KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2021;59 (2): 139-144

Primer Apendiks Tümörlerin Klinikopatolojik ve Prognostik Değerlendirilmesi

Clinicopathological and Prognostic Evaluation of Primary Appendix Tumors

Merih ALTIOK* 0000 0002 1840 7947
Haluk TÜMER 0000 0002 0383 3353**

*CukurovaUniversity, Faculty of Medicine, Department of Surgical Oncology, Adana, Turkey
**Seyhan Goverment Hospital, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

Yazışma Adresi: Merih ALTIOK
Cukurova University Faculty of Medicine
Department of Surgical Oncology
ADANA/TURKEY
E mail: merihaltiok@gmail.com

Geliş Tarihi: 12/11/2020
Kabul Tarihi:15/02/2021

Öz

Amaç: Akut apendisit (AA) nedeni ile yapılan apendektomi en sık uygulanan acil cerrahi ameliyattır. Apendektomi spesmenlerinde primer apendiks tümörleri sıklıkla insidental olarak %0,9-1 oranında tanı alır. Apendiks tümörleri sıklıkla enterosit epitel hücreleri(adenokanser), nöroendokrin hücre (karsinoid tümör) veya goblet hücrelerinden köken alır. Kliniğimizde akut apendisit ön tanısı ile ameliyat ettiğimiz ve patoloji sonucu primer apendiks tümör olan hastaların sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde apendektomi yapılan 4750 hastanın dosyası elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda Apendiks primer tümör tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, tümör karakteristik özelliklerinden ise tümör tipi, tümör boyutu, yerleşim yeri, lenfovasküler invazyon, ki-67 pozitifliğine bakıldı. Radyolojik değerlendirmede ameliyat öncesi ultrasonografi(USG) ve bilgisayarlı tomografi(BT) tetkik bulguları incelendi.

Bulgular: Histopatolojik değerlendirmede 15 hastaya apendiks primer tümörü tanısı konuldu. Hastaların 8'i erkek 7'si kadın, ortalama yaş 41,6(sd+/-18,23) idi. 13 hasta açık cerrahi 2 hasta laparoskopik yöntemle ameliyat edildi. Hastalarda laparoskopik cerrahiden açığa dönüş olmadı. 3 hastanın apendiksinde perforasyon vardı. Patolojik incelemede 9 hasta karsinoid tümör, 5 hasta düşük gradeli apendiks müsinöz neoplazi(DGAMN) ve 1 hasta apendiks müsinöz kanser(AMK) tanısı aldı.

Sonuç: Primerapendiks tümörleri sıklıkla insidental olarak tanı almaktadır. En sık görülen tip karsinoid tümörlerdir. Ameliyat öncesi değerlendirmelerde Apendiks kök yerleşimli, mezoapendiks invazyonu izlenen ve 2 santimetreden büyük tümörlere sağ hemikolektomi uygulanabilir. Apendiks müsinöz neoplazilerinde temiz cerrahi sınır ile yapılan apendektomiler küratif tedavi için yeterli olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apendiks müsinözneoplazi, Apendiksprimer tümör, Karsinoid tümör

Abstract

Objective: Appendectomy performed for acuteappendicitis (AA) is the most common emergency surgical operation. In appendectomy specimens, primary appendix tumors are often diagnosed incidentally at a rate of 0.9-1%. Appendix tumor soft en originate from enterocyteepi the lial cells (adenocarcinoma), neuroendocrine cells (carcinoid tumor) or goblet cells. We aimed to examine the results of patients who were operated on in our clinic with a pre-diagnosis of acute appendicitis and whose pathology result was primary appendix tumor.

Material and Method: Thefiles of 4750 patientswhounderwentappendectomy in ourclinicwereretrospectivelyanalyzedelectronically. Patientsover 18 years of agewhowerediagnosed as primarytumor of theappendix as a result of histopathological evaluation were included in the study

Age and gender from demographic characteristics of the patients, tumor type, tumor size, location, lympho vascular invasion, ki-67 positivity were evaluated. In the radiological evaluation, preoperative ultrasonography(USG) and computed tomography findings were examined.

