

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi			
Dokumentnamn: Gastrointestinal patologi - Appendix			Dok. nr: G12
Framtagen av: Åsa Fred GI KVA	Utgåva: 1.4	Fastställt: 2020-11-20	Sida: 1-10

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, makroskopiska och radiologiska fynd. Operatören anger om misstanke på mucoccele finns, om slem eller 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 förekomst av divertikel, slem i lumen, på ytan eller misstänkt i väggen, misstänkt tumörförekomst, lumenobliteration, förekomst av var i lumen, defekter i väggen eller beläggningar på utsidan. Notera ev. innehåll i lumen som fekalstenar, fruktkärnor etc. Spetspartiet (apex) kan uppvisa lumenobliteration där neuroendokrina tumörer kan dölja sig. Vid diffust infiltrerande tumör i väggen såsom vid exempelvis goblet cell adenocarcinom kan väggen vara diffust förtjockad och konsistensökad.

I okomplicerade fall med frågeställning appendicit tas ett tvärsnitt från basen, ett tvärsnitt från mittdelen och ett längssnitt från spetsen.

Vid förekomst av slem, misstänkt tumör, divertikel (viktig differentialdiagnos till LAMN) skall hela appendix skall bäddas.

IV. Analyser

Snitten färgas med hematoxilin-eosin. Vid tumör eller misstanke härom kompletteras med specialfärgningar såsom exempelvis slemfärgning (AB-PAS el dyl), immunhistokemi. För karaktärisering av neuroendokrin neoplasia hänvisas till KVAST-dokumentet avseende neuroendokrina neoplasier.

V. Information i remissens svarsdel vid icke-tumorös appendix.

De allra flesta fall av appendektomi rör appendicit eller normalfynd. Kliniskt relevant akut appendicit föreligger, definitionsmässigt, när infiltration av polymorfkärniga granulocyter påvisas i tunica muscularis propria.

Granulocytinfiltration skall anges i de olika lagren inklusive transmural inflammation. Nekros av vägg bör anges. Perforation kan ibland påvisas, men som indirekt bevis brukar tarminnehåll på serosaytor accepteras.

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

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.

Vid divertikel kan differentialdiagnostiken gentemot mucinös neoplasi (ffa LAMN) vara svår. Vid divertikel ses i väggen, från lumen, utbuktande slemhinna med bevarad lamina propria och lymfoid vävnad samt ofta med proliferation av Schwann celler i lamina propria vilket kan illustreras med S-100. Vid sprucken divertikel kan fritt slem finnas i vägg eller på yta. Vid svårigheter att skilja mot mucinös neoplasi kan konsultation av subspecialiserad gastrointestinal patolog övervägas. (1)



Bild: Nervcellsproliferation i mucosan illustrerat med S-100 vid divertikel i appendix.

VI. Utformning av diagnosttext (PAD) vid icke-tumorös appendix.

I majoriteten av fall där diagnos är akut appendicit kan PAD förenklas till "Akut appendicit". Vid normalt fynd: "Normal appendix". Vid övriga diagnoser kan ett mera beskrivande PAD behövas.

VII. TUMÖRER

I enlighet med ny upplaga av WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th Ed 2019. (1)

SERRATA LESIONER OCH POLYPER

Hyperplastisk polyp visar hyperplastiskt epitel lumbalt som inte går ner basalt i slemhinnan och saknar helt basala förgreningar, per definition saknas dysplasi.

Sessila serrata lesioner (SSL) ersätter tidigare begreppet sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P). Denna lesion har ingen eller endast mycket mild cytologisk atypi och de kryptförgreningar basalt, som definierar lesionen, räknas ej som dysplasi. Dessa bör besvaras som sessil serrat lesion. Det kan tilläggas "utan dysplasi" om behov lokalt föreligger att förtydliga detta. Sessila serrata lesioner kan ha dysplasi av kolorektal adenomtyp, vilket då ej skall graderas, utan besvaras såsom sessil serrat lesion med dysplasi. WHO rekommenderar att man inte graderar dysplasi i sessila serrata lesioner då det dels är svårt dels ej reproducerbart på grund av heterogenicitet i de dysplastiska förändringarna. Sessila serrata lesioner i appendix har ofta KRAS-mutationer och ibland BRAF-mutationer vilket skiljer från liknande lesioner i kolonrektum.

Traditionellt serrat adenom, TSA, är ovanligt i appendix. När det gäller traditionella serrata adenom, TSA, skall dysplasi fortsatt graderas i låg- respektive höggradig dysplasi.

Tubulära/tubulovillösa/villösa adenom av kolorektaltyp förekommer men är sällsynta och skall då graderas och beskrivas som i kolon/rektum.

I övrigt bör, för ovan diagnoser, appendix väggstruktur vara intakt med bevarat lamina propria och muscularis mucosa. Vid förlust av dessa bör istället mucinös neoplasi (LAMN) övervägas.

