

OVERE METASTAZ YAPAN DÜŞÜK DERECELİ MÜSİNÖZ APENDİKS NEOPLAZİSİ VE PSÖDOMİKSOMA PERİTONEİ OLGUSU: JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN YAKLAŞIM

Dr. Özlem Uzunlar¹, Dr. Eralp Başer¹, Dr. Serap Akbay², Dr. Şebnem Şen Özyer¹, Dr. Tayfun Güngör¹

ÖZET

Apendiksin müsinöz tümörlerine nadir olarak rastlanmaktadır. Bu neoplaziler psödomiksoma peritonei (PMP) tablosu ile birliktelik gösterebilirler. Bu durumda hastalar, over kanseri ön tanısıyla jinekolog onkologlara yönlendirilebilmektedirler. Bu olgu sunumunda, hastanemiz jinekolojik onkoloji bölümünde tanı ve tedavisi yapılan apendiksin düşük dereceli müsinöz neoplazisi olgusu paylaşılacak ve bu olgulara güncel tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

ABSTRACT

Mucinous tumors of the appendix are rarely encountered. These neoplasms may be accompanied by pseudomyxoma peritonei (PMP). In this case, patients may be referred to gynecologic oncologists with suspicion of ovarian cancer. Herein, we report a case of low grade mucinous tumor of the appendix which was diagnosed and treated in our institution's gynecologic oncology department. Current treatment strategies for these cases are also discussed.

GİRİŞ

Apendiksten kaynaklanan müsinöz neoplaziler, nadir olarak rastlanan ve klinik davranışları önceden kestirilmesi zor olan tümörlerdir (1). Genellikle başka patolojiler için yapılan abdominal ve pelvik operasyonlarda insidental olarak tespit edilirler. Sınıflandırma ve tedavileri konusunda farklı görüşler mevcut olduğundan, bu olgular patologlar ve cerrahlar arasında zorlayıcı olabilmektedir. Müsinöz apendiks neoplazileri (MAN) apendiks mukozasını aştığında batında jelatinöz bir materyal birikimi ile karakterize olan psödomiksoma peritonei (PMP) tablosuna sebep olabilirler. Apendiks tümörü olguları, adneksiyel kitle ve batında şişlik bulgularıyla ortaya çıkabildiğinden, over kanseri ön tanısıyla jinekolojik onkoloji birimle-

rine yönlendirilebilirler. Bu makalede, karında şişlik ve büyük bir adneksiyel kitle nedeniyle jinekolojik onkoloji kliniğimizde opere edilen, operasyon neticesinde overe metastaz yapmış düşük dereceli MAN ve beraberinde PMP tespit edilen postmenopozal bir olgu sunulacak, ardından bu olgulara güncel yaklaşım modaliteleri tartışılacaktır.

OLGU

Altmış üç yaşında ve 13 yıldır menopozda olan hasta kliniğimize karında ağrı ve şişlik şikayetleri ile başvurdu. Hikayesinde, son beş aydır zaman zaman olan karın ağrısına iki aydır karında giderek artan şişlik eklenmişti. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Pelvik muayenede, suprapubik bölgeden um-

Geliş tarihi: 26/01/2012

Kabul tarihi: 11/02/2012

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

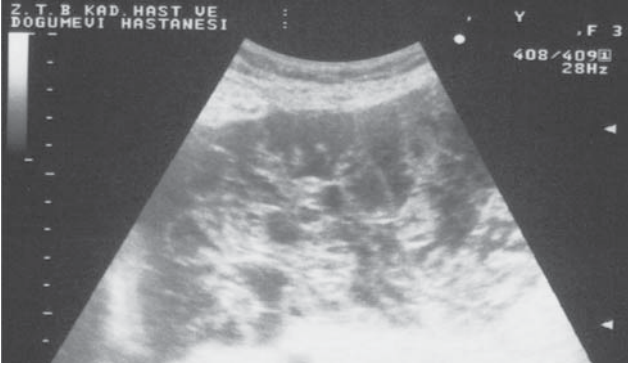
²Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

