

Senkronize Over ve Appendiks Adenokarsinomu

Ahmet Çetin, MD*; Hüsni Görgeç, MD*; Pınar Çilesiz Göksedef, MD*;
R. Nilgün Demirbağ, MD**; Şebnem Batur, MD**.

ÖZET

Appendiks adenokarsinomu tüm gastrointestinal tümörler içinde %0,5'ten az bir orana sahip nadir bir antitedir. Preoperatif tanısı oldukça zor olması, spesifik semptomların olmamasına bağlıdır. Özellikle gastrointestinal orjinli olarak, ikinci primer senkron ve metakron neoplazmlar appendiks adenokarsinomlu hastaların %35'inden fazlasında görülmektedir. Ovaryan tümörlerle senkron appendiks tümörlerinde primer odağın saptanması oldukça zordur. Bu olgu sunumunda over ve appendikste senkronize primer müsinöz tümörü ve pseudomiksoma peritonei tanısı alan 48 yaşındaki hastada, metastatik lezyonların orjinini tespiti için yapılan immünohistokimyasal analiz sonuçları ve bu bulgulara göre belirlenen adjuvan tedavi metodu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Appendiks, over, müsinöz adenokarsinom, pseudomiksoma peritonei.

GİRİŞ

Appendiks adenokarsinomu tüm gastrointestinal tümörler içinde %5'ten az bir orana sahip nadir bir antitedir (1). Preoperatif tanısı oldukça zor olması spesifik semptomların olmamasına bağlıdır. Özellikle gastrointestinal orjinli olarak ikinci primer senkron ve metakron neoplazmlar appendiks adenokarsinomlu hastaların %35'inden fazlasında görülmektedir (2). Appendiks karsinomlu kadın hastaların pek çoğu jinekolojik hastalık tanısı alırlar. Özellikle overyan tümörlerle senkron appendiks tümörlerinde primer odağın saptanması oldukça zordur. Bu tür olgulara yaklaşımda morfolojik bulgular kadar hastanın klinik özel-

SUMMARY

Adenocarcinoma of the appendix is a rare neoplasm and constitutes <0,5% of all gastrointestinal neoplasms. There is no symptom of appendiceal cancer, and it is very difficult to diagnose preoperatively. Second primary synchronous and metachronous neoplasms, especially in the gastrointestinal tract, are found in up to 35% of patients with appendix adenocarcinoma. In this case, we present the results of immunohistological analyses that was done to evaluate the origin of the metastatic lesions of a 48 years old woman who had a diagnosis of primary mucinous tumor and pseudomyxoma peritonei, also treatment method that was chosen by the help of these findings.

Key words: Appendix, ovary, mucinous adenocarcinoma, pseudomyxoma peritonei.

likleri ve tümör belirleyicileri de önem taşımaktadır (3). Son yıllardaki histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar tümör orjinleri ile ilgili daha ileri bulgular sağlamıştır (4). İmmünohistokimyasal metodlarla yapılan ayırıcı tanı çalışmalarında over tümörlerinin çok büyük bir oranda sitokeratin 7 (CK7) ile pozitif immünreaktivite gösterdiği, gastrointestinal sistem kökenli karsinomların ise sitokeratin 20 (CK20) immünreaktivitesi gösterdiği belirtilmiştir.

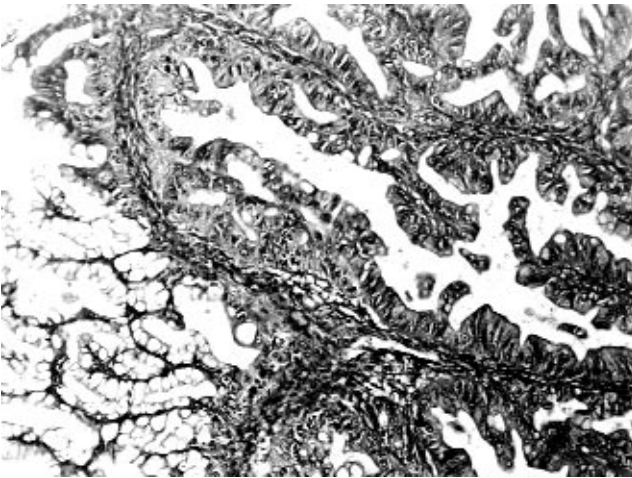
Bu yazıda over ve appendikste senkronize primer karsinom tanısı alan 48 yaşındaki bayan hastayı ayırıcı tanıdaki önemi nedeniyle sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