MUCINÖSA NEOPLASIER

LAMN

LAMN "low grade appendiceal mucinous neoplasm" utgör, en för appendix unik, specialform av neoplasi.

Makroskopiskt kan appendix se normal ut alternativt vara utspänd av mucin i lumen, vilket kan radiologiskt/kliniskt beskrivas som "mucocele". Mucocele är ingen histologisk diagnos och kan finnas vara något annat än en mucinös neoplasi exempelvis divertikel. LAMN kan även ha perforerat vilket kan ses makroskopiskt och bör beskrivas.

Mikroskopiskt karaktäriseras LAMN av mucinöst epitel med små, runda eller pencillata kärnor med låggradig cellulär atypi och rikligt med apikalt mucin. Vidare ses förlust av lamina propria och muscularis mucosa samt vanligen förlust av lymfoid vävnad. Slemhinnan kan vara villös, vågformad/kuperad ("undulated") eller platt. Det kan ses en s k pushing border. I övriga väggen kan ses fibros eller dissekerande mucin.

Vid mucin på appendix serosayta skall beskrivas - om detta är acellulärt eller cellulärt. Vid cellulärt slem ökar risk för insjuknande i peritoneal spridning. Vid acellulärt slem är risk för insjuknande 3 % och vid cellulärt slem 36 %.

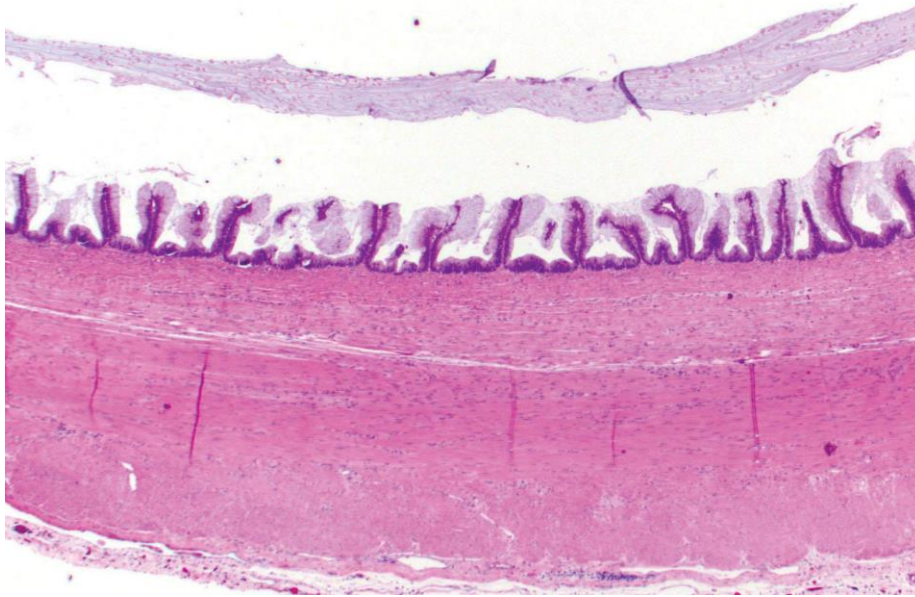


Bild: LAMN med mucinöst epitel, förlust av lamina propria och muscularis mucosae samt med submucosal fibros.

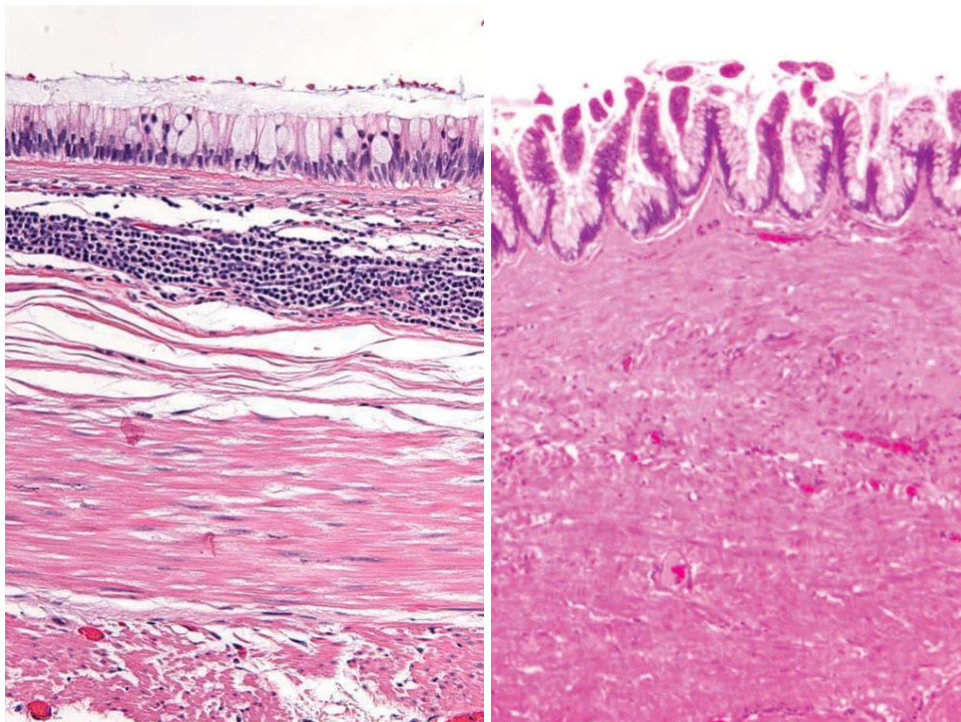


Bild: LAMN med till vänster platt epitel och till höger vågformat/kuperat ("undulated") utseende.

