



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

Apendiks tümörlerinde apendektomi yeterli midir?

**Tıpta uzmanlık tezi
Arş. Gör. Safa Toprak**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet İlhan

**İSTANBUL
2020**



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

Apendiks tümörlerinde apendektomi yeterli midir?

**Tıpta uzmanlık tezi
Arş. Gör. Safa Toprak**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet İlhan

**İSTANBUL
2020**

Önsöz

Ocak 2015'te başlayan asistanlık sürecinde; başta anabilim dalı başkanlığı görevini icra etmekte olan Sayın Prof. Dr. Yaman Tekant olmak üzere Genel Cerrahi uzmanlık eğitimimde emeği bulunan anabilim dalımızda görev yapmış ve yapmakta olan tüm öğretim üyesi hocalarıma, uzman ağabeylerime ve ablalarım,

Tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet İlhan'a ve tezimin tamamlanmasında katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli Sayın Uzm. Dr. Melek Büyük'e,

Tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personellerine,

24 yıllık eğitim-öğretim hayatım boyunca bu günlere gelmemde emeği olan tüm öğretmenlerime ve hocalarıma,

Hayatın tüm zorluklarında yanımda olan başta sevgili annem, babam, ablam ve kardeşim olmak üzere tüm Toprak ve Yazıcı ailesi üyelerine,

Son olarak asistanlığın zor zamanlarında desteğini her zaman hissettiren, bir an olsun beni yalnız bırakmayan can yoldaşım biricik eşim Büşra Toprak'a ve müjdesiyle gelen müstakbel kızımıza

ŞÜKRANLARIMI SUNARIM...

Safa Toprak

İçindekiler Tablosu

TÜRKÇE ÖZET.....	1
SUMMARY	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER.....	4
A. Apendiks.....	4
1. Tarihçe.....	4
2. Apendiksin tanımı ve işlevi.....	5
3. Apendiksin embriyolojisi ve histolojisi.....	5
4. Apendiksin anatomisi	6
B. Akut apandisit	9
C. Apendiks tümörleri.....	12
1. Epidemiyoloji	12
2. Histopatolojik sınıflandırma.....	12
a. Müsinöz lezyonlar	13
1) Non-neoplastik apendisyel müsinöz lezyon (Mukosel).....	13
2) Neoplastik apendisyel müsinöz lezyonlar	14
a) Apendiksin serrated lezyonları/polipleri.....	14
b) Apendiksin müsinöz neoplazileri.....	14
c) Apendiksin müsinöz adenokarsinomu	15
3) Psödomiksoma peritonei (PMP).....	16
b. Müsinöz olmayan lezyonlar	16
1) Apendiksin non-müsinöz adenokarsinomu	16
2) Apendiksin goblet hücreli adenokarsinomu (GCA)	17
3) Apendiksin nöroendokrin neoplazmları	17
a) Karsinoid sendrom	18

3.	Klinik bulgular ve Tanı	19
4.	Evreleme.....	21
5.	Tedavi.....	27
a.	Cerrahi tedavi	27
b.	Sistemik tedavi	28
c.	Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK)	28
6.	Takip.....	30
III.	AMAÇLAR.....	33
IV.	HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	34
V.	BULGULAR	36
VI.	TARTIŞMA	45
VII.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	54
VIII.	KAYNAKLAR.....	55
IX.	ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİSİ.....	62

KISALTMALAR LİSTESİ

GALT:	Gut Associated Lymphoid Tissue
SMA:	Superior Mezenterik Arter
USG:	Ultrasonografi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI:	National Cancer Institute
SEER:	The Surveillance, Epidemiology, and End Results
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
PSOGI:	The Peritoneal Surface Oncology Group International
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
LAMN:	Low Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm
HAMN:	High Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm
PMP:	Psödomiksoma Peritonei
DPAM:	Disemine Peritoneal Adenomüsinosis
GCA:	Goblet Cell Adenocarcinoma
NET:	Nöroendokrin Tümör
NEC:	Neuroendocrine Carcinoma
MİNEN:	Mikst Nöroendokrin Non-nöroendokrin Neoplazm
CEA:	Karsinoembriyogenik Antijen
CA 19-9:	Karbonhidrat Antijen 19-9

CA-125:	Kanser Antijen 125
CgA:	Kromogranin A
5-HIAA:	5 Hidroksi-indolasetikasit
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
PET:	Positron Emission Tomography
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
UICC:	Union for International Cancer Control
TNM:	Tümör, Nod, Metastaz
AJCC:	American Joint Committee On Cancer
KT:	Kemoterapi
SRC:	Sitoredüktif Cerrahi
HİPEK:	Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi
PKİ:	Peritoneal Kanser İndeksi
NCCN:	The National Comprehensive Cancer Network
IBM:	International Business Machines Corporation
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
ASCRS:	American Society of Colon and Rectal Surgeons
NANETS:	The North American Neuroendocrine Tumor Society
ENETS:	The European Neuroendocrine Tumor Society
İÜ:	İstanbul Üniversitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1:** Tümörlerin biyolojik davranış kodları
- Tablo 2:** Apendiks karsinomlarında T evrelemesi
- Tablo 3:** Apendiks karsinomlarında N evrelemesi
- Tablo 4:** Apendiks karsinomlarında M evrelemesi
- Tablo 5:** Apendiks karsinomlarında histolojik grade
- Tablo 6:** Apendiks karsinomlarında hastalığın prognostik evresi
- Tablo 7:** İyi diferansiye NET’lerde TNM evrelemesi
- Tablo 8:** İyi diferansiye NET’lerde hastalığın prognostik evresi
- Tablo 9:** Tanımlayıcı özellikler
- Tablo 10:** Ameliyat öncesi tanılara göre hastaların dağılımı
- Tablo 11:** Ana tanılara göre hastaların dağılımı
- Tablo 12:** Hastaların evre dağılımları
- Tablo 13:** Tanımlayıcı özelliklere göre ikinci ameliyat durumunun değerlendirilmesi
- Tablo 14:** Biyolojik davranış gruplarına göre genel sağkalım analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1:** Leonardo Da Vinci'nin apendiks çizimi
- Şekil 2:** Apendiksin histolojik yapısı
- Şekil 3:** Apendiksin laparoskopi sırasındaki görünümü
- Şekil 4:** Apendiksin anatomik yerleşim varyasyonları
- Şekil 5:** Apendiksin arteryal beslenmesi
- Şekil 6:** Apendiksin lenfatik drenajı
- Şekil 7:** Apendektomi piyesi
- Şekil 8:** BT'de PMP'nin görünümü
- Şekil 9:** Peritoneal kanser indeksi (PKİ) skorlaması
- Şekil 10:** Hasta seçimi

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1:** Biyolojik davranış gruplarına göre hastaların dağılımı
- Grafik 2:** İkinci ameliyat olma durumu
- Grafik 3:** Genel sağkalım grafiği
- Grafik 4:** İlk ameliyat durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği
- Grafik 5:** Biyolojik davranış gruplarına göre genel sağkalım analizi grafiği
- Grafik 6:** İkinci ameliyat durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği
- Grafik 7:** Borderline grupta ikinci ameliyat durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği

TÜRKÇE ÖZET

Araştırmanın Başlığı: Apendiks tümörlerinde apendektomi yeterli midir?

Amaçlar: Apendiksin primer tümörleri oldukça nadir görülmektedir. Çoğunlukla herhangi bir nedenle yapılan apendektomi sonrası insidental olarak saptanmaktadır. Apendektomi sonrası ek cerrahi girişim gerekip gerekmediği yıllardır süregelen bir tartışma konusudur. Bu çalışmada apendiks tümörü tanısı alan hastalarda yapılan apendektominin yeterli olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Ekim 2006 ile Ekim 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle apendektomi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Apendikte primer tümöral lezyon görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar biyolojik davranış grupları, histopatolojik tanıları, ameliyat öncesi tanıları, yapılan ilk ameliyatlara ve ikinci ameliyat olup olmama durumu açısından değerlendirildi.

Bulgular: Apendiks tümörü tanısı konulan toplam 132 [Erkek / Kadın:45(%34,1) / 87(%65,9)] hastanın olduğu belirlenmiştir. “Benign” kategorisinde 27 (%20,5), “borderline” kategorisinde 61 (%46,2), “malign” kategorisinde de 44 (%33,3) hasta mevcuttur. Hastalardan 105’ine (%79,5) ilk ameliyatta “sadece apendektomi” uygulanmışken, 27 (%20,5) hastaya “geniş rezeksiyon” yapılmıştır. İlk ameliyatta apendektomi yapılan 105 hastadan 18’ine (%17,1) geniş rezeksiyon uygulandığı, 87 (%82,9) hastaya ek cerrahi girişim yapılmadığı görülmüştür.

Sonuçlar: Benign tümörlerde ve erken evre borderline tümörlerde apendektominin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır. Malign tümörlerde de erken evrede apendektominin yeterli olduğu histopatolojik alt tip (nöroendokrin tümörler) mevcuttur. İleri evre tümörlerde ise agresif cerrahi girişimler sağkalıma yarar sağladığından tecrübeli merkezlerde uygulanmalıdır.

SUMMARY

Title of the Research: Is appendectomy sufficient for appendiceal tumors?

Objective: Primary tumors of the appendix are extremely rare. They are mostly detected incidentally after appendectomy that was performed for any reason. It has been an ongoing debate for many years whether additional surgical intervention is required after appendectomy. In this study, it is aimed to investigate whether appendectomy performed in patients diagnosed with appendix tumor is sufficient.

Patients and Methods: Patients undergoing appendectomy for any reason between October 2006 and October 2019 were retrospectively reviewed. Patients with primary tumoral lesions in the appendix were included in the study. The patients were evaluated in terms of biological behavior groups, histopathological types, preoperative diagnosis, the first surgery and whether to have a second surgery.

Results: It was determined that there were 132 patients [Male / Female: 45 (34,1%) / 87 (65,9%)] diagnosed with appendix tumor. There were 27 (20,5%) patients in “benign” category, 61 (46,2%) patients in “borderline” category, and 44 (33,3%) patients in “malignant” category. While 105 (79,5%) of the patients underwent “simple appendectomy” in the first operation, 27 (20,5%) patients underwent “extensive resection”. It was observed that 18 (17,1%) of 105 patients who underwent appendectomy in the first operation were applied wide resection, and 87 (82,9%) patients did not undergo additional surgery.

Conclusions: It was concluded that appendectomy is sufficient in benign tumors and early-stage borderline tumors. In early-stage malignant tumors, there is a histopathological subtype (neuroendocrine tumor) in which appendectomy is adequate. In advanced tumors, aggressive surgical procedures should be applied in experienced centers because they provide survival benefit.

I. GİRİŞ

Çok eski zamanlarda cerrahi girişimler oldukça ölümcül olmaktaydı. Özellikle kanama ve enfeksiyon nedeniyle hastalar ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası erken dönemde kaybedilmekteydi. Tıp alanındaki bilgi birikiminin artması ile cerrahi uygulamaların daha kolay gerçekleştirilebileceği anlaşıldı ve bu uygulamalar yaygınlaşmaya başladı. Eski yıllarda çok zorluklar içeren cerrahi müdahaleler günümüzde teknolojinin de yardımıyla minimal invaziv yöntemlerle yapılmaya başlandı.

Apendektomi, günümüzde dünya çapında en sık yapılan acil ameliyattır.¹ Çoğunlukla akut apandisit tanısı konulan hastalara tedavi amacıyla apendektomi uygulanır. Apendektomi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde apandisit dışı bulgular da saptanabilmektedir. Bu bulgular arasında apendikse ait diğer selim hastalıklar görülebildiği gibi (folikül hiperplazisi, fibröz obliterasyon) apendikse ait primer tümöral lezyonlar ya da karın içi diğer organlara ait tümöral lezyonların apendikse metastazı da görülebilmektedir.

Apendiksin primer tümörleri oldukça nadir görülmektedir. Herhangi bir sebeple apendektomi uygulanan hastaların yaklaşık %1'inde primer apendiks tümörü tanısı konulmaktadır.² Çok nadir görülmesi nedeniyle tanısının konulması ve tedavinin doğru planlanması zorlayıcı olabilmektedir. Ayrıca apendikste ki tümörlerin histopatolojik tiplerinin çeşitliliği de tedavide farklı yaklaşımlar gerektirmektedir. Genellikle tanı başka nedenlerle yapılan apendektomi sonrası patolojik inceleme ile konulmaktadır. Bu durumda bazen tamamlayıcı nitelikte ikincil cerrahi girişimlerin düşünülmesi ön plana çıkmaktadır.

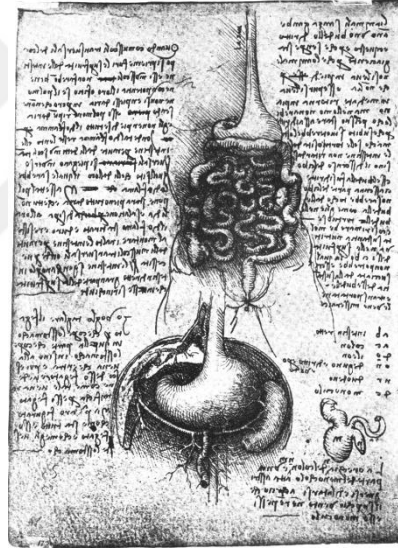
Bu çalışmada apendiks tümörü tanısı konulan hastaların klinik bulgularının incelenmesi, hangi durumlarda apendektomi uygulandığının hangi durumlarda ise daha geniş rezeksiyon yapıldığının gözden geçirilmesi ve apendektominin yeterli olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Apendiks

1. Tarihçe

Apendiksin şekil üzerinde ilk betimlenmesinin 15. yüzyılda İtalyan polimat Leonardo Da Vinci tarafından yapıldığı bilinir. Flaman cerrah ve anatomist Dr. Andreas Vesalius tarafından 1543 yılında yayımlanan “*De Humani Corporis Fabrica*” isimli kitap, içerisinde Leonardo Da Vinci’nin çizimlerinin de yer aldığı apendiks hakkında bahsedilen basılı ilk yayın olarak bilinmektedir.³



Şekil 1: Leonardo Da Vinci’nin apendiks çizimi⁴

Apendeksin çıkarılması ameliyatını (apendektomi) başarılı bir şekilde ilk olarak, 1735 yılında Londra St. George Hastanesi’nden Cladius Amyand’ın yaptığı literatürde yer almaktadır. Bu ameliyatta Amyand, skrotal herni tanısı konulan 11 yaşında bir erkek çocukta fitik kesesi içerisinde apendiksin perforé olduğunu saptamış ve apendektomi uygulamıştır.⁵

2. Apendiksin tanımı ve işlevi

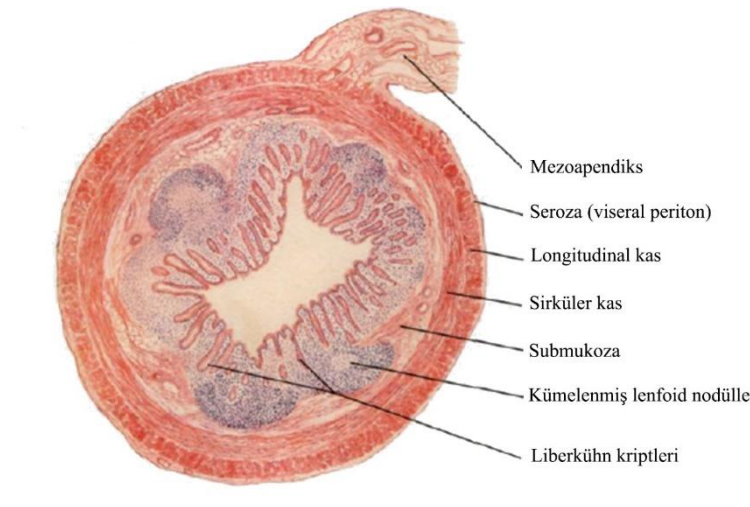
Apendiks, “Apandis” olarak da isimlendirilen, karın içerisinde sağ alt kadranda yerleşmiş uzun ince tüp şeklinde bir organdır. Kör bağırsağın (çekum) ince bir parmak gibi olan son bölümü olarak da tanımlanır.⁶ Halk arasında genellikle ‘apandisit’ olarak adlandırılan inflamasyon ile ilişkili tanımlanmış hastalığı ile bilinir.

