

**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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:	Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ. (321.13 – chirurgie)
Consultant științific:	Mișin Igor, dr. hab. șt. med., prof. cerc. (321.20 – oncologie și radioterapie)
Autor:	Vozian Marin

CHIȘINĂU, 2015

© Vozian Marin, 2015

Cuprins

ADNOTARE (română, rusă, engleză).....	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. ASPECTE CONTEMPORANE ETIOPATOGENETICE, CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT ALE MUCOCELULUI APENDICULAR ȘI PSEUDOMIXOMULUI PERITONEAL	15
1.1. Repere etiopatogenetice și clinico-diagnostice ale mucocelului apendicular.....	15
1.2. Particularități evolutive și de management ale mucocelului apendicular.....	18
1.3. Aspecte etiopatogenetice, morfologice și clinico-diagnostice ale pseudomixomului peritoneal.....	20
1.4. Particularități evolutive și de management ale pseudomixomului peritoneal.....	29
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	35
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE CERCETARE ȘI METODELE DE INVESTIGARE	37
2.1. Caracteristica generală a materialului clinic.....	37
2.2. Metodele de investigare și analiză.....	43
2.3. Metodologia de creare a modelului experimental al pseudomixomului peritoneal.....	45
2.4. Concluzii la capitolul 2	46
3. DIAGNOSTICUL ȘI CONDUITA CHIRURGICALĂ ÎN LEZIUNILE MUCINOASE ALE APENDICELUI	48
3.1. Manifestările clinice ale mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal.....	48
3.2. Rolul metodelor imagistice și serologice în diagnosticul mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal.....	52
3.3. Tratamentul chirurgical al mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal.....	60
3.4. Tabloul morfologic și profilul imunohistochimic al leziunilor mucinoase ale apendicelui și ovarelor	66
3.5. Concluzii la capitolul 3.....	74

4. EVOLUȚIA ȘI PRONOSTICUL ÎN FUNCȚIE DE TIPUL HISTOPATOLOGIC AL LEZIUNILOR MUCINOASE ALE APENDICELUI.....	76
4.1. Rezultatele precoce și tardive ale tratamentului multimodal al leziunilor mucinoase ale apendicelui cu potențial malign	76
4.2. Rezultatele modelării experimentale a pseudomixomului peritoneal	83
4.3. Particularitățile morfologice ale pseudomixomului peritoneal în experiment.....	85
4.4. Concluzii la capitolul 4.....	91
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	93
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	114
BIBLIOGRAFIE	117
ANEXE	131
Anexa 1. Acte de implementare.....	132
Anexa 2. Act de implementare didactică.....	138
Anexa 3. Distincții la saloanele de invenții.....	139
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	142
CV-ul AUTORULUI	143

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: Studiarea 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; studiarea 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 diagnostico-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. Описаны особенности иммуногистохимического профиля муцинозных опухолей аппендикса. Была создана экспериментальная модель псевдомиксомы брюшины.

Практическая значимость работы: Разработаны лечебно-диагностические 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, 116 pages 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 tomografic)
DPAM	Disseminated peritoneal adenomucinosi (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

INTRODUCERE

Actualitatea temei și importanța problemei abordate. 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. Mucocelul apendicular este o nozologie rară, care poate avea diverse manifestări clinice sau poate fi depistat incidental și poate fi un proces atât benign, cât și malign. Incidența MA este de 0,2-0,4% din totalitatea apendicectomiilor și constituie 8% din tumorile apendiculare [1-5].

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 [6, 7]. Unele studii raportează o incidență sporită a MA la femei, în special în asocieri cu tumori mucinoase ovariene [1, 8]. 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 [9-14]. În contextul recentelor publicații în domeniu, rămâne a fi discutabilă și controversată strategia intraoperatorie în cazul pacienților cu MA.

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 [15]. Datele apărute recent atestă faptul că nu doar formele maligne de mucocel pot progresa spre pseudomixom [7]. Dezvoltarea pseudomixomului peritoneal reduce semnificativ calitatea vieții și durata supraviețuirii, care constituie 25% la 5 ani după intervenție [8, 9, 16].

Se presupune că condițiile, care ar avea un impact major asupra supraviețuirii, sunt tipul histologic al PMP [17], indexul de carcinomatoză 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.

La momentul actual 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 pseudomixomului 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 diagnostico-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.

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 CC_0 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 carcinomatoză 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.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. 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 mucocelele apendiculare și pseudomixomul peritoneal.

Totodată s-a subliniat importanța scorurilor de carcinoamatoză 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.

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 IHC a 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 prognozarea acestora și a demonstrat că la intervalul de 75 de luni postoperator vor supraviețui doar 50% dintre pacienți.

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 Chirurșilor 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.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul și obiectivele, noutatea științifică și importanța teoretică cu valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

În capitolul 1 **„Aspecte contemporane etiopatogenetice, clinico-diagnostice și de tratament ale mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal”** se conține analiza publicațiilor actuale la tema tezei sub aspectul etiologiei, evoluției, diagnosticului, tratamentului, morfologiei și complicațiilor leziunilor mucinoase ale apendicelui. De asemenea este discutată originea și managementul celei mai severe complicații ale acestora – pseudomixomului peritoneal.

În capitolul 2 **„Caracteristica materialului de cercetare și metodele de investigare”** se prezintă caracteristica generală a lotului studiat și metodologia cercetărilor efectuate în baza grupului clinic și în baza studiului experimental. În acest capitol este prezentat design-ul cercetării și formula de calcul al eșantionului lotului de studiu, scorurile de carcinomatoză și citoreducție și metodele de prelucrare statistică.

În capitolul 3 **„Diagnosticul și conduita chirurgicală în leziunile mucinoase ale apendicelui”** sunt analizate aspectele clinice, paraclinice și ale tratamentului chirurgical în cazurile leziunilor mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus și înalt și al pseudomixomului peritoneal. De asemenea au fost studiate particularitățile morfologice și

profilul imunohistochimic ale leziunilor mucinoase ale apendicelui indiferent de gradul de malignitate și a leziunilor mucinoase ovariene.

În capitolul 4 **„Evoluția și pronosticul în funcție de tipul histopatologic al leziunilor mucinoase ale apendicelui”** se conține analiza evoluției și rezultatelor înregistrate ale tratamentului pacienților cu leziuni mucinoase ale apendicelui în funcție de tipul histologic al acestora. De asemenea este analizată valoarea și relevanța creării modelului experimental al pseudomixomului peritoneal, precum și particularitățile morfologice al pseudomixomului peritoneal în experiment.

Cuvintele cheie: mucocel apendicular • pseudomixom peritoneal • index de carcinomatoză peritoneală • scor de citoreducție • intervenții citoreductive • chimioterapie hipertermică intraperitoneală • imunohistochimie

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

1.1. Repere etiopatogenetice și clinico-diagnostice ale mucocelului apendicular

MA reprezintă o dilatare progresivă a apendicelui în rezultatul acumulării intraluminale a substanței mucinoase [5, 21] și poate fi un proces atât benign, cât și malign. Mucocelul apendicular este o nozologie rar întâlnită, care se poate prezenta printr-o varietate de simptome clinice sau poate fi depistat incidental intraoperator. Incidența MA este de 0,2-0,4% din apendicele viermiculare înlăturate și constituie 8% din toate tumorile apendicelui [1-5]. Mucocelul apendicular poate fi asimptomatic, depistat ocazional în timpul investigațiilor imagistice, endoscopice sau în cadrul laparotomiei și intervențiilor laparoscopice efectuate cu alte indicații [22-24]. Peste 50% dintre cazuri se prezintă cu dureri în fosa iliacă dreaptă caracteristice pentru apendicita acută [2].

Diagnosticul diferențial preoperator între MA și apendicita acută este esențial pentru decizia de abord chirurgical optimal pentru a preveni diseminarea peritoneală și a efectua intervenția oportună [5, 9]. Mucocelul apendicular în 10-15% din cazuri poate progresa spre pseudomixom peritoneal, care modifică drastic rezultatele tratamentului și supraviețuirea. Această evoluție progresivă poate fi determinată de managementul incorect al MA [15].

Termenul „mucocel apendicular” include diagnosticul histologic de:

- mucocel simplu sau chist de retenție
- hiperplazie a mucoasei
- chistadenom mucinos
- chistadenocarcinom mucinos

cu excepția cazurilor care au fost inițial depistate cu pseudomixom peritoneal [6]. Totuși, unii autori pun la îndoială această clasificare și propun ca în baza particularităților arhitectonice și citologice mucocelul apendicular să fie clasificat drept neoplasm apendicular mucinos cu potențial malign redus („low-grade”) și cu potențial malign înalt sau adenocarcinomul mucinos („high-grade”) [7].

Mucocelele simple sau chisturile de retenție, care reprezintă 20% din toate MA, sunt caracterizate de modificări epiteliale degenerative ca rezultat al obstrucției, de obicei cu coproliți și dilatării apendicelui. Acest tip prezintă epiteliu plat și atrofie fără modificări proliferative. Hiperplazia mucoasă histologic este similară polipilor colonici hiperplastici și deține cota de

20% din cazurile MA. Chistadenomul mucinos este un neoplasm cu elemente tubo-glandulare sau papilare cu o producție masivă de mucus, cu epiteliu adenomatos reminiscent polipilor colonici adenomatoși sau adenoamelor vilozitate. Conform datelor din literatură acest tip de MA reprezintă 50% din cazuri. Spre deosebire de chistadenom, chistadenocarcinomul mucinos este caracterizat de invazia glandulară și stromală, aceste leziuni fiind similare tumorilor colonice mucinoase [1, 2, 8, 15, 25]. Mucocelul simplu și hiperplazia mucoasă sunt mai mici, cu diametrul de până la 2 cm, pe când chistadenomul și chistadenocarcinomul pot atinge 6 cm în diametru [8, 11].

Datele din literatură privind distribuția între sexe sunt controversate. Unele studii descriu predominanță feminină [1, 8], pe când altele raportează o incidență egală la femei și bărbați [15, 26], iar alți cercetători comunică o rată mai mare la bărbați [2]. Distribuția conform vârstei arată o incidență predominantă în decadele a V-a și a VI-a de viață, deși MA poate fi diagnosticat la orice vârstă [15]. Deoarece apendicita acută predomină la pacienții cu vârsta până la 30 de ani, mucocelul apendicular trebuie inclus în diagnosticul sindromului de fosă iliacă dreaptă la pacienții cu vârsta peste 35-40 de ani [15, 26].

Mucocelul apendicular nu are manifestări clinice specifice sau poate fi asimptomatic. Unii autori raportează că până la 50% din cazuri sunt descoperiri incidentale, însă majoritatea seriilor de cazuri publicate descriu durerea abdominală drept manifestarea clinică principală a MA [27]. Durerea acută sau cronică în fosa iliacă dreaptă este cel mai frecvent simptom, uneori asociat cu formațiuni palpabile la examenul clinic obiectiv. Au fost descrise o serie de manifestări atipice: hemoragie digestivă inferioară asociată cu invaginarea mucocelului, ocluzie intestinală, sepsis, strangularea mucocelului în hernie sau semne genitourinare [8, 15, 24, 25, 28].

Unii autori au observat o asocieră între MA și alte tumori colorectale cu o rată de 20% [22]. Aceste asocieri ar putea fi explicate de ipoteza că tumorile apendiculare sunt de aceeași natură cu cele colonice, cu o incidență estimativă de 6 ori mai mare decât în populația sănătoasă [15]. Au fost descrise și asocieri ale MA cu tumori mamare, ovariene și renale [16, 29]. La majoritatea femeilor diagnosticate cu chistadenocarcinom ovarian este prezent și MA. Tumorile ovariene chistice benigne concomitente, de asemenea, pot fi asociate cu MA [30-34]. Din acest motiv, se recomandă examinarea completă intra- și/sau postoperatorie a ovarelor și colonului pentru excluderea modificărilor patologice concomitente.

Tradițional, diagnosticul preoperator de MA a fost considerat excepțional, însă cu implementarea în practică a metodelor de investigare mai sensibile și specifice numărul de cazuri

depistate preoperator a crescut, ultrasonografia și tomografia computerizată practic au exclus rolul irigoscopiei. Serrano Sanchez P.A. și coautorii (1989), într-un studiu al tuturor cazurilor de MA publicate în Spania până în 1989, a remarcat că doar 15% au fost diagnosticate preoperator [15]. Diagnosticul preoperator al MA poate fi facilitat de USG, TC și colonoscopie [3, 35-37]. Totuși, datele ultrasonografice și tomografice sunt nespecifice, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu neoplasme apendiculare benigne (leiomiom, neurom, fibrom, lipom) și alte patologii precum chisturi mezenterice, hidrosalpinx, carcinoid, limfom, invaginație intestinală, endometrioza și adenocarcinom apendicular [23, 38, 39].

Ultrasonografia este modalitatea diagnostică de primă intenție pentru pacienții cu durere abdominală acută sau formațiune abdominală. Au fost descrise mai multe caracteristici ultrasonografice ale MA și apendicitei acute [5, 40, 41]. Ultrasonografia poate pune în evidență formațiuni chistice cu ecogenitate variabilă în funcție de componența conținutului mucinos. Un semn patognomonic pentru mucocel este „coașa de ceapă” – straturile multiple ecogenice parietale de-a lungul apendicelui dilatat produc imagini circulare [42]. Drept prag pentru diagnosticul pozitiv al MA a fost stabilit diametrul apendicelui de 15 mm și mai mare, având o sensibilitate de 83% și specificitate de 92% [5]. Pragul diagnostic în favoarea apendicitei acute a fost stabilit la 6 mm [43].

Tomografia computerizată este un instrument eficient în diagnosticul MA, având și posibilitatea de a determina relația cu organele adiacente [37, 40, 44-46]. Mase chistice bine delimitate cu atenuare joasă sunt modificările tipice ale MA la scanarea tomografică. În aproximativ 50% din cazuri sunt depistate calcificări murale curbilinii, care sunt foarte sugestive pentru diagnosticul de mucocel [8, 33, 47]. Chiou Y.Y. și coautorii (2003) raportează că nodulii captanți în peretele mucocelului poate sugera chistadenocarcinom [48]. Souei-Mhiri M. și coautorii (2001) susțin că USG este utilă pentru determinarea modificărilor apendicelui, dar nu oferă un diagnostic precis, pe când TC, însă, este mai specifică în stabilirea diagnosticului de mucocel [49].

Rezonanța magnetică nucleară este utilă pentru detectarea leziunilor mucinoase apendiculare și mucinei extraluminale în caz de erupere, precum și pentru diferențierea neoplasmelor mucinoase mari cu alte patologii intraperitoneale și extraperitoneale. Pe imaginile T2 neoplasmele mucinoase apar ca o distensie tubulară hiperintensă a apendicelui [40]. Intensitatea semnalului pe imaginile T1 și T2 depinde de concentrația mucinei [50]. Conținutul mucinos intraluminal și periaendicular are aspect deschis pe imaginile T2. Cunoașterea acestor particularități imagistice specifice ale mucinei este utilă pentru diagnosticarea diferitor leziuni

neoplastice producătoare de mucină. MA este manifestă imagini hiperintense în regimul T2 și variabile hipointense sau izointense în regimul T1 în funcție de concentrația mucinei. Identificarea anexelor nemodificate este un moment crucial pentru diferențierea cu neoplasme chistice ovariene sau abcese tubo-ovariene [40, 51, 52]. Rezonanța magnetică cu contrast poate pune în evidență contrastarea uniformă a mucoasei în caz de leziuni simple, pe când prezența nodulilor captanți ai substanței de contrast indică probabilitatea chistadenocarcinomului mucinos. Contrastarea periapendiculară poate fi depistată în caz de aderențe sau mucină extraluminală, care sugerează prezența LGAMN sau adenocarcinomului [53].

Colonoscopia este un instrument util pentru determinarea mucocelului [4, 54]. La examenul colonoscopic a fost descris un semn caracteristic mucocelului – orificiul apendicular în centrul unui val, care se deplasează odată cu respirația. Această particularitate a fost numită „semnul vulcanului” [38]. Endoultrasonografia poate arăta structura chistică a mucocelului și poate exclude leziunile solide (carcinoid, lipom, limfangiom) sau invazia stromală, care vorbește despre caracterul malign al MA [23, 24, 38, 55].

În contextul datelor prezentate, mucocelul apendicular are manifestări clinice nespecifice, ceea ce explică depistarea incidentală a acestuia în majoritatea cazurilor. Totuși, o evaluare imagistică corectă poate facilita diagnosticul preoperator al leziunilor mucinoase apendiculare.

1.2. Particularități evolutive și de management ale mucocelului apendicular

Complicațiile spontane și induse de intervenție ale MA includ: ocluzia intestinală, invaginarea [45, 56], hemoragia intestinală [16, 35, 57], fistulele [37, 58-60], volvulusul [12, 14, 61], sindromul de compartiment abdominal [13]. Cea mai severă complicație este pseudomixomul peritoneal, caracterizat prin diseminare peritoneală în rezultatul rupturii spontane sau iatrogene a mucocelului [9].

Chistadenoamele și chistadenocarcinoamele perforează în 20% din cazuri, pe când mucocelul simplu și hiperplazia mucoasă – mult mai rar. În rezultatul rupturii mucocelului conținutul mucinos pătrunde în cavitatea peritoneală. Acest component mucinos poate fi acelular sau poate conține elemente celulare cu diferit grad de displazie. Se consideră că un mucocel intact nu prezintă risc pentru pacient, pe când din momentul perforației și pătrunderii celulelor epiteliale în cavitatea peritoneală, MA devine o entitate potențial fatală [11]. Tradițional se considera, că doar chistadenocarcinoamele pot progresa spre pseudomixom peritoneal, pe când alte tipuri histologice ale MA sunt benigne. Recent au fost observate cazuri de pseudomixom

peritoneal dezvoltat din alte tipuri ale mucocelului. Misdraji J. și coautorii (2003) au prezentat 3 cazuri de pseudomixom peritoneal care a progresat din neoplasme mucinoase apendiculare cu potențial malign redus. Acestea erau caracterizate de celularitate înaltă a mucusului și atipie celulară moderată, fără a atinge criteriile de diagnostic pentru chistadenocarcinom [7]. Incidența mai mare a perforației în caz de chistadenocarcinoame ar putea justifica faptul, că majoritatea pseudomixoamelor au aceste elemente histologice.

Cel mai oportun tratament în cazul MA este considerat apendicectomia. Conduita non-chirurgicală nu poate fi acceptată, deoarece leziunile benigne pot progresa spre chistadenocarcinom mucinos, iar ruptura mucocelului poate determina dezvoltarea pseudomixomului peritoneal [8, 16]. Păstrarea integrității mucocelului intraoperator este foarte importantă pentru a evita diseminarea conținutului mucinos în cavitatea peritoneală. În acest scop țesuturile trebuie să fie manipulate foarte atent în timpul intervenției, din acest motiv abordul convențional este preferat celui laparoscopic [4, 9, 10, 56]. Abordul laparoscopic poartă un risc sporit de ruptură și dezvoltare ulterioară a pseudomixomului peritoneal [4, 9, 10]. Gonzalez Moreno S. și coautorii (1998) propun conversia la apendicectomie deschisă în caz de depistare a MA în timpul apendicectomiei laparoscopice. Aceasta va permite o revizie a cavității peritoneale pentru a găsi acumulări de lichid mucinos și noduli mucinoși în oment și peritoneu [9]. Componentul mucinos se acumulează cel mai frecvent în spațiul retrohepatic drept, în bazin și în fundul de sac format în spațiul paracolic stâng mai sus de joncțiunea colonului descendent și sigmoid, aceste zone anatomice fiind dificil de explorat laparoscopic. Dacă, totuși, se merge pe calea apendicectomiei laparoscopice, e necesar de evitat apucarea apendicelui și trebuie de utilizat endobag-ul [9]. Unii autori recomandă abordul mini-invaziv pentru unii pacienți cu MA [12, 62, 63]. Totuși, în aceste studii abordarea laparoscopică a fost adoptată pentru un număr mic de pacienți, din acest motiv sunt necesare studii pe serii mai mari pentru a evalua recomandările abordării laparoscopice a MA.

O evaluare simplă și temeinică a pacienților cu MA după un nou algoritm a fost propusă de Dhage-Ivatury S. și Sugarbaker P.H. [11]. Apendicectomia simplă este opțiunea curativă pentru pacienții cu mucocel benign cu margini negative de rezecție și fără perforație, iar monitorizarea la distanță de obicei nu este necesară [4, 10-12]. În caz de mucocel perforat, cu margini pozitive de rezecție, citologie pozitivă și noduli limfatici apendiculari pozitivi este indicată colectomie dreaptă / operație citoreductivă / chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie, monitorizarea la distanță fiind obligatorie [9, 11, 64, 65]. Mucocelul perforat cu margini pozitive de rezecție, citologie pozitivă și noduli limfatici apendiculari negativi necesită

colectomie dreaptă / operație citoreductivă / chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie, cu monitorizare la distanță obligatorie [4, 11, 66]. Mucocelul perforat cu citologie pozitivă, margini negative de rezecție și noduli limfatici apendiculari negativi necesită apendectomie / operație citoreductivă / chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie [11, 58].

