

Kirsi Niemi

UMPILISÄKKEEN KASVAIMET

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Kirsi Niemi

UMPILISÄKKEEN KASVAIMET

Kevätlukukausi 2020

Vastuuhenkilöt: Professori Paulina Salminen ja LT Elina Lietzén

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Kliininen laitos

NIEMI, KIRSI: Umpilisäkkeen kasvaimet

Syventävien opintojen kirjallinen työ 19 s.

Gastroenterologinen kirurgia

Helmikuu 2020

---

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää umpilisäkkeen kasvainten esiintyvyyttä akuutin umpilisäketulehduksen vuoksi leikatuilla potilailla, sekä arvioida umpilisäketulehduksen hoitomuotojen merkitystä umpilisäkekasvainten löytämisessä. Keräämäni tutkimusmateriaali oli osa Elina Lietzénin väitöskirjaa, jonka yhdessä osatyössä tutkittiin umpilisäkkeen kasvainten esiintyvyyden korrelaatiota umpilisäketulehduksen eri vaikeusasteisiin<sup>1)</sup>.

Umpilisäkkeen kasvaimet ovat harvinaisia. Niiden esiintyvyys on todettu suuremmaksi vaikeamman eli komplisoituneen umpilisäketulehduksen yhteydessä, kuin lievimmässä tautimuodossa eli komplisoitumattomassa umpilisäketulehduksessa. Umpilisäkkeen paikallista kasvainta ei pystytä havaitsemaan luotettavasti nykyisillä kuvantamismenetelmillä umpilisäketulehduksen yhteydessä, sillä tulehdusreaktio vaikeuttaa tulkintaa. Umpilisäketulehduksen hoito on jo pitkään ollut leikkaus eli tulehtuneen umpilisäkkeen poisto, mutta konservatiivinen hoito on osoittanut lupaavia tuloksia komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen hoidossa. Eri hoitovaihtoehtoja sekä niiden potilaskohtaista optimointia tutkitaan aktiivisesti. Operatiivisesti hoidetuista potilaista n. 0,5 – 2 %:lla todetaan poistetun umpilisäkkeen histologisessa tutkimuksessa sattumalöydöksenä umpilisäkkeen kasvain. Selvittämällä umpilisäkkeen kasvainten esiintyvyyden suhdetta umpilisäketulehduksen eri vaikeusasteisiin voidaan arvioida mahdollista riskiä, että umpilisäkkeen kasvaimet jäävät diagnosoimatta konservatiivisesti hoidetuilla potilailla.

Tutkimuksen aineistona käytettiin Syöpärekisterin potilaita, joilla on todettu umpilisäkkeen primaarikasvain aikavälillä 2007– 2013. Tutkimukseen osallistuivat Helsingin, Tampereen, Turun, Kuopion ja Oulun yliopistolliset sairaalat, sekä Jyväskylän, Mikkelin ja Lahden keskussairaalat. Tiedot käsiteltiin ilman henkilötietoja, eivätkä potilaat ole tunnistettavissa materiaalista. Lisäksi opinnäytetyöhön sisällytettiin lyhyt kirjallisuuskatsaus aihekokonaisuudesta.

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. UMPILISÄKE	3
2.1. Normaali anatomia	3
2.2. Kliininen merkitys	4
2.3. Umpilisäketulehdus	4
2.4. Umpilisäketulehduksen diagnostiikka	5
3. UMPILISÄKETULEHDUKSEN HOITO	8
3.1 Umpilisäketulehduksen leikkaushoito	8
3.2 Umpilisäketulehduksen mikrobilääkehoito	8
3.3 Umpilisäketulehduksen hoitomuodon merkitys tulevaisuudessa	9
4. UMPILISÄKKEEN KASVAIMET	10
4.1. Esiintyvyys ja histologia	10
4.2 Umpilisäkkeen kasvainten hoito	12
5. AINEISTO JA MENETELMÄT	13
5.1. Tutkimus	13
5.2. Menetelmät	13
5.3. Tulokset	14
LÄHTEET	18

## 1. JOHDANTO

Umpilisäkkeen eli appendix vermiformiksen kasvaimet ovat harvinaisia<sup>2)</sup>. Umpilisäkkeen kasvainten esiintyvyys akuutin umpilisäketulehduksen yhteydessä on 0,7–2,5 % luokkaa. Kasvaimet löytyvät usein sattumalöydöksinä. Umpilisäkkeen kasvaimia on neljää histologista päätyyppiä, joista yleisin on neuroendokriininen tuumori (NET), jonka ilmaantuvuus on 0,15–0,6/100 000 vuodessa.<sup>3)</sup>

Akuutti umpilisäketulehdus eli appendisiitti on yleisin päivystysleikkauksen syy. Epidemiologisten ja kliinisten tutkimusten perusteella tiedetään, että umpilisäketulehduksia on kahta eri tyyppiä; lievempi komplisoitumaton ja vaikeampi komplisoitunut umpilisäketulehdus. Suurin osa umpilisäketulehduksista on lievempää muotoa. Komplisoituneen umpilisäketulehduksen hoitona on kiireellinen umpilisäkkeen poistoleikkaus lukuun ottamatta umpilisäkkeen vieruskudoksen paisetta eli periappendikulaarista abskessia, joka usein hoidetaan ensin konservatiivisesti antibiootihoidolla tai tarvittaessa dreneerauksella. Vaikeassa umpilisäketulehduksessa, jossa umpilisäkkeen alueelle kehittyy märkäkertymä (periappendikulaarinen abskessi), esiintyy selvästi yleisimmin umpilisäkkeen kasvaimia kuin lievemässä tulehduksessa.<sup>1)</sup>

