

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.346.2-003.218-089

VOZIAN MARIN

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MUCOCELULUI
APENDICULAR**

321.13 – chirurgie

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată la Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” și Laboratorul de Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific: Rojnoveanu Gheorghe – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Consultant științific: Mișin Igor – dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Referenți oficiali:

Cazacov Vladimir – dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Donscaia Ana – dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Componenta consiliului științific specializat:

Gudumac Eva – președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM

Casian Dumitru – secretar științific, dr. șt. med., conferențiar universitar

Bujor Petru – dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Belev Nicodim – dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Boian Gavril – dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Rîvneac Victor – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Timiș Toader – dr. șt. med., conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 03 iulie 2015, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 50.321.13-05 al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD 2004, Chișinău, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, bir. 205).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 02 iunie 2015.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,
Casian Dumitru, dr. șt. med., conferențiar universitar

Conducător științific,
Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Consultant științific,
Mișin Igor, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Autor,
Vozian Marin

(© Vozian Marin, 2015)

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și importanța problemei. Managementul pacienților cu mucocel apendicular (MA) reprezintă subiectul unor discuții și studii recente, deoarece acesta este asociat cu complicații evolutive care afectează în mare măsură supraviețuirea. Cea mai severă complicație a MA este pseudomixomul peritoneal (PMP), caracterizat prin diseminarea peritoneală a componentului mucinos și celular. Mucocelul progresează spre pseudomixom peritoneal în 10-15% cazuri [1]. Dezvoltarea pseudomixomului peritoneal reduce semnificativ calitatea vieții și durata supraviețuirii, ajungând la 25% peste 5 ani după intervenție [2-4].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Mucocelul apendicular este o nozologie rară, care poate avea diverse manifestări clinice sau poate fi depistat incidental și poate evolua atât benign, cât și malign. Incidența MA este de 0,2-0,4% din totalitatea apendicectomiilor și constituie 8% din tumorile apendiculare [5-9].

Termenul de „mucocel apendicular” include noțiunile histologice: mucocel simplu, hiperplazie mucoasă, chistadenom mucinos, chistadenocarcinom mucinos, însă unii autori pun la îndoială această clasificare și terminologie [10, 11]. Unele studii raportează o incidență sporită a MA la femei, în special în asocieră cu tumori mucinoase ovariene [2, 5]. Este incertă corelația acestor două nozologii, precum și originea acestora. La momentul actual tendința este de a clasifica tumorile mucinoase ale apendicelui și ovarelor conform profilului imunohistochimic, însă datele existente sunt contradictorii.

Din cauza tabloului clinic nespecific, majoritatea cazurilor de MA sunt diagnosticate intraoperator și până în prezent nu există un consens despre amploarea intervenției chirurgicale și momentul acesteia în cazul intervențiilor repetate. În funcție de particularitățile intraoperatorii, formele histologice și prezența complicațiilor au fost propuse diferite tipuri de intervenții chirurgicale: apendicectomie, rezecție de unghi ileocecal, hemicolonectomie care pot fi completate sau nu de chimioterapie hipertermică intra- și postoperatorie [3, 12-16]. În contextul recentelor publicații în domeniu, rămâne a fi discutabilă și controversată strategia intraoperatorie în cazul pacienților cu MA.

Datele apărute recent atestă faptul că nu doar formele maligne de mucocel pot progresa spre pseudomixom [11]. Se presupune că condițiile, care ar avea un impact major asupra supraviețuirii, sunt tipul histologic al PMP [17], indexul de carcinoatoză peritoneală (PCI) și scorul de citoreducție (CC), deși la momentul actual nu sunt pe deplin elucidați factorii care influențează rezultatele tratamentului și pronosticul la acești pacienți. Cu toate că există un comun acord privind utilitatea și necesitatea chimioterapiei intraperitoneale hipertermice intra- și postoperatorii [18], lipsește un consens în ceea ce privește regimul optimal termic și selectarea preparatelor pentru a obține rezultate mai bune.

Actualmente sunt puțin studiate proprietățile mucolitice și citostatice ale diferitor preparate care pot fi utilizate în tratamentul MA și PMP, deoarece patologia este rară și e dificil de a efectua studii clinice în acest sens, însă, modelele experimentale ar putea servi drept o opțiune. În literatura de specialitate au fost publicate doar sporadice lucrări despre tentative de modelare experimentală a PMP [19, 20]. În acest context este rațională și argumentată efectuarea unui studiu experimental de modelare *in vivo* a modelului de pseudomixom peritoneal cu perspectiva studierii ulterioare a proprietăților mucolitice și citoreductive ale diferitor preparate farmacologice.

Astfel, diagnosticul oportun și tratamentul adecvat al mucocelului apendicular și al complicațiilor acestuia este o problemă actuală, importantă și puțin studiată a chirurgiei digestive.

Controversele menționate susțin actualitatea cercetărilor și argumentează necesitatea studiilor în acest domeniu atât din punct de vedere științific, cât și practic.

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului mucocelului apendicular și sporirea eficienței profilaxiei și tratamentului complicațiilor evolutive în baza optimizării tacticii diagnostic-curative.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea particularităților clinice și imagistice ale mucocelului apendicular și ale complicațiilor acestuia.
2. Aprecierea procedurii operator optime în mucocelul apendicular în funcție de particularitățile intraoperatorii, forma histologică și prezența complicațiilor.
3. Determinarea profilului imunohistochimic al tumorilor mucinoase apendiculare, ovariene și al pseudomixomului peritoneal.
4. Crearea modelului experimental reproductiv al pseudomixomului peritoneal și studiarea particularităților morfologice ale acestuia.
5. Studiarea rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului chirurgical și combinat al mucocelului apendicular și al pseudomixomului peritoneal.

Metodologia cercetării științifice. Lucrarea este un studiu descriptiv ce include 22 pacienți cu MA și PMP tratați consecutiv. Pentru analiză și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metode clinice, imagistice, morfologice, scoruri de apreciere a afectării cavității peritoneale și a severității efectelor adverse ale chimioterapiei și multiple metode de cercetare științifică: istorică, matematică, cronologică, comparativă, statistică, analitică, eșantionare stratificată.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Cercetarea este originală prin faptul studierii evoluției, particularităților morfologice, imunohistochimice și de tratament a leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal.

Prin analiza datelor investigațiilor radiologice s-au evidențiat particularitățile imagistice ale mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal: diametrul apendicelui la examenul ecografic ce depășește limita pragului inferior pentru diagnostic pozitiv de MA; prezența calcificatelor și semnelor de „scalping” visceral hepatic și splenic la TC și RMN.

Analiza rezultatelor imediate și tardive ale tratamentului leziunilor mucinoase ale apendicelui a demonstrat faptul că nu doar leziunile cu potențial malign sporit, dar și leziunile benigne posedă potențialul de dezvoltare a pseudomixomului peritoneal la distanță, ceea ce justifică monitorizarea postoperatorie obligatorie a acestor pacienți prin investigații imagistice periodice, precum și prin aprecierea concentrației serice a markerilor tumorali.

A fost demonstrată importanța și relevanța aprecierii scorului de carcinomatoză peritoneală preoperator în baza examenului tomografic și RMN cu scop de planificare a indicațiilor și volumului intervenției chirurgicale. Nu a fost înregistrată o diferență statistic semnificativă dintre valoarea indexului de carcinomatoză peritoneală estimat în baza investigațiilor radiologice și PCI calculat intraoperator, ceea ce argumentează utilizarea evaluării indexului de carcinomatoză peritoneală preoperator în baza examenului tomografic.

Au fost implementate intervențiile citoreductive agresive cu tendință spre obținerea scorului de citoreducție CC0 prin înlăturarea maximală a conținutului mucinos și a implanturilor solide, inclusiv peritoneumectomia și rezecția organelor implicate, ceea ce permite asocierea metodei de chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie.

Analiza statistică prin aplicarea testului de prognoză Kaplan-Meier a demonstrat probabilitatea dezvoltării pseudomixomului peritoneal în funcție de tipul histologic al leziunilor

mucinoase ale apendicelui. Supraviețuirea prognozată în funcție de tipul histologic al LMA a demonstrat o diferență statistic semnificativă dintre pacienții cu LGAMN și HGAMN.

Pentru prima dată a fost studiat profilul imunohistochimic al leziunilor mucinoase ale apendicelui, ovarelor și al pseudomixomului peritoneal. În baza acestor rezultate s-a demonstrat originea apendiculară a chisturilor mucinoase ovariene bilaterale și a diseminării peritoneale pseudomixomatoase.

A fost demonstrat impactul valorii indexului de carcinoză peritoneală și a scorului de citoreducție asupra rezultatelor tratamentului pacienților cu pseudomixom peritoneal.

S-a reușit crearea modelului experimental al pseudomixomului peritoneal cu materialul primar prelevat de la pacienți și implantat la animalele de laborator care a arătat particularități de creștere și morfologice similare.

Problema științifică soluționată rezidă în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal prin elaborarea și implementarea protocolului de diagnostic și tratament ceea ce a contribuit la ameliorarea rezultatelor supraviețuirii.

Semnificația teoretică a studiului. În baza argumentelor prezentate la analiza cazurilor incluse s-a demonstrat că tactica de tratament în caz de leziuni mucinoase ale apendicelui este în strictă corelație cu tipul histologic ale acestora.

Analizând datele ultrasonografice și tomografice ale pacienților, au fost evidențiate reperele diagnostice pozitive pentru mucocelul apendicular și pseudomixomul peritoneal.

Totodată s-a subliniat importanța scorurilor de carcinoză peritoneală, de citoreducție și a titrării markerilor tumorali în evaluarea pacientului cu leziuni mucinoase apendiculare și pseudomixom peritoneal, valoarea teoretico-practică a acestora fiind în posibilitatea de grupare, sistematizare, evaluare și prognozare a evoluției acestor pacienți, fără de care ar fi imposibil argumentarea științifică a problemelor cercetate.

Valoarea aplicativă a lucrării. Analiza detaliată a particularităților morfologice și corelația acestora cu evoluția clinică a subliniat încă o dată că un examen histopatologic extemporaneu ar permite aprecierea tacticii chirurgicale intraoperator, evitând necesitatea de reintervenții după obținerea rezultatului histologic definitiv.

În baza rezultatelor documentate a profilului imunohistochimic, în funcție de expresia CK 7, CK 20 și CEA, s-a demonstrat pertinent că în prezența leziunilor mucinoase ovariene, sursa primară probabilă a neoplasmelor în majoritatea cazurilor este apendicele vermicular, iar leziunile mucinoase ovariene bilaterale, solide, cu diametru de până la 8-10 cm, sunt secundare.

În baza rezultatelor obținute s-a argumentat necesitatea monitorizării îndelungate postoperatorii a pacienților cu leziuni mucinoase ale apendicelui indiferent de tipul histologic, deoarece și neoplasmele mucinoase cu potențial malign redus posedă capacitate pentru dezvoltarea pseudomixomului peritoneal.

Analiza duratei de supraviețuire a pacienților în funcție de potențialul malign al LMA a permis prognoza acestora și a demonstrat că la intervalul de 75 de luni postoperator vor supraviețui doar 50% dintre pacienți.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- În contextul tabloului clinic nespecific evaluarea metodelor radiologice a demonstrat că TC și RMN sunt metode de bază în diagnosticul LMA și PMP. Semnele imagistice specifice sunt calcificările și fenomenul de „scaloping” visceral cu sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă estimată la 100%.

- Fenotipizarea imunohistochimică a leziunilor mucinoase de origine apendiculară a manifestat expresie imunohistochimică CK 20(+), CEA(+) și CK 7(-). Leziunile mucinoase ovariene primare, la rândul său, au manifestat expresie imunohistochimică CK 7(+), CK 20(-) și CEA(-).
- A fost stabilit că evoluția pacienților cu leziuni mucinoase cu potențial malign redus poate fi complicată, deși mult mai rar ($p < 0,0001$), prin dezvoltarea PMP, iar rata supraviețuirii la distanță de 170 de luni, atât de facto, cât și prognozate prin metoda Kaplan Meier, este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu LGAMN ($p < 0,05$), pe când recidiva PMP nu a demonstrat diferență statistică în funcție de tipul histologic al LMA.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a secțiilor de chirurgie din cadrul IMSP IMU și în procesul didactic al Catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării prezentului studiu au fost prezentate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: Conferințele științifice anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2012; 2013); a X-a ediție a Conferinței Internaționale a Tinerilor Cercetători (Chișinău, 2012); a III-a ediție a Congresului Național al Societății Române de Coloproctologie (Iași, 2013); Conferința Anuală a Tinerilor Specialiști CNȘPMU (Chișinău, 2013); Congresul Mondial IASGO (București, 2013); a XIX-ea Sesiune a Zilelor Medicale Balcanice, al II-lea Congres de Medicină de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2013); a XXXV-a, a XXXVI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”, a VII-a, a VIII-a Conferință Internațională de Chirurgie (Piatra Neamț, 2013; 2014); ediția a XXVII-a a Congresului Național de Chirurgie din România (Sinaia, 2014); al XV-a Congres European de Traumă și Chirurgie de Urgență, al II-lea Congres Mondial de Traumă (Frankfurt, 2014); al V-lea Congres Medical Internațional al Studenților și Medicilor Tineri MedEspera (Chișinău, 2014).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” și Laboratorului de chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 06 martie 2015 (proces verbal nr. 8) și în cadrul Seminarului Științifico-metodic de Profil „Chirurgie” al MS RM din 08 aprilie 2015 (proces verbal nr. 2).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 21 lucrări, dintre care articole publicate în reviste internaționale cotate ISI și indexate SCOPUS – 4, în reviste din străinătate recunoscute – 1, în reviste naționale recenzate (categoria B) – 4, în reviste aflate în proces de acreditare – 1, rezumate ale prezentărilor la congrese naționale și internaționale – 10, materiale la saloanele de invenții – 1, publicații fără coautori – 2.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 115 pagini tehnoredactate la calculator și include introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 191 surse și este ilustrată cu 9 tabele, 69 figuri și 3 anexe.