Rezultatele apendicectomiei în mucocel simplu, hiperplazie de mucoasă și chistadenom mucinos sunt excelente, atingând rata de supraviețuire de 91% la 10 ani [32, 67, 68]. Chistadenocarcinoamele fără implicare peritoneală sau a organelor adiacente sunt însoțite de rezultate satisfăcătoare după rezecția chirurgicală, însă există riscul de progresare a procesului patologic spre pseudomixom peritoneal, rata de supraviețuire la 5 ani în acest caz constituind 25%, cauzele decesului fiind mai frecvent ocluzia intestinală sau insuficiența renală [8].

În pofida rezultatelor bune imediate după operația pentru mucocel, o monitorizare la distanță este recomandată, deoarece există cazuri de recidive sub formă de pseudomixom peritoneal și de neoplasme colonice metacrone [15, 22]. Urmărirea pacienților la distanță este recomandată în toate cazurile, chiar și în formele histologice benigne (mucocel simplu, hiperplazie de mucoasă, chistadenom mucinos), deoarece sunt descrise cazuri de dezvoltare a pseudomixomului peritoneal, deși, evident, mai puțin frecvente [68].

1.3. Aspecte etiopatogenetice, morfologice și clinico-diagnostice ale pseudomixomului peritoneal

Pseudomixomul peritoneal (PMP) este o entitate clinică rară, caracterizată de un volum considerabil de ascită mucinoasă asociată cu implantate peritoneale mucinoase [69-71]. Cele mai frecvente organe de origine sunt apendicele vermicular și ovarele, deși au fost descrise și alte zone: colecistul, stomacul, pancreasul, colonul, uterul, trompele uterine, vezica urinară, glandele mamare și plămânii [69, 70, 72]. Incidența PMP este de aproximativ 2 cazuri la 10 mii de laparotomii, 75% dintre pacienți fiind femei cu vârsta medie de 53 ani [73]. În 1884 Werth R. a descris pentru prima dată PMP ca pe o reacție specifică a peritoneului la un material jeliform produs de un neoplasm ovarian [74], iar în 1901 Frankel E. a descris asocierea PMP cu un mucocel apendicular [75].

PMP este o patologie abdominală loco-regională caracterizată prin prezența tumorilor mucinoase pe suprafețele peritoneale care produc progresiv ascită mucinoasă. Neoplasmele epiteliale mucinoase ale apendicelui sunt considerate predominant ca tumoră primară [76-78]. Evoluția PMP dintr-o tumoră epitelială mucinoasă mică a apendicelui are mai multe explicații.

Celulele tumorale adenomucinoase, care se multiplică, produc o cantitate mare de mucus intraluminal și prin creșterea progresivă cauzează obstrucția lumenului apendicelui. Consecvent, presiunea intraluminală în creștere rezultă în ruptura apendicelui cu scurgere lentă a mucinei, care conține celule epiteliale mucinoase, în cavitatea peritoneală. Acest moment este definit drept primul pas în dezvoltarea PMP. Perforația apendicelui se poate resigila sau chiar deveni invizibilă, în timp ce pe parcursul lunilor sau chiar anilor celulele epiteliale libere din cavitatea peritoneală continuă să prolifereze și să producă ascită mucinoasă. Spre deosebire de celulele tumorale din cancerul colorectal, care se implantează în vecinătatea tumorii primare, celulele tumorale din neoplasmul apendicular erupt se răspândesc în cavitatea peritoneală prin curenții de lichid intraperitoneal și prin gravitație. Această mișcare pasivă poate fi explicată prin absența proprietăților adezive a suprafeței celulare. Curenții de lichid intraperitoneal duc celulele tumorale spre zonele de reabsorbție, unde celulele se opresc în canalele mici de reabsorbție. În schimb, gravitația vehiculează celulele tumorale prin filierele paracolice spre bazin [18]. Acumularea și reproducerea celulelor tumorale libere și implantate induce tumori și ascită peritoneală mucinoasă progresivă. Procesul caracteristic de răspândire a maselor peritoneale și ascitei mucinoase se numește fenomen de redistribuție [79].

În caz de PMP stabilit, depozitele tumorale sunt găsite în special pe oment, în spațiul subhepatic, subdiafragmatic pe dreapta, în Douglas, perirectal, în jurul sigmoidului și ovarelor. Suprafețele peritoneale mobile, cum ar fi seroasa intestinelor, nu sunt afectate, deoarece celulele tumorale nu sunt în stare să adere pe ele, excepție fiind porțiunile fixate ale intestinului ca unghiul ileocecal, rectul și sigmoidul. În stadiul avansat, când PMP devine generalizat, iar ascita mucinoasă și componentul tumoral solid ocupă toată cavitatea peritoneală, inclusiv diafragma stâng și splina, iar peristaltismul devine limitat, din cauza implicării eventuale a suprafeței intestinale în procesul tumoral. PMP rareori implică nodulii limfatici, practic nu metastazează în ficat, iar extinderea extraperitoneală este rară [80, 81]. Cel mai frecvent extinderea extraperitoneală afectează toracele fiind descrise 30 de cazuri cu implicarea cavității pleurale în rezultatul extinderii directe a PMP [82]. Pacienții cu intervenții abdominale în antecedente pot dezvolta PMP și al cicatricii postoperatorii [18].

Rata înaltă a afectării simultane a apendicelui și ovarelor la pacientele cu PMP a condus la confuzii în ceea ce ține de originea pseudomixomului. Originea PMP a fost studiată intens în cadrul unor studii clinico-patologice, moleculare genetice și imunohistochimice [83-85]. Ipoteza general acceptată susține că tumorile ovariene sunt de fapt metastatice, cele primare fiind în apendice. Celulele tumorale se răspândesc spre bazin datorită fenomenului de distribuție și se

implantează pe suprafața neregulată a ovarelor. În acest fel ovarele servesc drept o platformă pentru celulele epiteliale intraperitoneale libere.

O teorie contrară descrie un chistadenom sau chistadenocarcinom mucinos ovarian primar (de tranziție sau cu potențial malign redus) ce determină răspândirea intraperitoneală a procesului în rezultatul erupției tumorii chistice. Aceste tumori se prezintă cu caracteristici distincte: dimensiuni de obicei mai mari, situare unilaterală cu chisturi multiloculate și cu tumora în stromă, dar nu la suprafață [86, 87]. În aceste cazuri asociere de tumori apendiculare lipsește, și doar în cazuri rare PMP poate fi asociat cu două tumori primare sincrone (în apendice și în ovar) sau cu proces multifocal [88, 89]

În pofida acestor controverse, apendicele este considerat locul de origine predominantă a PMP [90]. Alte origini decât apendicele sau ovarele sunt rare și includ pancreasul, colonul sau urachusul [91, 92].

Potențialul biologic al leziunilor mucinoase depinde de câțiva factori care pot fi identificați la examenul morfologic, scopul fiind identificarea originii tumorii primare. În majoritatea cazurilor de PMP leziunea primară își are originea în apendicele vermiform. Totuși, în unele cazuri pot fi prezente metastaze în ovare, care trebuie diferențiate de leziunile ovariene mucinoase primare, îndeosebi în caz de apendice macroscopic nemodificat. În acest context, epiteliul din diferite zone manifestă diverse expresii imunohistochimice, ceea ce poate facilita identificarea originii leziunii primare. Epiteliul ovarian și majoritatea tumorilor de origine ovariană manifestă expresie pozitivă pentru citokeratina CK 7 și sunt negative pentru citokeratina CK 20, pe când epiteliul apendicular și tumorile de origine apendiculară și colonică sunt pozitive pentru CK 20 și negative pentru CK 7.

Citokeratinele CK 7 și CK 20, antigenul carcinoembrionar (CEA) și vimentin sunt markerii tisulari clasici, utilizați în examenul histopatologic de rutină pentru clasificarea originii leziunilor tumorale maligne. Expresia pozitivă inechivocă a CEA vorbește despre originea intestinală a tumorilor [93]. Totuși, unele rezultate publicate anterior demonstrează, că deși expresia CK 20 este pozitivă în majoritatea leziunilor tumorale mucinoase intraabdominale de origine intestinală, acest fapt nu este obligatoriu, în plus la aceasta poate fi prezentă coexpresia sau expresia izolată pozitivă pentru CK 7 [85, 94, 95].

Una din proprietățile remarcabile ale PMP este predilecția pentru creștere extensivă pe suprafețele peritoneale în lipsa metastazelor extraperitoneale, astfel demonstrând proprietăți proliferative înalte și proprietăți de metastazare reduse. Analiza expresiei Ki-67 este o metodă bine stabilită pentru determinarea în țesuturi a fracției celulelor cu activitate proliferativă, fracția

celulelor pozitive pentru Ki-67 fiind considerată un marker pentru pronosticul evoluției maladiei și al răspunsului la tratament [96].

O definiție clară histopatologică a PMP este dificilă deoarece caracteristicile histologice sunt neomogene. Pseudomixomul poate avea o varietate largă a ratei mucus/celule și a numărului, gradului de diferențiere și de atipie a celulelor epiteliale. Ronnett B.M. și coautorii (1995) au propus o definiție a PMP pe larg acceptată și folosită. Aceștia descriu PMP drept o entitate clinico-patologică caracterizată prin ascită mucinoasă și implante mucinoase non-invasive cu o distribuție tipică, conținând epiteliu mucinos histologic benign derivat dintr-un adenom mucinos apendicular și care are o evoluție clinică benignă [17]. Deși în acest fel ei descriu PMP ca o maladie benignă, clasificarea acestora împarte PMP în trei subtipuri patologice cu caracteristici morfologice diferite (inclusiv caracteristicile maligne) și cu pronostic diferit: adenomucinoză peritoneală diseminată (DPAM), carcinosmatoză mucinoasă peritoneală (PMCA), și un subtip intermediar (PMCA-I).

Adenomucinoza peritoneală diseminată histopatologic este caracterizat prin abundență de mucus cu epiteliu adenomucinos focal practic fără atipie sau activitate mitotică. DPAM are proprietăți non-invasive, comportament indolent și pronostic favorabil. Carcinosmatoza mucinoasă peritoneală, din contra, este subtipul morfologic cu proprietăți maligne. PMCA histopatologic este caracterizat prin tumoră peritoneală compusă din celule tumorale mucinoase mai abundente cu arhitectură și proprietăți citologice caracteristice carcinosmului. Ocazional PMCA poate manifesta proprietăți invazive similare carcinosmatozei peritoneale de origine colorectală și are un pronostic sumbru [18]. Subtipul intermediar PMCA-I este caracterizat prin leziuni DPAM abundente și focare cu leziuni PMCA. Evoluția și pronosticul subtipului PMCA-I se regăsește între DPAM și PMCA [97-99].

Deși clasificarea lui Ronnett este pe larg utilizată, altă clasificare separă PMP în tumori cu potențial malign redus și sporit („low-grade” și „high grade”). În 2003 Misdrăji J. și coautorii au publicat analiza a 107 cazuri de neoplasme apendiculare mucinoase. Aceștia au folosit criterii similare celor ale lui Ronnett și au sugerat că tumorile peritoneale asociate trebuie clasificate drept implicare fie a neoplasmului mucinos apendicular cu potențial malign redus sau a adenocarcinomului mucinos [7]. În 2006, Bradley R.F. și coautorii au raportat o serie de 101 pacienți cu PMP în rezultatul neoplasmelor primare ale apendicelui, unde au înregistrat o rată a supraviețuirii la 5 ani statistic identică a pacienților cu DPAM și PMCA-I și o frecvență similară a invaziei viscerelor parenchimatoase. Aceste date au pus la îndoială conceptul răspândit al divizării variantei benigne adenomatoase și subtipului de carcinosmatoză bine diferențiată. Luând

în considerație caracteristicile macroscopice și clinice similare, și supraviețuirea statistic identică, Bradley R.F. și coautorii au sugerat comasarea a două variante histologice cu potențial malign redus (DPAM și PMCA-I) într-o singură entitate clinico-patologică – carcinom peritoneal mucinos cu potențial malign redus sau "low grade". Carcinoamele peritoneale mucinoase mai puțin diferențiate sunt considerate cu potențial malign sporit sau "high grade" [97]. Actualmente datele lui Bradley corespund și concluziilor din lucrarea originală a lui Carr N.J. și susțin recomandările celei mai recente clasificări OMS ale tumorilor apendiculare [67, 97, 100-102].

Aceste clasificări în subtipuri morfologice sunt utile pentru determinarea pronosticului și evaluarea strategiei ulterioare de tratament. Analiza histopatologică și a supraviețuirii în funcție de subtipuri a arătat că pacienții cu DPAM sunt cei care vor beneficia de tratament loco-regional și reprezintă pacientul cu pronostic favorabil. Pacienții PMCA trebuie clasificați și tratați ca și carcinomatoza peritoneală de origine colorectală, deoarece rezultatele tratamentului și pronosticul sunt comparabile [68, 98, 99].

Simptomele inițiale diferă mult și depind în mare măsură de localizarea maladiei. Pacienții pot prezenta următoarele simptome: formațiune ovariană (39% din femei), apendicită acută (27%), creșterea abdomenului în volum (23%), hernie inghinală (25% din pacienții de sex masculin și 5% din pacienții de sex feminin), ascită (4%) și acuze nespecifice (9%) [103, 104]. Din acest motiv PMP deseori este diagnosticat în carul laparotomiilor efectuate pentru alte indicații [105].

Creșterea abdomenului în volum este cel mai important simptom, care caracterizează stadiul progresiv al maladiei cu diseminare peritoneală. Pacienții se prezintă cu un aspect caracteristic „abdomen de jeleu” („jelly belly”) și acuză semne de ocluzie intestinală cauzate de acumularea progresivă de component solid și ascită mucinoasă. Al doilea set de simptome sunt cele locale, care reflectă localizarea tumorii primare sau metastatice. Pacienții cu simptome ce mimează apendicita acută vor suferi apendicectomie, în timpul căreia chirurgul va găsi un mucocel apendicular inflammat, uneori perforat. În unele cazuri suprafața apendicelui perforat poate fi înconjurată de depozite mucinoase sau aceste depuneri mucinoase pot fi pe suprafețele peritoneale, ceea ce denotă primul pas spre dezvoltarea PMP. Examinarea histopatologică confirmă o tumoră apendiculară mucinoasă.

Primul simptom, în 30% din cazuri, la pacienții de sex feminin este prezența unei formațiuni ovariene. Deseori aceste paciente sunt inițial consultate de ginecolog pentru o formațiune pelviană. Diagnosticul corect de obicei se stabilește postoperator, când examinarea morfologică a tumorii mucinoase ovariene și a apendicelui depistează metastaze PMP din focar

primar apendicular sau mai rar primar ovarian. Abia după aceasta pacienții sunt îndreptați la chirurg [18].

Un alt grup de pacienți sunt diagnosticați incidental, în timpul intervenției pentru altă patologie chirurgul sau ginecologul găsind mucus [106-109]. Analiza ulterioară poate eventual aprecia diagnosticul corect.

Ocazional simptomele inițiale nu se soldează cu un diagnostic corect. Unii pacienți au avut durere abdominală vagă în cadranul inferior drept fără tratament ulterior sau un apendice perforat cu tumoră și/sau depozite tumorale peritoneale nedepistate inițial. Uterior acești pacienți revin peste luni sau chiar ani cu distensie abdominală, iar analiza riguroasă a cazului și/sau revizuirea piesei morfologice originale, de la prima intervenție, stabilește diagnosticul corect. Intervalul de timp dintre existența tumorii (apendiculare) primare și PMP în medie este de aproximativ 21 de luni, deși au fost descrise și intervale foarte mari [110, 111].

Ultrasonografia este metoda de primă intenție pentru evaluarea acestor pacienți. Există doar câteva publicații despre diagnosticul preoperator ultrasonografic al PMP [109, 112], care este suspectat în cazurile în care lichidul ascitic este hiperecogen. Zonele ecogene sunt imobile la schimbarea poziției pacientului sau la manevrele de augmentare a sondei ecografice, diferențiindu-le de cele rezultate din exudate fibrinoase, sânge sau transudat. Lichidul ascitic în PMP manifestă septuri ecogene cu aspect evident laminat (aspect de „coajă de ceapă”), reflectând depunerea concentrică a mucinei în cavitatea peritoneală tipică pentru lichid vâcos sau gelatinos. Septurile (limitele nodulilor mucinoși) împreună cu stratificarea componentului lichid sunt semne relativ patognomonice pentru PMP, deși ambele au fost descrise ocazional în alte tipuri de ascită infectată și tumori peritoneale primare rare [113]. Ultrasonografia este eficientă în cadrul diferențierii patologiilor la pacienții ce se prezintă cu ascită și implanturi peritoneale diseminate [114]. Lichidul intraperitoneal liber poate fi aspirat pentru examen citologic. Examinarea aspiratului poate demonstra zone de mucină fără sau cu puține celule epiteliale.

Următorul pas în procesul diagnostic trebuie să fie tomografia computerizată, care poate fi patognomonică pentru PMP. TC arată distribuția caracteristică a ascitei mucinoase, care poate fi diferențiată de ascita obișnuită prin analiza densității. Ascita obișnuită se caracterizează prin imagine cu densitate joasă (+/- 0 Hounsfield Units [H.U.]), pe când densitatea ascitei mucinoase este semnificativ mai mare (5–20 H.U.). La unii pacienți poate fi văzut fenomenul specific de „scalloping” visceral al marginilor ficatului și splinei, implantate peritoneale hipodense și implantate intestinale cu calcificări [115]. Pe lângă aceasta, TC demonstrează implicarea

regiunilor abdominale și stadiul bolii. În stadiul precoce pot fi implicate în proces omentul, regiunea subhepatică, ileocecală, sigmoidul și ovarele, cu menajarea viscerală. În stadiul tardiv sunt afectate toate regiunile și ascita mucinoasă abundentă duce la compresia intestinului subțire și impresia suprafeței ficatului [18]. Studiul tomografic riguros permite determinarea preoperatorie a gradului de implicare viscerală și peritoneală – indexul de carcinomatoză peritoneală, contribuind astfel la planificarea amplitudinii intervenției citoreductive.

Indicele de Carcinomatoză Peritoneală (PCI), un scor ce cuantifică extinderea carcinomatozei, este recunoscut drept un indicator independent de pronostic pentru rezultatele la distanță în carcinomatoza peritoneală de origine colorectală [116-118]. Acesta influențează, de asemenea, și probabilitatea citoreducției complete, care este un alt factor determinant al supraviețuirii la distanță [119]. A fost demonstrat, că un volum considerabil de carcinomatoză este asociat cu supraviețuire joasă chiar și în caz de obținere a unei citoreducții complete [117]. Din acest motiv este binevenită identificarea acestor pacienți preoperator. În acest context o întrebare importantă este dacă prin tomografia computerizată multislice cu rezoluție înaltă pot fi apreciate PCI și operabilitatea anterior de intervențiile citoreductive [119].

Trebuie de accentuat că este necesar un proces riguros de selecție a pacienților pentru identificarea celor ce vor beneficia din urma CRS. Deoarece PCI denotă extinderea afectării peritoneale și prezice supraviețuirea, acesta poate influența direcția conduitei terapeutice: citoreducție cu chimioterapie intraperitoneală sau o abordare mai conservativă cu chimioterapie sistemică [120-123]. În cadrul celui de al V-lea International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy în Milano a fost obținut un consens că TC este modalitatea imagistică principală pentru evaluarea eligibilității pacienților pentru intervenții citoreductive [124]. Totuși, există date limitate despre acuratețea TC în acest aspect. Studiarea literaturii disponibile a demonstrat o variabilitate considerabilă în precizia TC în depistarea implicării peritoneale în tumorile gastrointestinale și ovariene [125-128]. Sensibilitatea metodei este dependentă de localizarea și dimensiunile leziunilor.

Într-un studiu publicat de Koh J.L. și coautorii (2009) TC a identificat corect dimensiunile leziunilor în 60%, a subestimat în 33% și a supraestimat în 7% de cazuri. Analiza regiunilor abdominopelvine a demonstrat o diferență statistic semnificativă dintre dimensiunile nodulilor vizualizați la TC și intraoperator, cu excepția epigastrului, spațiului subdiafragmal și flancului stâng. Scorul LS (dimensiunea leziunilor), stabilit intraoperator, a fost mai mare comparativ cu cel apreciat imagistic în toate regiunile cu excepția zonei subdiafragmale stângi. Sensibilitatea TC în depistarea implantelor peritoneale a fost influențată de dimensiunile

leziunilor. Rata rezultatelor fals negative a scăzut considerabil concomitent cu creșterea dimensiunilor leziunilor. Nodulii mici ($\leq 0,5$ cm) au fost vizualizați la TC cu o sensibilitate de 11%, pe când nodulii ce depășeau 5 cm cu 94% [119].

