

**Haile Mahteme**, med dr, avdelningsläkare (*Haile.Mahteme@kirurgi.uu.se*)

**Wilhelm Graf**, docent, överläkare; båda kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Pseudomyxoma peritonei – syndrom med varierande prognos

■ Pseudomyxoma peritonei (PMP) är ett syndrom som kännetecknas av extensiv abdominell slembildning med multipla implantat av slembildande celler på peritoneums yta. Det är ett ovanligt tillstånd med en ungefärlig incidens på 1–3 fall/miljon/år [1]. Sjukdomen drabbar båda könen med en medelålder för insjuknandet på cirka 50 år [1]. Fjärrmetastasering sker inte i typiska fall, men ibland har spridning till pleurarum och perikardium rapporterats [2]. Sjukdomen kan leda till döden på grund av ileus och gallvägsobstruktion.

### Omdiskuterad etiologi

Det har funnits delade meningar beträffande ursprunget till PMP. Den histologiska och kliniska likheten mellan PMP och lågradigt malign ovarialtumör samt att PMP har rapporterats vara något vanligare hos kvinnor (2/3) kan bero på att ovariet i vissa fall är tänkbart ursprung [1]. Andra har hävdats att PMP kan ha flera ursprung, dvs är en »multifokal tumör från peritoneum, ovarium och appendix« [3]. Andra ursprung som har diskuterats är kolon, ventrikel, pankreas, gallblåsa, gallvägar, tunntarm, lunga och bröst [4-6]. Molekylärbiologiska studier har dock visat att PMP ofta utgår från appendix som ett rupturerat cystadenom (mucocele appendicis) [7, 8]. Den histologiska heterogeniteten innebär en variation – från ringa fokalt proliferativa epitelceller med lätt atypi till en arkitektonisk och cytologisk bild av adenokarcinom, i båda fallen med en extensiv mucinös komponent [9].

### Överraskningsdiagnos

Många gånger är PMP en »överraskningsdiagnos«, som ställs vid laparotomi på grund av akut buk (ofta appendicit), oklar buk eller bäckentumör eller vid operation av ljumskbräck. I andra fall kan symtom som ökat bukmängd, palpabel tumör, illamående, kräkningar, trötthet och obehag eller smärta från buken leda till att patienten söker läkare [10, 11]. Tumörmarkörerna CEA och CA 19-9 kan vara förhöjda, men på grund av det låga antalet patienter i publicerade studier och på grund av dessa tumörmarkörers variabilitet och osäkerhet vad gäller sensitivitet och specificitet är det svårt att dra slutsatser om deras diagnostiska värde [12, 13].

Det trögflytande slemmet och dess cellfattiga innehåll har gjort att laparocentes och cytologisk analys varit av begränsat värde [12]. För den röntgenologiska diagnostiken och behandlingsuppföljningen har datortomografi (DT) intagit en särställning, medan vanlig röntgen och ultraljud har varit av

### SAMMANFATTAT

Pseudomyxoma peritonei är ett heterogent sjukdomstillstånd, ofta utgående ifrån appendix, med varierande prognos. Obehandlat kan det leda till döden.

Goda resultat efter tumörreducerande kirurgi och behandling med intraperitoneal cytostatikatillförsel har rapporterats i stora patientmaterial.

Sjukdomens låga incidens och den förhållandevis resurskrävande behandlingen är argument för att omhändertagandet av dessa patienter bör centreras.

osäkert värde [14]. Kolonröntgen eller koloskopi är dock viktiga för att utesluta kolonmalignitet. Värdet av magnetomografi (MRT) är inte klarlagt [14]. Den mucinösa ascites som avbildas på DT är mestadels homogen och har en fettensitet med högre attenuering än vatten [14]. En skiktbildning subdiafragmalt och runt mesenteriet, där bukorganen ligger hoppressade centralt omgivna av en homogen massa, är karakterisk för PMP [14, 15] (Figur 1).