Cuvinte-cheie: apendice vermicular, mucocel, pseudomixom peritoneal, chimioterapie hipertermică, imunohistochimie.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTE CONTEMPORANE ETIOPATOGENETICE, CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT ALE MUOCOCELULUI APENDICULAR ȘI PSEUDOMIXOMULUI PERITONEAL

Capitolul dedicat revistei literaturii este format din 5 subcapitole și conține analiza publicațiilor actuale la tema tezei sub aspectul etiopatogenezei, evoluției, diagnosticului și managementului leziunilor mucinoase ale apendicelui și a pseudomixomului peritoneal, unde sunt prezentate dilemele, controversile și reușitele în abordarea acestor patologii. De asemenea sunt analizate și discutate rolul metodelor imagistice și morfologice în diagnosticul și monitorizarea acestor pacienți.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE CERCETARE ȘI METODELE DE INVESTIGARE

2.1. Caracteristica generală a materialului clinic. Studiul este unul descriptiv, bazat pe analiza a 22 pacienți cu LMA și PMP, soluționate în perioada 1997-2014. Criteriile de includere în lotul de cercetare au fost: diagnosticul preoperator de mucocel apendicular stabilit în baza examenului ultrasonografic și tomografiei computerizate; depistarea incidentală a mucocelului apendicular în timpul intervenției chirurgicale; diagnosticul de pseudomixom peritoneal stabilit în rezultatul investigațiilor imagistice (USG și TC); depistarea incidentală a PMP în timpul intervenției chirurgicale; prezența unei fistule mucinoase externe; confirmarea morfologică macroscopică și microscopică ulterioară a leziunilor mucinoase ale apendicelui și a pseudomixomului peritoneal.

Pentru asigurarea reprezentativității eșantionului de cercetare, volumul acestuia s-a apreciat conform formulei de calcul pentru eșantionarea în studiile descriptive [21].

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

$$\text{Astfel, } n = 0,003 (1 - 0,003) (1,96/0,05)^2 = 4,59$$

Așadar, pentru a fi reprezentativ, lotul de studiu trebuie să includă cel puțin 5 pacienți. Majoritatea pacienților – 86,4% (n=18) au fost mai în vârstă de 40 de ani. Conform formei histologice/potențialului malign pacienții s-au repartizat după cum urmează: pacienți cu mucocel simplu și neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus (LGAMN) 54,5% (n=12) și pacienți cu neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign înalt (HGAMN) 45,5% (n=10). În grupul LGAMN au fost 3 (25%) bărbați și 9 (75%) femei (p<0,05), iar în grupul HGAMN bărbați și femei au fost câte 5 (50% *versus* 50%). Vârsta medie în lotul LGAMN a fost 49,67±4,62 (95% CI:39,48-59,85), iar în lotul HGAMN – 61,9±4,31 (95% CI:52,13-71,67) (p=0,07).

La momentul adresării primare sau postoperator la distanță au fost înregistrate următoarele complicații specifice: pseudomixom peritoneal și extraperitoneal (n=10), dintre care două cu implantat în cicatricea postoperatorie și fistulă mucinoasă externă, torsiune a apendicelui vermicular la 360° (n=1).

Metodele de investigare de rând cu examenele clinice și probele biologice de rutină, au inclus: USG, TC, RMN, examenul morfologic, imunohistochimic și analiza statistică.

În studiul experimental au fost incluși 30 șobolani Wistar de ambele sexe cu masa 350-400g. Animalele au fost anesteziate cu 5 mg/kg ketamină hidroclohid (Kalypsol[®], Gedeon Richter, Ungaria) administrată intraperitoneal. Șobolanii au fost repartizați în 4 loturi conform lotului de pacienți care au servit drept sursă de component solid și mucinos – două loturi a câte 10 șobolani și două loturi câte 5 șobolani.

3. DIAGNOSTICUL ȘI CONDUITA CHIRURGICALĂ ÎN LEZIUNILE MUCINOASE ALE APENDICELUI

3.1. Manifestările clinice ale mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal. În lotul studiat manifestările clinice inițiale au fost diverse. Astfel 9 din 22 pacienți (41%) au avut

manifestări clinice de apendicită acută: dureri acute în fosa iliacă dreaptă, anorexie, vome, încordare musculară locală și semne de iritare a peritoneului. Dintre pacienții diagnosticați primar cu apendicită acută 44,4% (n=4) conform concluziei histologice au avut LGAMN, iar 55,6% (n=5) au fost confirmați postoperator cu HGAMN.

În cazul a 5 paciente (22,7%) inițial a fost stabilit diagnosticul de leziuni chistice ale ovarelor. Aceste paciente s-au prezentat din start pentru consult ginecologic cu dureri, de intensitate de la neînsemnat la moderat și persistente în hipogastriu pe o durată îndelungată. Două paciente (40%) ulterior au fost clasificate conform tipului histologic drept leziuni mucinoase cu potențial malign redus, iar 3 (60%) cu leziuni mucinoase cu potențial malign sporit.

În 13,6% cazuri (n=3) diagnosticul de mucocel apendicular a fost stabilit preoperator. Acești pacienți s-au prezentat cu semne clinice nespecifice (dureri difuze de intensitate redusă) sau nu au prezentat acuze și LMA a fost depistat în cadrul examenului ecografic și tomografic. Toate 3 cazuri au fost confirmate la examenul histologic cu LGAMN.

În 2 (9,2%) cazuri a fost primar stabilit diagnosticul de tumori ovariene mucinoase bilaterale asociate cu LMA, în ambele situații au fost prezente LGAMN. Într-un episod (4,5%) MA a fost depistat incidental în cadrul unei laparotomii pentru ischemie mezenterică acută. La o pacientă progresarea tumorii cu invazia extraperitoneală a peretelui abdominal a fost interpretată drept „abces periapendicular”. A fost un caz de prezentare primară a pacientului cu hernie inghinală indirectă pe stânga, în timpul herniotomiei fiind depistat conținut mucinos în sacul herniar. Distribuția pacienților conform manifestărilor clinice inițiale și a tipului histologic al LMA este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1. Distribuția pacienților conform „măștii” nozologiei inițiale și a tipului histologic al LMA

Manifestări clinice primare	nr. cazuri (%)	Forma histologică, n (%)
Apendicită acută	9 (41%)	LGAMN – 4 (44,4%) HGAMN – 5 (55,6%)
Formațiuni chistice ale ovarelor	5 (22,7%)	LGAMN – 2 (40%) HGAMN – 3 (60%)
Mucocel apendicular diagnosticat preoperator	3 (13,6%)	LGAMN – 3 (100%)
Tumori ovariene mucinoase bilaterale asociate cu MA	2 (9,2%)	LGAMN – 2 (100%)
MA depistat incidental în cadrul unei laparotomii pentru ischemie mezenterică acută	1 (4,5%)	LGAMN
„Abces periapendicular”	1 (4,5%)	HGAMN
Hernie inghinală indirectă pe stânga	1 (4,5%)	HGAMN
Total	22	LGAMN – 12 (54,5%) HGAMN – 10 (45,5%)

În studiul în cauză în 10 cazuri din grupul HGAMN și într-un caz din grupul LGAMN (10/10 – 100% *versus* 1/12 – 8,3%, $p < 0,0001$) procesul a progresat dezvoltându-se pseudomixomul peritoneal (8/11 – 72,7%) și extraperitoneal (3/11 – 27,3%). Cinci pacienți la momentul adresării s-au prezentat cu abdomen mărit în volum din contul ascitei mucinoase tensionate (5/11 – 45,4%). Semnele clinice au inclus dispnee pronunțată mixtă, astenie, dureri difuze abdominale, sindrom subocluziv, sindrom de compartiment abdominal asociat cu oligurie.

În trei cazuri (3/11 – 27,3%) procesul tumoral a evoluat prin proliferarea extraperitoneală cu formarea fistulelor cutanate externe cu eliminări mucinoase și implantelor la nivelul cicatricii postoperatorii din fosa iliacă dreaptă. Trei pacienți (3/11 – 27,3%) s-au prezentat cu dureri în

hipogastru provocate de pseudomixom peritoneal localizat în bazinul mic – colecție de conținut mucinos circumscrișă (n=2) și necircumscrișă (n=1).

Astfel, doar 3 (13,6%) pacienți au fost diagnosticați cu mucocel apendicular preoperator, pe când ceilalți au avut semne clinice inițiale nespecifice, majoritatea prezentându-se cu dureri abdominale localizate în hipogastru și au fost diagnosticați în mare parte cu apendicită acută sau formațiuni chistice ovariene. În plus, nu a fost observată o diferență a manifestărilor clinice inițiale în funcție de tipul histologic al LMA. La momentul adresării cu complicații ale leziunilor mucinoase apendiculare cel mai frecvent pacienții s-au prezentat cu ascită tensionată asociată de dereglări respiratorii, renale și de tranzit intestinal, iar în o treime dintre cazuri pseudomixomul s-a manifestat doar prin dureri în hipogastru. În acest context se impune un diagnostic diferențial preoperator riguros cu alte patologii ce se manifestă prin ascită sau colecții lichidiene intraabdominale.

3.2. Rolul metodelor imagistice și serologice în diagnosticul mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal. La pacienții cu LMA incluși în studiu examenul ecografic a pus în evidență formațiuni chistice bine circumscrișe cu conținut de o ecogenitate variabilă situate în fosa iliacă dreaptă sau bazinul mic. A fost efectuată analiza comparativă a diametrului apendicelui stabilit ecografic cu diametrul evaluat la tomografia computerizată și intraoperator. Astfel, diametrul apendicelui vermicular determinat la examenul ecografic a constituit în medie $36,3 \pm 5,1$ mm (CI 95%: 23,85-48,73); diametrul acestuia la examenul tomografic a fost în medie de $28,8 \pm 4,2$ mm (CI 95%: 17,14-40,46) și diametrul evaluat intraoperator – $30,88 \pm 5,4$ mm (CI 95%: 18,11-43,64). Analiza statistică comparativă a acestor date nu a scos în evidență o diferență semnificativă, demonstrând astfel utilitatea și sensibilitatea acestor măsurări.

La pacienții incluși în studiu care au beneficiat de examen tomografic preoperator au fost descrise formațiuni lichidiene tubulare, bine conturate, neomogene, cu sectoare de calcifieri parietale, localizate în fosa iliacă dreaptă sau în proiecția anexelor pe dreapta cu prelungire spre regiunea cecului, cu densitatea conținutului de la 8 la 50 UH (Figurile 1, 2). Diametrul acestor formațiuni a constituit în medie $28,8 \pm 4,2$ (21-45) mm.



Fig. 1. Formațiune chistică cu conținut hipodens heterogen în proiecția anexelor pe dreapta (săgeată)

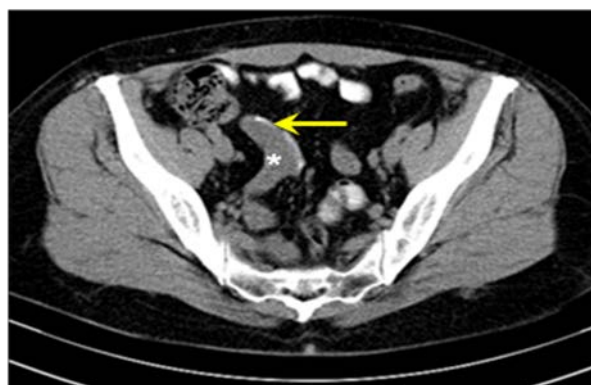


Fig. 2. TC denotă apendicele vermicular dilatate (asterisc) cu conținut neomogen în lumen (0-50UH) și calcificări murale (săgeată)

Semnele ecografice descrise la pacienții cu pseudomixom peritoneal au inclus: zone ecogene imobile pe suprafața ficatului, splinei și implanturi pe peritoneul parietal, lichid ascitic cu septuri ecogene multiple cu localizare perihepatică, perisplenică, subdiafragmal bilateral, în bazinul mic, pe flancuri și interintestinal.

Examenul tomografic abdominal a pus în evidență ascita mucinoasă cu densitate sporită (8-20 UH), omogenă, cu distribuție de la bazinul mic (n=3) în toate zonele cavității peritoneale (n=5), compresia organelor intrabdominale cavitare și parenchimatoase. În 3 cazuri cavitatea peritoneală nu a fost afectată, procesul expansiv implicând peretele abdominal anterior cu fistulizare externă.

Un fenomen specific descris în literatura de specialitate este cel de „scalloping” visceral al marginilor ficatului și splinei. Acesta reprezintă o dereglare a conturului extern al organelor parenchimatoase descris și ca „impresiuni digitale”, care se datorează efectului de presiune a componentelor solid și mucinos ale pseudomixomului peritoneal. În cazul pacienților din lotul de studiu cu pseudomixom peritoneal la care a fost afectat inclusiv etajul superior al cavității peritoneale (n=5) fenomenul de „scalloping” visceral a fost prezent în 100% (Figura 3).