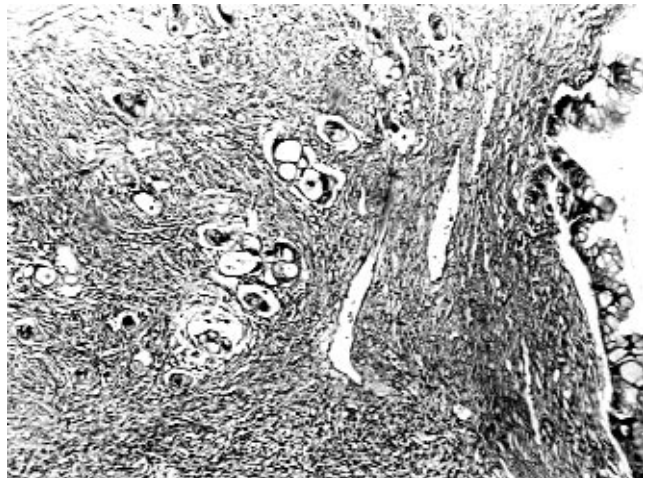
48 yaşında, multipar hasta, 5 aydır mevcut olan karın şişliği, karın ağrısı ve kabızlık şikayeti ile kadın doğum polikliniğine başvurmuş, jinekolojik muayenesinde pelvisi dolduran, sınırları net olarak ayırt edilemeyen kitle tespit edilmiştir. Tümör belirteçleri CA12,5:790 u/ml; CA19,9:573 u/ml idi. Pelvik doppler sonografide sağ overde 145x106x138 mm., sol overde 59x46x59mm. boyutlarında heterojen, septalı, kistik kitle malign doppler kriterleri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (RI:0,48-0,51). Tüm batın bilgisayarlı tomografi incelemesinde; sağ overden gelişen minör pelvise doğru büyüyen ve en geniş çapı 14x12x11 cm. ölçülerinde, sol over lojunda ise 5x4 cm. ölçülerinde kistik solid kitle, douglasta minimal serbest sıvı izlenmiştir. Kolonoskopik incelemede solda kolona dıştan bası mevcut olup kolon biyopsisinde minimal kronik iltihap izlenmiştir. Hasta bu bulgularla evre III over tümörü ön tanısı ile laparotomiye alındı: Yapılan eksplorasyonda; batında yaklaşık 30 cc mayi mevcuttu. Batın sıvısı, sağ ve sol parakolik sıvı örnekleme yapıldı. Sağ overde yaklaşık 15x15x10 cm'lik, sol overde 6x6x5 cm lik solid-kistik komponentler içeren, düzgün yüzeyli, kapsülü intakt kitle izlendi. Appendiks palpasyonda distal ucu sertleşmiş olarak ele geldi. Douglasta, batın peritonunda, diafragma altında ve omentumda en büyüğü yaklaşık 5 mm olan, yaygın tümör implantları izlendi. Ovaryan kitleden frozen istendi. Frozen sonucunun

malign müsinöz tümör olması üzerine TAH-BSO; pelvik-paraaortik lenfadenektomi; appendektomi; infarakolik omentektomi; pariyetal periton ve douglas peritonundaki implantlardan örnekleme yapıldı.