Apendiksin fonksiyonları eski zamanlarda tam olarak bilinmemekteydi. Embriyolojik gelişim sürecinde körelmiş bir organ olduğu düşünülürdü. Son yıllarda IgA salgılayan immün sisteme ait bir organ olduğu söylenir. Günümüzde GALT (gut associated lymphoid tissue) diye adlandırılan, bağırsak florasının korunmasını sağlayan lenfoid dokunun elemanı olarak görev aldığı bilinmektedir.⁷

3. Apendiksin embriyolojisi ve histolojisi

Apendiks, embriyolojik gelişim sürecinde ilk olarak gebeliğin 8. haftasında çekumun bir çıkıntısı olarak görülür. İleum ve çıkan kolon (kalın bağırsak) boyunca orta bağırsaktan (midgut) köken alır. Çekum apendikse göre daha hızlı büyüdüğünden, apendiks mediale doğru yönelerek ileoçekal valve doğru yaklaşır.⁷

Apendiksin histolojik yapısı, gastrointestinal kanalın hemen tamamında yer alan ortak yapısal özelliklere sahiptir. (Şekil 2) Bu yapısal paternin ortasında bir boşluk (lümen) mevcuttur. Bu boşluğun; içten dışa doğru sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis, seroza diye isimlendirilen dört ana tabakadan oluşan duvarla çevrili olduğu görülür.⁸



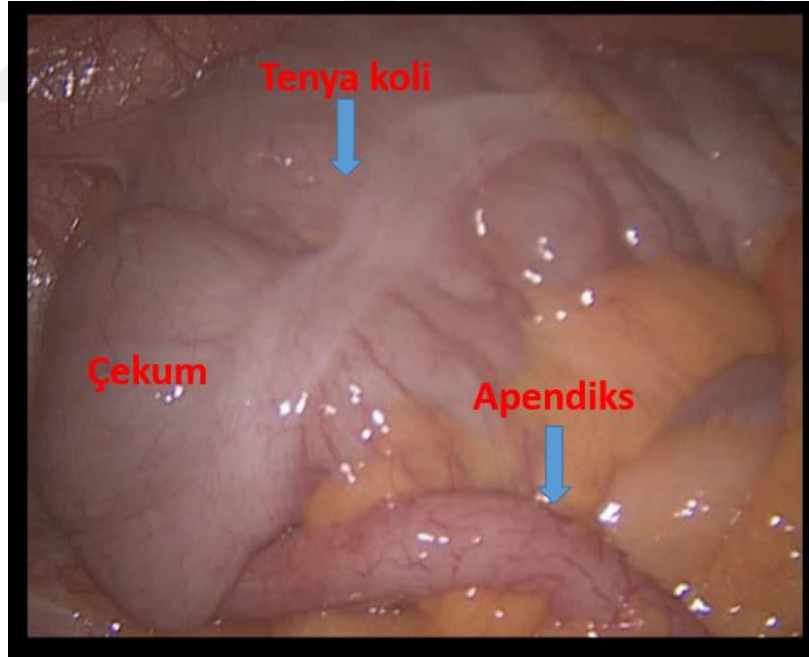
Şekil 2: Apendiksin histolojik yapısı⁹

Apendiksin histomorfolojik yapısına bakıldığında genel olarak kalın bağırsağa benzediği görülmektedir. Mukozası kolon tipi tek katlı prizmatik epitel ile döşelidir ve bu mukoza boyunca “Goblet hücreleri” yer alır. Mukozada yer alan bu goblet hücreleri müsin tipinde asit glikoproteinler üretir. Üretilen mukus ile amaç bağırsak yüzeyini korumak ve kayganlaştırmaktır.

Temel bir fark olarak apendikte tenya koli yoktur. Kolondan bir diğer farkı da duvarında çok sayıda lenf nodülü bulunmasıdır. Bu nodüller ilk kez gebeliğin yedinci ayında ortaya çıkar ve ergenlik döneminde artış gösterir. Sonraki dönemlerde ise azalmaya başlar ve sıklıkla 60 yaş üzerinde kaybolduğu düşünülür.^{8,10}

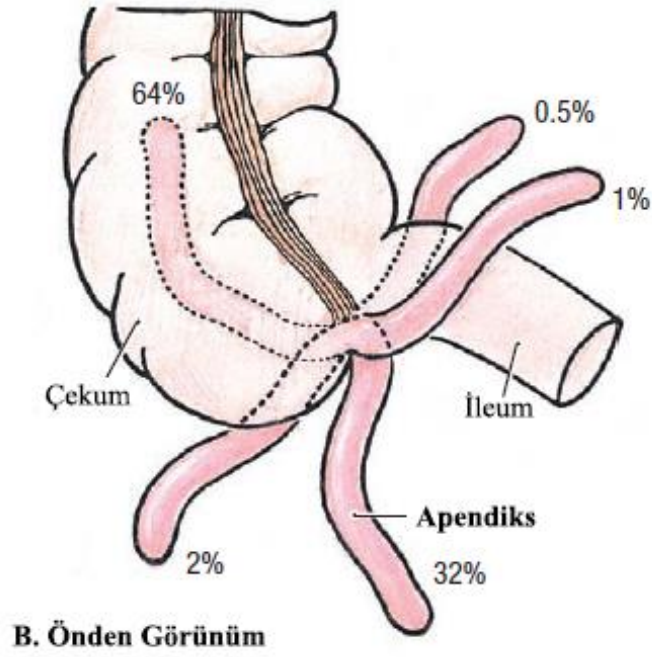
4. Apendiksin anatomisi

Apendiks karın içerisinde intraperitoneal alanda sağ alt kadranda yerleşmiştir. Uzunluğu 1 ila 20 cm arasında değişkenlik gösterir, ancak ortalama olarak uzunluğu 6-9 cm arasındadır. Gelişimi sırasında yeri değişiklikler gösterse de kökü hemen daima çekum tenyasının bitiş yerindedir.



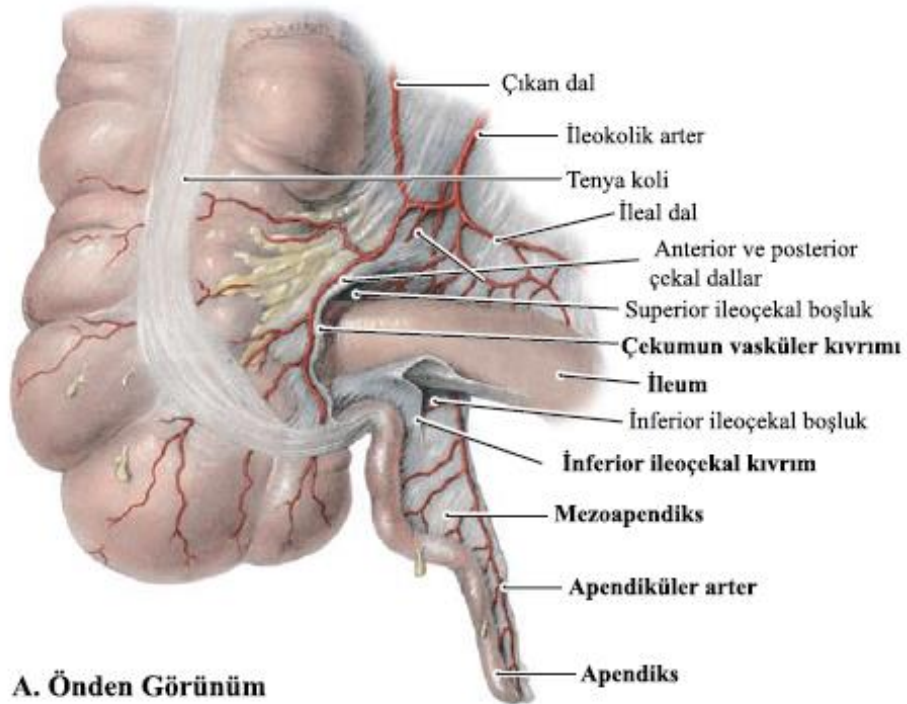
Şekil 3: Apendiksin laparoskopi sırasındaki görünümü

Başlıca yerleşim yönleri görülme sıklığına göre sırasıyla; retroçekal, pelvik, subçekal, preileal ve postileal olarak sayılabilir. (Şekil 4)



Şekil 4: Apendiksin anatomik yerleşim varyasyonları¹¹

Apendiksin arteriyel beslenmesi superior mezenterik arterin (SMA) bir dalı olan ileokolik arterden gelen apendiküler arterden sağlanır. (Şekil 5)



Şekil 5: Apendiksin arteriyel beslenmesi¹¹

Apendiksin sinirsel uyarımına bakıldığında ise sempatik inervasyonunun, superior mezenterik pleksustan (T10-T11) oluşan sinirler aracılığıyla, parasempatik inervasyonunun da vagus siniri aracılığıyla olduğu bilinmektedir.¹²

B. Akut apandisit

Vücutta hemen her organa ait neoplastik ve non-neoplastik hastalıklar görülebildiği gibi apendikte de bu tür hastalıklar görülmektedir. Neoplastik olmayan hastalıklar arasında en sık görüleni akut apandisit olarak adlandırılan inflamasyonla seyreden hastalıktır. Bunun dışında ektopik apendiks, apendiks duplikasyonu, apendiks divertikülü, apendiks torsiyonu gibi bulgular literatürde bildirilmiş apendiksin nadir görülen non-neoplastik hastalıklarındandır.¹³

Apendiksin neoplazileri ise oldukça nadir görülmektedir. Neoplaziler genellikle akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilen hastaların piyeslerinin patolojik incelenmesi sonucu tanı aldığından apandisit klinik değerlendirilmesi son derece önemlilik arz etmektedir. Tezin konusu apendiks tümörleri olduğundan klinik önemi açısından akut apandisite ait bilgilere de yer verilmiştir.

Akut apandisit en sık saptanan acil cerrahi hastalıklardan biridir. En sık 15-25 yaşları arasında görülmektedir. Yaşam boyu bir insanın apandisit olma olasılığı yaklaşık %7 olarak söylenir. Erkeklerde ise kadınlara oranla daha sık görülmektedir.¹⁴

Akut apandisitte başlıca etyolojik sebep olarak lümenin obstrüksiyonu kabul edilir. Bu tıkanıklık çoğunlukla bir fekalit ile olsa da, lenfoid hiperplazi, yabancı cisimler, parazitler, hatta tümörler nedeni ile de olabilir.

Akut apandisitte tanı; anamnez, fizik muayene bulguları, ilave yardımcı laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile konulur. Tipik olarak; karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı-kusma en sık başvuru şikayetleridir. Fizik muayenede; sağ alt kadranda McBurney noktasında hassasiyet, defans, ribaund, Rovsing bulgusu, psoas belirtisi, obturator belirtisi görülebilir. Laboratuvar bulgusu olarak; genellikle nötrofilik lökositoz (12.000-18.000) ile birlikte artmış C-reaktif protein düzeyi tanı için değerlidir. Çoğu zaman anamnez, fizik muayene ve ilave laboratuvar tetkikleri ile akut apandisit tanısına ulaşılır. Nadiren radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Tanıda şüphe bulunması halinde ise görüntüleme yöntemleri akut apandisit tanısını destekleyebilir veya farklı patolojileri ortaya koyarak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Ultrasonografi (USG); akut apandisit tanısının konulmasında ucuz, hızlı uygulanan, kontrast ve radyasyon içermeyen, çocuk ve gebelerde de güvenle kullanılabilen değerli bir görüntüleme yöntemidir. Uygulayan kişiye bağımlı olması, kilolu hastalar ve karın içi gazı fazla olan hastalarda görüntünün iyi sonuç vermemesi negatif özelliklerindendir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) akut apandisitte tanısallık değeri USG'ye göre daha yüksektir. BT'nin duyarlılığı %96-98, özgüllüğü %91-99 olarak gösterilmiştir.¹⁵ BT'nin kontrendike olduğu ve USG ile görüntülenmenin güç olduğu gebelik gibi durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) güvenle kullanılabilir.¹⁶ Bütün bu yöntemlere rağmen tanıda zorluklar olduğunda tanısallık laparoskopisi yapılması da oldukça değerli bir uygulamadır. Tanıyı doğrulaması veya mevcut başka bir tanının ortaya konulması ve nihayetinde gereksiz laparotomilerin engellenmesi göz önünde bulundurulduğunda oldukça değerli bir araçtır.

Akut karın ağrısı ile başvuran hastalarda tipik bulgular ışığında akut apandisit tanısının konulması oldukça kolay olmaktadır. Şüpheli durumlarda ise ayırıcı tanı oldukça önem arz etmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca tanılar şunlardır: Akut mezenterik lenfadenit, ektopik gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık, over torsiyonu, over kist rüptürü, akut gastroenterit, Meckel divertikülü, invajinasyon, Crohn hastalığı, testis torsiyonu, epididimit, üriner enfeksiyonlar, Ailevi Akdeniz Ateşi, çekum tümörü.

Akut apandisit altın standart tedavisi cerrahidir. Semptomlar meydana geldikten sonra perforasyon bulgusu gelişmeden cerrahinin planlanması, perforasyona bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle son derece önem arz etmektedir. Perforasyon gelişmiş olgularda da yine standart tedavi cerrahi girişim olarak kabul edilir. Plastron veya apse saptandığında ise kabul edilen tedavi yöntemi, uygun hastalarda görüntüleme eşliğinde (BT veya USG) perkütan apse drenajı ve intravenöz antibiyotik ile medikal tedavidir.



Şekil 7: Apendektomi piyesi

Akut apandisitinin cerrahi tedavisinde açık yöntem veya laparoskopik girişim kullanılabilir. Açık apendektomide sıklıkla oblik McBurney insizyonu kullanılır. Bazen tanı kesin değilse göbek altı median kesi de kullanılabilir. Laparoskopik apendektominin açık apendektomiye üstünlüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Her ne kadar ameliyat süresinin uzun olduğu ve daha fazla donanım gerektiği söylense de, laparoskopi daha az ağrı olması ve rutin yaşam aktivitelerine erken dönüş sağlanması nedeniyle iyi bir seçenektir.¹⁷



C. Apendiks tümörleri

1. Epidemiyoloji

Apendiksin tümöral lezyonları oldukça nadir görülmektedir. Apendektomi piyeslerinin yaklaşık %1’inde tümör saptanmaktadır.¹⁸ Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanına göre apendiks tümörleri yılda yaklaşık yüz binde 1-2 oranında görülür.¹⁹ Ülkemizde ise apendiks tümörlerine ait ulusal veriler mevcut değildir. Ancak ülkemizde kolorektal kanserlere ait istatistik verilerinin olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında apendiks tümörlerinin nadir görülmesi sebebiyle kolorektal kanser verileri arasında değerlendirildiğini düşünmekteyiz.

2. Histopatolojik sınıflandırma

Neoplazi kelimesi dilimizde yeniden büyüme anlamına gelmektedir. Neoplazi kelimesi ile eş anlamlı olan tümör kelimesi ise daha sık kullanılmaktadır. İnsan vücudunda görülen tümörler genel olarak biyolojik davranışına göre benign, borderline ve malign olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Biyolojik davranışlar için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından uluslararası standardizasyon amaçlı oluşturulmuş bir kodlama sistemi mevcuttur. Bu kodlama sistemine göre tümörlerin biyolojik davranış kodları Tablo 1’de gösterildiği şekildedir.²⁰ Apendikte görülen neoplazmlar da biyolojik olarak farklı davranışlar göstermektedir.

Biyolojik Davranış Kodu	Terim
/0	Benign tümörler
/1	Biyolojik davranış bilinmeyen veya belirsiz
/2	İn situ neoplazm
/3	Malign neoplazm, primer olduğu belirtilen veya varsayılan
/6	Malign neoplazm, metastatik olduğu belirtilen veya varsayılan

Tablo 1: Tümörlerin biyolojik davranış kodları

Apendiks tümörlerin histopatolojik olarak değerlendirilmesine bakıldığında ise birden çok alt tipten oluştuğu görülmektedir. Eski bazı kaynaklarda; %50'den fazla oranla en sık görülen tümör olarak nöroendokrin tümörlerin olduğunu görülmektedir.² Ancak son yıllarda bu dağılım değişikliklere uğramıştır. Günümüzde en sık görülen tümörlerin epitelyal kaynaklı olduğu bilinmektedir.²¹ Nöroendokrin tümörlerin de apendikte görülme sıklığı azımsanmayacak derecede oldukça yüksektir. Nadir olarak mezenkimal ve hematolenfoid tümörler de apendikte görülebilmektedir.²²

Apendiksin epitelyal tümörlerinin sınıflandırılmasına ilişkin literatür bilgileri oldukça karışıktır. Epitelyal lezyonların histolojik çeşitliliği özellikle müsinöz lezyonlar için sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Müsinöz lezyonların davranışı ve altta yatan biyolojisi oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu nedenledir ki apendiksin müsinöz lezyonlarının sınıflandırılması yıllar içerisinde bir arınma geçirmiştir.

The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI), müsinöz lezyonlar için 2016 yılında ortak bir sınıflama sistemi geliştirmiştir. Bu sınıflamaya göre epitelyal müsinöz lezyonlar non-neoplastik ve neoplastik olarak iki farklı gruba ayrılmıştır.²³

a. Müsinöz lezyonlar

Müsinöz lezyonlar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda ortalama 1000-2000 kadar hastada saptanmaktadır.²⁴ Genellikle bu lezyonlar insidental olarak radyolojik/endoskopik incelemelerde saptanmakta veya bu lezyonlara apendektomi sonrası uygulanan patolojik incelemeler ile tanı konulmaktadır.

1) Non-neoplastik apendisyal müsinöz lezyon (Mukosel)

Eskiden benign ve neoplastik bir lezyon olarak tanımlanan mukosel, günümüzde PSOGI'nin geliştirdiği yeni sınıflamaya göre non-neoplastik müsinöz lezyon olarak değerlendirilmektedir. Bu lezyon genellikle apendiksin “*mukus ile dolu şişkin hali*” olarak tanımlanır. Yine de bu terimin belirsiz bir tanımlama olduğu düşünülmektedir. Esasında bu tanım histopatolojik bir bulgudan çok, görüntüleme ile saptanan bir şekli betimlemeye yarar sağlamaktadır.

Mikroskopik incelemelerde bu lezyonun, mukozal hiperplazi veya neoplazi olmaksızın, obstrüksiyon (fekalit, endometriozis vb. durumlar nedeniyle) ve bunun sonucunda meydana gelen distansiyona bağlı dejeneratif epitelyal değişiklikler ile karakterize olduğu görülmektedir. Bu lezyonun neoplastik transformasyon göstermediği düşünülmektedir. Ancak yine de bu lezyonun gerçek bir neoplaziden ayırt edilebilmesi için tüm apendiksin mikroskopik olarak incelenmesi gerekmektedir.

2) Neoplastik apendisyal müsinöz lezyonlar

2016 yılında PSOGI tarafından yayımlanan yeni sınıflandırmanın neticesinde apendiksin neoplastik müsinöz lezyonları serrated lezyonlar/polipler, müsinöz neoplaziler ve müsinöz adenokarsinom olarak üç ana başlık altında incelenebilmektedir.

a) Apendiksin serrated lezyonları/polipleri

Apendikte görülen serrated lezyonların/poliplerin isimlendirilmelerinde biyolojik doğalarının kesin olmayışı nedeniyle, benign olarak nitelendiren ‘adenom’ teriminden çok, belirsiz bir tanımlama olan ‘polip’ teriminin kullanılması önerilmektedir. Nitekim DSÖ tarafından 2019 yılında 5. baskısı yayımlanan “*Digestive System Tumours*” adlı kitabın apendiks tümörleri kısmında bu lezyonların, “*kript lümeninin testere dişi (serrated) şeklinde yapılaşması ile karakterize mukozal epitelyal polip*” olarak tanımlandığı görülmektedir.²² Bu yapısal paterni ve displaziyi içermeyen polipler “hiperplastik polip” olarak adlandırılır ve bu sınıflandırmanın dışında yer alırlar. Yine DSÖ tarafından tanımlanan biyolojik davranış kodlamasına göre “serrated lezyon/polip” benign kategorisinde değerlendirilmektedir.

b) Apendiksin müsinöz neoplazileri

Apendiksin müsinöz neoplazileri, ekstraselüler müsin üreten müsinöz epitelyal proliferasyon ile karakterize gerçek neoplazilerdir. Bu lezyonlar düşük dereceli apendisyal müsinöz neoplazi (low-grade appendiceal mucinous neoplasm – LAMN) ve yüksek dereceli apendisyal müsinöz neoplazi (high-grade appendiceal mucinous neoplasm – HAMN) olarak ikiye ayrılmaktadır.