İletişim: Dr. Eralp Başer

Barbaros Mah. Büklüm Sokak No: 54/12 Kavaklıdere/Çankaya/ Ankara

Tel: 0530 460 27 74

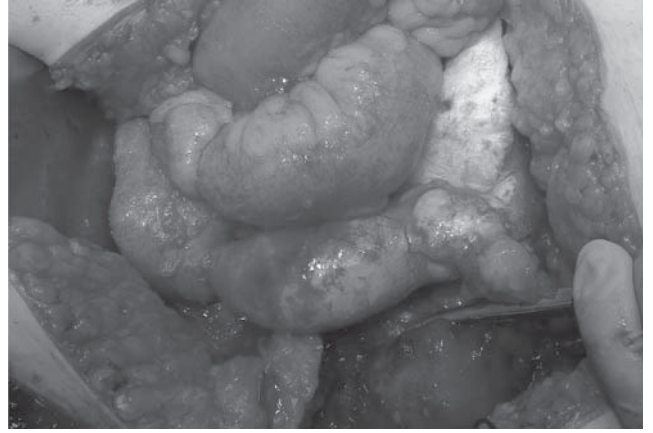
E-Posta: eralpbaser@gmail.com



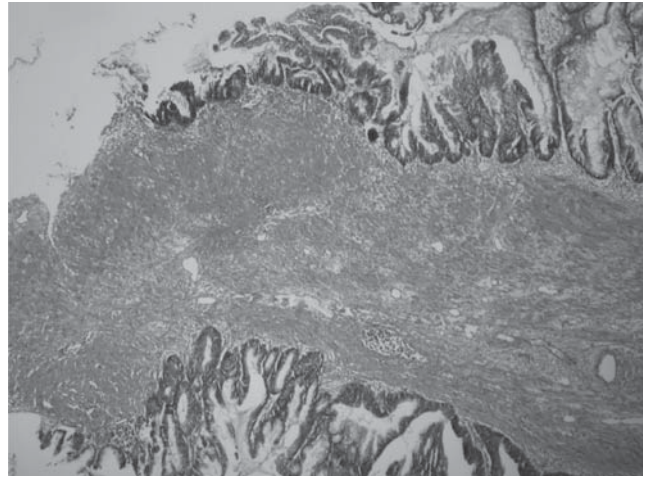
Şekil 1–Ultrasonografideekojenik septalı solid-kistik kitle görünümü.

bilikusa doğru uzanım gösteren kısmen mobil bir pelvik kitle palpe edildi. Vulvar, vajinal ve servikal muayene bulguları doğaldı. Pelvik ultrasonografide uterus boyutları atrofikti, endometriyum çift duvar kalınlığı 4 mm olarak ölçüldü. Ayrıca periumbilikal alana doğru uzanan, ekojenik septalı solid-kistik kitle görünümü tespit edildi (Şekil-1). Üst abdomenin ultrasonografik incelemesinde perihepatik sıvı birikimi mevcuttu. Abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) 20 x 15 x 13 cm boyutlarında, kontrast madde tutulumu gösteren multipl septalı solid kistik pelvik kitle izlendi. Ayrıcaomentum kalınlaşmış ve distorte olarak rapor edildi. Endometriyal örnekleme ve servikal smear incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Hastaya tanısal laparotomi uygulandı. Batına girildiğinde, psödomiksoma peritonei (PMP) ile uyumlu olarak tüm abdomen ve pelviste septasyonlar arasında löküle jelatinöz mayi birikimleri gözlemlendi. Omentum ve vezikal peritonda tümöral implantlar arasında müsinöz materyal lokülasyonları mevcuttu. Sol overden kaynaklanan, yaklaşık 20 x 15 cm çapında, yüzeyi irregüler solid-kistik kitle saptandı. Apendiksiyaklaşık 15 cm uzunluğunda ve 3 cm kalınlığında sertbir kitle halindeydi (Şekil 2). Öncelikle sol ooferektomi yapılarak frozen inceleme için gönderildi. İnceleme sonucu müsinöz borderline tümör olarak raporlandı. Apendiksin frozen incelemesi ise düşük dereceli müsinöz epitelyal tümör olarak bildirildi. Hastaya total abdominal histerektomi ve sağ salpingo-ooferektomi, omentektomi, appendektomi, pelvik peritonektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi uygulandı. Postoperatif dönemde hastanın klinik seyri normal olarak seyretti ve 6. günde taburculuğuna karar verildi. Nihai patoloji raporunda,



Şekil 2–Apendiksten köken alan kitlenin intraoperatif görünümü.

