

# Mucinøst cystadenom i appendix

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Tumor i appendix forekommer sjelden. Pasientene kan ha symptomer forenlig med «akutt appendisitt», eller det kan være andre uspesifikke symptomer fra abdomen. Lesjonen oppdages noen ganger under laparotomi for andre tilstander. Ofte diagnostiseres tilstanden først ved patologens undersøkelse av resektatet. Vi presenterer en kasuistikk og gir en oversikt over litteraturen.

**Materiale og metode.** En 49 år gammel kvinne debuterte med symptomer som ved akutt appendisitt. Det ble utført åpen appendektomi. Resektatet viste funn av mucinøst cystadenom med divertikkel i appendix. Tilfellet diskuteres i lys av aktuelle artikler utvalgt fra et systematisk søk i Medline.

**Resultat og fortolkning.** Tumorer i appendix utgjør under 0,4 % av alle neoplasier i mage-tarm-kanalen, og finnes i færre enn 1 % av alle appendektomier. Slimfylte, dilaterte lesjoner i appendix (mukoceler) klassifiseres som mucosahyperplasi, mucinøst cystadenom og mucinøst cystadenokarsinom. Biologisk opptrer de imidlertid svært forskjellig, spesielt gjelder dette utvikling av pseudomyxoma peritonei. Det eksisterer ingen enhetlig konsensus for diagnose og behandling. Radikal fjerning av appendix er kurativ behandling i de fleste tilfeller av mucinøse cystadenomer, men høyresidig hemikolektomi bør overveies for pasienter med maligne mucinøse lesjoner i appendix.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kjetil Søreide

[ksoreide@mac.com](mailto:ksoreide@mac.com)

Einar Gudlaugsson  
Kjell H. Kjellevoid

Avdeling for patologi  
Stavanger Universitetssjukehus  
Postboks 8100  
4068 Stavanger

Mucinøse tumorer i appendix kan være alt fra benigne mukoceler og cystadenomer til maligne cystadenokarsinomer. Diagnostisk differensiering mellom de ulike lesjonene er av terapeutisk og prognostisk betydning.

Appendektomi er det hyppigst utførte kirurgiske inngrep. Det er fordi livstidsrisikoen for å utvikle akutt blindtarmsbetennelse er på rundt 7 % (1). Tumorer i appendix (ramme 1) utgjør under 0,4 % av alle neoplasier i mage-tarm-systemet, svulster forekommer i mindre enn 1 % av alle appendektomier og diagnostiseres oftest først ved patologens undersøkelse av reseksjonmaterialet (2). Mens den årlige insidensen av adenokarsinom i appendix er på rundt 0,3 per 100 000 (3), er insidensen av akutt blindtarmsbetennelse på rundt 84 per 100 000 (4).

Blindtarmsbetennelse er det vanligste morfologiske funn ved appendektomi, men muligheten for funn av neoplastiske forandringer i appendix øker med alderen. De aller fleste mucinøse neoplasier i appendix har kliniske symptomer som appendisitt, noen ganger er det uspesifikke symptomer fra abdomen eller de blir diagnostisert etter tilfeldige peroperative funn ved kirurgisk inngrep av annen årsak (1, 5, 6). Median alder for debut ligger på rundt 50 år.

Vi presenterer et tilfelle av mucinøst cystadenom i appendix og en aktuell oppdatering av litteratur om mucinøse tumorer i appendix.

## Materiale og metode

Det ble gjennomført søk etter relevant litteratur i Medline med bruk av termene «mucosele», «mucinøs neoplasi», og «mucinøst cystadenom» kombinert med «appendix».

**Pasienten.** En 49 år gammel kvinne, tidligere behandlet for non-Hodgkins lymfom, kom til lege med akutt innsettende magesmerter av få timers varighet. Smertene var lokalisert til høyre nedre abdominalkvadrant og ble sterkere. Pasienten var direkte og indi-

## Ramme 1

### Tumorer i appendix. Modifisert etter WHO

- Adenomer
- Karsinoid
- Karsinomer
- Ikke-epiteliale tumorer (leiomyom, gastrointestinale stromale tumorer (GIST), lymfom etc.)
- Sekundære tumorer
- Hyperplastiske polypper

rette trykk-og-slipp-øm over McBurneys punkt og hadde kastet opp én gang. Rektal temperatur ble målt til 38 °C, leukocytter og CRP var innen normalområdet.

