



Apendiksin Müsinöz Neoplazileri ve Psödomiksoma Peritoneiye Güncel Yaklaşım

The Current Approach to Appendiceal Mucinous Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei

Esra PAŞAOĞLU¹, Nevra DURSUN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar SUAM, Tıbbi Patoloji Bölümü, İSTANBUL

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul SUAM, Tıbbi Patoloji Bölümü, İSTANBUL

ÖZET

Apendiksin müsinöz neoplazilerinde terminoloji ve sınıflama uzun zaman tartışma konusu olmuştur. Bunun nedeni adenoma benzeyen iyi diferansiye morfolojilerine rağmen uzak metastaz yapmadan psödomiksoma peritoneiye neden olabilmeleridir. Psödomiksoma peritonei, peritonda müsin birikimi ve tümör implantları ile karakterize nadir bir klinik sendromdur. Çoğu zaman apendisyal müsinöz neoplazilere bağlı olarak gelişir. Uluslararası Peritoneal Yüzey Onkoloji Grubu tarafından varılan son uzlaşmada, apendiksin müsinöz neoplazileri ve psödomiksoma peritoneinin tanısal kriterleri açık bir şekilde tanımlanmıştır. Burada apendiksin müsinöz neoplazileri ve psödomiksoma peritoneiye tanısal yaklaşım, ayırıcı tanı sorunları ve hastaların yönetimi güncel literatürler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Apendiks, Müsinöz neoplazi, Psödomiksoma peritonei

ABSTRACT

Terminology and classification of the appendiceal mucinous neoplasms have been a matter of debate for a long time because; despite well differentiated morphology resembling adenoma, they can cause pseudomyxoma peritonei without distant metastasis. Pseudomyxoma peritonei is a rare clinical syndrome characterized by mucin accumulation and tumor implants in the peritoneum. It often develops due to appendiceal mucinous neoplasms. The diagnostic criteria of appendiceal mucinous neoplasia and pseudomyxoma peritonei have been clearly defined by the International Peritoneal Surface Oncology Group in the last consensus meeting. Here the diagnostic approach to the appendiceal mucinous neoplasia and pseudomyxoma peritonei, problems in the differential diagnosis and management of the patients have been discussed with the recent literature.

Key Words: Appendix, Mucinous neoplasm, Pseudomyxoma peritonei

GİRİŞ

Müsinöz tümörler apendiksin tüm epitelyal tümörlerinin üçte birini oluşturmakla beraber, bunlara apendektomilerin yalnızca %0,3'ünde rastlanır (1). Apendiksin müsinöz tümörlerinde terminoloji ve sınıflandırma çok tartışılmış bir konudur. Bunun sebebi apendiks duvarında açıkça invazyon yapmayan, adenoma benzeyen iyi diferansiye morfolojiye sahip tümörlerin bile, psödomiksoma peritoneiye (PMP) neden olabilmesidir. Bazı yazarlar, morfolojik özelliklerine dayanarak bu tümörleri rüptüre adenom ve adenomatöz epitelin peritona disseminasyonu olarak değerlendirmişlerdir. Bu yazarlara göre düşük dereceli sitolojik atipi, apendiks

duvarında destrüktif invazyon olmaması, peritondaki tümörün peritonun örttüğü organlara stromal invazyon göstermemesi bu teoriyi desteklemektedir (2,3). Diğerleri, peritona yayılımı malignitenin esas bir özelliği olarak kabul ettikleri için “düşük dereceli müsinöz neoplazi (DAMN)” terimini daha uygun görmüşlerdir (2,4). Carr ve ark. apendiks duvarını diseke eden ancak apendiks dışına yayılım göstermeyen tümörler için “malignite potansiyeli belirsiz müsinöz tümör” terimini önermişlerdir (2). Pai ve ark. apendiks duvarı dışında asellüler müsin varlığında “düşük nüks riskli düşük dereceli müsinöz neoplazi”, müsin içinde epitel varlığında ise “yüksek nüks riskli düşük dereceli müsinöz neoplazi” terimini kullanmışlardır (5).

Tablo I'de apendiksin müsinöz tümörlerinde kullanılan farklı terminoloji ve sınıflamaların karşılaştırılması görülmektedir. Hem apendiksin müsinöz tümörleri hem de bununla ilişkili PMP için ortak bir terminoloji ve sınıflama kullanmak amacıyla Uluslararası Peritoneal Yüzey Onkoloji Grubu (PSOGI) tarafından 2016'da bir uzlaşma oluşturulmuştur (6). Bu uzlaşma sonucu oluşturulan sınıflama ve tanı kriterleri Tablo II ve Tablo III'de görülmektedir. Bu tümörlerin doğru sınıflandırılması, PMP için taşıdığı riskin doğru belirlenmesi hastaların tedavi ve yönetimi için son derece önemlidir. Bu

makalede apendiksin müsinöz tümörleri ve PMP'ye tanısall yaklaşım, ayırıcı tanıdaki problemler ve hastaların yönetimi literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

ADENOM

Kolorektal adenomlara benzeyen, tubuler, tubulovillöz, villöz morfoloji gösterebilen lezyonlardır. PSOGI; adenom teriminin lüminal dilatasyon yapmayan, mukozada sınırlı lezyonlar için kullanılması gerektiğini belirtmiştir (6,7). Önceden müsinöz adenom olarak değerlendirilen lezyonların çoğu şimdi DAMN

Tablo I: Apendiksin müsinöz neoplazileri için önerilen klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması.

Patolojik Özellikler	Carr ve ark	Misdraji ve ark	Pai ve ark	WHO
Mukozaya sınırlı (Muskularis mukoza intakt)	Adenom	Düşük dereceli müsinöz neoplazi	Adenom	Adenom
Muskularis propriada itici tarzda invazyon				
Apendikte sınırlı	Malignite potansiyeli belirsiz müsinöz tümör	Düşük dereceli müsinöz neoplazi	Adenom?	Düşük dereceli müsinöz neoplazi
Apendiks dışında asellüler müsin var	Malignite potansiyeli belirsiz müsinöz tümör	Düşük dereceli müsinöz neoplazi	Düşük nüks riskli düşük dereceli müsinöz neoplazi	Düşük dereceli müsinöz neoplazi
Apendiks dışında tümör	Müsinöz adenokarsinom	Düşük dereceli müsinöz neoplazi	Yüksek nüks riskli düşük dereceli müsinöz neoplazi	Düşük dereceli müsinöz neoplazi
Apendiks duvarında infiltratif invazyon				
	İnvaziv müsinöz adenokarsinom	İnvaziv müsinöz adenokarsinom	İnvaziv müsinöz adenokarsinom	İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Tablo II: Apendiksin epitelyal neoplazilerinin sınıflandırması (6 no'lu kaynaktan).

