

OSVRT NA NOVA SAZNAJNA O KARCINOIDNIM TUMORIMA APENDIKSA

Vuka Katić¹, Boris Đinđić², Marijola Mojsilović², Pavle Mladenović², Vladmila Bojanić², Ivanka Stamenković² i Nebojša Ignjatović²

Karcinoidni tumori su retke lezije koje pripadaju grupi APUD-oma jer imaju sposobnost da preuzimaju i dekarboksilišu amino prekursore (Amine Precursor Uptake and Decarboxylase). Oko 90% svih karcinoidnih tumora javlja se u gastrointestinalnom sistemu i najčešći su tip primarnih malignih lezija u apendiksu. Nova klasifikacija gastrointestinalnih karcinoida data od strane SZO, dijagnostičke dileme kod nekih varijanti karcinoida i ponekad nepredvidivi tok razlozi su za analizu savremenih aspekata karcinoidnih tumora apendiksa i prikaz serije slučajeva. Serija obuhvata 16 bolesnika sa hirurški otklonjenim veriformnim karcinoidom apendiksa, koji su makroskopski, mikroskopski, citohemijski i imunohemijski analizirani. Apendektomija je bila indikovana akutnim apendicitisom ili tumorskom masom bez prisustva karcinoidnog sindroma. Nakon dva dana fiksacije u 10% rastvoru formaldehida, parafinski kalupi su sečeni i bojeni sa hematoksilin eozinom, Fontana-Masson, Grimelius, FIF i AB-PAS metodama. Imunohistohemijsko bojenje vršeno je ABC metodom. Korišćena su antitela na hromogranin A, NSE, Sinaptofizin, Citokeratin 7, S-100 protein (primarna antitela) i ABC (sekundarna antitela) (Dako Kopenhagen). Bolesnici nisu imali razvijenu sliku karcinoidnog sindroma. Najčešće je otkrivan klasičan apendiksni karcinoid koji je dobro diferentovan - NETG1 (9 bolesnika) bez metastaza. Goblet cell karcinoidi su bili ređi nalaz (3 bolesnika), od kojih je jedan imao metastazne promene u jetri; jedan bolesnik je imao udruženi cystadenoma papillare mucinosum, komplikovan sa pseudomiksomom peritoneuma i kod trećeg bolesnika tumor je bio ograničen u zidu apendiksa. Bolesnik sa hepatičnim metastazama imao je petomesečno preživljavanje nakon apendektomije. Kod bolesnika sa karcinoidom udruženim sa papilarnim mucinoznim cistadenomom i pseudomiksomom peritoneuma izvršena je reoperacija sa parcijalnom resekcijom cekuma i desnog jajnika i lavažom peritonealne duplje. Kod ovog bolesnika održava se dobro opšte stanje 6 godina nakon reintervencije.

Na osnovu prikazane serije bolesnika može se zaključiti da prognoza apendiksni karcinoida zavisi od stadijuma bolesti na otkrivanju. Klasični karcinoidi koji mogu imati i argentafine i argirofilne karakteristike imaju najbolju prognozu. Goblet cell karcinoidi imaju amfikirne karakteristike: AB-PAS i argirofilno pozitivne granule, koje se ponekad mogu prikazati i kao argentafino negativne. Tubularni karcinoidi moraju se imunohistohemijski diferencirati od metastatskih adenokarcinoma koji imaju goru prognozu u odnosu na karcinoide. *Acta Medica Medianae 2012;51(1):24-30.*

Ključne reči: karcinoid apendiksa, klasifikacija, dijagnostika

Poliklinika Human u Nišu, Niš, Srbija¹
Univerzitet of Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija²

Kontakt: Vuka Katić
Bulevar Nemanjića 74 /13
18 000 Niš, Srbija
E-mail: vuka.katic@gmail.com

Uvod

Naziv "karcinoid" uveo je Obendorfer 1907. godine, a odnosio se na tumore creva koji su manje agresivni od adenocarcinoma, a agresivniji od adenoma identične lokalizacije (1). Karcinoidni tumori gastrointestinalnog trakta pripadaju dobro diferentovanim (G1) neuroendokrinim tumorima

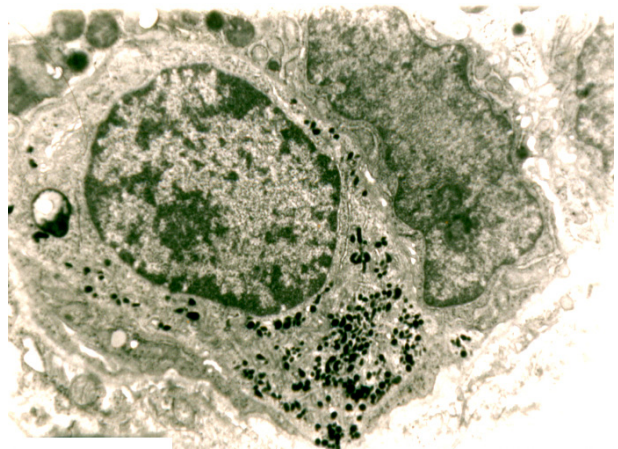
(NET) (1-3). Vode poreklo od najbrojnije i najranije identifikovane enterohromafine (EC) neuroendokrine ćelije, rasejane po čitavoj mukozi digestivnog trakta i pomešane sa drugim ređim, ali u isti mah raznovrsnim neuroendokrinim ćelijama (1-10). S toga se gastrointestinalni trakt smatra najvećom endokrinom žlezdom u čovekovom organizmu (1-2, 6-8). Naziv "enterohromafine ćelije" su dobile po sposobnosti biogenog amina tipa serotoninina da vezuje soli hroma (1,6,8,11), a zbog sposobnosti da redukuju soli srebra, nazvane su i "argentafine ćelije" (1-2, 8). Njihovo argirofilno svojstvo, dokazano citohemijskom reakcijom po Grimeliusu (4, 5), zasnovano je na prisustvu deponovanih polipeptidnih hormona u citoplazmatskim granulama, smeštenim ispod jedra.