På bakgrunn av kliniske funn ble det utført åpen appendektomi. Inngrepet var ukomplisert. Appendix ble peroperativt bedømt til å være fortykket og betent.

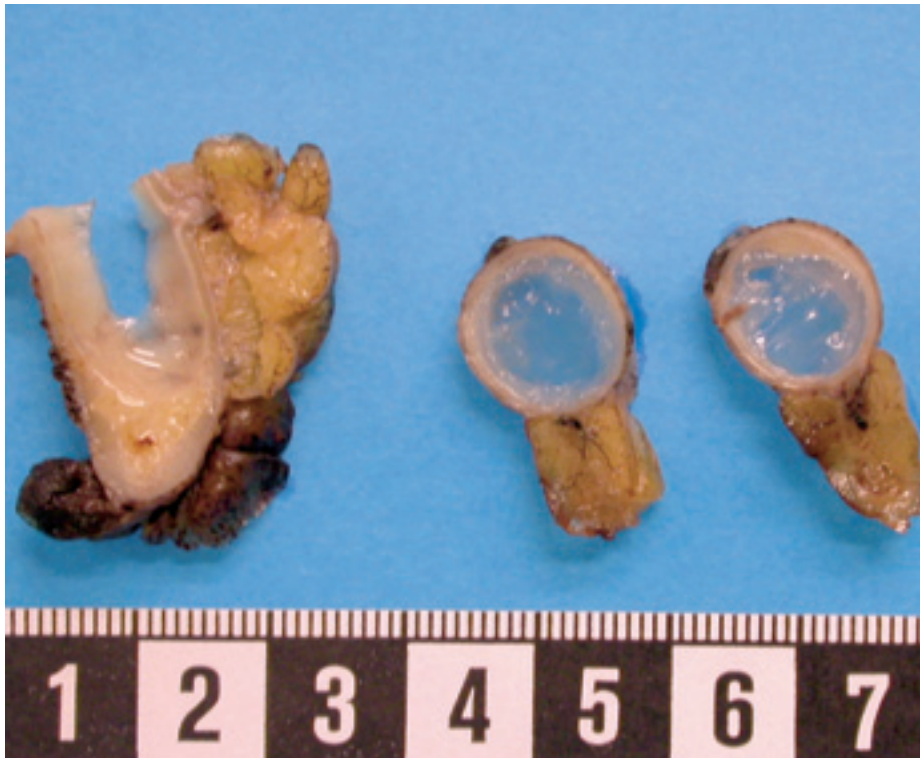
Ved makroskopisk vurdering (fig 1) ble det funnet en fortykket appendix med fibrinøst belegg på serosaflaten. Ved gjennomskjæring var lumen dilatert og fylt med slim. En divertikkel trengte inn i mesoappendix. Makroskopisk forelå det ingen tegn til perforasjon.

Mikroskopisk vurdering (fig 2) viste appendix med dilatert, slimfylt lumen og enkelte «slimsjøer» i vegg. Lumen var kledd med enradet epitel, noen steder med flerradige mucinholdige celler. Cellene viste lav til moderat grad av atypi. Det ble ikke påvist