Results: In histopathological evaluation, 15 patients were diagnosed with primary tumor of the appendix. 8 of the patients were male and 7 were female, the average age was 41.6 (sd+/-18,23). 13 patients were operated by open surgery and 2 patients by laparoscopic method. There was no return from laparoscopic surgery in patients. 3 patients had perforation in the appendix. In pathological examination, 9 patients were diagnosed with carcinoid tumor, 5 patients with low-grade appendix mucinous neoplasia (LGAMN) and 1 patient with appendiceal mucinous cancer (AMC).

Conclusion: Primary appendix tumors are often diagnosed incidentally. The most common type is carcinoid tumors. In the preoperative evaluations, surgical treatment can be safely applied righ the hemicolectomy in masses larger than 2 centimeters, with appendix root localization, mesoappendix invasion. In appendiceal mucinous neoplasms, appendectomy with clean surgical margins are sufficient for curative treatment.

Keywords: Appendix mucinous neoplasia, Appendix primary tumor, Carcinoid tumor

Giriş

Akut apendisit (AA) nedeni ile yapılan apendektomi en sık uygulanan acil cerrahi ameliyattır. AA'in3. ve 7. dekatta görülme sıklığı pik yapar. İştahsızlık, bulantı, epigastrik başlangıçlı ve sağ alt karın bölgesine yer değiştiren ağrı tipik bulgularıdır. AA'in ayırıcı tanısında birçok hastalık olması ve farklı anatomik yerleşimler nedeni ile negatif apendektomi oranları %11,8-20,6 arasında değişmektedir.(1,2) Primer apendiks tümörlerine tüm apendektomi spesmenlerinin %0,9-1 de rastlanır.(3) Apendiks tümörleri sıklıkla enterosit epitel hücreleri (adenokanser), nöroendokrin hücre(karsinoid tümör) veya goblet hücrelerinden köken alır. Apendiks lenfoması ve mezenkimal sarkomları çok daha nadir görülen tümör tipleridir.(3) Apendiks adenokarsinomları apendiks tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Apendiks adenokanserleri musin sekresyonuna göre müsinöz veya nonmüsinöz olarak ayrılır.(4) Müsinöz form en sık görülen tipidir.(5) 2016 yılında Uluslararası periton kanser onkologları tarafından yayınlanan rehberde apendiks musinöz neoplazileri (AMN) düşük grade, malign ve malign potansiyeli bilinmeyen grup olarak ayrılmıştır.(6)

İyi diferansiye AMN'de apendektomi tedavide yeterli olmakla birlikte, mezoapendiks invazyonu, çekum invazyonu, lenf nodu tutlumu ve yüksek grade tümörlerde sağ hemikolektomi, intraperitoneal kemoterpi(IPEK) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi(HIPEK)'de önerilmektedir(7). Nöroendokrin tümörler (NET) enterokromafin hücre kökenli olup, ince barsak ve rektumudan sonra en sık apendikste görülmektedir(8). Apendiks tümörlerinin yaklaşık %65'ini NET olan karsinoid tümörler oluşturur. Sıklıkla spesifik bir bulgu vermezler. Tümör boyutu genellikle 1 cm küçük olup apendiks uç kısmımda yerleşirler. Tümör boyutu ve yerleşim yeri uygulanacak cerrahi tedavi ve hastalığın prognozu ile doğrudan ilişkilidir(9). Nadiren semptomatik olan vakalarda,klinik bulgulardan tümörün salgıladığı seratonin ve vazoaktif maddeler sorumludur(10). Diğer apendiks tümörlerine göre daha genç yaşlarda görülür(11). Goblet hücre kökenli kanserler çok nadir rastlanan tanısı zor ve prognozu kötü olan grubu oluşturur(12). 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan Apendiks Nöroendokrin Tümör (ANET) sınıflama sisteminde Goblet hücreli tümörler tip 3 NET olarak tanımlanmıştır(13). Apendiks tümörleri sıklıkla lümenin obtrüksyona uğraması ile AA tanısı konulup ameliyat sonrası insidental olarak tanı alırlar. Nadir görülen bu tümörler uygulanan cerrahi, ameliyat sonrası nüks, hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım süreleri ile ilgili kliniğimizde primer apendiks tümör tanısı alan hastalarımızı sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