Glavni sekretorni product EC ćelija je serotonin, koji čini više od 90% sintetisanog serotonina u organizmu (8,12). Serotonin se razgrađuje u jetri i plućima enzimom MAO (monoamino-oksida) i izlučuje mokraćom u vidu 5-HIAA (5-hydroxy-indolacetic acid), predstavljajući glavni metabolit serotonina i u isti mah najbrži dijagnostički test za otkrivanje karcinoidnih tumora. Serotonin ostvaruje svoje efekte na target ćelije parakrino (u okolini), ali i endokrino. Pored serotonina, EC ćelije sintetišu i sekretuju različite peptidne hormone, pre svega tachykinin-e, enkephalin-e, motilin, supstancu P, a u manjim količinama i PP/PY (8, 12). Fiziološki, serotonin i tachykinin-i imaju slične efekte na gastrointestinalni trakt, tj. indukuju kontrakciju glatkih mišića, lokalnu vazodilataciju i sekreciju vode i elektrolita. Izvesni stimulusi iz lumena (kiseli pH, aminokiseline, hipertonična glikoza, štetne nokse poput alkohola), kao i hrana koja sadrži tiramine (orasi, banane, čokolade), izazivaju oslobađanje serotonina i dovode do hiperemije, hipersekrecije i ubrzane peristaltike (8).

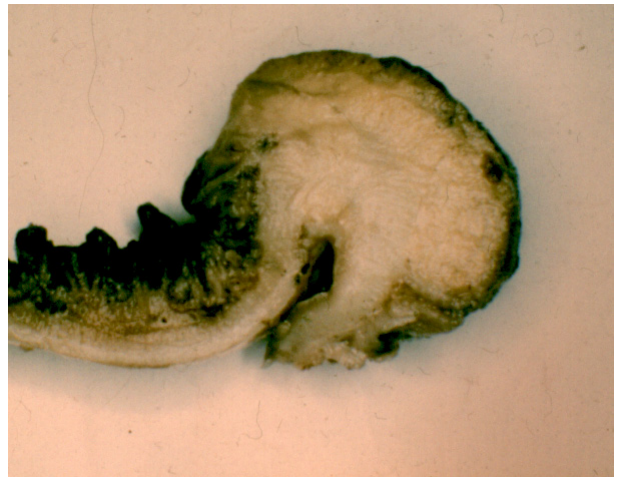
Nova WHO (World Health Organization) klasifikacija (2010) razjasnila je brojne dileme, nedorečenosti i kontradiktornosti, ne samo na polju NET-a, nego i u domenu karcinoidnih tumora apendiksa (2). Naime, karcinoidi su zbog niskog malignog potencijala, celularnog i nuklearnog monomorfizma svrstani u dobro diferentovane neuroendokrine tumore, tj. u NET G1 (Tabela I) (2). Zajedničko obeležje intestinalnih karcinoida je poreklo od enterohromafine (EC) ćelije, sinteza serotonina, a u manjim koncentracijama i polipeptidnih hormona tipa motilina, supstance P, tachykinin-a, enkephalin-a, ređe i PP/PYY (2-5). Matična ćelija karcinoidnih tumora u digestivnom traktu je najbrojnija i najranije otkrivena enteroendokrini ćelija, nazvana po specifičnim histo-hemijskim svojstvima "entero-hromafina" (EC) ćelija Kulčickog (1). Povećana sinteza ili smanjena razgradnja serotonina dovode do brojnih simptoma u vidu napada, poznatih kao "karcinoidni sindrom". Međutim, karcinoidni sindrom se retko ispoljava kod bolesnika sa ovim tumorom u apendiksu (3-10). Znači, karcinoidi apendiksa su klinički nemi mesecima, a verovatno i godinama, da bi se iznenada javili simptomi akutnog abdomena, uz prateću apendektomiju. Ukoliko se svemu ovome dodaju i mikroskopska sličnost tubularne varijante karcinoida sa adenokarcinomima, ili goblet cell karcinoidne varijante sa slabo kohezivnim karcinomom signet ring cell tipa, potom brojne klasifikacije, kao i neophodna preciznost pri citohemijskom dokazivanju argirofilnih i argentafilnih svojstava najučestalijim EC-ćelijskih karcinoida apendiksa, onda su razumljivi neprestani izazovi autora širom sveta za proučavanje karcinoidnih tumora apendiksa (11-22).