LAMN, bol miktarda müsin üreten displastik epitel ile karakterize gerçek bir neoplazi olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonlar genellikle infiltratif bir epitelyal invazyon göstermezler ve muskularis propria ile sınırlıdır. Ancak her ne kadar iyi huylu görünseler de bu lezyonlar apendiks duvarının rüptürüne neden olabilmekte ve psödomiksoma peritonei (PMP) adı verilen klinik tablonun gelişimine neden olabilmektedir. Ayrıca biyolojik davranış sınıflamasına göre LAMN biyolojik davranış bilinemeyen veya belirsiz (borderline) kategorisinde yer almaktadır.

HAMN, LAMN'den sadece epitelyal displazinin derecesine bakılarak ayırt edilmektedir. Bu lezyonlar her ne kadar LAMN ile benzer şekilde infiltratif invazyon göstermese de zararsız değildirler. Ancak aşık bir malignitenin agresif özelliklerini göstermezler. Yine de LAMN'den daha agresif bir gidişata sahip olduğu düşünülmektedir. DSÖ'nün biyolojik davranış sınıflamasında da HAMN in situ karsinom kategorisinde yer almaktadır.

c) Apendiksin müsinöz adenokarsinomu

Apendiksin müsinöz adenokarsinomu, invazyon ile karakterize malign glandüler neoplastik lezyondur. Nitekim DSÖ'nün biyolojik davranış sınıflamasında müsinöz adenokarsinom malign kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Bu lezyonlar ayrıca diferansiasyon derecesine göre üç farklı şekilde gradelendirilir:

1. İyi diferansiasyon gösterenler
2. Orta derecede diferansiasyon gösterenler
3. Kötü diferansiasyon gösterenler

Bu lezyonlar arasında değerlendirilen ‘‘taşılı yüzük hücreli tip’’ adenokarsinomların klasik olarak kötü diferansiasyon gösterdiği, oldukça öldürücü olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. İyi diferansiye müsinöz adenokarsinomların daha çok PMP kliniği ile peritoneal yayılım özelliği g sterirdiği, diğerlerinin ise uzak organ metastazları ile ortaya çıktığı söylenmektedir.²⁵

3) Psödomiksoma peritonei (PMP)

Apendikte görülen müsinöz lezyonlar perfore olabilmekte ve peritoneal boşluğa yayılım gösterebilmektedir. PMP terimi, sıklıkla apendiksin müsinöz lezyonlarının rüptüre olmasına bağlı diffüz peritoneal müsin ile karakterize klinik bir sendroma aittir. Apendikse ait müsinöz bir lezyon büyüdükçe lümenin tıkanmasına neden olur. Tıkanıklığa rağmen mukus üretimi ve mukusun lümende birikimi devam ettiğinden nihayi olarak apendiks rüptüre olur. Bunun sonucunda müsin üreten hücreler peritoneal boşluğa yayılım gösterir. Bu hücreler peritoneal yüzeyde büyümeye devam ederler ve müsin üretimini sürdürürler. Müsin üretiminin peritoneal boşlukta birikmesi ile karında şişkinlik ve gerginlik oluşur. Bu klinik tablo ayrıca overlerde görülen müsinöz lezyonlarının rüptürüne bağlı olarak da görülebilmektedir. Bu klinik durum histolojik bir tanımlama olarak değerlendirilmemektedir ve evreleme amacıyla kullanılmamaktadır.²⁶ Ancak genellikle habis bir durum olarak görülmektedir. Bu klinik durumun prognozu müsinin hücresellik derecesine göre değişmektedir. LAMN veya mukoselin rüptürü ve peritoneal yayılımı ile ilişkili durumlar disemine peritoneal adenomüsinozis (DPAM) terimi ile isimlendirilir. Bu terim, çok küçük sitolojik atipi veya mitotik aktiviteye sahip çok az miktarda müsinöz epitel içeren bol miktarda ekstraselüler peritoneal müsin varlığı olarak tariflenir.

b. Müsinöz olmayan lezyonlar

1) Apendiksin non-müsinöz adenokarsinomu

Apendiksin non-müsinöz adenokarsinomları, müsinöz tip adenokarsinomlara göre daha az sıklıkta görülmektedir. Aynı müsinöz adenokarsinomlar gibi DSÖ'nün biyolojik davranış kodlamasında bu lezyonlar malign kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Bu tümörler intestinal veya kolonik tip olarak da bilinir. Kolonik adenokarsinomlar ile hemen hemen aynı fenotipe sahiptirler, ancak kolonik adenokarsinomlarda görülen nodal yayılımın aksine genellikle intraperitoneal yayılım gösterirler. İntestinal tip adenokarsinomların diğer bir tipik özelliği de mukosel formasyonu olmaksızın fokal kitle ile kendini göstermeleridir.

2) Apendiksin goblet hücreli adenokarsinomu (GCA)

Apendiksin goblet hücreli adenokarsinomu, histolojik olarak hem adenokarsinomların hem de nöroendokrin tümörlerin (NET) özelliklerini göstermektedir. Bu lezyonlar yılda ortalama yüz binde 0,01-0,05 oranında oldukça nadir görülmektedir.²⁷ Hem nöroendokrin hem de glandüler diferansiasyon gösterdiği için sınıflandırılması oldukça zor olmaktadır. Bu nedenle bu lezyonlar önceleri “goblet hücreli karsinoid” veya “adenokarsinoid” olarak adlandırılmaktaydı. GCA’lar NET’lerden farklı olarak daha agresiv seyir göstermektedir. Ayrıca bu tümörlerin prognozunun NET’e göre daha kötü, adenokarsinoma göre daha iyi olduğu söylenmektedir.²¹ DSÖ’nün biyolojik davranış kodlamasına göre bu tümörler de malign grupta yer alır.

3) Apendiksin nöroendokrin neoplazmları

Nöroendokrin neoplazmlar, epitelyal neoplazmların baskın nöroendokrin farklılaşması olarak tanımlanmaktadır. Vücudun çoğu yerinde görülebildikleri gibi gastrointestinal sistemde apendikte de bu tümörler görülebilmektedir. Görülme sıklığı 1000 apendektomide 3-9 arasındadır.²⁸ Eskiden NET’lerin apendikte %50’nin üzerinde görüldüğü söylenirdi.² Ancak bu dağılım yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. Son zamanlarda bu oranın yapılan çalışmalarda %11 olduğu gösterilmiştir.²¹ Bu tümörler çoğunlukla submukozal alanda ve apendiksin distal 1/3’lük kısmında yerleşim gösterirler. Ayrıca obstrüksiyona neden olmadıkları söylenmektedir.

Son yirmi yılda sindirim sisteminde görülen nöroendokrin neoplaziler üç ana kategoriye ayrılmıştır. Bunlar;

1. İyi diferansiye NET’ler
2. Kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar (NEC)
3. Mikst nöroendokrin – non-nöroendokrin neoplazmlar (MİNEN)

olarak isimlendirilmektedir.

Apendiksteki NET'ler DSÖ'nün biyolojik davranış kodlamasında malign grupta yer alır. NET'lerin %70-75'i iyi diferansiye grupta bulunmaktadır. Geri kalan yalaşık 1/4'lük kısım kötü diferansiye karsinomlardır.²⁹ Ancak iyi diferansiye NET'lere bakıldığında bu tümörlerin homojen bir grup olarak değerlendirilmediği görülmektedir. Kendi içlerinde tümörün agresiflik spektrumuna göre ayırım vardır. Biyolojik davranışları sadece morfolojik görünüme göre değerlendirilmemektedir. Bu değerlendirmede mitoz sayısı ve Ki-67 oranına göre belirlenen proliferasyon indeksi de önemlidir. Buna göre iyi diferansiye NET'ler üç alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar;

- 1) Grade 1 (Low grade)
- 2) Grade 2 (Intermediate grade)
- 3) Grade 3 (High grade)

olarak bilinmektedir.

NEC'ler sıklıkla apendiksin diğer karsinomları gibi ileri evre hastalıkla ortaya çıkmaktadır. MİNEN ise nöroendokrin karsinom ve adenokarsinomun kombine haline benzemektedir.

a) Karsinoid sendrom

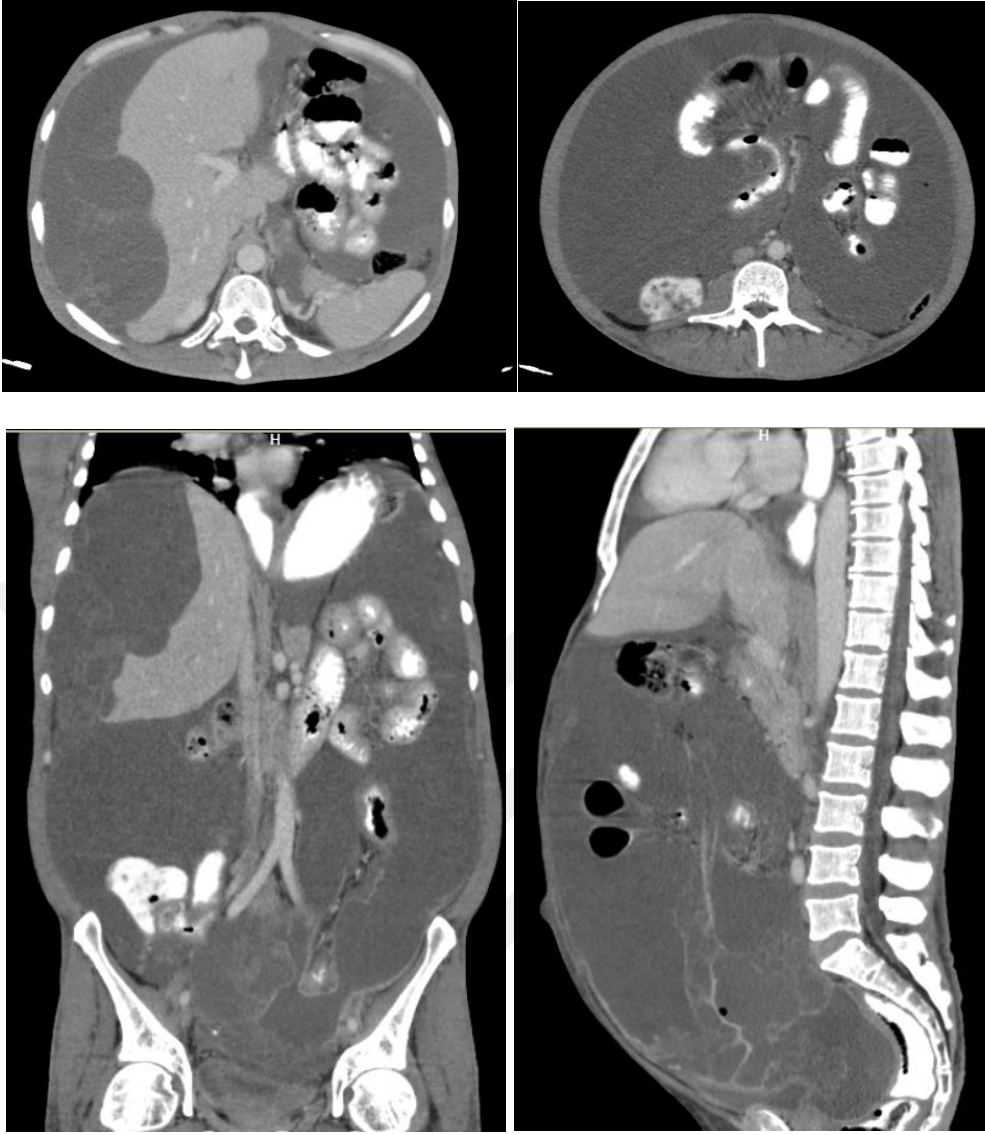
Karsinoid sendrom, nöroendokrin tümörler tarafından sentezlenen maddelerin (serotonin, dopamin, histamin, glukagon vb.) vücuda salgılandıklarında oluşturduğu değişik klinik bulgular ile karakterize bir terim olarak bilinmektedir. Sindirim sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi apendiksteki nöroendokrin tümörler de serotonin ve diğer vazoaaktif maddeleri salgılayabilir. Bu maddelerin sebep olduğu karsinoid sendromun klinik bulguları arasında; yüzde aralıklarla görülen kızarıklık (flushing) , hırıltılı solunum, ishal, sağ taraflı kalp kapak hastalığı görülmektedir. Karsinoid sendrom bulguları olan hastaların yaklaşık %90 kadarının metastatik hastalığa sahip olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda metastazlar özellikle karaciğerde saptanmaktadır. Apendiksin NET'lerinin karsinoid sendrom göstermesi ince bağırsaktaki NET'lere göre oldukça nadirdir ve bu durum genellikle metastatik hastalığa işaret etmektedir.³⁰

3. Klinik bulgular ve Tanı

Apendiksin tümöral lezyonlarında genellikle klinik olarak özellikli bir semptom görülmemektedir. Non spesifik semptomlar arasında en sık görüleni akut veya kronik karın ağrısıdır. Genelde ağrı sağ alt kadranda sınırlanmıştır. Hastaların çoğu akut apandisit kliniği ile kendisini gösterir. Nadiren karın içi asit veya ele gelen kitle ile de başvuru olabilir. PMP’de ise en sık görülen semptom müsinöz içeriğe bağlı karında şişkinliktir.

Apendikse ait lezyonların özellikli bir labaratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde sık kullanılan belirteçlerden karsinoembriyjenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9), kanser antijen 125 (CA-125)’ten apendiks tümörlerinde de yararlanılmaktadır. Ayrıca serum bazal Kromogranin A (CgA) seviyesi ve 24 saatlik idrarda 5 Hidroksi-indolasetikasit (5-HIAA) ölçümünün NET’lerde önemli olduğu savunulmaktadır.³¹ Ancak serum tümör belirteçlerinin faydası hakkındaki bilgiler oldukça yetersizdir. Çünkü apendiks tümörlerinde diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde olduğu gibi yüksek değerler pek görülmemektedir. Yine de bu belirteçler tanısal amaçtan çok, küratif rezeksiyon sonrası hastalığın rekürrensini saptanmasında veya yapılan ardışık ölçümler ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Bazı ileri evre tümörlerde de bu belirteçlerin tedavi ile korele olduğu gösterilmiştir.³² Yine de tümör belirteçlerinin kullanımı ile alakalı kesin bir veri hala mevcut değildir.

Apendiksin lezyonlarını saptamada görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. USG ile apendiksin müsinöz tümörleri mukus dolu yuvarlak kistik lezyon şeklinde görülebilmektedir. BT de apendiks tümörlerini saptamakta çok değerli bir yöntemdir ve oldukça sık kullanılmaktadır. Müsinöz lezyonlarda tipik BT bulgusu sağ alt kadranda çekuma bitişik uzun ve geniş kistik bir kitle görünümüdür. Ayrıca BT’de PMP’nin de çok karakteristik bir görünümü mevcuttur. Müsinöz mayii su ile aynı dansitede ve heterojen olarak görülmektedir. Ayrıca karaciğer ve dalak yüzeyinde ‘deniz kabuğu’ şeklinde görünüm vermesi oldukça tipiktir. (Şekil 8)



Şekil 8: BT’de PMP’nin görünümü (İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı arşivi)

MRG’nin ekstralüminal müsinini saptamakta oldukça faydalı olduğu söylenmektedir. Peritoneal hastalığı ortaya çıkarmada MRG’nin BT’den üstün olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur.³³

Somatostatin reseptörüne sahip NET’ler gibi lezyonlar, radyoaktif işaretli somatostatin analogları ile görüntülenebilmektedir. Bu tip yöntemler tüm vücudu taramaya olanak sağlar. Bunlar arasında tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi(Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi(Positron emission tomography-PET) günümüzde sık kullanılan tekniklerdendir.

SPECT ve PET, karaciğer dışındaki metastatik lezyonların tanısı ve hastalığın evrelendirilmesi için daha hassas bir görüntüleme yöntemi olarak bilinir. Ancak çoğu hasta için kullanımının gerekli olmadığı söylenmektedir.³² Karsinoid sendrom şüpheli bulguları olan, metastatik hastalıktan şüphelenilen ve komplet rezeksiyondan emin olunamayan durumlarda bu görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ayrıca somatostatin reseptör bazlı incelemelerin nöroendokrin diferansiasyonu az olan GCA gibi vakalardaki rolü, sensitivitesi çok düşük olduğundan henüz kanıtlanmamıştır.

Apendiksin müsinöz lezyonlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik incelemenin de mümkün olduğu düşünülmektedir. Ancak bu lezyonlara sitolojik olarak tanı koymak oldukça zor olduğundan ve lezyonların intraperitoneal yayılım gösterme riski bulunduğundan biyopsiden kaçınmak gerektiği söylenmektedir.