Terminoloji	Histolojik Özellikler
Düşük dereceli apendisyal müsinöz neoplazi (DAMN) (atipi düşük dereceli ise)	İnfiltratif invazyon göstermeyen müsinöz neoplazi ve şu özelliklerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • Muskularis mukoza kaybı • Submukozada fibrozis • İtici invazyon (ekspansif ya da divertikül benzeri büyüme) • Duvarı diseke eden asellüler müsin • Undulating (dalgalı) ya da düzleşmiş epitel • Apendiks rüptürü • Apendiks dışında müsin ve/ veya hücre varlığı
Yüksek dereceli apendisyal müsinöz neoplazi (YAMN) (atipi yüksek dereceli ise)	
Serrated Polip (displazili ya da displazisiz) (düşük dereceli / yüksek dereceli)	Serrated özellikler gösteren, mukozaya sınırlı tümörler (muskularis mukoza intakt)
Tubuler, tubulovillöz ya da villöz adenom, (Düşük dereceli ya da yüksek dereceli displazili)	Kolorektal tip adenomlara benzeyen mukozada sınırlı adenom, muskularis mukoza intakt
Müsinöz adenokarsinom (iyi/orta/az diferansiye)	İnfiltratif invazyon gösteren müsinöz neoplazi
Az diferansiye müsinöz adenokarsinom (taşlı yüzük hücreli) (Müsinöz) taşlı yüzük hücreli karsinom	Taşlı yüzük hücreleri içeren (<%50) müsinöz neoplazi
Adenokarsinom -iyi /orta/ az diferansiye	Taşlı yüzük hücreli müsinöz neoplazi (taşlı yüzük hücresi > %50)
	Kolorektal tip adenokarsinomlara benzeyen nonmüsinöz adenokarsinom

olarak sınıflandırılmaktadır (7). Kolonik tip adenomlar appendikste seyrek görülür (1). Apendikste lokalize tubuler adenomlar familyal adenomatöz polipozisli hastalarda görülebilir, nadiren sporadiktir (8,9). Sıklıkla 50 yaş üzeri hastalarda ve kadınlarda daha fazla görülür. Apendisit taklit eden semptomlara yol açabileceği gibi rastlantısal olarak da ortaya çıkabilir (10).

Makroskopik olarak apendiks normal olabilir. Serozal yüzde müsin birikimi görülmez (8). Mikroskopik olarak mukozada sınırlı, duvarda invazyon göstermeyen lezyonlardır. Muskularis mukoza intaktur. Apendiks duvarını diseke eden ya da apendiks dışına yayılan müsin görülmez. Çoğunluğu tubuler adenomlardan oluşan kolorektal adenomların aksine apendiks adenomları genellikle villözür. Epitel altındaki lenfoid doku azalmış ya da tamamen ortadan kalkmıştır.



Şekil 1: Düşük dereceli müsinöz neoplazinin makroskopik görünümü. Serozası parlak ve gergin, çapı genişlemiş olan apendiks lümeni müsin ile dolu ve duvarı incelmıştır.

Apendisyal adenomlar kolonun tubuler adenomlarına benzer şekilde düşük ve yüksek dereceli olarak derecelendirilebilir. Çoğu adenom düşük dereceli displazi içerir. Nükleer sıralanma artışı epitelin alt yarısında sınırlıdır. Bazen epitelde yüksek dereceli sitolojik özellikler, iri, pleomorfik çekirdek, belirgin nükleol, mitotik aktivitede artış görülebilir. Ancak bu durum muskularis mukozanın intakt olduğu lezyonlar için geçerlidir (8,11). Konvansiyonel displazi ve serrasyon gösteren villöz bir lezyon villöz adenom yerine displazili serrated polip olarak isimlendirilmelidir (7).

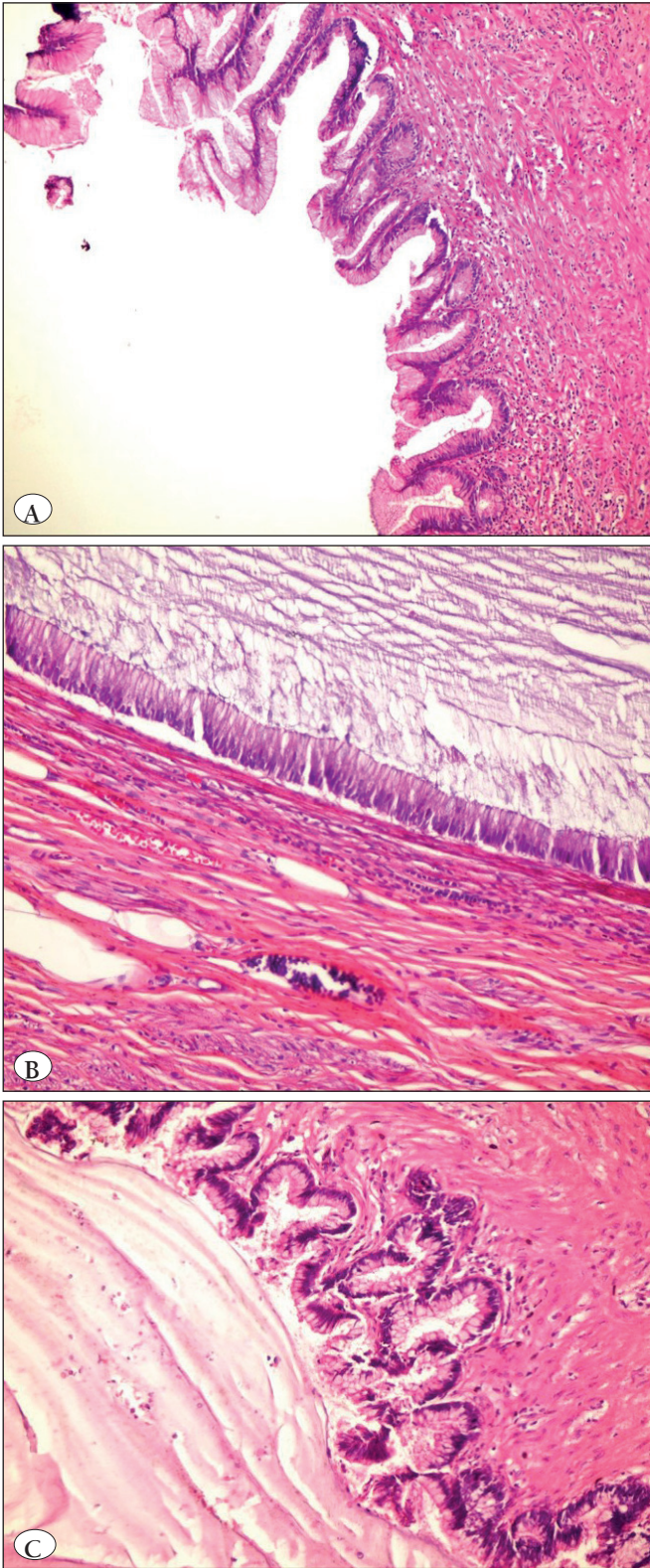
DÜŞÜK DERECELİ APENDİSYAL MÜSİNÖZ NEOPLAZİ

DAMN'ler genellikle 6.dekatta görülür, kadınlarda daha sıktır. Akut apandisit semptomları, abdominal ağrı, obstrüksiyon ya da batında ele gelen kitle ile ortaya çıkabilir. PMP geliştiğinde abdominal distansiyon görülebilir. Olguların %20'si başka nedenlerden dolayı cerrahi girişim uygulanan hastalarda, rastlantısal olarak ortaya çıkar (8,12). Abdominal radyografide, sağ alt kadranda eğri çizgiler şeklinde (curvilinear) kalsifikasyon gösteren yumuşak doku kitlesi hastaların %50'sinde görülse de, tanı açısından oldukça anlamlı bir bulgudur (1,12).

Makroskopik olarak apendiks sıklıkla müsin ile genişlemiş, bazen de normal görünebilir. Müsin depozitleri incelmış duvarda ya da rüptüre bağlı olarak serozal yüzeyde bulunabilir (8,11) (Şekil 1). Mikroskopik incelemede neoplastik epitel tanım olarak düşük derecelidir. Bazalde yerleşimli, koyu bazofilik boyanan, uniform nükleuslu, belirsiz nükleollü hücrelerden oluşur. Sitoplazma yoğun müsin içerir. Çoğu olguda sitolojik özellikler kolorektumdaki konvansiyonel düşük dereceli displaziyi anımsatır. Hafif nükleer irileşme ve hiperkromazi görülür ama polarite korunmuştur. Mitotik aktivite hafiftir (1,7,12). Yapısal olarak epitel papiller, villöz,

Tablo III: Intraabdominal müsin ve psödomiksoma peritoneinin tanısal kriterleri.

