



Apendiksin Goblet Hücreli Karsinoidi: Bir Olgu Sunumu

Goblet Cell Carcinoid of the Appendix: A Case Report

Dudu SOLAKOĞLU KAHRAMAN, Niyazi AKIN

*Numune Hastanesi, Patoloji Kliniği, KONYA, TÜRKİYE
Department of Pathology, Numune Hospital, KONYA, TURKEY*

ÖZ

Apendiksin goblet hücreli karsinoidi, adenokarsinom ve nöroendokrin tümörün histolojik özelliklerini gösteren ender görülen bir nöroendokrin tümördür. Konvansiyonel nöroendokrin tümörden daha agresif seyir gösterirler. Burada akut apendisitis semptomları ile başvuran ve mikroskopik incelemede goblet hücreli karsinoid ve akut apendisit tanısı verilen 54 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Nöroendokrin tümörler, Karsinoid, Goblet hücresi, Apendiks

ABSTRACT

Goblet cell carcinoid of the appendix is a rare neuroendocrine tumor that possesses histological features of both adenocarcinoma and neuroendocrine tumor. Goblet cell carcinoid of the appendix is more aggressive than conventional neuroendocrine tumors. Here we report a case of a 54-year-old woman with goblet cell carcinoid tumor in the appendix

Key Words: Neuroendocrine tumors, Carcinoid, Goblet cell, Appendix

GİRİŞ

Apendiksin goblet hücreli karsinoidi (GHKT) nadir bir tümör olup, apendiks karsinoidlerinin yaklaşık %6'sını oluşturur (1,2). Apendiksin bu tümörü ilk kez 1969 yılında Gagne ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1,3).

Goblet hücreli karsinoid hem nöroendokrin hem de müsinöz farklılaşma gösteren pluripotent intestinal kök hücrelerinden köken alır (3,4,5). Goblet hücreli karsinoid, adenokarsinoid, müsinöz karsinoid, kript hücreli karsinoid, müsin üreten nöroendokrin tümör gibi çeşitli isimlerle bilinir (3,6,7). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 yılında yayınladığı nöroendokrin neoplazm sınıflamasına göre "GHKTler, nöroendokrin tümör grubunda yer almaktadır (8-10). Burada akut apendisitis semptomları ile başvuran ve mikroskopik incelemede akut apendisit yanı sıra GHKT saptanan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

54 yaşında kadın hasta son birkaç gündür var olan karın ağrısı şikayeti nedeniyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Fizik muayene ve abdominal ultrasonografi bulguları ile akut apendisit tanısı konulan hastaya appendektomi uygulandı. Ameliyat esnasında apendiksin hiperemik, ve ödemli olduğu görüldü.

İki parça halinde gönderilen materyalin, küçüğü 2,5 cm uzunlukta, 0,5 cm. çapta; büyüğü 4 cm uzunlukta, 1,2 cm çaptaydı. Küçük doku lümeni seçilen, düzenli yapıda apendiks dokusundan oluşuyordu. Büyük doku apendiks distaline ait olup, lümeni oblitere, duvarı sirküler tarzda, beyaz renkli diffüz kalınlaşma gösteriyordu. Kesitlerin incelenmesinde, tüm dokuyu tamamen kaplayan, apendiks lamina propria kriptlerinin bazal kısmından itibaren, mukoza, submukoza, kas tabakası, seroza ve periapendikal yağ dokuya invaze tümöral doku görüldü (Şekil 1). Tümör 4x1,2x1,2 cm. boyutlardaydı. Proksimal uç cerrahi sınırda tümör izlenmiyordu. Tümör geniş, eozinofilik, granüler sitoplazmalı, ekzantrik nükleuslu goblet hücrelerinin oluşturduğu küçük uniform yuvalar ve mikroglandüler gelişimle karakterli idi. (Şekil 2A,B). Tümörde 10 büyük büyütme alanında 3 mitoz saptandı. Serozada birkaç alanda perinöral invazyon görüldü.

Tümör dokusunda PAS-Alcian Blue pH 2,5 ile intra ve ekstrasellüler müsin birikimi saptandı (Şekil 3). İmmünohistokimyasal (İHK) çalışmada tümörde karsinoembriyonik antijen (CEA, CD66e, Neomarkers) ve sinaptofizin (SP11, Neomarkers) ile kuvvetli, yaygın pozitiflik belirlendi (Şekil 4, 5).