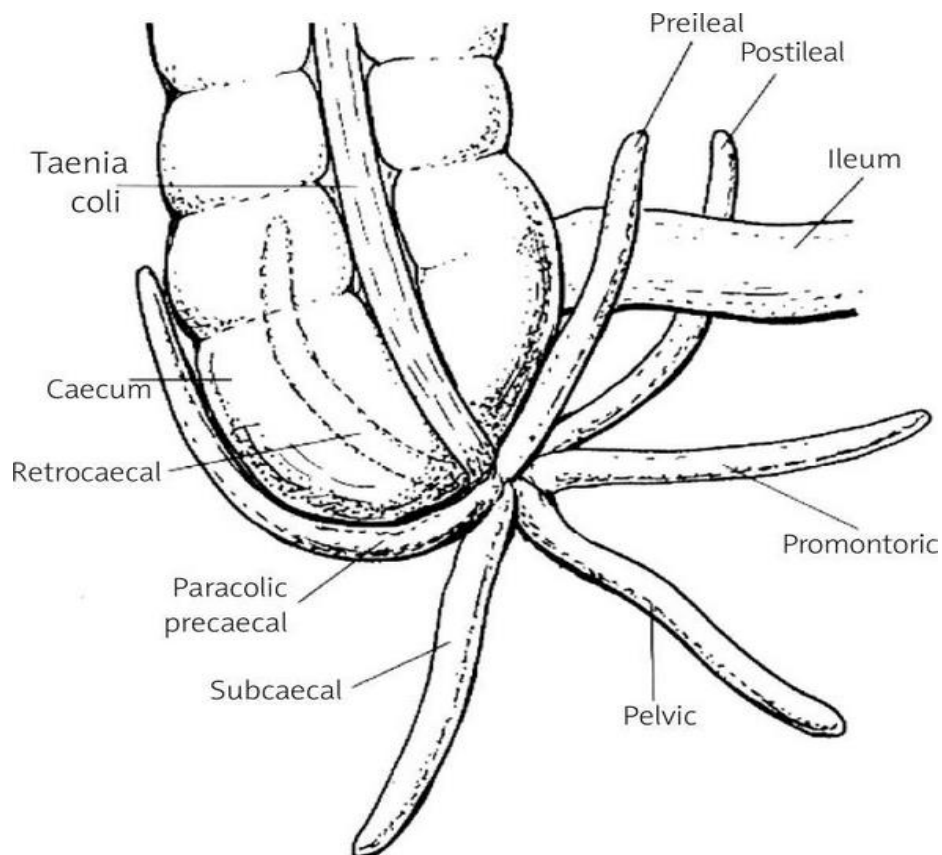
Retrospektiivisen tutkimusdatan perusteella on arvioitu, että riski umpilisäketulehduksen etenemiselle lievästä tulehduksesta aina perforaatioon eli suolen puhkeamiseen ja leikkauksen jälkeisille komplikaatioille kasvavat ajan mittaan<sup>4)</sup>. Kaikki akuutit umpilisäketulehdukset eivät johda umpilisäkkeen puhkeamiseen. Viitteitä siitä, että komplisoitunut ja komplisoitumaton umpilisäketulehdus ovat patofysiologialtaan eri tautimuotoja, on enenevässä määrin<sup>5)</sup>. Komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen hoidossa tutkitaan aktiivisesti antibioottihoitoa vaihtoehtona leikkaushoidolle. Kansallisessa APPAC-tutkimuksessa osoitettiin, että suurin osa (73 %) näistä komplisoitumattomista umpilisäketulehduksista voitiin hoitaa antibiooteilla.

Viiden vuoden seurannassa antibioottilääkityksen jälkeen myöhemmin leikkaukseen päätyneillä potilailla ei ilmennyt lisääntyneitä komplikaatioita, eli mikrobilääkehoito oli turvallista. <sup>6)</sup>

## 2. UMPILISÄKE

### 2.1 Normaali anatomia

Umpilisäke eli appendix vermiformis sijaitsee paksusuolen alkuosan eli caecumin teenioiden (paksusuolennauhojen) yhtymäkohdassa. Yleisimmät anatomiset variaatiot ovat retrosekaalinen eli umpisuolen taakse suuntautuva ja pelvinen eli lantion keskelle suuntautuva. Umpilisäke on muodoltaan matomainen ja pituudeltaan yleensä 6–9cm, mutta pituus vaihtelee 2–25cm välillä.<sup>2)</sup> Umpilisäkkeen verisuonitus tulee arteria appendiculariksesta, joka haarautuu arteria ileocolicasta.



KUVA1. Umpilisäkkeen anatomisia variaatioita.<sup>7)</sup>

## 2.2 Kliininen merkitys

Umpilisäkkeen merkitys on edelleen tuntematon, ja sitä on aiemmin pidetty evolutiivisena kehitysjäänteenä. Nykyään kuitenkin tiedetään, että umpilisäkkeellä on sen runsaan imukudoksen vuoksi immunologisesti merkittävä rooli suoliston bakteeristoflooraan ja sen käsittelyyn. Tämän takia umpilisäkkeen toiminnalla saattaa olla vaikutuksia useissa suoliston alueen tautitiloissa, kuten haavaisessa paksusuolen tulehduksessa ja paksusuolen syövässä.<sup>8)</sup>

## 2.3. Umpilisäketulehdus

Umpilisäketulehduksen syitä ja syntymekanismeja ei tiedetä tarkasti. Yksi yleisesti hyväksytty teoria on umpilisäkkeen tyven ahtautumisesta seuraava fysiologinen prosessi, joka johtaa lopulta umpilisäkkeen tyven tukkeutumiseen ja etenevään tulehdusreaktion syntyyn. Tukoksen ahtauttava tekijä voi olla esimerkiksi ulostekivi tai harvinaisemmin kasvain. Kaikki umpilisäketulehdukset eivät ole seurausta tästä prosessista eli etiologia ja patofysiologia ovat vielä osin tuntemattomia.

Umpilisäkkeen sisäinen tukos johtaa paineen kasvuun umpilisäkekudoksessa heikentäen seinämän verenkiertoa. Puutteellisesta verenkierrosta seuraa hapenpuute, jolloin puolustusmekanismit toimivat heikommin, ja limakalvo tulehtuu herkemmin suolistomikrobien vaikutuksesta. Tulehdus etenee limakalvon alaiseen sidekudoskerrokseen jatkaen edelleen lihaskudoskerrokseen ja siitä umpilisäkettä verhoavan sidekudoksen ja levyepiteelin eli seroosan muodostamaan kalvoon. Seroosan rikkoutuessa tulehdus leviää umpilisäkkeen ulkopuolelle aiheuttaen vatsakalvon tulehduksen eli peritoniitin tai umpilisäkkeen vieruskudospaiseen, jos puhkeama tapahtuu rajautuvaan tilaan. Makroskooppisesti tulehtunut umpilisäke näyttää aluksi punoittavalta, mutta tulehduksen edetessä se voi muuttua sinertäväksi tai mustaksi kuolioon viitaten.<sup>9)</sup> Aiemmin ajateltiin, että umpilisäkkeentulehduksen luonnollinen taudinkulku johtaisi aina jatkumona tähän tulehduksen komplisoitumiseen eli umpilisäkkeen puhkeamiseen ja vatsakalvontulehdukseen sekä henkeä uhkaavaan tilaan.