Yöntem

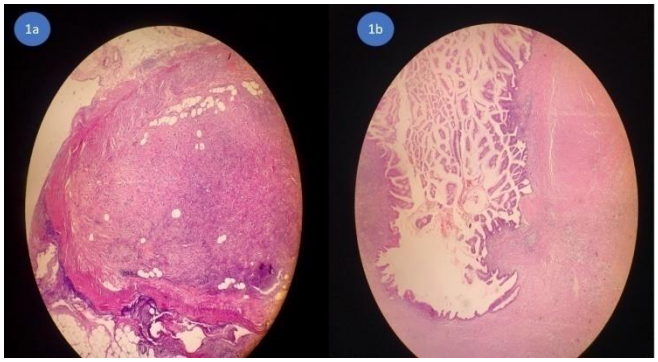
Kliniğimizde apendektomi yapılan 4750 hastanın dosyası elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda Apendiks primer tümör tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı ve apendiks primer tümörü olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların veri tabanı, tıbbi dokümanlar ve ameliyat notları değerlendirildi. Hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, tümör karakteristik özelliklerinden ise tümör tipi, tümör boyutu, yerleşim yeri, lenfo vasküler invazyon, ki-67 pozitifliğine bakıldı. Radyolojik değerlendirmede ameliyat öncesi ultrasonografi(USG) ve bilgisayarlı tomografi tetkik bulguları incelendi. Klinik açıdan ise uygulanan cerrahi işlem ve survey değerlendirmeleri yapıldı. Elde edilen veriler SPSS 21 ile analiz edildi. Hastaların yazılı onamları alınmıştır. Çalışma helsinki deklarasyonuna göre yapılmış, lokal etik kurulundan onay alınmıştır.

Bulgular

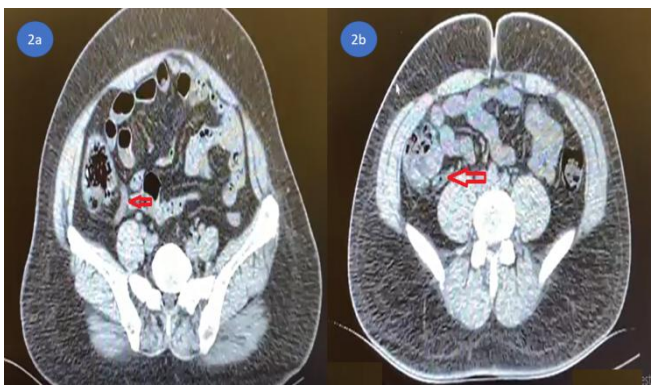
Ocak 2010 –Temmuz 2020 tarihleri arasında akut apendisit nedeni ile ameliyat edilen 4750 hastanın verilerine ulaşıldı. Histopatolojik değerlendirmede 15 hastaya apendiks primer tümörü tanısı konuldu. Hastaların 8'i erkek 7'si kadın, ortalama yaş 41,6(sd+/-18,23) idi. 9 hasta spinal anestezi, 6 hasta genel anestezi altında ameliyat edildi. 13 hasta açık cerrahi 2 hasta laparoskopik yöntemle ameliyat edildi. Hastalarda laparoskopik cerrahiden açığa dönüş olmadı.

