

PSEUDOMYXOMA PERITONEI I MUCINOZNI TUMORI JAJNIKA

Biljana Đorđević¹, Simonida Stojanović², Nadica Ljubenović³ i Ivana Đorđević²

Pseudomyxoma peritonei (PMP) je kliničko stanje koje se karakteriše obilnim mucinoznim ascitesom i mucinoznim peritoneumskim implantatima. Bolesnice sa PMP često imaju sinhroni mucinozni tumor jajnika i apendiksa. Opisane su tri histopatološke forme PMP i to: peritoneumska mucinozna karcinomatoza, koja predstavlja metastatski adenokarcinom visokog gradusa, koji obično potiče iz apendiksa ili kolona; peritoneumska mucinozna karcinomatoza sa intermedijarnim ili neodređenim obeležjima, koju karakterišu peritoneumske lezije sastavljene od obilne ekstracelularne sluzi i epitela koji pokazuju fokalnu proliferaciju i minimalnu atipiju; diseminovana peritoneumska adenomucinoza, koja predstavlja indolentnu proliferaciju benignih ili minimalno atipičnih neoplastičnih mucinoznih ćelija koje gotovo uvek potiču od rupturirane mucinozne neoplazme apendiksa. Termin pseudomyxoma peritonei nije dovoljno specifičan da bi se koristio kao histopatološka dijagnoza. *Acta Medica Medianae 2009;48(1):46-49.*

Ključne reči: *Pseudomyxoma peritonei, mucinozni tumor, jajnik, apendiks*

Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu¹
Medicinski fakultet u Nišu²
Vojna bolnica u Nišu³

Kontakt: Biljana Đorđević
Institut za patologiju Medicinskog fakulteta
Bulevar dr Zorana Đindića 48
18000 Niš, Srbija
Tel.: +381 18 224 092
E-mail: ibt1@sbb.co.yu

Uvod

Pseudomyxoma peritonei (PMP) je kliničko stanje koje se karakteriše velikom količinom mucinoznog ascetes i mucinoznim peritoneumskim implantatima.

Incidenca PMP je približno 2 na 10 000 laparotomija i oko 75% bolesnika su žene (1,2). Najčešća mesta porekla PMP su tumori apendiksa, kolona i ovarijuma (2-8). Opisano je i drugačije poreklo PMP, kao što su tumori pluća, jajovoda, materice, urahusa, zajedničkog žučnog kanala, pankreasa i želuca (9-14).

Kod približno 44% žena sa PMP postoji i mucinozni tumor jajnika (3,8). Generalno je prihvaćeno da je zahvatanje ovarijuma kod žena sa PMP sekundarno; PMP je skoro uvek gastrointestinalnog porekla i obično potiče od mucinoznog adenoma apendiksa (2,3,8,15). Najčešći simptomi koji prate PMP su uvećanje trbuha usled progresivnog nakupljanja mucinoznog ascetes, prisustvo ovarijumske mase i simptomi nalik onim koji postoje kod apendicitisa (2,16,17).

Neki istraživači (8,18,19,20) su prepostavili da su klinička prezentacija i makroskopski izgled PMP udruženi sa tri različita histopatološka entiteta to sa: peritoneumskom mucinoznom karcinomatozom, koja histopatološki predstavlja metastatski adenokarcinom visokog gradusa, koji obično potiče

iz apendiksa ili kolona i karakteriše se visokom stopom ranog mortaliteta; peritoneumskom mucinoznom karcinomatozom sa intermedijarnim ili neodređenim obeležjima koja se karakterišu peritoneumskim lezijama sastavljenim od obilnog ekstracelularnog mukusa i epitela koji pokazuje minimalnu atipiju, malu mitotsku aktivnost i fokalnu proliferaciju; diseminovanom peritoneumskom adenomucinom koja predstavlja indolentnu proliferaciju histopatološki benignih ili minimalno atipičnih neoplastičnih mucinoznih ćelija koje skoro uvek vode poreklo od rupturirane mucinozne neoplazme apendiksa. Mucinozni epitel oslobođen iz neoplazme apendiksa implantira se na površinu peritoneuma i sposoban je da produkuje veliku količinu mukina. Ovaj epitel ima malu sposobnost invazije tkiva, a mukin koji se nakuplja u peritoneumskoj šupljini je iritans koji izaziva fibrozu i adhezije.

