

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

11. Lean MEJ, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-605.
12. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:920-30.
13. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243.
14. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF et al. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. *Nat Med* 1998;4:1152-6.

Pseudomyxoma peritonei

1. reservelæge Lene Hjerrild Iversen, overlæge Peter Christian Rasmussen, overlæge Pål Wara, consultant N. Simon Ambrose & professor Søren Laurberg

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L, og The Leeds Teaching Hospitals, Leeds, England

Pseudomyxoma peritonei (PP) er en sjælden tilstand med en incidens på 1:1.000.000, karakteriseret ved ofte enorme mængder mucin aflejret i den peritoneale kavitet med implantationer på den peritoneale overflade og i omentet. Som navnet angiver, refererer PP til en mucinproducerende tumor af peritoneal oprindelse, hvor mucinet er kemisk forskelligt fra traditionelt mucin.

Ætiologi og patologi

Tidligere blev PP opfattet som et ledsagefænomen til en ovarietumor. Sådan beskrev *Werth* også det første tilfælde i 1884. I en klinisk og patoanatomisk analyse af et større patientmateriale har man dog afsløret, at den mucinøse ophobning i peritoneum er relateret til et benignt adenom i appendix, ofte et rumperet mukocèle [1]. Denne opfattelse er efterfølgende blevet bekræftet på baggrund af immunhistokemiske og genetiske undersøgelser. Sekundær spredning til ovarier kan ses.

Redistributionsfænomenet [2] er en accepteret patofysiologisk hypotese, som beskriver vækst af et benignt adenom i appendix, resulterende i at appendix brister. Herved kan adenomatøse epiteliale celler spredes ud i og implanteres i peritoneum og der foranledige mucinproduktion.

Det histologiske billede er karakteriseret ved massive mængder ekstracellulært mucin. I den mucinøse masse findes sparsomme epiteliale celler ofte med *low-grade* cytologiske forandringer [3, 4]. Der er ledsagende fibrose. Mucin:celle-ratio $\geq 10:1$ og ekspression af mucin 2 (MUC2) på bægerceller er for nylig blevet beskrevet som karakteristisk for PP [5].

Væksten er noninvasiv. PP begrænser sig således udelukkende til de peritoneale flader. Der ses derfor ikke metastasering til regionale lymfeknuder, lever eller lunger [2].

Ronnett og *Sugarbaker* har inddelt PP i to grupper [1, 4]: Det egentlige PP-syndrom, også kaldet dissemineret peritoneal adenomucinose, er karakteriseret ved, at der udelukkende findes benigne epiteliale celler. Væksten er altid noninvasiv. Ved pseudomyxoma/carcinomahybrid, også kaldet intermediær peritoneal mucinøs karcinomatose, findes der enkelte foci med middelhøjt differentieret karcinom. Denne tilstand kan være relateret til middelhøjt differentieret adenokarcinom i appendix. Disse to tilstande skal holdes klart adskilt fra dissemineret peritoneal mucinøs karcinomatose, hvor der er rigeligt mucinøst epitel med glandulær morfologi eller signetringscellemorfologi og *high-grade* cytologiske forandringer. Et primært mucinøst adenokarcinom i appendix eller colon er ofte relateret til denne tilstand. Da væksten er invasiv, er metastasering til lymfeknuder og invasion til andre organer hyppigt forekommende.

Klinisk manifestation

PP giver oftest symptomer, der er forenelige med appendicitis acuta eller ovarietumor [6]. Diagnosen stilles derfor ofte ved en laparotomi eller laparoskopi, hvor det er et uventet fund (**Figur 1** og **Figur 2**). Andre hyppigt forekommende symptomer er tyngdefornemmelse, øget abdominalomfang, herniedannelse, abdominalsmerter, kvalme, træthed, urinvejssymptomer m.fl. [3]. Ved fremskreden sygdom er ileussympptomer dominerende.

Objektive fund

Ved laparoskopi eller laparotomi findes der typisk, ud over en patologisk omdannet appendix og evt. tumorinfiltrerede ovarier, mucinøs væske og peritoneal tumorvækst i det højre subdiafragmatiske og subhepatiske rum, omentum majus, pelvis, venstre colonrende, omkring Treitz' ligament og omkring milten (**Figur 3**). Heraf følger, at peritoneum viscerale beklædende colon, galdeblære og ventrikel ofte findes tumorømdannet. Årsagen til de beskrevne prædilekationssteder menes at være bl.a. tyngdekraften og åbentstående lymfelacunaer på oment og under diafragma [2]. Tyndtarmens evige peristaltik menes at hæmme implantation. Tyndtarmen er da også kun sjældent afficeret og da oftest i slutstadiet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Store mængder mucin udtømt ved laparotomi.