HAMN

HAMN "high grade appendiceal mucinous neoplasm" är mycket sällsynt. HAMN ser strukturellt ut som LAMN men skiljs från LAMN på grund av höggradig dysplasi i epitelet: mikropapillära strukturer, kribriforma körtlar inom slemhinnan

(ej invasivt – då skall det istället kallas adenocarcinom), uttalad kärnatypi, rikliga mitoser mm.

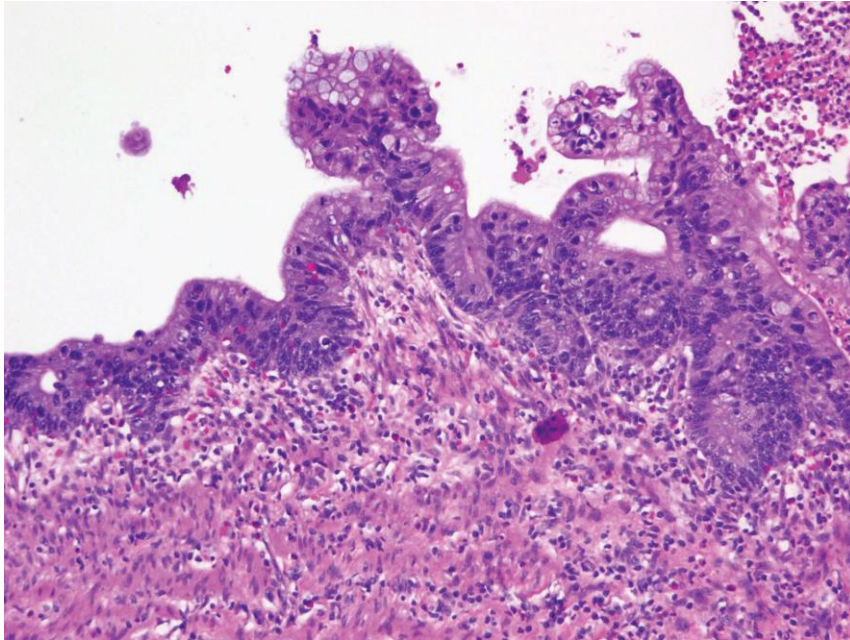


Bild: HAMN – som en LAMN – men med höggradig cytologisk atypi.

STADIEINDELNING

LAMN och HAMN begränsat till submucosa och muscularis propria stadiindelade som pTis. Vad gäller LAMN är pT1 och pT2 inte applicerbara. När LAMN engagerar subserosa klassificeras detta som pT3, engagemang av serosayta klassificeras som pT4a.

HAMN skall stadiindelade som adenocarcinom – förutom vid pTis situationen. (2,3)

ADENOCARCINOM

De allra flesta adenocarcinom i appendix är mucinösa, men konventionella adenocarcinom med intestinalt/kolorektalt utseende och även – sällsynt - med pancreatobiliärt utseende kan förekomma.

MUCINÖST ADENOCARCINOM

Om tumören består av mer än 50 % mucinsjöar klassificeras detta som mucinös cancer vilket är det klart vanligaste typen av invasivt adenocarcinom i appendix. I mucinsjöarna ses små grupper eller rader av cancerceller. Invasivt mucinöst adenocarcinom skiljs från LAMN/HAMN i och med att man kan identifiera infiltrativ invasion med hjälp av något/några av följande drag: små, kantiga vinklade ("angulära") körtlar, små cellgrupper s k "tumour buds", desmoplastisk

stromareaktion och/eller rikligt med små sjöar av mucin med maligna celler s k ”small mucin pool pattern”.