Sitokeratin 20 (CK20, Ks20.8, Neomarkers) ve kromogranin-A (SP12, Neomarkers) ile yer yer kuvvetli pozitiflik,

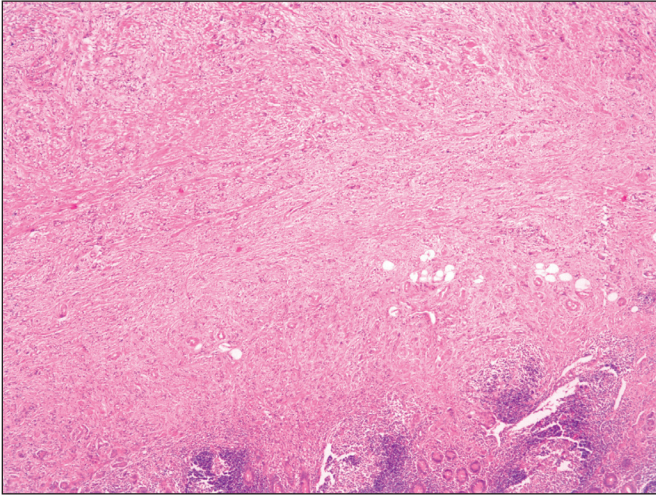
(*Turk Patoloji Derg 2015, 31:136-140*)

Received : 14.06.2011 Accepted : 27.10.2011

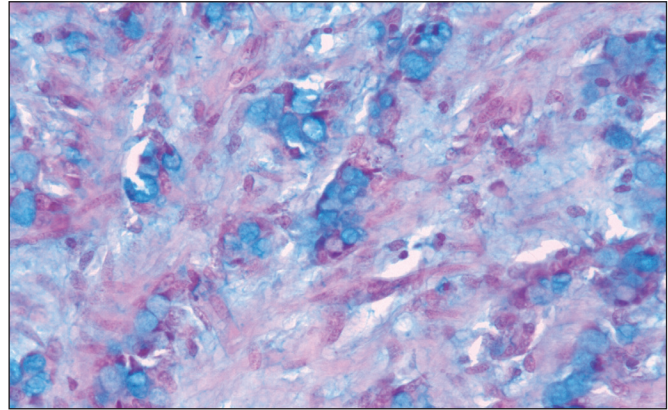
Correspondence: Dudu SOLAKOĞLU KAHRAMAN

Numune Hastanesi, Patoloji Kliniği, KONYA, TURKEY

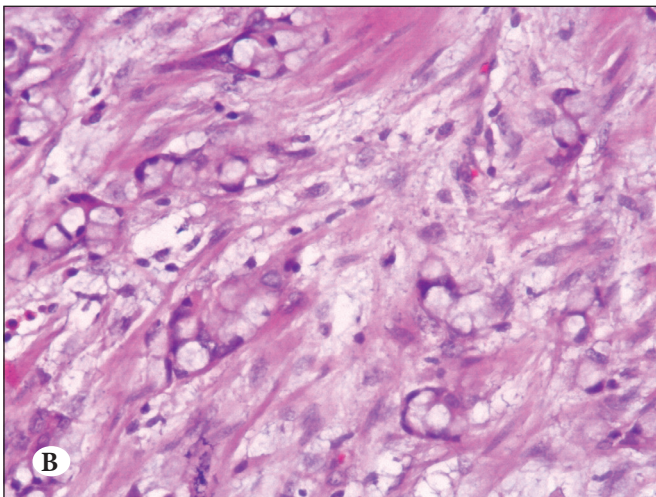
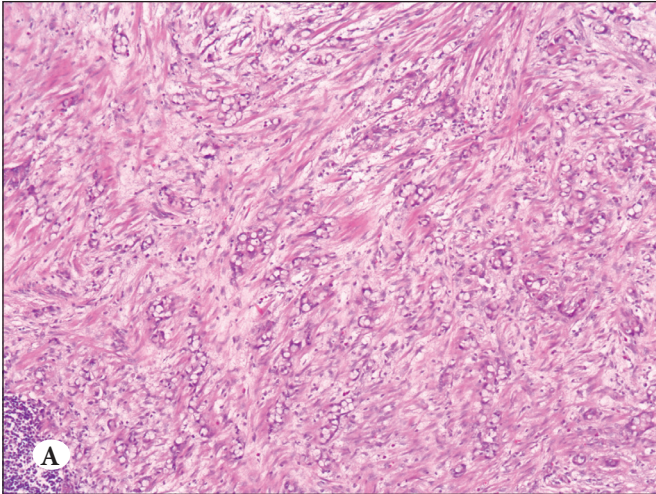
E-mail: dudusolakoglu@yahoo.co.uk Phone: +90 232 449 49 49