Koh J.L. și coatorii (2009) au raportat că TC subestimează extinderea carcinomatozei peritoneale de origine colorectală. Ratele de detecție au variat în limitele 8-67% în funcție de regiunea implicată, doar în epigastru a fost depășită rata de 60%, iar afectarea intestinului subțire a avut cea mai joasă rată de vizualizare (8-14%) [119]. Pe de altă parte, Jacquet și coatorii (1993) au înregistrat rate mult mai înalte, sensibilitatea metodei în flancurile drept și stâng și regiunile abdominale inferioare bilateral depășind 80%, în pelvis sensibilitatea fiind cea mai joasă – 60% [125]. Într-un studiu recent de Bree E. și coautorii (2004) au demonstrat diferențe statistice semnificative dintre rezultatele diferitor grupuri de cercetare, în special în privința afectării intestinului subțire [129]. Aceste rezultate sunt importante, deoarece implicarea intestinului subțire are un impact major asupra rezultatelor tratamentului. În alt studiu Jacquet P. și coatorii (1995) au evaluat interpretarea datelor TC care au un impact asupra probabilității citoreducției complete [130]. Ei au descris că prezența implantelor pe intestin subțire ce depășesc dimensiunile de 0,5 cm (cu excepția ileonului terminal) și obstrucția segmentelor intestinale în 88% sunt predictive pentru citoreducție incompletă. În absența acestor două criterii probabilitatea citoreducției complete a fost de 92% [130].

Studiile publicate susțin în unanimitate că sensibilitatea TC crește remarcabil în cazul implantelor mai mari [125, 130]. Pe lângă aceasta, cum au menționat de Bree E. și coautorii (2000), reprezentarea TC a dimensiunilor nodulilor peritoneali a fost considerabil imprecisă [91].

Astfel, datele disponibile sugerează că PCI, determinat radiologic, subestimează extinderea adevărată a afectării peritoneale în contextul carcinomatozei peritoneale de origine colorectală. De fapt, unii autori au înregistrat aproape dublarea valorii PCI apreciat intraoperator comparativ valorii apreciate în baza datelor TC [119]. Numeroase studii au demonstrat un beneficiu din perspectiva supraviețuirii în caz de scor PCI redus, deși o valoare limită nu a fost stabilită [120, 121, 131, 132]. Totuși, rămâne întrebarea: este oare argumentată excluderea pacienților din protocolul citoreductiv în baza unui scor PCI apreciat preoperator?

În rezultatul consensului stabilit de Peritoneal Surface Malignancy Group, a fost creat un studiu de registru multi-instituțional al pacienților supuși intervențiilor citoreductive cu chimioterapie hipertermică intraperitoneală [133]. În acest registru au fost identificați 52 de pacienți din 16 instituții cu date despre PCI apreciat radiologic și intraoperator. La analiza comparativă a PCI stabilit în baza TC *versus* intraoperator a fost demonstrată o diferență

semnificativă (TC PCI 8,65 *versus* PCI intraoperator 12,88; $p=0,003$) [134]. Ulterior valorile PCI au fost reclasificate în baza extinderii carcinomatozei conform Peritoneal Surface Disease Severity Scoring: redus (PCI 0–10), moderat (PCI 11–20) sau înalt (PCI >21) [135]. Diferențele de categorii dintre PCI tomografic și PCI intraoperator au fost la fel semnificative ($p<0,001$). Totuși, din totalul de 52 de cazuri, 34 (65%) au fost clasificate corect în categorii în baza PCI tomografic. Într-un caz (2%) PCI tomografic a fost supraestimat și în 17 cazuri (33%) a fost subestimat comparativ cu PCI intraoperator. Dintre acești 17 subestimați, 11 cazuri (21%) au fost reclasificați din PCI redus la moderat, 4 cazuri (8%) din PCI redus la înalt și 2 cazuri (4%) din PCI moderat la înalt. Se consideră, că doar pacienții cu PCI < 20 (redus sau moderat) sunt eligibili pentru tratament citoreductiv. În acest context, interpretând rezultatele acestei analize succinte prin prisma selectării pacienților pentru CRS și HIPEC, doar 6 cazuri (patru cazuri din redus la înalt și două cazuri din moderat la înalt) (12%) ar deveni neeligibili pentru tratament. Astfel, rezultatele analizei acestui registru sugerează rata veridică de imprecizie a TC în estimarea PCI, în scopul evaluării pentru CRS, și constituie doar 12%, rata acurateței fiind de 88%.

În concluzie, în pofida limitărilor, utilizarea TC pentru evaluarea pacienților cu carcinomatoză în condițiile de lipsă a unor metode imagistice mai sensibile și precise este argumentată și necesară [134].

Au fost utilizate și alte modalități imagistice: rezonanța magnetică nucleară, tomografia cu emisie de pozitroni, radioimunochimie și radioimunoscintigrafie, însă toate cele enumerate nu au demonstrat o valoare adițională importantă [136-141].

Marcherii serici tumorali CEA și CA 19-9 pot fi utilizați pentru a completa paleta de metode diagnostice informative, deoarece concentrația acestor marcheri este crescută la majoritatea pacienților cu PMP și pot fi folosiți preoperator ca nivel de referință [142]. Concentrația serică a CA 19-9 poate furniza date pentru prognostic în cancerle gastrointestinale și hepatobiliare. Este stabilit că nivelul seric sporit al acestui marker tumoral este unul din cel mai relevant indicatori de pronostic al recidivei precoce și mortalității la pacienții cu carcinom colorectal [143, 144] și este în asociere cu prezența și/sau dezvoltarea metastazelor hepatice [145]. Carmignani C.P. și coatorii (2004) au demonstrat pe o cohortă de 532 de pacienți cu tumori mucinoase ale apendicelui că CEA și CA 19-9 au corelat semnificativ cu supraviețuirea ($P<0,001$ și $P=0,008$ respectiv) la analiza univariată [142]. Baratti D. și coatorii (2007) și grupul lui van Ruth S. (2002) au descris asocierea nivelului sporit al CA19-9 cu riscul sporit de recidivă, însă fără un impact semnificativ asupra supraviețuirii [146, 147]. Alexander-Sefre F. și

coautorii (2005) a descris CEA drept un predictor al recidivei la 35 de pacienți ($P=0,003$). În 94% de cazuri cu concentrația normală a CEA a fost înregistrat un intervalul de 2 ani fără recidivă comparativ cu 53% dintre pacienții cu nivel sporit al CEA [148]. Chua T.C. și coautorii (2012) susțin că concentrația ridicată a markerilor tumorali sporesc probabilitatea dezvoltării recurenței precoce după citoreducția definitivă în subtipurile histologice DPAM și PMCA-I. Recidiva PMP la rândul său conduce la reducerea semnificativă a supraviețuirii [149]. Același grup de autori a identificat CA 19-9 drept un factor independent ce contribuie la reducerea duratei supraviețuirii fără recidivă la pacienții cu carcinomatoză peritoneală de origine apendiculară [150]. Pe lângă aceasta, markerii tumorali împreună cu tipul histopatologic și statutul hematologic au fost incluși într-un scor de prognozare a supraviețuirii pe termen scurt (<12 luni) și identificare a pacienților care pot să nu beneficieze în urma intervențiilor citoreductive [151].

Koh J.L. și coautorii (2013) au analizat valorile concentrației serice a markerilor tumorali în contextul rezultatelor tratamentului pe o serie de 218 pacienți cu PMP care au suportat intervenții citoreductive și chimioterapie perioperatorie. Pacienții CA 19-9 negativi au demonstrat supraviețuire superioară comparativ cu cei seropozitivi. Supraviețuirea la 5 ani a constituit 90% și 46% respectiv ($P<0,001$), pe când în cazul CEA nu a fost înregistrată o diferență semnificativă a supraviețuirii ($P=0,116$). Pentru a determina dacă nivelul absolut al concentrației serice are impact asupra supraviețuirii cohorta a fost împărțită în 4 subgrupuri: (1) CA 19-9 ≤ 40 U/mL, (2) 41-100 U/mL, (3) 101-1000 U/mL și (4) >1000 U/mL. Astfel, 90% din pacienți cu CA 19-9 ≤ 40 U/mL erau în viață la 5 ani. Pacienții cu CA 19-9 între limitele 41-100 U/mL și 101-1,000 U/mL au avut o rată de supraviețuire de 67% și 54% respectiv. Rata supraviețuirii la 5 ani a pacienților cu CA 19-9 >1000 U/mL a constituit 12%. ($P<0,001$). 100% dintre pacienții CEA negativi au erau în viață la 5 ani, comparativ cu 73% dintre cei CEA pozitivi ($P=0,062$) [152].

1.4. Particularități evolutive și de management ale pseudomixomului peritoneal

La pacienții cu mucocel apendicular ce conține neoplasm epitelial mucinos poate avea loc perforația, care nu întotdeauna este vizibilă macroscopic. Depunerile mici de mucină și celule tumorale, precursori ai PMP, pot fi văzute pe seroasa apendicelui, însă frecvent semne de mucus sau tumori intraperitoneale lipsesc. Deși semnele clinice ale PMP încă nu sunt manifeste, poate fi prezentă diseminarea microscopică. În aceste situații poate fi justificată conduita expectativă

după apendicectomie, însă este foarte importantă monitorizarea cu dozarea markerilor tumorali și ultrasonografie în dinamică pentru a depista PMP în stadiul precoce.

În cazul depistării tumorilor mucinoase peritoneale sau ascitei mucinoase la TC sau în cadrul intervenției chirurgicale este indicat tratamentul adecvat al PMP. Alegerea strategiei de tratament în aceste cazuri a suferit modificări în ultimele decenii. Susținătorii tacticii expectative argumentează că PMP cu evoluție indolentă nu este o indicație pentru tratament chirurgical [153]. Acești pacienți ar putea evita intervenția chirurgicală și complicațiile acesteia. Totuși, deși nu sunt date suficiente despre supraviețuire din studii de proporții, pacienții cu PMP netratat eventual vor deceda de ocluzie intestinală în rezultatul ascitei mucinoase masive și depozitelor tumorale mari [76].

Tratamentul chirurgical, totuși, tradițional este o strategie mult mai acceptată și aplicată. Publicațiile precoce despre această tactică aparțin în mare parte ginecologilor, deoarece în trecut PMP era considerat de origine ovariană [70, 81, 154, 155]. Tradițional intervenția consta în rezecție primară a depunerilor tumorale cu ovariectomie și omentectomie, însă recidiva iminentă impunea intervenție repetată. A treia recidivă de obicei era asociată de ocluzie intestinală și necesita implicarea chirurgului pentru rezecție de intestin și stomă. În final, recidivele ulterioare nu se supuneau tratamentului și survenea decesul în rezultatul ocluziei intestinale și a complicațiilor tratamentului.

Rezecțiile chirurgicale repetate pentru PMP au fost descrise preponderent în studiile de cazuri clinice. O serie mai mare a fost prezentată de Clinica Mayo. Ei au publicat o serie de 26 de cazuri tratate în acest mod cu o supraviețuire la 5 ani estimată la 53% [69]. La finele perioadei de supraveghere doar 3% dintre pacienți nu mai aveau semne de PMP. Un alt studiu mare publicat de Jarvinen P. și coautorii (2010) a descris 82 de pacienți cu PMP dintre care majoritatea au fost tratați prin rezecții chirurgicale seriate acceptate ca protocol tradițional de tratament, și numai 6 pacienți au beneficiat de chirurgie citoreductivă agresivă care a inclus procedee de peritoneumectomie urmate de chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie, deoarece acest protocol a fost acceptat doar în anul 2007 [156].

O abordare mai agresivă include chirurgia citoreductivă agresivă orientată spre obținerea citoreducției macroscopice complete într-o singură etapă sau operații repetate. Un studiu a raportat rezultatele acestei strategii de tratament pe un lot de 97 pacienți cu PMP [157]. Strategia acestora a arătat rezultate de supraviețuire la 10 ani în 21% cazuri, iar 12% din pacienți nu aveau semne de PMP la sfârșitul perioadei de supraveghere. Un dezavantaj major al rezecțiilor

chirurgicale repetate pare să fie recidiva iminentă sau progresarea maladiei datorită reziduurilor microscopice de celule tumorale [18].

O abordare relativ nouă ce include modalități chirurgicale și chimioterapice, devine tot mai răspândită și acceptată ca tratament standard pentru maladiile tumorale peritoneale de orice origine [116, 120, 158-161,]. Sugarbaker P.H. (1996) a introdus această strategie nouă de tratament pentru pacienții cu PMP în anii 90 [162]. Modalitatea chirurgicală include procedeele de peritoneumectomie cu rezecția viscerelor implicate și are drept scop rezecția suprafețelor peritoneale afectate, facilitând astfel citoreducția completă macroscopică [163]. Procedeele chirurgicale sunt combinate cu chimioterapie intraperitoneală hipertermică cu scop de a eradica reziduurile tumorale micro- și macroscopice și de a preveni recidiva. Pentru HIPEC au fost utilizate diferite preparate: mitomycin C, 5-fluorouracil, oxaliplatin și cisplatin. Acest tratament combinat reprezintă o abordare loco-regională care poate fi justificată ca o atitudine tactică cu intenție curativă, în special la pacienții cu PMP din cauza diseminării caracteristice și caracterului noninvaziv. În caz de extindere a PMP spre torace o opțiune de tratament poate fi toracocenteza asociată sau nu cu rezecția pulmonară/pleurală/diafragmatică și combinată cu tratamentul pseudomixomului abdominal [82].

Rezultatele tratamentului chirurgical sunt dependente de extinderea procesului și deplinătatea citoreducției. Evaluarea extinderii, sau indexul de carcinomatoză peritoneală (PCI), combină dimensiunile leziunii (de la 0 la 3) cu distribuția tumorii (regiunea abdominopelvică de la 0 la 13) pentru a cuantifica extinderea maladiei printr-un scor numeric (PCI de la 0 la 39). Zonele și volumul tumorilor reziduale de asemenea au fost evaluate, utilizând scorul deplinătății de citoreducție (CC). Un scor CC-0 indică lipsa reziduurilor vizibile, CC-1 indică tumori reziduale cu diametru $\leq 2,5$ mm, CC-2 indică tumori reziduale cu diametru între 2,5 mm și 2,5 cm, iar CC-3 indică tumori reziduale cu diametru $> 2,5$ cm sau confluență a nodulilor tumorali prezentă în orice zonă [164].

În prezent, intervențiile citoreductive cu HIPEC sunt implementate în creștere continuă drept tratament standard pentru pacienții cu PMP cu rezultate promițătoare [80, 165-171]. Deși nu există studii randomizate din cauza incidenței joase și problemelor etice, rezultatele diferitor studii efectuate în ultima decadă arată că modalitatea combinată de tratament este mai favorabilă comparativ cu rezecțiile chirurgicale seriate cu chimioterapie intraperitoneală nestandardizată. Deși există tehnici variate de efectuare a lavajului HIPEC, rămâne incert faptul dacă aceste tehnici diferă din punct de vedere a rezultatului tratamentului (Tabelul 1.1) [18].

Recent mai mulți autori au publicat date despre tentativa de tratament laparoscopic al PMP. Însă, la moment se consideră că intervențiile citoreductive și HIPEC trebuie rezervate numai pentru pacienți strict selectați cu diseminare peritoneală limitată de origine apendiculară și trebuie efectuate doar de chirurghi cu abilități laparoscopice excelente și cunoștințe profunde despre natura PMP [173].

Tabelul 1.1. Rezultatele tratamentului pacienților cu PMP în studii comparative

	Tehnica HIPEC	CC (%)	TOX (%)	MORT (%)	5-ani SG (%)	FU (luni)	FSM (%)
Tratament tradițional Gough D.B. et al. [69] Miner T.J. et al. [157]					53b 80	144 57	3 12
Tratament combinat Sugarbaker P.H. et al. (n=385) [80]	MMC (+5-FU) abdomen închis, perioperator	65	27	3	86	38	62
Elias D. et al. (n= 6) [166]	OXALI (MMC) abdomen închis intra/perioperator	92	44	8	>75	48	55
Deraco M. et al. (n=33) [171]	MMC/CISPL abdomen închis intraoperator	92	18	3	97	29	74
Guner Z. et al. (n= 8) [167]	MMC/CISPL abdomen deschis intraoperator	40	36	7	>75	51	NA
Loungnarath R. et al. (n=27) [168]	MMC/CISPL abdomen închis intraoperator	41	44	0	75c	23	NA
Smeenk R.M. et al. (n=103) [99, 172]	MMC abdomen deschis intraoperator	90	54	3	>80	51	56
HIPEC – chimioterapie hipertermică intraperitoneală; PMP – pseudomixom peritoneal; CC – citoreducție completă, reziduu <2.5 mm; TOX –toxicitate majoră; MORT – mortalitate la 30 de zile; SG – supraviețuirea generală; FU – follow-up; FSM – fără semne de maladie; MMC – Mitomycin C; 5-FU – 5-fluorouracil; OXALI – Oxaliplatin; CISPL – Cisplatin; NA – indisponibil. a – Citoreducție completă și DPAM. b – Nu toți pacienții citoreducție completă și DPAM. c – Estimare.							

Rezultatele favorabile ale modalității combinate de tratament comparativ cu tratamentul chirurgical tradițional probabil se datorează intenției de a obține nu doar citoreducție completă macroscopică, dar și microscopică. Se consideră că HIPEC contribuie la prevenirea recidivei sau

progresării maladiei la pacienții cu tumori reziduale microscopice sau macroscopice mici, studiile farmacochinetice sugerând un efect citotoxic potențial până la o adâncime de 2,5 mm [174].

Chimioterapia hipertermică intraperitoneală oferă un avantaj farmacochinetic tratamentului maladiilor loco-regionale comparativ cu terapia sistemică, deoarece trece partiția peritoneal-plasmatică. Primele studii au confirmat prezența partiției peritoneal-plasmatică prin demonstrarea faptului că preparatele medicamentoase administrate intraperitoneal au avut un clearance invers proporțional rădăcinii pătrate a masei moleculare ale acestora. Preparatele farmacologice lipsite de proprietăți lipofile și mase moleculare mari au un profil farmacochinetic optimal pentru utilizarea intraperitoneală [175-177].

Deși absorbția sistemică a preparatelor chimioterapice este limitată de proprietățile farmacologice endogene, aceasta are un rol substanțial în toxicitatea hematologică a procedurilor HIPEC [178]. Expunerea sistemică în cadrul CRS-HIPEC este determinată de doza preparatului, clearance-ul plasmatic și fracția absorbită din cavitatea peritoneală. Riscul sporit de efect toxic asupra neutrofililor și trombocitelor poate fi explicat și prin efectul farmacochinetic al expunerii unei suprafețe peritoneale relativ crescute în rezultatul rezecțiilor viscerale și peritoneumectomiei diafragmatice care conduce la sporirea expunerii sistemice în rezultatul absorbției crescute din cavitatea peritoneală [178]. Van Ruth S. și coautorii (2004) au demonstrat că toxicitatea hematologică este corelată cu expunerea plasmatică [179]. Cu creșterea expunerii sistemice leucopenia și trombocitopenia ca avea o rată mai mare datorită suprimării măduvei osoase. Stripping-ul peritoneal, inclusiv diafragmatic, rezultă în expunerea spațiilor retroperitoneal și creșterea suprafeței corporale, care poate conduce la absorbția sistemică crescută a chimioterapicelor. Van Ruth S. și coautorii (2004) a demonstrat corelația dintre clearance-ul plasmatic și suprafața corpului în baza modelului populațional farmacochinetic creat [179].

Chimioterapia intraperitoneală asigură o concentrație locală înaltă a preparatului chimioterapic, iar asocierea cu hipertermia rezultă în potențierea citotoxicității [175, 176, 177, 180]. Mielosupresia severă în faza acută postoperatorie expune pacientul la risc sporit de sepsis fatal, cicatrizare lentă a plăgii și alte complicații semnificative. Un studiu a raportat o rată de 66% a mortalității asociate cu neutropenia indusă de HIPEC într-un grup de pacienți tratați cu chimioterapie intraperitoneală hipertermică [181]. Înțelegerea gradului în care toxicitatea hematologică asociată cu HIPEC contribuie la rata morbidității și mortalității după CRS și

HIPEC, precum și eforturile cu scop de a spori beneficiul oncologic al HIPEC și de a minimaliza toxicitatea sunt esențiale pentru implementarea adecvată a acestui tratament multimodal [178].

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu maladie benignă (DPAM) și citoreducție completă după modalitatea combinată de tratament depășește 75%. Rata recidivelor este de asemenea promițătoare: aproximativ 60% nu au semne de recidivă după o supraveghere de 40 luni. De această abordare beneficiază în special pacienții cu DPAM. Rămâne discutabil dacă pacienții cu PMCA au beneficii în urma acestei abordări agresive [17, 99].