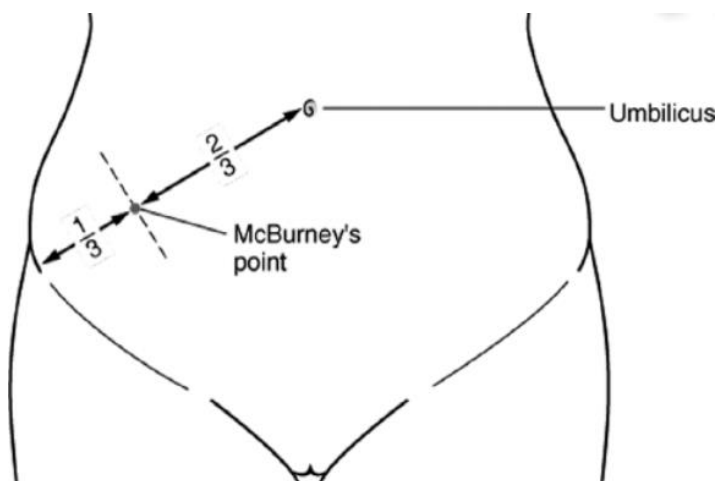
Tämän vuoksi umpilisäkkeen poistoleikkausta pidettiin ainoana ja hengen pelastavana hoitomuotona. Nykytutkimukset ovat osoittaneet, että tulehdus ei aina johda suolen puhkeamiseen, vaan umpilisäketulehduksia on kahta muotoa; lievä eli komplisoitumaton ja vaikea eli komplisoitunut umpilisäketulehdus. Suurin osa, noin 70–80 %, umpilisäketulehduksista on kuitenkin lievempää tautimuotoa.<sup>3)</sup> Komplisoituneen tulehduksen määritelmänä on perinteisesti kuolion seurauksena tapahtuva umpilisäkkeen puhkeaminen eli perforaatio, umpilisäkkeen vieruskudoksen paise eli periappendikulaariabskessi tai umpilisäkkeen kasvain. Perforaatio vapaaseen vatsaonteloon aiheuttaa vatsakalvon tulehduksen eli peritoniitin. Periappendikulaariabsessi on umpilisäkkeen vieruskudoksen märkäpaise, joka on nimensä mukaan osittain tai kokonaan umpilisäkkeen ympärillä. Tällöin tulehdus on rajautunut, eikä aiheuta vatsakalvontulehdusta. Eri vaikeusasteiden määritelmä on myös aktiivisen tutkimuksen kohteena etenkin umpilisäkkeen ulostekiven eli fekoliitin osalta, koska sen esiintyvyyden on todettu liittyvän vaikeampaan umpilisäketulehduksen taudinkulkuun ja usein fekoliitin esiintyminen luokitellaankin vaikeammaksi tautimuodoksi.<sup>10)</sup>

#### **2.4. Umpilisäketulehduksen diagnostiikka**

Umpilisäketulehduksen diagnoosiin voidaan päätyä kliinisin oirein ja löydösin, joihin diagnoosin tekeminen aiemmin perustuikin. Taudinkuvalle on tyypillistä äkillisesti alkava epämääräinen vatsakipu kauttaaltaan vatsan alueella ja kipu tyypillisesti siirtyy oikealle alavatsalle. Tyypillinen palpaatioarkuus todetaan McBurneyn pisteessä (määritetty sijaitsevan navan ja spina iliaca anterior superiorin välisen janan 2. ja 3. kolmanneksen rajalla, kts. kuva 2). Muita mahdollisia löydöksiä ovat oikean alavatsan lihaspuolustus-löydös eli défence, sekä painamisen jälkeen seuraava päästöaristus eli rebound-oire. Oikean alavatsan défencen ja päästöaristuksen on raportoitu olevan umpilisäketulehduksen tunnistamisessa herkkyydeltään 39–74 % ja tarkkuudeltaan 57–84 % luokkaa.<sup>11)</sup> On arvioitu, että noin kolmasosalla potilaista taudinkuva on epätyypillinen vaikeuttaen diagnoosin tekemistä. Laboratoriokokeista keskeisimmät ovat tulehduksesta kertovat kokeet eli C-reaktiivinen proteiini (P-CRP) ja



valkosolujen määrä (B-Leuk). Nämä yhdistettynä kliiniseen taudinkuvaan voivat auttaa diagnoosiin pääsemisessä. Tutkimukset eivät ole kovin herkkiä, mutta niiden ollessa viitealueella, on umpilisäketulehdus epätodennäköinen.<sup>2)</sup>



Kuva 2. McBurneyn piste

Tietokonetomografia eli TT-kuvaus on tämän hetken kuvantamistutkimuksista paras umpilisäketulehduksen diagnostiikassa. Tutkimuksen sensitiivisyyden on osoitettu olevan jopa 99 % ja spesifisyyden 95 % eli TT-kuvaus on varsin luotettava ja tarkka tutkimus.<sup>12)</sup> TT-kuvauksen on todettu vähentävän tarpeettomia leikkaushoitoja diagnostiikan tarkentumisen pohjalta ja siten kuvantamisen on todettu vähentävän myös hoidon kokonaiskustannuksia. TT-kuvauksessa potilas kuitenkin altistuu ionisoivalle säteilylle, joka saattaa lisätä syöpäriskiä tulevaisuudessa ja umpilisäketulehduksen potilasaineistossa tämä on olennaisen tärkeää suurimman osan potilaista ollessa nuoria aikuisia. Tämän vuoksi on kehitetty matala-annoksista TT-kuvantamista. Vuosina 2015–2016 TYKS:ssä toteutetussa OPTICAP-tutkimuksessa vertailtiin vatsan tavallisen ja matala-annoksisen TT-kuvauksen eroja akuutin umpilisäketulehduksen diagnostiikassa kuvaamalla sama potilas molemmilla kuvantamismenetelmillä. Tutkimusmuotojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa,

vaan molemmat tutkimukset osoittivat umpilisäketulehduksen ja sen eri tautimuodot yhtä hyvin. Matala-annoksisen TT-kuvauksen säderasitus oli merkittävästi tavallista TT-kuvausta pienempi 3.33 mSV vs. 4.44 mSV ( $P < 0.001$ ).<sup>13)</sup>