Fig. 3. Imagini tomografice ce denotă fenomen de „scalloping” visceral al conturului hepatic și splenic (săgeți)

Astfel, sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă au atins valoarea de 1,0, fapt care sugerează că acest semn tomografic poate fi considerat patognomonic pentru diagnosticul pozitiv al PMP. Un alt semn tomografic sugestiv pentru PMP este prezența implanturilor cu calcificări. În 6/11 (54,5%) cazuri de pseudomixom la examenul tomografic au fost descrise calcificări cu diverse localizări (Figura 4).

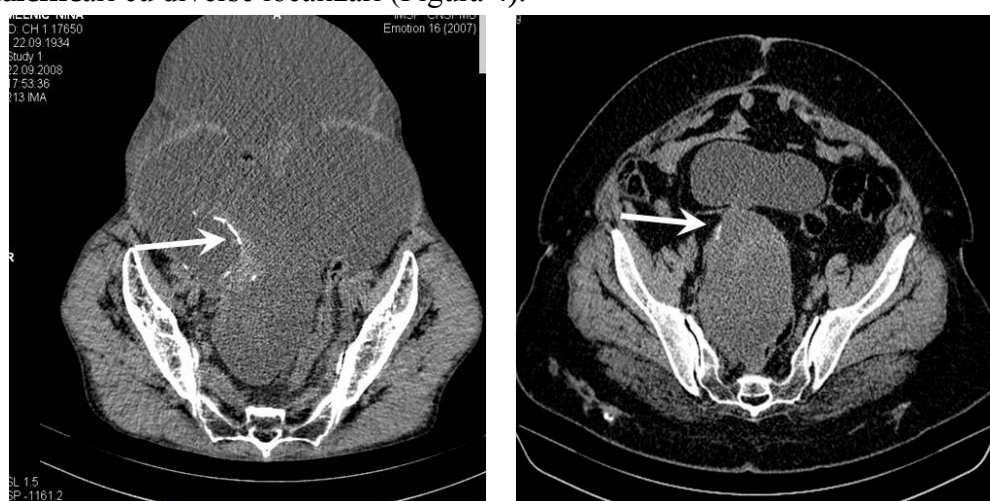


Fig. 4. Calcificate în septurile și capsula pseudomixomului peritoneal (săgeată)

Studiul tomografic riguros permite determinarea preoperatorie a gradului de implicare viscerală și peritoneală – indexul de carcinomatoză peritoneală (CT PCI), contribuind astfel la

planificarea amplitudinii intervenției citoreductive. Valoarea medie a scorului CT PCI a constituit $11,3 \pm 9,59$ (CI 95%: 4,43-18,16) *versus* PCI calculat intraoperator $12,9 \pm 3,34$ (CI 95%: 5,33-20,47) ($p=0,44$). Nu a fost determinată o diferență statistic semnificativă dintre valorile calculate, fapt ce argumentează utilizarea evaluării indexului de carcinomatoză peritoneală preoperator în baza examenului tomografic. Valorile mai mici ale CT PCI comparativ cu PCI intraoperator se explică prin capacitatea redusă a tomografiei computerizate de a scoate în evidență afectarea seroasei intestinului subțire.

Cu scop de a studia utilitatea determinării markerilor serici CEA și CA 19-9 au fost efectuate prelevările de probe preoperator și postoperator la interval de 3 și 6 luni. Valoarea medie a concentrației CEA la pacienții cu probe pozitive a fost de 17,5 (N 0-5) ng/ml și CA 19-9 – 112 (N 0-37) U/ml. Nivelul preoperator al CEA a fost sporit în 62,5%, la 3 luni – în 33,3% și la 6 luni în 40% de cazuri. Concentrația CA 19-9 a fost ridicată în 28,6 %, la 3 luni – în 33,3% și la 6 luni în 20% de cazuri. Rezultatele obținute confirmă ipoteza că în caz de LMA și PMP valoarea markerilor tumorali este sporită în majoritatea cazurilor, iar persistența concentrației ridicate postoperator a fost înregistrată la pacienții la care nu a fost obținută o citoreducție completă sau în cazurile de recidivă și progresare a maladiei.

Astfel, importanța evaluării riguroase preoperatorii a pacienților cu LMA și PMP utilizând toată gama de investigații disponibile este indiscutabilă. Analizarea minuțioasă a tuturor parametrilor descriși permite sporirea ratei diagnosticului pozitiv preoperator, care la rândul său oferă oportunitatea de planificare oportună a eligibilității pacienților pentru diferite tipuri și volum al tratamentului chirurgical.

3.3. Tratamentul chirurgical al mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal. În lotul pacienților cu leziuni mucinoase apendiculare cu potențial malign redus a fost efectuată apendicectomia simplă (9/12, 75%) sau combinată cu alte intervenții (3/12, 25%) în toate cazurile. Apendicectomia izolată a fost considerată suficientă în cazurile de afectare doar a apendicelui, care macroscopic nu avea semne de perforație și diseminare a conținutului în cavitatea peritoneală și a fost efectuată în cadrul intervențiilor pentru apendicită acută ($n=6$) și MA diagnosticat preoperator ($n=3$). În două cazuri de prezență a chisturilor mucinoase ovariene bilaterale și a mucocelului apendicular s-a efectuat apendicectomia combinată cu histerectomie subtotală și anexectomie bilaterală. Într-un caz MA a fost depistat incidental și înlăturat în cadrul laparotomiei pentru ischemie mezenterică acută. Diametrul apendicelui estimat intraoperator a constituit în medie $30,88 \pm 5,4$ mm (CI 95%: 18,11-43,64). La secționarea piesei rezecate în lumenul apendicelui vermicular a fost depistat conținut mucinos de diferită consistență și omogenitate (Figura 5).

În cazurile pacienților ce au dezvoltat pseudomixom peritoneal sau extraperitoneal ($n=11$) au fost efectuate diverse intervenții chirurgicale în funcție de localizarea și evoluția acestor complicații. În 7 (63,6%) cazuri s-au efectuat intervenții citoreductive pentru pseudomixom peritoneal ($n=6$) și extraperitoneal ($n=1$). Amploarea citoreducției chirurgicale a fost decisă în funcție de gradul afectării cavității peritoneale și a viscerelor cu tendință de evidare maximală a depozitelor solide și mucinoase pseudomixomatoase. În cadrul acestor intervenții s-a efectuat înlăturarea componentului mucinos lichid (Figura 6), volumul căruia a variat de la 300 ml până la 20 de litri și a constituit în medie $6,97 \pm 2,92$ l.

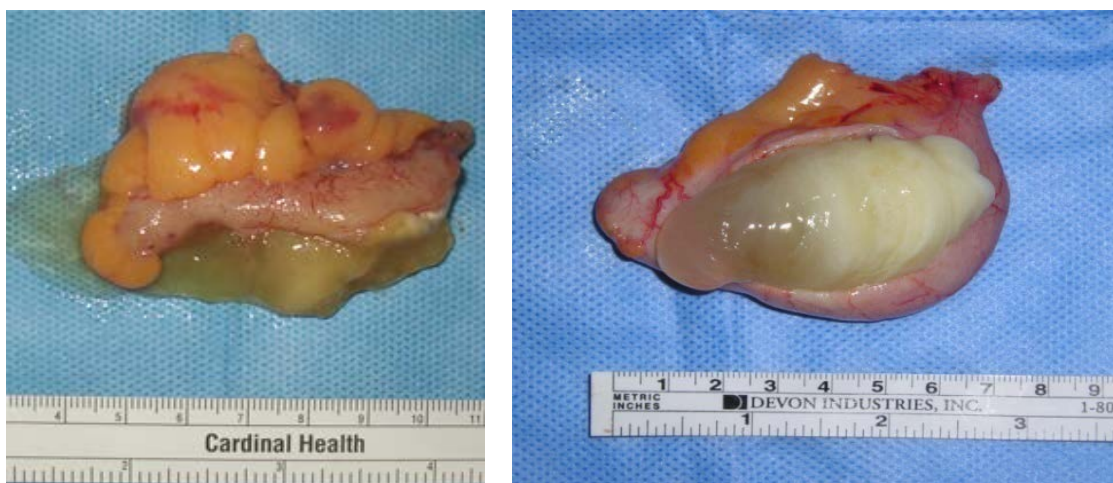


Fig. 5. Piesa rezecată pe secțiune cu conținut mucinos heterogen

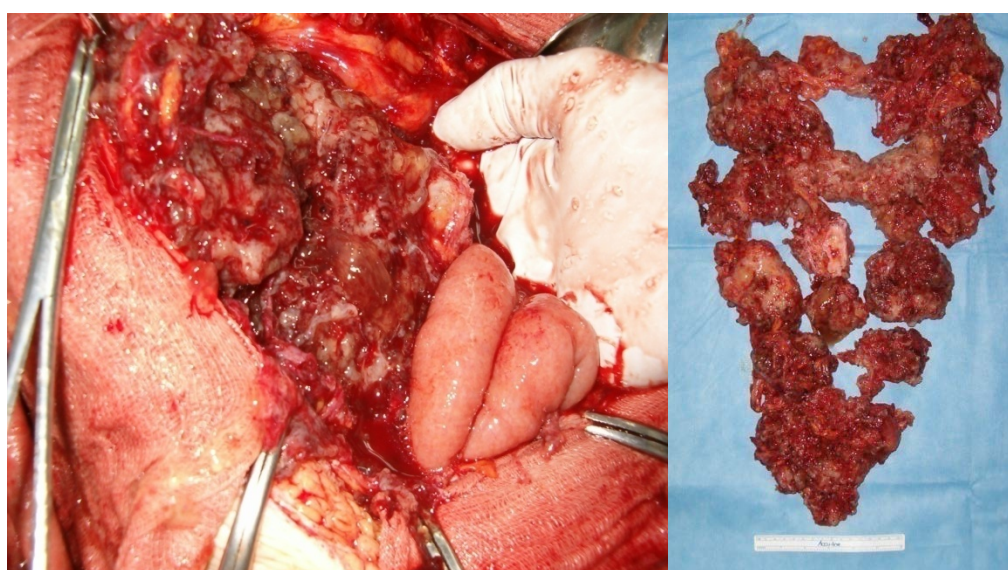


Fig. 6. Imagine intraoperatorie: cavitatea peritoneală cu conținut mucinos și implanturi solide.
Implantele mucinoase solide rezecate

Prezența implanturilor solide mucinoase pe suprafața peritoneului parietal și visceral a impus efectuarea peritoneumectomiei, înlăturarea omentului mare și rezecția organelor afectate (intestin subțire). În 3 cazuri a fost efectuată hemicolonectomia dreaptă, la 2 pacienți fiind asociată cu excizia fistulei/implantului peretelui abdominal anterior prin cicatricea postapendectomică. În cazul pacienților apendectomizați anterior evoluția căroră s-a complicat cu proliferarea procesului extraperitoneal și fistulizare externă la examinarea piesei rezecate au fost depistate tumori cu originea în bontul apendicelui cu aspect tipic pentru chistadenocarcinom mucinos – „frogg eggs”. În cazul unei paciente cu PMP care a refuzat intervenția citoreductivă, tratamentul a fost limitat la laparocenteză cu evacuarea componentului mucinos lichid și EPIC.

Intraoperator a fost calculat indicele de carcinomatoză peritoneală care a variat în limitele 3-28 puncte și a constituit în medie $12,9 \pm 3,34$ (CI 95%: 5,33-20,47). Scorul de citoreducție obținut a fost estimat CC₀ în 5 cazuri, CC₁ – în 3 cazuri și CC₂ – în 2 cazuri. Nu a fost posibil de obținut scor CC₀ în cazurile afectării extinse a intestinului subțire, fapt ce a limitat posibilitățile de rezecție.

Procedeele chirurgicale au fost combinate cu chimioterapie intraperitoneală hipertermică cu scop de a eradica reziduurile tumorale micro- și macroscopice și de a preveni recidiva. Pentru

HIPEC a fost utilizată sol. 5-fluorouracil în doza de 750 mg/m² dizolvată în soluție NaCl 0,9% sau sol. Dextroză 5-10% încălzite la 42-43°C. Expoziția în cavitatea peritoneală a fost de 60-90 de minute. Chimioterapia intraperitoneală hipertermică a fost continuată postoperator în același regim posologic în decurs de 5 zile postoperator.

În contextul celor expuse tratamentul chirurgical al LMA și pseudomixomului trebuie individualizat și depinde în mare măsură de integritatea apendicelui, exteriorizarea conținutului mucinos, afectarea organelor adiacente și gradul diseminării peritoneale. Appendicectomia simplă este opțiunea curativă pentru pacienții cu mucocel benign și margini negative de rezecție fără perforație. În caz de mucocel perforat, cu margini pozitive de rezecție este indicată colectomie dreaptă /operație citoreductivă /chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie. În caz de pseudomixom peritoneal sunt indicate intervențiile citoreductive agresive cu peritoneumectomie și rezecție de organe în caz de implicare a acestora. Implicarea extinsă în proces a intestinului subțire nu permite obținerea unei citoreducții complete. Procedeele chirurgicale în pseudomixomul peritoneal trebuie să fie completate cu chimioterapie hipertermică perioperatorie.