Lezyon	Kriterler
Asellüler müsin	<ul style="list-style-type: none"> • Peritoneal kavite içinde neoplastik hücre içermeyen müsin
Düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei/ dissemine peritoneal adenomüsinozis (DPAM)	<ul style="list-style-type: none"> • Epitelyal komponent tipik olarak az • Şerit, küçük küme, gland benzeri yapılar • Minimal sitolojik atipi • Mitoz az • Alttaki organa infiltratif invazyon yok, itici invazyon olabilir
Yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei / Peritoneal Müsinöz Karsinomatozis	<ul style="list-style-type: none"> • Hücreden zengin • Kribriiform büyüme • Yüksek dereceli sitolojik atipi • Mitoz bol • Alttaki organa infiltratif invazyon
Taşlı yüzük hücreli yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei/Taşlı yüzük hücreli peritoneal müsinöz karsinomatozis	<ul style="list-style-type: none"> • Taşlı yüzük hücre komponenti içeren herhangi bir lezyon • Müsin içinde yüzen dejenere hücreler taşlı yüzük hücrelerini taklit edebilir, bu hücreler dışlanmalıdır



Şekil 2: Düşük dereceli sitolojik atipi gösteren neoplastik epitel yapısal olarak villiform (A), düz (B) ya da dalgalı (C) görünümde olabilir. Neoplastik epitel lamina propria üzerinde değil, fibrotik ve hyalinize stroma üzerinde yer almıştır (H&E; A: x100, B: x200, C: x200).

dalgalı, ya da düz olabilir, hücreler genelde tek sıralıdır (7,12) (Şekil 2). Villöz epitel, genellikle düz olmakla birlikte, lüminal serrasyon da gösterebilir, bu durumda hiperplastik polip ya da serrated adenom ile karışabilir (13). Müsin birikimi çok fazla olduğunda, yüzey epitel dalgalı ya da düzleşmiş, bazen dökülmüş olabilir. Neoplastik epitelini görmek için çok sayıda örnekleme yapmak gerekebilir (12). Yoğun intrasitoplazmik müsin, nükleusu basıya uğrattırsa epitel neoplastik gibi değil, oldukça masum görünebilir (8).

Lamina propriada silinme, epitel altındaki lenfoid dokuda kayıp mevcuttur. Muskularis mukoza sıklıkla obliteredir. Fakat nadiren intakt olarak da görülebilir. Bu durumda DAMN tanısı Tablo II'de sıralanan diğer özelliklere dayanır (7). Duvar sıklıkla fibrotiktir, hatta hyalinize olabilir.

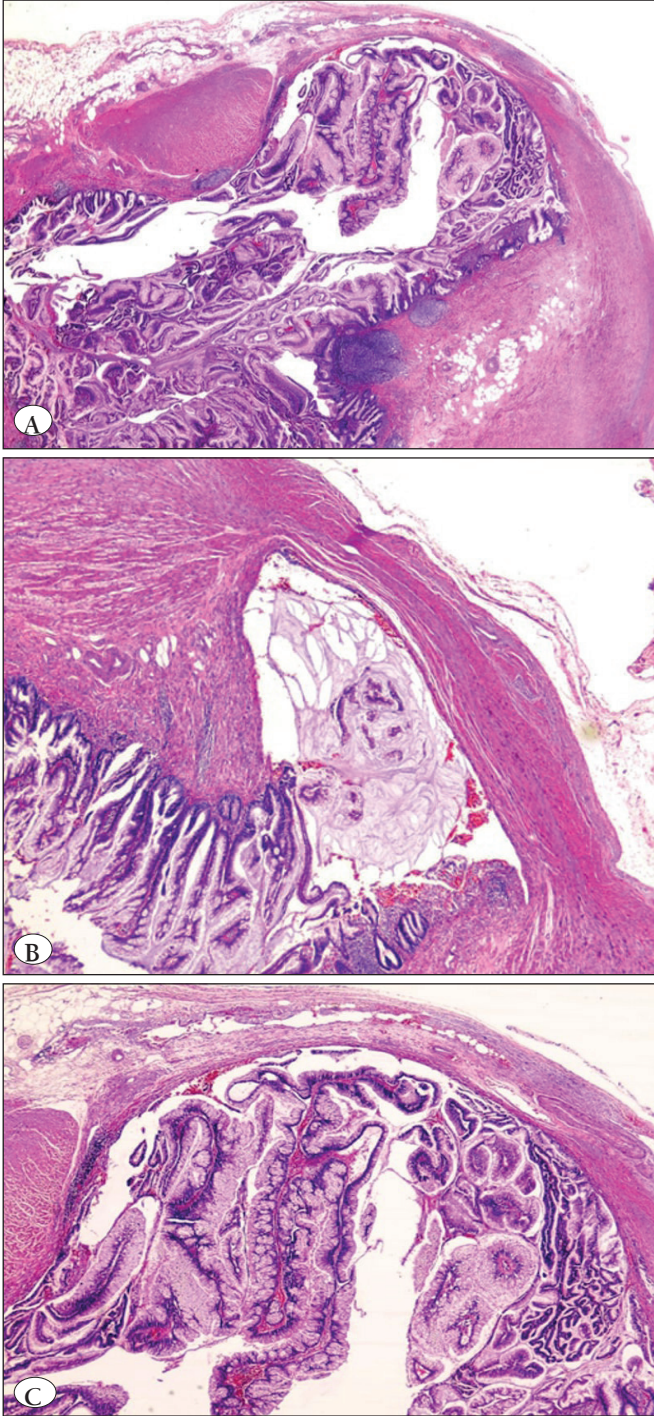
Düşük dereceli müsinöz neoplaziyi adenomdan ayıran en belirgin özellik, itici tarzda invazyon olarak tanımlanan, apendiks duvarındaki invazyon paternidir. Neoplastik epitelin, lamina propria ve muskularis mukoza üzerinde değil, fibrotik ve hyalinize stroma üzerinde yer alması itici tarzda invazyonun göstergesi olarak kabul edilir. Epitelyal proliferasyon ya da müsin, divertikül gibi dil benzeri uzantılarla duvarı dissekte eder, ancak divertikülde farklı olarak, epitel altında, lamina propria ve muskularis mukoza yer almaktadır, oysa bu tümörlerde lamina propria görülmez (Şekil 3). Muskularis mukoza incelmış, çoğu zaman ortadan kalkmış, fibrozis ve hyalinizasyon yerini almıştır (11,14) (Şekil 4). Bazı yazarlara göre divertikül, düşük dereceli müsinöz neoplazilerde sık görülen bir bulgudur ve bu tümörlerin, peritoneal kaviteye yayılmasında rol oynamaktadır (15,16). DAMN; karakteristik olarak yavaş büyüyen, ama psödomiksoma peritonei riski taşıyan bir lezyondur. Bununla birlikte genellikle peritonun ötesine yayılım ve lenf nodu metastazı görülmez (17).

Geçmişte dilate DAMN'ler "adenom" ya da "kistadenom" olarak isimlendirilmiştir. Günümüzde bu terminoloji önerilmemektedir. Çünkü "adenom" prensip olarak PMP potansiyeli bulunmayan lezyonlar için kullanılmalıdır. Apendiksin gerçek benign müsinöz tümörleri de nadiren bulunmasına rağmen pratikte bu tümörleri tanımak çok güç olabilir (7). Bazı yazarlar muskularis mukozanın intakt olduğu müsinöz tümörleri "müsinöz adenom" olarak isimlendirmekte ve bu tümörlerin "DAMN" olarak tanı almasının çok düşük riskli lezyonların fazladan tedavisine yol açabileceğini savunmaktadır (11). Ancak muskularis mukoza intakt görüldüğü halde PMP ile birliktelik gösteren tümörler de bulunabildiğinden PSOGI "adenom" terminolojisini yalnızca kolorektal tip adenomlara benzeyen lezyonlarla sınırlandırmıştır (6,7).