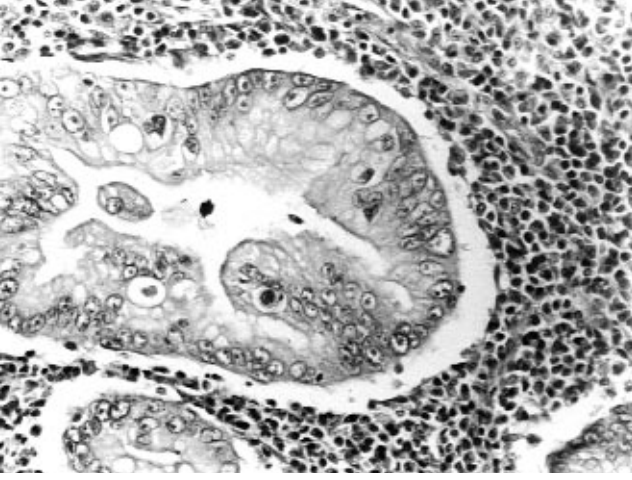
Makroskopik incelemede; sağ over 18x16x8 cm, sol over 7x6x2 cm ölçülerinde olup kesitlerinde multiloküler mukoid içerikli kistler, solid alanlar ve papiller yapılar görülmüştür. Mikroskopik incelemede her iki overde benign müsinöz adenom alanları yanı sıra atipik proliferatif müsinöz tümör ve stromada belirgin invazyon gösteren müsinöz karsinom alanları bir arada izlenmiştir (Resim1,2). Kapsül invazyonu ve tuba uterinalar ile uterusda yayılım görülmemiştir. Appendiks makroskopik olarak 7x0,8x0,8 cm ölçülerinde olup kesitinde 1 cm büyük çaplı kirli beyaz renkte, sert kıvamda bir odak görülmüş olup, mikroskopik incelemede mukozada epitelial displazi odağı ve buradan başlayarak serozayı infiltre eden adenokarsinom gelişimi izlenmiştir (Resim3,4). Batın sıvısı, sağ ve sol parakolik bölgeden alınan sıvıların yaymalarının incelemesinde atipik epitelial hücre kümeleri izlenmiştir. Disseke edilen 4 adet pelvik lenf nodunda metastaz izlenmemiştir. Overdeki tümörden yapılan immün boyamada sitokeratin 7 (CK7) pozitifliği, sitokeratin 20 (CK20) negatifliği tespit edilmiş, appendiksteki tümörde ise CK20 fokal hafif pozitif, CK7 negatif bulunmuştur. Omentumdan ve implant odaklarından yapılan immünohistokimyasal incelemede tümör hücreleri sitokeratin 7 (CK7) antikoruna ile



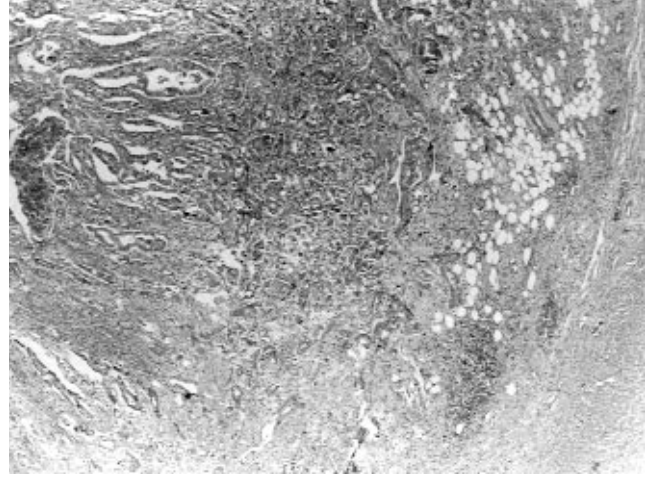
Resim 1:Overde benign müsinöz tümör ve stromada müsinöz karsinom odağı (HE X 125).



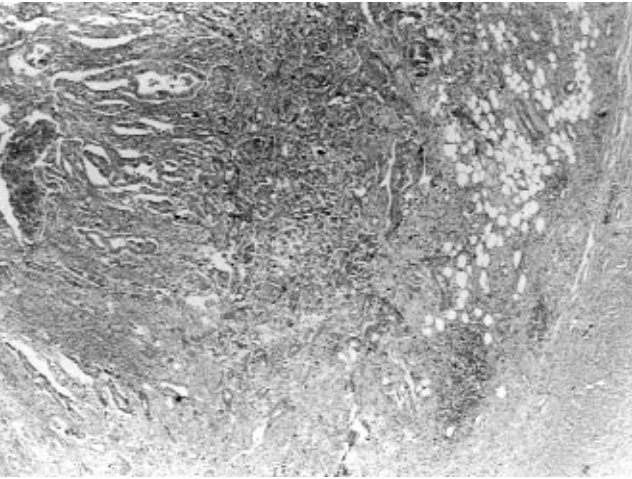
Resim 2: Overde benign müsinöz tümör ve stromada müsinöz karsinom odağı (HE X 125).



Resim 3:Appendiks mukozasında epitelyal displazi odağı (HE X 310).



Resim 4:Appendiks mukozadan başlayıp serozaya kadar devam eden adenokarsinom infiltrasyonu (HE X 32).