Apendikse ait lezyonlar, herhangi bir sebeple yapılan endoskopik incelemelerde de insidental olarak saptanabilmektedir. Kolonoskopik incelemelerde, bu lezyonlar çekum lümenine doğru apendiks girişinin olduğu yerden yuvarlak bir kitle şeklinde çıkıntı olarak görülebilmektedir. Ancak endoskopik biyopsi ile bu lezyonların tanısının konulması oldukça zor olmaktadır. Endoskopik ultrasonografi (EUS), lipom gibi diğer submukozal lezyonları dışlamakta yardımcı olabilmektedir. EUS'ta ayrıca müsinöz lezyonlara ait kistik yapı görülebilmektedir. EUS'un bir diğer faydası da adenokarsinomun invazyon derecesinin saptanabilmesidir.³⁴

4. Evreleme

Apendikse ait tümöral lezyonlar çoğunlukla ameliyat sonrası yapılan inceleme sonucu tanı aldıkları için evreleme de genellikle post-operatif dönemde olmaktadır. Bu şekilde yapılan evreleme, '*patolojik evreleme*' olarak isimlendirilmektedir. Ancak başvuru sırasında biyopsi ile kanıtlanmış veya şüpheli bir uzak organ metastazı varsa ameliyat öncesi evreleme de yapılabilir. Bu şekilde ameliyat öncesi yapılan evreleme de '*linik evreleme*' olarak bilinmektedir.

Apendiks tümörlerinde kullanılan patolojik evreleme sistemi, genellikle sindirim sistemi kanalının diğer bölümlerindekine benzer şekildedir. Bu evreleme yöntemi, tümörün invazyon derinliği, lenf nodu veya uzak organ metastazı olup olmamasına dayanmaktadır. Günümüzde Union for International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen tümör (T), nod (N) ve metastaz (M) (TNM) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. American Joint Committee On Cancer (AJCC) tarafından yayımlanan kanser evreleme klavuzunun son baskısı (AJCC Cancer Staging Manual - 8th Edition) güncel evreleme yöntemi olarak dünya çapında kullanılmaktadır.²⁶

Benign bir lezyon olan serrated lezyonlar/polipler için herhangi bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Müsinöz lezyonlardan olan LAMN, HAMN ve müsinöz adenokarsinomlar için ortak kullanılan TNM evreleme sistemi mevcuttur.

Bu sistemde; T kategorisi tümörün apendiks duvarında yapmış olduğu invazyon derecesine göre değerlendirilmektedir. Bu kategoriler; Tx, T0, Tis, T1, T2, T3 ve T4 olarak ayrılmaktadır. Kategorilerin değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 2’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Primer tümör (T)		
T kategorisi	T kriteri	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör yok	
Tis	Karsinoma in situ (intramukozal karsinom; lamina propria invazyonu veya muskularis mukozada boylu boyunca olmayan uzanım)	
Tis (LAMN)	Low grade apendisyel müsinöz neoplazi muskularis propria ile sınırlandırılmıştır. Aselüler müsin veya müsinöz epitel muskularis propriayı invaze edebilir. T1 ve T2 LAMN'ye uygun değildir. Aselüler müsin veya müsinöz epitel subserozaya ulaşıyorsa T3, serozaya ulaşıyorsa T4a olarak sınıflandırılmalıdır.	
T1	Submukozayı invaze eden tümör (muskularis mukoza boyunca, ancak muskularis propriaya doğru değil)	
T2	Muskularis propriayı invaze eden tümör	
T3	Muskularis propria boyunca subseroza veya mezoapendiks invazyonu gösteren tümör	
T4	T4a	Apendiksin veya mezoapendiksin serozasını içeren viseral periton boyunca invazyon gösteren tümör
	T4b	Komşu organ veya yapılara bitişme gösteren veya bu yapıları direk invaze eden tümör

Tablo 2: Apendiks karsinomlarında T evrelemesi

N kategorisi, bölgesel lenf nodu metastazının varlığı ve eğer mevcut ise metastatik lenf nodu sayısına göre değerlendirilmektedir. Bu kategoriler ise; Nx, N0, N1 ve N2 olarak ayrılmaktadır. N kategorisine ait kriterler Tablo 3'de detaylandırılmıştır.

Bölgesel lenf nodları (N)		
N kategorisi	N kriteri	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	1 adet bölgesel lenf nodu pozitif
	N1b	2 veya 3 adet bölgesel lenf nodu pozitif
	N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, ancak subseroza veya mezenterde tümör depozitleri mevcut
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif	

Tablo 3: Apendiks karsinomlarında N evrelemesi

M kategorisi ise uzak organ metastazı varlığına göre M0 ve M1 olarak değerlendirilmektedir. Bu kategorinin detaylı kriterleri de Tablo 4’te yer almaktadır.

Uzak metastaz (M)		
M kategorisi		M kriteri
M0		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Yaygın peritoneal müsin depozitinde tanımlı tümör hücresi olmaksızın intraperitoneal aselüler müsin
	M1b	Tümör hücresi içeren peritoneal müsin depoziti dahil sadece intraperitoneal metastaz
	M1c	Periton dışındaki bölgelerin metastazı

Tablo 4: Apendiks karsinomlarında M evrelemesi

Evrelemede ek olarak tümörün histolojik diferansiasyon derecesine göre değerlendirilen gradeleme sistemi de yer almaktadır. Bu dereceler; iyi, orta ve kötü diferansiasyon olarak tanımlanmaktadır. (Tablo 5)

G	G tanımı
Gx	Grade değerlendirilemiyor
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü diferansiye

Tablo 5: Apendiks karsinomlarında histolojik grade

Tüm bu kategoriler bir arada değerlendirildiğinde hastalığın prognostik evresi 0, 1, 2, 3 ve 4 olarak 5 ana evrede değerlendirilebilmektedir. Bu evreleme sisteminin detayları Tablo 6’da yer almaktadır.

T kategorisi	M kategorisi	M kategorisi	Grade	Evre
Tis – Tis (LAMN)	N0	M0	-	0
T1 – T2	N0	M0	-	1
T3 – T4	N0	M0	-	2
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	-	3
Herhangi bir T	Herhangi bir N	Herhangi bir M	Herhangi bir G	4

Tablo 6: Apendiks karsinomlarında hastalığın prognostik evresi

Tablolara bakıldığında borderline olarak değerlendirilen LAMN için T kategorisinde ayrı bir Tis kategorisinin (LAMN Tis) yer aldığı görülmektedir. Öte yandan LAMN için T1 ve T2 kategorilerinin kullanılmadığı da anlaşılmaktadır. HAMN ise yüksek rekürrens riski bulunduğu için, LAMN'ye kıyasla in situ tümörden çok invaziv bir tümör gibi sınıflandırılmaktadır.

Apendiksin müsinöz adenokarsinomlarında, non-müsinöz adenokarsinomlarında ve Goblet hücreli adenokarsinomlarında aynı TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Ancak iyi diferansiye NET'lerin evreleme sistemi, apendiksin diğer tümörlerine göre farklılıklar içermektedir. İyi diferansiye NET'lere ait ayrı bir TNM evreleme sistemi ilk olarak 2010 yılında AJCC tarafından yayımlanan kılavuzun 7. baskısında yer almıştır. 2017 yılında yayımlanmış olan 8. baskıda da apendikse ait NET'ler ayrı bir başlık altında değerlendirilmiştir.³⁵ Bu sistemde apendiksin adenokarsinomlarına kıyasla NET'lerdeki esas farklılığın T kategorisinde olduğu görülmektedir. Adenokarsinomlarda kullanılan T kategorisi tümörün apendiks duvarına yapmış olduğu invazyon derecesine göre değişirken, NET'lerde tümörün en büyük çapına göre değişmektedir. Bu bilgiler ışığında NET'lerde kullanılan evreleme sistemine ait bilgilere Tablo 7'da detaylı biçimde yer verilmiştir.

Primer tümör (T)	
T kategorisi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör yok
T1	Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük
T2	Tümör çapı 2 cm'den büyük ancak 4 cm'ye eşit veya daha küçük
T3	Tümör çapı 4 cm'den büyük veya subseroza invazyonu ya da mezoappendiks ile ilişkili
T4	Tümör peritona perforant olmuş veya komşu organ ya da yapılara direkt invazyon göstermekte (komşu bağırsağın subserozasında direkt uzanım hariç) (örneğin, batin duvarı ve iskelet kası)
Bölgesel lenf nodları (N)	
N kategorisi	N kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
Uzak metastaz (M)	
M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	M1a Karaciğere sınırlı metastaz
	M1b En az bir ekstrahepatik bölge metastazı (örneğin, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları, periton, kemik)
	M1c Hem karaciğer hem ekstrahepatik bölge metastazı

Tablo 7: İyi diferansiye NET'lerde TNM evrelemesi

NET'lerde bir diğer fark hastalığın evresini belirlemektedir. TNM dışında tümörün diferansiasyon derecesini yansıtan histolojik değerlendirme NET'lerde kullanılmamaktadır. Bunun dışında Evre 0 diye bir hastalık evresi de NET'lerde yer almamaktadır. Hastalığın evresi 1 ile 4 arasında değerlendirilmektedir ve bu evreleme sisteminin detayı Tablo 8'de yer almaktadır.

T kategorisi	N kategorisi	M kategorisi	Evre
T1	N0	M0	1
T2 – T3	N0	M0	2
T1 – T2 – T3	N1	M0	3
T4	N0 – N1	M0	3
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	4

Tablo 8: İyi diferansiye NET’lerde hastalığın prognostik evresi

Bu şekilde yapılan evreleme sistemi, tanı konulduğunda hastalığın gidişatını tahmin etmekte ve tedavinin planlanmasına yardımcı olmakta son derece önemli bir yer tutmaktadır.

5. Tedavi

a. Cerrahi tedavi

Apendiksin tüm lezyonlarında cerrahi eksizyon önerilmektedir. Ancak bu şekilde lezyonların gerçek patolojik tanısı konulabilmektedir. Çünkü günümüzde sahip olduğumuz bilgilerle apendikse ait malign lezyonları dışlamak için güvenli bir kriter mevcut değildir. Örneğin görüntüleme ile her ne kadar müsinöz lezyon olduğu neredeyse kesin olarak düşünülse de tanı için cerrahi eksizyon mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca cerrahi eksizyonun bir diğer faydası da; şayet neoplastik bir lezyon ile uğraşılıyorsa, ileride potansiyel açıdan rüptüre olmasının ve bunun sonucunda oluşabilecek PMP’nin önlenmesidir.

Apendiksin tümöral lezyonlarında çoğu zaman standart apendektomi yapılmaktadır. Cerrahın tecrübesine göre apendektomi laparoskopik veya açık uygulanabilir. Daha geniş rezeksiyon yapma kararının genellikle ameliyat sırasında verilmesi gerekmektedir. Apendiksin tamamen çıkarıldığından emin olmak için çekumun bir kısmı ileoçekal valvi korumak şartıyla apendiks piyesine dahil edilebilir. Eğer lezyonun apendiksin tabanı ile ilişkisi varsa, sağlam cerrahi sınır elde edebilmek için cerrahın tercihi göre parsiyel çekum rezeksiyonu, ileoçekal rezeksiyon veya sağ hemikolektomi de uygulanabilmektedir.

Bazı yazarlar lenf nodlarının incelenebilmesi için mezoapendiksin de eksizyonunu önermektedir.³⁶ Ancak dondurulmuş kesit (frozen section) inceleme yapılması genellikle önerilmemektedir. Çünkü bu şekilde patolojik tanı konulmasının oldukça zor olduğu söylenir.

b. Sistemik tedavi

Benign ve borderline tümörler için adjuvan sistemik tedavi gerekmemektedir. Malign tümörlerde sistemik metastaz oranları yüksek olduğundan adjuvan tedavi yöntemleri cerrahi sonrası tamamlayıcı nitelikte olabilmektedir.

Adenokarsinomlarda (müsinöz, non-müsinöz ve Goblet hücreli) adjuvan sistemik tedavi olarak lenf nodu pozitif hastalarda kolon kanserindeki gibi 6 ay oksaliplatin içeren kemoterapi (KT) rejimleri önerilmektedir.

Metastatik hastalıkta sistemik KT olarak ileri evre kolorektal kanserlerdeki gibi FOLFOX (oksaliplatin + lökoverin + flourourasil) +/- bevasizumab, CAPOX (kapesitabin + oksaliplatin), FOLFIRI (irinotekan + lökoverin + flourourasil) gibi farklı ajanlar ve farklı tedavi rejimleri uygulanmaktadır.

NET'lerde sistemik tedavi olarak somatostatin analogları kullanılabilmektedir. Somatostatin bazlı görüntülemelerde pozitif hastalık saptananlarda, karsinoid sendrom bulguları uzun etkili somatostatin analogları ile kontrol altına alınabilir. Ancak bu tedaviden çok az hasta fayda görür. Karaciğer metastazı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon mümkün değilse hepatik arteriyel embolizasyon düşünülebilir.

c. Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK)

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK), peritoneal yüzeylere ait tümörlerde uygulanan agresif bir tedavi yaklaşımıdır. SRC'de amaç karın içerisindeki tüm hastalıklı dokuların radikal cerrahi rezeksiyonudur. HİPEK ise SRC sonrası, belirli derecede sıcaklığa kadar (42°C) ısıtılmış kemoteröpatik ajan içeren solüsyonun belirli bir süre ile (30 – 120 dakika) direk olarak karın içerisine uygulanmasıdır. Bu tedavi ile peritoneal yüzeylere ait hastalıklarda kür elde etmek hedeflenir. Bu uygulama son yıllarda peritoneal yüzey malignitelerinde uzmanlaşmış merkezlerde oldukça iyi benimsenmiş bir tedavi yöntemidir. Seçilmiş vakalarda tedavi sonuçları yüz güldürücü olabilmektedir.

SRC ve HİPEK, apendiks tümörlerinde de tercih edilebilen bir tedavi yöntemidir. Genel olarak apendiksin malign tümörlerinde peritoneal yayılım saptandığında uygulanmaktadır. Burada da amaç 2,5 mm altında peritoneal deposit kalacak şekilde cerrahi debulking yapmak ve başarılı sitoredüksiyon uygulayabilmektir. Genellikle asemptomatik ve bu agresif cerrahiye kaldırabilecek hastalar uygun olarak değerlendirilir.

Evre 4 metastatik adenokarsinomlarda sistemik kemoterapiye ek olarak SRC ve HİPEK uygulanabilmektedir. Ancak her ne kadar adenokarsinomlarda taşlı yüzük hücreli histoloji diğerlerine kıyasla kötü prognoza sahip olsa da SRC ve HİPEK için kesin kontrendikasyon olarak görülmemelidir. Seçilmiş hastalar bu yaklaşımdan fayda görebilmektedir.³⁷ Neoadjuvan KT'nin SRC ve HİPEK öncesi rezektabiliteyi artırdığı ve sağkalıma yarar sağladığı düşünülmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada fark olmadığı görülmüştür.³⁸ Ancak bu veriler oldukça sınırlıdır.

PMP'de de giderek agresiv yaklaşım olan SRC ve HİPEK uygulanması savunulmaya başlanmıştır. Çünkü bazı hastalarda bu yöntemlerle uzun süreli nüksüz sağkalım hatta kür bile sağlanabileceği düşünülmektedir. Yine de bu konu hakkında tartışmalar sürmektedir.

Apendiks tümörlerinde SRC ve HİPEK'e uygunluk açısından optimal bir hasta seçim faktörü belirlenmemiştir. Bu konu hakkında da bir fikir birliği yoktur. SRC ve HİPEK tedavisinden fayda görecektir hastalar genelde kombine yöntemle birden çok faktöre göre değerlendirilerek seçilmektedir. Bunlar arasında histopatolojik inceleme, genel hastalık yükü, preoperatif radyolojik değerlendirme ve intraoperatif bulgular yer alır.

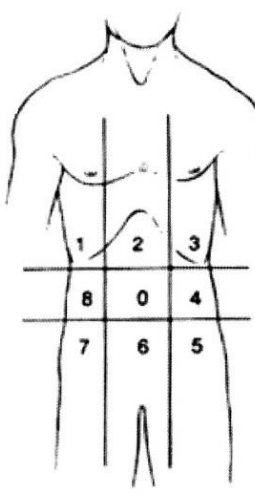
Non invaziv malignitelerde invaziv adenokarsinoma göre hastalıklı kalabilme olasılığı gözle görülür şekilde daha fazladır. Her ne kadar hastalık yükü fazla olsa da bu yöntem low grade tümörlerde de uygulanabilir.

Pre-op BT görüntüleme ile karaciğerde ve diğer sistemik organlarda metastazlar dışlanır. Ayrıca BT bulguları ile kötü sonuçları öngörmeye yardımcı kriterler saptanabilir. Bu kriterler; ince bağırsakta segmental tıkanıklık, ince bağırsak yüzeyinde 5 cm çapından büyük tümör nodülü varlığı, jejunum veya proksimal ileum mezenterine direk bitişik tümör olması sayılabilir.

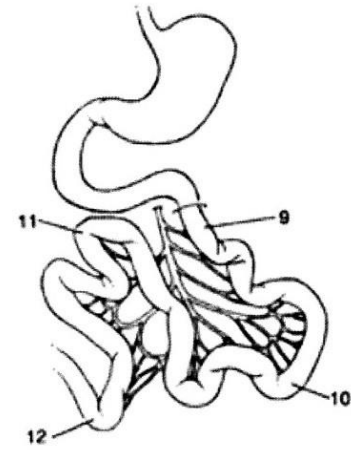
Peritoneal kanser indeksi (PKİ) (Peritoneal cancer index – PCI), peritoneal yüzeydeki tümör nodüllerinin yayılımı ve boyutuna göre oluşturulan bir skorlama yöntemidir. (Şekil 7) Sitoreduksiyon bütünlük skoru da maksimal sitoreduksiyon sonrası kalan tümör nodüllerinin boyutu ile ifade edilir. Bu iki skorlama sistemi de genellikle intraoperatif olarak kullanılır. PKİ skoru komplet sitoreduksiyon oranını tahmin etmeye yardımcıdır ve sağkalım oranları ile korelasyon gösterir.