DAMN'ler sıklıkla KRAS mutasyonu gösterirler. Mikrosatellit instabilite ve BRAF mutasyonu genellikle saptanmaz (18-20). Ayrıca kolorektal neoplazmlarda çok nadir görülen GNAS mutasyonları bu tümörlerde siktir (21).

DAMN ayırıcı tanısında adenom, adenokarsinom, divertiküler hastalık, endometriozis ve retansiyon kisti yer alır.

Adenom: DAMN düşük dereceli sitolojik atipi ve villiform yapı nedeniyle adenoma benzer. Ancak adenomlar mukozada

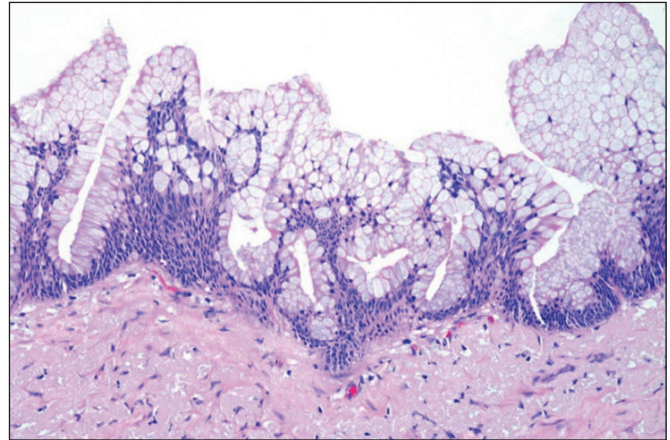


Şekil 3: Apendiks duvarında divertikül benzeri, itici tarzda invazyon gösteren düşük dereceli müsinöz neoplazi. Neoplastik epitel ve müsin dil benzer uzantılarla apendiks duvarını disseke etmektedir (H&E; A: x20, B: x40, C: x40).

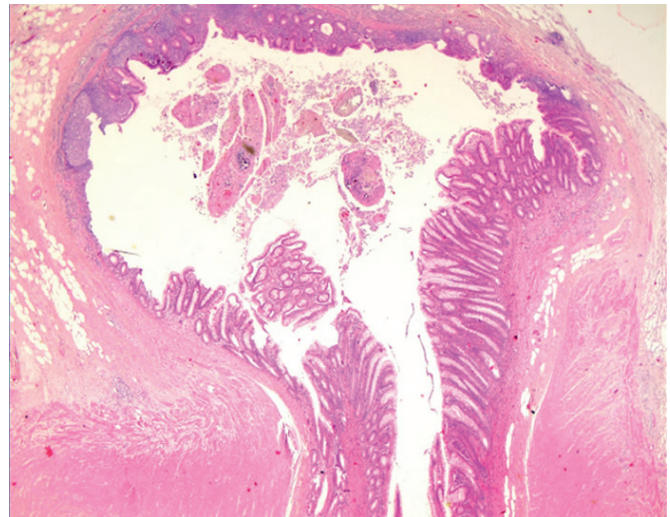
sınırlı lezyonlardır. Lamina propria ve muskularis mukoza korunmuştur (6,11). Lümeni genişleten, apendiks duvarını disseke eden ya da duvar dışına yayılan müsin ve /veya epitel varlığında lezyon düşük dereceli müsinöz neoplazi olarak sınıflandırılmalıdır (8).

Adenokarsinom: Duvarda itici tarzda invazyon gösteren düşük dereceli müsinöz neoplaziden farklı olarak, infiltratif invazyon, genellikle yüksek dereceli nükleer atipi, kompleks glandüler yapılanma, tümör tomurcuklanması mevcuttur (8,11).

Divertikül: Düşük dereceli müsinöz neoplaziyi en sık taklit eden lezyondur (Şekil 5). Rüptüre olduğunda, müsin seroza ve mezoappendikse yayılabilir. Buna ek olarak, divertikülün döşeyici epitelindeki hiperplastik ve reaktif değişiklikler,



Şekil 4: Epitelin alt yarısında sınırlı, nükleer sıralanma artışı ve hiperkromazi gösteren müsinöz epitel hyalinize stroma üzerinde yer almaktadır, muskularis mukoza ortadan kalkmıştır (H&E, x200).



Şekil 5: Muskularis propriayı aşarak mezoappendikse uzanan divertikül. Epitel lamina propria üzerinde yer almaktadır, muskularis mukoza korunmuştur (H&E, x20).

neoplastik süreci taklit edebilir. Divertikülün eversiyonu, yani döşeyici epitel fragmanlarının seroza üzerinde yer alması düşük dereceli müsinöz neoplazinin seroza tutulumu ile karışabilir. Müsinöz neoplaziyi, rüptüre divertikülden ayırdetmeye yardımcı özellikler şunlardır:

- 1- Divertiküler hastalıkta divertiküller çok sayıda olabilir. Rüptüre divertikül dışında, başka divertiküllerin de varlığı, neoplaziden ziyade, perfore divertikülü düşündürür.
- 2- Hiperplastik ve reaktif değişiklikler mukozanın bazalinden çok yüzeyinde belirgindir.
- 3- Gland serrasyonu, kript düzensizliği, bol müsin üretimi gösteren hücreler mukozanın üst yarısında lokalizedir.
- 4- Nonneoplastik kriptler, lamina propria ile çevrilidir, bezlerde kalabalıklaşma, sırt sırta verme görülmez. Oysa düşük dereceli müsinöz neoplazide, lamina propriası çok dar, sırt sırta veren kript yapıları, lümene protrüde olan uzun ince villuslar vardır.
- 5- Divertikül lehine diğer yardımcı bir özellik, nöroma olarak da isimlendirilen ve obstrüksiyona bağlı olarak gelişen, lamina propriadaki Schwann hücre proliferasyonudur (8,13).

Endometriozis: Apendiks duvarında lokalize endometriozis, intestinal metaplazi gösterdiğinde, serozaya müsin sızmasına neden olarak düşük dereceli müsinöz neoplazi ile karıştırılabilir. Apendikte belirgin fibrozis olması, intestinal tip epitelin muskularis propriayı disseke etmesi düşük dereceli müsinöz neoplazi lehinedir. Lüminal müsinöz bir neoplazinin eşlik etmeyişi, glandların, endometrial tipte glandlarla devamlılık göstermesi, intestinal glandların çevresinde, immünohistokimyasal olarak CD10 pozitifliği gösteren endometrial tip stroma varlığı da endometriozisi düşündürmelidir (8).

Retansiyon kisti: Apendiks lümeninde obstrüksiyon varlığında, müsin ile dolu retansiyon kisti oluşabilir. Retansiyon kisti, genellikle 2 cm'den küçüktür, epiteli düzleşmiş olup, nükleer atipi, hiperkromazi, mitoz içermez. Villöz yapılar görülmez. Retansiyon kisti rüptüre olunca, müsin serozaya sızabilir, ancak epitel içermez, müsinine karşı granülasyon dokusu ya da yabancı cisim reaksiyonu vardır (8,13).