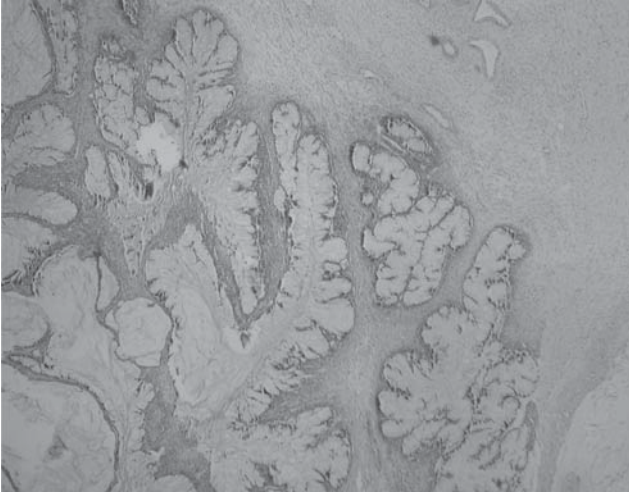


Şekil 3–Apendikte düşük dereceli müsinöz tümör (H&E x40).

apendikte düşük dereceli müsinöz neoplazi tanısı doğrulandı (Şekil 3). Aynı zamanda omentum, sol tubal seroza ve peritoneal yüzeylerde de mevcut tümörün metastazları olduğu rapor edildi. Sol overdeki 20 cm'lik müsinöz tümörünapendiks tümörüne ait metastaz olduğu bildirildi (Şekil 4). Pelvik ve paraaortik lenf nodlarında metastaz saptanmadı.

TARTIŞMA

Primer apendiks tümörleri, yapılan appendektomilerin %2'sinden daha azında saptanmaktadır(1). Yaygın olarak kabul edilen histolojik kriterlerin bulunmaması, dolayısıyla aynı klinik durumdaki hastaların farklı tanıları alabilmesi, ayrıca patogenezi hakkında mevcut olan değişik görüşler nedeniyle



Şekil 4–Sol overde düşük dereceli müsinöz tümör tutulumu (H&E x40).

apendiks neoplazilerinin tanımlanmasında zorluklar yaşanmaktadır. Budurum, klinisyenlerin aynı dili konuşmasını ve farklı tedavi yaklaşımlarını karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde spesifik semptomların olmaması nedeniyle tanı konulması güçtür. Abdominopelvik BT incelemesinde biriken müsinöz mayinin organlarabaskısı ve organ yüzeylerinde oluşan yüzeyel fibrozis etkisiyle deniz kabuğu (scalloping) görünümü saptanabilir (2).

Apendiksin müsinöz neoplazileri arasında mukosel, hiperplastik polip (müsinöz hiperplazi), serrated adenom, müsinöz kistadenom, belirsiz malign potansiyelli müsinöz neoplazi, düşük dereceli müsinöz neoplazi ve müsinöz kistadenokarsinom sayılabilir (3). Düşük dereceli MAN olgularında ilk aşamada apendiks lumeni bol miktarda jelatinöz materyal ile dolmakta, apendiks rüptürünü takiben bu materyal tüm peritona yayılarak PMP tablosuna sebep olabilmektedir. PMP, progresif seyreden ve ileusa neden olarak ölüme sebebiyet verebilen bir klinik durumdur. Kadınlarda daha sık rastlanır ve ortalama tanı yaşı 53'tür (4). Progresyon hızı genellikle primer peritoneal karsinomatozis (PPK) olgularından daha yavaş olup prognozu daha iyidir (3). PMP, apendiks neoplazileri dışında, kolon, ince barsak, pankreas, mide, akciğer, over, meme ve safra kesesinin müsin üreten tümörleri gibi neoplastik veya rüptüre apendiks divertikülü gibi non-neoplastik durumlarda da ortaya çıkabilmektedir (1). İlginç olarak, MAN olgularında

apendiks duvarı tam anlamıyla tümörle infiltre olmasa dahi PMP gelişebilmektedir. Peritona yayılan müsinöz epitel belirgin malign bir görünüm sergilememekte, hatta bazı olgularda tamamen benign bir izlenim verebilmektedir. Müsin gölcükleri içerisinde yer yer düşük dereceli neoplastik epitel izlenmesi, düşük dereceli MAN yayılımı için tipiktir.