3.4. Tabloul morfologic și profilul imunohistochimic al leziunilor mucinoase ale apendicelui și ovarelor. În lotul studiat au fost 12 (54,5%) pacienți cu leziuni mucinoase apendiculare clasificate drept LGAMN și 10 (45,5%) pacienți – HGAMN. În studiul histopatologic au fost utilizate piesele rezecate în timpul intervențiilor: apendice vermicular, implanturi peritoneale ale pseudomixomului, leziuni mucinoase ovariene. Au fost 4 paciente care au suportat anexectomie bilaterală pe motivul leziunilor mucinoase metastatice ale ovarelor. Cu scop de a atesta ipoteza că leziunile mucinoase ovariene bilaterale spre deosebire de cele unilaterale sunt secundare mucocelului apendicular a fost efectuată analiza histopatologică și profilul imunohistochimic a chistadenoamelor mucinoase ovariene primare (n=12). Studiul morfologic a vizat unele aspecte histomorfologice ale elementelor epitelial-tisulare ale tumorilor mucosecretorii chisto-ovariene și ale apendicelui vermicular. La testarea particularităților histomorfologice în 100% cazuri s-a utilizat metoda de rutină cu hematoxină-eozină (H&E) și selectivă la mucină, utilizând colorația cu Alcian Blue.

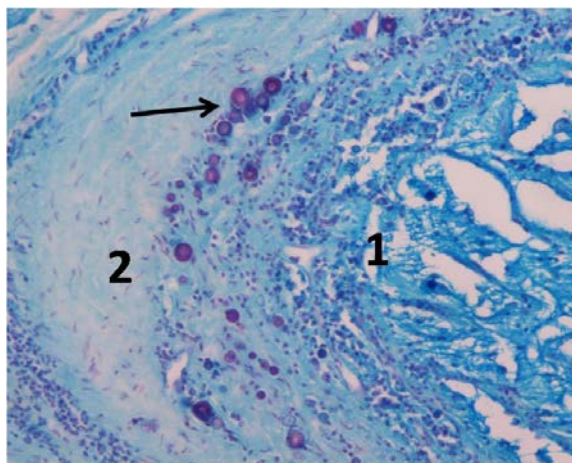


Fig. 7. Expresie excesivă (++++) la mucină a mucusului și zonei muculo-celularizate (1) la nivelul mucoasei și minimală (+) a submucoasei (2). Cristale calcinate în submucoasă (săgeată). ×200. *Colorația cu Alcian Blue*

Tabloul histologic al LGAMN a relevat structura apendicelui vermicular stratificată prin seroasă, musculară, submucoasă și zona convențională a mucoasei. Seroasa și musculara la limita

examinării a fost fără particularități comparativ cu submucoasa care relevă o îngroșare neuniformă cu prezența infiltrației polimorfocelulare cu predominarea componentului limfocitar, fiind prezentă și în aspect de noduli sau pseudofoliculi ratatinați limfocitari. Zona mucoasei este estimată printr-o masă muculo-celulară, în unele cazuri cu prezența cristalelor calcinate, elemente limfocitare și granulocitare discrete, pe alocuri fiind prezente unele celule epiteliale slab diferențiate. Testarea probelor la mucină a marcat o expresie excesivă a conținutului acesteia, inclusiv și la nivelul submucoasei, care a manifestat o expresie minimală (Figura 7). Pe unele arii conținutul mucinos fiind atât dens cât și lax, adiacent frecvent cu prezența elementelor infiltrative limfocitare. Elemente celulare atipice sau proliferative nu s-au atestat.

În cazul HGAMN în probele tisulare cu structură histomorfologică intestinală (apendiculară) s-a atestat o mucoasă adenocarcinomatasă cu structuri glandulare și aspecte epiteliale proliferative mucinoase (Figura 8), în unele probe a fost descrisă o penetrare a conținutului mucinos în aria țesutului fibrilar conjunctiv și muscular cu formarea lacurilor mucinoase asociate la periferie cu infiltrate limfocitare și străbătute prin benzi fibro-vasculare acelulare și celulare.

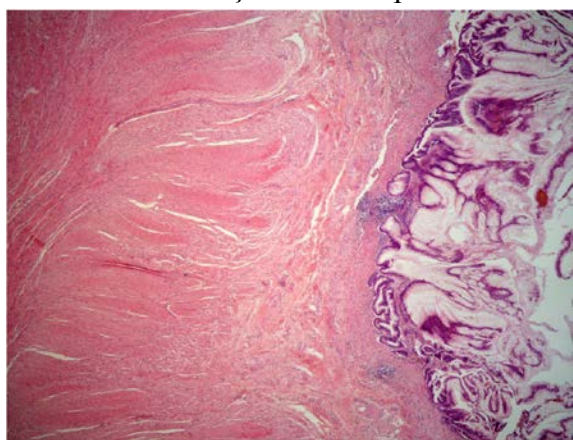


Fig. 8. Aspect adenocarcinomatous a mucoasei.
×75. *Colorația H&E*

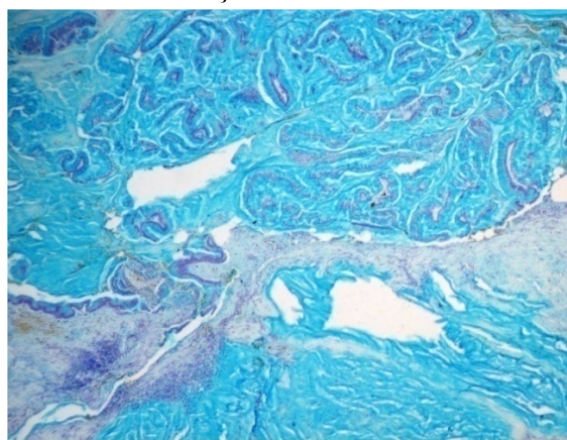


Fig. 9. Expresie pronunțată la mucină (+++) a epiteliului carcinomatous și a conținutului mucinos penetrat în țesuturile musculare. ×100.
Colorația cu Alcian Blue

La colorația cu Alcian Blue a fost obținută expresie pronunțată la mucină a epiteliului carcinomatous cu penetrare în țesuturile musculare. În unele probe a fost atestată prezența țesutului conjunctiv și muscular dezorganizat cuprins de epiteliu mucinos carcinomatous, care la rândul lui conține lacuri mucinoase asociate cu procese infiltrative nodular-pseudofoliculare limfocitare (Figura 9).

La examenul histopatologic al implanturilor mucinoase peritoneale în lacurile de mucină au fost atestate structuri epiteliale cu aspect canceros. Specimenele evaluate în majoritate conțineau un component mucinos discret sau moderat celularizat cu prezența unor benzi fibro-vasculo-celulare în aspect de ramificații. În unele zone au fost depistate celulele epiteliale alungite, fuziforme inclusiv unele cu aspect de celule în pecete. Testarea mucinei a înregistrat o expresie excesivă a conținutului mucinos inclusiv a unor celule prezente slab diferențiate. De asemenea expresie excesivă s-a atestat și în elementele epiteliale fluctuante în masa mucinoasă care în paralel manifestau și o activitate proliferativă. Astfel, conform tabloului histologic probele examinate sau încadrate în subtipurile PMCA și PMCA-I.

Evaluarea morfologică a chistadenoamelor mucinoase ovariene primare a scos în evidență unele diferențe comparativ cu leziunile mucinoase ovariene metastatice din cadrul MA: cele primare au fost unilaterale, cu structură evidentă chistică cu o capsulă subțire și conținut mucinos,

cu dimensiuni ce depășesc 8-10 cm, pe când cele metastatice au fost întotdeauna bilaterale, cu depuneri de lacune mucinoase la suprafață, de dimensiuni mai mici. Pentru a testa ipoteza originii metastatice a leziunilor ovariene mucinoase bilaterale asociate cu MA a fost efectuată atât examinarea histopatologică convențională, cât și fenotipizarea imunohistochimică.

Astfel, chistadenomul mucinos ovarian este caracterizat în probe prin prezența epitelului cilindric cu divers grad al mucinei localizate în zona apicală citoplasmatică celulară, înregistrând o expresie moderată (++) . Din interior chistul este tapetat cu epiteliu mucosecretant de tip cilindric înalt, unistratificat fiind asemănător cu cel endocervical, având o suprafață mai mult netedă și mai puțin în aspecte de mici pliuri epitelial-tisulare. De asemenea, a fost remarcată prezența multiplelor formațiuni chistico-cavitate de diverse dimensiuni, căptușite cu mucus, tapetate cu epiteliu cilindric în aspect granular și microvezicular, cu expresie excesivă (++++) a colorantului, pe alocuri celule cu nuclee alungite, inclusiv proliferări papiliforme cu prezența unor celule caliciforme.

Pornind de la ipoteza că leziunile mucinoase ovariene pot avea diferită origine, a fost efectuată fenotipizarea imunohistochimică cu scop de a stabili sursa tumorii primare. A fost testată expresia imunohistochimică a LMA, implanturilor peritoneale, a chisturilor mucinoase ovariene bilaterale și unilaterale pentru citocheratine (CK 7, CK 20) și CEA. Astfel, probele din MA și PMP au manifestat expresie imunohistochimică pentru CEA și CK 20 de la moderată la intensă în citoplasma și membrana celulelor epiteliale și expresie negativă pentru CK 7, ceea ce demonstrează originea digestivă a epitelului (Figura 10 a, b).

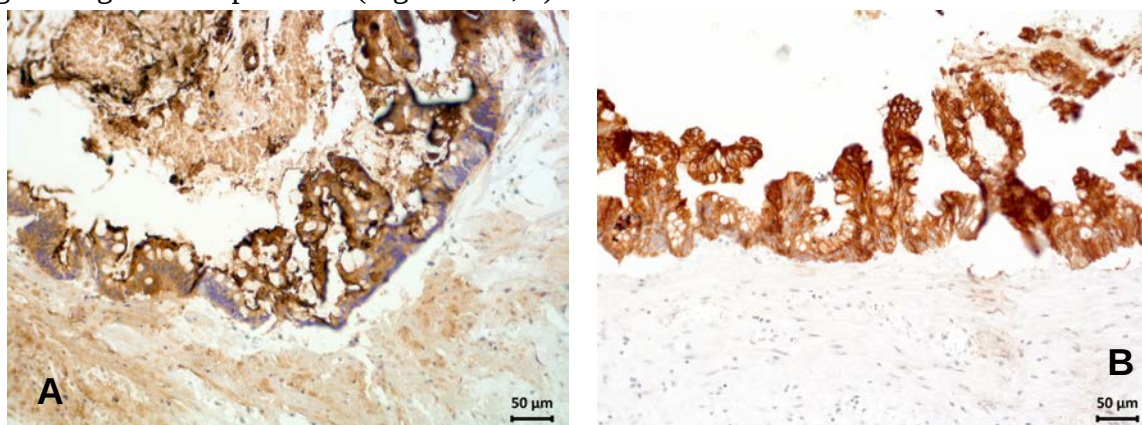


Fig. 10. **A** – CEA reacție citoplasmatică moderată (C++) în majoritatea celulelor epiteliale, în unele zone se determină colorare mai intensă la suprafața celulelor (M+++). ×20; **B** – CK 20 reacție citoplasmatică moderată și intensă în majoritatea celulelor epiteliale (C++/+++). ×10.

Examenul imunohistochimic al leziunilor mucinoase ovariene depistate concomitent cu MA a demonstrat expresie pozitivă pentru CEA și CK 20 de la moderată la intensă în citoplasma și membrana celulelor epiteliale și expresie negativă pentru CK 7, similar probelor prelevate din apendicele vermicular și PMP de origine apendiculară, ceea ce demonstrează aceeași origine a acestor leziuni (Figura 11 a, b).

Chistadenoamele ovariene mucinoase primitive, la rândul său, în 85,7% cazuri au manifestat expresie pozitivă intensă pentru CK 7 la nivel de citoplasmă și membrană a epitelului prismatic înalt și expresie negativă pentru CK 20 și CEA (tipul cervical al epitelului), fapt ce demonstrează originea ovariană a leziunii (Figura 12 a,b). În 14,3% cazuri în epiteliul chistului a fost obținută o expresie imunohistochimică citoplasmatică difuză intensă (C+++) pentru CK 7, reacție citoplasmatică și membranară moderată zonală (C++; M++) pentru CEA și reacție citoplasmatică și

moderată zonală (C++) pentru CK 20. Acest tip de chisturi mucinoase ovariene primare manifestă un fenotip imunohistochimic intestinal.