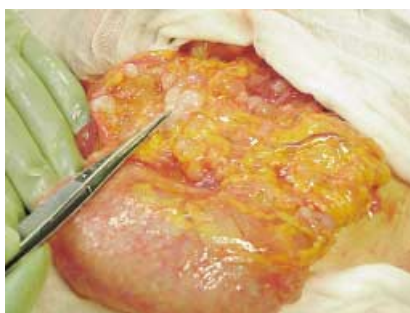
### Varierande behandlingsprinciper

Behandlingsprinciperna vid PMP har varierat något, vilket kan förklaras av sjukdomens ovanlighet, tumörformens heterogenitet samt avsaknaden av den karakteristiska tumörprogression som ses vid kolorektal cancer. Framtidsutsikterna vid denna cancertyp är ofta betydligt bättre än vid sedvanlig peritoneal karcinomas med kolorektalt ursprung. Det har därför hävdats att patienter med PMP inte behöver behandling [16]. Sedan mitten av 1980-talet, när behandlingen av PMP-patienterna i vissa länder koncentrerades på få centra, har man med noggrann peritonektomi i kombination med efterföljande intraperitoneala cytostatika uppnått goda resultat [17, 18]. Intravenös tillförsel av cytostatika ger ett otillräckligt upptag i tumören på grund av bristfällig kärlförsörjning, därav den intraperitoneala tillförseln [19, 20].

Den rekommenderade behandlingen vid lokalt begränsad sjukdom (mucocele appendicis med eller utan penetration av slembildande celler) är kirurgisk excision med stråvan efter



**Figur 1.** Datortomografibild som visar pseudomyxomvävnad omgivande lever och ventrikel.



**Figur 2.** Typiskt utseende hos pseudomyxoma peritonei vid laparotomi. Bilden visar tumöredeposition på omentum majus.

kirurgiskt friska marginaler. Vid peritoneal disseminering rekommenderas i de flesta fall en omfattande laparotomi med peritonektomi samt excision av involverade organ [17, 18, 21]. Detta kan innebära omentektomi, splenektomi, kolecystektomi och kolonresektioner av varierande utbredning samt i vissa fall gastrektomi [11]. Involverade delar av peritoneum och bukvägg kan behöva avlägsnas liksom afficerade delar av inre genitalia hos kvinnor. Omedelbar postoperativ cystostatikabehandling med 5-fluorouracil (5-FU) eller mitomycin C har i vissa fall kombinerats med hypertermi [22, 23].

Behandling med enbart kirurgi utan intraperitoneala cytostatika har i vissa studier visat sig vara associerad med sämre prognos, vilket delvis kan bero på selektion av patienter [21, 24]. Alternativa behandlingar är intraperitoneal administration av mukolytiska dextroslösningar [25], intraperitoneal isotop ( $^{32}\text{P}$  och  $^{198}\text{Au}$ ), [21], radioimmunterapi [26] och immunterapi [27]. Värdet av dessa behandlingar är dock osäkert, inte minst på grund av det låga antalet rapporterade fall.

Cirka 50 procent av PMP-patienterna recidiverar efter genomgången peritonektomi och intraperitoneal cytostatikaterapi. Recidiven uppkommer ofta inom 2,5 år efter kirurgin [21]. Femårsöverlevnaden är bättre hos patienter där makroskopiskt radikal kirurgi utförts (82 procent) än hos icke-radikalopererade (36 procent). Man har också funnit att patienter med mucinös adenomatos har en femårsöverlevnad på 80 procent, medan motsvarande siffra hos patienter med mucinöst adenokarcinom är 12 procent [11].

Vid diagnos av PMP rekommenderas att avlägsna mucinös ascites och ta biopsi för PAD, och när diagnosen är verifierad bör patienten remitteras till ett center som har erfarenhet av peritonektomi och intraperitoneal cytostatikatillförsel [11]. Expektans eller att göra ett behandlingsförsök med intravenösa cytostatika anses kunna försämra patientens prognos [11]. Dessa behandlingsrekommendationer baseras dock inte på randomiserade studier men väl på patientgrupper som är enhetligt behandlade enligt prospektiva protokoll.