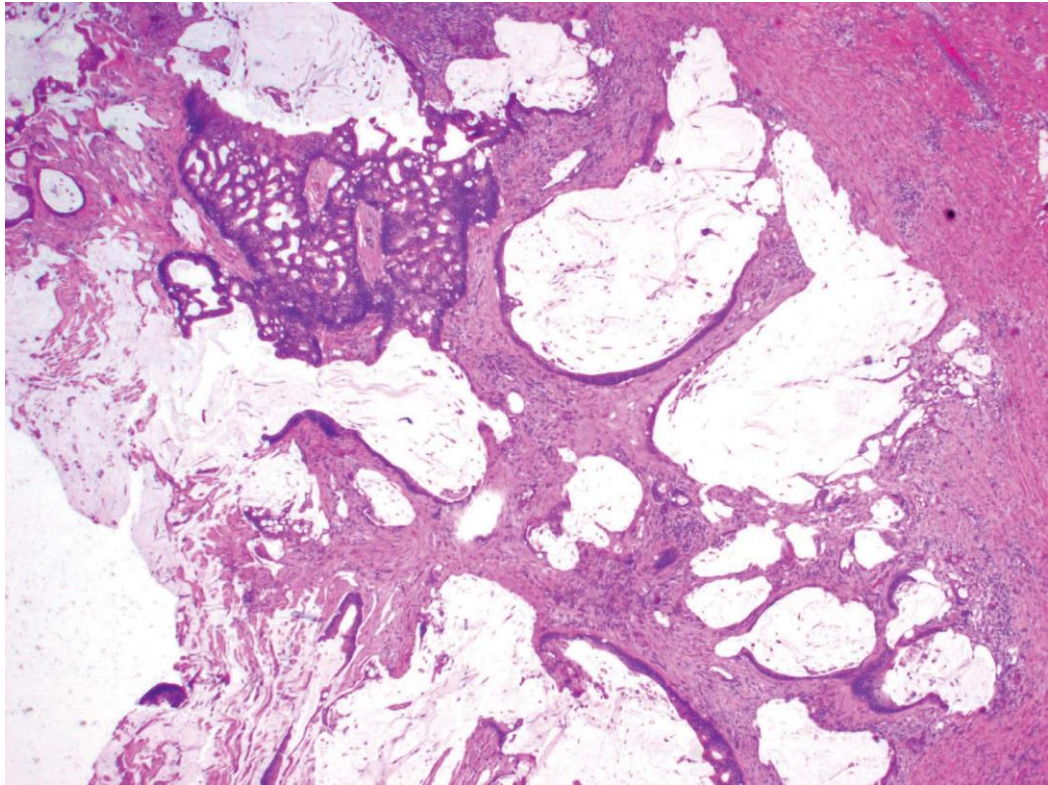


Bild: Mucinöst adenocarcinom med infiltrativ invasion.

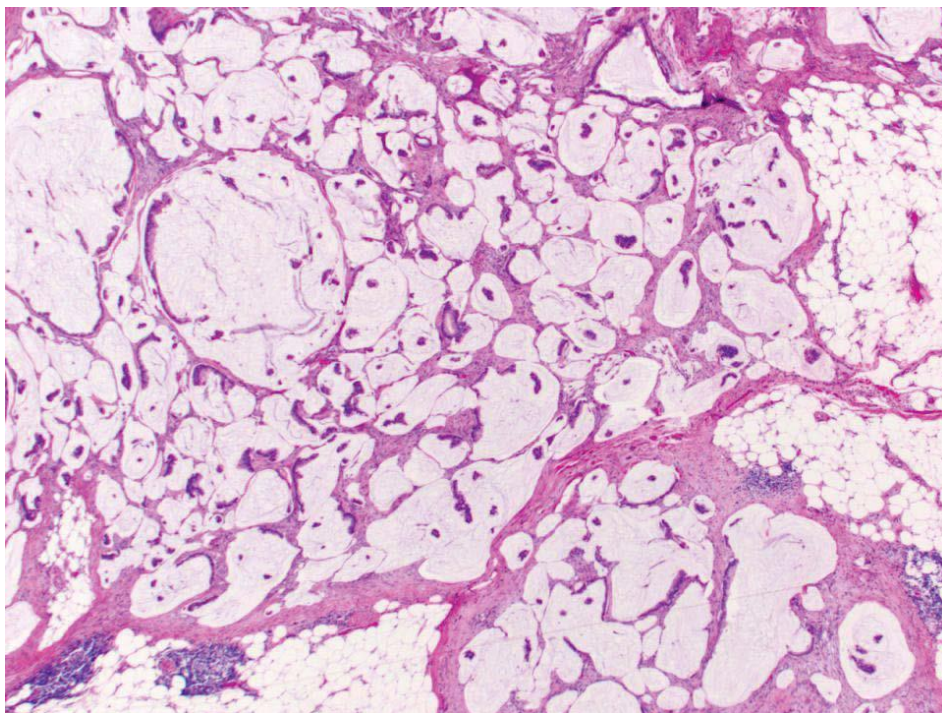


Bild: ”small mucin pool pattern”

SIGNETRINGCELLSCARCINOM

Om tumören består av mer än 50 % signetringceller klassificeras tumören som signetringcellscarcinom.

