

Apendiks Karsinoid Tümöründe Tümör Boyutu ve İnvazyon Derinliğine Göre Cerrahi Planlama: Olgu Sunumu

Surgical Approach According to The Tumor Size and Depth of Invasion in Carcinoid Tumors of Appendix: Case Report

MEHMET AKİF ÜSTÜNER¹, ENVER İLHAN¹, ORHAN ÜREYEN¹, ENVER VARDAR², EMRAH DADALI¹, UĞUR GÖKÇELLİ¹, MEHMET TAHSİN TEKELİ¹, HİLMİ GÜNGÖR¹, HALE KIZANOĞLU², ÖZCAN ALPDOĞAN¹

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir - Türkiye

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir - Türkiye

ÖZET

Karsinoid tümör apendiks in en fazla görülen tümörüdür. Hastalar genellikle akut apandisit belirti ve bulguları ile başvururlar. Temel tedavi cerrahidir. 1 cm altı tümörler metastaz yapmadıkları için apendektomi yeterlidir. 1-2 cm arasındaki tümörlerde patolojik bulgulara göre apendektomiyada sağ hemikolektomi yapılır. 2 cm den büyük tümörlerde metastaz potansiyeli gözününe alınarak sağ hemikolektomi uygulanmalıdır. Burada insidental olarak saptanan 2 cm den küçük minimal mezoapendiks invazyonu olan apendiks karsinoid tümörüne tedavi yaklaşımını literatür eşliğinde sunduk.

ABSTRACT

Carcinoid tumor is the most commonly observed tumor of appendix. The patients generally admit with the clinical signs and symptoms of acute appendicitis. The basic treatment in carcinoid tumors of appendix is surgery. Appendectomy is sufficient as the tumors smaller than 1 cm have no metastasis. Appendectomy or right hemicolectomy are performed according to the pathological findings in tumors between 1-2 cm. Right hemicolectomy should be performed in tumors larger than 2 cm, by considering the potential for metastasis. In the current article, in the light of the literature, we

Başvuru Tarihi: 23.11.2014, Kabul Tarihi: 05.06.2015

Dr. Mehmet Akif Üstüner

Eski izmir cad.no:61/2 Karabağlar İzmir - Türkiye

Tel:05079246287

E-mail:dr_ustuner@hotmail.com

Kolon Rektum Hast Derg 2015;25:63-67

Anahtar Kelimeler: Karsinoidtümör, Apendiks, Karsinoid sendrom.

Giriş

Apendiks tümörleri oldukça nadir görülmekte olup, genellikle apendektomi esnasında tesadüfen farkedilen lezyonlardır. Yaklaşık olarak %1 civarında görülür.^{1,2} En sık görülen apendiks tümörü olup, yapılan apendektomilerin %0.5'inde görülürler.^{3,4} Adenokarsinomlardan 10 kat daha sık görülür. En sık 30-40 yaş grubunda olmak üzere her yaşta görülebilir.⁵

Olgu

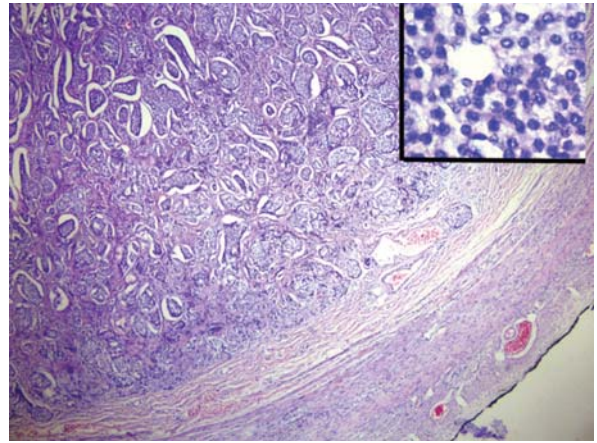
Acil servise 18 yaşında erkek hasta karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede sağ alt kadranda hassasiyet, müskülerdefans, rebound mevcuttu. Akciğer grafisi olağan, batın ultrasonografisinde (US) 7.5 mm çaplı nonkomprese kör sonlanan tübüleransızlenmiş olup bulgular akut apendisit açısından anlamlı olarak değerlendirildi. Laboratuvar değerleri normal aralıktaydı. Hastaya akut apendisit ön tanısıyla apendektomi uygulandı. Hasta postoperatif 2. Gün taburcu edildi.