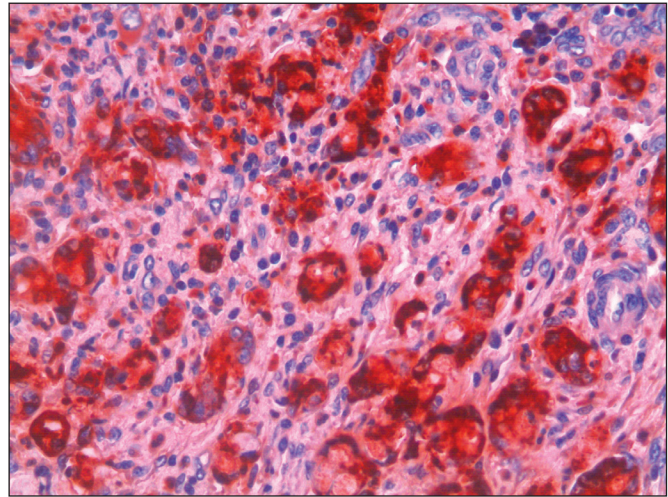
Şekil 1: Tümör hücrelerinin kas tabakası ve serozaya invazyonu (H&E; x40).



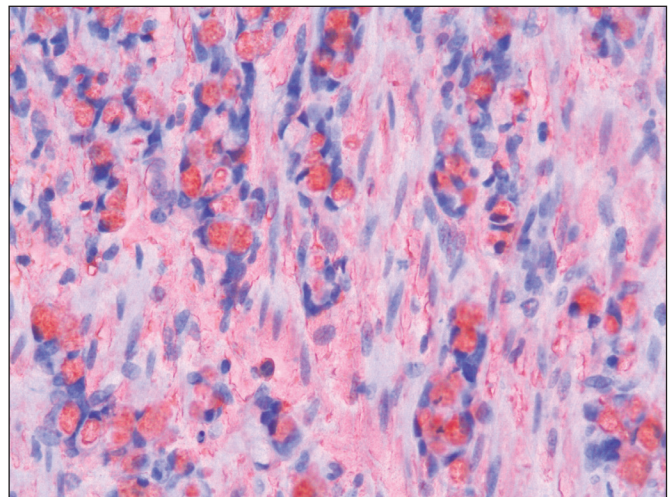
Şekil 3: Tümör hücrelerinde intra ve ekstrasellüler mürin birikimi (PAS-ABpH 2.5; x400).



Şekil 2: **A)** Küçük uniform yuvalanma ve mikroglanduler yapılar gösteren tümör hücreleri (H&E; x100). **B)** Monoton görünümde goblet hücreleri (H&E; x400).



Şekil 4: Tümör hücrelerinde CEA pozitifliği (CEA; x400).



Şekil 5: Tümör hücrelerinde sinaptofizin pozitifliği (Sinaptofizin; x400).

sitokeratin 7 (CK7, OV-TL 12/30, Dako) ile zayıf fokal pozitiflik, p53 (DO-7, Novocastra) ile negatiflik saptandı. Ki-67 (MM1, Novocastra) proliferasyon indeksi %3 olarak değerlendirildi. Olguda ayrıca akut apendisit bulguları mevcuttu. Bu bulgular eşliğinde olguya "GHKT ve akut apendisit" tanısı verildi. Olgumuza tümörün apendiks duvarında 4 cm'lik alanda diffüz yayılımı, mezoapendiks tutulumu göstermesi ve malignite potansiyeline sahip olması nedeniyle, başvurduğu ileri bir merkezde sağ hemikolektomi uygulandı.

TARTIŞMA

Goblet hücreli karsinoid, Gagne ve ark. tarafından tanımlanmış olmakla birlikte (1,3) terim olarak kullanımı ilk kez 1974 yılında, Subbuswamy ve ark. tarafından, tümörü oluşturan temel hücrelerin Goblet hücrelerine olan benzerliğinden ve tümörün adenokarsinomdan daha çok karsinoid tümör histomorfolojisi göstermesinden dolayı önerilmiştir (3,4). GHKT'lerin, konvansiyonel endokrin tümörlerden daha agresif seyrettikleri, ancak adenokarsinomlar gibi malign davranış göstermediği bilindiği için histolojik ayrımları büyük önem taşır (4,6,7,11-13).