3 hastanın apendiksinde perforasyon vardı. Patolojik incelemede 9 hasta karsinoid tümör, 5 hasta düşük gradeli apendiks müsinözneoplazi(DGAMN) ve 1 hasta apendiks müsinöz kanser(AMK) tanısı aldı. (Resim 1a-1b) Karsinoid tümör tanılı hastaların tümör yerleşim yerleri; 6 hastada apendiks distalinde, 2 hastada orta kısımda ve 1 hastada proksimalde idi. Bu grupta ortalama tümör boyutunun 8 milimetre (sd+/-4,4) olduğu görüldü. DGAMN'li 4 hastanın distalde 1 hastada orta bölümde, AMK'li hastada ise apendiks orta bölümünde idi. DGAMN ve AMK vakalar için ortalama tümör boyutu 20,1 milimetre(sd+/-8,4) ölçüldü.(Tablo1) Karsinoid tümör tanılı hastaların Ki-67 değerleri ortalama 1.7(sd+/-1,3) olarak belirlendi. Cerrahi tedavi olarak 2 hastaya sağ hemikolektomi ve 13 hastaya apendektomi uygulandı.(Tablo2) Ameliyat öncesi radyolojik değerlendirme için 7 hastaya batın USG yapıldı. 5 hasta akut apendisit ile uyumlu bulgu izlendi. 2 hastaya batın BT önerildi. 8 hastaya ameliyat öncesi tanı amaçlı batın BT tetkiki yapıldı.(Resim2a-2b) 6 hasta akut apendisit ile uyumlu olarak değerlendirilirken 2 hastada olası apendiks tümörü veya akut apendisit olarak yorumlandı. 15 hastadan 3'ünün öldüğü tespit edildi. 1 hastanın trafik kazası, 1 hastanın kalp yetmezliği ve 1 hastanın da kalp krizi nedeni ile öldüğü belirlendi. Apendiks tümörü ile ilişkili ölüm izlenmedi.

Resim 1a: Hematoksilen eosin boyalı kesitlerde apendiks karsinoid tümör lamina propria da sınırlı muskülaris propria intankt 1b:Hematoksileneosin boyalı kesitler apendiks müsinöz neoplazi lezyon mukozada sınırlı izlenmiştir.



Resim 2a: Histopatolojik değerlendirme sonucu apendiks müsinöz neoplazi tanısı konulan hasta. Ameliyat öncesi çekilen batın BT görüntüsü ile akut apendisit ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.2b: Histopatolojik değerlendirme sonucu apendiks karsinoid tümör tanısı konulan hasta. Ameliyat öncesi çekilen batın BT görüntüsü ile akut apendisit ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.



Tablo 2: Klinik, cerrahi tedavi ve histopatolojik veriler

Yaş	Cinsiyet	Tümör tipi	Tümör Boyutu	Tümör Yeri	Ki-67	Cerrahi Teknik	Cerrahi Tedavi	Perforasyon
38	E	Karsinoidtm	13	Orta	1	Açık	Apendektomi	Yok
57	K	Karsinoidtm	8	Uç	2	Açık	Apendektomi	Yok
31	E	Karsinoidtm	15	Kök	2	Açık	Sağ Hemikolek.	Yok
21	K	Karsinoidtm	9	Uç	5	Açık	Apendektomi	Yok
31	E	Karsinoidtm	4	Uç	1	Açık	Apendektomi	Yok
63	K	Karsinoidtm	3	Uç	2	Açık	Apendektomi	Yok
73	E	Karsinoidtm	10	Uç	1	Açık	Apendektomi	Yok
60	K	Karsinoidtm	8	Uç	1	Açık	Apendektomi	Var
22	E	Karsinoidtm	2	Orta	1	Laparsk.	Apendektomi	Yok
24	E	DGAMN	18	Uç	Yok	Laparsk.	Apendektomi	Yok
22	E	DGAMN	10	Uç	Yok	Açık	Apendektomi	Yok
64	E	DGAMN	20	Uç	Yok	Açık	Apendektomi	Yok
28	K	DGAMN	30	Orta	Yok	Açık	Apendektomi	Yok
55	K	DGAMN	13	Uç	Yok	Açık	Apendektomi	Var
36	K	AMK	30	Orta	Yok	Açık	Sağ Hemikolek.	Var

DGAMN: Düşük grade apendiks müsinöz neoplazi, AMK: Apendiks müsinöz kanser

Tablo 2: Klinik, cerrahi tedavi ve histopatolojik veriler

Özellik	Değer
Cinsiyet	7 Kadın 8 Erkek
Yaş	41.6 (sd+/-18,23)
Laparoskopik/Açık	2/13
Perfore/non Perfore	3/12
Tümör Tipi	
Karsinoid	9
DGAMN	5
AMK	1
Ortalama tümör çapı	
Karsinoid	8 milimetre (sd+/-4,4)
DGAMN+AMK	20,1 milimetre(sd+/-8,4)

*Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir. **Medyan (min-max) olarak verilmiştir. HG:Hiper emezis gravidarum