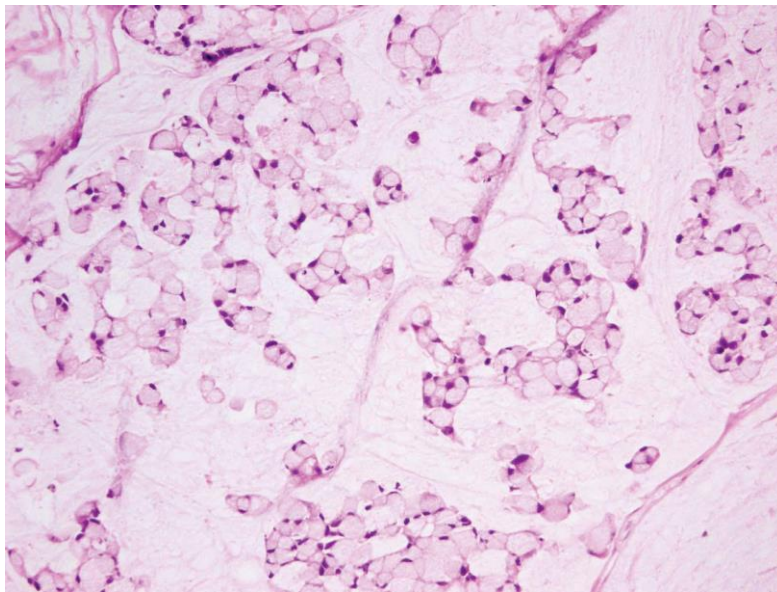


Bild: Signetringcellscarcinom.

GOBLET CELL ADENOCARCINOM ("Bägarcell adenocarcinoma")

Ytterligare en, för appendix, unik tumörform som under årens lopp haft många olika namn t ex goblet cell carcinoid, adenocarcinoid, goblet cell carcinom (föregående upplaga av detta dokument). Denna tumör skall betraktas som en variant av adenocarcinom och inte som en neuroendokrin neoplasi och inte heller som en blandad neuroendokrin-icke-neuroendokrin neoplasi. I WHO 2019 definieras denna entitet som en amfikrin (endo-exokrin) tumör med en mix av bägarceller, endokrina celler och Panethlika celler arrangerade i små grupper eller körtellikta strukturer. Dessa ligger typiskt spritt ute i väggen av appendix och själva slemhinnan kan vara helt normal. Ibland kan ses mucin extracellulärt. Goblet cell adenocarcinom skall klassificeras såsom andra adenocarcinom enligt TNM 8.

Makroskopiskt kan appendix vara normal alternativt med en förtjockad vägg.

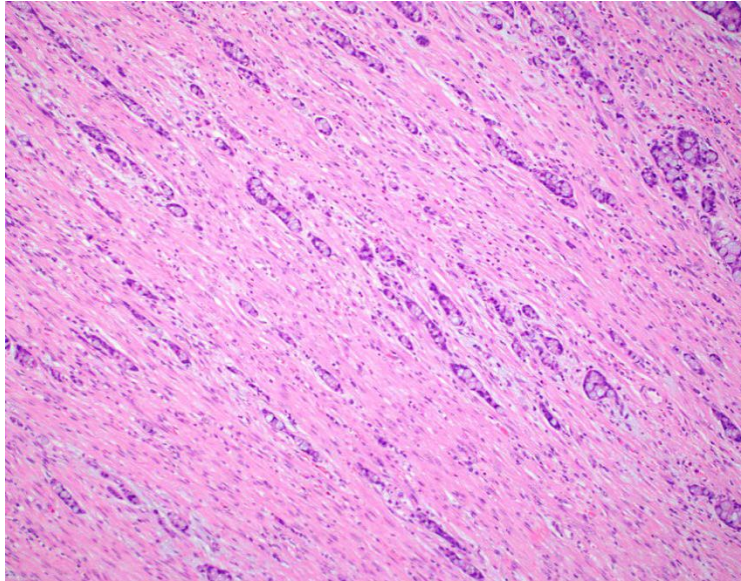


Bild: Goblet cell adenocarcinom med klassiskt låggradigt utseende.

Gradering av goblet cell adenocarcinom.

WHO 2019 rekommenderar att goblet cell adenocarcinom graderas enligt en tregradig skala beroende på hur stor andel av tumören som har ett låggradigt respektive höggradigt utseende.

Låggradigt utseende – grupper, tubuli av ovan beskrivna celltyper med mild kärnatypi och fåtal mitoser, extracellulärt mucin kan ses, förekomst av tumörgrupper i väggen utan desmoplastisk stromareaktion.

Höggradigt utseende – ensamma infiltrerande celler som kan vara signetringceller, komplexa anastomoserande tubuli, kribriforma sjok eller stora härdar, uttalad kärnatypi, rikliga mitoser, nekros, desmoplastisk stromareaktion.

Grad 1 – mer än 75 % med låggradigt utseende

Grad 2 – mellan 50 – 75 % med låggradigt utseende

Grad 3 – mindre än 50 % med låggradigt utseende.

Vid diagnos goblet cell adenocarcinom, oavsett grad, skall det finnas en tydligt identifierbar andel av tumör av klassiskt låggradigt utseende. Finns inte detta skall istället tumör klassificeras som annan entitet exempelvis signetringcellscarcinom. Entiteten MANEC skall ej användas när det ses andel av tumör med goblet cell adenocarcinom utseende. Användande av neuroendokrina immunhistokemiska markörer har ingen plats i diagnostiken då tumören definitionsmässigt, enligt ovan, skall ha en del endokrina celler. Denna tumör får ej klassificeras som en neuroendokrin neoplasi.