Cilj rada

Retrospektivno proučavanje kliničkih, morfoloških, citohemijskih i imunocitohemijskih karakteristika karcinoidnih tumora apendiksa.



Slika 1. Ultrastructural features of EC cell



Slika 2. Macroscopical pattern of carcinoid

Materijal i metode

Analizirane su hirurške biopsije 16 apendiksa, nakon apendektomije zbog kliničke dijagnoze "appendicitis acuta" ili "tumorska masa apendiksa". Od svakog apendiksa je uzeto 5 do 8 longitudinalnih isečaka iz bazalnog, srednjeg i distalnog segmenta. Uzete hirurške biopsije su potom fiksirane 48h u 10% rastvora formaldehida. Obrada fiksiranog materijala je vršena u autotehnikonu Instituta za patologiju, Sava Surgery i Poliklinike Human u Nišu. Parafinski preseći debljine 4/nm su deparafinisani, sečeni na mikrotomu, a potom bojeni sledećim metodama: klasičnom H&E tehnikom, radi patohistološke dijagnoze prisutnih procesa; Formaldehid-indukovanom fluorescencijom (FIF), specifičnom metodom, za otkrivanje deponovanog biogenog amina (serotonina) u tumorskim ćelijama karcinoida, kao i u matičnim EC endokrinim ćelijama. Na fluorescentnom mikroskopu serotonin fluorescira žuto; citohemijskom argentafinom reakcijom (Fontanna-Masson) zasnovanoj na osobini serotonina da redukuje srebro, prisutno u samom rastvoru. Reakcija je pozitivna ako se u citoplazmi tumorskih ćelija karcinoida nađu tamnobraon do crne granule; argirofilnom metodom (po Grimeliusu), kada se deponovane granule boje braon, verifikujući većinu polipeptida, deponovanih

u citoplazmi karcinoidnih tumora. Sa razvojem imunohistohemije i sintezom antitela na chromogranin A, postao je najvažniji imunocitohemijski marker za detekciju karcinoida, ali i skoro svih neuroendokrinih ćelija i njihovih tumora APUDoma. Ostali imunocitohemijski markeri za ove tumore su takođe testirani: NSE (neuron specifična enolaza) synaptophysin, Ki-67, CEA i S-100 uz korišćenje imunocitohemijske ABC (Avidin-Biotin Kompleks) metode. Istaknuta antitela su nabavljena od proizvođača DAKO (Denmark). Klinički i patohistološki rezultati su obrađeni statistički i prikazani tabelarno.

Rezultati

Klinički

Od 16 bolesnika sa karcinoidnim tumorima apendiksa, kod 13 je karcinoidni tumor otkriven incidentalno, nakon apendektomije, uzrokovane akutnim appendicitisom. Zbog tumoroidnih formacija u apendiksu operisana su tri bolesnika. Konstatovana je veća učestalost kod žena (9:7), dok se uzrast bolesnika kretao od 8–69 godina. Prosečna starost žena iznosila je 30.5 godina, a muškaraca 40.1 godina (Tabela 2).

Lokalizacija tumora je u 80% u distalnom segmentu, u 14% u srednjem, dok je najređa lokalizacija, odnosno 6%, bila u predelu baze apendiksa (Tabela 3).

Svi bolesnici bili su bez simptoma karcinoidnog sindroma, uključujući i jednog bolesnika sa metastazama u jetri (Tabela 3).

Makroskopski izgled

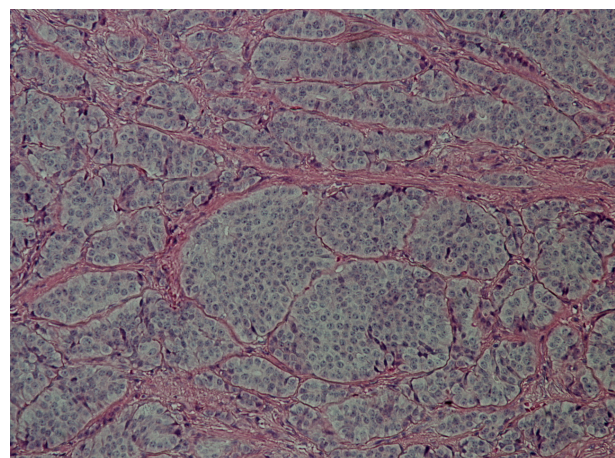
Karcinoidni tumori apendiksa se najčešće prezentuju u vidu sivo-belih ili sivo-žučkastih jasno ograničenih čvorića, ali bez capsule, submukzne lokalizacije (Slika 1), sužavajući, a ponekad i ispunjavajući čitav njegov lumen. Zbog infiltrativnog rasta, zid je delom ili u celini zadebljan i čvrste konzistencije. U najvećem prečniku, dimenzije su iznosile između 5 i 22 mm. Od 16 bolesnika, samo je jedan sa goblet cell karcinoidom (starosti 24 godine) imao metastaze u trbušnoj duplji i u jetri, ali bez karcinoidnog sindroma. Preostala dva bolesnika sa istim tipom karcinoida, nisu imala udaljene, niti regionalne limfogene metastaze. Međutim, bolesnik sa goblet cell karcinoidom bazalne lokalizacije 7mm u prečniku, udružen sa mucinoznim papilarnim cistadenomom i flegmono-znim appendicitisom, komplikovanom perforacijom, imao je lokalizovan (oko cekuma i desnog ovarijuma) sekundarni peritonealni pseudomiksom. U drugom aktu urađena je parcijalna resekcija cekuma i desnog ovarijuma. Danas, nakon proteklih pet postoperativnih godina, bolesnik se oseća zdravim, uz negativan klinički nalaz u predelu abdomenua. Treći bolesnik sa goblet cell karcinoidom imao je proširen lumen apendiksa ispunjem gustim staklastim mukusom (mukocela), submukozni tumor 8 mm u prečniku bazalne lokalizacije, kao i rektalni tubularni adenom sa displazijom lakog stepena.

