

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi</b>			
<b>Dokumentnamn:</b> Gastrointestinal patologi - Appendix			<b>Dok.nr:</b> GI2
<b>Framtagen av:</b> GI-KVAST  Alkwin Wanders Ester Lörinc Britta Halvarsson	<b>Utgåva:</b> 1.3	<b>Fastställt:</b> 2015-05-20	<b>Sida:</b> 1(8)

## Appendix

---

### I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.

Provet fixeras i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd) i minst 24 timmar. Preparatet bör inte skäras/klippas upp innan fixering.

### II. Anamnestisk remissinformation.

Sedvanlig information ges, dvs. indikation för ingreppet och makroskopiska fynd. Operatören anger om tecken till perforation iakttagits. Vidare bör information ges om eventuella fynd i övrigt, särskilt vad gäller terminala ileum, caecalpol, lymfkörtlar respektive tubor och ovarier.

### III. Utskärningsanvisning.

Utskäring beskrivs i dokumentet "Lilla utskärningen".

Längd och tjocklek mäts samt vidhängande mesenteriell fettväv. Beskriv avvikande fynd som tumörförekomst, lumenobliteration, förekomst av var i lumen, defekter i väggen eller beläggningar på utsidan. Notera ev. innehåll i lumen som fekalstenar, fruktkärnor etc. Spetspartiet kan uppvisa lumenobliteration där neuroendokrina tumörer kan dölja sig.

I okomplicerade fall med frågeställning appendicit tas ett tvärsnitt från basen, ett tvärsnitt från mittdelen och ett längssnitt från spetsen. Vid avvikande utseende utökas antal snitt och i tumörfall snittas hela appendix.

### IV. Analyser.

Snittet färgas med hematoxilin-eosin eller van Gieson (enl. lokala rutiner). Vid tumör eller misstanke härom kompletteras med specialfärgningar. För karaktärisering av neuroendokrin tumör hänvisas till KVAST-dokumentet avseende endokrina tumörer.

## V. Information i remissens svarsdel.

De allra flesta fall av appendektomi rör appendicit, tumör eller normalfynd.

Kliniskt relevant akut appendicit föreligger definitionsmässigt när infiltration av polymorfkärniga granulocyter påvisas i tunica muscularis propria (Andersson 1998). Graden av granulocytinfiltration kan anges i de olika lagren och från kliniskt håll önskar man att förekomsten av transmural inflammation anges. Perforation kan ibland påvisas, men som indirekt bevis brukar påvisande av pus och tarminnehåll på serosaytor accepteras.

Ang subklassifikation av appendicit se nedan.

Akut appendicit kan ses vid lumenobstruktion i samband med fekalsten, lymfoid hyperplasi eller tumör. Obstruktion kan oftast inte påvisas om appendix klipps upp före fixering.

Vid misstanke om infektiös genes kan ev. specialfärgningar genomföras. Infektioner kan orsakas av bakterier (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, resp *Campylobacter*) eller virus (ssk. Morbilli) och parasiter (exempelvis *Enterobius vermicularis*).

Vid långdraget inflammatoriskt förlopp ("kronisk app") kan appendix uppvisa en granulomatös inflammation som liknar Mb Crohn med störning av kryptarkitekturen, slemrikt krypt- och ytepitel, submukös fibros, neuromatös hyperplasi samt ibland även fissurerande kryptabscesser. Dessa fynd får inte tolkas som IBD om diagnosen inte kan styrkas med biopsier från ileum och/eller colon. Mindre än 5% av fallen med granulomatös appendicit är relaterade till Mb Crohn, medan mer än 25% av fallen med fastställd Crohndiagnos visar appendix engagemang (Bronner 2004).

Vid Ulcerös colit kan appendix vara involverad, i synnerhet i sin proximala del även om inte högercolon är engagerad. Denna paradoxalt diskontinuerliga utbredning ska inte förväxlas med "skip lesions" i Mb Crohn (Bronner 2004, Richards 1997).