Sıklıkla 5-6. dekatlarda görülen bu tümörler, olgumuzda olduğu gibi sıklıkla akut karın şikayeti ile hastaneye başvuran ve akut apendisit tanısıyla operasyona alınan hastaların apendektomi materyalinin histopatolojik incelenmesiyle tanınırlar (3,4,12,14-16). Karakteristik histolojik görünümüne ek olarak bizim olgumuzda da görüldüğü gibi mezoapendikse yaygın invazyon ve perinöral invazyon gösterirler (5,6).

GHKT'lerde olgumuzda da görüldüğü gibi müsin boyaları, goblet hücreleri ve ekstrasellüler gölcüklerde kuvvetli pozitifdir. Bu tümörler kromogranin A, sinaptofizin, serotonin, enteroglukagon gibi nöroendokrin belirleyicilerin pozitifliğinin yanı sıra intestinal tip müsin glikoprotein (MUC2) ekspresyonu da gösterirler (3,5,7,15,17). Goblet hücrelerinde ayrıca CK 7, CK 19, CK 20 pozitifdir (1,3). Olgumuzda da literatürle uyumlu olarak tümör hücrelerinde CEA, CK 7, CK20 pozitifliğinin yanı sıra nöroendokrin belirteçler pozitifdir.

GHKT'lerin %25'inde p53 mutasyonları saptandığı ve bazı- larının patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (16,18,19). Ancak mutasyonlar ile İHK olarak p53 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Olgularda p53 immünreaksiyonunun genetik mutasyonlar olmadan da görülebildiği bildirilmiştir (3). Literatürde GHKT'lerde p53 immünreaktivitesinin %5-10 oranında saptandığı bildirilmekte olup, olgumuzda ise negatifdir (4).

Goblet hücreli karsinoid tümörler, histomorfolojik olarak benzerlik gösterdiği, apendiksin iyi diferansiye endokrin tümör alt tiplerinden; lipidden zengin ve berrak hücreli karsinoidler ve tübüler karsinoidlerden ayırt edilmelidir. GHKT'ler taşlı yüzük veya goblet hücreleri görünümündeki tümör hücrelerinin küçük yuvalanmaları ve kordon yapılarından oluşurken, lipidden zengin ve berrak hücreli karsinoidlerde ince vakuole sitoplazmalı, santrale lokalize nükleuslu tümör hücrelerinin yuvalanmaları ve trabekül yapısından oluşmaktadır (20). Lipidden zengin ve berrak hücreli karsinoidler mitoz, lenfovasküler invazyon ve mezoapendiks tutulumu göstermezler. İHK olarak goblet hücreli karsinoidlerdeki gibi nöroendokrin belirteçler pozitifdir, ancak müsikarmin ve PAS-Alcian Blue ile boyanmazlar (21). Grimelius ve diazonium boyası ile pozitif reaksiyon verirler (20).

Tübüler karsinoidler lümeni açık tübül yapıları şeklinde gelişim paterni gösterirler ve luminal müsin içerirler. Tübüler karsinoid hücrelerinin çoğu nöroendokrin özellikle iken GHKT'de hücrelerin %25'inden azı nöroendokrin özellik gösterir (3,22,23).

Olgumuzda saptandığı gibi, GHKT'ler CK 7 ile %70 oranında pozitiflik, CK20 ile %100 pozitiflik gösterirken, apendiksin diğer nöroendokrin tümörlerinde CK7 negatif, CK20 değişken pozitifdir (3,24).

GHKT'ler, mikst endokrin taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve adenokarsinomlardan atipinin olmaması, düzenli koheziv tabaka ve kordonlar şeklinde gelişim paterni göstermesi, stromal desmoplazi ve hücrelerde atipinin olmaması ile ayrılır. Olgumuz da literatürle uyumlu olarak bu özelliklere sahip değildi. GHKT 'lerde MUC2 pozitif, p53 %5-10 pozitif, MUC1 negatif iken, adenokarsinomlarda p53 pozitif, MUC1 pozitif, MUC2 % 5 pozitifdir (3,8,22,24).