Pre-op görüntüleme ile de PKİ skoru hesaplanabilir. Sadece BT ile hesaplanan PKİ skorunun intraoperatif hesaplanana göre doğruluk oranının %44 olduğu söylenirken, BT ve MRG ile hesaplanan skorun doğruluk oranının %81 olduğu söylenir.³⁹ Bu nedenle radyolojik görüntüleme yöntemleri ile hesaplanan PKİ skorlarının gerçek oranları tahmini hala sınırlıdır. Bu nedenle bazıları radyolojik görüntülemeye kıyasla laparoskopiden daha çok yararlanır. Bazı çalışmalarda laparoskopinin daha güvenilir olduğu ve komplet sidoredüksiyon için pozitif prediktif değerinin %82.8 olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

<u>Bölgeler</u>	<u>Lezyon Boyutu</u>	<u>Lezyon Boyutu Skoru</u>
0 Santral	_____	LB 0: Tümör görülmedi
1 Sağ Üst	_____	LB 1: 0,5 cm'e kadar olan tümör
2 Epigastrium	_____	LB 2: 5,0 cm'e kadar olan tümör
3 Sol Üst	_____	LB 3: Tümör > 5,0 cm veya
4 Sol Yan	_____	birleşme eğiliminde
5 Sol Alt	_____	
6 Pelvis	_____	
7 Sağ Alt	_____	
8 Sağ Yan	_____	
9 Üst Jejunum	_____	
10 Alt Jejunum	_____	
11 Üst İleum	_____	
12 Alt İleum	_____	



PKİ



Şekil 9: Peritoneal kanser indeksi (PKİ) skoruması⁴¹

6. Takip

Apendiks tümörleri için özel bir takip kılavuzu mevcut değildir. Genellikle kolon kanseri için önerilen klavuzlar kullanılmaktadır. Takip için tümör belirteçleri ve kesitsel incelemeler (BT veya MRG) kullanılır.

Benign tümör olan serrated lezyon/polip için rekürrens riski olmadığından apendektomi yapıldıktan sonra takip gerektiren bir durum yoktur.

Tamamen rezeke edilmiş LAMN için de rekürrens riski olmadığından takibe gerek duyulmamaktadır. Ancak T4a veya rüptüre LAMN'de PMP gelişme riskinden dolayı takip önerilir. Takip için ortak bir kılavuz yoktur. Genellikle takip sıklığı 6 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. Tedavi sonrası ilk 4 yıl için yılda 1 defa BT ile görüntüleme, sonrasında da 2 yılda bir görüntüleme önerilir. Kümülatif radyasyon riski nedeniyle BT yerine genç hastalarda MRG de kullanılabilir. Bazı yazarlar ilk 1 yıl içerisinde görüntüleme ile herhangi bir nüks saptanmamış olsa dahi tanısal laparoskopi yapmayı önermektedir. Laparoskopik inceleme daha hassas bir yöntem olmasına karşın invaziv bir uygulamadır, ancak peritoneal yayılımı erken saptama potansiyeline sahiptir.⁴²

Metastatik LAMN veya HAMN'de SRC uygulanan hastalarda cerrahi sonrası 2. ayda görüntüleme yapılması önerilir. Sonrasında LAMN'de yılda bir, HAMN'de de 6 ayda bir takip gerekir.

Apendiks tümörlerinde prognoz histopatolojik alt tip, peritoneal hastalık varlığı ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişir. Serrated lezyon/polip gibi tümörlerde %91-100 arasında olağanüstü sağkalım oranları mevcuttur. LAMN'de apendikse sınırlı olanlarda sağkalım daha iyi olmaktadır. Adenokarsinomda ise ortalama sağkalım %53,6 civarındadır. Bu oran hastalığın evresine ve tümörün diferansiasyon derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Müsinöz adenokarsinomlarda prognoz daha kötüdür. Ayrıca adenokarsinomlarda çoğu retrospektif çalışma apendektomiye oranla hemikolektomi yapılanların sağ kalımının daha iyi olduğunu gösterir.⁴³ Genel olarak GCA'larda prognozun malign NET'ten daha kötü, fakat adenokarsinomdan iyi olduğu söylenir.²¹ NET'lerde prognoz tümör boyutu ile tahmin edilebilir. <2 cm metastaz yapmaz diye kabul edilir. >2cm'in 1/3'ü daha tanı anında iken metastaz yapar. Ancak metastaz çoğunlukla lenf noduna olmaktadır. Karaciğer metastazı oldukça nadirdir.⁴⁴ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tümör boyutuna göre takip kriteri belirlemiştir.⁴⁵ 2 cm altı tümörlerde kontrole gerek yoktur. >2 cm tümörler 3. ve 12. ayda tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri ile takip edilir. 1 yıl sonra sadece 6 veya 12 ayda bir tümör belirteçleri ile takip yeterlidir.

Görüntüleme yöntemleri ancak gerek duyulması halinde kullanılır, rutin görüntüleme gerekmemektedir. <2 cm ve yüksek riskli özellikler (nodal metastaz, lenfovasküler invazyon, mezoapendiks invazyonu, intermediate veya high grade, mikst histoloji) yoksa takip gerek görülmemektedir. >2 cm ve sağ hemikolektomi ile lenf nodu pozitif saptanan hastalarda 3. ve 12. ayda BT veya MR ile görüntüleme önerilmektedir. 1 yıl sonra ise her 6-12 ayda bir anamnez/fizik muayene ile takip, yılda 1 kez de BT inceleme yapılması önerilir. Optimal takip süresi mevcut değildir. NCCN 10 yıllık takip süresini yeterli olarak görür.



III. AMAÇLAR

Apendiks tümörlerinin oldukça nadir görüldüğü bilinmektedir. Çoğu hastada ameliyat öncesi tanı koymak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle hastaların çoğunun diğer nedenlerle yapılan apendektomi sonrası tanı aldığı görülmektedir. Apendektomi çoğu zaman yeterli olsa da bazı zamanlarda ek cerrahi girişimler gerekmektedir. Ek cerrahi girişimlerin hangi durumlarda yapılması gerektiği yıllarca araştırma alanı olmuştur.

Bu çalışmada;

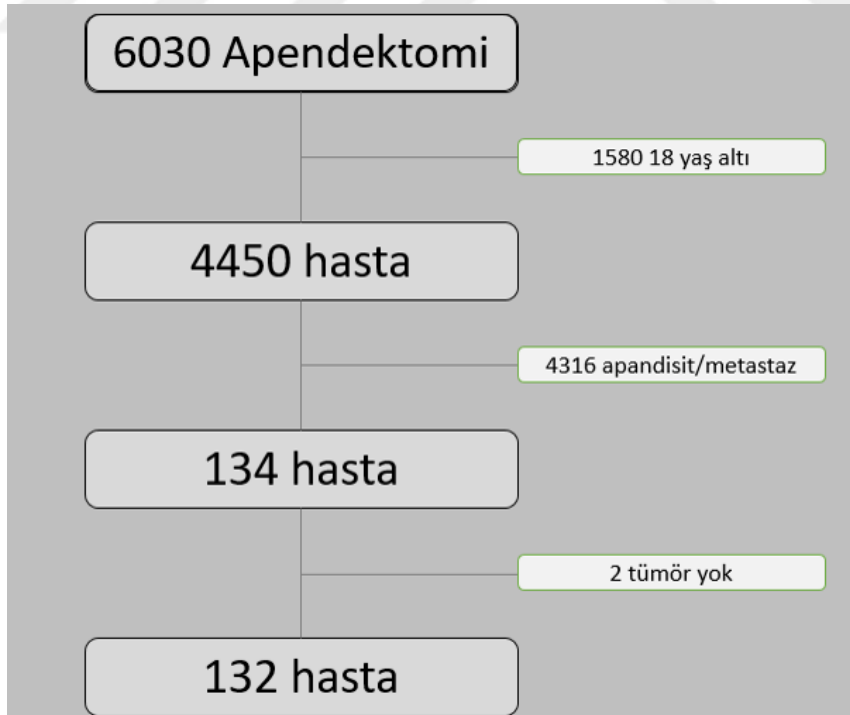
- Apendektomi yapılan ≥ 18 yaş hastalarda apendikte tümör görülme oranının belirlenmesi,
- Ameliyat öncesinde apendiks tümörü tanısı alma oranının saptanması,
- Apendektomi sonrası ikinci ameliyat olan ve olmayan hastaların verilerini karşılaştırarak apendektominin yeterli olup olmadığının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.03.2019 tarih ve 05 sayılı kararla alınan onay sonrası başlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2006-2019 yılları arasında apendektomi yapılan 6030 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Onsekiz yaş altı 1580 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Kalan 4450 hastanın patolojik tanıları incelendi. Tanısı akut apandisit veya karın içi organlara ait diğer tümörlerin apendikse metastazı olan toplam 4316 hasta daha çalışma dışı bırakıldı. Primer apendikse ait lezyon olan toplam 134 hasta saptandı.

Bu 134 hasta arasında patoloji raporunda eski tanımlamaya göre “mukosel” olarak raporlanan 8 hastanın patoloji kesitleri tekrar incelendi. Bir hastanın tanısı yeni değerlendirme ile “sesil serrated adenom” olarak değişirken, 5 hastanın tanısı “LAMN” olarak değişti. İki hasta ise yeni patolojik değerlendirmede tümöral lezyon saptanmadığından çalışma dışı bırakıldı. Bunların sonucunda primer apendiks tümörü olarak değerlendirilen 132 hasta çalışmaya dahil edildi. (Şekil 10)



Şekil 10: Hasta seçimi

Hastaların demografik verileri (cinsiyet ve yaş), ameliyat öncesi tanıları, yapılan ilk ameliyatları, mevcutsa ikinci ameliyatları ve patoloji raporları arşivde yer alan dosyalardan ve hastane otomasyon sistemine kayıtlı verilerden retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik tanı, T evresi, N evresi, M evresi verileri patoloji raporlarının incelenmesi ile elde edildi. Biyolojik davranışlar ise DSÖ'nün kriterlerine göre "benign", "borderline" ve "malign" olarak üç grupta değerlendirildi. Nihayi incelemeler sonrası "hastalığın evresi", AJCC'nin güncel baskısına göre belirlendi. Patoloji raporlarının incelenmesi sonucu apendikte saptanan tümörün, karın içi diğer (jinekolojik veya kolon) tümörlerin yanında ikinci primer olması durumuna göre "ana tanı" adı altında bir değerlendirme daha yapıldı. Hastaların tedavi sonrası takipleri ve son durumları poliklinik kontrollerinde değerlendirildi. Eksik veriler telefon görüşmesi yapılarak tamamlandı ve hastaların son takip tarihi Ekim 2019 olarak alındı.

Hastaların bütün verileri Microsoft Excel® 2013 programına kaydedildi. Çalışmada elde edilen bulgular IBM SPSS Statistics® 22.0 programında istatistiksel değerlendirilmeye alındı. Değerlendirmede tanımlayıcı metodların (ortalama, ortanca, standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

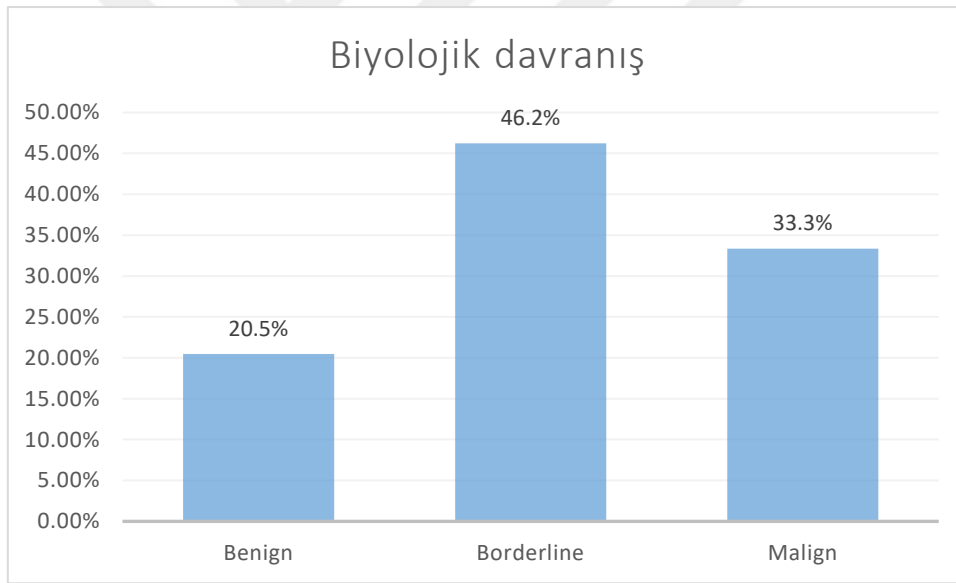
V. BULGULAR

Ekim 2006 – Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve apendektomi yapılan 18 yaş üstü 4450 hasta saptandı. Apendiks tümörü tanısı alan toplam 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda apendektomi yapılan hastalarda apendiks tümörü görülme oranının % 2,9 olduğu saptandı.

Çalışmada yer alan hastaların yaşları 21 ile 87 arasında değişmekteydi. Ortanca (medyan) yaş 58, ortalama yaş $55,71 \pm 16,43$ yıl olarak saptandı.

Hastaların 45’inin (%34,1) erkek, 87’sinin (%65,9) kadın olduğu görüldü.

Biyolojik davranışlarına göre oluşturulan gruplandırmalara bakıldığında, “Benign” kategorisinde toplam 27 (%20,5), “Borderline” kategorisinde toplam 61 (%46,2), “Malign” kategorisinde toplam 44 (%33,3) hasta olduğu görüldü. (Grafik 1)



Grafik 1: Biyolojik davranış gruplarına göre hastaların dağılımı

Apendiksteki tümörlerin histopatolojik tanılarına baktığımızda; 27 (%20,5) hastada serrated lezyon/polip, 61 (%46,2) hastada LAMN, 1 (%0,7) hastada HAMN, 12 (%9,1) hastada müsinöz adenokarsinom, 5 (%3,8) hastada non-müsinöz adenokarsinom, 2 (%1,5) hastada GCA, 24 (%18,2) hastada NET tanısı saptandı. (Tablo 9)

Tanımlayıcı Özellikler		n (%)
Cinsiyet	Kadın	87 (%65,9)
	Erkek	45 (%34,1)
Yaş (yıl)	Min – Mak (Medyan)	21 – 87 (58)
	Ort ± Ss	55,71 ± 16,43
Biyolojik Davranış	Benign	27 (%20,5)
	Borderline	61 (%46,2)
	Malign	44 (%33,3)
Histopatolojik Tanı	Serrated lezyon/polip	27 (%20,5)
	LAMN	61 (%46,2)
	HAMN	1 (% 0,7)
	Müsinöz adenokarsinom	12 (% 9,1)
	Non-müsinöz adenokarsinom	5 (% 3,8)
	GCA	2 (% 1,5)
	NET	24 (%18,2)

Tablo 9: Tanımlayıcı özellikler

Ameliyat öncesi tanılara bakıldığında; 43 (%32,6) hastanın “akut apandisit” tanısı ile, 43 (%32,6) hastanın “jinekolojik tümör” tanısıyla, 22 (%16,6) hastanın “apendiks tümörü” tanısıyla, 20 (%15,2) hastanın “sağ kolon tümörü” tanısıyla, 4 (%3,0) hastanın ise “psödomiksoma peritonei” tanısı ile ameliyata alındığı görülmüştür.

Ameliyat Öncesi Tanı	n (%)
Akut Apandisit	43 (%32,6)
Jinekolojik Tümör	43 (%32,6)
Apendiks Tümörü	22 (%16,6)
Sağ Kolon Tümörü	20 (%15,2)
Psödomiksoma Peritonei	4 (%3,0)

Tablo 10: Ameliyat öncesi tanılara göre hastaların dağılımı

Yapılan ilk ameliyatlara baktığımızda; 132 hastadan 105'ine (%79,5) ilk ameliyatta sadece apendektomi (basit apendektomi, kısmi çekum rezeksiyonu ile birlikte apendektomi veya jinekolojik evreleme cerrahisi sırasında uygulanan apendektomi) uygulanırken, 27 (%20,5) hastaya geniş rezeksiyon (ileoçekal rezeksiyon, sağ hemikolektomi veya CRS+HIPEC) uygulanmıştır.

Hastaların ilk ameliyat sonrası yapılan patolojik incele sonucu nihayi ana tanılarına bakıldığında, 97 (%73,5) hastada sadece primer apendiks tümörü, 20 (%15,1) hastada primer jinekolojik tümöre eşlik eden, 15 (%11,4) hastada da primer kolon tümörüne eşlik eden insidental ikincil bir apendiks tümörü saptanmıştır.

Ana Tanı	n (%)
Apendiks Tümörü	97 (%73,5)
Jinekolojik Tümör	20 (%15,1)
Kolon Tümörü	15 (%11,4)

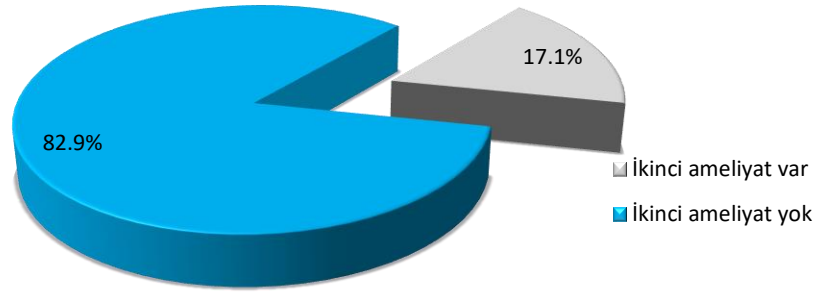
Tablo 11: Ana tanılarına göre hastaların dağılımı

Apendiks tümörü tanısı ile ameliyata alınan 22 hasta arasında apendektomi uygulanan 19(%86,4) kişi olduğu, bu hastalardan 3'üne (%13,6) ise geniş rezeksiyon yapıldığı görülmüştür. Nihayi tanısı apendiks tümörü olan 97 hastanın 85'ine (%87,6) ilk ameliyatta apendektomi uygulanmış iken, 12 hastaya (%12,4) geniş rezeksiyon uygulanmıştır.