YÜKSEK DERECELİ APENDİSYAL MÜSİNÖZ NEOPLAZİ

Bazı olgular DAMN'nin yapısal özelliklerini taşıırken epitelde yüksek dereceli sitolojik displazi gösterebilmektedir. Epitelin tüm kalınlığı boyunca nükleer sıralanma artışı, kribriform büyüme, polarite kaybı, iri, hiperkromatik/veziküler nükleus, belirgin nükleol, sık mitoz/ atipik mitoz gibi yüksek dereceli displazi ile uyumlu değişiklikler içeren ancak apendiks duvarında destrüktif invazyon göstermeyen (non-invaziv) tümörler "yüksek dereceli apendisyel müsinöz

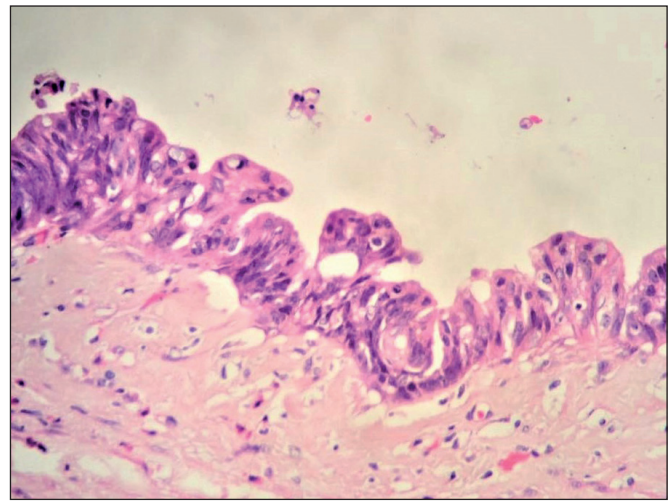
neoplazi (YAMN)" olarak kategorize edilmiştir (6) (Şekil 6). YAMN'lerin davranışı ile ilgili veriler çok sınırlıdır. Apendiks duvarı boyunca divertikül benzeri büyüme gösteren YAMN'lerin DAMN'den daha agresif davranış gösterdiğini ileri süren az sayıda çalışma vardır (7). Bazı yazarlar YAMN'de, ekstraapendisyel müsin içinde epitel hücrelerine, DAMN'den daha fazla rastlandığını göstermiştir (22).

SERRATED LEZYONLAR

Serrated lezyonlara apendikte sık rastlanır ancak çoğunda sitolojik olarak displazi yoktur (23,24). Mukozayı çepeçevre tutarlar. Mikroskopik olarak kolondakine benzer morfoloji göstermelerine rağmen farklı genetik anomaliler saptanır. Özellikle apendisyel serrated lezyonlarda KRAS mutasyonu sık iken BRAF mutasyonu daha az görülür (18). Apendiks ve kolon birçok yönden farklılık gösterdiğinden eş neoplazmlar olarak değerlendirilmemelidir (7). Bu nedenle "sesil serrated adenom" yerine "nondisplastik serrated polip" tanımlayıcı terimi önerilmektedir (7). Özellikle genç hastalarda kolorektal neoplazi ile ilişkili olabileceğinden kolonoskopi önerilmektedir (25).

Displazi gösteren olgulara "displastik serrated polip" terimi önerilmiştir. Bazı DAMN'ler serrated poliplerin özelliklerini taklit eder. Gerçek villus yapısı serrated polipler için tipik değildir, özellikle lezyonu oluşturan hücreler bol miktarda sitoplazmik müsin içeriyorsa DAMN kuşkusunu uyandırmalıdır. İtici tarzda invazyon, alttaki submukozanın silinmesi, konvansiyonel sitolojik displazi yoksa bile DAMN için tanısallık özelliklerdir (7).

Çoğu neoplazm heterojendir; bazı alanlarda DAMN, bazı alanlarda serrated poliplerin özelliklerini taşır. Bu da bazı DAMN'lerin prekürsör serrated poliplerden köken alabileceği olasılığını düşündürmüştür (18). Heterojen özelliklere



Şekil 6: Epiteli tam kat tutan nükleer sıralanma artışı, nükleer hiperkromazi ve polarite kaybı gösteren yüksek dereceli apendisyel müsinöz neoplazi (H&E, x100).

bakılmaksızın böyle olgular serrated polipten ziyade DAMN olarak sınıflandırılmalıdır (7).

DÜŞÜK DERECELİ MÜSİNÖZ NEOPLAZİDE PSÖDOMİKSOMA PERITONEİ RISK DEĞERLENDİRMESİ VE HASTA YÖNETİMİ

Gerçek apendisyal adenom esasen PMP için risk taşımaz, apendektomi küratiftir (11). Apendikte sınırlı ve cerrahi sınırı negatif olan DAMN'de de apendektomi yeterlidir. Cerrahi sınır pozitifliğinde bile çekum rezeksiyon spesmeninde tümör görülmediğinden, konservatif tedavinin daha uygun olduğu ileri sürmektedir (26).

Düşük riskli DAMN'ler apendikte sınırlı, serozada fokal depozitler şeklinde periapendiküler asellüler müsin içeren ya da sağ alt kadranda dışında, epitel hücreleri içermeyen peritoneal müsin birikimleri olan tümörler olarak kabul edilmiştir (5,27). Son çalışmalarda bu olgularda peritoneal rekürrens riski %4-%8 olarak bildirilmiştir. Bir kısmı konsültasyon olgularından oluşan bu çalışmalarda müsin içindeki epitelin yetersiz örneklemeyle ilgili olarak saptanamamış olabileceği de belirtilmiştir (5,27). Yantiss'in serisinde neoplastik epitel içeren lokalize periapendiküler müsin olan olguların %33'ünde müsinöz asit gelişimi bildirilmiştir (27) 116 müsinöz neoplaziden oluşan Pai'nin serisinde ise sağ alt kadranda sınırlı ve epitel içeren müsin varsa, nüks riski %75 olarak bulunmuştur (5). Müsin gölleri içinde düşük dereceli sitolojik özellikler gösteren epitel bulunan bu olgular Pai tarafından "yüksek riskli DAMN" olarak kategorize edilmiştir (5).

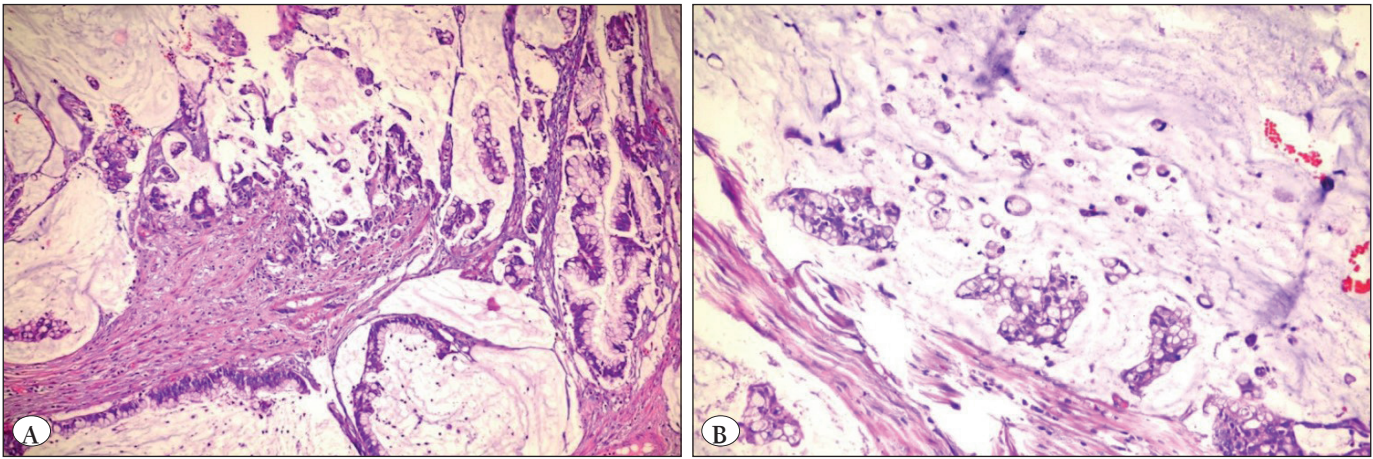
Sonuçta müsin içinde epitelyal hücre varlığı PMP riskini arttırmaktadır. Bu nedenle bu tümörlerde apendiksın tamamının takibe alınması, seroza ve mezoapendikteki müsin göllerinin epitel varlığı açısından dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Epitel içermeyen periapendiküler müsin