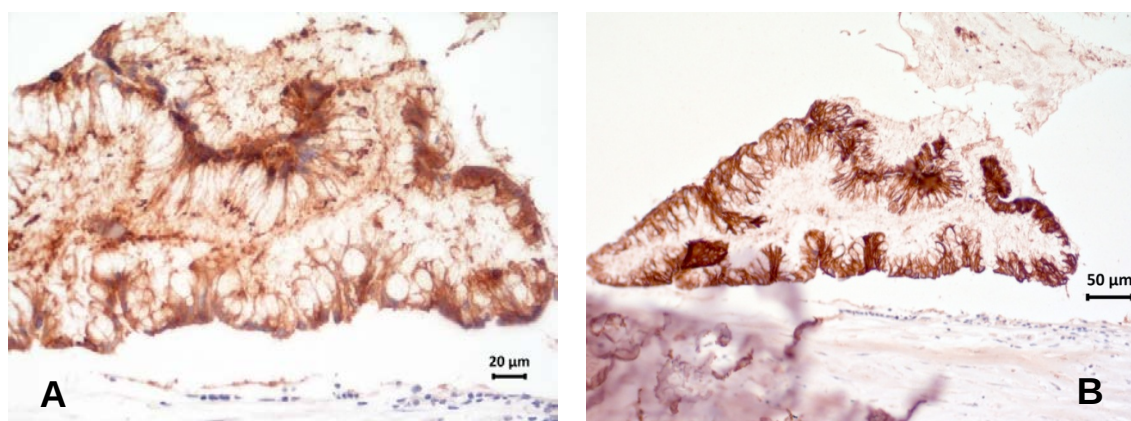


Fig. 11. Reacție citoplasmatică preponderent moderată, în unele zone – intensă în celulele epiteliale (C++/+++) pentru CEA (×40, A) și CK 20 (×20, B)

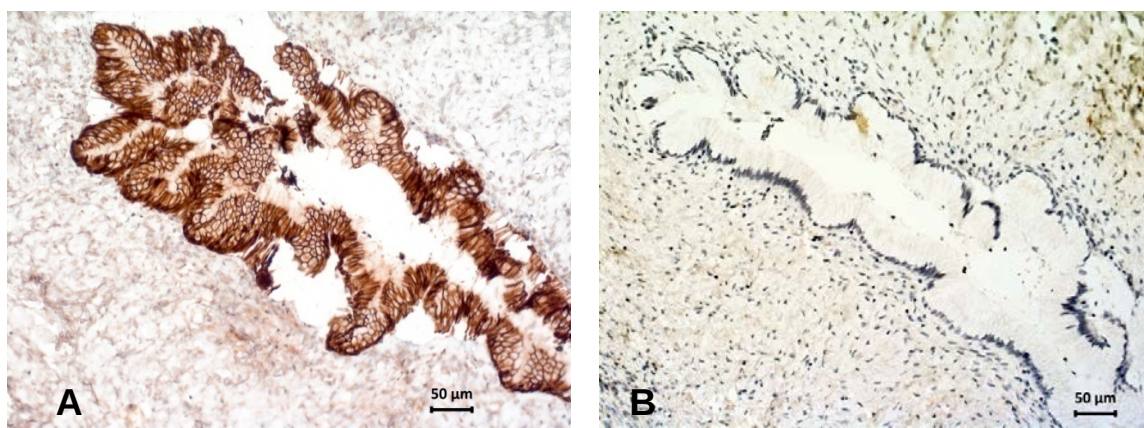


Fig. 12. **A** – reacție citoplasmatică intensă pentru CK 7, reacție la nivel de membrană în epiteliul prismatic înalt (C+++; M+++). ×20; **B** – Reacție negativă pentru CEA și CK 20 (×20)

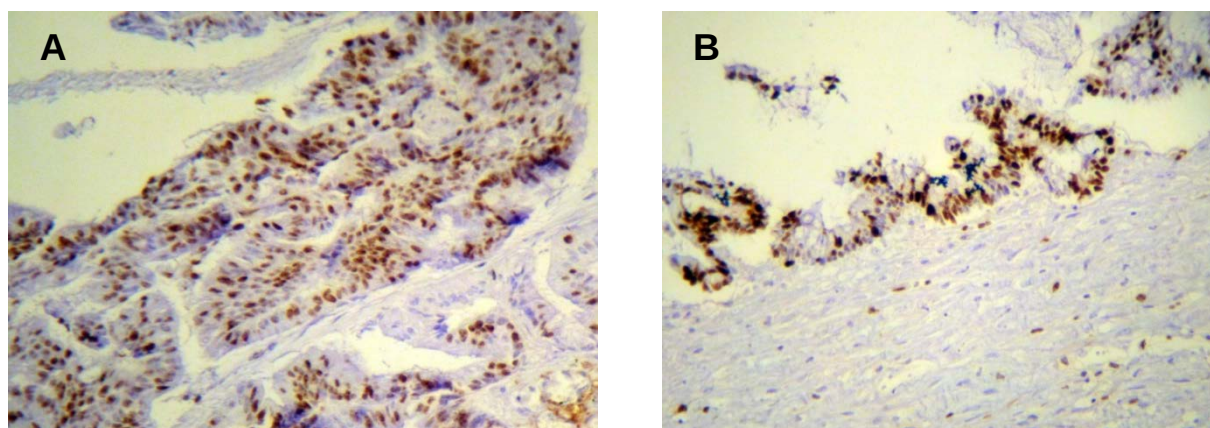


Fig. 13. Expresia imunohistochimică a Ki 67: **A** – în PMP, **B** – în chistadenom mucinos ovarian (×40)

Expresia imunohistochimică pentru Ki 67 a fost testată atât în piesele de pseudomixom peritoneal, cât și în secțiunile obținute din chistadenoamele ovariene primare (Figura 13 a, b).

Secțiunile examinate au manifestat expresie pozitivă pentru Ki 67 în 1,2-52% a celulelor, indicând că aceste tumori într-adevăr au fost activ proliferante. Analiza statistică comparativă a demonstrat o tendință de proprietăți proliferative mai pronunțate a PMP comparativ cu leziunile mucinoase ovariene, fracția medie de celule cu activitate mitotică constituind $25,7 \pm 10,56$ % (1,2-52) vs $5,78 \pm 3,81$ % (1,5-21), respectiv ($p > 0,05$).

Rezultatele obținute la examenul histopatologic convențional și imunohistochimic a demonstrat că epiteliul ovarian și majoritatea tumorilor de origine ovariană manifestă expresie pozitivă pentru citocheratina CK 7 și sunt negative pentru citocheratina CK 20, pe când epiteliul apendicular și tumorile de origine apendiculară și colonică sunt pozitive pentru CK 20 și negative pentru CK 7. Expresia pozitivă inechivocă a CEA vorbește despre originea intestinală a tumorilor. Expresia pozitivă pentru Ki 67 într-o rată înaltă a celulelor demonstrează că aceste tumori într-adevăr au fost activ proliferante.

Astfel, analiza morfologică minuțioasă a permis determinarea tipului histologic al LMA, chisturilor mucinoase ovariene și a implanturilor peritoneale din cadrul PMP. Fenotipizarea imunohistochimică este un instrument util și informativ pentru stabilirea originii leziunilor mucinoase, ceea ce aduce un aport important în deciderea conduitei ulterioare a acestor pacienți.

4. EVOLUȚIA ȘI PRONOSTICUL ÎN FUNCȚIE DE TIPUL HISTOPATOLOGIC AL LEZIUNILOR MUCINOASE ALE APENDICELUI

4.1. Rezultatele precoce și tardive ale tratamentului multimodal al leziunilor mucinoase ale apendicelui cu potențial malign. În studiul de față 54,5% din pacienții care au suportat chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie au avut cel puțin un criteriu pozitiv de citotoxicitate. Doar un criteriu a fost prezent la 33% dintre pacienți, 50% au avut 2 criterii pozitive și 17% cazuri au întrunit 3 criterii de citotoxicitate. Gradele efectelor adverse hematologice au fost de la 1 până la 3 (efect advers ușor, moderat și sever). Nu a fost înregistrat nici un caz de efecte adverse citotoxice cu pericol pentru viață sau dezabiliate (grad 4) sau deces (grad 5). Cele mai frecvente efecte citotoxice înregistrate au fost limfopenia și scăderea concentrației hemoglobinei, fiecare dintre acestea a fost prezentă în 83,3%. Astfel, preoperator concentrația limfocitelor a fost în medie $1,73 \pm 0,25$ (CI 95%: 1,03-2,44) $\times 10^9/l$ versus $0,67 \pm 0,1$ (CI 95%: 0,38-0,95) $\times 10^9/l$ ($p < 0,05$), iar nivelul hemoglobinei – $113,8 \pm 0,56$ (CI 95%: 101,1-126,5) g/l versus $87,2 \pm 8,08$ (CI 95%: 64,74-109,7) g/l ($p < 0,05$), respectiv. Trombocitopenia a fost prezentă în 17% cazuri. Deși au fost înregistrate efecte adverse hematologice la majoritatea pacienților ce au suportat chimioterapie, nici unul dintre aceștia nu a depășit gradul sever de citotoxicitate, fapt ce a permis administrarea chimioterapicelor conform schemei, fără sistare.

Termenul studierii supraviețuirii pacienților din lotul total ($n=22$) a variat de la 4 până la 170 luni și valoarea medie a constituit $42,68 \pm 8,05$ luni (95% CI: 25,93-59,43). Pe durata supravegherii în 10 (100%) cazuri din grupul HGAMN și într-un caz de LGAMN (8,33%) pseudomixomul peritoneal/extraperitoneal s-a dezvoltat în termenii de la 1 până la 168 luni, cu valoarea medie $43,55 \pm 16,92$ (CI 95%: 5,83-81,25) luni. Astfel, *de facto* dezvoltarea PMP în funcție de tipul histologic al LMA a demonstrat o diferență statistic semnificativă – $p < 0,0001$. În contextul ipotezei că PMP se poate dezvolta la pacienții cu LGAMN în perioada postoperatorie tardivă, confirmată în acest studiu, s-a efectuat prognoza statistică a dezvoltării pseudomixomului în funcție de tipul histologic al LMA prin metoda Kaplan Meier, care a demonstrat o diferență statistică ($p < 0,01$) între 2 loturi LGAMN vs HGAMN. În cadrul acestei analize a fost obținută o rată prognozată de 100% a

dezvoltării PMP la distanța de 160 de luni pentru pacienții cu HGAMN comparativ cu 50% la 120 de luni în lotul LGAMN (Figura 14).

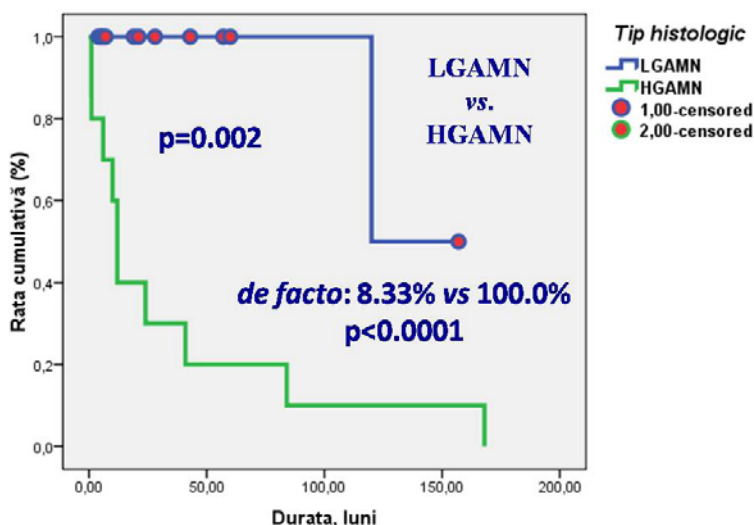


Fig. 14. Prognozarea dezvoltării PMP în perioada postoperatorie tardivă (după Kaplan-Meier) în funcție de tipul histologic al LMA

La 4/11 (36,4%) pacienți pseudomixomul peritoneal a recidivat (LGAMN - 1, HGAMN - 3), dintre care la un pacient s-au înregistrat 2 recidive. Recidivele au fost diagnosticate în medie la $29,2 \pm 7,9$ luni (95% CI: 7,15-51,24) după intervenție. Nu a fost demonstrată o diferență statistică *de facto* a apariției recidivei în funcție de tipul histologic al LMA: în lotul LGAMN 8,33% pacienți (1/12) vs HGAMN – 30% (3/10) au avut recidivă a pseudomixomului ($p=0,29$). Similar, analiza supraviețuirii „disease free” prin prognozarea recidivei după Kaplan Meier nu a înregistrat diferență statistică între loturi ($p=0,136$). Prognozarea statistică a scos în evidență tendința de predispunere mai înaltă a pacienților cu PMP de origine HGAMN de a face recidivă: la 40 luni aproximativ 60% din acești pacienți ar putea avea recidivă comparativ cu 35% la 60 de luni din cei cu PMP de origine LGAMN (Figura 15).

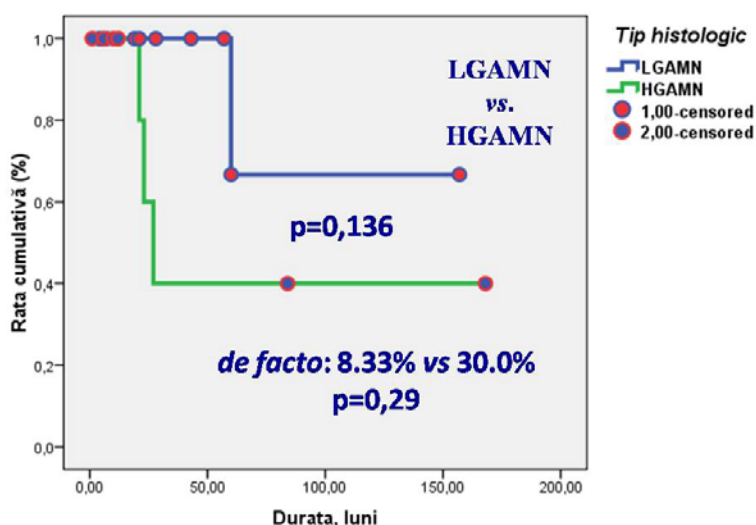


Fig. 15. Analiza supraviețuirii „disease free” prin prognozarea recidivei după Kaplan Meier în funcție de tipul histologic al LMA

Letalitatea în lotul studiat a constituit 4/22 (18,2 %) pacienți (toți cu leziuni apendiculare mucinoase cu potențial malign sporit și pseudomixom peritoneal – 4/10) în termenii de la 4 până la 28 luni, cu valoarea medie – $13,0 \pm 5,6$ luni. Cauzele deceselor au fost: sindrom coronarian acut (n=1), progresarea PMP cu ocluzie intestinală (n=2) și extindere pleurală a PMP (n=1).