Appendiks histopatolojisi şu şekilde raporlandı; appendikste ağırlıklı olarak submukozada, muskularisproprida yerleşmiş görünümde, 16x7x7 mm boyutlarında "iyi diferansiyenöendokrin tümör (NET-grade 1)" olarak değerlendirildi (Resim 1). Tümör subserozal mesafeyi de tutmuş ve mezoappendikse de 1 mm den az (minimal) olmak üzere invazyon göstermişti. 10 büyük büyütme alanında ortalama 1 adet mitoz gözlemlendi. İmmunhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde kromogranin ve sinaptofizin pozitifliği, Ki67 proliferasyon indeksi %1'den az olarak saptandı. Apendiks proksimal cerrahi sınır salımdı. Tümör serozal sınırdan 50 mikron uzaklığında olup, lenfovasküler ve perinöralinvazyon izlenmedi. Apendiksin diğer alanlarında inflamasyon ve "akut apendisit" ile uyumlu bulgular izlendi. Hastaya kolonoskopi ve sistemik tarama tetkikleri yapıldı. Sonuçlar normal olarak değerlendirildi. Onkoloji konseyinde görüşülen hastaya takip ve cerrahi seçenekleri ve bunların avantaj ve dezavantajları açıklandı. Cerrahi girişimi kabul eden hastaya sağ hemikolektomi uygulandı.

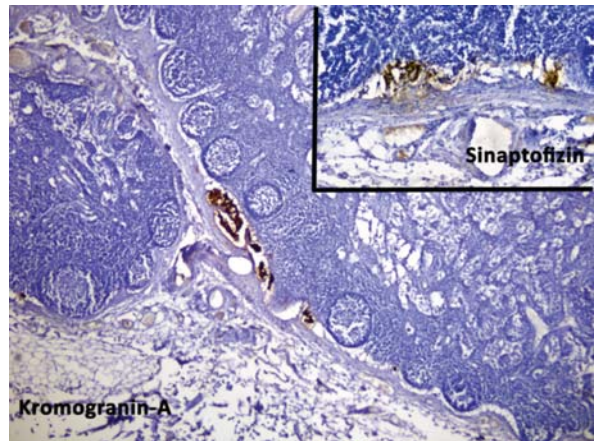
presented the treatment approach in an appendix carcinoid tumor, smaller than 2 cm with minimal mesoappendix involvement which was incidentally diagnosed.

Key words: Carcinoid tumor, Appendix, Carcinoid syndrome

Histopatolojik olarak, diseke edilen 54 lenf nodunun birinde 300 mikronluk karsinoid tümör metastazı saptandı (Resim2). Olgu T1bN1MO, evre 3 olarak değerlendirildi. Hasta postoperatif 5.gün taburcu edilmiş olup kromogranin A ölçümleri ile birlikte 20 aydır sorunsuz olarak takip edilmektedir.



Resim 1. Küçük büyütmede irili ufaklı solid yuvalar oluşturan tümör hücrelerinin büyük büyütmede tuz-biber benzeri nukelus yapısı sergilediği izlenmektedir.



Resim 2. Uygulanan immunohistokimyasal boyamalarda kromogranin-A ve sinaptofizin (iç resim) pozitifliği izlenmektedir.