Patohistološke i citohemijske karakteristike

Od 16 karcinoida, najčešća je klasična, dobro diferentovana varijanta (8 bolesnika), koja čini 50% svih karcinoida. Monomorfne ćelije i njihova jedra grade inzule, rozete ili trabekule, okružene tankom ili bogatom kolagenom ili hijalinom stromom. Citoplazma ćelija je svetla ili ružičasta, mitoze retke, a nukleolusi slabije uočljivi (Slika 2). Citohemijski su argentafino (Fontana-Masson) i argirofilno (Grimelius) pozitivni (Slika 3 i 4). Prisutni serotonin na fluorescentnom mikroskopu fluorescira žuto, pri čemu intenzitet boje zavisi od njegove količine, deponovane u citoplazmi (Slika 5.). Tubularni karcinoid je ređi nalaz od klasičnog (5 bolesnika), takođe, bez metastaza, tj. sa dobrom prognozom. Histološki se karakteriše diskretnim, malim tubulima, pokrivenim jednoređnim epitelom, građenim od monomorfni ćelija i jedara, bez mititske aktivnosti (Slika 6). U lumenu nekih tubula otkriva se manja količina epitelnih sialomucina. Ređe se zapažaju trabekule, dok inzularne građe nema. Najređa karcinoidna varijanta (3 bolesnika) je goblet-cell karcinoid, građen od ćelija sa saćastom citoplazmom i perifernom lokalizacijom monomorfni jedara. Ima amfikrinu građu, jer su pored gnezdastih i trabekularnih struktura, sastavljenih od

Tabela 1. Neuroendokrine neoplazme apendiksa: WHO 2010 (Solcia et al)

Neuroendokrini tumori (NET)
NET G1 (Carcinoid)
NET G2
Neuroendokrini karcinomi (NEC)
Large cell NEC
Small cell NEC
Mešoviti adenoneuroendokrini karcinomi (MANEC)
EC cell, serotonin-produkujući net
Goblet cell carcinoid
L cell, glucagon-like produkujući i pp/pzz produkujući net
Tubularni carcinoid



Slika 3. Histološka, klasična, inzularna varijanta HE x 300

Tabela 2. Kliničke karakteristike

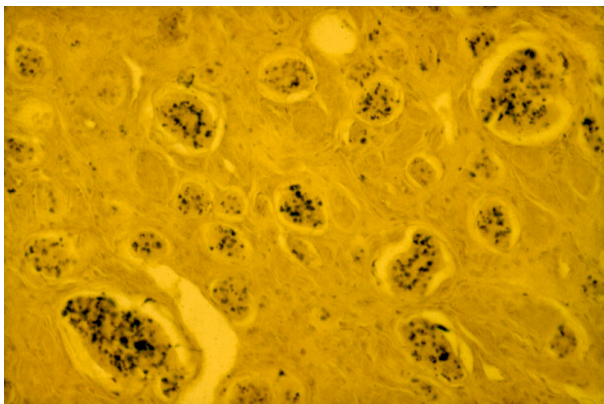
Pol	Broj	Godine (prosek)	Lokalizacija	Metastaze	Udruženost sa tumorima
F	9	30.5	Distal seg. 80%	1(u jetri)	Mucinozni cystadenoma(1) rektalni adenom (1)
M	7	40.1	Mid. seg. 14%		
			Basal. Seg. 6%		

Tabela 3. Klasifikacija i histoheimske karakteristike

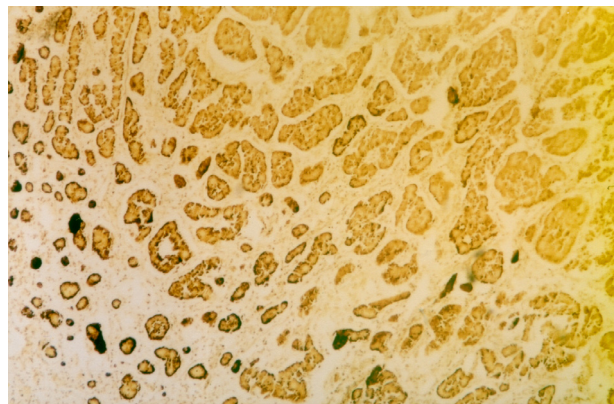
1.	Klasični tip (8)	Grimelius i Chromogranin +; Masson i FIF +: AB-PAS -
2.	Tubularni tip (5)	Grimelius i Chromogranin A +, Masson i FIF +; AB-PAS -
3.	Amfikrini (3)	Goblet cell I + Classic carcinoid: Grimelius i Chromogranin +, Masson i FIF -, AB-PAS +