Vuonna 2017 tehdyssä katsauksessa etsittiin tyypillisiä TT-kuvauksen löydöksiä ennustamaan, onko kyseessä komplisoitunut vai komplisoitumaton umpilisäketulehdus. Yhteensä 23:n tutkimuksen analyysissä todettiin yhdeksän piirrettä, jotka yli 70 %:n tarkkuudella ennustivat kyseessä olevan komplisoitunut umpilisäketulehdus. Näitä piirteitä olivat mm. ilma vapaassa vatsaontelossa, neste vapaassa vatsaontelossa ja abskessi eli märkäkertymä sekä umpilisäkkeen halkaisija  $> 14$  mm. Löydösten sensitiivisyyden vaihteluväli oli 14–59 %. Edellä mainitut löydökset TT-kuvauksessa viittaavat suurella todennäköisyydellä komplisoituneeseen umpilisäketulehdukseen, mutta myös löydösten puuttuminen voi olla hyvä ja riittävä viite poissulkemaan komplisoituneen tautimuodon.<sup>14)</sup>

Ultraäänitutkimusta voidaan käyttää akuutin umpilisäketulehduksen diagnostiikassa. Sen etuna on hyvä saatavuus ja säderasituksen puuttuminen. Ultraäänitutkimus on tekijäriippuvainen ja TT-kuvausta epäluotettavampi. Tutkimuksen tulkitsemista voi haitata esimerkiksi vatsanseudun runsas rasvakertymä ylipainoon liittyen. Tutkimuksella ei voi poissulkea luotettavasti umpilisäketulehdusta. Lapsilla ja raskaana olevilla ultraäänitutkimus on ensisijainen kuvantamismenetelmä. Magneettitutkimusta voidaan käyttää tarvittaessa kuvantamistutkimuksena esimerkiksi edellä mainituilla erityisryhmillä. Magneettitutkimuksen haittana ovat muun muassa sen huono saatavuus ja tutkimuksen pitkä kesto.<sup>6)</sup>

### **3. UMPILISÄKETULEHDUKSEN HOITO**

#### **3.1 Umpilisäketulehduksen leikkaushoito**

Umpilisäketulehduksen leikkaushoidossa tulehtunut umpilisäke poistetaan eli tehdään appendikektomia. Ensisijainen menetelmä nykyään on tähystyskirurginen eli laparoskooppinen appendikektomia.

Laparoskooppisessa umpilisäkkeen poistossa vatsanpeitteiden läpi asetetaan kolme porttia, kun taas avotekniikassa tehdään oikealle alavatsalle ns. vaihtoviilto, jota kautta umpilisäke poistetaan. Kummassakin tekniikassa suolilieve preparoidaan, umpilisäkkeemvaltimo arteria appendicularis suljetaan ja suolilieve katkaistaan. Umpilisäke suljetaan tyvestään, katkaistaan ja poistetaan. Laparoskooppisessa menetelmässä umpilisäke poistetaan haavilla.<sup>15),16)</sup>

Laparoskooppiseen leikkaukseen liittyy merkittävästi vähemmän kipua ja haavainfektioita verrattuna avoleikkaukseen, laparoskooppisesti leikatut potilaat toipuvat merkittävästi nopeammin työkyntoiseksi ja sairaalassaoloaika on lyhyempi.<sup>16)</sup>

#### **3.2 Komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen antibioottihoito**

Viime vuosina on saatu enenevässä määrin näyttöä siitä, että lievä umpilisäketulehdus voitaisiin hoitaa mikrobilääkkeillä. Suomessa kuudessa sairaalassa toteutettiin aikavälillä 2009–2012 kliininen satunnaistettu APPAC-monikeskustutkimus, jossa verrattiin antibioottihoitoa leikkaushoitoon TT-tutkimuksella diagnosoiduilla komplisoitumatonta umpilisäketulehdusta sairastavilla potilailla.

Tutkimuksessa antibiooteilla hoidetussa ryhmässä seurattiin 265 potilasta viiden vuoden ajan. Viiden vuoden seurannassa tutkitusta ryhmästä 39 % (n=100) leikattiin ensimmäisen sairaalahoitajakson aikana tai myöhemmin oirekuvan uusiutuessa. Tutkimusprotokollan mukaan kaikki uusiutumaepäilypotilaat leikattiin, mutta kaikilla leikkaushoitoon päätyneillä

potilailla ei todettu histologisesti uusiutunutta umpilisäketulehdusta. Potilaista 61 % ei tarvinnut leikkaushoitoa ja todellinen uusiutuminen todettiin 30 %:ssa. Niillä antibioottiryhmän potilailla, jotka päätyivät leikkaushoitoon, ei esiintynyt merkitsevästi lisääntyneitä komplikaatioita eli antibioottihoito oli turvallista. Potilaista kahdella oli kehittynyt komplisoitunut umpilisäketulehdus. Umpilisäketulehdus uusiutui keskimäärin 7 kuukauden kohdalla seurannassa.<sup>17), 18)</sup>

### **3.3 Umpilisäketulehduksen hoitomuodon merkitys tulevaisuudessa**

Komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen hoitaminen antibiooteilla merkitsisi kaikilta mahdollisilta leikkauskomplikaatioilta välttymistä. Leikkauksen välittömistä komplikaatioista tavallisimpia ovat leikkaushaavainfektiot ja verenvuoto. Myöhäisvaiheen tavallisimpia komplikaatioita ovat kiinnikkeet, arpiongelmat ja -tyrät.

