; 24; 187-193.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

- Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33; 248–255.
- Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004;91:304–311.
- Pahlavan PS, Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix. *World J Surg Oncol* 2005;3:36.
- Shaib WL, Assi R, Shamseddine A, Alese OB, Staley C, Memis B, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: diagnosis and management. *Oncologist.* 2017 Sep; 22(9): 1107–1116.
- Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30; 2449-2456.
- Lam-Himlin D, Montgomery E, Torbenson M. Nonneoplastic and Neoplastic Disorders of the Appendix. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E, editors. *Gastrointestinal and Liver Pathology* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012: 57-296.
- Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7:69-76.
- McQuellon RP, Russell GB, Shen P, et al. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:125-133.