Tartışma

Karsinoid tümörler endodermden gelişen nadir bir tümördür. Nöroendokrin sistemin enterokromafin veya Kulchitsky hücrelerinden köken alır. Karsinoid tümör hücreleri gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve bronş epitelinde bulunur.^{6,7} Karsinoid tümörler ilk olarak 1867 ileumda tarif edildi, 1882'de apendikte tanımlandı ve 1907 yılında terim haline getirildi.⁸ 1928 yılında Massongastrointestinal sistemin diğer bölgelerinin aksine apendikskarsinoid tümörünün subepitelyal nöroendokrin hücrelerden kaynaklandığını belirtmiştir.⁹

Apendektomi yapılan hastalarda karsinoid tümör saptanma oranı %0.3-0.9 arasındadır.¹⁰ Moertel ve arkadaşları¹¹ Mayo klinikte 150 hastayı içeren bir seride erkek kadın oranını: 0.4 olarak saptamışlardır. Modlin ve arkadaşlarının⁶ yaptığı 13.715 vakalık karsinoid tümör analizinde de benzer sonuçlar çıkmış; Modlin kadınlarda laparoskopi gibi artan pelvik prosüdürlerin karsinoid tümör gibi insidental lezyonların saptanmasını kolaylaştırdığını, bu nedenle kadınlarda daha sık görüldüğünü belirtmiştir. Ancak hem kadınlarda hemde erkeklerde gastrointestinal karsinoid tümörlerin görülme sıklığı giderek artmaktadır. İngilterede 10324 vakalık bir çalışmada görülme sıklığı sırasıyla apendiks, ince barsak, kolon, mide ve rektum olarak sıralanmıştır.^{12,13} Çocuklarda yapılan apendektomilerde görülme oranı %0.2 ila %0.5 arasında değişmekte olup, rapor edilen en genç çocuk 3 yaşındadır.¹⁴

Apendiks karsinoid tümörünü klinik olarak akut apendisitten ayırmak güçtür. Tanı daha çok insidental olarak apendektomi ya da diğer cerrahi girişimler sırasında konulur.¹⁵ İlk olarak akut apendisit şüphesiyle US yada CT çekilebilir. Ancak insülinoma dışındaki NET'ler için somatostatin reseptör sintigrafisi, insülinoma için singlephotonemissioncomputedtomography (SPECT) ve manyetik rezonans görüntüleme, tümör ve metastazların gösterilmesinde kullanılabilir.^{16,17} Biz olguda metastaz taramasını iv kontrastlı Torax ve Batın omografileri ve somatostatin reseptör sintigrafisiyle yaptık, 18 aylık takiplerinde metastaz saptanmadı. Karsinoid sendrom; karsinoid tümörlü hastaların %10'dan daha azında görülür.¹⁸ Apendikskarsinoid tümörleri diğer gastrointestinal tümörler gibi ancak karaciğer metastazı olduğu zaman karsinoid sendroma yol açar ve bu oran %2 nin altındadır.^{7,15,19} Karsinoid tümörün oluşturduğu vazoaktifaminler, karaciğerde yıkıma uğramadan sistemik dolaşıma geçerler. Sonrasında kanda artan 5-

thidroksitriptamin, histamin gibi vazoaktif aminler ishal, flushing, bronkonstriksiyon, sağkardiak kapakfibrozisi, periferik vazomotor semptomlara yol açar.