Undersøgelsesmetoder

Med hensyn til diagnose er CT af abdomen den mest givtige undersøgelse [7]. Den mucinøse væske har samme densitet som fedt og fremtræder heterogent. Neoplastisk tumorinfiltration af peritoneum kan forårsage impressioner i lever, milt og mesenteriet og på CT fremstå med et næsten patognomonisk mønster: kammuslingemønster (*scalloping*). Omentfortykkelse, multiseperate læsioner og central displacering af tarm-slynger er ligeledes karakteristiske.

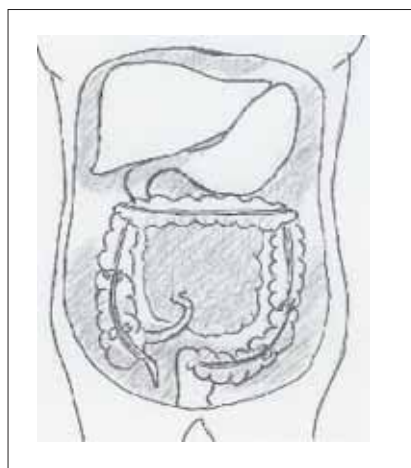
Den diagnostiske værdi af MR-skanning er endnu uafklaret.

Til vurdering af sygdomsudbredelse er CT af abdomen væsentlig [7]. Specielt forholdene omkring milt, lever og tyndtarmskrøs bør visualiseres. Tumorinfiltration af peritoneum i tyndtarmskrøset indikerer inoperabilitet.

For at udelukke, at de peritoneale forandringer er sekundære til anden malign neoplasi, bør der præoperativt foretages CT af abdomen, gastroskopi, koloskopi og evt. laparoskopi. Sidstnævnte også ved tvivl om resektabilitet.

Behandling

Der foreligger ingen randomiserede kontrollerede studier over behandling af PP. Den hidtidige behandling har overvejende bestået i palliativ *debulking* ved tryksymptomer og lignende. Gentagne operative indgreb er ofte nødvendige med korte intervaller. På grund af vedvarende tumorvækst og tumorinfiltration af tyndtarmsgebetet er slutstadiet karakterise-



Figur 3. Prædilektionssteder for mucin-ansamlinger ved pseudomyxoma peritonei (markeret med svag skravering).

Figur 2. Mucin i det højre subdiafragmatiske rum påvist ved laparoskopi (markeret med pil).



ret ved inoperabel ileus. Siden slutningen af 1980'erne har en mere aggressiv behandlingsmetode vundet indpas: ekstensiv kirurgisk cytoreduktion [2], dvs. total peritonektomi efterfulgt af loko-regional kemobehandling. Operativt tilstræbes det at fjerne alt væv med makroskopiske forandringer, da efterladt væv vil fortsætte sin vækst og mucinproduktion. I praksis indebærer dette total excision af peritoneum parietale. Ved tumorinfiltration af peritoneum viscerales reseceres de organer, der kan undværes, dvs. ventrikel, galdeblære, milt, colon og genitalia interna. For uundværlige organer, såsom lever og tyndtarm, tilstræbes excision af alle peritoneale elementer > 2 mm.

Efterfølgende intra- og/eller postoperativ intraabdominal instillation af cytostatika via indopererede katetre har til formål at reducere antallet af evt. efterladte celler. Værdien heraf er dog uafklaret, idet der ikke foreligger randomiserede studier. De mest anvendte cytostatika er mitomycin C og 5-fluoruracil (5-FU) evt. kombineret med folininsyre [3]. Mitocycin C og 5-FU kan begge gives intraabdominalt i høje doser uden ledsagende toksiske systemiske niveauer [2].

Med ønsket om synergistisk virkning er instillation af hyperterm cytostatikum, mitomycin C opvarmet til 42°C, også beskrevet [4, 8]. Der er dog mange utilsigtede hændelser forbundet hermed såsom knoglemarvssuppression, tarmfistler, anastomoselækage m.fl. [8].

Prognose

Der er beskrevet tiårsoverlevelse på 32% [9] og 60% [10]. Disse studier er retrospektive. I de fleste andre studier er opfølgningen kort. De fleste publicerede patientmaterialer er heterogene, da der ikke er skelnet mellem, om der histologisk udelukkende er benign neoplasi, om der også er enkelte karcinofoci, eller om der er neoplasi med massiv karcinomvækst.