Eficiența chimioterapiei sistemice în PMP este discutabilă. Răspândirea loco-regională a tumorii bine diferențiate cu vascularizare săracă diminuează considerabil eficiența și beneficiul potențial al terapiei sistemice. Majoritatea studiilor pun la îndoială eficiența chimioterapiei sistemice în PMP și consideră că terapia sistemică trebuie rezervată ca modalitate paliativă pentru pacienții cu proces recidivant sau progresiv [68, 99, 158].

După tratament pacienții trebuie să fie monitorizați pentru recidiva sau progresarea maladiei. Un instrument util pentru determinarea progresării pseudomixomului este TC care poate fi efectuată la 3 luni după tratament și servește drept reper pentru supravegherea ulterioară [162, 172, 182]. Ulterior, TC trebuie efectuată fiecare 6 luni în decurs de primul an, apoi anual sau în caz de suspectare a progresării. Alte criterii pentru monitorizare sunt markerii tumorali CEA și CA 19-9, care servesc și ca factori de pronostic pentru supraviețuire [147, 148]. TC și markerii tumorali formează o combinație utilă pentru monitorizarea postoperatorie a evoluției bolii. Deși progresare poate surveni și după tratament agresiv, abordarea riguroasă a maladiei progresive este justificată și poate rezulta în supraviețuire pe termen lung [172]. Alegerea modalității de tratament al maladiei progresive trebuie să depindă în primul rând de intervalul de timp fără progresare și de subtipul și extinderea PMP.

Cu toate progresele științei medicale, multe aspecte ale evoluției și tratamentului mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal rămân discutabile datorită faptului că acestea sunt nozologii rare. Există puține serii cu analiza unui număr important de pacienți, majoritatea comunicărilor reducându-se la prezentări de cazuri clinice. Din cauza semnelor clinice nespecifice, majoritatea cazurilor de MA sunt diagnosticate intraoperator. Până în prezent nu există un consens despre amploarea intervenției chirurgicale în funcție de tipul histologic al leziunii mucinoase apendiculare și momentul acesteia în cazul intervențiilor repetate. Persistă dezbaterile despre originea MA, leziunilor mucinoase ovariene și a pseudomixomului peritoneal, iar cunoașterea acesteia este o condiție importantă pentru decizia tratamentului corect. În acest context este binevenită efectuarea profilului imunohistochimic al pieselor rezecate. La momentul

actual 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. Sunt puțin reflectate în literatură rezultatele tratamentului imediate și la distanță deoarece doar în ultimele 2-3 decenii s-a conturat un progres în înțelegerea originii și evoluției naturale ale leziunilor mucinoase apendiculare și pseudomixomului peritoneal, care doar recent au influențat schimbarea opțiunilor curative. Din acest motiv există relativ puține date despre monitorizare de lungă durată acumulate pe serii importante de pacienți.

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.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. La momentul actual este incertă corelația tumorilor mucinoase ale apendicelui și ovarelor, precum și originea acestora. În prezent tendința este de a clasifica tumorile mucinoase ale apendicelui și ovarelor conform profilului imunohistochimic, însă datele existente sunt contradictorii.
2. Din cauza tabloului clinic nespecific, majoritatea cazurilor de mucocel apendicular sunt diagnosticate intraoperator și până în prezent nu există un consens despre amploarea intervenției chirurgicale și momentul acesteia în cazul intervențiilor repetate.
3. Cea mai severă complicație a mucocelului apendicular este pseudomixomul peritoneal, caracterizat prin diseminarea peritoneală a componentului mucinos și celular, cu o rată de 10-15%. Datele apărute recent atestă faptul că nu doar formele maligne de mucocel pot progresa spre pseudomixom, iată de ce sunt necesare clarificarea semnelor imagistice predictive și aprecierea informativității prognostice a markerilor tumorali.
4. Se presupune că condițiile care ar avea un impact major asupra supraviețuirii sunt tipul histologic al pseudomixomului peritoneal, indexul de carcinoză peritoneală și scorul de citoreducție, deși la momentul actual nu sunt pe deplin elucidați factorii care influențează rezultatele tratamentului și pronosticul la acești pacienți.
5. În funcție de particularitățile intraoperatorii, formele histologice și prezența complicațiilor, au fost propuse diferite tipuri de intervenții chirurgicale: apendicectomie, rezecție de unghi ileocecal, hemicolonectomie dreaptă care pot fi completate sau nu de

chimioterapie hipertermică intra- și postoperatorie, însă prin prisma recentelor publicații în domeniu rămâne discutabilă și controversată strategia intraoperatorie în cazul pacienților cu mucocel apendicular.

6. Cu toate că există un comun acord privind utilitatea și necesitatea chimioterapiei intraperitoneale hipertermice intra- și postoperatorii, lipsește un consens în ceea ce privește regimul optimal termic și selectarea remediilor medicamentoase pentru a obține rezultate mai bune.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE CERCETARE ȘI METODELE DE INVESTIGARE

2.1. Caracteristica generală a materialului clinic

Lucrarea a fost efectuată la catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu” și Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) Chișinău, Republica Moldova și reflectă experiența clinicii în tratamentul mucocelului apendicular și al complicațiilor acestuia în perioada aa. 1997-2014.

În lotul de studiu au fost incluși 22 pacienți internați, în mod urgent sau programat în IMSP IMU, IMSP IMC și IMSP SCM nr.1 cu mucocel apendicular și complicații ale acestuia. Criteriile de includere în lotul de cercetare au fost:

- (1) diagnosticul preoperator de mucocel apendicular stabilit în baza examenului ultrasonografic și tomografiei computerizate
- (2) depistarea incidentală a mucocelului apendicular în timpul intervenției chirurgicale
- (3) diagnosticul de pseudomixom peritoneal stabilit în rezultatul investigațiilor imagistice (USG și TC)
- (4) depistarea incidentală a PMP în timpul intervenției chirurgicale
- (5) prezența unei fistule mucinoase externe
- (6) confirmarea morfologică macroscopică și microscopică ulterioară a leziunilor mucinoase ale apendicelui și a pseudomixomului peritoneal.

Conform datelor literaturii [1-5] incidența mucocelului apendicular constituie 0,2-0,4% din apendicele vermiculare înlăturate, cea mai bună valoare estimată fiind 0,3%.

Deoarece este o patologie rară, numărul de pacienți necesari de a fi incluși în studiu a fost calculat conform formulei pentru eșantionarea în studiile descriptive [183]:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2, \text{ unde} \quad (2.1)$$

n – volumul eșantionului reprezentativ

P – cea mai bună estimare despre valoarea cercetată (0,3% - 0,003)

$Z\alpha$ – valoarea tabelară egală cu 1,96

d – distanța sau toleranța (0,05)

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

Așadar, pentru a fi reprezentativ, lotul de studiu trebuie să includă cel puțin 5 pacienți cu mucocel apendicular.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a constituit $55,05 \pm 3,39$ (95% CI:47,99-62,1) ani. Bărbați au fost 8 (36,4%), cu vârsta medie $52,63 \pm 5,62$ (95% CI:39,92-65,93), iar femeii – 14 (63,6%), cu vârsta medie $56,71 \pm 4,36$ (95% CI:47,29-66,14); raportul B:F=1:1,75. Caracteristica demografică a lotului de pacienți este prezentată în figura 2.1.

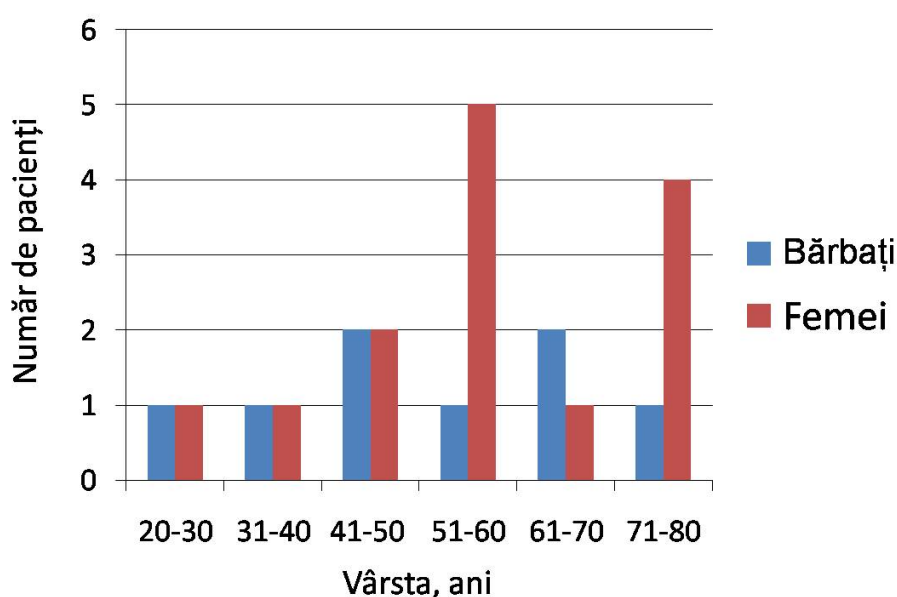


Fig. 2.1. Caracteristica demografică a pacienților din lotul de studiu

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 $49,67 \pm 4,62$ (95% CI:39,48-59,85), iar în lotul HGAMN – $61,9 \pm 4,31$ (95% CI:52,13-71,67) ($p = 0,07$).

Manifestările clinice inițiale ale mucocelului apendicular au fost diverse, pacienții fiind diagnosticați preoperator cu:

- mucocel apendicular în rezultatul adresării cu dureri abdominale difuze (n=3)
- apendicită acută cu depistarea intraoperatorie și ulterior confirmarea morfologică a mucocelului apendicular (n=9)
- abces de origine apendiculară (n=1)
- tumoră ovariană mucinoasă bilaterală cu mucocel apendicular (n=2)
- chisturi ovariene mucinoase (n=5)
- depistat incidental în timpul intervenției pentru ischemie mezenterică acută (n=1)
- pseudomixom peritoneal cu hernie inghinală (n=1).

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).

Au fost efectuate diverse intervenții chirurgicale în funcție de forma histologică, complicații și patologia concomitentă. Intervențiile chirurgicale de care au beneficiat pacienții cu mucocel simplu și neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus sunt reflectate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Structura intervențiilor chirurgicale din lotul bolnavilor cu LGAMN

Intervenția chirurgicală	n
Apendicectomie	9/12 (75%)
Apendicectomie combinată cu histerectomie subtotală și anexectomie bilaterală	2 (16,6%)
Apendicectomie cu rezecție de intestin subțire (MA depistat incidental în cadrul operației pentru ischemie mezenterică acută)	1 (8,4%)
Total	12 (100%)

Examenul histologic a confirmat mucocel simplu sau neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus în toate cazurile. Apendicectomia simplă a fost efectuată în 75% din cazuri vs 25% intervenții combinate, $p < 0,05$.

Operațiile suportate de pacienții cu leziuni mucinoase apendiculare cu potențial malign sporit atât cele primare, cât și intervențiile efectuate pentru complicații (pseudomixom peritoneal/extraperitoneal) sunt reflectate în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Structura intervențiilor chirurgicale din lotul bolnavilor cu HGAMN

Intervenția chirurgicală primară	n	Intervenția chirurgicală pentru complicații (pseudomixom peritoneal/extraperitoneal)	n
Apendicectomie	5	Intervenții citoreductive + HIPEC* + EPIC**	6
Deschiderea „abcesului periapendicular”	1	Hemicolonectomie dreaptă cu excizia metastazei / fistulei cicatricii postoperatorii + HIPEC + EPIC	2
Histerectomie + anexectomie bilaterală	1	Hemicolonectomie dreaptă + HIPEC + EPIC	1
Anexectomie bilaterală	1	Laparocenteză cu EPIC	1
Herniotomie inghinală	1		
Total	9	Total	10

*HIPEC – chimioterapie hipertermică intraoperatorie; **EPIC – chimioterapie hipertermică postoperatorie.

Un criteriu care a influențat extinderea intervenției citoreductive a fost indexul de carcinomatoză peritoneală. Pentru aprecierea indexului de carcinomatoză peritoneală a fost utilizat scorul în funcție de dimensiunile și răspândirea peritoneală a procesului tumoral [164]. Indexul de carcinomatoză peritoneală este evaluat în timpul explorării chirurgicale a abdomenului și bazinului. În caz de creștere tumorală invazivă acesta servește la estimarea probabilității citoreducției complete și s-a dovedit a fi un instrument precis de evaluare a supraviețuirii în cazurile utilizării intervențiilor citoreductive cu chimioterapie intraperitoneală perioperatorie.

Metodologia de calcul al acestui index combină cantitativ distribuția tumorii în 13 regiuni abdominopelvine cu dimensiunile leziunilor tumorale. Abdomenul este divizat în 9 zone prin două planuri transversale și două sagitale. Planul transversal superior este trasat la marginea rebordului costal, iar cel inferior – la nivelul spinelor iliace anterioare superioare. Planurile sagitale separă abdomenul în trei zone egale. Liniile delimitează 9 zone, care sunt numerotate în direcția acelor de ceasornic, regiunea ombilicală fiind notată cu cifra zero, iar cifrei 1 corespunde spațiul subdiafragmal pe dreapta. Zonele 9-12 sunt atribuite intestinului subțire, care este divizat în jejun proximal și distal și ileon proximal și distal. Dimensiunile leziunilor tumorale (scorul LS) sunt evaluate după adezioliză și inspecția completă a suprafeței parietale și viscerale a peritoneului abdominal și pelvin. În lipsa nodulilor tumorali într-o regiune, scorul este zero

pentru acea regiune (LS-0). Nodulii tumorali mai mici de 0,5 cm oferă scor LS unu (LS-1) zonei respective, nodulii tumorali 0,5-5,0 cm oferă scor LS doi (LS-2), nodulii tumorali mai mari de 5.0 cm sau tumori confluențe oferă scor LS trei (LS-3). Se iau în considerație nodulii tumorali cu cel mai mare diametru din zona respectivă. Tumora primară sau recurențele localizate în zona primară, care pot fi înlăturate complet, nu se iau în calcul. În final se sumează dimensiunile leziunilor pentru toate zonele [164]. Extinderea procesului patologic se marchează cu o valoare numerică de la 0 la 39 (Fig. 2.2).

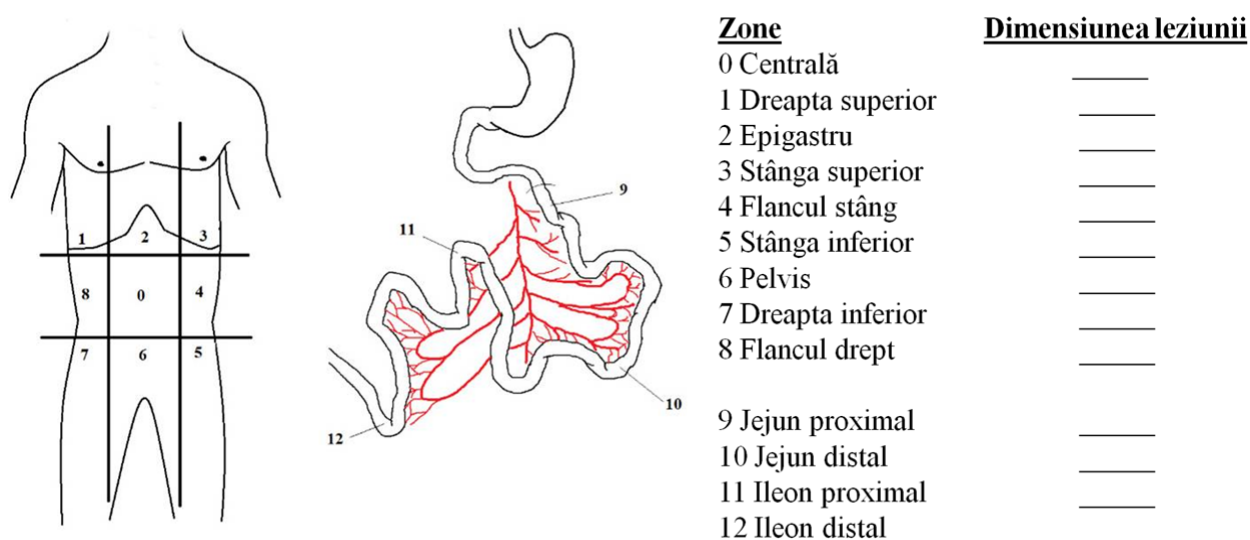


Fig. 2.2. Schema calculării indexului de carcinomatoză peritoneală [164]

Drept criteriu de reușită a citoreducției și prognozare a rezultatelor tratamentului s-a utilizat scorul de citoreducție (CC). Acest scor poate fi utilizat drept un indicator de pronostic al reușitei intervenției în caz de carcinomatoză peritoneală [184]. Evaluarea amplitudinii înlăturării conținutului mucinos și a implanturilor peritoneale solide la pacienții cu pseudomixom peritoneal conform acestui scor a fost efectuată la finele intervenției citoreductive și se clasifică drept citoreducție completă (CC-0 sau CC-1) sau incompletă (CC-2 sau CC-3). Criteriile scorului de citoreducție sunt redate în tabelul 2.3.

Se consideră că dimensiunile nodulilor ce corespund CC-1 sunt penetrabile pentru chimioterapia intraperitoneală hipertermică perioperatorie. Din acest motiv în caz de CC-1 este considerată drept citoreducție completă atunci când se aplică chimioterapia intracavitară perioperatorie.

Tabelul 2.3. Scorul de citoreducție [184]

Scor	Descriere
CC-0	Toate tumorile sunt înlăturate, la sfârșitul intervenției citoreductive în abdomen nu sunt tumori vizibile
CC-1	În abdomen și pelvis după operație rămân noduli tumorali mai mici de 2,5 mm
CC-2	În abdomen și pelvis rămân noduli tumorali 2,5 mm – 2,5 cm
CC-3	În abdomen și pelvis după operație rămân noduli tumorali mai mari de 2,5 cm sau confluență a nodulilor nerezecabili

Pentru aprecierea efectului toxic al chimioterapiei intraperitoneale hipertermice intra- și postoperatorii au fost utilizate criteriile comune pentru efecte adverse – Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 [185], unde s-a ținut cont de modificările în analiza generală a sângelui. Criteriile de apreciere a efectelor adverse citotoxice sunt prezentate în tabelul 2.4.

Tabelul 2.4. Criteriile de apreciere a efectelor adverse citotoxice [185]

Efectul advers	Gradul de severitate				
	1	2	3	4	5
Hemoglobina, g/L	<LJN*-100	<100-80	<80-65	<65	Deces
Leucocite	<LJN- 3.0x10 ⁹ /L	<3.0– 2.0x10 ⁹ /L	<2.0– 1.0x10 ⁹ /L	<1.0x10 ⁹ /L	Deces
Limfopenie	<LJNx0.8– 10 ⁹ /L	<0.8– 0.5x10 ⁹ /L	<0.5– 0.2x10 ⁹ /L	<0.2x10 ⁹ /L	Deces
Neutrofile/ granulocite	<LJN– 1.5x10 ⁹ /L	<1.5– 1.0x10 ⁹ /L	<1.0– 0.5x10 ⁹ /L	<0.5x10 ⁹ /L	Deces
Trombocite	<LJN– 75.0x10 ⁹ /L	<75.0– 50.0x10 ⁹ /L	<50.0– 25.0x10 ⁹ /L	<25.0x10 ⁹ / L	Deces

*LJN – limita de jos a valorilor normale

Gradele de la 1 la 5 reflectă severitatea efectului advers (EA) după cum urmează: gradul 1 – EA ușor, gradul 2 – EA moderat, gradul 3 – EA sever, gradul 4 – EA cu pericol pentru viață sau dezabilitate și gradul 5 – deces asociat efectului advers.

Pentru monitorizarea pacienților la distanță au fost utilizate metode imagistice (ultrasonografia abdomenului, tomografia computerizată) și de laborator (markerii tumorali) la intervale de 3, 6, 12 luni postoperator și la necesitate.

2.2. Metodele de investigare și analiză

Metode clinice. Diagnosticul de mucocel apendicular și pseudomixom peritoneal a fost stabilit în baza examenului clinic obiectiv, intraoperator în cadrul intervențiilor pentru diverse indicații (apendicită acută, formațiuni ale ovarelor și anexelor, ischemie mezenterică acută, hernie inghinală), imagistic, de laborator (markerii tumorali) și intraoperator. Diagnosticul de pseudomixom peritoneal a fost stabilit în baza examenului obiectiv, imagistic și de laborator (markerii tumorali).

Metode de laborator. Toți pacienții au beneficiat de analize de laborator generale și biochimice ale sângelui, preoperator și în dinamică. La o serie de pacienți au fost efectuate analizele pentru markeri tumorali preoperator și în dinamică: CEA (n=8) și CA19-9 (n=9). Determinarea concentrației serice a markerilor tumorali a fost efectuată prin metoda de chemiluminiscență cantitativă cu ajutorul aparatului Siemens Immulite 2000 xp (Siemens, Germany), Centrul Diagnostic German.