## VI. Utformning av diagnostext.

Appendicit bejakas eller negeras, liksom tecken på perforation. Tumörer klassificeras enligt WHO 2010. Nedan ges kommentarer till WHO klassifikationen.

### Adenom

Adenom i appendix klassificeras på samma sätt som i colon. Det förekommer dock här fler villösa och sågtandade adenom än i colon.

### LAMN

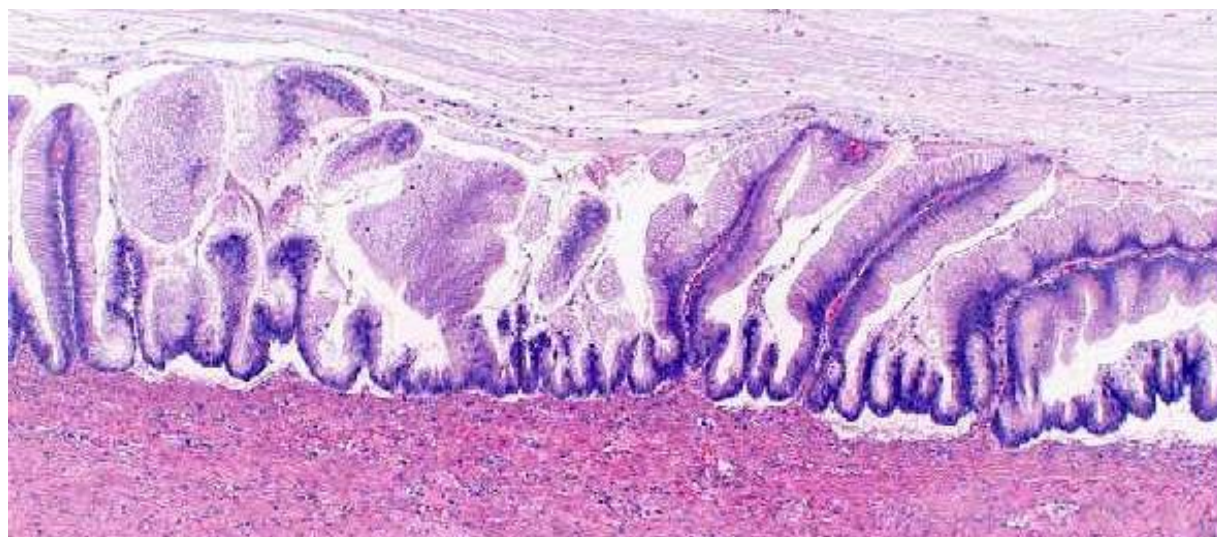
LAMN utgör en specialform av neoplasi, nämligen en så kallad "low grade appendiceal mucinous neoplasm" (WHO 2010) även tidigare kallad "mucinous tumor of unknown malignant potential" (Sternberg, 2:a upplagan, 1994). Tumörens malignitetsgrad antas ligga mellan ett slembildande adenom och ett högt differentierat mucinöst adenocarcinom (se tabell nedan).

Tumören karaktäriseras av högt differentierat cylindriskt, kuboidalt eller avplattat slembildande epitel med a) invasion i appendixväggen på en bred front ("pushing border"; se bild nedan) med samtidigt bortfall av muscularis mucosa och/ eller tydlig atrofi/ fibros av submukosan. och/ eller b) förekomst av hernierat eller dissekerat mucin med eller utan slembildande epitel med som högst låggradig dysplasi i eller utanför appendixväggen.

## Adenocarcinom

De flesta adenocarcinom i appendix visar lågradig dysplasi och är slembildande, dvs representerar högt differentierade mucinösa adenocarcinom. Om mer än 50% signetringceller förekommer klassificeras tumören som signetringcellscarcinom.