birikimi gösteren olguların "düşük dereceli apendisyal müsinöz neoplazi" şeklinde raporlanıp PMP için düşük bir risk taşıdığı belirtilmesi uygun olacaktır. Cerrahi sınırı negatif olan olgularda abdomen ve pelvisin görüntüleme yöntemleriyle radyolojik takibi yeterli görünmektedir (11). Ekstraapendisyal müsin içinde düşük dereceli müsinöz epitel bulunması durumunda bu olguların PMP açısından anlamlı bir risk taşıdığı raporda belirtilmeli ve takip önerilmelidir (11). Rezeksiyon sınırı pozitifliğinin nüksü belirlemediği, bu yüzden bu hastalarda sağ hemikolektominin ek yarar sağlamadığı bildirilmiştir (26,28). Hastaların takibi yıllık abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve tümör belirleyicileri (CEA, CA125, CA19-9) ile yapılmakta, negatif bulunması durumunda takip sıklığı zamanla azaltılabilmektedir (7).

MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM

Infiltratif invazyon gösteren müsinöz neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Tüm apendiks adenokarsinomlarının %40'ını müsinöz adenokarsinom oluşturur (6). En sık 6-7. dekatta görülür, akut apendisit semptomlarıyla ya da abdominal ya da pelvik kitle ile ortaya çıkabilir (8,17).

Makroskopik olarak kesit yüzü çoğunlukla jelatinöz görünümündedir (1). Apendiks adenokarsinomunun müsinöz karsinom olarak isimlendirilebilmesi için ekstrasellüler müsinin lezyonun %50'den fazlasını oluşturması gerekir. Mikroskopik olarak müsin gölleri içinde kordonlar, kümeler, kompleks glandüler yapılar oluşturan, sitolojik olarak malign glandüler epitel apendiks duvarını infiltre etmektedir (Şekil 7). Desmoplastik stroma, diskoheziv tek tek hücreler ya da 5'ten az tümör hücresinden oluşan tümör tomurcuklanması invazyonun göstergesidir. Bazı olgularda rezidü müsinöz adenom alanına rastlanabilmektedir. Müsinöz adenokarsinomlar iyi, orta ve az diferansiyel olarak derecelendirilebilir. %50'den az oranda taşlı yüzük hücreleri bulunan müsinöz adenokarsinomlar "taşlı yüzük hücreleri



Şekil 7: A) Apendiks duvarında destrüktif invazyon gösteren müsinöz adenokarsinom. Düzensiz müsin gölleri içinde neoplastik epitel grupları, düzensiz glandüler yapılar bulunmaktadır (H&E, x100). B) Müsin gölleri içinde taşlı yüzük hücreleri içeren müsinöz adenokarsinom (H&E, x200).

İçeren az diferansiye müsinöz adenokarsinom”, %50’den fazla taşlı yüzük hücreli olanlar ise “ (müsinöz) taşlı yüzük hücreli karsinom” olarak isimlendirilmiştir (6).

Müsinöz adenokarsinomlar da DAMN ve YAMN gibi BRAF değil, sıklıkla GNAS ve KRAS mutasyonları gösterirler. Nadiren mikrosatellit instabilitesi yüksek bulunur (29,30).

Müsinöz adenokarsinomun, DAMN’den ayrımı, neoplastik epitelin sitolojik özelliklerine ve invazyonun değerlendirilmesine dayanır. DAMN, duvarda itici tarzda invazyonla birlikte, belirgin fibrozis gösterir. Müsinöz adenokarsinomlarda ise, infiltratif invazyon, düzensiz müsin gölleri, kompleks yapısal dağılım gösteren, genellikle yüksek dereceli epitelle döşeli, düzensiz glandlar görülür. Düşük dereceli müsinöz neoplaziler, düşük dereceli tümörlerdir, müsinöz adenokarsinomlar, yüksek dereceli ya da düşük dereceli olabilir (8).

Tedavide sağ hemikolektomi ve lenf nodu disseksiyonu yapılır. Bazı yazarlar hem tümörü evrelemek, hem de en sık metastaz sahasını ortadan kaldırmak amacıyla oofektomiye önermektedir. Peritoneal yayılımın tedavisinde, tümörün rezektabilitesine bağlı olarak peritonektomi ve postoperatif intraperitoneal kemoterapi uygulanmaktadır (12).

YAMN’lerin tedavi ve takip prosedürü hakkında yeterli veri yoktur. Yeterli veri oluşuncaya kadar, özellikle de apendiks dışında epitelyal hücre içeren müsin birikimi ile birlikte ise adenokarsinom gibi tedavi edilmesinin daha uygun olacağı bildirilmektedir (7).

Müsinöz adenokarsinomda prognoz nonmüsinöz histoloji gösteren adenokarsinomlardan daha iyidir (17). DAMN, AJCC TNM 8. baskısında apendiks adenokarsinomlarının evrelemesine ilk defa açıkça dahil edilmiştir (Tablo IV).

PSÖDOMİKSOMA PERİTONEİ

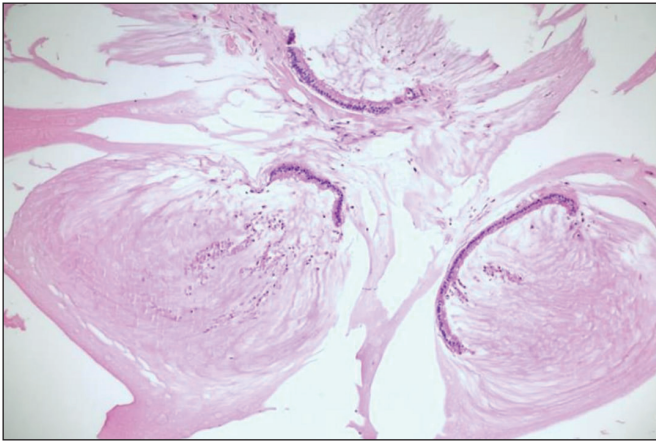
Psödomiksoma peritonei, histolojik bir tanı olmayıp, müsinöz asiti ifade eden klinik bir terimdir. Peritoneal kavite içinde büyüyen müsinöz tümörün neoplastik hücreleri tarafından üretilen müsinin yavaş, ancak progresif birikiminin yol açtığı jelatinöz asit ve peritoneal implantlar olarak tanımlanabilir. Olguların çoğunluğunda primer odak apendikstir. Ancak kolon, over, urakus ve pankreas neoplazileri de PMP’ye neden olabilir. PMP’ye neden olabilen over tümörü tipik olarak müsinöz neoplazm gelişen matür teratomlardır. Ovaryan teratomdan kaynaklanan müsinöz tümörler apendiksın müsinöz tümörlerinin morfolojik, immunhistokimyasal ve genetik özelliklerini paylaşır (31). Overin primer müsinöz tümörleri PMP’ye pek neden olmaz. Borderline müsinöz tümörler asellüler müsin birikimine yol açabilse de oofektomiden sonra progresyon göstermezler. Over ve apendikte eşzamanlı müsinöz tümör varlığında primer odak apendiks kabul edilmektedir (7).

Apendikte müsinöz tümör ve apendiks dışında epitel içeren müsin varlığında; sağ alt kadranın ötesinde, abdominopelvik kavite içinde yayılım varsa PMP terimi kullanılmalıdır (7).