Examinarea imagistică a pacienților (ultrasonografia abdomenului, n=17; tomografia computerizată, n=10; rezonanța magnetică nucleară, n=4; irigografia) a fost efectuată cu scop de confirmare a diagnosticului, stabilirii originii și extinderii procesului, prezenței metastazelor la distanță (hepatice și/sau pulmonare). În cadrul investigațiilor imagistice au fost evaluate:

- dimensiunile apendicelui, pereții și conținutul
- prezența calcinatelor
- extinderea și dimensiunile componentelor solide și mucinoase ale pseudomixomului
- prezența fenomenului de „scaloping visceral”.

În baza imaginilor TC și RMN a fost calculat scorul de carcinomatoză peritoneală (CT PCI) după aceeași metodă care a fost utilizată la estimarea PCI intraoperator. Investigațiile imagistice au fost efectuate cu ajutorul aparatelor General Electric, Sirescop SX (Siemens, Germany), Philips DuoDiagnost (Royal Philips Electronics of the Netherlands), Siemens „Somatom Sensation 64 slices” și Siemens „Magnetom Avanto 1,5 Tesla” (Siemens, Germany).

Calcularea valorii diagnostice a datelor obținute în cadrul investigațiilor imagistice a fost efectuată conform metodologiei prezentate în tabelul 2.5:

Tabelul 2.5. Evaluarea valorii diagnostice a testului imagistic

		Patologie		
		Prezentă	Absentă	
Test	Pozitiv	a (adevărat pozitiv)	b (fals pozitiv)	a+b
	Negativ	c (fals negativ)	d (adevărat negativ)	c+d
		a+c	b+d	

Sensibilitatea: $a/(a+c)$; Specificitatea: $d/(b+d)$; Valoarea predictivă pozitivă: $a/(a+b)$;

Valoarea predictivă negativă: $a/(a+c)$

Examenul histologic al specimenelor rezecate a fost efectuat în colaborare cu secțiile morfopatologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă (șef secție – dr. în med. Ilie Țiple) și IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție – dr. în șt. med. Virgil Petrovici). Compartimentul respectiv a inclus stabilirea formei histologice și aprecierea gradului de invazie a tumorii. Pentru studiul histologic fragmentele de țesut au fost fixate în soluție formalină neutră de 10 %. Secțiunile standard au fost colorate cu hematoxină și eozină, mucicarmină și Alcian Blue.

Examenul imunohistochimic a fost efectuat în colaborare cu secția morfopatologie a IMSP Institutul Oncologic (Dr. Inga Chemencedji). Compartimentul respectiv a inclus determinarea CK 7 (n=9), CK 20 (n=11), CEA (n=12) și Ki 67 (n=9) prin intermediul reactivelor Dako® (Danemarca). Examenul imunohistochimic a fost efectuat pe secțiuni deparafinate cu grosimea de 4 mcm cu utilizarea anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru antigenul nuclear al celulelor mitotice Ki 67 (Monoclonal Mouse Anti Human Ki 67 antigen, Ready-to - Use, clone MIB-1, Dako®, Danemarca); anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru antigenul carcinoembrionar (Monoclonal Mouse Anti Human carcinoembryonic antigen, Ready-to -Use, clone II-7, Dako®, Danemarca); anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru citokeratina 7, CK 7(1:50, Monoclonal Mouse Anti Human cytokeratin 7 antigen, clone OV-TL 12/30, Dako®, Danemarca); anticorpilor monoclonali mouse anti-human pentru citokeratina 20 (1:25, Monoclonal Mouse Anti Human cytokeratin 20 antigen, clone Ks20.8, Dako®, Danemarca). Pentru demascare a fost utilizată încălzirea lamelor cu secțiuni în tamponul Tris pe baia cu apă ($t=97^{\circ}\text{C}$, expoziția 40 minute). Peroxidaza endogenă a fost blocată prin incubarea secțiunilor cu peroxid de hidrogen 3% (15 minute). Vizualizarea reacțiilor imunohistochimice a fost efectuată cu utilizarea setului de reactivi Envision FLEX, high pH (Dako®, Danemarca). Secțiunile au fost colorate adițional cu hematoxină. Probele de control pozitive pentru fiecare set de anticorpi au fost selectate conform specificărilor producătorului.

Expresia imunohistochimică în citoplasmă și membrana celulară a fost evaluată în funcție de intensitate – C+, M+ (expresie slabă); C++, M++ (expresie moderată) și C+++, M+++ (expresie intensă).

Analiza statistică. Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost efectuată cu utilizarea Fisher exact test. A fost calculată media aritmetică (M) și eroarea mediei aritmetice (m). Pentru testarea normalității distribuției datelor cantitative s-a utilizat testul Kolmogorov-Smirnov. Datele simetrice au fost comparate utilizând unpaired *t* test. Pentru aprecierea semnificației statistice a datelor asimetrice a fost utilizat testul Mann Whitney. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative pentru $p < 0,05$. Prognozarea supraviețuirii și dezvoltării complicațiilor a fost calculată prin metoda Kaplan-Meier, utilizând testul log-rank și Hazard Plots.

Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul IBM/PC utilizând softul de prelucrare statistică „Statistical Package for the Social Sciences” SPSS 17 for Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, USA) și GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

2.3. Metodologia de creare a modelului experimental al pseudomixomului peritoneal

Studiul experimental a fost efectuat în conformitate cu directiva Consiliului Parlamentului European „DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL” referitor la protecția animalelor utilizate în scopuri științifice [186].

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 hidroclorid (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 implantați cu specimene de pseudomixom de origine chistadenocarcinomatoasă de la 2 pacienți și două loturi câte 5 șobolani – implantați cu specimene de pseudomixom de origine chistadenocarcinomatoasă de la 1 pacient ($n=5$) și component mucinos din mucocel apendicular simplu ($n=5$).

Perioada de timp din momentul prelevării specimenelor până la implantare nu a depășit 60 minute. Componentul solid și mucinos a fost implantat prin laparotomie mediană cu repartizare în etajele superior, inferior și pe flancuri ale cavității peritoneale (Figura 2.3, 2.4). Plaga laparotomică a fost suturată pe straturi cu fire neresorbabile nylon 4-0.

Toate animalele au fost asigurate cu hrană și apă *ad libitum* pe durata a 90 de zile de la intervenție. La a 90-a zi subiecții au fost supuși relaparotomiei pentru evaluarea creșterii

intraperitoneale a tumorii și eventuala prelevare pentru examen morfologic, fiind eutanasiați la finele experimentului.

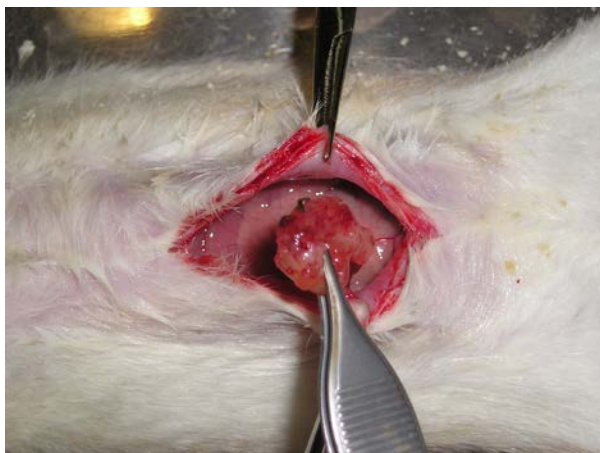


Fig. 2.3. Implantarea componentului solid de pseudomixom peritoneal

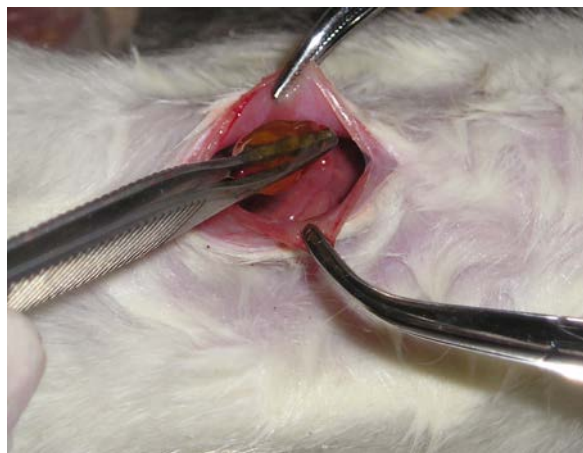


Fig. 2.4. Implantarea componentului mucinos lichid din mucocel apendicular

Șobolani au fost eutanasiați prin injectare intravenoasă de sol. Tiopentali Natrii 3%. În cadrul etapei a doua a experimentului s-a studiat prezența sau lipsa creșterii materialului implantat în cadrul primei etape. În caz de prezență a creșterii s-a evaluat răspândirea implanturilor pseudomixomatoase în cavitatea peritoneală conform PCI și au fost prelevate toate speciile depistate la relaparotomie. Piese colectate au fost fixate în soluție de formalină neutralizată de 10%. Ulterior preparatele au fost incorporate în blocuri de parafină, secționate cu microtomul. După colorarea cu hematoxină și eozină, examenul histologic și imunohistochimic (n=19) (determinarea CK 7, CK 20, CEA, Ki 67) a porțiunilor de țesut prelevat a fost efectuat în colaborare cu secțiile morfopatologie a IMSP IMC (șef secție – dr. șt. med. Virgil Petrovici) și secția morfopatologie a IMSP IO (dr. Inga Chemencedji).

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Lotul de studiu cuprinde un număr suficient și reprezentativ de pacienți cu leziuni mucinoase ale apendicelui și complicații ale acestuia, calculat conform formulei pentru studii descriptive.
2. Pentru confirmarea diagnosticului au fost utilizate metode contemporane de laborator și imagistice și au fost utilizate sisteme de scoruri pentru aprecierea volumului și succesului intervențiilor citoreductive, precum și pentru pronosticarea morbidității și evoluției bolii.

3. Prin modelarea pseudomixomului peritoneal în condiții experimentale s-a urmărit argumentarea capacității de creștere intraperitoneală a tumorilor mucinoase și crearea unui model experimental cu scop de studiere ulterioară a proprietăților citostatice și mucolitice a diverselor preparate farmacologice.
4. Prelucrarea statistică a fost efectuată utilizând metode matematice moderne, general-acceptate și a softului „Statistical Package for the Social Sciences” SPSS 17 for Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, USA) și GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. DIAGNOSTICUL ȘI CONDUITA CHIRURGICALĂ ÎN LEZIUNILE MUCINOASE ALE APENDICELUI

3.1. Manifestările clinice ale mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal

Mucocelul apendicular în majoritatea cazurilor este descoperit incidental, durerea abdominală reprezentând manifestarea clinică principală la acești pacienți [27]. Astfel, în majoritatea cazurilor pacienții se prezintă cu sindrom de fosa iliacă dreaptă caracteristic pentru apendicita acută [2, 187]. Cel mai constant simptom este durerea acută sau cronică în cadranul inferior pe dreapta care este uneori asociat cu formațiuni palpabile la examenul clinic obiectiv. Pe lângă aceasta poate fi prezent și un șir manifestări atipice: ocluzie intestinală, sepsis, strangularea mucocelului în hernie, semne genitourinare sau hemoragie digestivă inferioară asociată cu invaginarea mucocelului [8, 15, 24, 25, 28]. În acest context, leziunile mucinoase apendiculare nu prezintă semne clinice specifice sau pot manifesta o evoluție asimptomatică fiind depistate ocazional în cadrul investigațiilor imagistice, endoscopice sau în timpul laparotomiei și intervențiilor laparoscopice efectuate cu alte indicații [22-24].

În lotul studiat manifestările clinice inițiale au fost diverse. Astfel 9 din 22 pacienți (41%) au avut manifestări clinice similare apendicitei acute: dureri acute în fosa iliacă dreaptă, anorexie, vome, încordare musculară locală și semne de iritare a peritoneului. În unul dintre aceste cazuri tabloul clinic de apendicită acută a fost cauzat de o complicație extrem de rară a MA – torsiunea la 360° a apendicelui vermicular (Figura 3.1) [14]. 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.

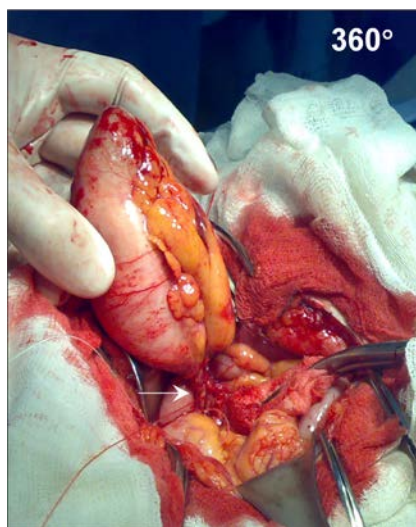


Fig. 3.1. Torsiunea apendicelui vermicular la 360° [14]

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 pe o durată îndelungată în hipogastriu. 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 [188]. 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 [189]. Distribuția pacienților conform manifestărilor clinice inițiale și a tipului histologic al LMA este prezentată în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. 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%)

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. În acest context datele acumulate în cadrul studiului curent sunt în concordanță cu rezultatele prezentate de un alt studiu în baza analizei unei serii mai mari de pacienți [7].

Există un șir de complicații spontane și induse de intervenție ale MA: fistulele [37, 58-60], volvulusul [12, 14, 61], ocluzia intestinală, invaginarea [45, 56], hemoragia intestinală [16, 35, 57], sindromul de compartiment abdominal [13], cea mai severă complicație fiind pseudomixomul peritoneal sau extraperitoneal [9].

Simptomele clinice inițiale ale pseudomixomului peritoneal pot fi diverse și depind în mare măsură de răspândirea procesului. Pacienții pot prezenta diferite situații clinice: formațiune ovariană, apendicită acută, creșterea abdomenului în volum, hernie inghinală, ascită și acuze nespecifice [103, 104]. Din acest motiv PMP deseori este diagnosticat în cadrul laparotomiilor efectuate cu alte indicații [105].

Creșterea abdomenului în volum este cel mai important simptom, care caracterizează stadiul progresiv al maladiei cu diseminare peritoneală. Pacienții se prezintă cu un aspect caracteristic „abdomen de jeleu” („jelly belly”) și acuză semne de ocluzie intestinală cauzate de acumularea progresivă de component solid și ascită mucinoasă.

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 (Figura 3.2 a,b) [13].

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 (Figura 3.3 a,b). 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 ($n=1$).



Fig. 3.2. A,B Mărirea marcată în volum al abdomenului din contul ascitei mucinoase tensionate

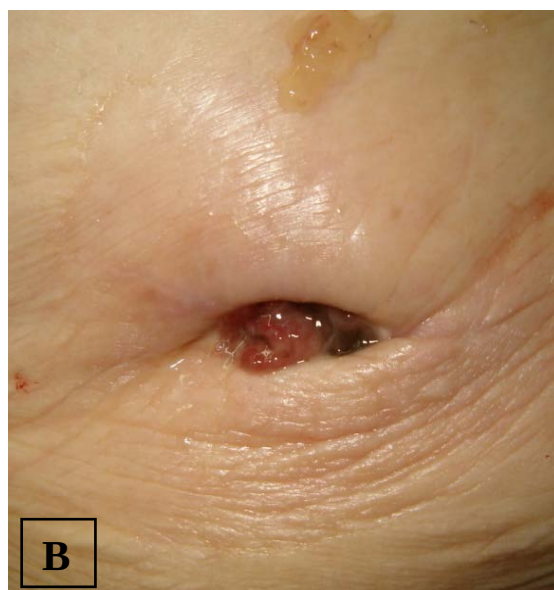


Fig. 3.3. A,B Dezvoltarea pseudomixomului extraperitoneal prin implantarea și fistulizarea externă la nivelul cicatricii postoperatorii [59, 60]

Distribuția pacienților conform și a manifestărilor clinice la momentul prezentării cu complicații ale leziunilor mucinoase apendiculare în funcție de tipul histologic este prezentată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Distribuția pacienților conform manifestărilor clinice la momentul prezentării cu complicații

Manifestări clinice ale pseudomixomului peritoneal/extraperitoneal	n (%)	Forma histologică, n (%)
Ascită tensionată	5 (45,4%)	HGAMN – 5 (100%)
Pseudomixom extraperitoneal cu fistulizare externă	3 (27,3%)	HGAMN – 3 (100%)
Dureri în hipogastru provocate de pseudomixom peritoneal localizat în bazinul mic	3 (27,3%)	LGAMN – 1 (33,3%) HGAMN – 2 (66,7%)
Total	11 (100%)	LGAMN – 1 (9,1%) HGAMN – 10 (90,9%)

Astfel, 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. În cazurile care sau manifestat prin proliferare extraperitoneală cu implantare și fistulizare în exterior cu eliminări de conținut mucinos stabilirea diagnosticului nu impune dificultăți.

3.2. Rolul metodelor imagistice și serologice în diagnosticul mucocelului apendicular și pseudomixomului peritoneal

Mai multe decenii diagnosticul preoperator pozitiv de MA a fost descris epizodic, însă cu implementarea metodelor de examinare mai sensibile și specifice numărul de cazuri depistate preoperator este în creștere. Serrano și coautorii (1989), într-un studiu ale tuturor cazurilor de MA publicate în Spania până în 1989, a remarcat că doar 15% au fost diagnosticate preoperator [15]. Diagnosticul preoperator al MA poate fi facilitat de USG, TC și colonoscopie [3, 35-37]. Totuși, datele ultrasonografice și tomografice sunt nespecifice, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu diverse formațiuni de volum chistice ale etajului abdominal inferior [23, 38].

La pacienții cu LMA incluși în studiu examenul ecografic a pus în evidență formațiuni chistice bine circumscrise cu conținut de o ecogenitate variabilă situate în fosa iliacă dreaptă sau bazinul mic (Figura 3.4).

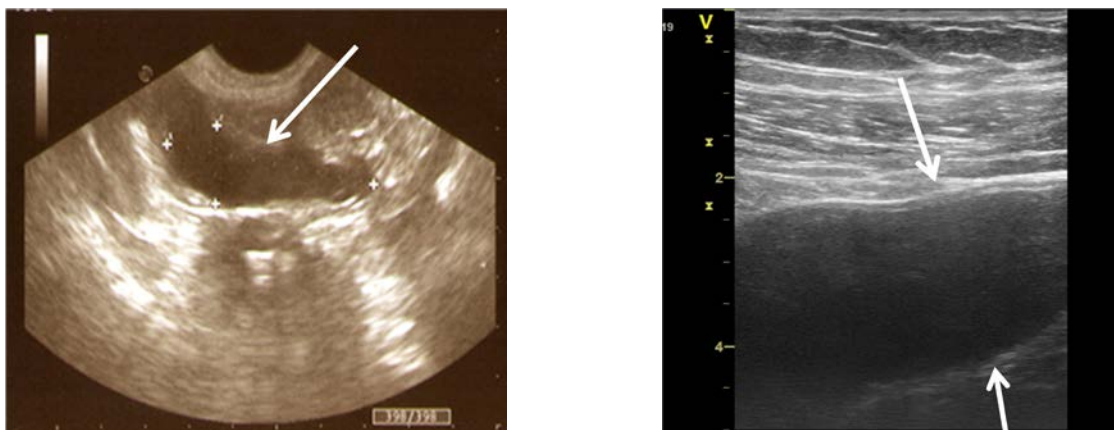


Fig. 3.4. Formațiune chistică bine circumscrisă cu conținut heterogen (săgeată)

Doar în 3 cazuri în baza examenului ecografic preoperator a fost presupus diagnosticul de mucocel apendicular. În rest, datele ecografice preoperatorii disponibile au fost analizate retrospectiv în baza fișelor de observație și a descrierii examenului USG. La momentul efectuării investigației formațiunile hipoecogene cu contur clar vizualizate au fost interpretate fie drept apendicită acută sau chisturi ovariene (Figura 3.5).



Fig. 3.5. Formațiune chistică septată (săgeata) interpretată drept chist ovarian (săgeată)

În acest context este actuală diferențierea ecografică a mucocelului cu alte patologii, în special apendicita acută, deoarece majoritatea acestor pacienți sunt diagnosticați și operați în urgență pentru apendicită acută. Un studiu recent care a efectuat o analiză multivariată a diferitor parametri a pacienților cu MA și apendicită acută a demonstrat că unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru diagnosticul pozitiv al MA este diametrul extern al apendicelui. Drept prag pentru diagnosticul pozitiv al MA a fost stabilit diametrul apendicelui de 15 mm și mai mare, având o sensibilitate de 83% și specificitate de 92% [5]. Pragul diagnostic în favoarea apendicitei acute a fost stabilit la 6 mm [43].

Cu scop de a testa această ipoteză am efectuat 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 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 (Figura 3.6).

