

Apendektomi materyallerinde rastlantısal olarak saptanan nöroendokrin tümörlerin sıklığı: on yıllık arşiv taraması

The prevalence of incidental neuroendocrine tumours in the appendectomy materials: Ten-year's archive search

Sezen Koçarlan¹, Muhammet Emin Güldür¹, Turan Ekinci², Rabia Aparı¹, Yusuf Yücel³, Turgay Ulaş⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çeşitli endikasyonlarla apendektomi yapılan olguların apendektomi materyallerinde rastlantısal olarak saptanan nöroendokrin tümör (NET)'lerin sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2004- Mayıs 2014 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde apendektomi yapılan ve Patoloji anabilim dalında histopatolojik incelemesi yapılan 2252 olgu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 2252 olgunun 3 (%0,13)'ünde NET rapor edilmiş idi. NET'li olguların hepsi kadın olup, ortalama yaş \pm SD 58,33 \pm 18.14 yıl idi. Olguların tamamı akut apandisit nedeni ile opere edilmiş olup, tümörler mikroskopik inceleme sırasında rastlantısal olarak saptanmıştı. Tüm olgularda tümör apendiks distal kısmına yerleşimli olup, tümör boyutları 1,4cm, 1cm ve 0,7cm (ort:1,03 \pm 0,35cm) idi. Her olguda müküler tabaka ve periapendikal yağlı doku tutulumu mevcut olmakla birlikte, hücrel atipileri minimaldi. Mitotik aktiviteleri 10 büyük büyütme alanında ortalama 1-2 olarak hesaplanmıştı. Tüm olgulara immunohistokimyasal boyama yapılmış ve tamamında tümör hücreleri pansitokeratin, sinaptofizin ve kromogranin ile pozitif boyanma göstermişti. Ki-67 proliferasyon indeksi %1-2 olarak saptanmıştı. Tüm olgularda tümör çevresi apendikte akut apandisit varlığı rapor edilmişti.

Sonuç: Apendiks materyallerinin histopatolojik değerlendirmesinde NET ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalı ve uygun örneklemeler ile değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Apendiks, histopatoloji, nöroendokrin tümör.

ABSTRACT

Objective: Aimed to investigate the incidence of neuroendocrine tumors (NET) in the appendectomy specimens of the patients who underwent appendectomy for various indications.

Methods: 2252 cases, that were performed appendectomy at Harran University Faculty of Medicine and examined histopathologically in Pathology department between January 2004 and May 2014, were analyzed retrospectively.

Results: In the study, it was reported NET in only 3 (0.13%) of these patients. All of the patients with NET were women and mean age \pm SD was 58,33 \pm 18.14 years. All of the patients had been operated for acute appendicitis and the tumor was detected incidentally during microscopic examination. The tumor was localized to the distal portion of the appendix in all cases, the tumor sizes were 1.4cm, 1cm, 0.7cm (mean: 1,03 \pm 0,35), respectively. Although, muscular layer and periapendicular fatty tissue involvement was present in each case, cellular atypia was minimal. Mitotic activity was calculated as 1-2 in 10 high power field. Immunohistochemical staining was performed in all cases and tumor cells showed positive staining with pancytokeratin, synaptophysin and chromogranin in all. Ki-67 proliferative indices were found 1-2%. In all cases, the presence of acute appendicitis had been reported in the peritumoral appendix.

Conclusion: On histopathological examination of the excised appendiceal materials, NET should be constantly kept in mind in differential diagnosis and should be evaluated by an appropriate sampling. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 563-566

Key words: Appendix, histopathology, neuroendocrine tumor

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye
² Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı Şanlıurfa, Türkiye
³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Şanlıurfa, Türkiye
⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhili Bilimler AD, Şanlıurfa, Türkiye

Correspondence: Sezen Koçarlan,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenişehir Yerleşkesi Patoloji AD Şanlıurfa, Türkiye Email: doktorsezen@yahoo.com

Received: 14.07.2014, Accepted: 29.09.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