Tartışma

Apendiks primer tümörleri nadir görülür ve akut apendisit klinik bulguları ile semptom verip sıklıkla histopatolojik inceleme sonrasında tanı konulur. Tüm apendektomi spesmenlerinde primer tümör ile karşılaşılma oranı %0,9-1 aralığındadır. Kliniğimizde bu oranı %0.31(15/4750) olarak bulduk. Ameliyat öncesi apendiks tümörü tanısını genellikle konulamamaktadır. Çalışmamızda 2 hastada akut apendisit şüphesi ile ameliyat öncesi alınan kesitsel görüntülemelerde apendiks tümöründen şüphelenilmiştir. Diğer tüm vakalar ameliyat öncesinde akut apendisit tanısı konulmuş ve patolojik değerlendirme neticesinde tümör tanısı almışlardır. Primer apendiks tümörleri içerisinde en sık karsinoid tümörler görülür. Yaklaşık %60-65'ini oluşturur(9,14). 15 hastanın 9'unda karsinoid tümör tespit edilmiş olup %60 oran literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Apendiks karsinoid tümörleri 30-40'lı yaşlarda ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Karsinoid tümör vakalarımızın ortalama yaşı 44 olmakla birlikte 5'i erkek ve 4'ü kadın idi. Hastaların cinsiyet dağılımını yayınlanmış çalışmalardan farklı olarak erkeklerde daha sık olduğu tespit edildi(15). Karsinoid tümörler sıklıkla apendiks uç kısmında görülür ve genellikle 1 cm de küçük boyuttadır(16). Hastalarımızın %66'sında tümör uç kısımda, %22'si(2 hasta) orta ve %11(1 hasta)kök kısmında idi. 9 hastanın 7'sinde(%77) 1 cm den küçük olduğu görüldü. Tümör yerleşim yeri ve boyutu ile literatürde belirtilen bilgiler ile uyumlu idi.

Tümör boyutu, yerleşim yeri, invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve proliferasyon indeksi önemli prognostik göstergelerdir. Tümör boyutunun 2 cm üstünde olması durumunda %40 varan sistemik yayılım bildirilmiştir. Bu nedenle apendiks kök kısmından kaynaklanan, 2 cm'den büyük tümörlerde sağ hemikolektomi önerilmektedir(8). 1 ila 2 cm arası boyutta tümör varlığında yapılacak cerrahi tedaviye karar vermede mezoapendiks tutulumu, lenfo vasküler invazyon, mitotik indeks, cerrahi sınır ve proliferasyon indeksi-Ki-67 düzeyleri değerlendirilmelidir(11). Onbeş milimetre çapta ve apendiks kök yerleşimli tümörü olan hastaya sağ hemikolektomi yapılmıştır. 6 hastada uç ve 2 hastada orta bölümde yerleşim göstermiştir. Tümör çapı 2 santimetre altında olan bu vakalara mitotik indekslerin ve ki-67 düzeyleri düşük saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği, mezoapendiks tutulumu ve lenfo vasküler invazyon olmayan bu hastalarda apendektomi sonrası ikinci cerrahi girişim yapılmamıştır. 2 santimetreden küçük tümörler %95 oranda metastaz yapmaz. Metastaz en sık etkilenen organ karaciğerdir(17). En büyük tümör boyutu 15 milimetre olan hastalarda herhangi bir sistemik metastaz tespit edilmemiştir. Karsinoid tümör tanısı alan 9 hastanın 3'ünün kanser dışı nedenlerle öldüğü belirlendi. Hastalarada nüks tespit edilmedi. Sağ olan hastalarda ortalama takip süresi 45,5(sd+/-36,2) ay olarak belirlendi.

Karsinoid tümör tanılı sağ hemikolektomi yapılan hastada takip süresi 28 ay olup nüks görülmemiştir.

Histopatolojik inceleme ile insidental tümör saptanan tüm hastalarda ameliyat öncesinde senkron tümör olmadığını göstermek için kolonoskopi yapılmalıdır(11). Senkron NET taraması için rektum, ince barsak ve mide GİST taranması önerilmektedir(18).