Apendikskarsinoid tümörlerinin %80'i 1 cm'den küçük, %15'i 1-2 cm arasında ve %5 kadarı 2 cm'den büyüktür. Bu tümörlerin %75'i apendiksproksimalinde yer alırken %10 kadarı tabanda lokalize olmaktadır. 201 cm'in altındaki tümörler metastaz yapmadığı için tedavisinde apendektominin yeterli olduğu kabul edilmiştir.²¹⁻²³ 2 cm'den büyük tümörlerde metastaz yapma olasılığı %20-85 arasında bildirilmiştir.¹⁹ Bir başka bakış açısıyla, metastaz yapmış apendikskarsinoid tümörlerin %99'u 2 cm'den büyüktür.⁵ Bu hastalarda tartışmasız tedavi sağ hemikolektomidir. 1-2 cm arasındaki karsinoid tümörlerde apendektomi sonrası sağ hemikolektomi yapılması için gerekli kriterlerde tartışmalar vardır. Goede ve arkadaşları²³ tartışmalı vakalarda sağ hemikolektomi endikasyonlarını; mezoyayılım, pozitif cerrahi sınıra sahip apendiks bazalinde yerleşmiş tümör, çekum yayılımı, mitotik index ve Ki-67 yüksekliği olarak belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise perinöral, lenfatik ve mezoapandisiel invazyonu sağ hemikolektomi endikasyonu kabul etmişlerdir.^{19,21} Ki-67 hem prognozda hem de lokal ve uzak metastazı tahmin etmekte kullanılır. Ki-67 nin %2'den az olması iyi kriterdir.⁶ Mitotik index ise genellikle %1 'in altındadır, ancak %2 veya %3 olarak bulunursa prognoz kötüdür.²³ Bizim olgumuzda tümör mezoapendikse minimal yayılım göstermişti, lenfovasküler ve perinöral invazyon gözlenmedi, mitotik index %1'in , Ki-67 oranı %2'nin altındaydı. Biz olgumuza literatürde belirtildiği gibi, mezo yayılımı nedeniyle sağ hemikolektomi uyguladık. Nöroendokrin tümörlerde takibinde en yaygın kullanılan marker olan kromogranin A nöroendokrin tümörlü hastaların %80 -100'ünde pozitif bulunmaktadır.^{24,25} Bunların dışında 24 saatlik idrarda 5-hidroksi indol asetik asit, bilgisayarlı tomografi ve işaretli octreotid sintigrafisi kullanılır.¹⁹ Bizim olgumuzun takibinde kromogranin A düzeyi, 5-hidroksi indol asetik asit düzeyi normal aralıkta olup ve tarama CT'lerinde metastaz saptanmamıştır.

Karsinoid lezyonlu hastaların %13 ila %33 kadarında senkron veya metakron kolorektal neoplazm gelişme riski vardır.^{6,20,23} Bu nedenle hastalara kolonoskopi yapılması gerekir. Bizim olgumuzda yapılan kolonoskopi normal olarak değerlendirildi.

Karsinoid tümörlerin metastazında ve karsinoid

sendromda tümörün ürettiği bioaktifürünlerin için farmakolojik kontrol ve sitoredüktif kemoterapi üzerinde yoğunlaşmıştır.²⁶ Streptozosin ve 5-florourasil veya doksorubisinle kombine kısa etkili kemoterapiye cevap oranı %40'ın altındadır ve bu tedavinin önemli yan etkileri vardır.²⁷ Somatostatin analogu olan octreotid, en etkili farmakolojik ajan olup yaklaşık %60 oranında klinik yanıt verir.²⁸ Bir diğer tedavi seçeneği radyoterapidir. Bu tedavilerle kontrol altına alınamayan ve non-rezektable olan karaciğer metazlarındahepatik arter kemoembolizasyonu iyi bir tercihtir.^{29,30}

Apendikskarsinoid tümörlerin prognozomid-gut karsinoid tümörlerinden daha iyidir.²⁶ Beş yıllık sağkalım sadece lokalapendiks yerleşimli tümörlerde %92, lokal metastazlı olgularda %81 ve uzak metastaz gelişen olgularda %31'dir.^{6,19}

Sonuç olarak akut apandisit nedeniyle ameliyat edilen hastalarda sonraki tedavi planlaması için karsinoid tümör akılda tutulmalıdır.Bazı araştırmacılar tarafından da önerildiği gibi 2 cm den küçük perinöral, lenfatik ve mezoapendisialinvazyon yapmış apendikskarsinoid tümörlerinde sağ hemikolektomi uygun bir seçenektir.