İlk ameliyatta apendektomi yapılan 105 hastadan 18'ine (%17,1) ikinci ameliyat olarak geniş rezeksiyon uygulanırken, 87 (%82,9) hasta ikinci kez ameliyat olmamıştır. (Grafik)

Sonuç olarak hastaların 87'sine (%65,9) sadece apendektomi uygulanmış, 45 (%34,1) hastaya ise geniş rezeksiyon uygulanmıştır.

İkinci ameliyat olma durumu



Grafik 2: İkinci ameliyat olma durumu

Apendiks tümörü tanısı alan 132 hastadan histopatolojik tanı “serrated lezyon/polip” olan 27 hasta, evrelemeye dahil edilmemiştir. Evreleme yapılan toplam 105 hasta mevcuttur. Evreleme yapılan hastaların T evrelerinin oranlarına bakıldığında; Tis olan 54 (%51,4), T1 olan 13(%12,4), T2 olan 1 (%1,0), T3 olan 19 (%18,1), T4 olan 18 (%17,1) hasta olduğu görülmektedir. N evrelemesine baktığımızda, Nx olan 65 (%61,9) hasta, N0 olan 32 (%30,5) hasta, N1 olan 7 (%6,6) hasta, N2 olan 1 (%1,0) hasta olduğu saptanmıştır. M evrelerinde; M0 olan 81 (%77,1) , M1 olan 24 (%22,9) hasta olduğu görülmüştür. Nihai patolojiler sonrası AJCC’ye göre hastalığın evresine bakıldığında; Evre 0 olan 44(%41,9) hasta, Evre 1 olan 13(%12,4) hasta, Evre 2 olan 17 (%16,2) hasta, Evre 3 olan 6 (%5,7) hasta, Evre 4 olan 25 (%23,8) hasta olduğu görülmüştür.

Evrelerin Dağılımı (n=105)		n (%)
T evresi	Tis	54 (%51,4)
	T1	13 (%12,4)
	T2	1 (%1,0)
	T3	19 (%18,1)
	T4	18 (%17,1)
N evresi	Nx	65 (%61,9)
	N0	32 (%30,5)
	N1	7 (%6,6)
	N2	1 (%1,0)
M evresi	M0	81 (%77,1)
	M1	24 (%22,9)
Hastalığın evresi	Evre 0	44 (%41,9)
	Evre 1	13 (%12,4)
	Evre 2	17 (%16,2)
	Evre 3	6 (%5,7)
	Evre 4	25 (%23,8)

Tablo 12: Hastaların evre dağılımları

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,015$; Ki kare testi)

İkinci ameliyat yapılan ve yapılmayan hastaların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,010$; Student's t testi)

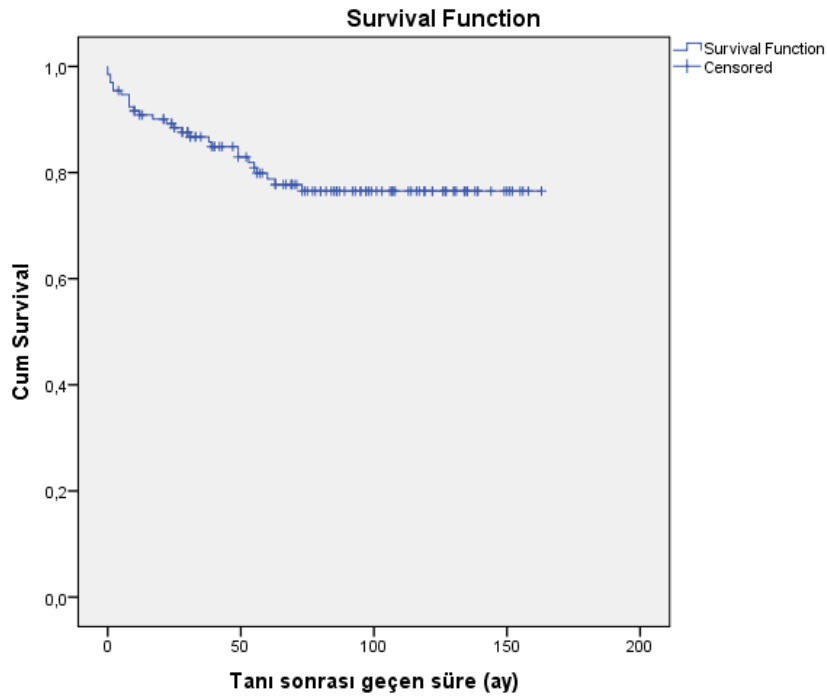
Biyolojik davranışlara bakıldığında ikinci ameliyat olma durumunda anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. ($p=0,003$; Ki kare testi)

Tanımlayıcı Özellikler		İkinci ameliyat yok (n=87)	İkinci ameliyat var (n=18)	p
Cinsiyet	Kadın	64 (%88,9)	8 (%11,1)	0,015
	Erkek	23 (%69,7)	10 (%30,3)	
Yaş (yıl)	Min – Mak (Medyan)	21 – 87 (58)	25 – 71 (43,5)	0,010
	Ort ± Ss	54,99 ± 16,61	44,06 ± 13,85	
Biyolojik Davranış	Benign	22 (%100)	0	0,003
	Borderline	41 (%87,2)	6 (%12,8)	
	Malign	24 (%66,7)	12 (%33,3)	

Tablo 13: Tanımlayıcı özelliklere göre ikinci ameliyat durumunun değerlendirilmesi

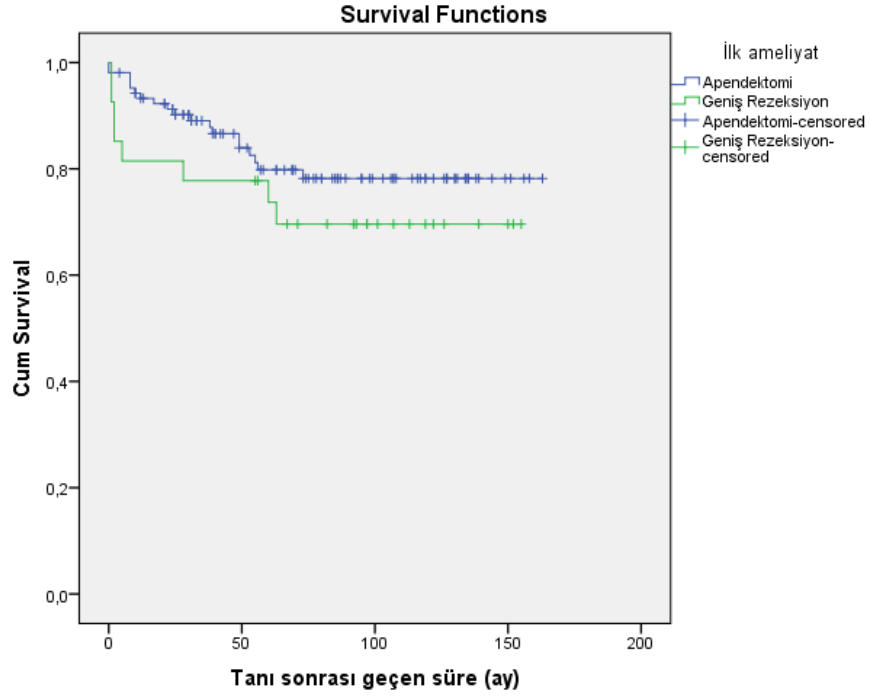
Takip süresi 0 ile 163 ay arasında değişmektedir. Ortanca takip süresi 69,5 ay, ortalama takip süresi $72,6 \pm 46,1$ ay saptandı. Takip süresince eks olan hastaların sayısının 27 (%20,5) olduğu, sağ olan hastaların sayısının ise 105 (%79,5) olduğu görüldü.

Hastaların genel sağkalım süresi $131,73 \pm 5,33$ aydır. En son ölüm 73. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %76,5, standart hatası %4,0'tür. (Kaplan Meier sağkalım analizi)



Grafik 3: Genel sağkalım grafiği

Apendiks tümörü tanısı alan tüm hastalar arasında, ilk ameliyatta apendektomi yapılanlar ile geniş rezeksiyon yapılanlar arasında genel sağ kalım açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. ($p=0.287$)

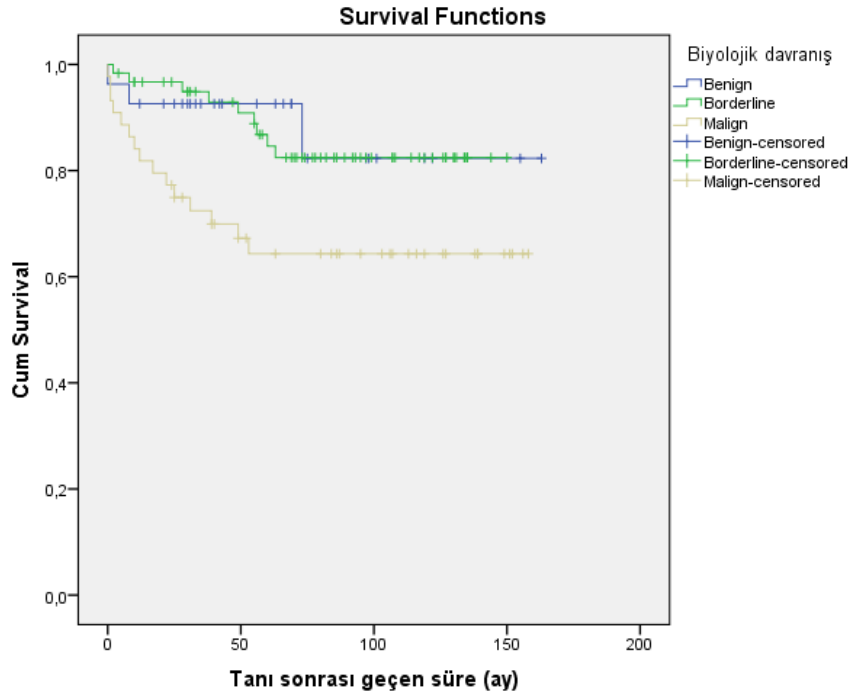


Grafik 4: İlk ameliyat durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği

Biyolojik davranışlara göre yapılan analizde malign hastaların benign veya borderline olan hastalara oranla sağkalımlarının anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. ($p=0,021$; Log Rank test, Kaplan Meier sağkalım analizi)

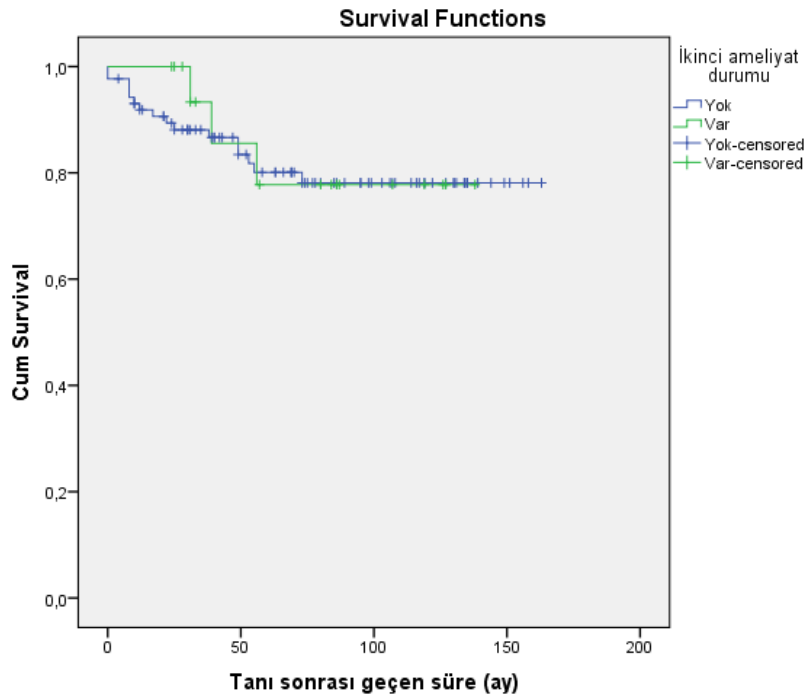
Biyolojik davranış	N	Ölü	Sağ	Ortalama sağkalım süresi (ay)	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Benign	27	3	24	141,96±11,51	119,389	164,537
Borderline	61	9	52	131,02±5,80	119,645	142,408
Malign	44	15	29	108,60±10,35	88,300	128,906

Tablo 14: Biyolojik davranış gruplarına göre genel sağkalım analizi



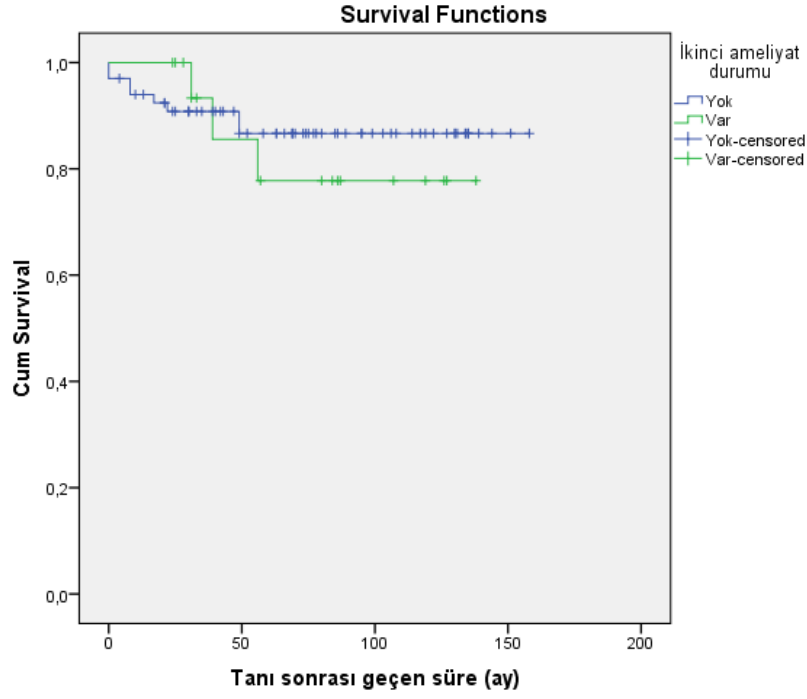
Grafik 5: Biyolojik davranış gruplarına göre genel sağkalım analizi grafiği

İlk ameliyatta apendektomi yapılan 105 hasta arasında ikinci ameliyat olan hastalar ile olmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık olmadığı saptandı. ($p=0,800$)



Grafik 6: İkinci ameliyat durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği

İlk ameliyatta apendektomi yapılan borderline hastalar arasında ikinci ameliyat yapılanlar ile yapılmayanlar arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,609) Log Rank



Grafik 7: Borderline grupta ikinci ameliyat durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği

VI. TARTIŞMA

Apendiks tümörleri gastrointestinal sistem tümörleri arasında oldukça nadir görülmektedir.⁴⁶ Conner ve arkadaşları apendektomi yapılan hastalarda apendiks tümörü görülme oranının %0,9 olduğunu bildirmiştir.² Çok nadir görülmeleri sebebiyle bu tümörlerle ilgili çalışmalar oldukça az sayıda hasta üzerinde yapılmaktadır. Kanıt düzeyi yüksek kılavuzlar bulunmadığı için apendiks tümörlerinin yönetimi de merkezden merkeze değişebilmektedir.

Bu çalışmada apendektomi yapılan hastalarda apendikte tümörü görülme oranı %2,9 olarak bulunmuştur. Literatür ile kıyaslandığında ise çalışmamızdaki oranın yüksek saptandığı görülmektedir.^{47,48} Çalışmamızdaki oranın bahsi geçen çalışmalara kıyasla yüksek çıkmasının nedeninin, 18 yaş altı hastaların çalışma dışı bırakılması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızın diğer çalışmalara kıyasla 2-3 yıl kadar daha az bir zaman aralığında yer alan hastalarla yapıldığının bu farklılığı oluşturduğu sanılmaktadır. Nitekim 2018 yılında Tajima ve arkadaşlarının yayımladığı çalışmada, apendektomi yapılan hastalarda tümör görülme oranının bizim çalışmamızdakine yakın şekilde %2,3 olduğu gösterilmiştir.⁴⁹

Conner ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların “benign”, “malign” ve “karsinoid” olarak üç gruba ayrıldığı görülmektedir. Bu çalışmada, malign grupta yer alan hastaların oranının %27 olduğu görülmüştür.² Çalışmamızda biyolojik davranışa göre yapılan gruplamada ise malign kategorisinde yer alan hastaların oranının %33,3 olduğu saptanmıştır. Ancak apendikse diğer organlardan metastaz yapmış sekonder maligniteler de bahsi geçen çalışmada malign tümörler başlığı altında değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ise apendiksın metastatik tümörleri çalışma dışı bırakılmıştır. Conner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sekonder metastatik tümörler çıkarıldığında gerçek primer malign tümörlerin oranının yaklaşık %12 olduğu hesaplanmıştır. Ancak bir diğer açıdan bakıldığında DSÖ’nün sınıflamasına göre malign grupta yer alan NET’lerin, Conner ve arkadaşlarının çalışmasında karsinoid olarak ayrı bir başlık altında (42 hasta, %57 oran) değerlendirildiği görülmüştür.² Karsinoid olarak adlandırılan tümörlerin, davranışının değişik olması nedeniyle bu şekilde gruplandırıldığı söylenmiştir. Çalışmamızda ise NET’ler DSÖ’nün biyolojik davranış sınıflamasına uygun olarak malign grupta değerlendirilmiştir. Yine aynı çalışmada müsinöz kistadenomların benign tümör başlığı altında değerlendirildiği görülmüştür.² DSÖ’nün sınıflamasına göre ise bu tümörlerin borderline grupta yer aldığı bilinmektedir.

Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde; apendiks tümörleri konusunda yıllar içinde bilgilerin artması ve değişmesi ile çalışmamızda bahsedilen biyolojik davranış ve histopatolojik tanı gruplarının güncel literatüre en uygun sınıflama olduğu görülmektedir. Ayrıca hesaplanan oranların günümüz sınıflamasına göre en doğru yaklaşımı yansıttığı ve ileride yapılacak yeni çalışmalarda önemli bir kaynak olabileceği düşünülmüştür.