NEUROENDOKRINA NEOPLASIER

Hänvisas till KVASt dokument avseende neuroendokrina neoplasier.

PSEUDOMYXOMA PERITONEI/PERITONEAL METASTASERING

Begreppet "Pseudomyxoma peritonei" är ett kliniskt begrepp och syftar på mucinförekomst i fri bukhåla. Mucinet, med eller utan celler, lägger sig i de delar av peritoneum där den peritoneala vätskan absorberas. Konsekvensen blir att, vanligen, är mobil tarm fri och istället sker ackumulation av mucin i pelvis, parakoliska rännor, oment och runt levern.

Orsak till detta tillstånd är oftast mucinös tumör i appendix, men även annan tumörorigo, om än ovanligt, kan orsaka detta tillstånd såsom tumör med ursprung ovarium, kolon/rektum, ventrikel, pancreas, urachus.

Acellulärt mucin kan ha benign orsak exempelvis rupturerad divertikel i appendix eller kolon, ruptur av ovariell mucinös benign cysta. Det är dock fortfarande vanligast, även vid acellulärt mucin i bukhåla, att detta är orsakat av appendiceal mucinös neoplasi.

I WHO 2019 samt enligt Carr (4,5) skall pseudomyxoma peritonei/peritoneal spridning klassificeras enligt en tregradig skala (tumör grad 1-3) med särskiljning av "acellulärt mucin" resulterande i totalt fyra grupper där överlevnad och risk för återfall i sjukdom signifikant skiljer sig åt med sämst prognos i grad 3 och synnerligen god prognos vid endast acellulärt mucin. Nomenklaturen skiljer sig från tidigare klassifikation enligt Ronnett (6), men motsvarar ändå ungefärligt Ronnetts uppdelning. Det är även samma M-koder som används.

I det nationella HIPEC registret används Ronnetts klassifikation vilken gör att man i utlåtandet fortsatt behöver uppge detta enligt nedan:

M 84801 = Grad 1 mucinös carcinoma peritonei = DPAM

M 84802 = Grad 2 mucinös carcinoma peritonei = PMCA

M 84903 = Grad 3 mucinös carcinoma peritonei = PMCA-S

Gradering

Acellulärt slem.

Endast mucin. Inga celler. Förutsätter att extensivt provmaterial undersökts.

Möjligen kan diagnos av acellulärt slem i bukhålan behöva kommenteras i varje enskilt fall avseende möjliga benigna orsaker, särskilt om klinisk bild talar för benign orsak.

Grad 1 enl WHO

Hypocellulärt slem/neoplastiskt epitel med låggradig cytologisk atypi/ingen infiltrativ invasion. Ofta ligger epitelet i enkla rader ("strips") och flyter i mucin. Vid epitel på en yta kan ses hyalin fibros under epitelet – detta får ej förväxlas med desmoplastisk stroma reaktion där det ses aktiverade fibroblaster/myofibroblaster med vesikulär kärna. I grad 1 kan finnas s k pushing border invasion. Det skall saknas infiltrativ invasion enligt nedan, definierat i grad 2.

KVAST gruppen rekommenderar följande svarstext: "Grad 1 mucinös carcinoma peritonei" i enlighet med WHO gradering samt nomenklatur enligt Carr 2016 och 2017. Denna grad motsvaras av DPAM enligt Ronnett.