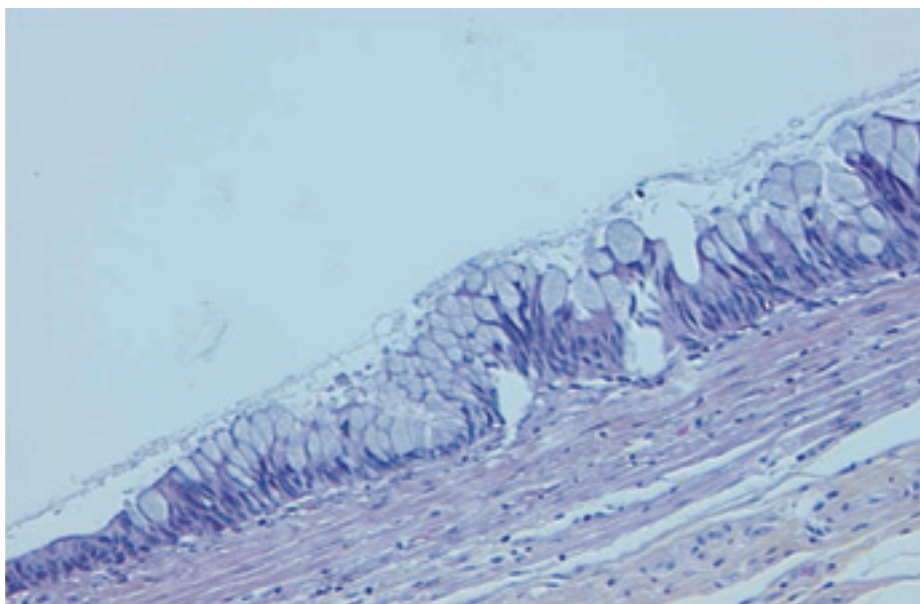


## Hovedbudskap

- Mucinøse lesjoner i appendix forekommer sjelden. De oppdages ofte først ved patologisk undersøkelse
- Differensiering mellom «benigne» og «maligne» mucinøse lesjoner er prognostisk viktig, men kan være diagnostisk vanskelig. Gjeldende konsensus mangler
- Radikalt utført appendektomi vil være kurativt for benigne lesjoner, mens høyresidig hemikolektomi anbefales ved maligne lesjoner der det ikke er spredning til bukhulen



**Figur 1** Makroskopisk bilde av mucinøst cystadenom i appendix. Divertikkel i appendix er ikke gjengitt på bildet



**Figur 2** Mikroskopisk bilde av mucinøst cystadenom i appendix med vekslende celletetthet i epitelet

infiltrasjon i appendixveggen ved rutinefargede snitt (hematoksylin-eosin-safran-farging) eller ved immunhistokjemisk undersøkelse (cytokeratiner). Funn av «slimsjøer» i blindtarmens vegg ble betraktet som mekanisk forårsaket av økt intraluminalt trykk. I mucosa fantes lettgradig granulocytinfiltrasjon, likeså i serosa. Det var frie reseksjonsrender.

På bakgrunn av de beskrevne funn ble det konkludert med diagnosen «mucinøst cystadenom med moderat atypi i appendix».

## Diskusjon

Dilaterte, slimfylte lesjoner i appendix blir gjerne betegnet som «mukoceler». Historisk sett er mukoceler en fellesbetegnelse på lesjoner i appendix karakterisert ut fra en eller flere av følgende kriterier: dilatert lumen, hypersekresjon av slim (mucin), endret mukosakledning, i noen tilfeller med ekspansjon utenfor appendix, som ved pseudomyxoma peritonei (5, 6). Pseudomyxoma peritonei forstås i dag som en tilstand hvor det foreligger slimet ascites som inneholder

lavgradig mucinøst epitel assosiert med sjøer av ekstracellulært mucin og fibrose. Som oftest stammer det fra en rupturert mucinøs lesjon i appendix (7, 8).

Behovet for mer nøyaktig morfologisk klassifisering av «mukoceler» har ført til skille mellom «mucosahyperplasi», «mucinøst cystadenom» og «mucinøst cystadenokarsinom» (6), som også er den vanligste differensieringen brukt i dag.

Mucosahyperplasi er fullstendig benigne lesjoner, alltid asymptomatiske, uten entydige makroskopiske forandringer, og som regel er det kun mikroskopisk påvisbare forandringer. Morfologisk er de lik hyperplastiske eller metaplastiske forandringer som ses i colonpolypper (5, 6). Ingen sammenheng med pseudomyxoma peritonei er observert, og appendektomi er helbredende i alle tilfeller (6).

Mucinøse cystadenomer har histologisk mucinproduserende epitel av kubisk eller sylindrisk type, med mønster varierende fra enradet kubisk epitel til veldifferensierte, papillære formasjoner. Grad av atypi varierer, og mitoser forekommer (5, 6).

Mucinøse cystadenokarsinomer er karakterisert ut fra invasiv vekst av neoplastisk kjertellev i appendixveggen eller ut fra innhold av epitelceller i slim (mucin) utenfor appendixlumen (6).