Kaynaklar

1. Bulak H, ÖztürkD, ÖzçimenN, *et al.* Apendiksins NeoplastikLezyonları. TKlin J MedSci 2004;24:271-6.
2. Hananel N, Powsner E, Wolloch Y. Primaryapendicealneoplasms. Isr J MedSci 1993;29:733-4.
3. Schmutzer KJ, Bayar M, Zakı AE, Regan JF, Poletti JB. Tumors of the appendix. DisCol&Rect 1975;18:324-31.
4. Hermans JJ, Hermans AL, Risseuw GA, Verhaar JC, MeradjiM. Appendicitiscausedbycarcinoidtumor. Radiology 1993;188:71-2.
5. Sökücü N, Balık E. Apendikstümörleri. Kolon ve Rektum Kanseri Kitabı (Baykan A, ZorluoğluA, GeçimE, *et al.*) 2010;19:301-6.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoidtumors. Cancer 2003;97:934-59.
7. Başak F, Hasbahçeci M, CanbakT, *et al.* İnsidental Saptanan ApendiksKarsinoid Tümörü.J Kartal TR 2014;25:19-22.
8. Dall'igna P, Ferrari A, Luzzatto C, *et al.* Carcinoidtumour of theappendix in childhood: TheexperienceoftwoItalianInstitutions. J Pediatr GastroenterolNutr 2005;40:216-9.
9. Masson P. Carcinoids (argentaftincelltumors) andnervehyperplasia of theappendicularmucosa. Am J Pathol. 1928;4:181-211.
10. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendicealtumors: retrospectiveclinico-pathologicanalysis of appendicealtumorsfrom 7,970 appendectomies. DisColonRectum 1998;41:75-80.
11. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of theappendix: treatmentandprognosis. NEngl J Med. 1987;317:1699-701.
12. O'Donnell ME, Carson J, Garstin WI. Surgicaltreatmentofmalignantcarcinoidtumors of theappendix. Int J ClinPract 2007;61:431-7.
13. Anwar K, Desai M, Al-Bloushi N, Alam F, Cyprian FS. Prevalenceandclinicopathologicalcharacteristics of appendicealcarcinoids in Sharjah (United ArabEmirates). World J GastrointestOncol 2014;15:253-6.
14. Vani B.R, Thejaswini M.U, Deepak K.B, Murthy V.S, GeethamalaK.Carcinoidtumour of appendix in a child: A rarecase at an uncommon site. Afr J PaediatrSurg 2014;11:71-3.
15. Spallitta SI, Termine G, Stella M, Calistro V, Marozzi P. Carcinoid of theappendix. A casereport. MinervaChir 2000;55:77-87.
16. Yao JC, Hassan M, PhanA,et al.Onehundredyearsafter "carcinoid": epidemiology of and prognostic-factorsforneuroendocrinatumors in 35.825 cases in the United States.JClinOncol 2008;26:3063-72.
17. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrinatumors: Reviewandclinical update. HospitalPhysician 2007;51:12-20.
18. Sweeney JF, Rosemurgy AS. CarcinoidTumorsof theGut.Cancer Control 1997;4:18-24.
19. Tchana-Sato V, Detry O, PolusM,etal.Carcinoidtumor of theappendix: A consecutiveseriesfrom 1237 Appendectomies. World J Gastroenterol 2006;12:6699-701.
20. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoidtumors of thevermiformappendix. Cancer 1968; 21:270-8.
21. Fornaro R, Frasciom, Sticchie AC, *et al.* Appendectomy on righthemicolectomy in thetreatment of appendicealcarcinoidtumors? Tumori

- 2007;93:587-90.
22. Çelik F, Karsinoid tümörler. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları (Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D Eds), Ajans Plaza, İstanbul 2003;712-13.
23. Goede AC, Winslet MC. Surgery of carcinoid tumors of the lower gastrointestinal tract. *Colorectal Disease* 2003;123-6.
24. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors - a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10:3-8.
25. Stivanello M, Berruti A, Torta M, *et al.* Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol* 2001;12:73-7.
26. Sweeney JF, Rosemurgy AS. Carcinoid Tumors of the Gut. *Cancer Control* 1997;4:18-24.
27. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumor - and the carcinoid syndrome. A selective review of chemotherapy and hormonal therapy. *Am J Med* 1986;81:49-55.
28. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, *et al.* Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-6.
29. Ruzniewski P, Rougier P, Roche A, *et al.* Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71:2624-30.
30. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, *et al.* Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993;189:541-7.