Makroskopske karakteristike

Pseudomyxoma peritonei karakterišu mucinozni ascites i mukoidni čvorici koji prominiraju sa površine peritoneuma (Slika 1). Mucinozni tumori jajnika udruženi sa PMP su bilateralni u 80% slučajeva i sa prosečnim dijametrom od 7cm (3). Kada su unilateralni, češće su lokalizovani sa desne strane. Kod diseminovane peritoneumske adenomucinoze, zahvaćeni jajnici su obično cistični i imaju mukoidnu površinu i čvorice ili implantate na površini. Kod peritoneumske mucinozne karcinomatoze, metastatski mucinozni karcinomi jajnika mogu da izgledaju slično, ali su češće solidni (3,8). Kod 75% bolesnica sa PMP postoji makroskopski ili mikroskopski dokaz rupture tumora apendiksa (3). Ruptura apendiksa može da bude

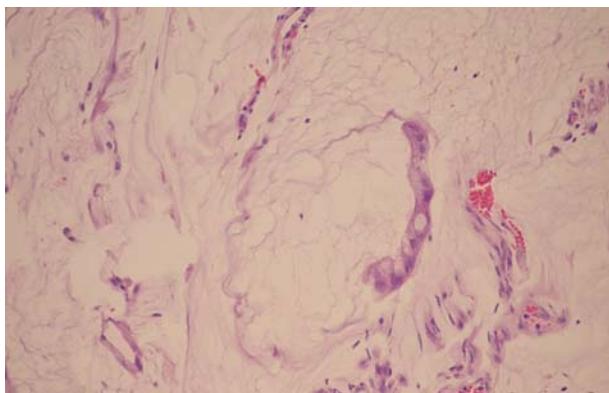
veoma mala, može da zaraste ili da se previdi usled neadekvatnog uzimanja uzorka, što ujedno predstavlja i najbolje objašnjenje za preostalih (25%) naizgled nerupturiranih apendiksa (3).



Slika 1. *Pseudomyxoma peritonei – makroskopski izgled*

Histopatologija

Histopatološki, diseminovanu peritoneumsku adenomucinozu karakterišu jezerca sluzi sa mucinoznim epitelnim ćelijama koje ne pokazuju značajnu citološku atipiju ili mitotsku aktivnost (Slika 2) i koje ne vrše invaziju tkiva. Kod peritoneumske mucinozne karcinomatoze, jezerca sluzi sadrže mucinozne epitelne ćelije koje pokazuju umerenu ili izraženu citološku atipiju i značajnu mitotsku aktivnost. Mucinozne epitelne ćelije pokazuju invazivni rast (2,3).



Slika 2. *Pseudomyxoma peritonei – histopatološki izgled (HE, x200)*

Većina tumora jajnika udruženih sa PMP ima mukoidne čvorice ili implantate koji zahvataju površinu ovarijuma. U više od 50% slučajeva postoji zahvatanje korteksa jajnika, a u oko 25% slučajeva zahvatanje strome ovarijuma (3). Pseudomyxoma ovarii, koji se karakteriše disekcijom strome jajnika acelularnim jezercima mucina, postoji u dve trećine slučajeva u vidu multifokalnih promena.

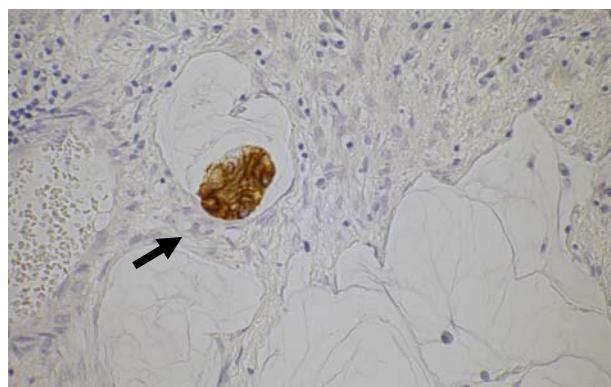
Kod diseminovane peritoneumske adenomucinoze, tumor jajnika čine jezerca sluzi sa jednostavnim ili fokalno proliferativnim mucinoznim epitelom koji pokazuje minimalnu citološku atipiju i retke mitoze. Epitel sadrži mucine, ima bazalno postavljena jedra i podseća na foveolarni gastrični

epitel. Tumori jajnika ove morfološije skoro su uvek udruženi sa adenomima apendiksa bez signifikantne atipije (3). Histopatološki, mucinozni tumor ovarijuma je veoma sličan peritoneumskim mucinoznim lezijama, kao i adenomu apendiksa (3).