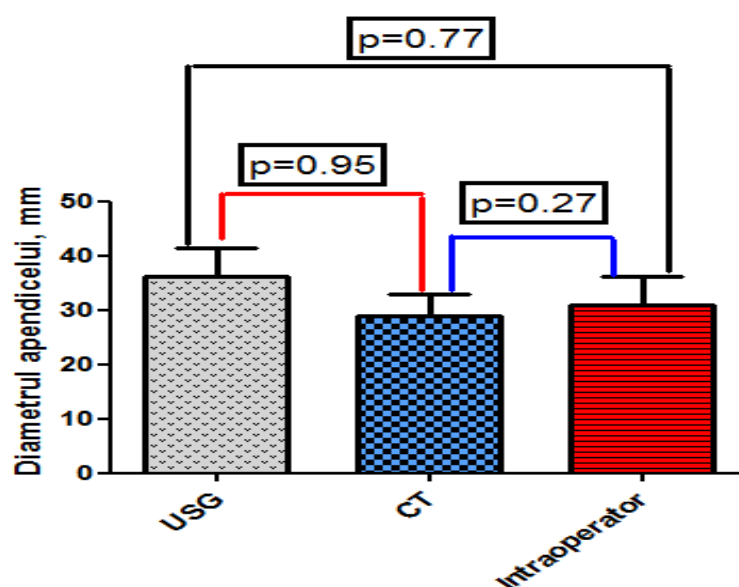


Fig. 3.6. Analiza comparativă a diametrului apendicelui stabilit ecografic, tomografic și intraoperator

Tomografia computerizată este metodă imagistică eficientă în diagnosticul MA, posedând și capacitatea de a determina relația cu organele adiacente [37, 40, 44, 45]. Modificările tipice pentru MA descrise la examenul tomografic sunt prezentate de mase chistice bine delimitate cu atenuare joasă. În aproximativ 50% din cazuri sunt depistate calcificări murale curbilinii, care sunt foarte sugestive pentru diagnosticul de mucocel [8, 33, 47].

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 3.7, 3.8). Diametrul acestor formațiuni a constituit în medie $28,8 \pm 4,2$ (21-45) mm.



Figura 3.7. Formațiune chistică cu conținut hipodens heterogen în proiecția anexelor pe dreapta (săgeată) [39]

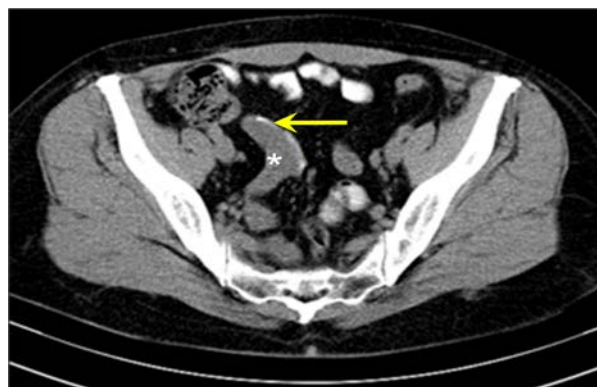


Figura 3.8. TC denotă apendicele vermicular dilatată (asterisc) cu conținut neomogen în lumen (0-50HU) și calcificări murale (săgeată)

Drept exemplu al unui algoritm de evaluare imagistică preoperatorie a pacienților cu LMA, îl reprezintă următorul caz clinic [188].

Caz clinic: Pacienta G.M., 37 ani, f/o nr. 5504, a fost spitalizată după ce la un examen ultrasonografic de rutină a fost depistată o formațiune chistică în fosa iliacă dreaptă. La momentul spitalizării pacienta nu prezenta acuze, iar examenul obiectiv nu a depistat modificări patologice. Testele de laborator de rutină au fost în limitele normei. Concentrația serică a markerilor tumorali a fost CEA – 20.9 ng/ml (limitele normale 0.20-4.90), CA 19-9 – 6.21 u/ml (limitele normale 2.50-18.7). La examenul ecografic repetat în fosa iliacă dreaptă a fost descrisă o formațiune chistică cu contur clar și conținut heterogen de dimensiuni 78x33 mm cu grosimea pereților până la 1,7 mm (Figura 3.9).

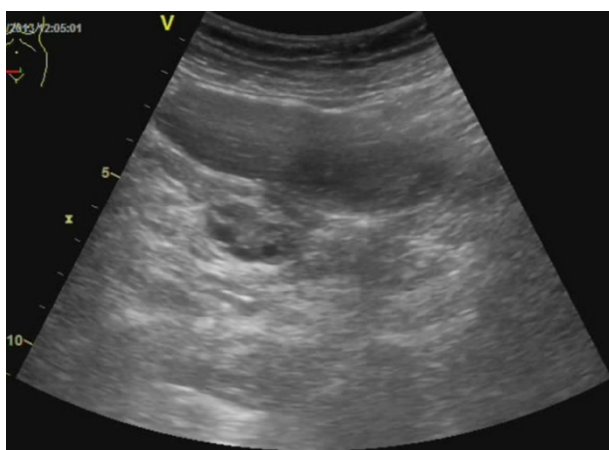


Fig. 3.9. Imagine ecografică care pune în evidență o formațiune chistică cu conținut hipoecogen



Fig. 3.10. Apendice vermicular dilatată în proiecția anexelor pe dreapta cu conținut neomogen și calcificări parietale

Tomografia computerizată a abdomenului a depistat o formațiune tubulară de dimensiuni 80x35 mm cu conținut heterogen (0-50 HU) și cu calcificări murale, care se extinde de la intestinul cec până la ovarul drept (Figura 3.10). A fost stabilit diagnosticul preoperator de mucocel apendicular și pacienta a fost programată pentru intervenție. În cadrul laparotomiei a fost depistat un apendice vermicular semnificativ mărit în volum, cu bază îngustă, măsurând 84 mm în lungime și 40 mm în diametru (Figura 3.11). Peretele apendicelui la revizie s-a dovedit a fi intact, fără semne de exteriorizare a conținutului. La inspecția minuțioasă a cavității peritoneale nu au fost depistate semne de diseminare peritoneală. S-a efectuat apendicectomia. La secțiunea piesei rezecate a fost obținut conținut mucinos dens (Figura 3.12). Examenul histologic a descris un mucocel simplu cu incluziuni de cristale calcinate în peretele apendicelui (Figura 3.13). Evoluția postoperatorie a fost fără complicații.



Fig. 3.11. Imagine intraoperatorie: apendicele vermicular semnificativ mărit în dimensiuni cu bază îngustă [188]



Fig. 3.12. Piesa rezecată cu conținut mucinos dens [188]

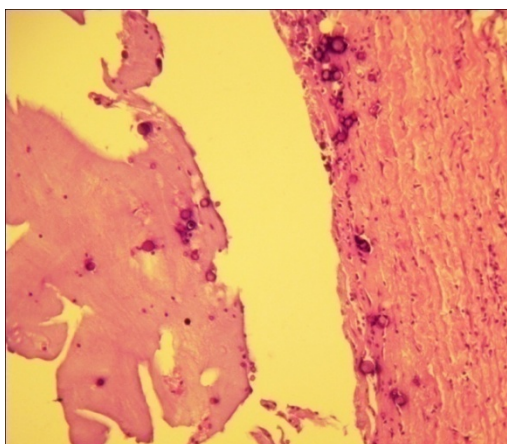


Fig. 3.13. Imaginea histologică demonstrează incluziuni de cristale calcinate (HEx40) [188]

Astfel, respectarea algoritmului de evaluare clinico-paraclinică completă a permis stabilirea diagnosticului corect și planificarea oportună a abordului și amplitudinii intervenției.

În caz de dezvoltare a complicațiilor la pacienții cu LMA o importanță deosebită i se acordă evaluării imagistice preoperatorii nu doar cu scop de diagnostic pozitiv și diferențial, dar și pentru planificarea corectă a tratamentului chirurgical adecvat în funcție de gradul de afectare a cavității peritoneale. Ultrasonografia este metoda de primă intenție pentru evaluarea acestor pacienți. Există doar câteva publicații despre diagnosticul preoperator ultrasonografic al PMP, care este suspectat în cazurile în care lichidul ascitic este hiperecogen [109, 112].

Semnele ecografice descrise la pacienții cu pseudomixom peritoneal au inclus: zone ecogene imobile pe suprafața ficatului, splinei și implanturi pe suprafața peritoneului parietal, lichid ascitic cu septuri ecogene multiple cu localizare perihepatică, perisplenică, subdiafragmal bilateral, în bazinul mic, pe flancuri și interintestinal (Figura 3.14).

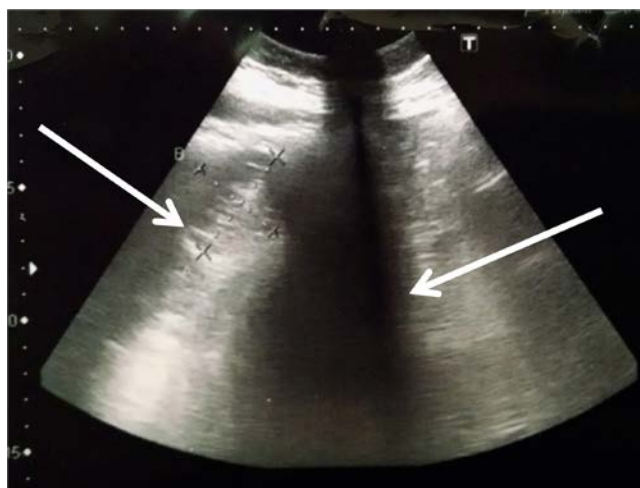


Fig. 3.14. Nodul implantat peritoneal, înconjurat de ascită mucinoasă (săgeată)

Examenul tomografic abdominal al acestor pacienți a pus în evidență ascita mucinoasă cu densitate sporită (8-20 U.H.), omogen, 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 baza examenului computer tomografic 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 [115]. 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 „scalping” visceral a fost prezent în 100% (Figura 3.15).

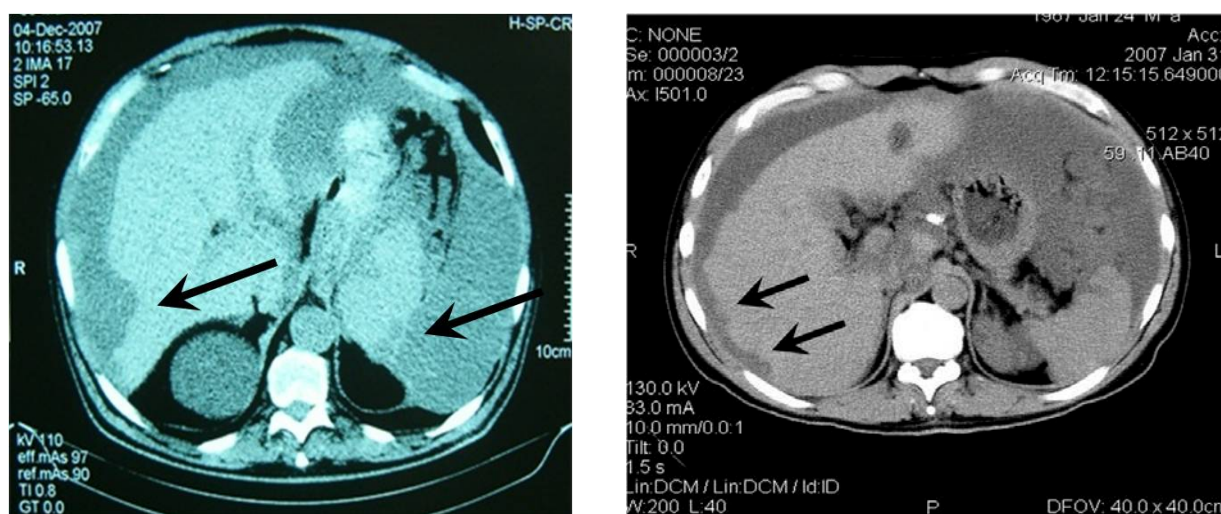


Fig. 3.15. Imagini tomografice ce denotă fenomen de „scalping” visceral al conturului hepatic și splenic (săgeți)

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 [115]. În 6/11 (54,5%) cazuri de pseudomixom la examenul tomografic au fost descrise calcificări cu diverse localizări (Figura 3.16).



Fig. 3.16. Calcificate în septurile și capsula pseudomixomului peritoneal (săgeată)

Pe lângă semnele specifice pseudomixomului, TC demonstrează implicarea regiunilor abdominale și stadiul bolii. În stadiul tardiv sunt afectate toate regiunile și ascita mucinoasă abundentă conduce la compresia intestinului subțire și impresia suprafeței ficatului [18]. 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. Totuși, există date limitate despre acuratețea TC în acest aspect. Cu scop de a studia utilitatea calculării indexului de carcinomatoză peritoneală în baza imaginilor tomografice a fost efectuată o analiză statistică comparativă a CT PCI și a aceluiași scor calculat intraoperator. Astfel, 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 (Figura 3.17), 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.

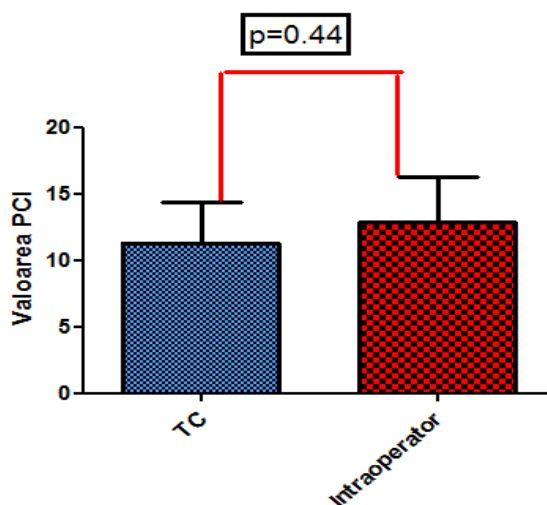


Fig. 3.17. Analiza comparativă a valorii PCI evaluat tomografic și intraoperator

Un instrument adițional pentru completarea paletelor de metode diagnostice informative ar putea servi dozarea markerilor serici tumorali CEA și CA 19-9. Unele studii au înaintat ipoteza că concentrația acestor markeri este crescută la majoritatea pacienților cu PMP și determinarea concentrației acestora poate fi folosită preoperator ca nivel de referință. Dozarea markerilor tumorali poate fi utilă în monitorizarea postoperatorie în dinamică pentru a depista dezvoltarea sau recidiva PMP cât mai precoce [142].

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 (Figura 3.18). 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.

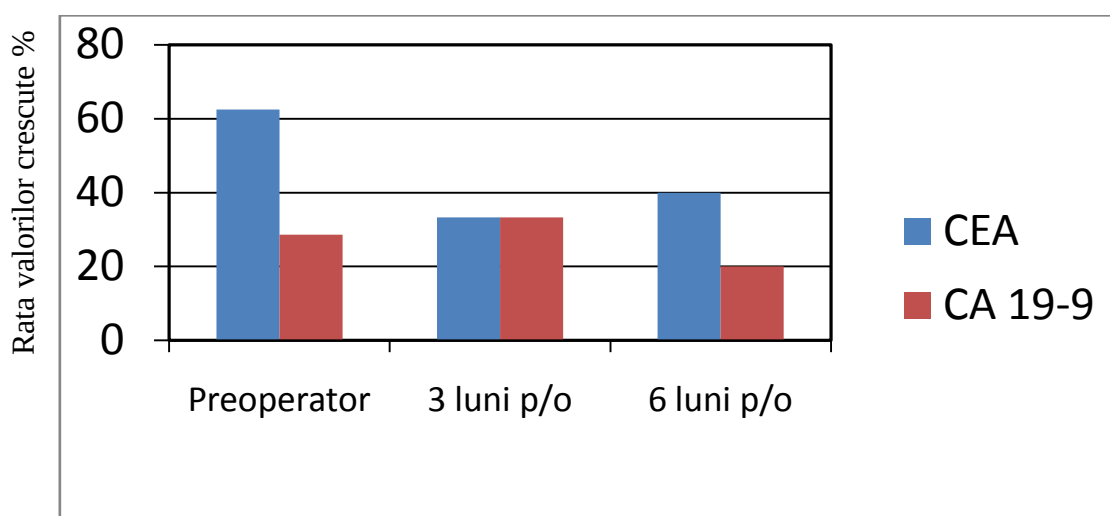


Fig. 3.18. Dinamica concentrației markerilor tumorali

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

Apendicectomia este considerată cel mai adecvat tratament chirurgical în cazul MA. Conduita non-chirurgicală nu poate fi acceptată, deoarece leziunile benigne pot progresa spre chistadenocarcinom mucinos, iar ruptura mucocelului poate determina dezvoltarea pseudomixomului peritoneal [8, 16]. În caz de dezvoltare a pseudomixomului la momentul

actual devine tot mai răspândită o abordare relativ nouă ce include modalități chirurgicale și chimioterapice [116, 120, 158-161].

Modalitatea chirurgicală include procedeele de peritoneumectomie cu rezecția viscerelor implicate și are drept scop rezecția suprafețelor peritoneale afectate, facilitând astfel citoreducția completă macroscopică. Procedeele chirurgicale sunt combinate cu chimioterapie intraperitoneală hipertermică cu scop de a eradica reziduurile tumorale micro- și macroscopice și de a preveni recidiva. Pentru HIPEC au fost utilizate diferite preparate: mitomycin C, 5-fluorouracil, oxaliplatin și cisplatin. Acest tratament combinat reprezintă o abordare loco-regională care poate fi justificată ca o atitudine tactică cu intenție curativă, în special la pacienții cu PMP din cauza diseminării caracteristice și caracterului noninvaziv [163].

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%) (Figura 3.19). 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 3.20).

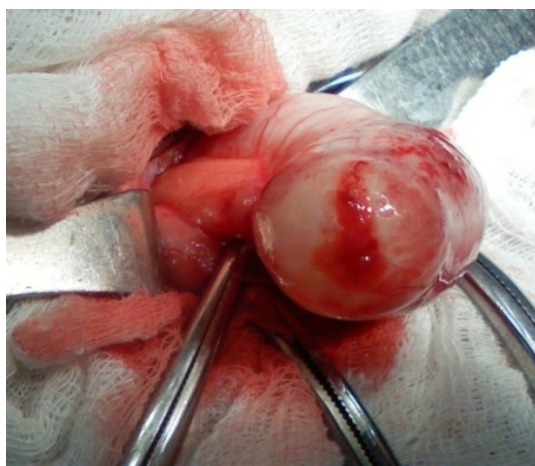


Fig. 3.19. Imagine intraoperatorie. MA în cadrul apendicectomiei efectuate cu indicații de apendicită acută. Pereți macroscopic intacti fără semne de exteriorizare a conținutului



Fig. 3.20. Piesa rezecată pe secțiune cu conținut mucinos heterogen

În cazul depistării tumorilor mucinoase peritoneale sau ascitei mucinoase la TC sau în cadrul intervenției chirurgicale este indicat și recomandat alt volum de tratament. Alegerea strategiei de tratament în aceste cazuri a suferit modificări variate în ultimele decenii – de la tactică expectativă [153] până la tratamentul chirurgical, care a devenit o atitudine mult mai acceptată și aplicată [76]. Evolutiv tactica chirurgicală s-a modificat de la rezecții repetate ale PMP până la metode combinate de chirurgie de citoreducție agresivă și chimioterapie.

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 3.21 a,b), volumul căruia a variat de la 300 ml până la 20 de litri și a constituit în medie $6,97 \pm 2,92$ litri.

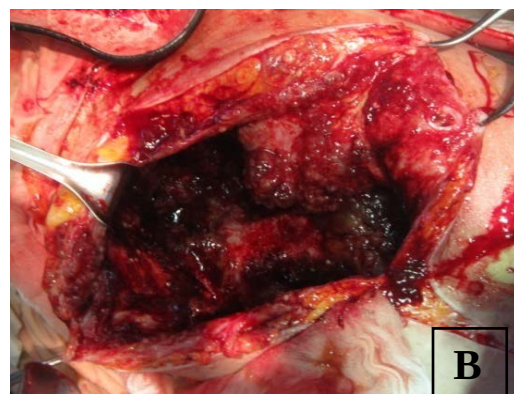
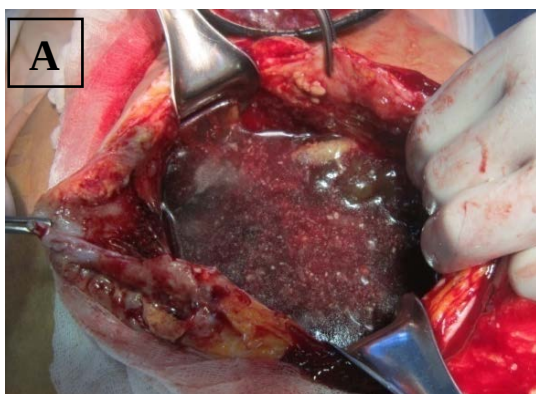


Fig. 3.21 Ascită mucinoasă (a); implanturi solide pe suprafața peritoneului parietal și visceral (b)

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 cărora s-a complicat cu proliferarea procesului extraperitoneal și fistulizare externă (Figura 3.22) la examinarea piesei rezecate au fost depistate tumori cu originea în bontul apendicelui cu aspect tipic pentru chistadenocarcinom mucinos – „frog eggs” (Figura 3.23). În cazul unei paciente cu PMP care a refuzat intervenția citoreductivă, tratamentul a fost limitat la laparocenteză cu evacuarea componentului mucinos lichid și EPIC.