Resim 5 : Peritondaki tümör implantlarında sitokeratin 7 (CK 7) pozitifliği: (IHK X 125).

kuvvetli pozitif boyanmış, sitokeratin20 (CK20) antikor ile boyanma izlenmemiştir (Resim5). İmmünohistokimyasal olarak CK7 boyanması spesifik olmakla birlikte, CA125 yüksekliği ile birlikte olması, metastazların ön planda ovarian malignansiden köken aldığı düşünüldü ve over kanseri için adjuvan kemoterapi planlandı. Postoperatif üçüncü haftada 175 mg/m² paklitaksel, 300mg/m² karboplatin tedavisine başlandı. Üç haftalık intervaller ile uygulanan tedavinin üçüncü kürü sonunda yükselen CA125 seviyeleri ve MRI incelemede vagen kubbesinde nüks, batında asit, peritonitis karsinomatoza, karaciğer ve pankreas-ta metastaz ile uyumlu lezyonlar nedeniyle rezistan

kabul edilerek etoposid 75mg/ m² dört haftalık intervaller ile uygulama kararı alındı. Hasta ikinci basamak kemoterapinin ilk küründe eksitus oldu.

TARTIŞMA

Appendiks primer neoplazmları oldukça nadirdir ve tanı ve tedavisi halen tartışma konusudur (5). Literatürde appendiks ve over tümörünün birlikte görüldüğü 22 olgu olduğu histolojik bulgularla her zaman belirlenmemektedir (6). Ronnett ve ark. ovarian müsinöz tümörle eş zamanlı appendiks veya kolon tümörlü multifokal peritoneal implantlı 30 vakalık geniş bir seri yayınlamışlardır. Olguların hiçbirinde primer ovarian orjin gösterilememiştir. 28 olguda overin sekonder tutulumu düşünülmeyle birlikte 2 olguda kararsız kalınmıştır (7). Overde yüzeysel implantlar, bilateralite, infiltratif patern, ovarian hiler tutulum, tek hücre invazyonu, taşlı yüzük hücreleri, vasküler invazyon, mikroskopik yüzeysel müsin görülmesi kuvvetle metastazı düşündürülen bulgular olup; > 10 cm tümör çapı, düzgün eksternal yüzey, ekspansil invazyon paterni, kompleks papiller patern, benign ve borderline alanların bir arada görülmesi daha çok primer tümör lehine bulgulardır (8,9). Over ve appendiks müsinöz tümörleri birbirleri ile olan ilişkilerinden bağımsız olarak patolojik değerlendirme açısından esas önemli nokta; peritoneal müsin olup olmadığının belirlenmesidir. Peritoneal müsin yokluğu prognozunu daha iyi olacağının göstergesidir. Bizim olgumuzda

da peritoneal müsinöz atipik epitelyal hücreler mevcut olup; prognozun kötü olacağına bir göstergesi idi.

Appendiks ve overin müsinöz tümörlerinin birlikte görülmesini bazı araştırmacılar birbirinden bağımsız orjin olarak nitelerken diğerleri, appendiks veya overden kaynaklanan müsinöz tümörün metastaz yaptığını belirtmişlerdir. Over müsinöz adenokarsinomlarında appendikse metastaz görülebilir, öncelikle tutulan bölge appendiks serozasıdır (10). Bu olguda her iki lokalizasyonda da benign, premalign ve malign lezyonların bir arada bulunması nedeniyle iki ayrı primer tümör olarak değerlendirme yapılmıştır. Seidman ve arkadaşları bu durumu “over, appendiks ve peritonun multifokal neoplazileri” olarak tanımlamışlardır (11). Yine başka çalışmalarda da senkronize apendiks ve over müsinöz tümörlerinin birbirinden bağımsız iki ayrı primer odak olduğunu destekleyen görüşler bildirilmiştir (10).

Ronnett ve arkadaşları pseudomiksoma peritonei (PMP) olgularını farklı patolojik özellikleri ve klinik davranışlarına göre iki kategori olarak tanımlamışlardır. İlk kategoride gastrointestinal kistadenokarsinom kökenli epitelyal tümörleri içeren peritoneal müsinöz karsinomlar yer alıp; bu vakaların %30'unda overyan tutulum söz konusudur. Over %70 oranında bilateral tutulmuştur ve primer odağın ve peritoneal implantların histolojik özelliğini taşır. Diğer kategori olan peritoneal adenomüsinosis benign peritoneal implantlar olarak tanımlanır ve %28 oranında peritoneal tümörle benzerlik gösteren overyan stromal tutulum söz konusudur (12).