GİRİŞ

Nöroendokrin tümör (NET)'ler sitoplazmalarında yoğun nörosekretuar granüller bulunan nöroendokrin hücrelerden köken alan heterojen neoplazmlar grubudur [1]. Apendiksin NET'leri, genel olarak nadir görülen gastrointestinal sistem NET'leri arasında en sık karşılaşılanıdır [2]. Klinik olarak genellikle semptom vermezler. Bu nedenle apendektomi materyallerinin histopatolojik incelemeleri esnasında rastlantısal olarak saptanırlar. Literatürde apendektomi materyallerinin %0,3–0,9'unda NET saptandığı bildirilmiştir. Tedavi prosedürleri, tümör boyutu ve derecesine göre farklılık gösterdiği için histopatolojik olarak tanınmaları ve değerlendirilmeleri tedavi ve prognoz açısından çok önemlidir [1,3]. Biz de bu çalışmada çeşitli endikasyonlarla apendektomi yapılan olguların apendektomi materyallerinde rastlantısal olarak saptanan NET'lerin sıklığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Ocak 2004- Mayıs 2014 tarihleri arasında apendektomi yapılan ve Patoloji anabilim dalında histopatolojik inceleme uygulanan 2252 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara ait patoloji raporları gözden geçirildi. Tüm olgular arasından NET tanısı alan olgular seçildi. NET tanılı olguların patolojik arşiv bilgileri incelendi. NET tanısı alan olgulara pansitokeratin, sinaptofizin, kromogranin ve Ki-67 immunohistokimyasal boyalarının yapıldığı görüldü. Ayrıca proliferasyon indeksi ve Ki-67 indekslerinin hesaplandığı görüldü. Proliferasyon indeksinin WHO 2010 sınıflamasına göre, birim alanda (10 mikroskopik büyük büyütme alanı (BBA)-2 mm²) mitoz sayısının veya 1000 hücrede Ki-67 pozitif proliferatif hücrelerin oranının hesaplanması ile saptanmış olduğu görüldü. Olgulara ait elde edilen histolojik ve immunohistokimyasal veriler retrospektif olarak incelendi ve literatür verileri ile kıyaslandı. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu 2013 prensiplerine uygun olarak ve bağlı olduğumuz kurumdan etik onay alınarak yapıldı.

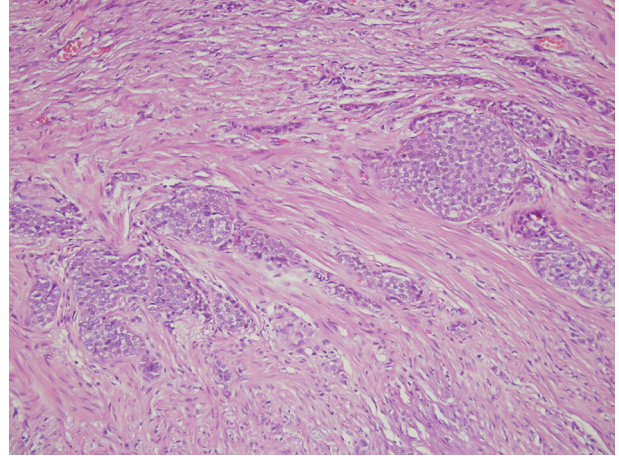
İstatistik analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 17,0 istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı

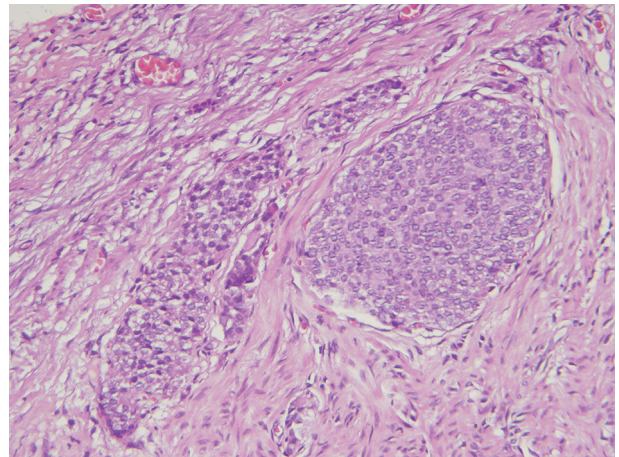
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların sadece 3 (%0,13)'ünde NET rapor edilmiş idi. NET'li olguların hepsi kadın olup, yaş dağılımları 39, 61 ve 75 şeklinde ve yaş ortalamaları (58,33 ± 18.14 yıl) idi.