Tabela 4. Deskriptivna statistika starosti bolesnika po grupama

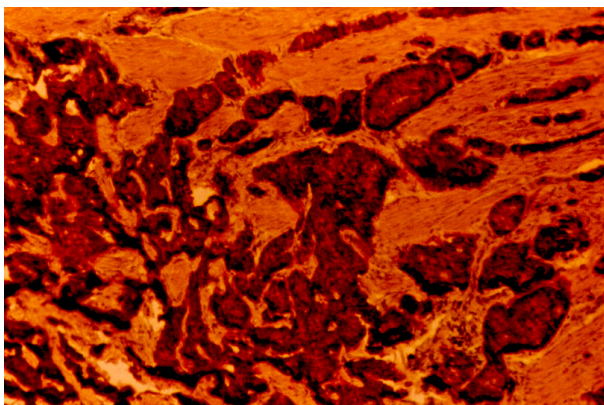
	Grupa	Broj	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
1.	Žene	9	8.00	65.00	30.2222	19.11006
2.	Muškarci	7	18.00	69.00	40.0000	19.92486



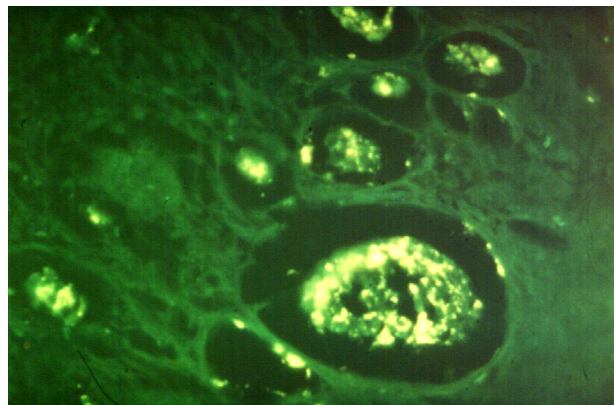
Slika 4. Argentafilna reakcija serotonina Fontana-Masson x 300



Slika 5. Argirofilna reakcija deponovanih polipeptida u citoplazmi tumorskih ćelija Grimelius x 200



Slika 6. Intenzivna imunohistoheimska citoplazmatska ekspresija Chromogranina A ABC x 250



Slika 7. Intenzivna fluorescencija serotonina FIF x 250

argirofilnih i chromogranin A pozitivnih monomorfnih neuroendokrinih ćelija, prisutne i ćelije sa kiselim mucinima u citoplazmi i periferno potisnutim jedrom, imitirajući agresivan, slabo-kohezivan signet ring cell karcinom. Međutim, argentafina reakcija, najbitnija karakteristika klasičnih EC- ćeljskih karcinoida, u ovom tipu

bila je slabo pozitivna u retkim ćelijama, ukazujući na minimalnu sintezu serotonina.

Imunocitoheimske karakteristike
Zajednički marker za sve varijante karcinoidnih tumora apendiksa je chromogranin A, detektujući deponovane peptidne hormone,

poput motilina, supstance P, enteroglukagona i drugih peptida (Slika 7). Imunološka ekspresija ostalih neuroendokrinih markera, tipa sinaptofizina i neuron specifične enolaze (NSE), u retkim je ćelijama slabog intenziteta.

Diskusija

Zbog odsutnih metastaza, najčešćih EC-ćelijskih, karcinoidnih tumora apendiksa u jetri, petogodišnje preživljavanje ovih bolesnika je i do 96,2%, pa i 100% (8, 10, 12, 19), a samim tim su i bolesnici bez karcinoidnog sindroma koji se manifestuje: napadima crvenila lica i vrata, vodenim diarejama, abdominalnim bolovima, tahikardijom, hipotenzijom (ponekad hipertenzijom), telangiektazijama, otežanim disanjem i cijanozom. Simptomi su na početku kratkotrajni, javljajući se više puta u toku dana, a sa progresijom tumora, simptomi karcinoidnog sindroma traju satima, završavajući se ponekad karcinoidnom krizom i smrću (2-10,21-23).

Kod 13 bolesnika bili su prisutni znaci akutnog appendicitisa, tj. jaki bolovi u predelu apendiksa, uz izraženu leukocitozu. Kod jednog bolesnika su pre apendektomije otkrivene metastaze u jetri, bez karcinoidnog sindroma, a potom tumor u distalnom segmentu apendiksa 22 mm u precniku. Drugi bolesnik je uz bolove u abdomenu imao i slabije izražen ascit, dok je treći imao zadebljanje čitavog zida i suženje lumena, počev od baze, pa do srednje trećine, što je navelo rendgenologe da posumnjaju na prisustvo tumora u apendiksu.