Tarpeettomien leikkauksien välttämällä vähennetään komplikaatioiden lisäksi hoidon kokonaiskustannuksia. Aiemmin mainitussa suomalaisessa APPAC-tutkimuksen kustannusanalyysiartikkelissa osoitettiin, että tarpeettomien leikkauksien välttämällä vähennetään komplikaatioiden lisäksi hoidon kokonaiskustannuksia. Kokonaiskustannukset leikkaushoidon saaneilla potilailla (ka. 5990 €) olivat 1,6-kertaa korkeammat kuin antibiooteilla hoidetuilla potilailla (ka. 3744€). Leikkauksellisesti hoidettujen potilaiden sairausloman pituus oli merkittävästi pidempi kuin antibiootein hoidetuilla (17 päivää ja 9.2 päivää).<sup>19)</sup>

Tehdyissä umpilisäketulehduksien antibioottihoitoa käsittelevissä tutkimuksissa antibiootti on ollut erittäin laajakirjainen, antotapa suonensisäinen ja hoitoaika pitkä, koska näiden tutkimusten toteutusaikana ei vielä ollut riittävästi tietoa siitä, onko mikrobilääkehoito komplisoitumattomissa umpilisäketulehduksissa turvallista. Suomalaisessa APPAC-tutkimuksessa (kts 3.2), käytössä oli erittäin laajakirjainen mikrobilääkehoito (ertapeneemi), jota annettiin suonensisäisesti kolmen vuorokauden sairaalahoidon ajan. Tieto mikrobilääkehoidon turvallisuudesta johti aluilleen aiheeseen liittyviä lisätutkimuksia.

Opinnäytetyön aikana meneillään olevassa APPAC II-tutkimuksessa verrataan suun kautta otettavaa moksifloksasiini-antibioottia laskimoon annettavan ja suun kautta otettavan antibiootihoidon yhdistelmään. Antibiootihoidon pituus on viikon ja sairaalahoidon kesto enää vain yksi vuorokausi<sup>20</sup>). Antibiootihoidon mahdollisia haittoja ovat allergiset reaktiot lääkeaineelle, hoidon vaikutukset suoliston mikrobiflooraan sekä hoidon vaikutukset globaaliin antibiootiresistenssiongelmaan. Antibioottihoitoon liittyvistä haitoista vakavat ovat harvinaisia ja yleiset lieviä. Antibiootihoidon ja leikkaushoidon riskejä punnittaessa voidaan todeta leikkaushoidon komplikaatioiden olevan usein vakavampia ja hoidollisesti haastavampia. Antibiootihoidon tehon ja turvallisuuden sekä kustannushyödyn ja komplikaatioiden määrän minimoimiseksi voidaan olettaa mikrobilääkehoidon käytön komplisoitumattomien umpilisäketulehduksen hoitomuotona kasvavan tulevaisuudessa. Vuonna 2017 julkaistussa tutkimuksessa verrattiin oireenmukaista hoitoa mikrobilääkehoitoon komplisoitumattoman umpilisäketulehduksen hoitomuotona. Tässä valikoidussa potilasaineistossa ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa<sup>21</sup>. Suomessa on meneillään tällä hetkellä kaksoissokkoutettu satunnaistettu tutkimus (APPAC III), jossa oireenmukaista hoitoa verrataan mikrobilääkehoitoon lumelääkekontrollissa<sup>22</sup>).

#### **4. UMPILISÄKKEEN KASVAIMET**

##### **4.1 Esiintyvyys ja histologia**

Suomalaisen tutkimuksen mukaan komplisoituneiden umpilisäketulehduksien yhteydessä esiintyy keskimääräistä enemmän umpilisäkkeen kasvaimia kuin komplisoitumattomissa umpilisäketulehduksissa. Yhteys havaittiin selvimmin yli 40-vuotiailla potilailla, joilla tulehdus oli muodostanut periappendikulaariabsessin.<sup>3)</sup>

Umpilisäkkeen kasvaimet jaetaan tyypillisesti neuroendokriinisiin kasvaimiin ja adenokarsinoomiin. Neuroendokriiniset kasvaimet muodostavat yleisimmän ryhmän, n.85 %

kaikista umpilisäkkeen kasvaimista. Suurin osa (yli 90 %) neuroendokriinisista kasvaimista on alle 1 cm läpimitaltaan, eivätkä yleensä lähetä etäpesäkkeitä. Riski etäpesäkkeille kasvaa suhteessa primaarikasvaimen kokoon, ja etäpesäkkeitä voidaan todeta tyypillisimmin 2 cm:n tai sitä suuremmissa kasvaimissa. Ennuste on paikallisessa taudissa erinomainen, ja 5 vuoden jälkeen potilaista on elossa yli 90 %.<sup>9)</sup> Kasvainten potentiaalisuus pahanlaatuisuuteen vaihtelee histologisen alatyypin mukaan. USA:ssa tutkittiin vuonna 1998–2007 eri neuroendokriinisten kasvainten alatyypin esiintymistä ikäryhmittäin sekä histologisen alatyypin vaikutusta ennusteeseen<sup>23)</sup>. Viiden vuoden seurannassa potilaista oli elossa 86,3 %. Yli 90 % kasvaimista oli pahanlaatuisuudeltaan pienen tai keskisuuren riskin kasvaimia. Kasvaimista 6,4 % oli korkeariskisiä ja nämä esiintyivät keskimäärin iäkkäimmillä potilailla.

Umpilisäkkeen adenokarsinoma on neuroendokriinisiin kasvaimiin verrattuna harvinainen. Adenokarsinomaa esiintyy noin 0,1-0,2 %:ssa poistetuista umpilisäkkeistä.<sup>9)</sup> Yli puolet adenokarsinomista on limaa tuottavia eli musinoottisia kasvaimia. Musinoottisen kasvaimen määritelmän mukaan kasvaimen pinta-alasta yli puolet on limaa tuottavaa kasvainkudosta. Nämä kasvaimet jaetaan edelleen erilaistumisensa mukaan. Kasvain todetaan usein matala-asteisesti tai korkea-asteisesti erilaistuneeksi, mutta joidenkin lähteiden mukaan joskus näiden välimuodoksi<sup>24)</sup>. Ei-musinoottiset kasvaimet luokitellaan taas huonosti, kohtalaisesti tai hyvin erilaistuneeksi.