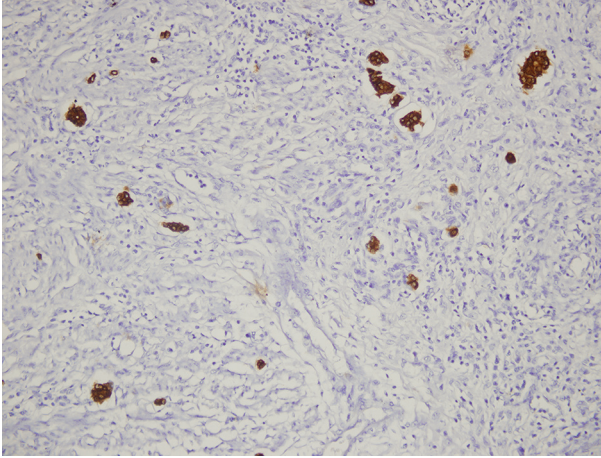
Olguların tamamı akut apandisit endikasyonu ile opere edilmiş olup, tümörler mikroskopik inceleme sırasında rastlantısal olarak saptanmıştı (Resim 1a,b). Tüm olgularda apendikslerin distalinden, gövdesinden ve tabanından birer tane olmak üzere en az üçer örnek alındığı görüldü. Tüm olgularda tümör apendiksin distal kısmına yerleşimli olup, tümör boyutları 1,4 cm, 1 cm ve 0,7 cm (ortalama, 1,03 ± 0,35) idi. Her olguda müsküler tabaka ve periapendikal yağlı doku tutulumu mevcut olmakla birlikte, hücresel atipileri minimaldi. Mitotik aktiviteleri 10 büyük büyütme alanında 1-2 olarak hesaplanmıştı. Tüm olgulara immunohistokimyasal boyama yapılmış ve tamamında tümör hücreleri pansitokeratin, sinaptofizin ve kromogranin ile pozitif boyanma göstermişti (Resim 2a,b,c). Ki-67 indeksleri %1-2 olarak saptanmıştı. Tüm olgularda tümör çevresi apendikte akut apandisit varlığı rapor edilmişti.



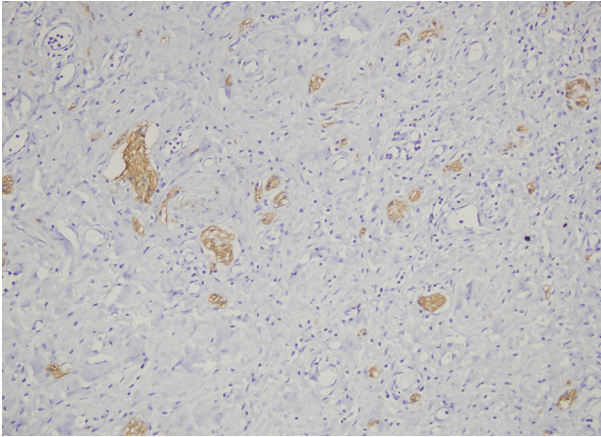
Resim 1a. Apendiks müsküler tabakası içerisinde nestler oluşturan nöroendokrin tümör izlenmektedir (Hematoksilen Eozin x200)



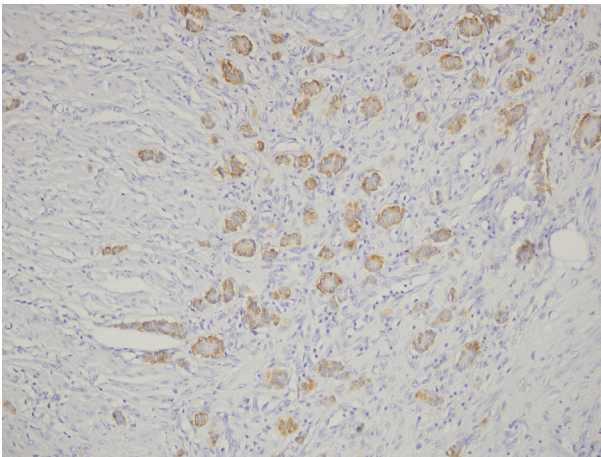
Resim 1b. Tümöral hücrelerin oval yuvarlak nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı üniform görünümü olduğu izlenmektedir (Hematoksilen Eozin x400)