APPENDIX	tumör	kommentar
	slembildande adenom	<i>oftast sågtandade eller villösa adenom</i>
	låggradig slembildande neoplasi	<b>LAMN</b> ( <i>low grade appendiceal mucinous neoplasm</i> )
	invasivt adenocarcinom	<i>Invasivt växtsätt med desmoplasi, fokal höggradig dysplasi</i>



**Bild: Typfall LAMN "pushing border".** Tumören växer på en bred front mot djupet. Det förekommer inget dissekerande växtsätt. Submucosan är fibrotisk. Lamina muscularis propria går ej att identifiera i rutinfärgning.

## Neuroendokrina tumörer

De flesta adenocarcinom i appendix visar lågradig dysplasi och är slembildande, dvs representerar högt differentierade mucinösa adenocarcinom. Om mer än 50% signetringceller förekommer klassificeras tumören som signetringcellscarcinom.

### Bägarcellscarcinom ("goblet cell carcinoma")

En ovanlig carcinomform i appendix är bägarcellscarcinom som tidigare räknades till dem neuroendokrina tumörer och kallades för "bägarcellscarcinoid". I WHO 2010 anges bägarcellscarcinoid fortfarande i gruppen av de neuroendokrina tumörer. Nyare data har dock visat att

denna tumörform beter sig mer som ett klassiskt adenocarcinom i appendix och inte som neuroendokrina tumörer (Tang 2008). Det gamla begreppet ”carcinoid” bör därför undvikas och ersättas av ”carcinom”. Tumörer ska klassificeras enligt adenocarcinom (och inte neuroendokrina tumörer) i appendix WHO 2010. Tumörens malignitetsgrad är intermediär. Vissa tumörer kan utvecklas vidare till mera aggressiva cancerformer, antingen ett lågt differentierat adenocarcinom eller ett signetringcellscarcinom.

## **Pseudomyxoma peritonei**

Begreppet ”Pseudomyxoma peritonei” är ett kliniskt begrepp och syftar på slemförekomst i fri bukhåla. En histopatologisk klassifikation av slembildande tumör som entitet i bukhålan har tillkommit i WHO 2010.

Tidigare klassificerades dessa tumörer enligt Ronnett et al. (Ronnett 1995) eller enligt Bradley et al. (Bradley 2006). Ronnett’s klassifikation använder begreppen ”Diffuse peritoneal adenomucinosis” (DPAM) och ”Peritoneal mucinous carcinomatosis – intermediate type” respektive ”Peritoneal mucinous carcinomatosis” (PMCA-I / PMCA). Den nyare klassifikation enligt WHO (2010) använder ett tvåskaligt system i analogi till dysplasibedömning av adenom i colon. WHO kräver uttalade arkitektoniska och cellulära förändringar för att tumören klassas som höggradig dysplasi.

Eftersom klassifikationen har mycket stor prognostisk betydelse (Andréasson 2012) rekommenderas att använda den femskaliga klassifikationen nedan som bygger på Ronnetts klassifikation. Tumörområdet med den lägsta differentieringsgraden används för bedömning.

Endast **slem/ låggradig dysplasi (WHO)** påvisas utan viabelt tumörepitel trots att rikligt antal snitt har framställts. Snitten visar slemsjöar, granulationsvävnad och inflammatoriska förändringar (detta fynd ingår i DPAM).

**DPAM / låggradig dysplasi (WHO)**. Här förekommer slem som innehåller relativt sparsamt med enkelradigt cylindriskt epitel, eventuell med mikropapillära strukturer, med ingen eller endast lätt cellulär atypi i en tregradig skala. Enstaka mitoser kan förekomma, men andelen positiva celler i färgning för Ki-67 (eller motsvarande) är låg. Ingen invasiv växt påvisas.