Pentru pacienții care au supraviețuit termenul mediu de supraveghere a constituit $49,28 \pm 9,9$ luni (95% CI: 30,1-68,4). Conform prognozei după Kaplan-Meier la pacienții din lotul HGAMN s-a determinat o tendință către supraviețuirea a 55% la distanța a 90 de luni după intervenția chirurgicală și o tendință de supraviețuire de 100% la 170 luni pentru pacienții cu LGAMN. Către finalizarea cercetării, valoarea medie a supraviețuirii *de facto* la pacienții din lotul LGAMN statistic semnificativ ($p < 0,05$) este mai mare decât în lotul HGAMN și a constituit respectiv, $49,25 \pm 12,6$ luni (95% CI: 21,54-76,96) vs $34,8 \pm 9,36$ luni (95% CI: 13,61-55,99). Supraviețuirea prognoată după Kaplan-Meier la fel demonstrează o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) în favoarea lotului LGAMN comparativ cu HGAMN (Figura 16).

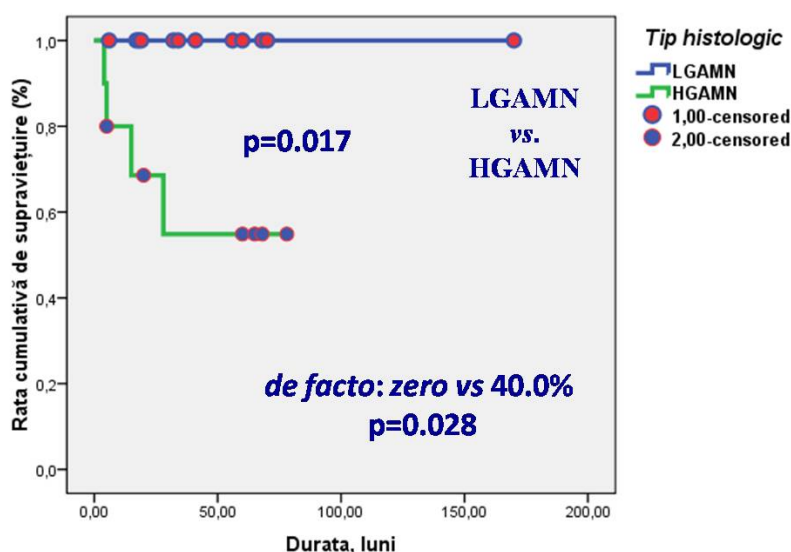


Fig. 16. Prognoza supraviețuirii în perioada postoperatorie tardivă (după Kaplan-Meier) pentru pacienții din loturile LGAMN vs HGAMN

Astfel, în baza analizei efectuate referitor la posibilitatea dezvoltării pseudomixomului, recidivei acestuia și supraviețuirii pacienților cu LMA s-a stabilit că evoluția pacienților cu leziuni mucinoase cu potențial malign redus poate fi complicată prin dezvoltarea PMP, iar rata supraviețuirii atât *de facto*, cât și prognozate este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu LGAMN, pe când recidiva PMP nu a demonstrat diferență statistică în funcție de tipul histologic al LMA.

4.2. Rezultatele modelării experimentale a pseudomixomului peritoneal. Pentru modelarea experimentală trei pacienți cu PMP de origine apendiculară confirmat histologic și o pacientă cu MA simplu și-au exprimat acordul pentru prelevarea mostrelor de tumoră în cadrul intervenției chirurgicale. Tumorile mucinoase au fost prelevate intraoperator anterior de efectuarea procedurilor citoreductive și a chimioterapiei intraperitoneale intraoperatorii. Țesuturile tumorale au fost obținute din zone arbitrare, iar în cazul MA a fost prelevat componentul mucinos intraluminal. Pacienții cu pseudomixom au avut creștere intraperitoneală cu divers grad de extindere: indexul de carcinomatoză peritoneală a avut un scor de 3, 24 și 26. Examenul histopatologic al tumorii la acești pacienți a demonstrat pseudomixomatoză peritoneală de tip PMCA și PMCA-I, iar în cazul MA –

un mucocel simplu. Grefele obținute au fost spălate cu soluție NaCl 0,9% și transportate în eprubete cu aceeași soluție.

Pentru implantarea intraperitoneală a tumorii șobolanii au suportat laparotomie mediană cu o lungime de 3 cm. Au fost implantate câte 6 fragmente tumorale pe flancuri, în cadranele superioare și inferioare bilateral. Indexul de carcinomatoză peritoneală la implantare – 6 puncte. Plaga a fost suturată în două planuri cu fir neresorbabil continuu. Animalele au fost monitorizate postoperator zilnic pe o durată de 90 de zile. La sfârșitul acestei perioade toți șobolanii au suportat laparotomie extinsă de la xifoid până la pelvis. A fost efectuată inspecția cavității peritoneale cu evaluarea macroscopică a prezenței țesutului tumoral sau metastazelor, după care animalele au fost sacrificate.

Creștere macroscopic vizibilă a fost înregistrată la 21/30 (70%) șobolani. Rata de reproducere a tumorii a fost de 76% în lotul șobolanilor care au fost implantați cu PMP și 60% la acei implantați cu conținut mucinos din MA. Creșterea intraperitoneală a fost caracterizată printr-un număr variabil de implanturi mucinoase peritoneale cu dimensiuni de la 5 mm până la 20 mm. Creșterea pseudomixomului a fost observată pe peritoneul parietal și seroasa organelor intraabdominale: omentul mare, ficat, intestin, splină, ovare (Figura 17 a, b). Leziuni metastatice nu au fost înregistrate, iar tumorile au fost prelevate pentru examenul histologic.

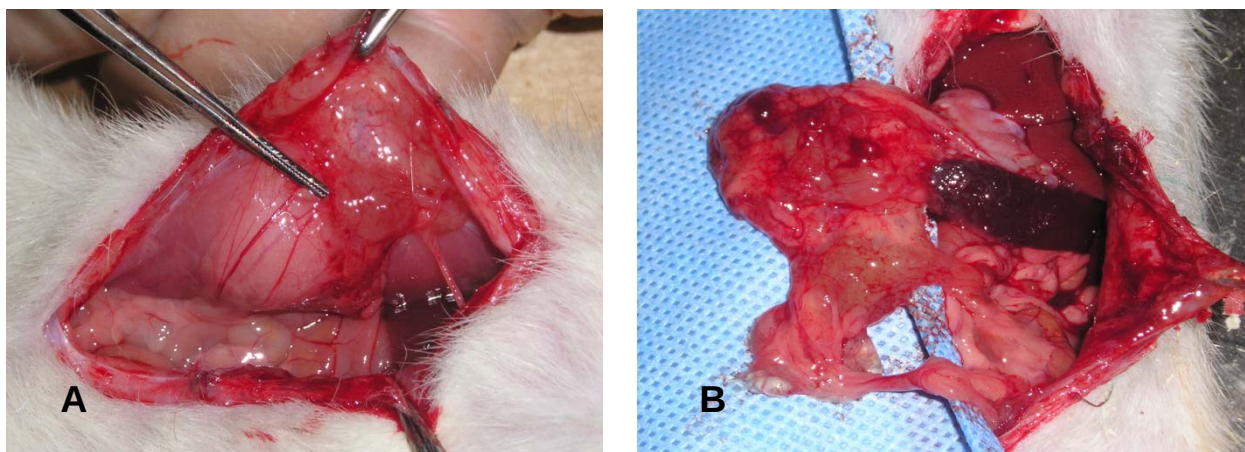


Fig. 17. A - Implant pseudomixomatos pe peritoneul parietal și B - pe omentul mare

Cu scop de evaluare a distribuției creșterii pseudomixomului a fost estimat indexul de carcinomatoză peritoneală conform aceleiași scheme care a fost utilizată în condiții clinice. Astfel, PCI estimat la șobolanii care au manifestat creștere intraperitoneală a PMP a constituit în medie $5,04 \pm 0,47$ (95% CI: 4,06–6,02) cu limitele cuprinse între 3 și 8.

Astfel, țesutul tumoral uman prelevat de la pacienții cu PMP și MA a fost implantat cu succes în cavitatea peritoneală a șobolanilor, creând astfel un model animal ortotopic. Xenografturile au conservat proprietățile fundamentale ale mostrelor implantate, manifestând creștere strict peritoneală, neinvazivă, distribuția caracteristică, absența metastazelor și aspect morfologic macroscopic identic cu PMP uman.

4.3. Particularitățile morfologice ale pseudomixomului peritoneal în experiment. În cadrul acestui studiu au fost studiate particularitățile histomorfologice atestate în corelațiile dintre conținuturile mucinoase ale tumorilor mucosecretorii și țesuturile peritoneale examinate. Mostrele prelevate au fost colorate cu hematoxilină-eozină (H&E) și Alcian blue. Adițional blocurile selectate au fost supuse colorării imunohistochemice cu anticorpi monoclonali pentru CEA, CK 7, CK 20, și Ki 67. Variabilitățile de intensitate a expresiei conținutului mucinos s-au apreciat

utilizând scara cu diapazonul de gradație de „4 +”: 0 – absentă; „+” – minimal; „++” – moderat; „+++” – pronunțat; „++++” – excesiv.

Tabloul histologic al mostrelor obținute în cadrul studiului experimental de la șobolanii cărora li s-a implantat conținut mucinos de la pacient cu MA simplu, a relevat țesut celulo-adipos ce include lacuri de mucină implantată, neuniform omogenă și de diversă condensare, circumscrise la periferie de o pseudocapsulă fibrilară vasculo-celulară. Pe diverse arii, conținutul mucinos este dispersat celularizat de elemente macrofagale, fibroblaste, mononucleare și penetrată de benzi în aspecte celulare și capilare cu aspecte proliferative minimale care sunt comunicante cu rețelele vasculare și componentul celular de la frontieră cu țesutul celulo-adipos. Elemente epiteliale sau glandulare nu s-au atestat. În colorația cu Alcian blue conținutul mucinos reflectă o densitate și expresie variabilă.

Bioplatele obținute de la șobolanii cărora li s-a implantat țesut tumoral de la pacienții cu PMP de origine apendiculară malignă au relevat un țesut celulo-adipos în mare parte pseudomixomatos, caracterizat prin prezența conținutului mucinos de diversă condensare, divizat în aspecte de lacuri cu o diversă celularitate prin benzi fibrilare bogate în fibroblaste și component celular polimorf în focare, cu predominarea în divers raport a limfocitelor cu o variabilitate vasculo-capilară. La periferii lacurile mucinoase sunt circumscrise de o pseudocapsulă fibrilar-celulară de diversă grosime. Pe diverse arii lacurile mucinoase sunt celularizate de fibroblaste, macrofage, limfocite și penetrate de o rețea capilară ramificată și/sau haotic orientată, cu formarea diverselor anastomoze pe parcursul cărora pot fi observate și elemente fibroblastice. În unele lacuri mucinoase cu aspect mai muculos comparativ cu zonele penetrate de componentele celular-vasculare și fibrilare-fibroblastice s-au atestat simplaste mici epiteliale ce au aspecte de mugure celular (Figurile 17, 18). În paralel cu componenta celulară frecvent întâlnită s-a atestat o abundență de celule xantomatoase mari, unele binucleate. Componentul macrofagal în zonele cu activare a proceselor de vasculogeneză și fibrilogeneză manifestă o activare caracterizată prin expresie pronunțată și excesivă a mucinei în citoplasma macrofagilor. În zonele cu proces inflamator de comun cu elementele macrofagale se evidențiază celule xantomatoase.

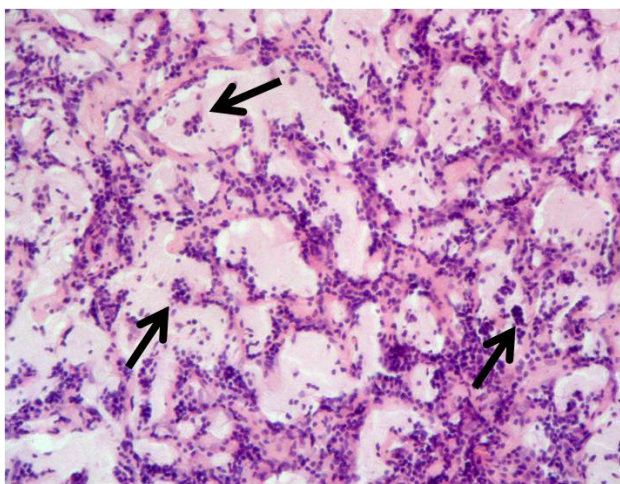


Fig. 17. Benzi fibro-vasculo-celulare anastomozate cu muguri celulari proliferativi. $\times 175$. Colorația H&E

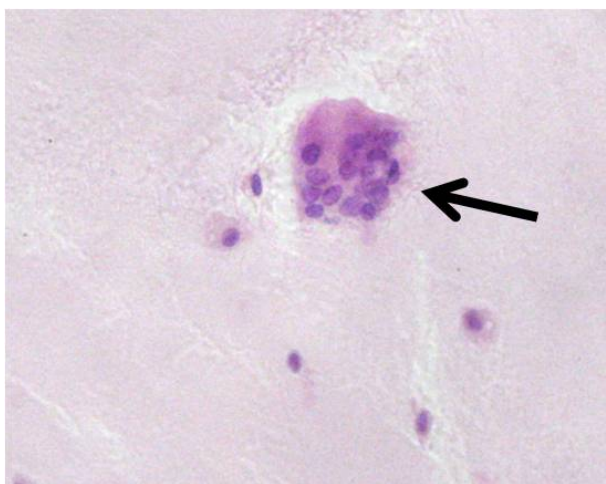


Fig. 18. Simplaste celulare epiteliale cu aspect de mugure în masa mucinoasă. $\times 400$. Colorația H&E

În acest studiu analiza imunohistochimică a fost efectuată cu scopul de a compara particularitățile expresiei și de a demonstra dacă caracteristicile fenotipice ale țesutului implantat se păstrează în modelul experimental. Expresia pozitivă a CEA, CK 7 și CK 20 a fost înregistrată la

nivel de citoplasmă sau membrană, iar pentru Ki 67 a fost evaluată expresia nucleară. Deoarece aceste leziuni sunt de obicei acelulare sau hipocelulare, imunohistochimia a fost efectuată pe secțiuni din blocuri cu masiv tumoral mai pronunțat.