Resim 2a. Nöroendokrin tümör hücrelerinin immünohistokimyasal olarak keratin ile pozitif boyandığı izlenmektedir (Keratin immünohistokimyasal boyası x100)



Resim 2b. Nöroendokrin tümör hücrelerinin immünohistokimyasal olarak sinaptofizin ile pozitif boyandığı izlenmektedir (Sinaptofizin immünohistokimyasal boyası x100)



Resim 2c. Nöroendokrin tümör hücrelerinin immünohistokimyasal olarak kromogranin ile pozitif boyandığı izlenmektedir (Kromogranin immünohistokimyasal boyası x100)

TARTIŞMA

NET'lerin orjini olan nöroendokrin hücreler tüm vücutta yaygın halde bulunurlar. Ancak nöroendokrin hücrelerin çoğunluğunun gastrointestinal sistemde olması nedeniyle NET'ler en sık gastrointestinal sistemde görülürler [4-6]. Bununla birlikte NET'ler gastrointestinal sistemin bütün malignansilerinin sadece %2'sini oluşturur [7]. Gastrointestinal NET'ler yerleşim yeri sıklığına göre en sık ince barsak ve rektumda görülürler. Bununla birlikte sadece %16,7'si apendikte görülmektedir [8].

Gastrointestinal sistemin maligniteleri arasında bu kadar seyrek görülen NET'lerden en sık apendikal NET'lerle karşılaşılması apendektominin sık uygulanan bir prosedür olmasına bağlanmaktadır. Literatürde apendektomi materyallerinin %0,3-0,9'unda NET saptandığı belirtilmektedir [3]. Bizim olgularımızdaki NET sıklığı %0,13 idi. Bu oranın kısmen az olması serimizdeki olgularda tümör insidansının daha düşük olduğunu göstermektedir. Kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir [9,10]. Bu durumun çeşitli pelvik prosedürlerin kadınlarda daha sık uygulanıyor olmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir [5]. Apendikal NET'ler diğer gastrointestinal malignitelere göre daha erken yaşlarda görülürler ve dördüncü dekada pik yaparlar [2]. Bu çalışmada NET saptanan olguların tamamı da kadındı ve sadece biri dördüncü dekadaydı. Diğer iki hasta daha ileri dekatlardaydı.

Klinik olarak çoğu asemptomatiktir. Bazen yerleşim yerine bağlı olarak apendiks tabanında lokalize olan NET'ler lümeni tıkayabilir ve apandisit kliniği oluşturabilir. Bu nedenle akut apandisit nedeniyle eksize edilen apendikslerde histopatolojik inceleme sırasında rastlantısal olarak tanınırlar [11]. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Histopatolojik incelemede tümörlerin yaklaşık %60-70'i distal apendiksde, %5-21'i gövdede ve %7-10'u apendiks tabanında bulunur. Tümörlerin %60-76'sı 1cm'den küçüktür. Yaklaşık %4-27 si 1-2cm arasında iken %2-17 si ise 2 cm'den büyük çaptadır [12]. Çalışmamızdaki olguların tamamı literatüre uyumlu olarak akut apandisit kliniği ile opere olmuştu ve tümörlerin tamamı apendiks distalinde yerleşimli idi. Tümörlerin yaklaşık %66,6'sı 1cm ve daha küçük çapta idi. Mikroskopik incelemede NET'ler oval yuvarlak nükleuslu, granüler pembe renkli dar sitoplazmalı, monoton görümlü hücrelerden oluşurlar. Mitoz azdır veya hiç yoktur. Neoplastik hücreler nestler, trabeküler veya gland yapısı oluşturabilirler. Nadiren anaplazi gösterebilirler. Serotonin ve glukagon gibi çeşitli hormonlar üretebilirler. NET tanısı için nöroendokrin diferansiasyonun immünohistokimya-

sal boyama ile teyit edilmesi gerekmektedir. NET'ler sinaptofizin, kromogranin ve nöron spesifik enolaz gibi nöroendokrin belirteçler ile değişen oranlarda pozitif boyanır [1].