### Våra erfarenheter

Vid kirurgiska kliniken i Uppsala har 30 patienter (15 män och 15 kvinnor) med en medelålder på 53 år (21–70 år) behandlats sedan år 1993. Det dominerande symtomet har varit ökat bukmängd (Fakta 1). PMP-diagnosen ställdes vid lapa-

### II Fakta 1

#### Symtom hos 30 patienter med pseudomyxoma peritonei som behandlats i Uppsala 1993–2003

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Ökat bukmängd         | 15 |
| Akut appendicit       | 6  |
| Buksmärta             | 3  |
| Bråck                 | 2  |
| Bäckensmärta          | 2  |
| Trötthet              | 1  |
| Symtomfrihet (hög SR) | 1  |

### II Fakta 2

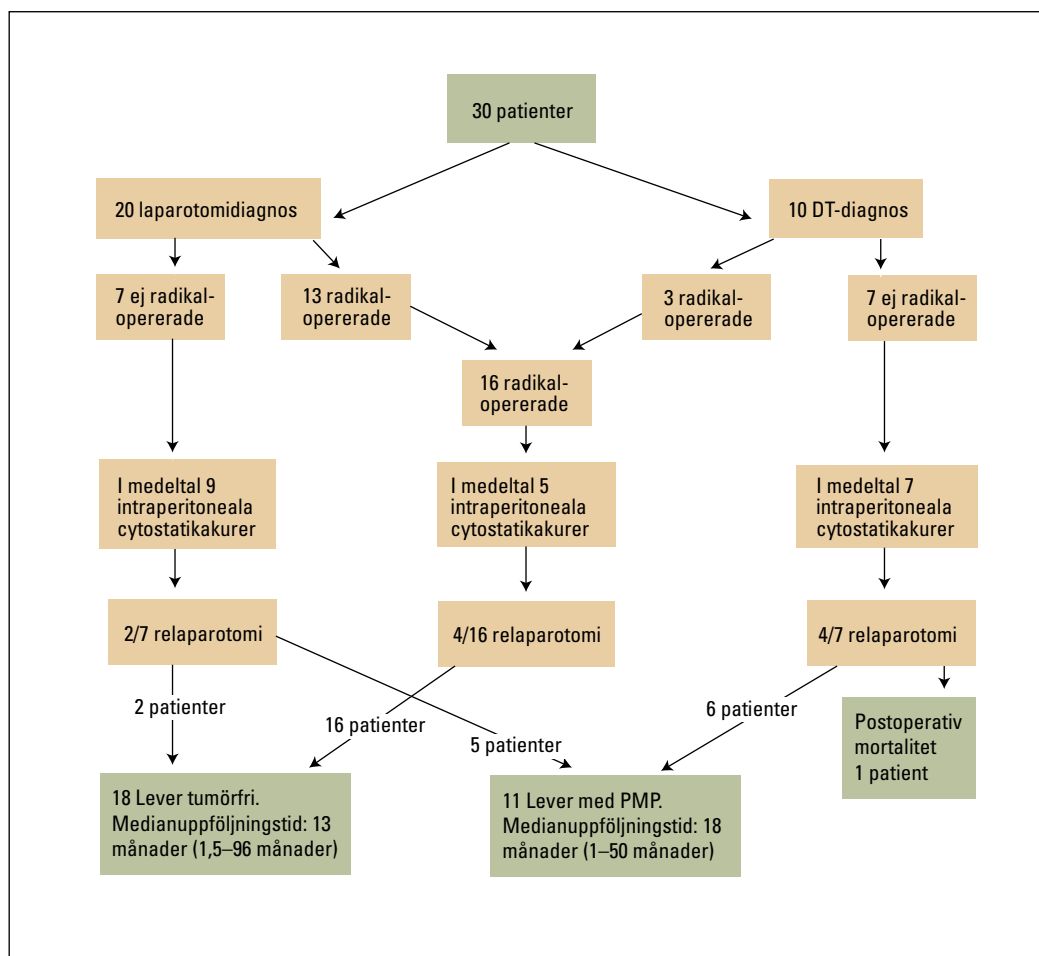
#### Tumörlokalisering hos 30 patienter med pseudomyxoma peritonei som behandlats i Uppsala 1993–2003

|   |    |
|---|----|
| Omentum majus inkl ventrikel, epigastriet, centralt i buken | 22 |
| Höger fossa   | 24 |
| Höger hypokondrium  | 16 |
| Vänster hypokondrium  | 11 |
| Vänster fossa   | 13 |
| Lilla bäckenet  | 24 |