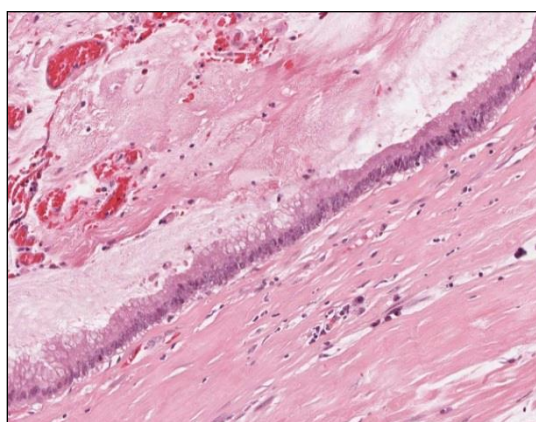
**PMCA-I / låggradig dysplasi (WHO)**. Här förekommer tämligen rikligt med proliferativt epitel med måttlig cellulär atypi. Därtill ses mer komplex cellbild ofta med flerlagrat stratifierat epitel med förstorade och hyperkromatiska kärnor. Bildning av papillära formationer och invasiv växt kan förekomma.

**PMCA / höggradig dysplasi (WHO)**. Här föreligger grav cellulär atypi, tydlig förlust av kärnpolaritet och riklig mitosförekomst. Tumörförbanden kan bilda solida och kribriforma formationer. Invasiv växt är tydlig och vanlig.

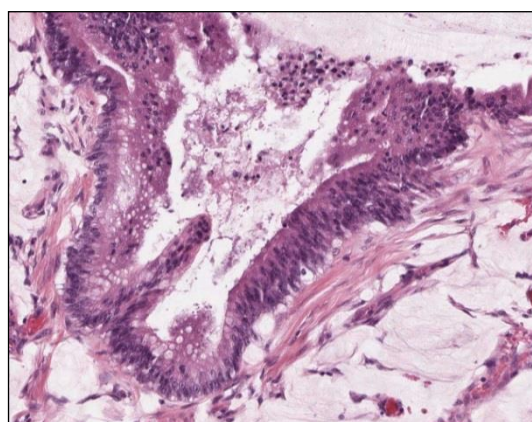
**Signetringcellscancer/ höggradig dysplasi (WHO)** har den sämsta prognosen och anges som en egen grupp (detta fynd inkluderas i PMCA).

<b>BUKHÅLAN</b>	<b>Rekommenderad klassifikation</b>	<b>WHO (2010)</b>
	Enbart slem	<i>Låggradig dysplasi</i>
	DPAM	<i>Låggradig dysplasi</i>
	PMCA-I	<i>Låggradig dysplasi</i>
	PMCA	<i>höggradig dysplasi</i>
	signetringcellscancer	<i>höggradig dysplasi</i>

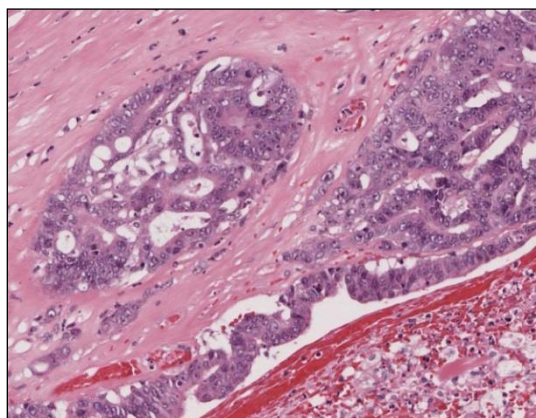
### Typfall:



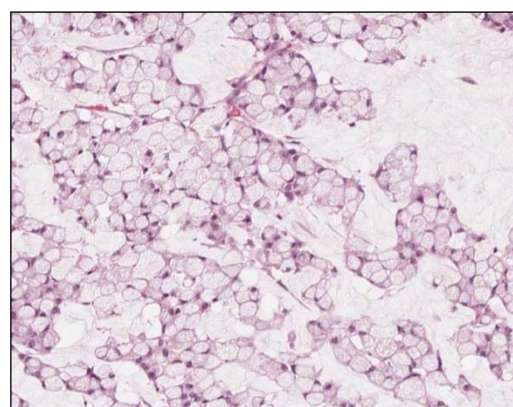
**DPAM**



**PMCA-I**



**PMCA**



**Signetringcellscancer**

Klassifikationen ovan med dess kriterier ska användas i alla fall av i bukhålan spridd slembildande adenocarcinom oberoende av primärlokalisering och primärtumörens klassifikation och gradering. Merparten av dessa slembildande tumörer har sitt ursprung i appendix. Enstaka fall av primärtumör i ventrikel, pancreas, gallvägar, colon och ovarier kan ge liknande bild. Eftersom behandlingen av