MANEC eli sekamuotoinen adeno-neuroendokriininen karsinoma, vanhalta nimeltään Gobletin solu -kasvain, on edellä mainittuja harvinaisempi, aggressiivinen kasvaintyyppi, jolla on sekä adenokarsinoman että neuroendokriinisen kasvaimen piirteitä. Harvinaisen esiintymisen johdosta on vielä epäselvää kumpaa kasvaintyyppiä MANEC muistuttaa enemmän. Siinä missä umpilisäkkeen neuroendokriinisten kasvainten ennuste on yleensä erinomainen, Gobletin solu -kasvainpotilaista on viiden vuoden sairastamisen jälkeen elossa lähteestä riippuen 58-81%.<sup>25)</sup>

Harvinaisena pahanlaatuisena tautina tunnetaan pseudomyxoma peritonei eli vatsakalvon pseudomyksooma, joka on tavallisimmin umpilisäkkeestä lähtöisin oleva limaa tuottava kasvain, joka on levinnyt vatsaonteloon. Samanlainen tilanne seuraa, kun umpilisäkkeen limaa erittävä adenokarsinooma kasvaa umpilisäkkeen seinän läpi.

#### **4.2 Umpilisäkkeen kasvainten hoito**

Kasvaimen hoito riippuu ensisijaisesti kasvaimen histologiasta, koosta ja levinneisyydestä. Umpilisäkkeen poisto on usein riittävä hoito, mutta myös laajempia leikkauksia tarvitaan kasvaintyyppistä riippuen. Neuroendokriinisen kasvaimen hoidoksi riittää pelkästään umpilisäkkeen poistaminen silloin, kun kasvaimen koko on alle 1cm, se on hyvin erilaistunut, eikä levinneisyyttä ympäröiviin kudoksiin ole havaittavissa. Hoitomuotona on usein oikeanpuoleinen paksusuolen tyvistysleikkaus, jos kasvaimen koko on yli 2cm, ja on todettavissa sen leviämistä suoliliepeeseen.<sup>3)</sup> Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa analysoitiin umpilisäkkeen neuroendokriinisten kasvainten hoitoa ja ennustetta. Tutkimuksessa selviää umpilisäketulehduksen yhteydessä löydettyjen neuroendokriinisten kasvainten kokoluokan vaihdelleen välillä 1–20mm. Kasvainten koon mediaani eli keskiluku oli 5mm. Viiden vuoden seurannassa ei todettu yhtäkään kasvaimen uusimista.<sup>26)</sup>

Umpilisäkkeen adenokarsinoomia hoidetaan kuten oikean puolen paksusuolen adenokarsinoomia, eli tekemällä oikean puolen paksusuolen poisto. Tämän hetken WHO:n eli Maailman terveysjärjestön suosituksen mukaan MANEC-kasvaimia eli sekamuotoista adeno-neuroendokriinisiä karsinoomia pitäisi hoitaa kuten adenokarsinoomia. Muita kirurgisia hoitomuotoja on esimerkiksi ileokekaalinen resektio, jossa nimensä mukaisesti poistetaan kirurgisesti paksusuolen alkuosa ja ohutsuolen loppuosa.

Pseudomyksooma peritonein hoito poikkeaa muista umpilisäkekasvaimien hoidoista. Pseudomyksooman kirurgisessa hoidossa pyritään poistamaan kasvainta pääsääntöisesti kasvaimen lisäksi vatsaontelon muista osista turvallisuuden ja saavutettavissa olevan hyödyn

asettamissa puitteissa. Hoidon tavoitteena on poistaa mahdollisimman laajasti kasvainta kuorimalla vatsakalvo ja poistamalla tarvittaessa elimiä. Radikaalitavoitteisen leikkauksen yhdistäminen vatsaontelon solunsalpaajahuuhdteluun käytetään nimitystä HIPEK eli hyperterminen intraperitoneaalinen kemoterapia. Leikkaushoidon yhteydessä kasvainkudoksen poistamisen jälkeen vatsaonteloon laitetaan 41–43 asteista solunsalpaajaliuosta, jota huuhdellaan tietty aika tällä hypertermisellä liuoksella perfuusiolaitteen avulla.

## **5 AINEISTO JA MENETELMÄT**

### **5.1 Tutkimus**

Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää umpilisäkkeen kasvainten ja niiden eri histologisten alatyypin esiintyvyyttä akuutin umpilisäketulehduksen vuoksi leikatuilla potilailla. Keräämäni tutkimusmateriaali oli osa LT Elina Lietzénin väitöskirjaa, jossa yhdessä osatyössä tutkittiin umpilisäkkeen kasvainten esiintyvyyden mahdollista korrelaatiota umpilisäketulehduksen eri vaikeusasteisiin<sup>1)</sup>

### **5.2 Menetelmät**

Tutkimukseni aineistona käytin edellä mainitun väitöskirjan aineistopohjaa. Materiaalina olivat Suomen Syöpärekisterin ilmoittamat umpilisäkekasvaimet vuosilta 2007-2013 kahdeksasta mukana olleesta tutkimussairaalaista eli Suomen viisi yliopistosairaala (Helsinki, Tampere, Turku, Kuopio ja Oulu) sekä Jyväskylän, Mikkelin ja Lahden keskussairaalat. Hoitoalueeltaan nämä sairaalat kattavat 70,1 % koko Suomen väestöstä.

Keräsin tutkimusmateriaalia Helsingin yliopistollisen keskussairaalan tietokannasta Suomen Syöpärekisterin ilmoittamista umpilisäkekasvain-potilastapauksista vuosilta 2007–2013.

Syöpärekisteristä tutkimukseen valittiin kaikki ne potilaat, joilta löytyi valittujen tutkimussairaaloiden tietokannoista tietoa umpilisäkkeen kasvaimesta. Potilaita oli yhteensä



n=472. Jokaisen potilaan kohdalta kerättiin seuraavat parametrit: potilaan ikä, sukupuoli, miten kasvain löydettiin, hoitoprosessissa tehdyt kuvantamistutkimukset, leikkauksessa tehdyt löydökset (leikkauskertomus), kasvaimen histologinen määrittely (patologin lausunto) ja kasvaimen vuoksi tehdyt mahdolliset jatkohoidot (muun muassa jatkoleikkaukset, lääkkeelliset hoidot). Keräämäni tiedot yhdistettiin muiden tutkimussairaaloitten potilasmateriaaliin.