Tümörün histopatolojik görünümü kesin tanı için her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda immünohistokimyasal yöntemler özellikle bazı sitokeratin alttıpleri kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda over tümörlerinin çok büyük bir oranda CK7 ile pozitif immünreaktivite gösterdiği ve CK20 immünreaktivitesi göstermediği belirlenmiş, gastrointestinal sistem kökenli karsinomların ise CK20 immünreaktivitesi gösterdiği, CK7 immünreaktivitesi göstermediğini saptamıştır. Bununla birlikte primer over müsinöz karsinomlarında hem CK7 hem de CK20 immünreaksiyonu görülebileceği gibi, gastrointestinal sistem kökenli karsinomlarda da aynı şekilde CK7 ve CK20

immünreaktivitesinin saptandığı az sayıda olgular da mevcuttur (3,9). Yine de periton ve omentumdaki implantlara yapılan immünohistokimyasal incelemede kuvvetli CK 7 pozitifliği, CK 20 negatifliği ve yüksek CA 125 düzeylerinden dolayı implantların ön planda over kökenli olduğu düşünülmüştür. Tedavide ileri evre over kanserine yönelik adjuvan kemoterapi planlanmıştır. İlk basamak adjuvan kemoterapinin üçüncü küründe rutin takiplerinde pelvik nüks, yaygın peritoneal implantlar, pankreas metastazı ile asit saptanmış, yükselen CA 125 değerleri ve klinik bulgular göz önünde bulundurulduğunda tedaviye rezistans kabul edilmiştir. Tedaviye rezistans over karsinomu protokolü gereğince ikinci basamak kemoterapiye başlanmıştır. Hastaya ayrı bir seansta sağ hemikolektomi planlansa da ikinci kür kemoterapi tamamlanamadan eksitus olmuştur.

Appendiksin primer tümörleri oldukça nadir olup preoperatif tanısı hemen hemen olanaksızdır. Appendiks primer karsinomu oldukça nadir olmasına rağmen intra abdominal kitle ve asitlerde ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulmalıdır (1). Ovaryan neoplazi ile birlikteliğinde primer-metastaz ayrımı dikkatlice yapılmalıdır. Primer metastaz ayrımında immünohistokimyasal incelemenin yararı olmakla birlikte bulgular spesifik değildir. Tümör belirleyicileri ve klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmelidir (3). Tanı konduktan sonra agresif cerrahi ile tedavi edilmelidir. Sağ hemikolektomi, primer operasyona ilaveten ayrı bir seansta planlanarak, ideal tedavi yöntemini oluşturmakla beraber pseudomiksoma peritonei varlığında prognoz oldukça kötüdür.

KAYNAKLAR

1. Gehring PA, Boggess JF, Ollila DW, Groben PA, Van Le L. Appendix cancer mimicking ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Nov-Dec; 12(6): 768-72.
2. Ozakyol AH, Sarıcam T, Kabukcuoglu S, Caga T, Erenoglu E. Primary appendiceal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1999 Oct; 22(5): 458-9.
3. Yavuz E, Çakır Ç, Akbaş N, Tuzlalı S, Taş F, İlhan R, İplikçi A. Overin primer ve metastatik karsinomlarının ayırıcı tanısında immünohistokimyanın değeri. *Türk Patoloji dergisi* 2002; 18: 15-9.
4. Guerrieri C, Franlund B, Fristedt S, Gillooley JF, Boeryd B. Mucinous tumors of the vermiform appendix and ovary, and pseudomyxoma peritonei: histogenetic implications of cyto-

- keratin 7 expression. *Hum Pathol.* 1997 Sep; 28(9): 1039-45.
5. Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. *Hepatogastroenterology.* 2003 Mar-Apr; 50(50): 432-7.
 6. Rudzki Z, Zazula M, Bialas M, Klimek M, Stachura J. Synchronous serrated adenoma of the appendix and high grade ovarian carcinoma: a case demonstrating origin of the two neoplasms. *Pol J Pathol.* 2002; 53(1):29-34.
 7. Ronnett BM, Kurman RJ, Zahn CM. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. *Hum Pathol.* 1995; 26: 509-24.
 8. Young RH, Clement BH, Scully RE. The ovary. In: Stenberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA (editors). *Diagnostic surgical pathology. Volume 1.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2195-2269.
 9. Seidman JD, Russel P, Kurman RJ, Surface epithelial epithelial tumors of the ovary Kurman RJ (editor). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th ed. New York: Springer; 2002:791-904.
 10. Sumithran E, Susil BJ. Concomitant mucinous tumors of appendix and ovary, Results of aneoplastic field change. *Cancer* 1992; 70: 2980-3.
 11. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17: 22-34.
 12. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19:1390-1408.