Naši rezultati karcinoidnih tumora apendiksa su slični rezultatima iz literature u odnosu na kliničku sliku, predominaciju ženskog pola, lokalizaciju, nizak metastatski potencijal, veličinu tumora, kao i u odnosu na karakterističnu histološku, tj. inzularnu, alveolarnu, trabekularnu ili mikro-glandularnu građu (1-8). Odstupanja u literaturi su prisutna i odnose se na prisutne metastaze u limfnom nodusu mezenterijuma i u okolnom mezenterijumu deteta starosti 14 godina, i pored toga što je tumor bio ispod 10 mm (12). Limfogene i perineuralne metastaze su saopštene kod trudnice sa velikim karcinoidom (20 mm) (9). Identične citohemijske, fluorescentne, ređe i imunocitohemijske, karakteristike klasičnih karcinoida, saopštili su i drugi autori (1-12,13-23), kao i udruživanje karcinoida sa Crohn-ovom bolešću i istovremenom citomegalovirusnom infekcijom (18). Dilema u dijagnostikovanju je česta kod ređih varijanti (7,10,15,17,20). Tako se goblet cell karcinoid često pogrešno dijagnostikuje kao agresivan slabo kohezivan signet ring cell karcinom, koji ima brz klinički tok i rane udaljene metastaze (16,17,20-23). Naime, oba ova tumora sintetišu epitelne mucine, ali i polipeptidne hormone, gradeći inzule, mikroglandularne strukture ili trabekule, okružene slabije izraženom ili upadljivom fibroznom, hijalinom, a ponekad i amiloidnom stromom. Većina ovih mikroskopskih struktura je sa retkim ćelijama, koje sadrže minimalnu količinu serotoninskih

granula, te su tumorske ćelije samo argirofilne, tj. Grimelius pozitivne (14-16). Fontana-Masson negativnim ćelijama (ne sadrže serotonin) u goblet cell karcinoidu sa metastazama u jetri, objašnjava se odsustvo karcinoidnog sindroma kod našeg bolesnika. I dok se autori slažu da klasični (argentafino-argirofilni) karcinoidi vode poreklo od primitivnih stem ćelija u kriptama mukoze, dotle je poreklo goblet cell karcinoida još uvek diskutabilno. Najprihvatljivija hipoteza je zasnovana na ultrastrukturnim saznanjima po kojima su goblet cell karcinoidi apendiksa amfikrini tumori (2,20), te da nastaju iz pluripotentnog intestinalnog epitela prisutnog u bazalnom delu kripti, koji ima dvostruki diferencijalni potencijal, tj. neuroendokrini, kada se sintetišu peptidni hormoni i mucinozni, kada peharaste ćelije sintetišu mucine (20). Karcinoidni tumori apendiksa sa mucinoznom diferencijacijom su unikatni i karakteristični samo za lokalizaciju u apendiksu (2,14,15,20). Njihov amfikrini karakter u ovom organu potvrđen je ultrastrukturnim ispitivanjem, tj. subnuklearnim granulama sa deponovanim chromograninima i drugim peptidima, kao i mucinoznim kapima supranuklearne lokalizacije (2,15-17). Pored toga, saopštena retka kombinacija peharasto-ćelijskog karcinoida apendiksa, udruženog sa papilarnim mucinoznim cistadenomom u istom organu i potvrđena našim rezultatima, nudi u patogenezi ove varijante karcinoida novu sugestiju, poput one kod kolorektalnog karcinoma, poznate kao "adenoma-carcinoma sequence" (17). Literaturni podaci su kontradiktorni i u odnosu na dijagnostički značaj imunohisto-hemijskih markera (15-23). Međutim, većina autora je saopštila da su sledeći imunocitohemijski markeri karakteristični za diferentovanje goblet cell karcinoida od slabo-kohezivnog signet ring karcinoma: citokeratin 7 (pozitivan u signet ring cell karcinomu, a negativan u goblet cell karcinoidu) i chromogranin A (negativan u signet ring cell karcinomu, a pozitivan u goblet cell karcinoidu) (2-3, 11-17).

Ništa manji dijagnostički izazovan nije ni tubularni karcinoid apendiksa, budući da se često dijagnostikuje kao metastatski adenokarcinom, zbog slične mikroskopske građe sa adenokarcinomom, i pored toga što je bez ili sa minimalnim kontaktom sa mukozom (2). Korisni kriterijumi za dijagnozu tubularnog karcinoida su: poreklo iz bazalnog sloja kripti, integritet luminalne mukoze, odsustvo histološkog, celularnog i nuklearnog atipizma, kao i odsustvo mitoze (2). Imunohisto-hemijski, tumorske ćelije su pozitivne na chromogran-in A i serotonin, a negativne na S-100 protein i CEA (2,6,15,17,20-24).

Hirurška terapija zavisi od veličine, lokalizacije i histološkog tipa karcinoida i sastoji se od apendektomije, ileocekalne resekcije i desne hemikolektomije, zavisno od stadijuma u kojem je otkriven karcinoid (6-12). Postoperativno preživljavanje ovih bolesnika zavisi od stadijuma (2,3,7,22). Podaci iz literature ukazuju da je petogodišnje preživljavanje bolesnika nakon apendektomije u

lokalizovanom stadijumu 96.2%, a 86.7% u stadijumu sa regionalnim metastazama (7).