Klinisk, radiologisk og makroskopisk er de mucinøse cystiske lesjonene ikke mulige å skille fra hverandre. Mucinøse cystadenomer ble initialt rapportert med utelukkende godartet forløp, også for pasienter hvor mucin ble funnet fritt i abdomen under operasjon (5, 6). Mucinøse lesjoner i appendix ble således initialt betraktet som tre forskjellige typer proliferative prosesser, av enten hyperplastisk eller neoplastisk (benign eller malign) natur, med karakteristisk morfologisk utseende og biologi (6) (fig 3).

Varierende observasjoner relatert til biologisk manifestasjon og prognostisk forløp for mucinøse tumorer i appendix har ført til ulike forvirrende begreper som «malignt mukoceler», «borderlinetumorer» (analogt til ovarietumorer) og «rumpert adenom» og karakteristikk som «usikkert malignt potensial» (9–11).

Mangel på entydig konsensus og kriterier har skapt forvirring blant så vel patologer som klinikere når det gjelder enhetlig diagnostisk terminologi, stadienndeling og behandlingsalternativer. Spesielt gjelder dette mucinøse tumorer som mangler entydig maligne trekk, men hvor peritoneal spredning foreligger, som ved pseudomyxoma peritonei. Uenigheten dreier seg bl.a. om hvorvidt spredning til bukhulen per definisjon kvalifiserer for diagnosen adenokarsinom der epitelcellene per se ikke er maligne (9).

For pseudomyxoma peritonei er det heller ingen enhetlig bruk av terminologien (1). Både benigne og maligne mucinøse lesjoner i appendix er beskrevet med acellulært mucinmateriale utenfor blindtarmen. Prognos-

tisk ugunstige faktorer er spredning av mucin i bukhulen utenfor nedre høyre abdominalkvadrant samt funn av mucin med epitelceller i bukhulen (12). Av andre er prognosen funnet å være avhengig av type cellemateriale som påvises i ascitesvæsken – adenomucinose (histologisk normale til lavgradige atypiske adenomatøse slimceller) eller mucinøs karsinomatose (epitelceller i slim fra peritoneum oppbygd etter mønster av mucinøst karsinom) (10, 13). Ved peritoneal adenomucinose inneholder ascites slim fra rumpert cystadenom. Det innebærer femårs- og tiårsoverlevelse på henholdsvis 75 % og 68 % (13). Ved cellulære funn av peritoneal mucinøs karsinomatose er imidlertid femårs- og tiårsoverlevelsen redusert til henholdsvis 14 % og 3 % (13).

Misdragi og medarbeidere har nylig forsøkt å dele gruppen av mucinøse neoplasier (unntatt mucosahyperplasi) i appendix i lavgradige mucinøse neoplasier (LAMN) og mucinøse adenokarsinomer (MACA) ut fra definerte diagnostiske kriterier (9). Lavgradige mucinøse neoplasier er en relativt homogen gruppe av papillære eller flate mucinøse tumorer med lavgradig cytologisk atypi, analogt til lavgradig dysplasi ellers i mage-tarm-kanalen (9). Adenokarsinomer er karakterisert ved proliferasjon av mucinøse epitelceller med varierende grad av atypi, med i det minste fokal høygradig atypi og kompleks cellearkitektur eller kjertelnev som infiltrerer i veggen av appendix med et desmoplastisk stroma (9). Celler fra spredning til bukhulen klassifiseres på samme måte for å kunne skille mellom lavgradige mucinøse neoplasier og mucinøse adenokarsinomer. Differensieringen ble funnet å være prognostisk signifikant (9). Tre av 107 mucinøse neoplasier kunne ikke defineres.

Hvordan lavgradige cystadenomer kan forårsake pseudomyxoma peritonei er usikkert, spesielt der makroskopisk perforasjon ikke kan påvises. Mikroskopisk påvisning av mural hyalinisering og fibrose tolkes av noen som tegn på tidligere mikroskopisk ruptur av appendix (9). Assosiasjon med divertikkel i appendix, slik som hos vår pasient, er tilskrevet økt fare for og mulig medvirkende årsak til utvikling av pseudomyxoma peritonei (11).