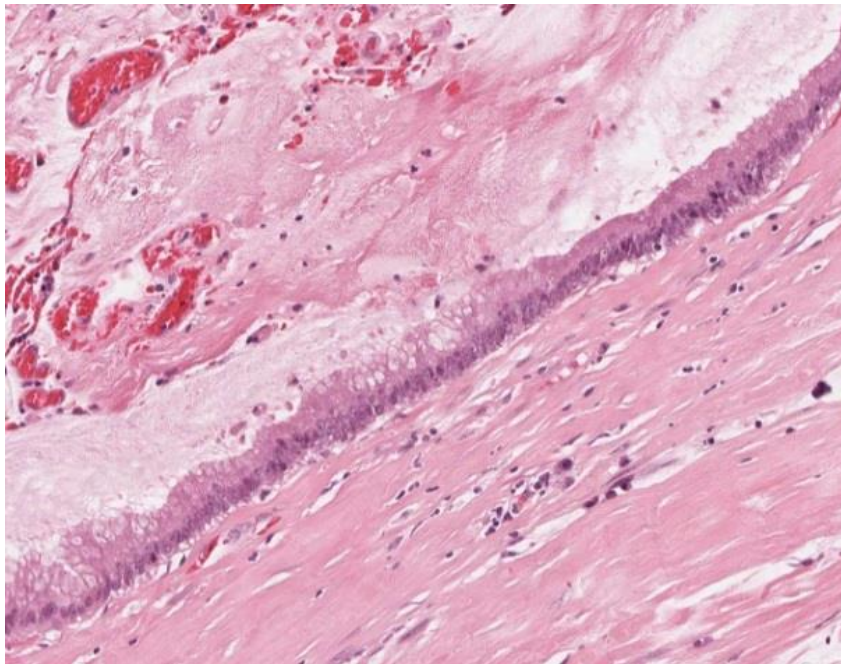


Bild: Grad 1 mucinös carcinoma peritonei

Grad 2 enl WHO

Hypercellulära mucinösa härddar, höggradig cytologisk atypi, infiltrativ invasion med kantiga/angulära invasiva körtlar eller små grupper/tumour buds med omgivande desmoplastisk stroma reaktion alt multipla små mucinsjöar innehållande små grupper av tumör celler s k "small mucin pool pattern". Någon av ovan beskriven histologi räcker för uppgradering till Grad 2.

KVAST gruppen rekommenderar följande svarstext: "Grad 2 mucinös carcinoma peritonei" i enlighet med WHO gradering samt nomenklatur enligt Carr 2016 och 2017. Denna grad motsvaras av PMCA enligt Ronnett.

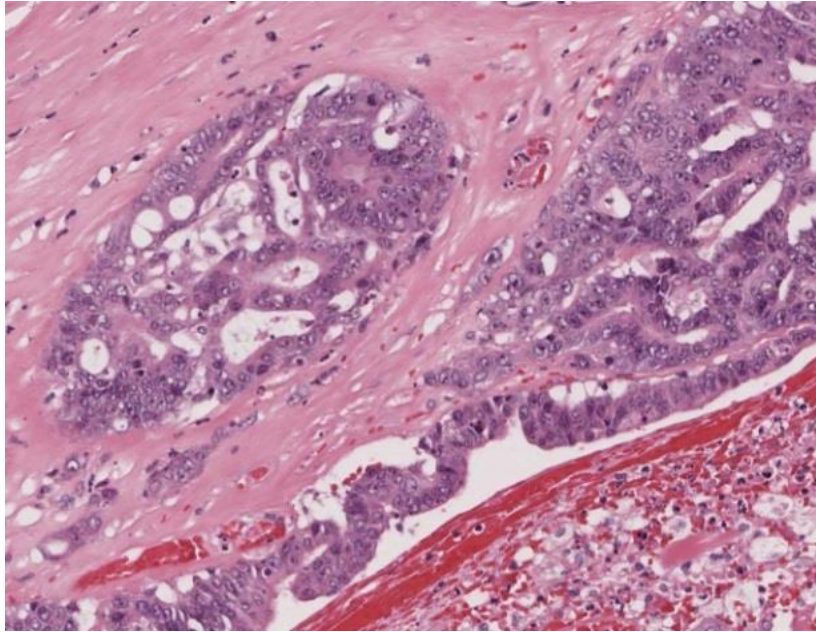


Bild: Grad 2 mucinös carcinoma peritonei

Grad 3 enl WHO

Mucinösa deposits med signetringsceller.

KVAST gruppen rekommenderar följande svarstext: "Grad 3 mucinös carcinoma peritonei med signetringscellscarcinom" i enlighet med WHO gradering samt nomenklatur enligt Carr 2016 och 2017 samt för kliniker tydliggöra förekomsten av signetringscellscancer. Denna grad motsvaras av PMCA-S enligt Ronnett.

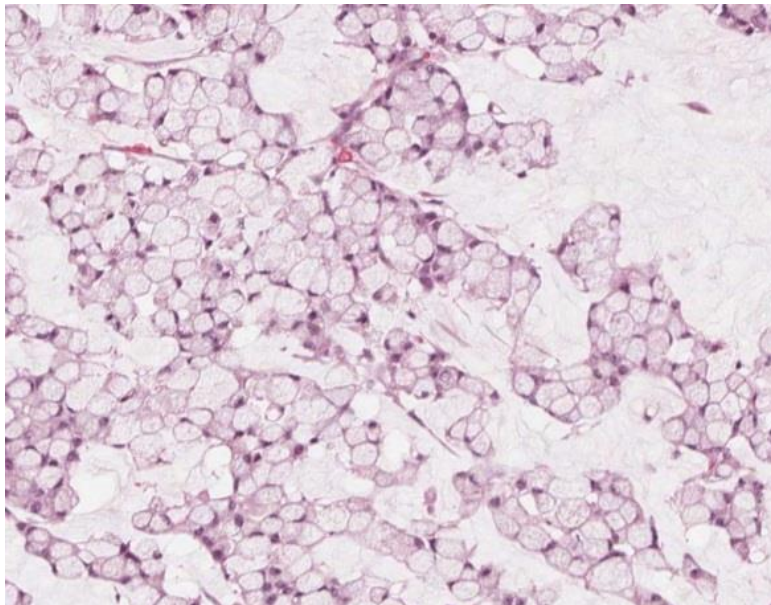


Bild: Grad 3 mucinös carcinoma peritonei med signetringscellscarcinom

STADIEINDELNING

Vid konstaterad primärtumör i appendix skall peritoneal metastasering och övrig metastasering indelas enligt TNM 8. Acellulärt mucin = pM1a. Cellulärt mucin = pM1b (oavsett grad ovan). Icke-peritoneal metastasering = pM1c.