Apendikte histopatolojik tanılara göre eskiden en sık görülen tümörlerin NET'ler olduğu söylenmekteydi.² Son yıllarda ise müsinöz epitelyal lezyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir. Nitekim Turaga ve arkadaşlarının yayımladığı çalışmada en sık görülen histolojik tipin müsinöz adenokarsinom olduğu görülmektedir.²¹ Ancak çalışmasında sadece malign tümörlerin değerlendirildiği görülmüştür. Biyolojik davranışlar ayırt edilmeksizin apendikse ait tüm lezyonların yer alındığı çalışmamızda ise; en sık görülen lezyonun %46,2 oranla borderline kategorisinde yer alan LAMN olduğu görülmektedir. LAMN'nin de müsinöz bir lezyon olduğu düşünüldüğünde en sık görülen tümörlerin müsinöz tümörler olduğu literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Ameliyat öncesi klinik tanılara bakıldığında çoğu çalışmada apendiks tümörlerinin akut apandisit tanısı ile kendini gösterdiği görülmüştür.^{50,51} Örneğin Connor ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen klinik tanının %49 oranla akut apandisit olduğu görülmektedir.² Bizim çalışmamızda ise akut apandisit tanısı ile ameliyata alınan hasta oranının %32,6 olduğu görülmektedir. Bu oran da literatür ile benzer şekilde olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda jinekolojik tümör tanısı ile ameliyata alınan hasta oranının da benzer şekilde %32,6 olduğu görülmüştür. Bu da bizlere apendiks tümörlerinin genellikle akut apandisit kliniğini taklit ettiğini gösterse de jinekolojik tümör düşünülen hastalarda apendiks tümörü olasılığının da göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Literatürde yer alan çalışmaların hemen hepsinde akut apandisit tanısıyla ameliyat edilen hastalarda saptanan tümörlerden bahsedildiği görülmüştür.¹⁸ Nitekim jinekolojik ameliyatlarda evreleme amacıyla yapılan apendektomilere ait verilerin hemen hemen hiçbir çalışmada yer almadığı görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda sadece %16,6 oranında hastanın ameliyat öncesi apendiks tümörü tanısı aldığı saptanmıştır. Bu oran da apendiks tümörlerinin ameliyat öncesi tanısının oldukça zor olduğunu kanıtlar nitelikte olduğu düşünülmüştür.

Yapılan ilk ameliyatlara bakıldığında hastaların yaklaşık 4/5'inin sadece apendektomi ameliyatı geçirdiği, geniş rezeksiyon yapılan hastaların oranının %20,5 olduğu görülmüştür. Apendiks tümörü tanısı ile ameliyata alınan 22 hastadan 19 (%86,4)'una ise apendektomi uygulanmıştır. Bu veriler bize, ameliyat öncesi apendiks tümörü tanısı konulsa dahi hemen ilk planda geniş cerrahi girişimin çoğu zaman düşünülmediğini gösterir niteliktedir.

Nihayi patolojilere baktığımızda sadece primer apendiks tümörü olan hasta oranının %73,5 olduğu görülmektedir. Kalan ¼'ten fazla hastada kolon veya jinekolojik tümöre eşlik eden senkron insidental ikincil bir apendiks tümörü olduğu saptanmıştır. Apendiks tümörü saptanan hastada senkron kolon tümörü görülebildiği bilinmektedir.⁵² Kolon tümörü tanısı alan hastalarda senkron apendiks tümörü görülme olasılığı nadir görülmelerine rağmen akılda tutulması gereken bir durum olarak değerlendirilmiştir.

Apendektomi sonrası ikinci ameliyat yapılan hasta sayısının 18 (%17,1) olduğu görülmüştür. Bu oran apendiks tümörlerinde apendektominin çoğu zaman yeterli olduğunu gösterir niteliktedir. Ancak tüm tümörlerin biyolojik davranışı aynı olmadığından böyle bir genelleme yapmanın doğru bir yaklaşım olmadığı söylenmelidir.

İkinci ameliyat olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda erkek hastaların kadınlara oranla daha anlamlı derecede fazla oranda ikinci ameliyat olduğu saptanmıştır. ($p<0,05$) Yaş ortalamalarına bakıldığında da ikinci ameliyat olan hastaların yaş ortalamasının anlamlı derecede olmayanlara göre düşük olduğu görülmüştür. ($p<0,05$)

Biyolojik davranış açısından kıyasladığımızda, ikinci ameliyat olan hastaların malign grupta anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. ($p<0,05$)

Benign hastalarda apendektominin küratif olduğu bilinir. Çalışmamızda da benign grupta yer alan hastaların hiçbirisi apendektomi sonrası ikinci ameliyat geçirmemiştir.

Borderline grupta (LAMN) hastaların %12,8'inin ikinci ameliyat olduğu görülmüştür. Tamamen rezeke edilmiş apendikse sınırlı LAMN'de apendektominin yeterli olduğu söylenir.⁵³ Fakat rüptüre olmamış LAMN'de pozitif cerrahi sınır varlığında sağ hemikolektomiye savunanlar mevcuttur.²⁴ Çalışmamızda cerrahi sınır pozitif olan LAMN tanılı bir hastada sağ hemikolektomi uygulanmış, sağ hemikolektomi piyesinde özellik görülmemiştir.

Rüptüre LAMN’de de neoplastik hücrelerin peritoneal yayılım gösterme riski olduğu bilinmektedir.⁵⁴ Bu nedenle bu hastalarda ameliyat bulguları detaylı bir şekilde kaydedilmelidir. Ameliyat notunda karın boşluğunun başka ek lezyonlar açısından detaylı şekilde değerlendirildiğinin, varsa şüpheli lezyonlardan da örnek alındığının belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca karın boşluğunun ve insizyonların yıkanmasını da önerenler mevcuttur.³⁵ Çalışmamızda ameliyat sırasında apendikte perforasyon olan LAMN tanılı 4 hastanın hiçbirine ek cerrahi girişim uygulanmamıştır. Takibinde bu hastalarda nüks gözlenmemiştir.

T4 LAMN hastalarda PMP gelişme riski çalışmalarda oldukça farklı oranlarda gösterilmiştir.^{55,56} Sadece aselüler müsin depozitleri olan hastalarda bu oran %3-7 iken, neoplastik hücre içeren müsinöz materyali olan hastalarda oranın %33-78 arasında değiştiği ifade edilir.^{55,57} Bu hastalarda en iyi yaklaşımın ne olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Her ne kadar apendiks dışında hücre olması nüks riskini artırıyor olsa da apendektomi sonrası sağ hemikolektomi uygulamanın faydası olmadığı söylenmektedir. Bunun yerine yakın takip (aralıklı görüntüleme ve serum tümör belirteçleri ile) ve PMP saptanması durumunda tedavi uygulanması önerilir. Diğer bir yöntem olarak da cerrahiyi kabul eden hastalara 6 ila 12. ay arasında tanısal laparoskopi uygulanabilir.⁵⁸ Bazıları PMP gelişmesini engellemek için tanı anında agresif cerrahi uygulanmasını önerse de veriler kısıtlıdır.⁵⁹ Örneğin; Yantiss ve arkadaşları, müsinöz neoplazilerde sağ hemikolektominin PMP gelişme riskini azaltmadığını söylemiştir.⁶⁰ Çalışmamızda LAMN tanılı hastalar arasında 2 hastanın T evresinin T4 olduğu görülmüştür. İlk hastaya jinekolojik tümör tanısı ile jinekolojik evreleme cerrahisi sırasında apendektomi uygulanmıştır. Peritoneal yüzeyde aselüler müsin görülen hastaya SRC + HİPEK uygulanmış, patoloji sonucunda peritoneal yüzeylerde tümör görülmemiştir. Bu hastada SRC + HİPEK’in aşırı tedavi olabileceği düşünülmüştür. İkinci hastaya ise apendiks tümörü (mukosel) tanısı ile apendektomi uygulanmıştır. Patoloji sonucunda cerrahi sınırdaki lezyon görülmeyen hastaya ek girişim yapılmamıştır. Her iki hastada da takibinde nüks gelişmemiştir.

Metastatik LAMN saptanan hastaların olası SRC + HİPEK açısından peritoneal yüzey tümörleri konusunda özelleşmiş merkeze yönlendirilmesi önerilir.⁶¹ İlk ameliyatta metastatik olan LAMN tanılı hasta sayısının 11 olduğu görülmüştür. Bu hastalardan ikisi başka bir merkezde tetkik edilmiş ve PMP tanısı nedeniyle merkezimize yönlendirilmiştir. Bu iki hastaya da ilk ameliyatta SRC + HİPEK uygulanmıştır. Hastaların 8'i jinekolojik tümör tanısı ile ameliyata alınmış ve sadece jinekolojik evreleme cerrahisi sırasında apendektomi uygulanmıştır. Bu hastalardan 3'üne ikinci ameliyat olarak SRC+HİPEK yapılmış, 5 hastaya ek cerrahi girişim uygulanmamıştır. SRC+HİPEK uygulanan 1 hastada ilk ameliyattan sonraki 28. ayda nüks gelişmiş, hasta takibinin 56. ayında kaybedilmiştir. Ek cerrahi yapılmayan 5 hastanın 1'i ilk ameliyattan sonraki takibinin 49. ayında kaybedilmiştir. İlk ameliyatta metastatik olan LAMN tanılı hastalardan kalan son hasta ise akut apandisit tanısı ile ameliyata alınmış. Ameliyat sırasında perfore olduğu görülen hastanın patoloji sonucunda serozal yüzeyde aselüler müsin saptanmıştır. Bu hastaya ikinci ameliyat olarak sağ hemikolektomi uygulanmış ve patoloji sonucu serozal yüzeylerde aselüler müsin görülmüştür. Kaybedilen iki hastanın dışında kalan 9 hastanın hiçbirinde takiplerinde nüks görülmemiştir. Sonuç olarak LAMN'nin her ne kadar borderline olduğu ve invazyon yapmadığı bilinse de, perforasyon geliştiğinde müsinöz materyalin veya neoplastik hücrelerin peritoneal metastaza neden olduğu görülmektedir. Gelişen PMP'nin de mortaliteye neden olabileceği görülmüştür. SRC + HİPEK'in seçilmiş hastalarda sağkalım avantajı sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ilk ameliyatta apendektomi yapılan borderline hastalar arasında ikinci ameliyat olan hastalar ile olmayanlar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0,609) Bunun nedeninin çok düşük hasta sayısı olduğu düşünülmektedir.

Malign tümörler içinde adenokarsinomlardan hepsine (müsinöz, non-müsinöz, Goblet hücreli) American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) kılavuzunda sağ hemikolektomi önerilmektedir.⁶¹ Ancak apendiks piyesinde insidental saptanan rüptüre olmamış, tamamıyla rezeke edilmiş bu tümörlerde en uygun tedavi tartışmalıdır. Gahagan ve arkadaşları adenokarsinomların nodal yayılım yaptığı bilindiğinden yeterli bir lenf nodu diseksiyonu için tüm vakalarda sağ hemikolektomi yapılmasını savunur.⁶² Hata ve arkadaşları ise erken evre ve iyi diferansiye adenokarsinomlarda lenf nodu metastazı görülme oranının düşük olduğunu, apendektominin yeterli olduğunu savunmaktadır.⁶³ Ancak sağ hemikolektomi yapılanların apendektomi yapılanlara kıyasla daha iyi sağkalımı olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır.^{64,65,66}

Çalışmamızda non-müsinöz adenokarsinom tanısı alan toplam hasta sayısı 5'tir. Bu hastalardan birincisi jinekolojik tümör tanısı ile ameliyata alınmış, batın içi tümör implantları görülen hastaya jinekolojik evreleme sırasında apendektomi uygulanmıştır. Batın içi implantları olan hastaya apendektomi sırasında implantları da çıkarılmış sonrasında ise ek cerrahi girişim uygulanmamıştır. Hasta takibinin 139. ayında nüksüz seyretmektedir. İkinci hasta da karaciğer metastatik apendiks tümörü tanısı ile ameliyata alınmıştır. Yaygın karın içi implantlar nedeniyle sadece apendektomi uygulanmıştır. Lenf nodu örneklenmesi mümkün olmamıştır. Ameliyat sonrası erken dönemde hasta vefat etmiştir. Üçüncü hastaya akut apandisit tanısı ile apendektomi uygulanmış. Patoloji sonucu adenokarsinom gelen hastaya ikinci ameliyat olarak sağ hemikolektomi uygulanmıştır. Patolojisinde apendiks güdüğünde adenokarsinom infiltrasyonu görülen hastanın lenf nodu metastazı saptanmamış olup takibinin 39. ayında beyin metastazı nedeniyle vefat etmiştir. Dördüncü hasta akut apandisit tanısı ile ameliyata alınmıştır. Ameliyat sırasında perforasyon görülen hastaya kısmi çekum rezeksiyonu ile birlikte apendektomi uygulanmıştır. Patoloji sonucu lenf nodu metastazı pozitif gelen hasta takibinin 138. ayında nüksüz seyretmektedir. Son hasta ise kolon tümörü tanısı ile ameliyata alınmıştır. Ameliyat sırasında yaygın implantlar saptanan ve rezeksiyona izin vermeyecek derecede yapışık tümör saptanan hastada sadece kısmi çekum rezeksiyonu ile birlikte apendektomi uygulanmıştır. Lenf nodu pozitifliği saptanan hastaya adjuvan sistemik kemoterapi başlanmış, ancak ileri evre hastalık nedeniyle takibinin 5. ayında hasta vefat etmiştir. Sonuç olarak çok az sayıda hasta üzerinden yapılan değerlendirmede non-müsinöz adenokarsinomlarda lenf nodu metastazının sık görüldüğünü, sağ hemikolektominin lenf nodu metastazını saptamada apendektomiye üstün olduğunu söyleyebiliriz.

Sağ hemikolektominin avantajı müsinöz adenokarsinomlarda daha çok tartışılan bir konudur. Sağ hemikolektomiyi savunanlar evreleme için düzgün bir lenfadenektominin yapılması gerektiğini söylerler. Karşı çıkanlar ise bu çalışmaların kolonik tip adenokarsinomlarda yapılan çalışmalar olduğunu savunurlar^{64,67} ve müsinöz adenokarsinomlarda lenf nodu metastazı oranlarının oldukça az olduğunu söylerler.^{43,63,68} Nitekim Nasser ve arkadaşlarının SEER veritabanından elde edilen bilgilerle yaptığı bir çalışmada müsinöz adenokarsinomlarda sadece apendektominin kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

Çalışmamızda müsinöz adenokarsinom tanısı alan 12 hasta mevcuttur. Bu hastaların 8'ine ilk ameliyatta apendektomi uygulanmışken, 4 hastaya geniş rezeksiyon uygulanmıştır. Apendektomi yapılan 8 hastanın 4'üne de ikinci ameliyatta geniş rezeksiyon uygulandığı görülmüştür. 4 hastada apendektomi sonrası ek cerrahi girişim yapılmadığından lenf nodu metastazı durumu bilinmemektedir. Bu hastaların 2'sinin erken dönemde (0. ve 8. ay) vefat ettiği görülmüştür. Diğer hastalar ise takiplerinin 151. ve 158. aylarda nüksüz sağkalım göstermiştir. Geniş rezeksiyon yapılan hastaların 4'üne sağ hemikolektomi uygulanmıştır. Hastaların ikisinde lenf nodu metastazı görülmüşken, iki hastada lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Sağ hemikolektomi yapılan hastaların 2'si takiplerine 139. ve 21. ayında nüksüz devam etmektedir. Kalan iki hastadan biri 2. ayında tümör dışı nedenle (lenfoma) vefat etmişken, diğer hasta ise 29. ayında gelişen nüks nedeniyle erken dönemde hayatını kaybetmiştir. Sonuç olarak müsinöz adenokarsinomlarda sağ hemikolektominin lenf nodu metastazını saptamakta avantajlı olduğu söylenebilir, ancak non-müsinöz tümörlerde olduğu gibi hasta sayısının az olması değerlendirmenin ideal olmadığını düşündürmektedir.

Metastatik adenokarsinomların SRC+HİPEK için ileri merkezlere yönlendirilmesi önerilir. Çalışmamızda SRC+HİPEK uygulanan 4 hastadan 3'ü nüksüz takiplerine devam ederken, 1 hasta ameliyat sonrası erken dönemde (1. ay) kaybedilmiştir. Bu hastalara bakıldığında da seçilmiş hastalarda SRC + HİPEK'in hastalarda sağkalımı artırdığı düşünülmektedir.

GCA'da da en uygun tedavi tartışmalıdır. Varisco ve arkadaşları lokalize, düşük gradeli tümörlerde apendektominin yeterli olduğunu savunur.⁷⁰ Ancak NET'lere kıyasla GCA'larda yüksek lenf nodu metastazı riski olduğundan tüm hastalara sağ hemikolektomi önerilmektedir.^{71,72} Çalışmamızda da GCA tanısı alan iki hasta mevcuttur. İlk hastaya akut apandisit tanısı ile ilk ameliyatta apendektomi uygulanmıştır. Patoloji sonucu GCA gelen hastaya sağ hemikolektomi uygulanmış, lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Hasta 28. ayında takiplerine devam etmektedir. İkinci hasta ise jinekolojik tümör tanısı ile ameliyata alınmış. Karın içi implantlar görülen hastaya sadece jinekolojik evreleme cerrahisi sırasında apendektomi yapılmıştır. Patoloji sonucu GCA olan hastaya SRC + HİPEK yapılması planlanmış ancak tüm bağırsak mezosunda yaygın implantları olan hasta SRC'ye uygun olarak değerlendirilmemiştir. Takibinin 22. ayında hasta kaybedilmiştir. GCA tanısı olan hasta sayısının çalışmamızda oldukça az olması nedeniyle genel bir değerlendirme yapılması mümkün olmamıştır. Ancak NET'lerden agresif seyir gösterdiği iki hasta örneğinden de anlaşılmaktadır.