Olgumuz gibi konkomitan olarak apendiks ve overde müsinöz tümör saptanan olgularda primer tümörün nereden kaynaklandığı tartışılan bir konudur. Bu tümörlerin bağımsız primer tümörler olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur. Seidman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, unilateral veya bilateral müsinöz over tümörü (MOT) ile konkomitan olarak MAN bulunan olgularda, PMP kaynağının apendiks, over veya periton olabileceği bildirilmiştir (5). Bunun aksine, Young ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada, konkomitan apendiks ve overin müsinöz tümörü olan 22 olgu incelenmiş, her iki neoplazinin de histolojik olarak çok benzer özellikler gösterdiği vurgulanmış, ve çoğu olguda primer odağın apendiks olduğubildirilmiştir (6). Bunu desteklemek için unilateral over kitlesi olan olgularda kitlenin çoğunlukla sağ tarafta yerleşmiş olduğuna dikkat çekilmiştir. Histolojik inceleme dışında genetik yöntemler kullanan çalışmalar da mevcuttur. Chuaqui ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, konkomitan MOT ve MAN olgularında 5. ve 17. kromozomlarda heterozigosite kaybı (HK) araştırılmış, HK'nın ya hem apendiks hem de overde bulunmadığı, ya da HK bulunan olguların çoğunda aynı loküste kayıp olduğu tespit edilmiştir (7). Başka bir çalışmada ise, yine MAN ve MOT'un birlikte bulunduğu 6 olguda, tümörlerde KRAS mutasyonuna bakılmış, bunların büyük bir kısmında 12. kodonda KRAS mutasyonu olduğu belirlenmiştir (8). Yazarlar, klinik ve patolojik bulgulara dayanarak primer tümör kaynağının apendiks olduğunu ve KRAS mutasyonlarının altı olguda beşinde aynı bölgede bulunduğunu, dolayısıyla overdeki tümörlerin de apendiksten köken aldığını ileri sürmüşlerdir (8). İmmünohistokimyasal yöntemlerle PMP kaynağının araştırıldığı iki çalışmada da, PMP'nin çoğunun apendiksten kaynaklandığı bildirilmiştir (9, 10). Tüm bu çalışmalar, PMP olgularıyla karşılaştırıldığında apendiksin de mutlaka dikkatli olarak değerlendirilmesi gerektiğini hatırlatmaktadır.

Apendiks neoplazileri ve PMP olan hastalar, adeneksiyel kitle ve batında distansiyon gibi over tümö-

rünü düşündüren bulgularla başvurabileceklerinden, genel cerrahlar yerine jinekolog onkologlar tarafından operasyona alınabilmektedirler. Günümüze kadar bu olguların tedavisinde, tekrarlayan cerrahi sitoreduksiyon, eksternal radyoterapi, intraperitoneal radyoizotop uygulaması, intraperitoneal ve sistemik kemoterapi gibi yöntemler uygulanmıştır (11). Bu olguların nadir oluşu ve randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle, hangi tedavinin diğerine üstün olduğu bilmemektedir. Abdomen ve pelvisteki tüm tümöral odaklara yönelik agresif sitoreduktif cerrahi ve operasyon sırasında intraperitoneal kemoterapi uygulaması bazı merkezlerce uygulanmaktadır. İntraperitoneal kemoterapi yöntemiyle, kemoterapi ajanının sistemik tedaviye kıyasla daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşması hedeflenmektedir (12-14). İntraperitoneal hipertermik kemoterapi (İPHK) yönteminde, kemoterapötik solüsyonun 42 derece sıcaklığına getirilerek uygulanması yoluyla dokularda lokal kemoterapötik etkinlik artmaktadır (14, 15). İPHK yönteminden en çok fayda, rezidüel tümöral odaklarının 2,5 mm'den küçük olduğu olgularda sağlanmaktadır (16). Sugarbaker ve ark., peritoneal yüzey malignitelerine yaklaşımlarındaki tecrübelerini yayınlamışlar ve sitoreduktif cerrahiye takiben İPHK uygulamasından en çok fayda görebilecek olguları belirlemek için bir takım kriterler bildirmişlerdir (14, 16). Buna göre sadece peritonda sınırlı olan tümörlerin, lenf nodları ve karaciğer gibi bölgelere metastaz yapanlara göre peritonetomiden fayda görme şanslarının çok daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, preoperatif olarak toraks, abdomen ve pelvisin kontrastlı BT'si çekilerek olası metastaz araştırması yapılmasını önermiş, ince barsaklarda 5 cm'den büyük tümör bulunan veya segmental obstrüksiyon olan olguların agresif sitoreduksiyon ve İPHK'den fayda görme ihtimallerinin azaldığını bildirmişlerdir (14, 16). Özellikle preoperatif BT'de sağ üst kadranda yaygın hastalık bulunan olguların prognozunun kötü olduğu belirtilmiştir (17).