I en nyere amerikansk serie [4] omfattende 385 patienter behandlet med kirurgisk peritonektomi, og hvor der hos hovedparten af patienterne blev suppleret med loko-regional hyperterm kemoterapi, blev der observeret signifikante prognostiske faktorer. Middelfollowuptiden var på 37,6 måneder. Femårsoverlevelsen for patienter med udelukkende benign neoplasi var på 86%. Patienter, der tidligere havde gennemgået kirurgiske procedurer med inkomplet kirurgisk *debulking*, havde signifikant dårligere overlevelse end patienter, der for-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

inden kun havde fået foretaget diagnostisk biopsi, laparoskopisk, eksplorativ laparotomi eller laparotomi med minimal resektion. For de to grupper var femårsoverlevelsen på henholdsvis 48% og 72%. I tilfælde af komplet cytoreduktion (efterladte tumorfoci < 2,5 mm) var femårsoverlevelsen på 79% mod 24% ved inkomplet cytoreduktion (efterladte tumorfoci ≥ 2,5 mm). Resultaterne er dog ikke umiddelbart tolkbare, eftersom det efterfølgende kemoterapiregimen blev ændret fortløbende under studiet.

Konklusion

PP er en sjælden tilstand relateret til et benignt adenom i appendix, hvis vækst forårsager implantation af mucinproducerende neoplastiske epiteliale celler på peritoneale flader. Selv om tilstanden er begrænset til peritoneum, ikke er invasiv, og fjernmetastaser ikke forekommer, vil den ubehandlet resultere i et fatalt forløb, oftest på grund af inoperabel ileus.

Der findes en tilsyneladende effektiv behandling i form af ekstensiv kirurgisk peritonektomi og efterfølgende intraabdominal instillation af cytostatika. I et nyere studie [4] afslørede man, at prognosen forbedres, hvis der foretages total peritonektomi uden forudgående inkomplette *debulking*-manøvrer. Det er derfor vigtigt at kende lidelsens eksistens og henvise patienter til behandling efter forudgående udelukkelse af anden malignitet; oftest diffus karcinose sekundært til anden gastrointestinal cancer.

Det beskedne antal patienter pr. år indikerer, at det er tilstrækkeligt med et behandlingssted i Danmark.

Korrespondance: Lene Hjerrild Iversen, Kirurgisk Afdeling L, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail:lene.h.iversen@dadlnet.dk

Antaget: 1. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1390-408.
2. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996;30:233-80.
3. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 1998;85:1332-9.
4. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:239-43.
5. O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA et al. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol* 2002;161:551-64.
6. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg* 2000;87:1414-8.
7. Walensky RP, Venbrux AC, Prescott CA et al. Pseudomyxoma peritonei. *Am J Roentgenol* 1996;167:471-4.
8. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R et al. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001;27:365-74.
9. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ et al. Pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg* 1994;219:112-9.
10. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Cancer* 1992;70:396-401.

Ekstensiv peritonektomi

Ny behandling af pseudomyxoma peritonei

1. reservelæge Lene Hjerrild Iversen, overlæge Peter Christian Rasmussen, overlæge Pål Wara, overlæge Line Buhl, consultant N. Simon Ambrose, & professor Søren Laurberg

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk afdeling L og Patologisk Institut, og The Leeds Teaching Hospitals, Leeds, England

Resumé

Introduktion: Pseudomyxoma peritonei er en sjælden tilstand karakteriseret af mucinaflejring i den peritoneale kavitet pga. neoplasi af mucinproducerende celler på peritoneum parietale og viscerale. Ubehandlet resulterer lidelsen i inoperabel ileus. I udlandet behandles disse patienter med kirurgisk cytoreduktion, som består i peritonektomi og efterfølgende locoregional instillation af cytostatika. Her rapporteres om forløbet for de første 14 patienter, der blev henvist til Århus Sygehus mhp. kirurgisk cytoreduktion.

Materiale og metoder: Præoperativt fik alle patienterne foretaget gastroskopi, koloskopi og CT af abdomen for at udelukke anden malignitet og for at vurdere tumorudbredelse. Operationen indebar excision af peritoneum parietale og resektion af undværlige organer, hvor peritoneum viscerale var afficeret. Alle tumorelementer >2 mm blev exciseret på undværlige organer. Postoperativt blev der instilleret 5-fluorouracil og folininsyre intraabdominalt. Efterfølgende er der blevet foretaget CT af abdomen en gang årligt.

Resultater: Diagnosen blev præoperativt ændret til anden lidelse hos tre patienter. Ti patienter fik foretaget kirurgisk cytoreduktion med kurativt sigte. Ud over excision af peritoneum parietale var det nødvendigt at foretage bl.a. kolektomi hos ni. De postoperative komplikationer var begrænsede. Alle patienter var på opgørelsestidspunktet fortsat recidivfrie.

Diskussion: Peritonektomi og efterfølgende locoregional instillation af cytostatika synes at være en effektiv behandling af pseudomyxoma peritonei og er trods indgrebets omfang ikke forbundet med alvorlige komplikationer.

Pseudomyxoma peritonei er en sjælden tilstand forårsaget af mucinproducerende neoplastiske epiteliale celler implanteret