Fig. 3.22. Proliferarea procesului tumoral extraperitoneal și fistulizare externă

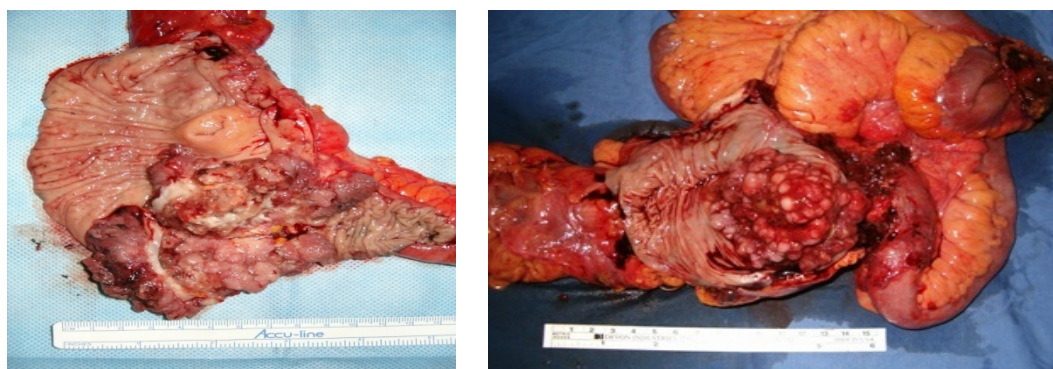


Fig. 3.23. Aspect macroscopic tipic „frog eggs” a piesei rezecate

Rezultatele tratamentului chirurgical depind de extinderea procesului și deplinătatea citoreducției. Evaluarea extinderii sau indexul de carcinomatoză peritoneală (PCI), combină dimensiunile leziunii (de la 0 la 3) cu distribuția tumorii (regiunea abdomino-pelvică de la 0 la 13) pentru a cuantifica extinderea maladiei printr-un scor numeric (PCI de la 0 la 39). Zonele și

volumul tumorilor reziduale, de asemenea, au fost evaluate utilizând scorul deplinătății de citoreducție (CC) [164].

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 4 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 (n=11) 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 de dozare în decurs de 5 zile postoperator.

Drept exemplu de tratament chirurgical citoreductiv combinat cu chimioterapie hipertermică intraperitoneală perioperatorie servește următorul caz clinic.

Caz clinic: Pacientul B.F., 75 de ani, f/o nr. 2785, a fost spitalizat cu tablou clinic de ascită tensionată și dispnee timp de 2 săptămâni. Cu 4 ani anterior a suportat apendicectomie, examenul histopatologic a descris chistadenocarcinom mucinos. La examenul obiectiv abdomenul a fost mărit în dimensiuni, tensionat. Examenul ecografic și tomografic au depistat semne specifice pentru pseudomixom peritoneal: ascită mucinoasă heterogenă (10 HU) și „scalping” a suprafeței ficatului și splinei cu implanturi peritoneale hipodense (Figurile 3.24, 3.25). Tomografic PCI a fost estimat la 20 de puncte. Pacientul a fost programat pentru intervenție citoreductivă cu diagnosticul de pseudomixom peritoneal. În cadrul laparotomiei a fost depistată ascită mucinoasă în cantitate de aproximativ 15 litri, răspândită în toate zonele cavității peritoneale și implanturi solide multiple pe peritoneul parietal și omentul mare (5 kg), care au fost înlăturate (Figura 3.26). Indicele de carcinomatoză peritoneală calculat intraoperator a acumulat 24 de puncte. Scorul de citoreducție estimat la finele intervenției a fost CC-1. Cavitatea peritoneală a fost prelucrată cu sol. Betadin®. La sfârșitul intervenției a fost efectuată chimioterapia hipertermică intraperitoneală cu 5 fluoruracili în doza de 750 mg/m² dizolvată în sol. Dextroză 10% încălzită la temperatura de 43°C cu expoziția de 90 de minute. Chimioterapia hipertermică intraperitoneală a continuat 5 zile postoperator în același regim. Evoluția postoperatorie a decurs fără complicații și pacientul a fost externat la a 13-a zi postoperator.



Fig. 3.24. Imagine ecografică. Nodul implantat peritoneal, înconjurat de ascită mucinoasă (săgeți)



Fig. 3.25. TC. Ascită mucinoasă hipodensă și imagini de "scalloping" visceral a suprafeței ficatului și splinei

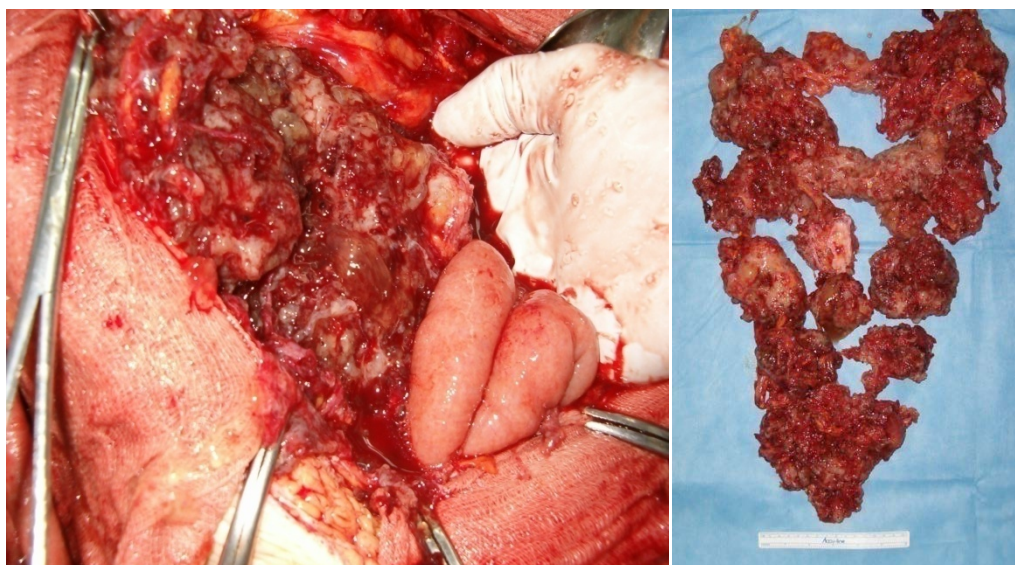


Fig. 3.26. Imagine intraoperatorie: cavitatea peritoneală cu conținut mucinos și implanturi solide. Implantele mucinoase solide rezecate

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. Apendicectomia 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

Nozologia „mucocel apendicular” înglobează diverse forme histologice: 1) mucocel simplu sau chist de retenție, 2) hiperplazie a mucoasei, 3) chistadenom mucinos și 4) chistadenocarcinom mucinos, cu excepția cazurilor care au fost inițial depistate cu pseudomixom peritoneal [6]. Pe de altă parte, unele grupuri de cercetare propun ca în baza particularităților arhitectonice și citologice mucocelul apendicular să fie clasificat drept neoplasm apendicular mucinos cu potențial malign redus („low-grade”) și cu potențial malign înalt sau adenocarcinomul mucinos („high-grade”) [7]. Rata înaltă a afectării simultane a apendicelui și ovarelor la paciențele cu PMP a generat confuzii în ceea ce ține de originea pseudomixomului. Originea PMP a fost studiată intens în cadrul unor cercetări clinico-patologice, moleculare genetice și imunohistochimice [83-85]. Ipoteza general acceptată susține că tumorile ovariene sunt de fapt metastatice, cele primare fiind în apendice. O teorie contrară descrie un chistadenom sau chistadenocarcinom mucinos ovarian primar care cauzează răspândirea intraperitoneală a procesului în rezultatul erupiei tumorii chistice [86, 87].

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 mucicarmină și 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 (Figura 3.27) 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 (Figura 3.28), elemente limfocitare și granulocitare discrete, pe alocuri fiind prezente unele celule epiteliale slab diferențiate.

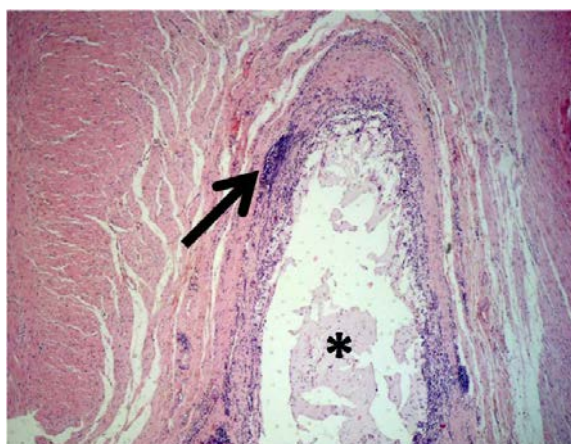


Fig. 3.27. Aspect microscopic a apendicelui vermicular cu conținut mucinos în lumen (*).

Pseudofoliculi limfocitari în submucoasă (săgeată). ×100. *Colorația H&E*

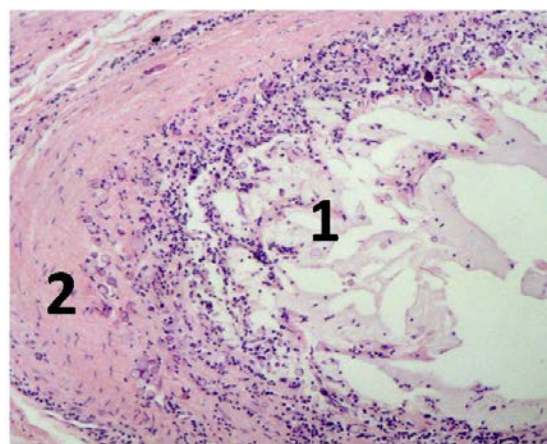


Fig. 3.28. Mucoasa apendiculară în aspect muculo-celular cu muguri celulari proliferativi (1) și cristale calcinate (2). ×100. *Colorația H&E*

(1) și cristale calcinate (2). ×100. *Colorația H&E*

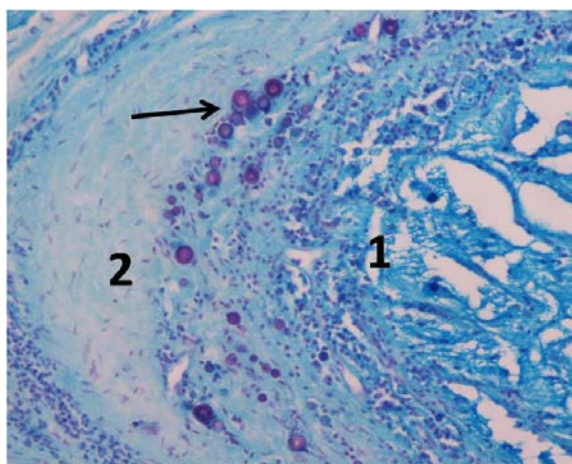


Fig. 3.29. Expresie excesivă (+++++) la mucină a mucusului și zonei muculo-celularizate (1) la nivelul mucoasei și minimală (+) a submucoasei (2). Cristale calcinate în submucoasă (săgeata). ×200. *Colorația cu Alcian Blue*

Testarea probelor la mucină a marcat o expresie excesivă a conținutului acestuia, inclusiv și la nivelul submucoasei, care a manifestat o expresie minimală (Figura 3.29). 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 (Figurile 3.30, 3.31), 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.

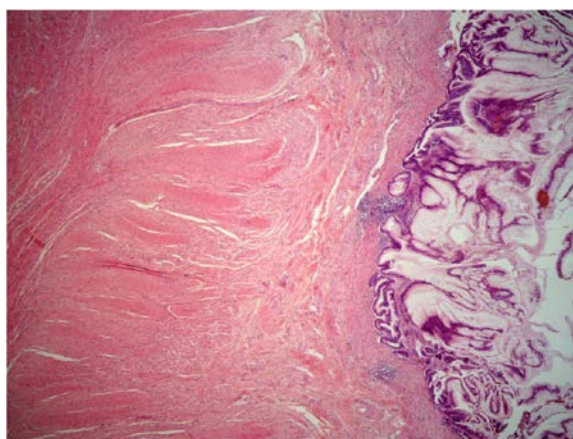


Fig. 3.30. Aspect adenocarcinomatous a mucoasei. $\times 75$. *Colorația H&E*

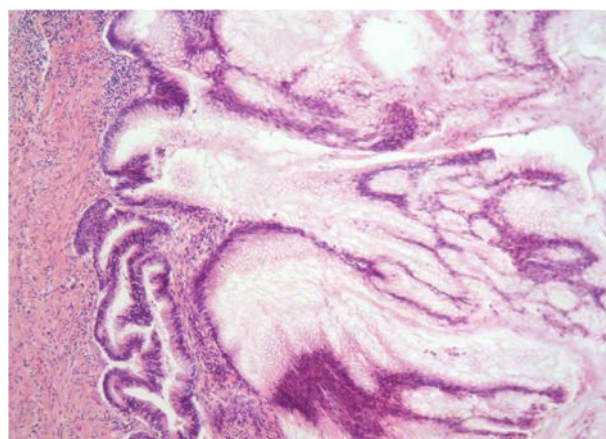


Fig. 3.31. Structuri glandulare cu displazie ușoară și procese proliferative epiteliale cu aspect mucinos. $\times 200$. *Colorația H&E*

La colorația cu Alcian Blue a fost obținută expresie pronunțată la mucină a epitelului 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 (Figurile 3.32, 3.33).

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 (Figura 3.34). În unele zone au fost depistate celulele epiteliale alungite, fuziforme inclusiv unele cu aspect de celule în pecete (Figura 3.35). Testarea mucinei a înregistrat o expresie excesivă a conținutului mucinos inclusiv a unor celule prezente slab diferențiate (Figura 3.36).

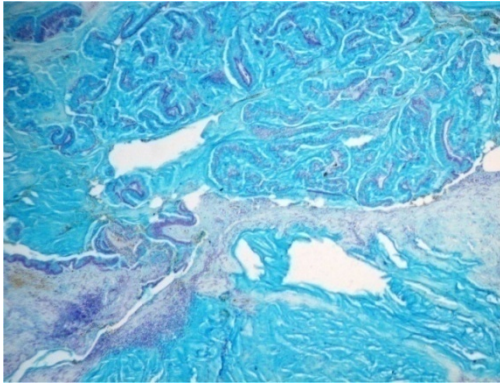


Fig. 3.32. Expresie pronunțată la mucină (+++) a epiteliului carcinomatos și a conținutului mucinos penetrat în țesuturile musculare. $\times 100$.
Colorația cu Alcian Blue

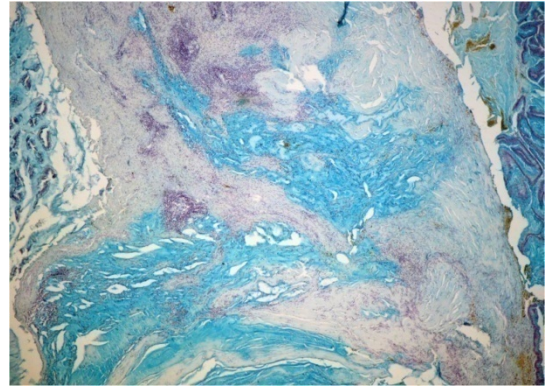


Fig. 3.33. Lacuri de mucină prin imbițiție a țesuturilor fibro-musculare cu infiltrat limfocitar incarcate între structurile epiteliale carcinomatoase. $\times 75$. *Colorația cu Alcian Blue*

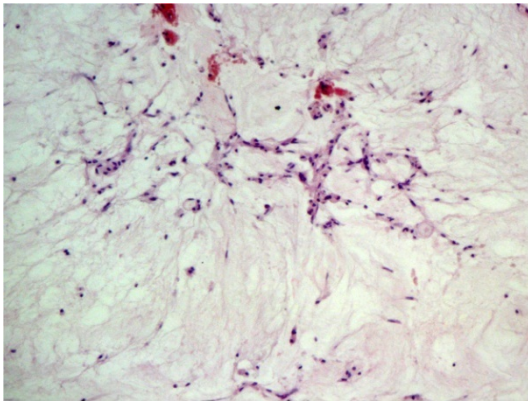


Fig. 3.34. Mase mucinoase cu benzi fibro-vasculo-celulare discrete. $\times 75$. *Colorația H&E*

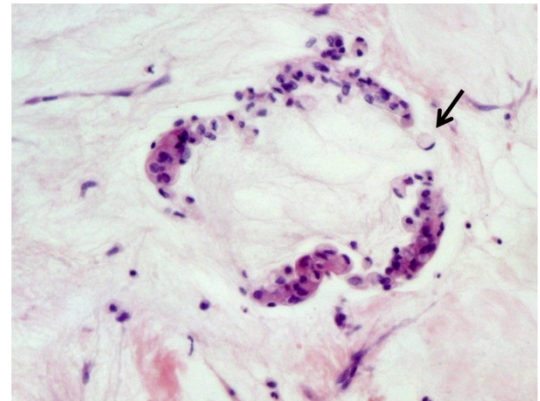


Fig. 3.35. Structuri celulare polimorfe cu celule epiteliale, unele fiind cu aspect de celule în pecete (săgeată). $\times 200$. *Colorația H&E*

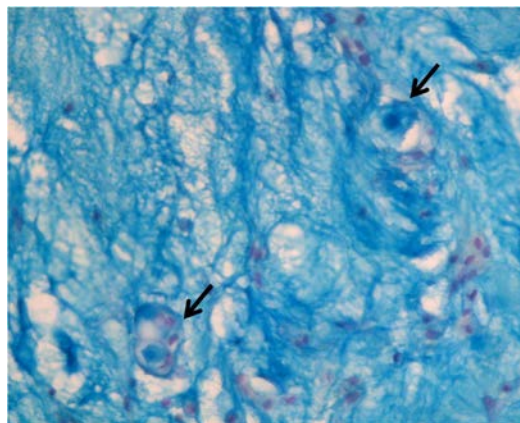


Fig. 3.36. Expresie excesivă la mucină (++++). cu prezența unor celule cu citoplasma de aceeași expresie (săgeți). $\times 200$ *Colorația cu Alcian Blue*

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 încadrat 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 (++) (Figura 3.37). 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-cavitare de diverse dimensiuni, căptușite cu mucus, tapetate cu epiteliu cilindric în aspect granular și microvezicular (Figura 3.38), cu expresie excesivă (+++++) a colorantului, pe alocuri celule cu nuclee alungite, inclusiv proliferări papiliforme cu prezența unor celule caliciforme.

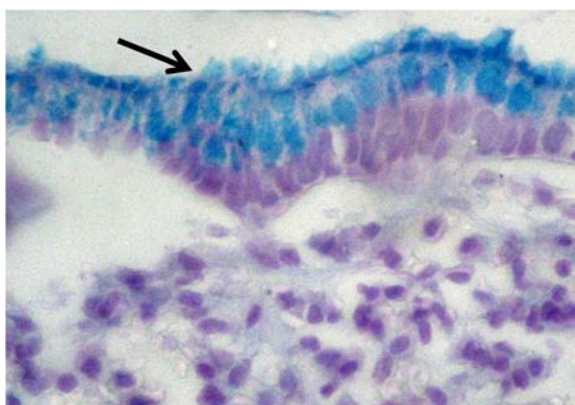


Fig. 3.37. Expresie moderată (++) a mucinei (săgeată) în regiunea apicală a epitelului cilindric. $\times 200$. *Colorația Alcian Blue*

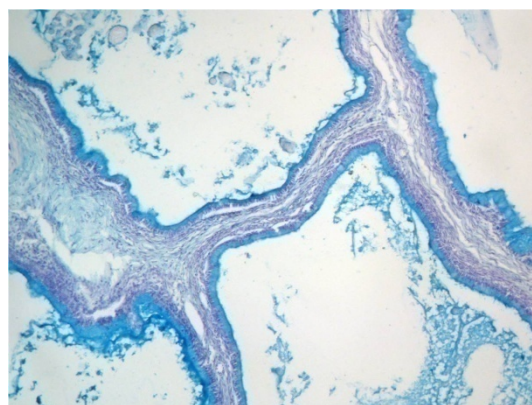


Fig. 3.38. Aspect multicameral a chistadenomului cu prezența mucusului în aria epitelului și intracavitar cu expresie excesivă (+++++). $\times 100$. *Colorația Alcian Blue*

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 3.39 a,b,c,d).