Både appendix og ovarier ble tidligere ansett som utgangspunkt for pseudomyxoma peritonei, ettersom funn av synkron mucinøs tumor i ovariene og appendix ofte er rapportert (1, 9). Cytogenetiske analyser og nyere data har imidlertid vist at lesjonene nesten utelukkende kan tilskrives mucinøse neoplasier i appendix (7, 8).

Det er rapportert overhyppighet av tykktarmskreft hos pasienter med mucinøs neoplasi (cystadenom/cystadenokarsinom) i appendix (1, 6, 14). Nitecki og medarbeidere fant synkron kreftsykdom hos en tredel av pasientene, hvorav halvparten i mage-tarm-regionen, og anbefaler endoskopisk utredning som ledd i diagnostikk og oppfølging (14).

Figur 3

| Samlebegrep                                            | Tradisjonell inndeling                                                                      | Neoplasigradering                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| "Mukocoele"<br>Cystisk lesjon i appendix fylt med slim | Mucosahyperplasi<br>Ingen celleatypi                                                        |                                                                                                                                                      |
|                                                        | Mucinøst cystadenom<br>Lavgradig celleatypi<br>Acellulært mucin i peritoneum                | Lavgradig mucinøs neoplasi<br>Lavgradig cytologisk atypi<br>Flat eller begrenset villiform/<br>papillær proliferasjon                                |
|                                                        | Mucinøst cystadenokarsinom<br>Invasjon i stroma<br>Epiteliale celler i mucus fra peritoneum | Høygradig mucinøs neoplasi<br>Høygradig cytologisk atypi<br>eller<br>destruktiv invasjon i appendixvegg<br>eller<br>kompleks epitelial proliferasjon |
| "Pseudomyxoma peritonei"                               |                                                                                             |                                                                                                                                                      |

*Mucinøse lesjoner i appendix*

Mucinøst cystadenom i appendix kureres ved appendektomi, forutsatt fri reseksjonskant. Ved mucinøst cystadenokarsinom anbefales høyresidig hemikolektomi, også som et sekundært inngrep etter appendektomi (1, 14). Skulle det foreligge peritoneal spredning eller inntreffe en ruptur under inngrepet, vil oppsamling av mest mulig slimmateriale være av diagnostisk og prognostisk betydning (13). En studie viser at høyresidig hemikolektomi ikke øker overlevelsen når det er spredning til bukhulen (15).

Konsensus når det gjelder diagnostisk klassifisering og terminologi angående mucinøse lesjoner i appendix er ennå ikke oppnådd. Tradisjonell klassifisering av mucinøse lesjoner (mucosahyperplasi, mucinøst cystadenom og mucinøst cystadenokarsinom) ligger fortsatt til grunn for den primære vurdering av patolog. Dialog mellom patolog og kirurg er avgjørende for valg av behandling og for prognose.

#### Litteratur

- Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 432–7.
- Chan W, Fu KH. Value of routine histopathological examination of appendices in Hong Kong. *J Clin Pathol* 1987; 40: 429–33.
- Nielsen G, Isaksson H, Finnbogason H et al. Adenocarcinoma of the vermiform appendix. A population study. *APMIS* 1991; 99: 653–6.
- Kørner H, Søreide JA, Pedersen EJ et al. Stability in incidence of acute appendicitis. A population-based longitudinal study. *Dig Surg* 2001; 18: 61–6.
- Qizilbash A. Mucocoeles of the appendix. Their relationship to hyperplastic polyps, mucinous cystadenomas, and cystadenocarcinomas. *Arch Pathol* 1975; 99: 548–55.
- Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA et al. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation of appendiceal «mucocoele». *Cancer* 1973; 32: 1525–41.
- Mukherjee A, Parvaiz A, Cecil TD et al. Pseudomyxoma peritonei usually originates from the appendix: a review of the evidence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 411–4.
- Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 2004; 35: 949–60.
- Misdragi J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM et al. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1089–103.
- Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH et al. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol* 1997; 2: 197–226.
- Lamps LW, Gray GF Jr., Dilday BR et al. 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.
- 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.
- Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92: 85–91.
- Nitecki SS, Wolff BG, Schlunkert R et al. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg* 1994; 219: 51–7.
- 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.