Naši rezultati o razvoju apendikularnih karcinoida kod mlađih bolesnika mogu se objasniti češćim zahtevom hirurga da se odstranjeni apendiks u zapaljenju mlađih bolesnika patohistološki analizira, dok se za apendicitise starijih bolesnika retko zahteva ova analiza.

Prognoza karcinoidnih tumora zavisi od veličine, segmentne lokalizacije u apendiksu, histološke varijante, nuklearnog polimorfizma, kao i od prisutnih metastaza (2-5,7,11-15). Međutim, saopštena su i česta odstupanja od istaknutih prognostičnih faktora (9, 12, 22, 23). Poslednjih godina se ističe stadijum bolesti, kao najvažniji prognostički parametar karcinoidnih tumora apendiksa (2,15). Naime, prema saopštenju AJCC, petogodišnje preživljavanje je 100% u I stadijumu, 76% u II, 27% u III, a 14% u IV stadijumu ovog tumora (15). Hirurški pokazatelji, kada i kako pristupiti re-intervenciji nakon apendektomije i patohistološke dijagnoze, poznati su i odnose se na sve lezije > 2 cm u prečniku, histološki dokaz mezoapendikularne infiltracije, na tumore lokalizo-

vane u predelu baze apendiksa sa pozitivnim ivicama i sa infiltracijom cekuma, kao i na sve goblet cell karcinoide sa slabom histološkom diferencijacijom (G2) (6-7).

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti sledeće:

- Klasični karcinoidi su najčešći, sa najboljom prognozom, pretežne lokalizacije u distalnom segmentu, te se incidentalno otkrivaju. Pokazuju argirofilna i argentafina svojstva.
- Goblet cell karcinoidi su retki, sa amfikrinim karakteristikama i argirofilno su pozitivni. Metastaziraju limfogeno, transcelomično i hematogeno i dovode do sekundarne varijante pseudomixoma peritonei.
- Na prognozu utiču mnogi parametri, ali je najvažniji stadijum bolesti u trenutku njihovog otkrivanja.
- Dijagnoza tubularnih karcinoida se potvrđuje imunohistohemijski, radi diferencijalne dijagnoze od metastatskih adenokarcinoma.

References

1. Obendorfer S. Karcinoide Tumoren des Dunndarms. Frankfurt Pathol 1907; 1: 426-54. German.
2. Komminoth P, Arnold R, Capella C, Klimstra DS, Kloppel G, Solcia E et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hrubam RH, Theise ND, editors. WHO Classification of the Digestive System, edited by IARC Lyon; 2010. p. 126-30. English.
3. Micev M. Patologija gastroenteropankreatičnih tumora (GEP-NET). In: Damjanović S, Micev M, Petakov M, Đuranović SP, Macut Š, editors. Gastroentero pankreatični endokrini tumori- dijagnostika i lečenje. Beograd: Čugura print; 2011. p. 23-50. Serbian.
4. Katić VV. Apudomi gastroenteropankreasnog porekla. In: Vuka Katic, editor. Patologija želuca. Zagreb: Medicinska knjiga Beograd; 1989. p. 184-200. Serbian.
5. Katić VV. Histopatologija bolesti kolona. In: Teodorović Jovan i sar, editors. Gastroenterologija II. Beograd: Excelsior Beograd; 1998. Serbian.
6. In't Hof KH, Wal HC, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumor of the Appendix: An Analysis of 1485 consecutive emergency appendectomies. J Gastrointest Surg 2008; 12: 1436-38. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMedCentr](#)]
7. Maggard MA, O'Connell JB, Clifford Yko. Updated Population-Based Review of Carcinoid Tumors. Annals of Surgery 2004; 249: 117-22. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMedCentr](#)]
8. Millen JT, Savarese DA. Carcinoid tumors of the appendix. A population-based study. Journal of Surgical Oncology 2011; 104: 41-44. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Korkontzelos I, Papanicolaou S, Tsimoyiannis I, Kitsiou E, Stefanos T, Tsanadis G et al. Large carcinoid tumor of the appendix during pregnancy. Obstetrics and Gynecology 2005; 118: 255-57. English.
10. Karahan OI, Kahrman G, Yikilmaz A, Ozkan M, Bayram F. Gastrointestinal carcinoid tumors in rare locations: imaging findings. Clinical Imaging 2006; 30: 278-82. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Khan MU, Coleman RE. Diagnosis and therapy of carcinoid tumors-current state of the art and future directions. Nuclear Medicine and Biology 2008; 35: 51-57. English. [[CrossRef](#)]
12. Gernaianu G, Tannapfet A, Nounla J, Gonzales-Vasquez R, Wiesel W, Trobs RB. Appendiceal Carcinoid tumor with lymph node metastasis in a child: case report and review of the literature. Journal of Pediatric Surgery 2010; 45: E1-E5. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Barshack I, Goldberg I, Chowers Z, Horowitz A, Kopolovic J. Different Beta-Catenin immun-expression in carcinoid tumors of the appendix in comparison to other gastrointestinal tumors. Pathology Research and Practice 2002; 198: 531-36. English. [[CrossRef](#)]
14. Park K, Blessing K, Kerr K, Chetty U, Gilmour H. Goblet cell carcinoid of the appendix. Gut 1990; 31: 322-24. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMedCentr](#)]
15. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An overview. World Journal of Gastrointestinal Oncology 2010; 15; 2(6): 251-58. English.
16. Brustmann H. Myxoglobulosis of the appendix associated with a proximal carcinoid and a pseudodiverticulum. Annals of Diagnostic Pathology 2006; 10: 166-68. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Alsaad KO, Serra S, Chetty R. Combined goblet cell carcinoid and mucinous cystadenoma of the vermiform appendix. World J of Gastroenterology 2009; 15 (27): 3431- 33. English. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMedCentr](#)]
18. Siew CNg, Noursadeghi M, Herbay A, Baizey C, Pitcher MC, Flanagan KL. Cytomegalovirus ileitis associated with goblet cell carcinoid tumour of the appendix. Journal of Infection 2007; 54: e153- e56. English. [[PubMed](#)]