Saatu potilasmateriaali jaettiin kolmeen ryhmään. Ensimmäisessä ryhmässä umpilisäkkeen kasvain löydettiin umpilisäkkeen tulehduksen (tai sen epäilyn) yhteydessä leikkauksen aikana tai sen jälkeen. Toisessa ryhmässä oli muiden syiden vuoksi leikatut potilaat, ja kolmanteen ryhmään sijoitettiin potilaat, joilla umpilisäkkeen kasvain havaittiin leikkausta edeltävän kuvantamistutkimuksen yhteydessä. Tässä opinnäytetyössä keskityttiin erityisesti ryhmän yksi potilaisiin.

Taulukoituna arvoina (taulukko 1) on ryhmittäin iän mediaani eli keskiluku ja vaihteluvälit, sukupuoli, tehty leikkaus ja mahdollisesti tehty lisäleikkaus sekä löydetyn kasvaimen histologia. Umpilisäketulehdus määriteltiin komplisoituneeksi, mikäli tulehdukseen liittyi umpilisäkkeen puhkeama tai märkäkertymä.

### **5.3 Tulokset**

Oheisessa taulukossa (taulukko 1) on kaikista tutkimussairaaloista kootut tulokset. Ryhmässä yksi umpilisäkkeen kasvain todettiin keskimäärin 46-vuoden iässä. Vuosina 2007–2013 tutkimussairaaloissa hoidettiin 20 226 akuuttia umpilisäketulehdusta, joista 250 potilaalla todettiin umpilisäkkeen kasvain, eli umpilisäkkeen kasvainten esiintyvyys umpilisäketulehduksen yhteydessä oli 1,24%. Saatu esiintyvyys on yhteneväinen muiden tutkimuksien esiintyvyyss lukuihin (0,7–2,5%) verrattuna <sup>9)</sup>. Näin ollen 19 976 potilaalla oli akuutti umpilisäkkeen tulehdus, mutta ei umpilisäkkeen kasvainta, ja 19 882 potilaalla

umpilisäketulehdus hoidettiin umpilisäkkeen poistolla, eli umpilisäkkeen kasvaimen ilmaantuvuus oli 0,37%.

Kaikista todetuista umpilisäkkeen kasvaimista neuroendokriiniset kasvaimet olivat yleisimpiä (49%, n=232). Akuutin umpilisäketulehduksen yhteydessä (ryhmä 1) neuroendokriinisiä kasvaimia oli 61 %:n eli suhteessa enemmän kuin muissa ryhmissä. Seuraavaksi eniten oli adenokarsinomia 23% (n=64). MANEC tai Gobletin solu-tuumori esiintyi 13% (n=36). Pseudomyksooma peritonei oli harvinaisin histologinen kasvain tässä ryhmässä, ja sen esiintyvyys oli 3% (n=9). Muihin ryhmiin verrattuna ryhmän 1 potilaiden joukossa kasvaimet olivat histologialtaan pienemmän riskin maligniteetteja. Kasvainten histologinen jakauma ja esiintyvyys on yhteneväinen monien muiden tutkimuksien ja kirjallisuuslähteiden kanssa.

Kaikille ryhmän 1 potilaista (n=276) suoritettiin jokin kirurginen operaatio. Suurimmalle osalle potilaista (64%, n=176) suoritettiin umpilisäkkeen poisto. Leikkauksista 11%:ssa (n=29) kirurgilla heräsi epäily umpilisäketulehduksesta. Näistä kahdelletoista potilaalle suoritettiin pelkästään umpilisäkkeen poisto. Ryhmän 1 potilaista seitsemälle suoritettiin laajempi suoliston osaspoisto. Histologisesti 86%:lla (n=235) ryhmän 1 potilaista todettiin umpilisäkkeen tulehdus. Potilaista 14 %:lla ei ollut umpilisäketulehdusta. Potilaista, joilla todettiin umpilisäkkeen kasvain umpilisäkkeen tulehduksen yhteydessä, 41%:lla (n=102) tulehdus oli komplisoitunut ja 59%:lla (n=148) komplisoitumaton. Riski umpilisäkkeen kasvaimelle umpilisäketulehduksen yhteydessä oli suurempi, jos tulehdus oli komplisoitunut. Ryhmän 1 potilaista 40%:lle (n=111) tehtiin jatkoleikkaus, joista yleisin oli oikeanpuoleinen paksusuolen typistys (hemikolektomia, n=85, 76,6%). Ileohekaalinen resektio toteutettiin 15 potilaalle (13,5%). HIPEC-hoito toteutettiin kuudelle potilaalle ja lopuille viidelle potilaalle toteutettiin jokin muu edellä mainituista hoidoista.

Taulukko 1

	<b>Ryhmä 1</b>	<b>Ryhmä 2</b>	<b>Ryhmä 3</b>	<b>p</b>
	<b>n = 276</b>	<b>n = 142</b>	<b>n = 54</b>	
Ikä, vuodet				< 0.001
Keskiarvo	45.7 ± 18.7	59.6 ± 15.2	59.2 ± 12.7	
Vaihteluväli	9–94	11–97	27–85	
Sukupuoli				< 0.001
Mies	120 (43%)	40 (28%)	33 (61%)	
Nainen	156 (57%)	102 (72%)	21 (39%)	
Leikkaus	n = 276	n = 142	n = 51	< 0.001
Appendikektomia, vaihtoviillosta	176 (64%)	61 (43%)	5 (9%)	
Appendikektomia, laparoskooppisesti	78 (28%)	17 (12%)	7 (13%)	
Ileohekaalinen resektio	12 (4%)	19 (13%)	2 (4%)	
Oikeanpuoleinen paksusuolen tyypistys	8 (3%)	24 (17%)	17 (31%)	
HIPEC			6 (11%)	
Muu	2 (0.7%)	21 (15%)	14 (26%)	
Akuutti umpilisäketulehdus	n = 276	n = 142	n = 54	< 0.001
Ei tulehdusta	39 (14%)	127 (90%)	44 (81%)	
Komplisoitumaton	142 (51%)	5 (3%)	1 (2%)	
Komplisoitunut	93 (34%)	6 (4%)	3 (6%)	
Ei tietoa	2 (0.7%)	4 (3%)	6 (11%)	
Jatkoleikkaus	n = 111 (40%)	n = 41 (29%)	n = 19 (35%)	< 0.001
Iliohekaalinen resektio	15		2	
Oikeanpuoleinen paksusuolen tyypistys	85	12	3	
HIPEC	6	20	6	
Muu	5	9	8	
Kasvainhistologia	n = 276	n = 142	n = 54	< 0.001
Neuroendokriininen	167 (61%)	58 (41%)	7 (13%)	
MANEC, Gobletin solu	36 (13%)	15 (11%)	1 (2%)	
Adenokarsinooma	64 (23%)	42 (30%)	17 (31%)	
Pseudomyksooma peritonei	9 (3%)	27 (19%)	29 (54%)	