AMN sınıflaması ve tedavisi ile ilgili tam bir konsensus bulunmamaktadır. Apendektomi, sağ hemikolektomi, debulking + HIPEK, kemoterapi sonrası yanıt alınan hastalarda debulking + HIPEK uygulanabilir. AMN histopatolojik olarak düşük grade müsinöz apendiks neoplazi(DGAMN), yaygın peritoneal apendiks adenomüsinöz (YPAM) ve peritoneal musinöz karsinamatozis (PMK) olarak sınıflandıran çalışmalar bulunmaktadır. Tedavide DGAMN için apendektomi, YPAM hastalarda debulking ve HIPEK, PMK vakalarında neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınması durumunda debulking ve HIPEK önerilmektedir(19).

Fornier ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DGAMN'li hastalarda apendektomi ile sağ hemikolektomi arasında sağkalım ve rekürens üzerine anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir(20). Foster ve arkadaşları da çalışmalarında cerrahi sınıra vurgu yaparak temiz sınırla yapılan rezeksiyonlarda rekürrens ve sağ kalım üzerine anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir(21). AMN rekürens ve survey üzerine etkil olan faktörler; un diferansiye hücre, yüksek mitotik aktivite kök yerleşimli tümör, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, perforasyon, yüksek grade ve un diferansiye tümör hücrelerinin varlığıdır. Çalışmamızda 5 hastamızda DGAMN tanısı konulmuştur. Tüm hastaların cerrahi sınır değerlendirmesinde tümöral hücre görülmemiştir. Temiz cerrahi sınır sağlanan hastaların tümünde nüks, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditeye rastlanmamıştır.

DGAMN'li hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları %95-98 oranında belirtilmektedir(22). Hastaların ortalama takip süresi 74,6(sd+/-39,5)ay olup hiçbir hastada rekürens ve ölüm görülmemiştir. Temiz cerrahi sınır ile apendektomi yapılan DGAMN'li hastalarda ek cerrahi girişime gerek kalmamaktadır.

Cerrahi sınırda tümör izlenen hastalarda ve yaygın hastalık varlığında geniş cerrahi sınır ile rezeksiyona(sağ hemikolektomi, peritoneal rezeksiyon) eklenen HIPEK tedavisinin rekürens ve sağ kalım üzerine anlamlı avantaj sağlamaktadır(23). Çalışmamıza dahil olan DGAMN 5 hastada cerrahi temiz olması, lokal ileri hastalık bulguları tespit edilmediği için geniş cerrahi eksizyon ve HIPEK tedavisi uygulanmamıştır.

Apendektomi spesmenlerinde apendiks adeno kanserlerine çok nadir rastlanır. Literatürde %0,08 oranında tespit edildiği bildirilmektedir (24). Apendiks adenokanserleri 5 farklı histolojik tipe ayrılmaktadır.

Müsinöz adenokanser (%37), kolonik tip adenokanser %25, taşlı yüzük hücreli kanser %4, Malign miks karsinoid tümör %20 ve goblet hücreli karsinoid %14 oranında görülmektedir. Çalışmamızda 4750 apendiks spesmeni içerisinde 1 (%0,002) vakada müsinöz kanser tespit ettik. Ameliyat öncesi görüntülemelerde olası apendiks tümörü-akut apendisit olarak değerlendirilen vakada apendiks orta bölünde 30 milimetre tümör izlenmiştir. Operasyon sırasında perforasyon tespit edilen, mezoapendiks tutulumu olmayan vakada seroza invazyonun olduğu görüldü. Hastaya sağ hemi kolektomi yapıldı.

Apendiks adeno kanserlerinde senkron ve metakron tümör insidansı yüksektir (25). Hastanın ameliyat sonrası dönemde yapılan kolonoskopik tetkikinde 2. Tümör odağı görülmedi. Adeno kanser tanısı konulan hastalarda endoskopik yöntemler ve kesitsel görüntüleme sitemleri ile gastrointestinal sistemin incelenmesi unutulmamalıdır.

İnsidental apendektomiler sonrası histopatolojik incelemeler sonucunda malignite tanısı konulabileceği unutulmamalıdır. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinde akut apandisit ve malignite ayrımı yapılamayan vakalarda dikkat edilmesi gerekebilir. Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. A. Bhangu, C. Richardson, A. Torrance, et al., Multi centre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendicectomy, *Br. J. Surg.* 100 (9) (2013) 1240–1252.