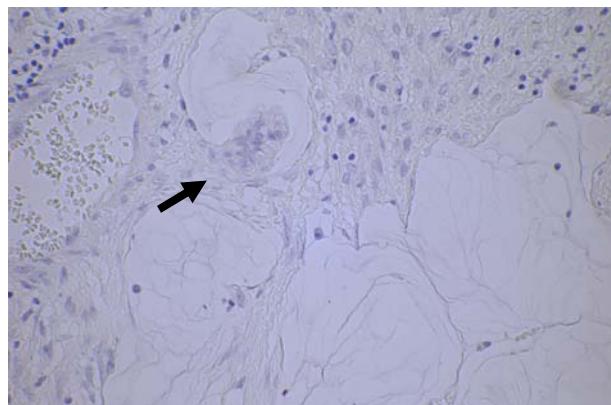
Kod peritoneumske mucinozne karcinomatoze, mucinozni tumor ovarijuma karakterišu proliferacija mucinoznog epitela i umerena do izražena citološka atipija ili prisustvo ćelija tipa pečatnog prstena (signet-ring cells), značajna mitotska aktivnost i očigledna invazija strome (2,3).

Imunohistohemija

Imunohistohemijske i molekularne studije pokazale su da su mucinozni tumori jajnika udruženi sa PMP sekundarni i da potiču od mucinoznih tumora apendiksa (20-25). U najvećem broju slučajeva imunohistohemijski profil ovih tumora jajnika veoma je sličan onom kod udruženih mucinoznih adenoma apendiksa. Mucinozni tumori jajnika udruženi sa PMP pokazuju pozitivnu reakciju na citokeratin 20 i negativnu reakciju na citokeratin 7 (Slike 3 i 4).



Slika 3. *Mucinozni tumor jajnika - pozitivna reakcija na citokeratin 20 (LSAB, x200)*



Slika 4. *Mucinozni tumor jajnika - negativna reakcija na citokeratin 7 (LSAB, x200)*

Nasuprot ovome, primarni mucinozni tumori jajnika su difuzno pozitivni na citokeratin 7 (20-22). Primarni mucinozni tumori jajnika mogu da budu pozitivni i na citokeratin 20, ali je distribucija pozitivne reakcije obično fokalna, za razliku od mucinoznih tumora jajnika udruženih sa PMP, gde je pozitivna reakcija na citokeratin 20 jaka i difuzna. Molekularne studije su pokazale identične

mutacije K-ras gena ili njihovo odsustvo u simultanim tumorima apendiksa i jajnika (23,24). Različit gubitak alela pokazan je u nekim slučajevima simultanih tumora jajnika i apendiksa (gubitak heterozigotnosti u tumoru jajnika u odnosu na adenom apendiksa), što ukazuje na pojavu novih genetskih alteracija kod tumora jajnika u sklopu tumorske progresije ili na to da su neki simultani tumori apendiksa i ovarijuma nezavisni primarni tumori (24,25).

Biološko ponašanje

Slučajevi PMP označeni kao diseminovana peritoneumska adenomucinoza skoro su uvek udruženi sa mucinoznim adenomima apendiksa i odgovaraju klasičnom opisu PMP u staroj literaturi,

gde je biološko ponašanje PMP opisano kao sporo progresivno, sa ponovljenim nakupljanjem mucinoznog ascitesa i kompatibilno sa dugotrajnim preživljavanjem, čak i ako se PMP tretira simptomatski (periodična evakuacija ascitesa) (2-4,8,19). Nasuprot ovome, slučajevi PMP označeni kao peritoneumska mucinozna karcinomatoza su metastatski mucusekretujući karcinomi apendiksa ili kolona i oni su udruženi sa agresivnim kliničkim tokom (više od 90% bolesnica umre u roku od tri godine) (2-4,8,19).

Zaključak

Termin pseudomyxoma peritonei, iako korištan kao operativni i makroskopski opis, nije dovoljno specifičan da bi se koristio kao histopatološka dijagnoza.