slembildande tumörer dock kan skiljas beroende på primärtumörens lokalisering är det av värde att ange i diagnostexten - för tydlighetens skull – varifrån tumören härstammar.

Oftast förekommande differentialdiagnostisk situation är att skilja spridd tumör från colon/appendix från spridd ovarialtumör. Nedanstående immunhistokemiska panel kan då vara till hjälp.

**Immunfärgning av mucinösa tumörer från colon/ appendix och ovarier (9)**

	<b>CK7</b>	<b>CK20</b>	<b>CDX-2</b>	<b>MUC2</b>	<b>MUC5AC</b>	<b>beta-catenin</b>
<b>Colon/ appendix</b>	17%	91%	100%	100%	33%	83%
<b>Ovarier</b>	97%	64%	57%	22%	99%	9%

## VII. Administrativt.

### SNOMED-koder

T 66000	appendix
T 66200	periappendix
M 30280	fekalit
M41000	akut inflammation
M 41410	akut flegmonøs inflammation
M 41700	akut nekrotiserende inflammation
M 39810	spontan perforation
M 81400	adenom
M 82130	Sågtandat adenom
M 82100	tubulärt adenom
M 82611	villöst adenom
M 82630	tubulo-villöst adenom
M 69727	LGD
M 69728	HGD
M 81403	adenocarcinom
M 80203	odifferentierat carcinom
M 80413	småcelligt carcinom
M 82313	lågt differentierat adenocarcinom
M 84801	låggradig slembildande neoplasi (LAMN)
M 84803	mucinöst adenocarcinom
M 82113	tubulärt carcinom
M 82433	bägarcellscarcinoid
M 84903	signetringscellscarcinom

---

TY41	bukregion
TY44	peritoneum
M 84800*	slem
M 84801	DPAM
M 84802*	PMCA - Intermediate
M 84803	PMCA
M 84903	signetringscellscarcinom

\* : SNOMED koden är inte representerad i WHO klassifikationen

## VIII. Övrigt.

### Referenser

Andersson R. *Appendicitis: epidemiology and diagnosis*. Thesis Linköping 1998.

Andréasson H, Wanders A, Sun XF, Willén G, Nygren P, Glimelius B, Zhang ZY, Mahteme H. *Histopathological classification of pseudomyxoma peritonei and the prognostic importance of PINCH protein*. *Anticancer Res* 2012 Apr;32(4):1443-8.

Bradley RF, Stewart JH 4th, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. *Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review*. *Am J Surg Pathol*. 2006 May;30(5):551-9

Bronner M. *Granulomatous appendicitis and the appendix in the idiopathic inflammatory bowel disease*. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2004; 21:98-107

Chu P, Weiss L. *Modern Immunohistochemistry*, 1 st edition 2009

Richards ML, Aberger FJ, Landercasper J. *Granulomatous appendicitis: Crohn's disease, atypical Crohn's or not Crohn's at all?*. *J Am Coll Surg*. 1997; 185(1):13-17

Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM (1995). *Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei"*. *Am J Surg Pathol* 19: 1390-1408

Sternberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, 2nd edition 1994

Tang LH, Shia J, Soslow RA, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, Qin J, Paty P, Weiser MR, Guillem J, Temple L, Sobin LH, Klimstra DS. *Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix*. *Am J Surg Pathol*. 2008 Oct;32(10):1429-43

World Health Organization. *Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press Lyon, 4th edition 2010