NET'lerde ortak terminolojinin belirlenmesi, prognoz tayininin ve tedavi planının yapılabilmesi için yıllar boyunca çok çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı son sınıflama olan DSÖ 2010 sınıflaması bu konuya daha netlik kazandırmıştır. Bu sınıflamada gastrointestinal NET'ler, tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesine bağlı olarak grade I,II, ve III şeklinde üç ana gruba ayrılmıştır. Proliferatif aktivite değerlendirmesi, birim alanda (10 mikroskopik büyük büyüme alanı (BBA)-2 mm²) mitoz sayısının veya 1000 hücrede Ki-67 pozitif proliferatif hücrelerin oranının belirlenmesi ile yapılmıştır. Grade I tümörlerde, mitoz sayısı ve Ki-67 skoru ≤%2, grade II tümörlerde mitoz sayısı 2-20/10 BBA veya Ki-67 skoru %3-20, grade III tümörlerde ise mitoz sayısı >20/10 BBA veya Ki-67 skoru >%20 olarak belirlenmiştir. Grade I ve II tümörler NET olarak isimlendirilirken, Grade III tümörler Nöroendokrin karsinom ismini almıştır. Cerrahi eksizyon ile tedavi edilen apendiks NET'lerinin prognozu genellikle iyidir. Prognozda en etkili olan faktörler tümörün proliferatif aktivitesi, tümör boyutu ve invazyon derinliğidir. Apendiks duvarına lokalize olan, proliferatif aktivitesi düşük olan, damar, sinir ve mezoapendikse invazyon göstermeyen NET'ler iyi prognozlu olarak kabul edilmektedir [1,13-15]. Ayrıca tümör çapı ile metastaz riskinin birbiri ile korele olduğu düşünülmektedir. 1cm'den küçük tümörlerde metastaz riski yokken, 2cm'den büyük tümörlerde metastaz riskinin %20-85 oranında olduğu saptanmıştır. 1-2 cm arasındaki tümörlerde ise %1 oranında metastaz görülebildiği bildirilmektedir [16,17]. Bu nedenle 1cm'den küçük tümörlere apendektomi yeterli iken, daha büyük tümörlerde sağ hemikolektomi önerilmektedir [2]. Çalışmamızdaki olguların apendektomi sonrası takip prosedürlerine uymadığı ve bu nedenle postoperatif takip ve tedavilerinin yapılamadığı saptandı.

Sonuç olarak apendektomi materyallerinde NET'ler saptanabilmektedir ki, apendiks neoplazmalarının %32-57'sini NET'ler oluşturmaktadır [3,18]. Bu nedenle eksizyon edilen apendiks materyallerinin histopatolojik değerlendirmesinde NET ayırıcı tanısı akıldaki tutulmalı ve uygun örneklemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumors of the Digestive System 4th edn. Lyon: IARC Press 2010:417-450.
2. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. N Engl J Med 1987;317:1699-1701.
3. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. Dis Colon Rectum 1998;41:75-80.
4. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2004;47:163-169.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003;97:934-959.
6. Younes R. GETNE (Grupo de Estudio de Tumores Neuroendócrinos). Neuroendocrine tumors: a registry of 1,000 patients. Rev Assoc Med Bras 2008;54:305-307.
7. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. Clinics (Sao Paulo) 2011;66:1671-1675.
8. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. Ann Surg 2004;240:117-122.
9. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. Cancer 2002;94:3307-3312.
10. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. Cancer 2001;92:2204-2210.
11. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. Br J Surg 2003;90:1317-1322.
12. Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors: Current management strategies. Dis Colon Rectum 1997;40:1101-1118.
13. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010;39:707-712.
14. Güllüoğlu M. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin patolojik sınıflaması ve nöroendokrin belirleyiciler. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013;6:1-4.
15. Erbey A, Karadağ N, Ulutaş H, et al. Multifocal tumors and a carcinoid tumor associated with bronchiectasis. J Clin Exp Invest 2012;3: 273-276.
16. MacGillivray DC, Heaton RB, Rushin JM, Cruess DF. Distant metastasis from a carcinoid tumor of the appendix less than one centimeter in size. Surgery 1992;111:466-471.
17. Thompson GB, Van Heerden JA, Martin JK Jr, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis. Surgery 1985;98:1054-1063.
18. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. Am J Gastroenterol 1998;93:422-428.