Markerii tumorali intestinali CEA și CK 20 au avut o expresie de diversă intensitate în cazurile de PMP, cu colorare citoplasmatică și membranară în celulele tumorale (Figura 19 a, b). Citocheratina CK 7, asociată tumorilor ginecologice, a manifestat expresie negativă. Secțiunile examinate din mostrele obținute de la pacienți au manifestat expresie pozitivă pentru Ki 67 în 1,2-52% a celulelor, indicând că aceste tumori într-adevăr au fost activ proliferante. Această expresie a fost prezentă și în piesele rezecate de la șobolani, demonstrând păstrarea fenotipului în modelul experimental.

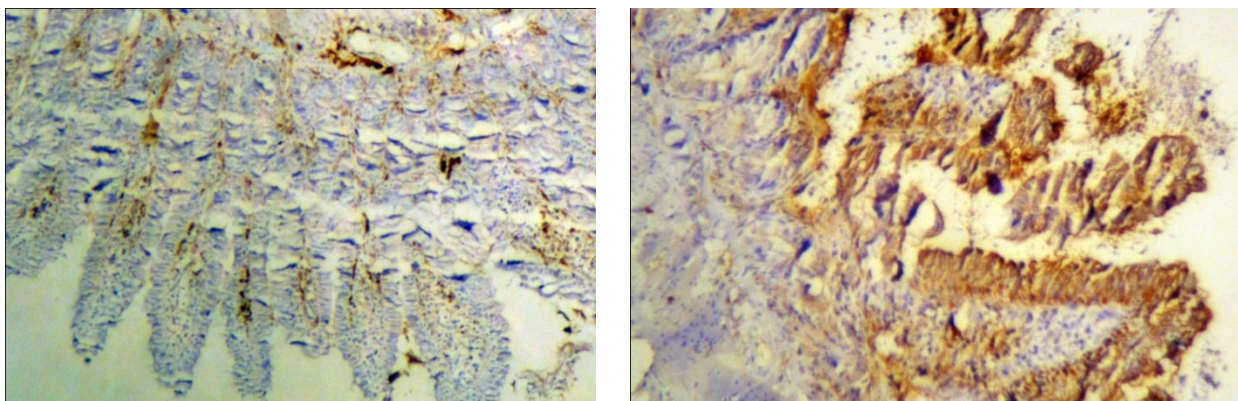


Fig. 19. **A** – reacție minimală (C+) pentru CEA și **B** – reacție moderată (C++) pentru CK 20 (×40)

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. În baza studiului efectuat s-a stabilit că majoritatea cazurilor de leziuni mucinoase apendiculare sunt diagnosticate intraoperator, predominând tabloul clinic de apendicită acută (41%) sau de formațiuni ovariene (22,7%). Astfel, mucocelul apendicular fiind o patologie rară, diagnosticul preoperator este foarte dificil. Evaluarea metodelor instrumentale de diagnostic a demonstrat că tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară abdominală sunt metode de bază în diagnosticul leziunilor mucinoase ale apendicelui și a pseudomixomului peritoneal. Semnele imagistice specifice sunt calcificările și fenomenul de „scaloping” visceral cu sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă estimată la 100%. Pe lângă aceasta, metodele menționate permit determinarea preoperatorie a indexului de carcinomatoză peritoneală care nu a demonstrat o diferență statistic semnificativă comparativ cu scorul intraoperator, contribuind astfel la planificarea amplitudinii intervenției citoreductive.
2. Apendicectomia este suficientă în caz de mucocel apendicular fără implicare în proces a bazei apendicelui și cupolei cecului și fără semne de exteriorizare și diseminare a conținutului mucinos. Ulterior, hemicolonectomia dreaptă este indicată în caz de confirmare histologică a unei leziuni maligne.
3. Profilul imunohistochimic al leziunilor mucinoase de origine apendiculară au manifestat expresie imunohistochimică CK 20 (+), CEA (+) și CK 7 (-). Leziunile mucinoase ovariene primare, la rândul său, au manifestat expresie imunohistochimică CK 7 (+), CK 20 (-) și CEA (-).

4. Rata de reproducere a tumorii a fost de 76% în lotul animalelor experimentale care au fost implantați cu component solid al pseudomixomului peritoneal și 60% la acei implantați cu conținut mucinos din mucocel simplu, ceea ce demonstrează că proprietatea de proliferare a pseudomixomului depinde de prezența celulelor epiteliale. Tumorile obținute au manifestat creștere, distribuție intraabdominală, particularități histologice și profil imunohistochimic similare cu cele din tumorile primare obținute de la pacienți.
5. În baza cercetării efectuate referitor la analiza dezvoltării pseudomixomului, recidivei acestuia și supraviețuirii pacienților cu LMA, a fost stabilit că evoluția pacienților cu leziuni mucinoase cu potențial malign redus poate fi complicată, deși mult mai rar (8,33% vs 100%, $p < 0,0001$), prin dezvoltarea PMP, iar rata supraviețuirii la distanța de 170 de luni atât *de facto* cât și prognozate prin metoda Kaplan Meier este statistic semnificativ mai mare la pacienții cu LGAMN (0% vs 40%, $p < 0,05$), pe când recidiva PMP nu a demonstrat diferență statistică în funcție de tipul histologic al LMA.
6. Problema științifică soluționată rezidă în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal prin elaborarea și implementarea protocolului de diagnostic și tratament ceea ce a contribuit la ameliorarea supraviețuirii.

Recomandări

1. La etapa de evaluare primară a pacienților cu LMA, îndeosebi când se impune diagnostic diferențial cu apendicită acută sau formațiuni de volum ale bazinului, este rațional de utilizat ultrasonografia abdominală cu efectuarea măsurărilor diametrului apendicelui, care în caz de depășire a limitei de 15 mm este considerat prag pentru diagnostic pozitiv al LMA. Dozarea markerilor serici tumorali CEA și CA 19-9, la rândul său, are un aport semnificativ în diagnostic.
2. Pentru confirmarea diagnosticului de mucocel apendicular și/sau pseudomixomului peritoneal se recomandă efectuarea tomografiei computerizate sau rezonanței magnetice nucleare care poate pune în evidență semnele specifice imagistice.
3. Cu scop de planificare a abordului și amplorii intervenției chirurgicale oportune la pacienții cu pseudomixom peritoneal este rațională evaluarea implicării cavității peritoneale în proces – indexul de carcinoatoză peritoneală apreciat la tomografia computerizată.
4. Tratamentul chirurgical al LMA și pseudomixomului peritoneal trebuie individualizat în funcție de integritatea apendicelui, exteriorizarea conținutului mucinos, tipul histologic al MA, afectarea organelor adiacente și gradul diseminării peritoneale. Apendicectomia simplă este opțiunea curativă pentru pacienții cu mucocel benign fără perforație și margini negative de rezecție. În caz de mucocel perforat, cu margini pozitive de rezecție este indicată colectomie dreaptă/operație citoreductivă/chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie. În caz de pseudomixom peritoneal sunt indicate intervențiile citoreductive agresive cu peritoneumectomie și rezecție de organe în caz de implicare a acestora, procedeele chirurgicale în pseudomixomul peritoneal necesitând completare cu chimioterapie hipertermică perioperatorie.
5. În cazul depistării leziunilor mucinoase ovariene bilaterale solide de dimensiuni mici se recomandă inspecția apendicelui cu înlăturarea acestuia chiar și în situațiile când nu este macroscopic modificat.
6. În perioada postoperatorie precoce la pacienții care beneficiază de chimioterapie intraperitoneală hipertermică este rațională monitorizarea parametrilor hematologici cu scop de evaluare a efectelor adverse conform criteriilor de toxicitate. Deși au fost înregistrate efecte adverse hematologice la 66,6% dintre pacienții ce au suportat chimioterapie, nici unul

dintre aceștia nu a depășit gradul sever (III) de citotoxicitate, ceea ce nu impune sistarea administrării chimioterapicelor.

7. Toți pacienții operați pentru MA sau PMP indiferent de forma histologică necesită monitorizare postoperatorie de durată: clinică, imagistică (USG, TC, RMN) și prin dozarea markerilor serici tumorali (CEA, CA 19-9). Evaluarea clinică și serologică trebuie să fie efectuată la fiecare 3 luni, iar cea imagistică la fiecare 6 luni postoperator. Durata totală a supravegherii poate fi extinsă pentru tot restul vieții și se decide în fiecare caz individual.

BIBLIOGRAFIE

1. Serrano Sanchez PA. et al. Mucoccele apendicular. Revision de la literatura y aportacion de 8 casos. *Rev Esp Enferm Dig.* 1989, vol. 76, p. 35–41.
2. Isaacs KL, Warshauer DM. Mucoccele of the appendix: computed tomographic, endoscopic and pathologic correlation. *Am J Gastroenterol.* 1992, vol. 87, p. 787–789.
3. Gonzalez Moreno S, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucoccele. Contraindication to laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc.* 1998, vol. 12, p. 1177–1179.
4. Soweid AM. ș. a. Diagnosis and management of appendiceal mucoccele. *Dig Dis.* 1998, vol. 16, p. 183–186.
5. Higa E. et al. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: a re-evaluation of appendiceal mucoccele. *Cancer.* 1973, vol. 32, p. 1525–1541.
6. Pastor FA, Gomez S, Ortuno G. Sobre el llamado mucoccele apendicular versus cistoadenoma mucinoso. *Rev Esp Enf Dig.* 1989, vol. 75, p. 481–483.
7. Pitiakoudis M. et al. Mucoccele of the appendix: a report of five cases. *Tech Coloproctol.* 2004, vol. 8, p. 109–112.
8. Zanati SA. et al. Colonoscopic diagnosis of mucoccele of the appendix. *Gastrointest Endosc.* 2005, vol. 62, p. 452–456.
9. Lien WC. et al. Appendiceal outer diameter as an indicator for differentiating appendiceal mucoccele from appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2006, vol. 24, p. 801–805.
10. Ruiz-Tovar J. et al. Mucoccele of the appendix. *World J Surg.* 2007, vol. 31, nr. 3, p. 542–548.
11. Misdraji J. et al. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathological analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003, vol. 27, p. 1089–1103.
12. Rampone B. et al. Giant appendiceal mucoccele: report of a case and brief review. *World J Gastroenterol.* 2005, vol. 11, p. 4761–4763.
13. Dhage-Ivatury S, Sugarbaker PH. Update on the surgical approach to mucoccele of the appendix. *J Am Coll Surg.* 2006, vol. 202, p. 680–684.
14. Rudloff U, Malhotra S. Volvulus of an appendiceal mucoccele: report of a case. *Surg Today.* 2007, vol. 37, p. 514–517.
15. Mishin I., Ghidirim G., Zastavitsky G., Vozian M. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin – an unusual cause of abdominal compartment syndrome: case report. *Jurnalul de chirurgie.* 2011, vol. 7, nr. 1, p. 86–92.
16. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Mishin I., Vozian M., Mishina A. Preoperatively diagnosed mucoccele of the appendix. *Chirurgia (Bucur).* 2014, vol. 109, nr. 3, p. 416–420.
17. 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, vol. 19, p. 1390–1408.
18. Smeenk RM et al. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Rev.* 2007, vol. 33, p. 138–145.

19. Flatmark K. et al. Pseudomyxoma peritonei - two novel orthotopic mouse models portray the PMCA-I histopathologic subtype. BMC Cancer. 2007, vol. 7, p. 116.
20. Chua TC. et al. In vivo model of pseudomyxoma peritonei for novel candidate drug discovery. Anticancer Res. 2009, vol. 29, p. 4051-4055.
21. Spinei L. ș.a. Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare. Chișinău: Bons Offices, 2006. p.168. 224 p.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS:

1. Mishin I., Ghidirim G., **Vozian M.** Appendiceal mucinous cystadenocarcinoma with implantation metastasis to the incision scar and cutaneous fistula. In: J Gastrointest Cancer. 2012, vol. 43, nr. 2, p. 349-353. (ISSN: 1941-6628). **SCOPUS**.
2. Ghidirim G., Mișin I., Rojnoveanu G., **Vozian M.**, Mișina A. Rezultatele tratamentului leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2014, vol. 49, nr.-suppl. 1, p. 12-17. (ISSN: 0041-6940). **SCOPUS**.
3. Mishin I., Ghidirim G., Gladun E., Mishina A., **Vozian M.** Recurrent localized pseudomyxoma peritonei in the female pelvis. In: Viszeralmedizin. 2011, vol. 27, nr. 6, p. 473-476. (ISSN: 1662-6664). **SCOPUS**.
4. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Mishin I., **Vozian M.**, Mishina A. Preoperatively diagnosed mucocoele of the appendix. În: Chirurgia (Bucur). 2014, vol. 109, nr. 3, p. 416-420. (ISSN: 1221-9118). **SCOPUS**.

• Articole în reviste din străinătate recunoscute:

5. Mishin I., Ghidirim G., Zastavniysky G., **Vozian M.** Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin – an unusual cause of abdominal compartment syndrome: case report. În: Jurnalul de Chirurgie. 2011, vol. 7, nr. 1, p. 86-92. (ISSN: 1584-9341).

• Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

6. **Vozian M.**, Ghidirim G., Mișin I., Zastavnițchi G. Mucocoele apendicular. (Revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, vol. 3, nr. 35, p. 31-36. (ISSN 1857-0011). Categoria B.
7. **Vozian M.** Pseudomixom peritoneal. (Revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2013, vol. 3, nr. 39, p. 100-108. (ISSN 1857-0011). Categoria B.
8. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Mișin I., **Vozian M.**, Mișina A. Mucocel apendicular. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, vol. 3, nr. 44, p. 18-22. (ISSN 1857-0011). Categoria B.
9. Ghidirim Gh., Mișin I., **Vozian M.**, Mișina A. Tumoarea Krukenberg. (Revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, vol. 3, nr. 44, p. 31-35. (ISSN 1857-0011). Categoria B.

• Articole în reviste aflate în proces de acreditare:

10. Ghidirim G., Mișin I., Rojnoveanu G., **Vozian M.**, Mișina A. Leziunile mucinoase ale apendicelui cu potențial malign. În: Moldovan Journal of Health Sciences. 2014, vol. 1, nr. 1, p. 15-21.

• Materiale/ teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):

11. Ghidirim G., Mișin I., Rojnoveanu G., Mișina A., Gagauz I., Zastavnițchi G., **Vozian M.** ș.a. Tratamentul chirurgical pentru mucocel apendicular. Congres Național al Societății Române de Chirurgie. În: Chirurgia (Bucur). București, România, 2012, vol. 107, supl. 1, p. S428. (ISSN: 1221-9118). **ISI IF: 0.777**.
12. **Vozian M.**, Ghidirim G., Mishin I. ș.a. Chistadenocarcinom mucinos apendicular și pseudomixom peritoneal: serie de cazuri. Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie. În: Volum de Rezumate. Iași, România, 2013, p. 213-215.
13. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Mishin I., Mishina A., **Vozian M.** Appendiceal Mucocoele: A Rare Diagnosis in Acute Abdomen. IASGO World Congress, București, România. In: Hepato-Gastroenterology. 2013, vol. 60, nr. 126, p. 1396. (ISSN: 0172-6390). **ISI IF: 0.907**.

14. **Vozian M.** ș.a. Mucocel apendicular cu potențial malign redus. A XXXV-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova "Iacomi-Răzeșu", a VII-a Conferință Internațională de Chirurgie. În: Volum de Rezumate. Piatra Neamț, România, 2013, p. 127-128.
15. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Mishin I., Gutu E., Mishina **A., Vozian M.** Appendiceal mucinous neoplasms and pseudomyxoma peritonei: one center experience. 15th European Congress of Trauma & Emergency Surgery&2nd World Trauma Congress, Frankfurt, Germania. In: Eur J Trauma Emerg Surg. 2014, vol. 40, suppl. 1, p. S130–S131. (ISSN: 1863-9933). **ISI IF: 0.38.**
16. Cernat M., Ghidirim G., Mișin I., Rojnoveanu G., **Vozian M.**, Mișina A. Rezultatele tratamentului leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal. Congres Național al Societății Române de Chirurgie. În: Chirurgia (Bucur). București, România, 2014, vol. 109, suppl. 1, p. S87. (ISSN: 1221-9118).
17. Ghidirim G., Mishin I., Rojnoveanu G., **Vozian M.**, Mishina A. Neoplasme mucinoase ale apendicelui și pseudomixomul peritoneal. A XXXVI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova "Iacomi-Răzeșu", a VIII-a Conferință Internațională de Chirurgie. În: Volum de Rezumate. Piatra Neamț, România, 2014, p. 94-95.
- **Materiale/ teze la forurile științifice internaționale în republică:**
18. Ghidirim G., Mishin I., Rojnoveanu G., Mishina Ana, Gagauz I., Zastavniitsky G., **Vozian M.** ș.a. Appendiceal mucocoele in acute abdomen. International Conference of young researchers X edition. În: Scientific abstracts. Chișinău, 2012, p. 60.
19. **Vozian M.** Appendiceal mucocoele: case series. The XIX-th Session Of The Balkan Medical Days And The Second Congress Of Emergency Medicine of The Republic of Moldova. În: Archives of the Balkan Medical Union. 2013, vol.48, nr.-suppl. 3, p. 38. (ISSN: 0041-6940).
20. **Vozian M.**, Chemencedji I., Negru A. Immunohistochemistry profile of the mucinous lesions of appendiceal and ovarian origin. 5th International medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. În: Abstract book, Chișinău, 2014, p. 167-168.
- **Materiale la saloanele de invenții**
21. Mișin I., Ghidirim Gh., Mișina A., Vozian M., Zastavnițchi Gh. Pseudomyxoma peritonei: optimized algorithm of the diagnosis and treatment. European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent. În: Catalog, Iași, Romania, 2013, p. 109.

ADNOTARE

Vozian Marin „Diagnosticul și tratamentul mucocelului apendicular”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015. Teza include introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări, bibliografie din 191 titluri, 116 pagini conținut de bază, 9 tabele, 69 figuri, rezultatele fiind reflectate în 21 de lucrări.

Cuvinte cheie: mucocel apendicular, pseudomixom peritoneal, index de carcinomatoză peritoneală, scor de citoreducție, intervenții citoreductive, chimioterapie hipertermică intraperitoneală, imunohistochimie.

Domeniul de studiu: 321.13 – chirurgie.

Scopul: Ameliorarea rezultatelor tratamentului mucocelului apendicular și sporirea eficienței profilaxiei și tratamentului complicațiilor acestuia în baza optimizării tacticii diagnostico-curative.

Obiectivele: Studierea particularităților clinice și imagistice ale mucocelului apendicular și complicațiilor acestuia; aprecierea procedurii operator optime în mucocelul apendicular în funcție de particularitățile intraoperatorii, forma histologică și prezența complicațiilor; fenotipizarea imunohistochimică a tumorilor mucinoase apendiculare și ovariene; crearea modelului experimental al pseudomixomului peritoneal; studierea rezultatelor tratamentului chirurgical și combinat al mucocelului apendicular și al pseudomixomului peritoneal.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost studiate evoluția, particularitățile morfologice, imunohistochimice și de tratament a leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal. A fost implementată metoda de chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie. A fost creat modelul experimental al pseudomixomului peritoneal.

Problema științifică soluționată rezidă în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului leziunilor mucinoase ale apendicelui și pseudomixomului peritoneal prin elaborarea și implementarea protocolului de diagnostic și tratament ceea ce a contribuit la ameliorarea rezultatelor supraviețuirii.

Semnificația teoretică: S-au sistematizat criteriile de diagnostic imagistic și de includere în diverse protocoale de tratament. Au fost evidențiate particularitățile profilului imunohistochimic al leziunilor mucinoase ale apendicelui. A fost creat modelul experimental al pseudomixomului peritoneal.

Valoarea aplicativă a lucrării: S-au elaborat recomandările diagnostic-curative de rezolvare a leziunilor mucinoase ale apendicelui în funcție de tipul histologic al acestora, precum și conduita chirurgicală în pseudomixomul peritoneal.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a secțiilor de chirurgie din cadrul IMU și în procesul didactic al Catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Возиян Марин "Диагностика и лечение мукоцеле червеобразного отростка". Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2015. Диссертация изложена на 116 страницах, состоит из введения, 4 глав, синтеза полученных результатов, выводов, рекомендаций, 9 таблиц, 69 рисунка. Библиография включает 191 источника. По теме диссертации опубликовано 21 печатных работ.

Ключевые слова: мукоцеле аппендикса, псевдомиксома брюшины, индекс перитонеального карциноматоза, степень циторедукции, циторедуктивные операции, гипертермическая химиотерапия, иммуногистохимия.

Область исследования: 321.13 - хирургия.

Цель работы: Улучшение результатов лечения мукоцеле червеобразного отростка и повышение эффективности профилактики и лечения его осложнений на основании оптимизации диагностическо-лечебной тактики.

Задачи исследования: Изучение клинических и радиологических особенностей мукоцеле червеобразного отростка и его осложнений; определение оптимальной операции при мукоцеле червеобразного отростка в зависимости от интраоперационных особенностей, гистологического типа и наличия осложнений; иммуногистохимическое фенотипирование муцинозных опухолей аппендикса и яичников; создание экспериментальной модели псевдомиксомы брюшины; изучение результатов хирургического и комбинированного лечения мукоцеле аппендикса и псевдомиксомы брюшины.

Научная новизна и оригинальность исследования: Были изучены развитие, морфологические и иммуногистохимические особенности а также особенности лечения муцинозных опухолей аппендикса и псевдомиксомы брюшины. Был внедрен метод гипертермический внутрибрюшинной периоперационной химиотерапии. Была создана экспериментальная модель псевдомиксомы брюшины.

Решенная научная задача состоит в улучшении результатов лечения муцинозных опухолей аппендикса и псевдомиксомы брюшины посредством разработки и внедрения протокола диагностики и лечения, что привело к улучшению результатов выживаемости.

Теоретическая значимость: Были систематизированы особенности радиологической диагностики и критерии включения в различные протоколы лечения. Были описаны особенности иммуногистохимического профиля муцинозных опухолей аппендикса. Была создана экспериментальная модель псевдомиксомы брюшины.

Практическая значимость работы: Были разработаны диагностическо-лечебные рекомендации при мукоцеле аппендикса в зависимости от гистологического типа, и хирургическая тактика при псевдомиксоме брюшины.

Внедрение результатов исследования: Результаты внедрены в клиническую практику отделений хирургии ИУМ и используются в учебном процессе студентов на кафедре Хирургии №1 им. Николае Анестиади ГУМФ им. Николае Тестемицану.

SUMMARY

Vozian Marin „Diagnosis and treatment of appendiceal mucocoele”. Thesis for the scientific degree of MD, PhD, Chisinau, 2015. The thesis includes introduction, 4 chapters, resolution, conclusions, recommendations, 9 tables, 69 figures, 191 bibliographic references, pages 116 of main text. The obtained results were published in 21 scientific publications.

Key words: appendiceal mucocoele, pseudomyxoma peritonei, peritoneal cancer index, cytoreduction score, cytoreductive surgery, hyperthermic chemotherapy, immunohistochemistry.

The research domain: 321.13 – surgery.

Study aim. To improve appendiceal mucocoele treatment results and to increase the efficiency of prophylaxis and treatment of its complications by means of diagnostic and treatment tactics optimization.

The research objectives. To study clinical and imaging features of the appendiceal mucocoele and its complications; to determine the optimal type of surgery depending on the intraoperative features, histological type and complications; to obtain the immunohistochemical phenotype of the appendiceal and ovarian mucinous lesions; to develop an experimental model of pseudomyxoma peritonei; to study the appendiceal mucocoele and pseudomyxoma peritonei surgical and combined treatment results.

The novelty and the scientific originality. The evolution, morphological and immunohistochemical features and treatment options of the appendiceal mucocoele and pseudomyxoma peritonei were studied. Perioperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy was implemented. Experimental model of pseudomyxoma peritonei was created.

The scientific solved problem resides in improvement of the appendiceal mucinous lesions and pseudomyxoma peritonei treatment results by the means of elaboration and implementation of diagnostic and treatment protocol, thus contributing to better survival results.

The theoretical significance. The imaging diagnostic features and different treatment protocols inclusion criteria were systemized. Immunohistochemical profile features of the appendiceal mucinous lesions were described. Experimental model of pseudomyxoma peritonei was created.

The applicative value of the work. Diagnostic and treatment recommendations for appendiceal mucinous lesions were elaborated depending on the histological type, as well as surgical management of pseudomyxoma peritonei

The implementation of the scientific results. The results of the present study were implemented in Institute of Emergency Medicine, as well as in the training curricula at the Department of surgery nr.1 “Nicolae Anestiadi”, PI SMPU „Nicolae Testemitanu”.

Lista abrevierilor

CA 19-9	Antigen carbohidrat 19-9
CC	Completeness of cytoreduction (Scor de citoreducție)
CEA	Antigen carcinoembrionar
CK	Citokeratină
CRS	Cytoreductive surgery (Intervenții citoreductive)
CT PCI	Computed tomography peritoneal cancer index (Index de carcinomatoză peritoneală tomografică)
DPAM	Disseminated peritoneal adenomucinoses (Adenomucinoză peritoneală diseminată)
EA	Efect advers
EPIC	Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (Chimioterapie intraperitoneală postoperatorie precoce)
HGAMN	High-grade appendiceal mucinous neoplasm (Leziuni mucinoase apendiculare cu potențial malign înalt)
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (Chimioterapie intraperitoneală hipertermică)
HU	Unități Hounsfield
IHC	Imunohistochimie
LGAMN	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm (Leziuni mucinoase apendiculare cu potențial malign redus)
LMA	Leziuni mucinoase apendiculare
LS	Lesion size score (Scor lezional)
MA	Mucocel apendicular
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCI	Peritoneal cancer index (Index de carcinomatoză peritoneală)
PMCA	Peritoneal mucinous carcinomatosis (Carcinomatoză mucinoasă peritoneală)
PMCA-I	Peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate features (Carcinomatoză mucinoasă peritoneală, subtip intermediar)
PMP	Pseudomixom peritoneal
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
TC	Tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie

VOZIAN MARIN

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MUCOCELULUI
APENDICULAR**

321.13 – chirurgie

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 01.06.2015
Hârtie offset. Tipar digital.
Coli de tipar: 2.0

Formatul hârtiei A4
Tiraj 70 ex.
Comanda nr. 18

SRL „PRINT-CARO”
Str. Mircești 22/2, tel.: 22-93-16-53