### II Fakta 3

#### Kirurgisk behandling av 30 patienter med pseudomyxoma peritonei som behandlats i Uppsala 1993–2003

|   |    |
|---|----|
| Peritoneal tumörexcision, inkl diafragma och lilla bäckenet | 30 |
| Omentum majus-resektion                                     | 20 |
| Hysterosalpingooforektomi                                   | 4  |
| Högersidig hemikolektomi                                    | 11 |
| Vänstersidig hemikolektomi                                  | 2  |
| Subtotal kolektomi  | 5  |
| Splenektomi   | 7  |
| Bukväggsexcision  | 3  |
| Intraperitoneal Port-a-cath                                 | 30 |



Figur 3. Resultat av behandling av 30 patienter med pseudomyxoma peritonei i Uppsala 1993–2003.

rotomi hos 20 patienter och preoperativt på DT hos 10 patienter. Sjukdomsutbredning i övre delen av buken, bäckenet och högra bukkalvan dominerade (Fakta 2).

Den kirurgiska behandlingen har i huvudsak bestått i att avlägsna all makroskopisk tumörvävnad, tumörinvolverat peritoneum och tumörinvolverade organ (Fakta 3 och Figur 2). 4 patienter hade tidigare opererats på annat sjukhus med ileocecal resektion och 6 patienter med appendektomi. Hos 16 patienter kunde all makroskopisk tumör avlägsnas. Den histologiska undersökningen visade mucinöst adenokarcinom hos 21 patienter och mucinöst cystadenom hos 9 patienter.

Från första postoperativa dagen har vi behandlat med 5-FU (550 mg/m<sup>2</sup>) givet via en intraperitoneal Port-a-cath (No. 21-2000-04, SIMS deltec, Inc., St. Paul, MN, USA) under 6 dagar i följd. Målsättningen har varit att ge 8 kurer med 4–6 veckors intervall. I medeltal har 7 kurer givits. 10 patienter fick 8 kurer. 4 av dessa patienter har fått >8 kurer (10–24) efter relaparotomi och upprepad tumörreducerande kirurgi. Då risk för adherenser föreligger har vi kontrollerat distributionen av cytostatika i bukhåla med bukskintigrafi (SPECT, single photon emission computed tomography) inför den andra behandlingen. Efter genomgången behandling har patienterna kontrollerats med DT-buk och ställningstagande till relaparotomi, s k second look. 10 patienter har reopererats, och av dessa har 6 genomgått ytterligare tumörreduktion.

De behandlingsrelaterade komplikationer som har noterats är övergående buksmärta (ofta vid slutet av 6-dagarsbehandlingen, n=6), illamående (n=12) och övergående förhöjda leverprov (n=5). 2 patienter utvecklade en peritoneal-kutan fistel. En patient som primäropererades på annat sjukhus

fick senare ileus. Patienten reopererades hos oss, fick fem dagars intraperitoneal cytostatikatillförsel och utvecklade en enterokutan fistel och sepsis med dödlig utgång.

I övrigt fanns det ingen behandlingsrelaterad mortalitet. En patient fick reopereras på grund av postoperativ ileus. 29 patienter lever med en uppföljningstid på 1–92 månader (median 16 månader), och av dessa har 18 bedömts vara tumörfria (Figur 3).

### Diskussion

Resultatet i detta material är jämförbart med tidigare publicerade studier avseende överlevnad och makroskopisk reseabilitet [17, 18, 21]. De kirurgiska principerna har varit likartade, däremot har vi inte använt hyperterm mitomycin C-behandling.

Problemen med denna behandling är dels risk för att patienterna drabbas av biverkningar, dels att personalen riskerar att exponeras för cytotoxicitet. Det är möjligt att resultaten ytterligare kan förbättras med hypertermi, även om det inte finns kontrollerade studier som stöder detta. Den kirurgiska tekniken är förhållandevis standardiserad även om den har tenderat att bli mer individualiserad i så måtto att omfattningen av peritonektomi har anpassats till den makroskopiska sjukdomsutbredningen.