19. Gokaslan H, Sismanoglu A, Kaza H, Durmusoglu F. Incidental carcinoid of appendix in cesarean section. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology* 2002; 104: 76-78. English. [\[CrossRef\]](#)
20. Gulubova MV; Yovcchev Y, Vlaykova T, Hadjipetkov Ph, Prangova DK. Popharitov A. Application of light microscopical and ultrastructural immunohistochemistry in the study of goblet cell carcinoid in the appendix. *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6: 1-8. English. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMedCentr\]](#)
21. Ahlman H, Nilson O. The gut as the largest endocrine organ in the body. *Annals of Oncology* 2001;12 (Suppl 2) :S63-S68. English. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Landry CS, Woodall C, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Arch Surg* 2008; 55(11): 1586-91. English.
23. Yong J, Huawei L, Hu L, Yingying Y, Dianying L, Yihui Z. Goblet cell carcinoid of the appendix: a clinicopathological and immunohistochemical study of 26 cases from Southwest China. *Int J Surg Pathol* 2010; 19 (6): 488-92. English.
24. Al-Khafaji B, Noffsinger AE, Miller MA, DeVoe G, Stemmermann GN. Immunohistologic analysis of gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. *Human Pathology* 1998; 29(9): 992-99. English. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMedCentr\]](#)
25. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Kloppel G et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hrubam RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of the Digestive System*. IARC Lyon; 2010. p. 13-5. English.

NEW CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF APPENDICEAL CARCINOID TUMORS

Vuka Katić, Boris Đinđić, Marijola Mojsilović, Pavle Mladenović, Vladmila Bojanić, Ivanka Stamenković and Nebojša Ignjatović

Carcinoid tumours are rare lesions that belong to the APUDoma category having the capacity of Amine Precursor Uptake and Decarboxylase. Gastrointestinal system comprises 90% of all carcinoids in the body and they are the most common type of primary malignant lesions of the appendix. New WHO classification of gastrointestinal carcinoids, diagnostic dilemmas of some carcinoid variants and, sometimes unpredictable prognosis are the reasons for the following study: clinical, macro- and microscopical as well as cytochemical and immunocytochemical examination of the vermiform appendix carcinoids, surgically removed from 16 patients. The appendectomy was induced by acute appendicitis or tumorous mass, without carcinoid syndrome. After two-day fixation in 10% formaldehyde, routinely processed and embedded in paraffin, laboratory sections were stained with H&E, Fontana-Masson's, Grimelius', FIF and AB-PAS methods. ABC method has been used for immunohistochemical examination. The antibodies for Chromogranin A, NSE, Synaptophysin, Cytokeratin 7, S-100 protein, Ki67 and CEA (primary antibodies) and ABC (secondary antibody) (Dako Copenhagen) were tested. The patients had no carcinoid syndrome. The most frequent was classic appendiceal carcinoid, well differentiated - NETG1 (8 cases), without metastases; goblet cell carcinoids were rare (3 cases), one case with liver metastases. The second case of goblet cell carcinoid was associated with cystadenoma papillare mucinosum, complicated by pseudomixoma peritonei and the third case was limited only to appendiceal wall. The patient with liver metastases died five months after appendectomy. The patient with goblet cell carcinoid associated with papillary mucinous cystadenoma and complicated by pseudomixoma peritonei had re-operation with both partial cecal and right ovarian resection, associated with washing the peritoneal cavity. The patient was feeling well during six years from the second operation. Based on our results, we have concluded that: the prognosis of the appendiceal carcinoids depends on the stage of the disease in which the carcinoid was discovered; classic carcinoids had the best prognosis, as well as argentaffin and argyrophil positive characteristics; goblet cell carcinoids have amphicrine characteristics: AB-PAS and argyrophil positive granules, but often, the granules are weakly or argentaffin negative. Tubular carcinoid must be differentiated immunohistochemically from metastatic adenocarcinoma that have the worse prognosis than these carcinoids. *Acta Medica Medianae* 2012; 51(1):24-30.

Key words: *appendiceal carcinoid classification, diagnosis*