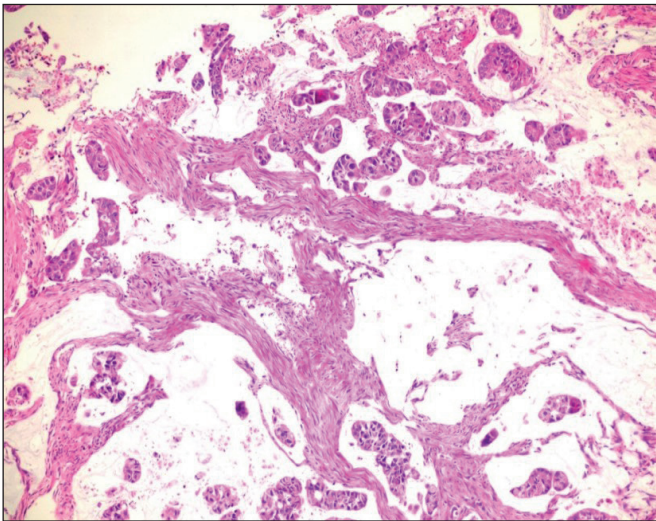
Tablo IV: Apendiks adenokarsinomlarında TNM 8 evrelemesi.

Primer tümör	Apendikse sınırlı DAMN (asellüler müsin ya da müsinöz epitel muskularis propriaya uzanım gösterebilir)	Tis (DAMN)
	Tümör submukozaya invaze (DAMN için uygulanamaz)	T1
	Tümör muskularis propriaya invaze (DAMN için uygulanamaz)	T2
	Tümör subseroza veya mezoapendikse invaze (DAMN dahil)	T3
	Tümör viseral peritonu perfor etmiş ya da seroza /mezoapendikte asellüler müsin mevcut	T4a
	Tümör doğrudan diğer organ ya da yapıları invaze ediyor	T4b
Bölgesel lenf nodları	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	N0
	1 bölgesel lenf nodunda metastaz var	N1
	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı var	N1b
	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın satellit tümör depozitleri mevcut	N1c
	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var	N2
Uzak metastaz	Uzak metastaz yok	M0
	Yalnızca intraperitoneal asellüler müsin var	M1a
	Yalnızca müsinöz epitel içeren intraperitoneal metastaz	M1b
	Periton dışı metastaz	M1c

Histolojik olarak, bol müsinöz materyal içinde malign hücreler yok denecek kadar az olabilir. Epiteli göstermek için, çok sayıda örnekleme yapmak gerekebilir. Psödomiksoma peritonei “düşük dereceli” ve “yüksek dereceli” olarak sınıflandırılabilir (17) (Tablo). Genellikle düşük dereceli psödomiksoma peritonei düşük dereceli müsinöz neoplazi ile; yüksek dereceli psödomiksoma peritonei müsinöz adenokarsinomla birlikte görülür. Fakat uyumsuzluk gösteren olgular da bildirilmiştir (17). DAMN sonucu gelişen PMP bağırsakların peritoneal yüzeylerini bırakarak omentum majus, sağ hemidiafragma, sağ retrohepatik alan, Treitz ligamenti, sol abdominal oluk ve pelvisi tutabilir (17). Düşük dereceli histolojik özellikler gösteren PMP “düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei” ya da “dissemine peritoneal adenomüsinozis” olarak



Şekil 8: Düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei. Müsin içerisinde şeritler halinde masum görünümlü epitel hücreleri görülmektedir (H&E, x100).



Şekil 9: Müsin içinde desmoplastik stroma ile birlikte daha kalabalık gruplar ve kribriform yapılar oluşturan tümör hücrelerinden oluşan yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei (H&E, x100).

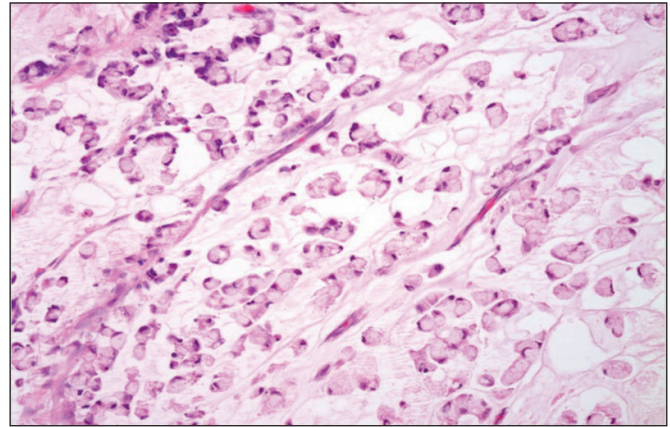
isimlendirilmiştir (6) (Tablo III). Müsin gölleri içinde tek tek duran, tek sıralı şerit, ya küçük gruplar oluşturan neoplastik hücreler sitolojik olarak da düşük dereceli nükleer atipi gösterirler (Şekil 8) (17).

Yüksek dereceli histolojik özellikler gösteren PMP “yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei” ya da “peritoneal müsinöz karsinomatozis” olarak isimlendirilmiştir. Desmoplastik stroma içinde, kribriform yapılar oluşturan, yüksek dereceli nükleer atipi gösteren neoplastik hücrelerden oluşur (Şekil 9). Altaki organa invazyon vardır (6,17). Taşlı yüzük hücreleri görülebilir. Bu durumda “taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinoma peritonei” ya da “taşlı yüzük hücreli peritoneal müsinöz karsinomatozis” olarak isimlendirilebilir (6) (Şekil 10).

TNM sisteminde düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei Derece 1, yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei Derece 2, taşlı yüzük hücreli müsinöz karsinoma peritonei ise Derece 3'e karşılık gelmektedir (7).

Bazen klinik olarak aşikar PMP'nin histopatolojik incelemesinde yalnızca asellüler müsin görülmektedir. PMP terimi klinik tablonun karakteristik olduğu olgular için kullanılmalıdır. Çünkü asellüler müsin başka nedenlere bağlı gelişebilir. Peritoneal müsin içinde epitel hücrelerinin varlığı/yokluğu önemli bir prognostik parametredir. TNM 8. baskısında abdominal kavite içinde asellüler müsin pM1a olarak sınıflandırılmaktadır (7,32).

Psödomiksoma peritoneide, düşük dereceli/yüksek dereceli ayrımını yapmak prognostik açıdan önemlidir. Sağ alt kadranda yayılım, bağımsız prognostik değişkendir. Müsin, asellüler ise prognoz iyidir. Düşük dereceli peritoneal müsinöz karsinomda 5 yıllık sağkalım %75 iken, yüksek dereceli peritoneal müsinöz karsinomda %14 olarak bildirilmiştir (1). Müsin içinde taşlı yüzük hücreleri varlığının prognozu kötü etkilediği bildirilmektedir (33).



Şekil 10: Taşlı yüzük hücreli yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei (H&E, x200).

Psödomiksoma peritoneide standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Cerrahi tümör yükünü azaltma (debulking), on yıllar boyunca ana tedavi yöntemi olmuştur. Ancak nüks siktir, çoğunlukla yeniden girişim gerektirir. Son yıllarda sitoredüktif cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEK) gündeme gelmiştir. Sitoredüktif cerrahide etkilenen organların rezeksiyonu ile birlikte peritonektomi yapılmaktadır. Bu agresif cerrahi ile 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım, %71,9 ve %54,5 olarak bildirilmiştir (34). Bu yöntemin HIPEK ile birlikte kullanıldığı bazı çalışmalarda, uzun dönem sağ kalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir (35).