Kliniskt behöver kirurgerna även veta om appendix är perforerad eller ej i enlighet med Svenska Peritonealcancer Gruppens riktlinjer för uppföljning. Vidare om det finns slem/mucin eller cancerceller utanför appendix.

Ett av följande alternativ behöver anges i utlåtandet:

- Icke-perforerad appendix
- Perforerad appendix utan extrappendicealt mucin eller cancerceller
- Perforerad appendix med extraappendicealt mucin
- Perforerad appendix med extraappendiceala cancerceller

Information i svarsdel vid tumorös appendix

Beskrivning och eventuella resonemang kring differentialdiagnostik, resultat av immunhistokemi o dylikt som brukligt behöver tas upp. Tumörtyp, grad, pT enligt TNM 8, radikalitet, kommentera ev förekomst eller avsaknad av kärlinväxt, perineuralväxt, lymfkörtelstatus, perforerad eller ej inklusive avsaknad/ förekomst av extraappendiceali mucin/celler. Förklaring vilken WHO grad som motsvarar Ronnetts klassifikation vid mucinös carcinoma peritonei.

VIII. Administrativt.

SNOMED-koder

T 66000 Appendix

T 66200 Periappendix

M41000 Akut inflammation

M 43000 Kronisk inflammation

M 39810 Spontan perforation

M 32700 Divertikel

M 72040 Hyperplastisk polyp

M 82130 Sessil serrat lesion utan dysplasi

M 82130 Sessil serrat lesion med dysplasi - lägg till M69727

(i denna kontext används låggradig dysplasi koden för att underlätta

inhämtning av statistik, observera att dysplasien egentligen inte graderas)

M 82160 TSA, traditionellt serrat adenom och alltid tillägg av Låggradig dysplasi

M69727 alternativt Höggradig dysplasi M69728

M 81403 Adenocarcinom

M 84801 Låggradig mucinös neoplasi (LAMN)

M 84802 Höggradig mucinös neoplasi (HAMN)

M 84803 Mucinöst adenocarcinom

M 82433 Goblet cell adenocarcinom

M 80203 Odifferentierat carcinom

M 84903 Signetringscellscarcinom

TY41 bukregion

TY44 peritoneum

M 84800 Acellulärt mucin

M 84801 Låggradig mucinös neoplasi (Grad 1 mucinös carcinoma peritonei)

M 84802 Höggradig mucinös neoplasi (Grad 2 mucinös carcinoma peritonei)

M 84803 Mucinöst adenocarcinom (Grad 3 mucinös carcinoma peritonei med signetringsceller)

Observera att samma M- kod används för LAMN i appendix respektive Grad 1 mucinös carcinoma peritonei i bukhåla, likadant för HAMN/grad 2 och så vidare – det som skiljer åt är T-koden. Detta är i enlighet med WHO 2019.

Referenser

1. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th ed. 2019
2. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. Eight Ed.
3. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Ed.
4. Carr NJ et al. 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 Jan;40(1):14-26.
5. Carr NJ et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017 Dec;71(6)
6. Ronnett BM et al. 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* 1995 19: 1390-1408.
7. Andersson R. Appendicitis: epidemiology and diagnosis. Thesis Linköping 1998.
8. Andréasson H et al. Histopathological classification of pseudomyxoma peritonei and the prognostic importance of PINCH protein. *Anticancer Res* 2012 Apr;32(4):1443-8.
9. Bronner M. Granulomatous appendicitis and the appendix in the idiopathic inflammatory bowel disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2004; 21:98-107
10. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Appendix Version. Appendix 4.0.0.1. June 2017
11. Davison JM et al. Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Modern Pathology* 2014; 27(1521–1539)
12. Richards ML et al. Granulomatous appendicitis: Crohn's disease, atypical Crohn's or not Crohn's at all? *J Am Coll Surg*. 1997; 185(1):13-17
13. Shetty S et al. Proposed classification of pseudomyxoma peritonei: influence of signet ring cells on survival. *Am Surg*. 2013 Nov;79(11):1171-6.
14. Taggart MW et al. Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid-adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: comparison of clinicopathologic features and prognosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Jun;139(6):782-90.
15. Tang LH et al. 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
16. Valasek MA et al. An Update on the Diagnosis, Grading, and Staging of Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2018 Jan;25(1):38-60.

17. Ghanipour Let al. Rekommendationer för uppföljning av appendixneoplasier – LAMN, HAMN och adenocarcinom. Svensk kirurgi. 2019.77(3).