## LÄHTEET

- 1) E.Lietzen, J.M Grönroos, J-P Mecklin, Appendiceal Neoplasm Risk Associated to Complicated acute appendicitis – a population based study; *International Journal of Colorectal Disease* volume 34, pages39–46(2019)
- 2) Färkkilä Martti; Isoniemi Helena; Heikkinen Markku; Puolakkainen Pauli. *Gastroenterologia ja hepatologia-oppikirja* 2018
- 3) Ari Leppäniemi ; Hannu Kuokkanen; Paulina Salminen. *Kirurgia -oppikirja* 2018
- 4) Simillis C, Symeonides P, Shorthouse A, Tekkis P. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery* 2010;147(6):818–29.
- 5) Bickell N, Aufses A, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg* 2006;202(3):401–6.
- 6) Salminen, Paajanen, Rautio, Nordström, Aarnio, Rantanen et al; Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial, *JAMA*. 2015 Jun 16;313(23):2340-8. doi: 10.1001/jama.2015.6154.)
- 7) Anatominen variaatiokuva alkuaan: Borley NR. *Gray's anatomy; the anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005. pp. 1095–395.
- 8) A. Kooij, 1 S. Sahami, 2 S. L. Meijer, 3 C. J. Buskens, 1 and A. A. te Veldecorresponding author; The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016 Oct;186(1):1-9. doi: 10.1111/cei.12821. Epub 2016 Jul 19.
- 9) Mäkinen, Cárpen, Kosma et.al *Patologia oppikirja* 2012
- 10) Vons C1, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, Karoui M, Alves A, Dousset B, Valleur P, Falissard B, Franco D; Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1573-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60410-8.
- 11) Wagner JM1, McKinney WP, Carpenter JL; Does this patient have appendicitis? *JAMA*. 1996 Nov 20;276(19):1589-94.
- 12) Apisarnthanarak P1, Suvannarerg V1, Pattaranutaporn P1, Charoensak A1, Raman SS2, Apisarnthanarak A3; Alvarado score: can it reduce unnecessary CT scans for evaluation of acute appendicitis? *Am J Emerg Med*. 2015 Feb;33(2):266-70. doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.056. Epub 2014 Dec 3.

- 13) Sippola, S., Virtanen, J., Tammilehto, V., Gronroos, J., Hurme, S., Niiniviita, H. et al. The accuracy of low-dose computed tomography protocol in patients with suspected appendicitis: The OPTICAP study. *Ann Surg*
- 14) Kim HY<sup>1</sup>, Park JH<sup>1</sup>, Lee YJ<sup>1</sup>, Lee SS<sup>1</sup>, Jeon JJ<sup>1</sup>, Lee KH<sup>1</sup>; Systematic Review and Meta-Analysis of CT Features for Differentiating Complicated and Uncomplicated Appendicitis. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):104-115.
- 15) Panu Mentula, Umpilisäketulehduksen diagnostiikka ja hoito, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130(4):333-8)
- 16) Sallinen, Mentula, Laparoskooppinen appendisektomia, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 2017;133(7):660-6
- 17) Sallinen V Akl EA, You JJ. Meta-analysis of antibiotics versus appendicectomy for non-perforated acute appendicitis. *Br J Surg* 2016.
- 18) Vanhatalo S1,2, Munukka E3,4, Sippola S2,5, Jalkanen S6, Grönroos J2,5, Marttila H7, Eerola E1,4, Hurme S8, Hakanen AJ1,4, Salminen P9,5,10; APPAC collaborative study group: Prospective multicentre cohort trial on acute appendicitis and microbiota, aetiology and effects of antimicrobial treatment: study protocol for the MAPPAC (Microbiology APPendicitis ACuta) trial. *BMJ Open*. 2019 Sep 6;9(9):e031137. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031137.
- 19) Sippola S, Grönroos J, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Salminen P; Economic evaluation of antibiotic therapy versus appendicectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis from the APPAC randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2017 Sep;104(10):1355-1361. doi: 10.1002/bjs.10575. Epub 2017 Jul 5.
- 20) Haijanen J, Sippola S, Grönroos J, ym. Optimising the antibiotic treatment of uncomplicated acute appendicitis: a protocol for a multicentre randomised clinical trial (APPAC II trial). *BMC Surg* 2018;18:117.
- 21) Park HC, Kim MJ, Lee BH. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *Br J Surg* 2017; 104:1785 - 90.
- 22) Sippola S, Grönroos J, Sallinen V, ym. A randomised placebo-controlled double-blind multicentre trial comparing antibiotic therapy with placebo in the treatment of uncomplicated acute appendicitis: APPAC III trial study protocol. *BMJ Open* 2018;8:e023623.
- 23) Hsu C, Rashid A, Xing Y, Xiang YJ, Chakpar RB, Fournier KF et al. Varying malignant potential of appendiceal neuroendocrine tumors: Importance of histology subtype *J Surg Oncol*. 2013 Feb;107(2):136-43. doi: 10.1002/jso.23205. Epub 2012 Jul 5.

- 24) Sharma, Gokani, Neville, Sinha, Agarwal; Mucinous appendiceal adenocarcinomas: a diagnostic challenge; *Journal of Surgical Case Reports*, Volume 2020, Issue 1, January 2020
- 25) Oneda E.a · Liserre B.b · Bianchi D.b · Rota La · Savelli G.c · Zorzi F.b · Zaniboni A.a ;  
Diagnosis of Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma (MANEC) after Neoadjuvant  
Chemotherapy for Pancreatic and Gastric Adenocarcinoma: Two Case Reports and a  
Review of the Literature, *Case Rep Oncol* 2019;12:434–442
- 26) Amr B1, Froghi F2, Edmond M1, Haq K1, Thengungal Kochupapy R1. Management and  
outcomes of appendicular neuroendocrine tumours: Retrospective review with 5-year  
follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1243-6. doi: 10.1016/j.ejso.2015.06.010.  
Epub 2015 Jul 8.