GHKT'lerin 1/3-1/2'sinde paneth hücreleri görülebilmektedir. Over metastazı olan kadın hastalarda paneth hücre diferansiyasyonunun belirgin olduğu, artan paneth hücrelerinin agresif davranışı gösterdiği bildirilmiştir (3). Bizim olgumuzda paneth hücrelerine rastlanmadı.

GHKT'ler %15-30 oranında lokal nüks ve uzak metastaz gösterir. Metastaz, genellikle transçöломik, intraperitoneal ve lenfatik yolla olmaktadır. Bu tümörler en sık overlere metastaz yapar. Olguların %20'sinde peritoneal karsinomatosis gelişir. Karaciğer, barsak duvarı, rektum, pankreas ve akciğere metastaz bildirilmiştir (4,6,7,11,15).

Apendiksin iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerinde histolojik gradelemenin bir öneminin olmadığı bildirilmiştir. Ancak GHKT'lerin apendiksin iyi diferansiye

nöroendokrin tümörlerinden ayrı bir grupta şemalandırılması, daha agresif seyretmeleri, düşük malignite potansiyeline sahip olmasından dolayı patolojik ve klinik evrelemenin yanı sıra histolojik derecenin de prognozda önemli yer alabileceği bildirilmiştir (13). Olgumuz histolojik olarak Grade 2 ile uyumludur.

Goblet hücreli karsinoid tümörlerde evrenin yanı sıra yüksek mitotik oran (>2/10 hpf), yüksek Ki-67 oranı (>%3), paneth hücre artışı, mezoapendiks boyunca yayılım, anjioinvasyon, nodal tutulum, artmış müsin sekresyonu ve pankreatik polipeptid varlığı kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (3,7,19). Olgumuzda da literatürle benzer olarak yüksek mitotik oran, yüksek Ki-67 oranı ve mezoapendiks invazyonu bulguları vardı.

2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa nöroendokrin tümör grubu (ENETS), nöroendokrin tümörlerde (NET) derecelendirmeyi Ki-67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısına göre 3 gruba ayırmışlar ve tümörde 10 büyük büyütme alanında 2' nin altında mitoz ve % 3'ün altında Ki-67 indeksi olması durumunda "NET, düşük dereceli" (Grade 1); 2-20 arası mitoz, %3-20 Ki-67 indeksi olması durumunda ise "NET, orta dereceli" (Grade 2) olarak tanımlanmıştır. On büyük büyütme alanında 20'nin üzerinde mitoz ve %20'nin üzerinde Ki-67 indeksi varlığında "nöroendokrin karsinom, yüksek dereceli (Grade 3)" olarak sınıflandırılmıştır (8,9). Bizim olgumuzda 10 büyük büyütme alanında 3 mitoz sayılmış ve Ki-67 proliferasyon indeksi %3 olarak belirlenmiştir.

Appendiks NET'lerinin T kategorisinin değerlendirilmesinde 2007 yılında ENETS ve 2009 yılında AJCC/ UICC tarafından önerilen iki ayrı yaklaşım bulunmaktadır. AJCC/ UICC-TNM klasifikasyonu 7. Edisyon'a göre; 1 cm. ve daha küçük boyutlu tümörler T1a, 1.-2 cm. arası tümörler T1b, 2-4 cm. arası veya çekum invazyonu gösteren tümörler T2, 4 cm.den büyük veya ileum invazyonu olan tümörler T3, periton veya başka organ invazyonu yapan tümörler T4 olarak evrelendirilmiştir. (8-10). Olgumuzun AJCC/UICC patolojik TNM evrelemesi 7. Edisyona göre, pT2N0MX olarak raporlandı.

ENETS-2007 patolojik TNM evrelemesinde ise, 1 cm ve daha küçük boyutlu tümörler T1; 2 cm ve daha küçük çapta olup, 3 mm. den küçük subseroza veya mezoapendiks invazyonu gösteren tümörler T2; 2 cm'den büyük çapta, 3mm den fazla subseroza veya mezoapendiks invazyonu gösteren tümörler T3; periton veya başka organ invazyonu olanlar T4 olarak evrelendirilmiştir. Lenf nodu ve uzak organ metastazı AJCC/UICC evrelemesi ile aynı olarak

bildirilmiştir (8,10). Buna göre değerlendirildiğinde ise olgumuz pT3N0MX olarak evrelendirildi.