2. S.A. Seetahal, O.B. Bolorunduro, T.C. Sookdeo, et al., Negative appendectomy: a 10- year review of a nationally representative sample, *Am. J. Surg.* 201 (4) (2011 Apr) 433–437.

3. Smeenk RM, vanVelthuysen ML, Verwaal VJ et al. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *Eur J SurgOncol*2008;34:196–201.

4. P.J. Pickhardt, A.D. Levy, C.A. RohrmannJr., A.I. Kende, Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation, *Radiographics* 23 (3) (2003) 645–662.

5. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features diagnostic problems, and proposed classification. *AdvAnatPathol*. 2005; 12(6):291–311.

6. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudo myxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia. *Am J SurgPathol.*2016;40:1426.

7. 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 SurgOncol.*2016;14:17.

8. D. Moris, D. I. Tsilimigras, S. Vagios et al., "Neuroendocrine neoplasms of the appendix: a review of the literature," *Anticancer Research*, vol. 38, no. 2, pp. 601–611, 2018.

9. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guide line for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, andcecum. *Pancreas*. 2010;39:753–66

10. Abdelaal A, El Ansari W, Al-Bozom I, et al. Frequency, characteristics and outcomes of appendicular neuroendocrine tumors: A cross-sectional study from an academic tertiary care hospital. *AnnMedSurg*(Lond) 2017;21:20–4.

11. N. Pawa, A. K. Clift, H. Osmani et al., "Surgical management of patients with neuro endocrine neoplasms of the appendix: appendectomy or more," *Neuroendocrinology,*vol. 106, no. 3, pp. 242–251, 2018.

12. R.E. Rossi, T.V. Luong, M.E. Caplin, et al., Goblet cell appendiceal tumors–management dilemmas and long-termoutcomes, *Surg. Oncol.* 2015; 24: 47–53.

13. I. Nagtegaal, et al., The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system, *Histopathology*2019;76: 182–188.

14. Yilmaz M, Akbulut S, Kutluturk K, Sahin N, Arabaci E, Ara C, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis. *World J Gastroenterol*2013;19:4015–22.

15. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J ClinOncol*2008;26:3063–72.

16. Cakar E, Bayrak S, Bektaş H, et al. Carcinoid tumor of the cecum presenting with acute appendicitis: a casereport. *Chirurgia*2015;110:171-4.

17. O. Rorstad, "Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastro intestinal tract," *Journal of Surgical Oncology* 2005; 89: 151–160.

18. D. H. Kuiper, W. A. GracieJr., and H. M. Pollard, "Twenty years of gastrointestinal carcinoids," *Cancer*, 1970; 25: 1424–1430.

19. Walid L. Shaıb, A,DRıtaAssı, et al. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosisand Management, *Oncologist*. 2017 Sep;22(9):1107-1116.

20. Fournier K, Rafeeq S, Taggart M, et al. Low grade appendiceal mucinous neoplasm of uncertain malignant potential prognostic factors and implications for treatment and follow up. *AnnSurgOncol.*2017;24:187-193.

21. Foster JM, Gupta PK, Carreau JH, et al. Right hemicolectomy is not routinely indicated in pseudomyxoma peritonei. *AmSurg*. 2012;78: 171-177

22. Guaglio M, Sinukumar S, Kusamura S, et al. Clinical surveillance after macroscopically complete surgery for lowgrade appendiceal mucinousneoplasms (LAMN) with or with out limited peritoneal spread: long term results in a prospective series. *AnnSurgOncol.* 2018;25: 878-884.

23. Li X, Zhou J, Dong M, Yang L. Management and prognosis of low grade appendiceal mucinous neoplasms: a clinico pathologic analysis of 50 cases. *Eur J SurgOncol*. 2018;44:1640-1645

24. Collins DC. 71,000 human appendix specimens: a final report, summarizing forty years' study. *Am J Proctol*1963;14:265–81.

25. Cortina R, McCormick J, Kolm P, et al. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *DisColonRectum*1995;38:848–52.