NET'lerde sağ hemikolektomi kararı The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) ve The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)'te yer alan fikir birliğine dayalı kılavuzlara göre verilmektedir. Bu kılavuzlarda çapı >2 cm tüm tümörlerde sağ hemikolektomi yapılması önerilir. Tümör çapı 1 cm ile 2 cm arası olanlarda ise tümörün mikro özelliklerine bakılmakta (derin mezoapendisyal invazyon [>3 cm], pozitif veya net değerlendirilemeyen cerrahi sınır varlığı, yüksek proliferasyon indeksi [Grade 2 ve üzeri], lenfovasküler invazyon), bu özelliklere sahip hastalarda sağ hemikolektomi önerilmektedir. Bu özelliklere sahip olmayan 1 cm ile 2 cm arası boyutu olan tümörlerde veya çapı < 1 cm olanlarda apendektomi yeterlidir denilmektedir. Bu konu hakkında da fikir ayrılıkları elbette mevcuttur. Bu tümörlerin çoğunlukla insidental saptandığı düşünüldüğünde hastayı tekrar ameliyata alma kararının tartışılan bir konu olması son derece makul bir düşüncedir. Nussbaum ve arkadaşları, < 2 cm bütün tümörlerde apendektominin yeterli olduğunu savunurken;⁷³ Rorstad çalışmasında, tanı anında tümörün boyutuna göre lenf nodu metastaz oranlarının < 1 cm tümörlerde %0, 1 cm ile 1,9 cm arası tümörlerde %7,5, > 2 cm tümörlerde ise %33 olduğunu göstermiştir.⁴⁴ Bu nedenledir ki tümör çapı 2 cm üzeri olan NET'lerde sağ hemikolektominin mutlak endike olduğu savunulur. Çalışmamızda da NET tanısı alan 24 hasta yer almaktadır. Bu hastaların tümör çaplarına bakıldığında 18 hastada tümör çapının < 1 cm olduğu görülmüştür. Hastaların 5'inde tümör çapı 1 ile 1,9 arasında değişmekte iken, > 2 cm tümör çapı olan bir hasta olduğu görülmüştür. Tümör çapı > 2 cm olan hastaya ikinci ameliyatta sağ hemikolektomi uygulanmış ve patoloji sonucu lenf nodu pozitif saptanmıştır. Tümör çapı 1 ile 1,9 arasında olan 5 hastadan ikisine sağ hemikolektomi uygulanmış ve lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tümör çapı < 1 cm olan hastalardan 3 hastaya ilk ameliyatta sağ hemikolektomi uygulanmış (sağ kolon tümörü tanısı ile uygulanmış ve primer kolon tümörü tanısı almış hastalar), bu hastalarda lenf nodu metastazı saptanmamıştır. İlk ameliyatta apendektomi uygulanan 15 hastadan 2'sine mezoapendiks invazyonu ve lenfovasküler invazyon nedeniyle sağ hemikolektomi uygulanmıştır. Ancak lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Sonuçlara bakıldığında literatüre benzer şekilde 2 cm'nin altında tümör çapı olan hastalarda sağ hemikolektomi yapılan hastalarda lenf nodu metastazı görülmemiştir. ENETS ve NANETS'in kılavuzları NET'ler için yeterli olarak görülebilir.

Sağkalım analizlerine bakıldığında nüks görülen hasta sayısının oldukça az olması nedeniyle nüksüz sağkalım analizi uygulanmamıştır. Genel sağkalım değerlendirmesinde biyolojik davranışlara göre yapılan analizde malign hastaların, benign ve borderline olanlara göre sağkalımlarının oldukça düşük olduğu saptanmıştır. ($p=0,021$) Malign tümörlerin infiltratif özellikleri ve uzak organ metastazı yapma durumları göz önüne alındığında bu istatistiğin makul olduğu anlaşılmaktadır. İlk ameliyatta apendektomi yapılan 105 hasta arasında ikinci ameliyat olan ve olmayan hastalara arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. ($p=0,800$) Burada da görülen sonucun apendiksteki tümörün dışında sağkalımı etkileyen birden çok faktör (ikinci primer tümör olması, biyolojik davranışların farklı olması) nedeniyle bu şekilde çıktığı düşünülmüştür. Borderline hasta grubunda yapılan analizde, ilk ameliyatta apendektomi yapılan hastalar arasında ikinci ameliyat geçiren veya geçirmeyen hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. ($p=0,609$) Bunun en önemli nedenlerinden birinin de biyolojik davranışın borderline olduğu düşünülmüştür. Çünkü bu tümörlerin biyolojik davranışı tam olarak bilinmemekte, bu nedenle borderline olarak isimlendirilmektedir.

Apendiks tümörü tanısı alan tüm hastalar arasında, ilk ameliyatta apendektomi yapılanlar ile geniş rezeksiyon yapılanlar arasında genel sağ kalım açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. ($p=0.287$) Bunun nedeninin biyolojik davranışlar ayırt edilmeksizin tüm hastaların analize dahil edilmesi olduğu düşünülmüştür.

VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Apendiks tümörleri oldukça nadir görüldüğünden bu konu ile ilgili çalışmaların genelde son derece küçük hasta popülasyonu üzerinde yapıldığı görülmektedir. Apendiksteki tümörlerin histopatolojik çeşitliliği de bu tümörler üzerinde çalışmayı zorlaştırmaktadır. Özellikle malign tümörlerin diğer biyolojik davranış tiplerine oranla daha nadir görülmesi istatistiksel analiz yapılmasını güç kılmaktadır.

Çalışmamıza baktığımızda yapılan değerlendirme sonucu apendiks tümörlerinde apendektominin benign tümörlerde küratif olduğu görülmüştür. Borderline tümörlerde ise tümörün peritoneal yayılım riski bulunduğundan dikkatli değerlendirilmesinin, gerekli durumlarda borderline olsa da agresif cerrahi girişimlerin düşünülmesi gerektiği gösterilmiştir. Malign tümörlerde ise apendektomi sonrası mutlaka geniş rezeksiyon yapılması gerektiğini söylemek gerekir. Uygun lenfadenektominin hastalığın evresini dolayısıyla adjuvan tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını değiştirebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı etkenlerden en önemlisi malign tümörlerdeki adenokarsinom olan hasta sayısının az sayıda olmasıdır. Bu hastalar için yeterince sayı elde edilemediğinden istatistiksel açıdan bir veri sunulamamıştır.

Apendiks tümörlerinde apendektominin yeterliliği histopatolojik tanılara göre değişmekte olup, genel olarak yeterlidir veya değildir şeklinde bir sonuca ulaşılamamıştır. Apendiks tümörleri az görülmesine rağmen çalışmamızdaki toplam tümürlü hasta sayısının makul olduğu söylenebilir. Yine de hasta popülasyonu geniş ve çok merkezli verilerle yapılacak kapsamlı çalışmaların bilimsel pratiğe katkısının daha iyi olacağını söylemek gerekir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Biondi A, Di Stefano C, Ferrara F, Bellia A, Vacante M, Piazza L. Laparoscopic versus open appendectomy: A retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg.* 2016;11(1):4-9.
2. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7970 appendectomies. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(1):75-80.
3. Jones R. Leonardo da Vinci: anatomist. *Br J Gen Pract.* 2012;62(599):319.
4. Keele KD. Leonardo da Vinci's 'Anatomia Naturale'. The inaugural John F. Fulton lecture. *The Yale J Biol Med.* 1979;52(4):369-409.
5. Amyand C. Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix coeci, incrusted with stome; and some observations on wounds in the guts. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London,* 1736;39(443):329-42.
6. Türk Dil Kurumu Sözlükleri. Güncel Türkçe Sözlük. Erişim tarihi: 20 Mart 2020. <https://sozluk.gov.tr/>
7. Dahdaleh FS, Heidt D, Turaga KK. The Appendix. In: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery* 11th ed: Vol 2. New York: McGraw-Hill Education;2019.p.1331-44.
8. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas.* 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
9. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy.* 3th ed. New Jersey: Icon Learning Systems;2003.
10. Lally KP, Rombeau J, Ross HM, Fry RD. Appendix In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice* 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2004. P.1381-400.
11. Agur AMR, Dalley AF. *Grant's Atlas of Anatomy.* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009.
12. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy for Medical Students.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997.
13. Aydemir İ. Apendiks hastalıkları. In: Göksoy E, editor. *Genel Cerrahi Ders Kitabı.* İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2010. p. 878-87.
14. Turhan AN, Kapan S. Akut apandisit. In: Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu K, editors. *Acil Cerrahi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. p. 301-16.

15. Stroman DL, Bayouth CV, Kuhn JA, Westmoreland M, Jones RC, Fisher TL, et al. The Role of Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Am J Surg.* 1999;178(6):485-9.
16. Donlon NE, Kelly ME, Davern M, Sheppard A, Nugent T, Durand M, et al. Should MRI Be the Imaging Modality of Choice in Suspected Appendicitis During Pregnancy?. *Ir Med J.* 2019;112(10):1018.
17. Yong JL, Law WL, Lo CY, Lam CM. A Comparative Study of Routine Laparoscopic Versus Open Appendectomy. *JSLs.* 2006;10(2):188-92.
18. Unver N, Coban G, Arıcı DS, Büyükpınarbasılı N, Gucin Z, Malya FÜ, et al. Unusual Histopathological Findings in Appendectomy Specimens: A Retrospective Analysis of 2047 Cases. *Int J Surg Pathol.* 2019;27(2):142-6.
19. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Data, 18 Registries, Nov 2019 Sub (2000-2017) - Linked To County Attributes - Time Dependent (1990-2017) Income/Rurality, 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2020, based on the November 2019 submission
20. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugartnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd ed. Lyon: World Health Organization; 2013.
21. Turaga KK, Pappas SG, Gamblin TC. Importance of Histologic Subtype in the Staging of Appendiceal Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1379-85.
22. Nagtegaal ID, Klimstra DS, Washington KM. Tumours of the appendix. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours 5th ed; Vol 1. Lyon: World Health Organization; 2019. p.135-55.
23. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, et al. 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(1):14-26.
24. Choudry HA, Pai RK. Management of mucinous appendiceal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2135-44.

25. 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;71(6):847–58.
26. Overman MJ, Asare EA, Compton CC, Hanna NN, Kakar S, Kosinski LA, et al. Appendix – Carcinoma. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p.237-50.
27. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O’Connell JB, Ko CY. Malignancies of the Appendix: Beyond Case Series Reports. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(12):2264-71.
28. Mullen JT, Savarese DMF. Carcinoid Tumors of the Appendix: A Population-Based Study. *J Surg Oncol*. 2011;104(1):41-4
29. Cai W, Tan Y, Ge W, Ding K, Hu H. Pattern and risk factors for distant metastases in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a population-based study. *Cancer Med*. 2018;7(6):2699-709
30. Galanopoulos M, Toumpanakis C. The Problem of Appendiceal Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):661-9
31. Glasgow SC, Gaertner W, Stewart D, Davids J, Alavi K, Paquette IM, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(12):1425-38.
32. Chua TC, Chong CH; Liauw W, Zhao J, Morris DL. Inflammatory Markers in Blood and Serum Tumor Markers Predict Survival in Patients With Epithelial Appendiceal Neoplasms Undergoing Surgical Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg*. 2012;256(2):342-9.
33. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for Predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) Preoperatively in Patients Being Considered for Cytoreductive Surgical Procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1708-15.
34. Uradomo LT, Darwin PE. Evaluation of Subepithelial Abnormalities of the Appendix by Endoscopic Ultrasound. *Diagn Ther Endosc*. 2009;2009:295379.
35. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, O’Dorisio TM, Rindi G, Klimstra DS, et al. Neuroendocrine Tumors of the Appendix. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p.389-94.

36. Barrios P, Losa F, Gonzalez-Moreno S, Rojo A, Gómez-Portilla A, Bretcha-Boix P, et al. Recommendations in the management of epithelial appendiceal neoplasms and peritoneal dissemination from mucinous tumours (pseudomyxoma peritonei). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(5):437-48.
37. Levinsky NC, Morris MC, Wima K, Sussman JJ, Ahmad SA, Cloyd JM, et al. Should We Be Doing Cytoreductive Surgery With HIPEC for Signet Ring Cell Appendiceal Adenocarcinoma? A Study From the US HIPEC Collaborative. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(1):155-64.
38. Turner KM, Hanna NN, Zhu Y, Jain A, Kesmodel SB, Switzer RA, et al. Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy on Operative Parameters and Outcome in Patients with Peritoneal Dissemination From High-Grade Appendiceal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1068-73.
39. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, Jannot AS, Valette PJ, Thivolet A, et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg.* 2017;104(9):1244-9.
40. Marmor RA, Kelly KJ, Lowy AM, Baumgartner JM. Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1461-7.
41. Calculating the Peritoneal Cancer Index. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) – PSOGI. Erişim tarihi: 12 Mart 2020.
<http://www.psogi.com/opinion/calculating-the-peritoneal-cancer-index/>
42. Foster JM, Sleightholm RL, Wahlmeier S, Loggie B, Sharma P, Patel A. Early identification of DPAM in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):243.
43. Turaga KK, Pappas S, Gamblin TC. Right Hemicolectomy for Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix: Just Right or Too Much?. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1063-7.
44. Rorstad O. Prognostic Indicators for Carcinoid Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):151-60.
45. NCCN clinical practice guidelines in oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Erişim Tarihi: 17 Ocak 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls

46. Deans GT, Spence RA. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg*. 1995;82(3):299-306.
47. Hananel N, Powsner E, Wolloch Y. Primary Appendiceal Neoplasms. *Isr J Med Sci*. 1993;29(11):733-4.
48. Hatch QM, Gilbert EW. Appendiceal Neoplasms. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(05):278-87
49. Tajima T, Tajiri T, Mukai M, Sugiyama T, Hasegawa S, Yamamoto S, et al. Single-center analysis of appendiceal neoplasms. *Onco Lett*. 2018;15(5):6393-9.
50. Akman L, Hursitoglu BS, Hortu İ, Sezer T, Oztekin K, Avsargil BD. Large mucinous neoplasm of the appendix mimicking adnexal mass in a postmenopausal woman. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(12):1265-7.
51. Leonards LM, Pahwa A, Patel MK, Petersen J, Nguyen MJ, Jude CM. Neoplasms of the Appendix: Pictorial Review with Clinical and Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2017;37(4):1059-83.
52. Triverdi AN, Levine EA, Mishra G. Adenocarcinoma of the Appendix Is Rarely Detected by Colonoscopy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(4):668-75
53. Li X, Zhou J, Dong M, Yang L. Management and prognosis of low-grade appendiceal mucinous neoplasms: A clinicopathologic analysis of 50 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1640-5.
54. Demetrashvili Z, Chkhaidze M, Khutsishvili K, Topchishvili G, Javakhishvili T, Pipia I, et al. Mucocele of the Appendix: Case Report and Review of Literature. *Int Surg*. 2012;97(3):266-9.
55. Tiselius C, Kindler C, Shetye J, Letocha H, Smedh K. Computed Tomography Follow-Up Assessment of Patients with Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms: Evaluation of Risk for Pseudomyxoma Peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1778-82.
56. Pai RK, Beck AH, Norton JA, Longacre TA. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Clinicopathologic Study of 116 Cases With Analysis of Factors Predicting Recurrence. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(10):1425-39.
57. Roxburgh CS, Fenig YM, Cercek A, Shia J, Rassam RM, Paty PB, et al. Outcomes of Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms with Remote Acellular Mucinous Peritoneal Deposits. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):118-24.

58. Foster JM, Sleightholm RL, Wahlmeier S, Loggie B, Sharma P, Patel A. Early identification of DPAM in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):243.
59. Fish R, Selvasekar C, Crichton P, Wilson M, Fulford P, Renehan A, et al. Risk-reducing laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for low-grade appendiceal mucinous neoplasm: early outcomes and technique. *Surg Endosc.* 2014;28(1):341-5.
60. 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(2):248-55.
61. Glasgow SC, Gaertner W, Stewart D, Davids J, Alavi K, Paquette IM, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(12):1425-38.
62. Gahagan JV, Whealon MD, Phelan MJ, Mills S, Pigazzi A, Stamos MJ, et al. Lymph Node Positivity in Appendiceal Adenocarcinoma: Should Size Matter?. *J AM Coll Surg.* 2017;225(1):69-75.
63. Hata K, Tanaka N, Nomura Y, Wada I, Nagawa H. Early appendiceal adenocarcinoma. A review of the literature with special reference to optimal surgical procedures. *J Gastroenterol.* 2002;37(3):210-4.
64. Hesketh KT. The management of primary adenocarcinoma of the vermiform appendix. *Gut.* 1963;4(2):158-68.
65. Ito H, Osteen RT, Bleday R, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Appendiceal Adenocarcinoma: Long-Term Outcomes After Surgical Therapy. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(4):474-80.
66. Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkert R, Sarr MG. The Natural History of Surgically Treated Primary Adenocarcinoma of the Appendix. *Ann Surg.* 1994;219(1):51-7.
67. González-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(3):304-11.
68. Sugarbaker PH. When and When Not to Perform a Right Colon Resection with Mucinous Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(3):729-32.

69. Nasser YY, Zhu R, Sutanto C, Wai C, Cohen Js, Ellenhorn J, et al. Role of right hemicolectomy in patients with low-grade appendiceal mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2019;218(6):1239-43.
70. Varisco B, McAlvin B, Dias J, Franga D. Adenocarcinoid of the Appendix: Is Right Hemicolectomy Necessary? A Meta-analysis of Retrospective Chart Reviews. *Am Surg.* 2004;70(7):593-9.
71. Tsang ES, McConnell YJ, Schaeffer D, Lee L, Yin Y, Zerhouni S, et al. Outcomes of Surgical and Chemotherapeutic Treatments of Goblet Cell Carcinoid Tumors of the Appendix. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2391-9.
72. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):135-56.
73. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Keenan JE, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Management of 1- to 2-cm Carcinoid Tumors of the Appendix: Using the National Cancer Data Base to Address Controversies in General Surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;220(5):894-903.