GHKT'lerde tedaviyi belirleyen en önemli faktör evredir ve ileri evre tümörlerde sağ hemikolektomi yapılması gerektiği belirtilmektedir. Beş yıllık sağ kalım %60-80 olarak öngörülmektedir (3-6,12,25,26). Olgumuz ileri bir merkezde sağ hemikolektomi sonrası rekürrens ve metastaz açısından takip edilmektedir.

Sonuç olarak, goblet hücreli karsinoidlerde dikkatli tanı, derecelendirme ve evreleme olguların tedavi ve prognozunda önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mederos R, Danielpour P, Christopher M, Middendorf BA, Willis I, Minervini D, Vicentelli C. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: Report of two cases and a short review of the literature. *Surgery Journal*. 2007; 2:33-6.
2. Haggani MT, Williams G. Mucin producing carcinoid tumours of the vermiform appendix. *J Clin Pathol*. 1997;30:473-80.
3. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An overview. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2:251-8.
4. Özdamar ŞO, Barut F, Kertiş G, Bahadır B, Emre AU, Gün B. Appendiks vermiformis yerleşimli karışık endokrin- ekzokrin karsinom olgusu. *Turk Patoloji Derg*. 2006; 22: 49-52.
5. Kanthan R, Saxena A, Kanthan SC. Goblet cell carcinoids of the appendix: Immunophenotype and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125: 386-90.
6. Vilchez RT, Martin DP, Blanco CQ, Aragonés AM, Liebana RF, Donoso FJM, Conejo EA. Goblet cell carcinoid of the appendix. A 52 years old male with acute appendicitis. *Oncologia*. 2007; 30:72-5.
7. Tang L, Shia J, Soslow R, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, Qin J, Paty P, Weiser M, Guillem J, Temple L, Sobin L, Klimstra D. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J of Surg Pathol*. 2008;32:1429-43.
8. Klimstra DS, Modlin IR, Coppala D, Liyod RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas*. 2010; 39:707-12.
9. WHO classification of tumours of the digestive system. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, editors. Lyon: IARC Press; 2010.
10. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Disch Arztebl Int*. 2011;108:305-12.
11. Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R. Endocrine tumors of the appendix. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000.99-101.
12. Butler JA, Houshiar A, Lin F, Wilson SE. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Am J Surg*. 1994;168:685-7.

13. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF. Frascati Consensus Conference Participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: Well-differentiated tumour/ carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:20-30.
14. Aizawa M, Watanabe O, Naritaka Y, Katsube T, Imamura H, Kinoshita J, Shimakawa T. Adenocarcinoid of the appendix: Report of two cases. *Surg Today*. 2003;33:375-8.
15. Anderson NH, Somerville JE, Johnston CF, Hayes DM, Buchanan KD, Sloan JM. Appendiceal goblet cell carcinoids: A clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1991;18:61-5.
16. Park K, Blessing K, Kerr K, Chetty U, Gilmour H. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Gut*. 1990; 31:322-4.
17. Tang LH, Shia J, Soslow RA, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, Paty P, Weiser MR, Guillem J, Temple L, Klimstra DS. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1429-43.
18. Ramnani DM, Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF, Sobin LH, Albores-Saavedra J. K ras and p53 mutations in the pathogenesis of classical and goblet cell carcinoids of appendix. *Cancer*. 1999;86:14-21.
19. Pahlavan PS, Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix. *World Journal of Surgical Oncology*. 2005;3:36.
20. La Rosa S, Finzi G, Puppa G, Capella C. Lipid-rich variant of appendiceal well-differentiated endocrine tumor (carcinoid). *Am J Clin Pathol*. 2010;133:809-14.
21. Chetty R, Serra S. Lipid-rich and clear cell neuroendocrine tumors ("carcinoids") of the appendix: Potential confusion with goblet cell carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 2010;34: 401-4.
22. Griniatsos J, Michail O. Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2:192-6.
23. Carr NJ, Sobin LH. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2004; 21:108-19.
24. Alsaad KO, Serra S, Schmitt A, Perren A, Chetty R. Cytokeratins 7 and 20 immunorepression profile in goblet cell and classical carcinoids of appendix. *Endocr Pathol*. 2007;18:16-22.
25. Stancu M, Wu TT, Wallace C, Houlihan PS, Hamilton SR, Rashid A. Genetic alterations in goblet cell carcinoids of the vermiform appendix and comparison with gastrointestinal carcinoid tumors. *Mod Pathol*. 2003;16:1189-98.
26. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg*. 2003; 90:1317-22.