Literatura

1. Hasenburg A, Watermann DO, Orlovská-Volk M, Gitscs G. Pseudomyxoma peritonei. Eur Clin Obstet Gynaecol 2005;1(1):19-23.
2. Smeenk RM, Bruin SC, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Rosai J. Pseudomyxoma peritonei. Curr Probl Surg 2008;45:527-75.
3. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, editors. Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.p. 791-904.
4. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.p.128-30.
5. Prat J. Pathology of the ovary. Philadelphia: Saunders; 2004.p.128-32.
6. Đorđević B, Mihailović D, Stojanović D. Patologija malignih tumora jajnika. U: Stanojević Z, urednik. Savremeni pristup u dijagnostici i terapiji karcinoma ovarijuma. Niš: Medicinski fakultet; 2006.p.71-83.
7. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. Mod Pathol 2005;18(1):S33-50.
8. 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 pathologic features, site of origin, prognosis and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol 1995;19:1390-408.
9. Kurita M, Komatsu H, Hata Y, Shiina S, Ota S, Terano A, et al. Pseudomyxoma peritonei due to adenocarcinoma of the lung: case report. J Gastroenterol 1994;29:344-8.
10. McCarthy JH and Aga R. A fallopian tube lesion of borderline malignancy associated with pseudomyxoma peritonei. Histopathology 1988;13:223-5.
11. De Bree E, Witkamp A, Van De Vijver M, Zoetmulder F. Unusual origins of pseudomyxoma peritonei. J Surg Oncol 2000;75:270-4.
12. Solkar MH, Akhtar NM, Khan Z, Parker MC. Pseudomyxoma extraperitonei occurring 35 years after appendectomy: a case report and review of literature. World J Surg Oncol. 2004;2:19-20.
13. Mizuta Y, Akazawa Y, Shiozawa K, Ohara H, Ohba K, Ohnita K, Isomoto H, et al. Pseudomyxoma peritonei accompanied by intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreas 2005;5(4-5): 470-4.
14. Zanelli M, Casadei R, Santini D, Gallo C, Verdrame F, La Donna M, et al. Pseudomyxoma peritonei associated with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. Pancreas 1998;17(1):100-2.
15. Prayson RA, Hart WR, Peters RE. Pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. Am J Sur Pathol 1994;18:591-603.
16. Stanojević Z, Rančić G, Radić S, Potić-Zečević N, Đorđević B, Marković M, et al. Pathogenesis of malignant ascites in ovarian cancer patients. Arch Oncol 2004;12(2):115-8.
17. Stanojević Z, Đorđević B, Dunjić O. Metastatski tumori jajnika: učestalost i najčešća lokalizacija primarnog tumora. Acta Medica Mediana 2007;46(4):5-9.
18. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. 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.
19. Ronnett BM, Yan H, 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.
20. 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.
21. Ronnett BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Young RH. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. Am J Surg Pathol 1997;21:1144-55.
22. Guerrieri C, Fränklund B, Boeryd B. Expression of cytokeratin 7 in simultaneous mucinous tumors of the ovary and appendix. Mod Pathol 1995;8:573-6.
23. Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutation. Am J Sur Pathol 1996;20:739-46.
24. Chuquai EB, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Bryant BR, Nogales F, Tavassoli FA, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. Hum Pathol 1996;27(2):165-71.
25. 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.

PSEUDOMYXOMA PERITONEI AND MUCINOUS OVARIAN TUMORS

Biljana Djordjevic, Simonida Stojanovic, Nadica Ljubenovic and Ivana Djordjevic

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a clinical condition characterized by copious amounts of mucinous ascites and mucinous peritoneal implants. Female patients with PMP often have synchronous ovarian and appendiceal tumors. Three pathohistological diagnostic categories of PMP are described as follows: peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA) which represents high-grade metastatic adenocarcinoma usually derives from the appendix or colon; peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate or discordant features (PMCA-I/D) which is characterized by peritoneal lesions composed of abundant extracellular mucus and epithelium showing focal proliferation and minimal atypia; and disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM) which represents an indolent proliferation of benign or minimally atypical neoplastic mucinous cells nearly always derive from a ruptured mucinous neoplasm of the appendix. The term PMP is not sufficiently specific to be used as a histopathological diagnosis. *Acta Medica Medianae 2009;48(1): 46-49.*

Key words: *pseudomyxoma peritonei, mucinous tumors, ovary, appendix*