SONUÇ

Apendikte makroskopik mukosel varlığında apendiksin tamamı örneklenmelidir. Periapendiküler müsin neoplastik epitel varlığı açısından dikkatle incelenmeli, gerekli olgulara immunohistokimyasal olarak sitokeratin uygulanmalıdır. Patoloji raporunda lezyonun tanısı yanında psödomiksoma peritonei açısından taşıdığı riskin bildirilmesi hastaların yönetiminde anahtar rol oynamaktadır. Periton örneklemesi ve over gönderilmiş apendikteki lezyon ve diğer lezyonlar ayrı ayrı rapor edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Lam-Himlin D, Montgomery E, Torbenson M. Nonneoplastic and Neoplastic Disorders of the Appendix. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E, editors. *Gastrointestinal and Liver Pathology* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012: 57-296.
- Carr NJ, Sobin LH. Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13: 314-25. PMID: 8946609
- Parsons J, Gray GF, Thorbjarnarson B. Pseudomyxoma peritonei. *Arch Surg.* 1970;101: 545-49. DOI:10.1001/archsurg.1970.01340290001001 PMID: 5479698
- Bradley RF, Cortina G, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei: Review of the controversy. *Diagn Pathol.* 2007;13:410-16. <https://doi.org/10.1016/j.cdip.2007.05.013>
- 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;33:1425-39. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181af6067 PMID: 19641451
- Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ, Peritoneal Surface Oncology Group International. 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; 40:14-26. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000535 PMID:26492181
- Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, Gui X, Isaac S, Milione M, Misdraji J, Pai RK, Rodriguez-Justo M, Sobin LH, van Velthuysen M, Yantiss RK. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology.* 2017;71:847-58. DOI: 10.1111/his.13324 PMID: 28746986
- Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol.*2015; 28:67-79. DOI: 10.1038/modpathol.2014.129. PMID: 25560600
- Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1995; 75:757-68. PMID: 7828125
- Wolff M, Ahmed N. Epithelial neoplasms of the vermiform appendix (exclusive of carcinoid). II. Cystadenomas, papillary adenomas, and adenomatous polyps of the appendix. *Cancer.* 1976;37:2511-22. PMID:1260731
- Eze O, Jones R, Montgomery E. A practical approach for diagnosis of appendiceal mucinous neoplasms. *Diagn Histopathol.* 2017;23:530-5. DOI:10.1016/j.mpdhp.2017.11.004.
- Paşaoğlu E. Apendiks Tümörleri. In: Doğusoy GB, editor. *Gastrointestinal Patoloji I.* 1st ed. Istanbul: O' Tıp Kitabevi ve Yayıncılık; 2015. 240-52.
- Misdraji J. Epithelial neoplasms of the Appendix In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 2nded. Philadelphia, 2015. 779-801.
- Greenon, JK, Lamps L, Montgomery EA, Lauwers G, Polydorides AD, Owens SR, Bihlmeyer S, Purdy J. Appendix. In: *Diagnostic Pathology Gastrointestinal.* 1st ed. Amirsys, Salt Lake City, Utah. 2010. 2-29.
- Lamps LW, Gray GF, Dilday BR, Washington MK. The coexistence of low grade mucinous neoplasms of the appendix and appendiceal diverticula: A possible role in the pathogenesis of pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol.*2000; 13:495-501. DOI:10.1038/modpathol.3880086 PMID:10824920
- Paşaoğlu E, Leblebici C, Okcu O, Boyacı C, Dursun N, Hande Yardımcı A, Kucukyılmaz M. The relationship between diverticula and low-grade mucinous neoplasm of the appendix. Does the diverticulum play a role in the development of periappendicular mucin deposition or pseudomyxoma peritonei? *Pol J Pathol.* 2016; 67:376-83. DOI: 10.5114/pjp.2016.62829 PMID:28547966
- Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH, Theise ND. Eds. *WHO Classifications of Tumors of the Digestive System*, 4th ed. Lyon, 2010. 122-125.
- Pai RK, Hartman DJ, Gonzalo DH, Lai KK, Downs-Kelly E, Goldblum JR, Liu X, Patil DT, Bennett AE, Plessec TP, Kuan SF, Nikiforova MN, Shadrach B, Pai RK. Serrated lesions of the appendix frequently harbor KRAS mutations and not BRAF mutations indicating a distinctly different serrated neoplastic pathway in the appendix. *Hum. Pathol.* 2014; 45: 227-35. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.021 PMID: 24439221
- Zauber P, Berman E, Marotta S, Sabbath-Solitare M, Bishop T. K-ras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46; 869-74. DOI: 10.3109/00365521.2011.565070. PMID: 21443421
- van Eeden S, Offerhaus GJ, Hart AA, Boerrigter L, Nederlof PM, Porter E van Velthuysen ML. Goblet cell carcinoid of the appendix: a specific type of carcinoma. *Histopathology* 2007; 51; 763-73. DOI:10.1111/j.1365-2559.2007.02883.x. PMID: 18042066

21. Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, Kushima R, Hiraoka N, Tsuta K, Tsuda H, Kanai Y. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Cancer*. 2013; 108; 951-8. DOI:10.1038/bjc.2013.47 PMID:23403822
22. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg.* 2009; 249; 243-9. DOI:10.1097/SLA.0b013e318188ec64 PMID:19212177
23. Yantiss RK, Panczykowski A, Misdraji J, Odze RD, Rennert H, Chen YT. A comprehensive study of nondysplastic and dysplastic serrated polyps of the vermiform appendix. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31; 1742-53. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31806bee6d PMID: 18059232
24. Upton MP. Looking through a keyhole: serrated neoplasia in the vermiform appendix. *Am. J Clin Pathol*. 2010; 133; 529-32. DOI:10.1309/AJCPUPMRP1RTDSU2 PMID: 20231604
25. Younes M, Katikaneni PR, Lechago J. Association between mucosal hyperplasia of the appendix and adenocarcinoma of the colon. *Histopathology* 1995; 26; 33-7. PMID: 7713482
26. Arnason T, Kamionek M, Yang M., Yantiss RK, Misdraji J. Significance of proximal margin involvement in low grade appendiceal mucinous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:518-21. DOI:10.5858/arpa.2014-0246-OA PMID: 24971927
27. 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; 33:248-55. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817ec31e. PMID:18852679
28. Foster JM, Gupta PK, Carreau JH, Grotz TE, Blas JV, Gatalica Z, Nath S, Loggie BW. Right hemicolectomy is not routinely indicated in pseudomyxoma peritonei. *Am Surg* 2012; 78:171-7. PMID: 22369825
29. Noguchi R, Yano H, Gohda Y, Suda R, Igari T, Ohta Y, Yamashita N, Yamaguchi K, Terakado Y, Ikenoue T, Furukawa Y. Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei. *Cancer Med*. 2015; 4; 1809-16. DOI:10.1002/cam4.542 PMID: 26475379
30. Hara K, Saito T, Hayashi T, Yimit A, Takahashi M, Mitani K, Takahashi M, Yao T. A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix. *Pathol Res Pract*. 2015; 211; 657-64. DOI:10.1016/j.prp.2015.06.004 PMID: 26160192
31. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32; 645-5. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815b486d. PMID: 18344868
32. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC (Union for International Cancer Control) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2017
33. Sirintrapun SJ, Blackham AU, Russell G, Russell G, Votanopoulos K, Stewart JH, Shen P, Levine EA, Geisinger KR, Bergman S. Significance of signet ring cells in high-grade mucinous adenocarcinoma of the peritoneum from appendiceal origin. *Hum Pathol*. 2014;45: 1597-604. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.03.007. PMID: 24814804
34. Gonzalez-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; 91:304-11. DOI:10.1002/bjs.4393 PMID:14991630
35. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54:293-9. DOI:10.1007/DCR.0b013e318202f026 PMID: 21304299