Sunduğumuz olguda overin frozen incelemesinde müsinöz borderline over tümörü saptandığı bildirilmiştir. Overin müsinöz borderline tümörlerinde bizim yaklaşımımız bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPLND), omentektomi, batin sitolojisi alınması ve apendektomi yapılarak tam bir evreleme yapılmasıdır. Histerektomi ve karşı overin alınması, eğer hastanın fertilitate beklentisi mevcutsa

önerilmemektedir (18). Nihai patoloji raporunda invaziv over kanseri raporlanması ihtimali de mevcut olduğundan, evrelemenin yapılmış olması faydalı olacaktır. Borderline over tümörlerinde sağkalım ileri evrelerde dahi yüksek olduğundan, evreleme yapılmasını önermeyen yaklaşımlar da mevcuttur (19, 20). Ayrıca bu hastalarda adjuvan kemoterapinin yeri de tartışmalıdır (21).

PMP olgularında, cerrahi sitoreduksiyon ve İPHK uygulamasının tedavisiyle ilişkili komplikasyon riski yüksektir (22). Over kanserlerinde olduğu gibi, cerrahın tecrübesi ve teknik becerisi optimal sitoreduksiyon için büyük önem taşımaktadır. Gastrointestinal cerrahların ve medikal onkologların da bu olgularda tedaviye dahil olmaları, uygun multidisipliner yaklaşımın sağlanması ve olguların optimal tedavisinin sağlanması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Panarelli NC, Yantiss RK. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Oct;135(10):1261-8.
2. Zissin R, Gayer G, Fishman A, Edelstein E, Shapiro-Finberg M. Synchronous mucinous tumors of the ovary and the appendix associated with pseudomyxoma peritonei: CT findings. *Abdom Imaging.* [Case Reports Comparative Study]. 2000 May-Jun;25(3):311-6.
3. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Adv Anat Pathol.* [Review]. 2005 Nov;12(6):291-311.
4. Galani E, Marx GM, Steer CB, Culora G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. *Int J Gynecol Cancer.* [Comparative Study Review]. 2003 Jul-Aug;13(4):413-8.
5. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Jan;17(1):22-34.
6. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol.* 1991 May;15(5):415-29.
7. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Bryant BR, Nogales F, Tavassoli FA, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol.* 1996 Feb;27(2):165-71.

8. Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol*. [Case Reports Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Jun;20(6):739-46.
9. Guerrieri C, Franlund B, Fristedt S, Gillooley JF, Borey B. Mucinous tumors of the vermiform appendix and ovary, and pseudomyxoma peritonei: histogenetic implications of cytokeratin 7 expression. *Hum Pathol*. 1997 Sep;28(9):1039-45.
10. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol*. 1997 Jan;16(1):1-9.
11. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. [Review]. 1998 Oct;85(10):1332-9.
12. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res*. [Comparative Study]. 1990 Sep 15;50(18):5790-4.
13. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1991;28(3):159-65.
14. Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 1. Patterns of dissemination and treatment options. *Oncology* (Williston Park). [Review]. 2004 Jan;18(1):51-9.
15. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg*. [Review]. 1996;30:233-80.
16. Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncology* (Williston Park). [Review]. 2004 Feb;18(2):207-19; discussion 20-2, 27-8, 30.
17. Chua TC, Al-Zahrani A, Saxena A, Glenn D, Liauw W, Zhao J, et al. Determining the association between preoperative computed tomography findings and postoperative outcomes after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1582-9.
18. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol*. [Review]. 2006 Jan;100(1):185-91.
19. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol*. 2002 Oct;100(4):671-6.
20. Rao GG, Skinner E, Gehrig PA, Duska LR, Coleman RL, Schorge JO. Surgical staging of ovarian low malignant potential tumors. *Obstet Gynecol*. 2004 Aug;104(2):261-6.
21. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*. 2002 Jul;86(1):34-7.
22. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. [Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Randomized Controlled Trial]. 2004 Feb;85(2):61-7.