En tidigare experimentell studie har visat att anastomos-hållfastheten är något nedsatt efter intraperitoneala cytostatika [28]. Det har dock visats att anastomosläkning kan ske trots omedelbar postoperativ intraperitoneal cytostatikabehandling [29]. Enstaka gånger har vi valt att undvika en anastomos och i stället kombinera second look med nedläggning av stomin. Dessa patienter utsätts för ett betydande kirurgiskt

**ANNONS**

**ANNONS**

trauma med risk för allvarigare komplikationer, vilket understryker vikten av noggrann patientselektion och behovet av fortsatta studier kring denna patientgrupp.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Mann CV. The peritoneum, omentum, mesentery and retroperitoneal space. In: Mann CV, Russell RC, Williams NS, editors. *Bailey and Love's Short practice of surgery*. 22nd ed. London: Chapman and Hall; 1995. p. 64-80.
- Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:22-34.
- Young RH, Scully RE. Ovarian metastases from carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts simulating primary tumors of the ovary. A report of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:60-72.
- Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:1-9.
- Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* 1999;154:1849-55.
- Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing features, site of origin, prognosis and relationship to »pseudomyxoma peritonei«. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1390-1408.
- Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. 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.
- Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996;30:233-80.
- Pfitzer P, Richartz G. Cytology of pseudomyxoma peritonei. *Cytopathol* 1993;9:682-4.
- Zoetmulder FA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Cancer* 1996;32A:1727-33.
- Walensky RP, Venbrux AC, Rrescott CA, Osterman FA Jr. Pseudomyxoma peritonei. *AJR* 1996;167:471-4.
- Bechtold RE, Chen MY, Loggie BW, Jackson SL, Geisinger K. CT appearance of disseminated peritoneal adenomucinosis. *Abdom Imaging* 2001;26:406-10.
- Friedland JS, Allerdice JT, Wyatt AP. Pseudomyxoma peritonei. *J R Soc Med* 1986;79:480-2.
- Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin: Natural history and presentation of a curative approach to treatment. *Dis Colon Rectum* 1987;30:772-9.
- Wertheim I, Fleischhacker D, McLachlin CM, Rice LW, Berkowitz RS, Goff BA. Pseudomyxoma peritonei: a review of 23 cases. *Obstet Gynecol* 1994;84:17-21.
- Mahteme H. Hepatic and peritoneal colorectal metastases: Aspects of prognosis and treatment [dissertation]. (AUU): Uppsala Univ.; 2001.
- Mahteme H, Larsson B, Sundin A, Khamis H, Graf W. Uptake of 5-FU in peritoneal metastases in relation to mode of administration and surgical tumour reduction: An autoradiographic study in the rat. *Eur J Cancer*. In press 2003.
- Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei: Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994;219:112-9.
- Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:727-31.
- Kairemo KJ. Radioimmunotherapy of solid cancer: a review. *Acta Oncol* 1996;35:343-55.
- Fukuma K, Matsuura K, Shibata S, Nakahara K, Fujisaki S, Maeyama M. Pseudomyxoma peritonei: Effect of chronic continuous immunotherapy with a streptococcal preparation, OK-432 after surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:133-7.
- Graf W, Weiber S, Glimelius B, Jiborn H, Pahlman L, Zederfeldt B. Influence of 5-fluorouracil and folinic acid on colonic healing: an experimental study in the rat. *Br J Surg* 1992;79:825-8.
- Graf W, Westlin JE, Pahlman L, Glimelius B. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil and intravenous leucovorin after colorectal cancer surgery: a randomized phase II placebo-controlled study. *Int J Colorectal Dis* 1994;1:35-9.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

**Pseudomyxoma peritonei: A heterogenic disease with a variable prognosis**

**Haile Mahteme, Wilhelm Graf**

*Läkartidningen 2003;100:2936-40*

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is an unusual condition in which massive amounts of gelatinous fluid collections are associated with mucinous implants on the peritoneal and omental surfaces. Recent molecular genetic studies suggest the appendix as the most common primary origin of this disease. Surgical debulking in a combination with intraperitoneal (ip) chemotherapy has been advocated to treat this disease. Thirty patients were treated for PMP, by this concept, at Uppsala University hospital between 1993 and April 2003. One patient died because of septic complications (in-hospital mortality 3 per cent). Twenty-nine patients are alive after median follow-up of 16 months (range 1-92), 18 of them tumor free.

Correspondence : Haile Mahteme, Dept of Surgery, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (Haile.Mahteme@kirurgi.uu.se)