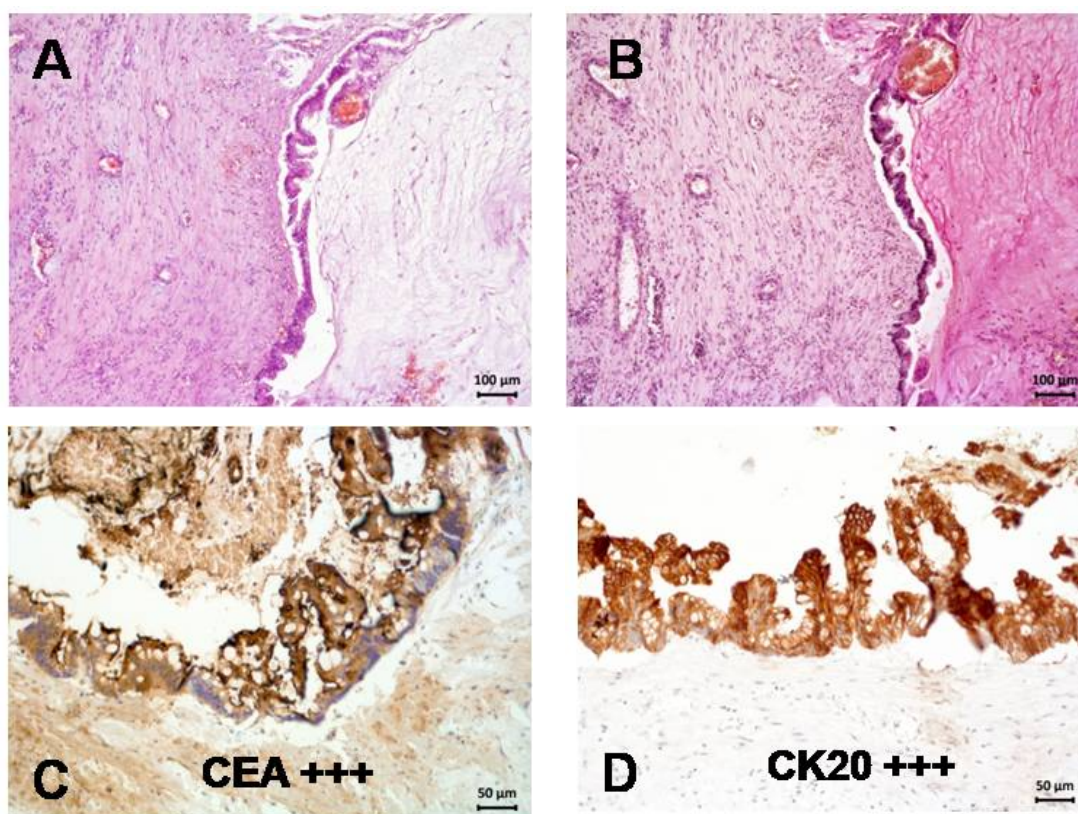


Fig. 3.39. **A** – epiteliu carcinomatos căptușit cu mucină. $\times 10$. *Colorația H&E*; **B** – epiteliu carcinomatos căptușit cu mucină $\times 10$. *Colorația Mucicarmin*; **C** – CEA reacție citoplasmatică moderată (C++) în majoritatea celulelor epiteliale, în unele zone se determină colorare mai intensă la suprafața celulelor (M+++). $\times 20$; **D** – CK 20 reacție citoplasmatică moderată și intensă în majoritatea celulelor epiteliale (C++/+++). $\times 10$.

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 originea gastrointestinală a acestor leziuni (Figura 3.40 a,b).

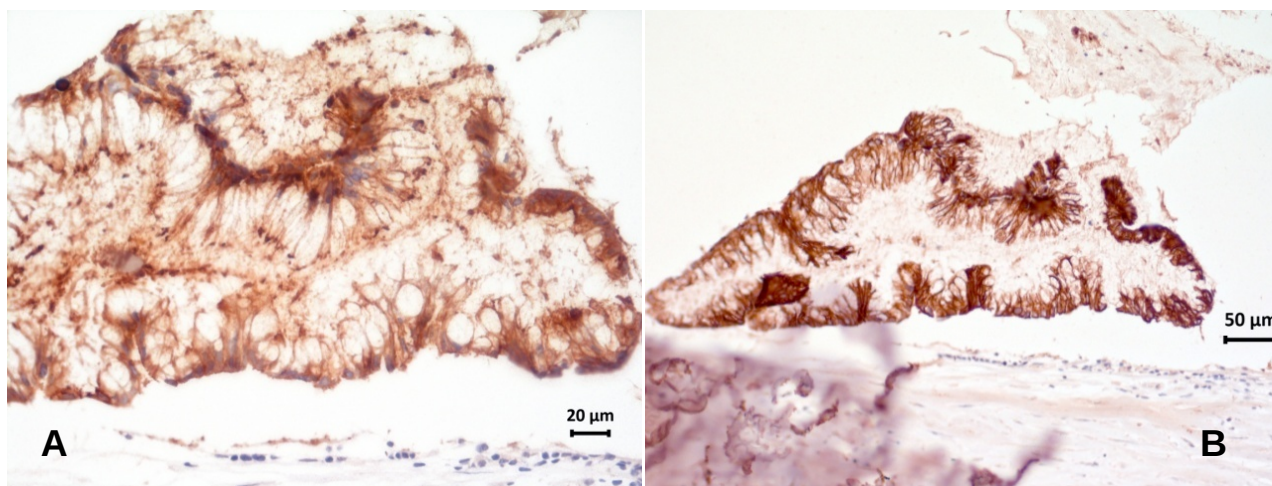


Fig. 3.40. Reacție citoplasmatică preponderent moderată, în unele zone – intensă în celulele epiteliale (C++/+++), pentru CEA ($\times 40$, A) și CK 20 ($\times 20$, B)

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 3.41 a,b,c,d). În 14,3% cazuri în epitelul 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.

O proprietate remarcabilă caracteristică a PMP este predilecția pentru creștere extensivă pe suprafețele peritoneale fără metastazare extraperitoneală. Astfel, pseudomixomul peritoneal manifestă capacitate proliferativă înaltă și capacitate metastatică redusă. Analiza expresiei imunohistochimice pentru Ki 67 este o metodă acceptată pentru determinarea fracției celulelor cu proliferare activă într-un țesut, iar fracția de celule Ki 67 pozitive a fost propusă drept marker pentru prognozarea evoluției și răspunsului la tratament [96]. Expresia imunohistochimică pentru Ki 67 a fost testată atât în piesele de pseudomixom peritoneal, cât și în secțiunile obținute din chistadenoamele ovariene primare (Figura 3.42 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) *versus* $5,78 \pm 3,81\%$ (1,5-21), respectiv ($p > 0,05$).

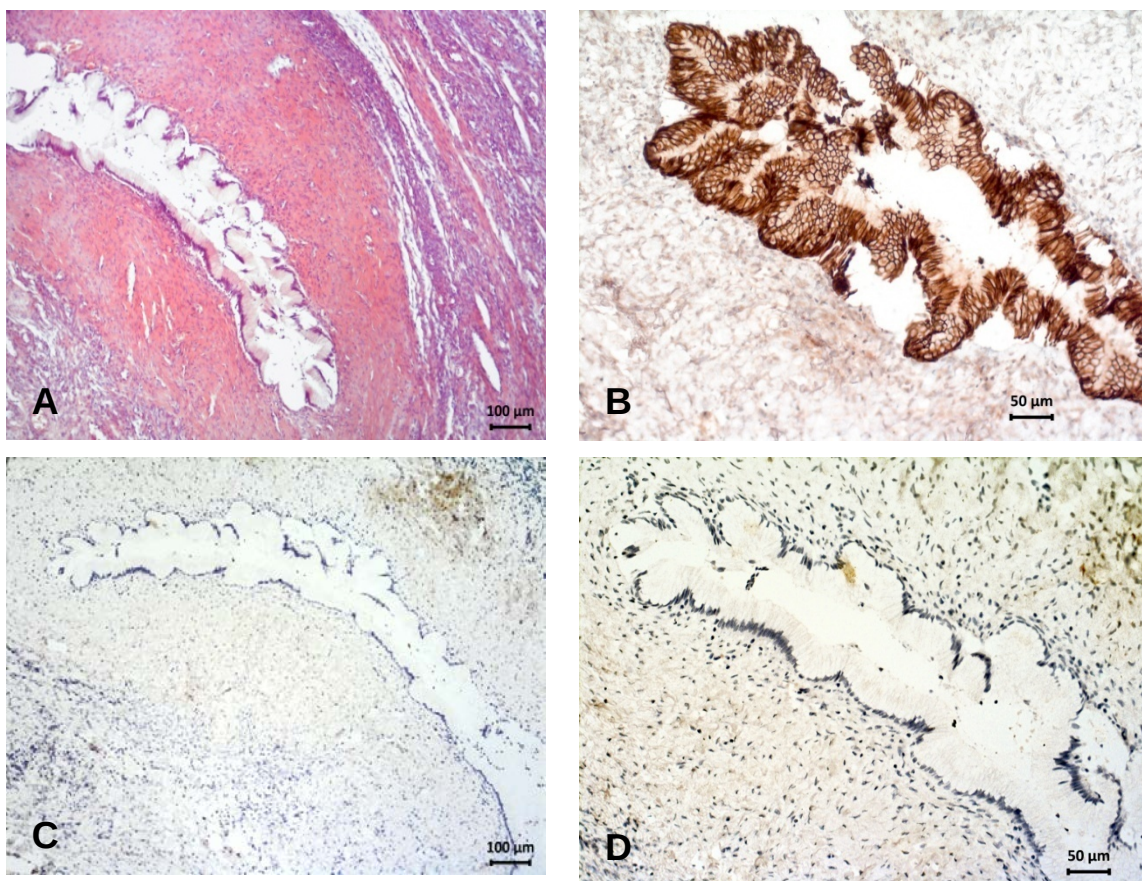


Fig. 3.41. **A** – epiteliu de tapetare - cilindric unistratificat cu suprafețe în mici pliuri epitelial tisulare. $\times 10$. *Colorația H&E*; **B** – reacție citoplasmatică intensă pentru CK 7, în unele zone reacție la nivel de membrană în epiteliul prismatic înalt (C+++; M+++). $\times 20$; **C** – Reacție negativă pentru CEA ($\times 10$); **D** – CK 20 ($\times 20$)

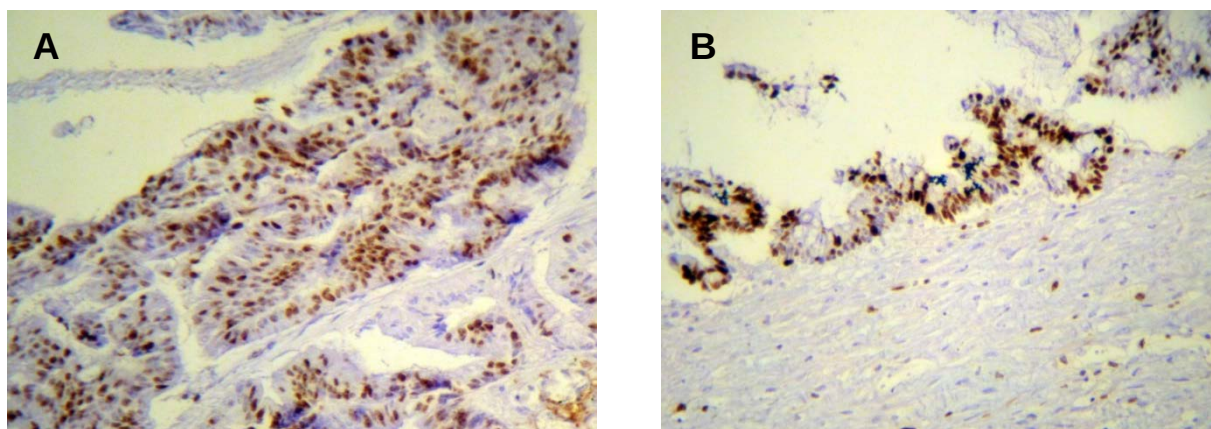


Fig. 3.42. Expresia imunohistochimică a Ki 67: **A** – în PMP, **B** – în chistadenom mucinos ovarian ($\times 40$)

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.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Din cauza semnelor clinice nespecifice, predominând tabloul clinic de apendicită acută sau formațiuni ovariene, majoritatea cazurilor de LMA sunt diagnosticate intraoperator, diagnosticul preoperator fiind stabilit doar în 3 (13,6%) cazuri. Nu a fost observată o diferență a manifestărilor clinice inițiale în funcție de tipul histologic al LMA. În acest context datele acumulate în cadrul studiului curent sunt în concordanță cu rezultatele prezentate de alt studiu în baza analizei unei serii mai mari de pacienți.
2. Cele mai frecvente semne clinice la momentul adresării cu complicații ale leziunilor mucinoase apendiculare au fost ascita tensionată asociată de dereglări respiratorii, renale și de tranzit intestinal, iar în o treime dintre cazuri pseudomixomul s-a manifestat doar prin dureri în hipogastriu. În acest context se impune un diagnostic diferențial preoperator riguros cu alte patologii ce se manifestă prin ascită sau colecții lichidiene intraabdominale.
3. Analiza comparativă a diametrului apendicelui stabilit ecografic cu diametrul evaluat la tomografia computerizată și intraoperator nu a scos în evidență o diferență semnificativă, demonstrând astfel utilitatea și sensibilitatea acestor măsurări. 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 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).
4. Tomografia computerizată abdominală poate scoate în evidență semne specifice ale PMP. Fenomenul de „scaloping” visceral a fost prezent în 100%. 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.

5. Studiul riguros al secțiunilor tomografice 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) ($p=0,44$). Astfel 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.
6. Rezultatele obținute confirmă ipoteza că în caz de LMA și PMP valoarea concentrației serice a markerilor tumorali CEA și CA 19-9 este sporită în majoritatea cazurilor, de aceea 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.
7. 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. Apendicectomia 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, care trebuie să fie completate cu chimioterapie hipertermică perioperatorie.
8. 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. Astfel leziunile 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 20 (-), CEA (-) și CK 7 (+). Expresia pozitivă pentru Ki 67 cu o fracție sporită a celulelor cu activitate mitotică demonstrează că aceste tumori sunt activ proliferante.

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

Operațiile citoreductive combinate cu chimioterapie hipertermică intraperitoneală reprezintă o modalitate curativă complexă ce capătă răspândire în tratamentul carcinomatozei peritoneale. Chimioterapia hipertermică topică asigură o concentrație înaltă a preparatului chimioterapic la nivelul cavității peritoneale, iar asocierea cu hipertermia rezultă în potențierea efectului citotoxic [175-177, 180]. Înțelegerea amplitudinii efectelor toxice hematologice asociate cu HIPEC și impactul acestora asupra ratei morbidității și mortalității după CRS și HIPEC este esențială pentru ameliorarea raportului risc / beneficiu a acestei modalități curative [178].

În acest context pacienții cu PMP incluși în studiu care au beneficiat de chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie au fost monitorizați pentru evaluarea efectului citotoxic al acesteia. Pe parcursul efectuării chimioterapiei zilnic au fost colectate mostre de sânge cu efectuarea analizei generale. Pentru aprecierea efectului toxic al chimioterapiei intraperitoneale hipertermice intra- și postoperatorii au fost utilizate criteriile comune pentru efecte adverse – Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0. Mai ales că mielosupresia severă în faza acută postoperatorie expune pacientul la risc sporit de sepsis fatal, cicatrizare lentă a plăgii și alte complicații semnificative. Un studiu a raportat o rată de 66% a mortalității asociate cu neutropenia indusă de HIPEC într-un grup de pacienți tratați cu chimioterapie intraperitoneală hipertermică [181].

În studiul de față 54,5% (6/11) 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 dizabilitate (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. Distribuția efectelor citotoxice este prezentată în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Distribuția efectelor citotoxice la pacienții cu HIPEC și EPIC

Nr.	Pacient	Limfopenie	Trombocitopenie	Scăderea concentrației hemoglobinei
1	S.G., b, 52 ani	-	-	Gradul III
2	C.V., f, 58 ani	Gradul I	-	Gradul I
3	F.L., f, 56 ani	Gradul I	-	Gradul I
4	P.E., f, 42 ani	Gradul II	-	-
5	L.S., b, 68 ani	Gradul II	-	Gradul II
6	D.L., f, 64 ani	Gradul III	Gradul I	Gradul III

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.

În pofida rezultatelor bune imediate după operația pentru mucocel, se impune o monitorizare la distanță de durată, deoarece există cazuri de recidive sub formă de pseudomixom peritoneal și de neoplasme colonice metacrone [15, 22]. Urmărirea pacienților la distanță este obligatorie în toate cazurile, chiar și în formele histologice benigne, în condițiile în care sunt descrise cazuri de dezvoltare a pseudomixomului peritoneal, deși, evident, mai puțin frecvente [68]. Chistadenocarcinoamele fără diseminare peritoneală au arătat rezultate satisfăcătoare după rezecția chirurgicală, însă persistă riscul de progresare a procesului patologic spre pseudomixom peritoneal, rata de supraviețuire la 5 ani în acest caz constituind 25%, cauzele decesului fiind mai frecvent ocluzia intestinală sau insuficiența renală [8]. Un alt studiu a raportat că pacienții cu PMP tratați prin intervenții citoreductive au avut o supraviețuire la 5 ani estimată la 53%. La finele perioadei de supraveghere doar 3% dintre pacienți nu mai aveau semne de PMP [69]. Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu maladie benignă (DPAM) și citoreducție completă după modalitatea combinată de tratament (CRS și HIPEC) depășește 75%. Rata recidivelor este de asemenea promițătoare: aproximativ 60% dintre bolnavi nu au semne de recidivă după o supraveghere de 40 de luni [17, 99].

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 4.1).

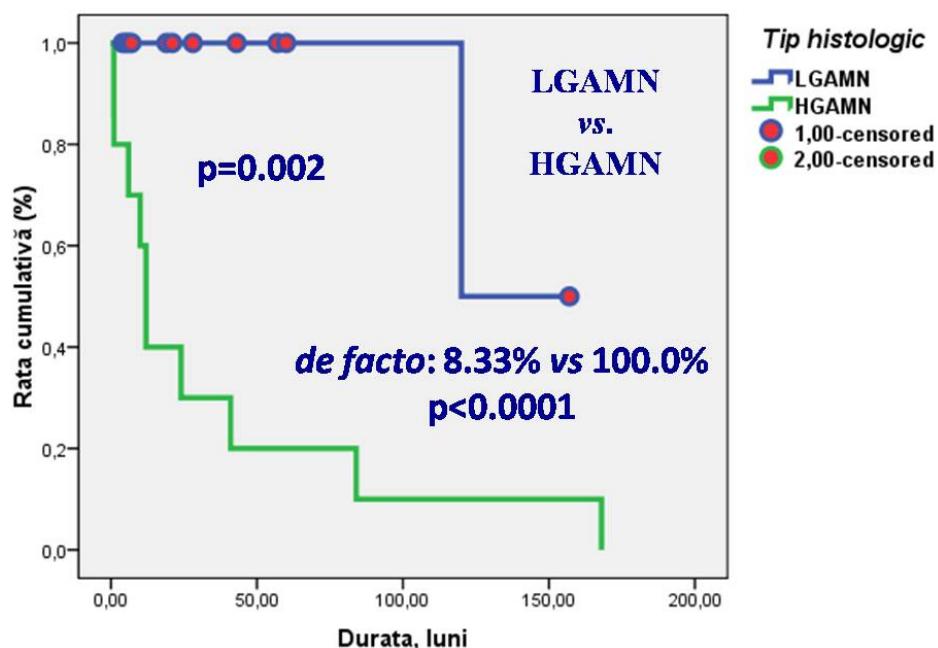


Fig. 4.1. Prognoza dezvoltării PMP în perioada postoperatorie tardivă (după Kaplan-Meier) în funcție de tipul histologic al LMA

Drept exemplu a dezvoltării PMP în caz de leziune mucinoasă appendiculară cu potențial malign redus servește următorul caz clinic [190].

Caz clinic: Pacienta C.V., 58 de ani, f/o nr. 4338, a fost spitalizată în martie 2009 cu pseudomixom peritoneal circumscris în bazinul mic, confirmat la examenul tomografic. Din anamneză în 1994 a suportat apendicectomie pentru mucocel appendicular combinată cu histerectomie subtotală și anexectomie pentru chisturi ovariene mucinoase bilaterale și rezecție de oment pentru un implant mucinos solitar (Figura 4.2). Examenul histologic a confirmat chistadenom mucinos al apendicelui și chisturi ovariene mucinoase. Peste 10 ani a suportat intervenție pentru pseudomixom peritoneal circumscris în bazinul mic – evacuarea PMP. La examenul obiectiv al abdomenului nu au fost depistate abnormalități. Examenul tomografic a depistat o colecție circumscrisă cu dimensiunile 120x83 mm situată în bazinul mic între rect și vezica urinară (Figura 4.3).



Fig. 4.2. Piese rezecate la prima intervenție:
oment, apendice vermicular, chisturi ovariene



Fig. 4.3. Imagine tomografică care
demonstrează o colecție circumscrișă în
bazinul mic

CT PCI a fost estimat la 4 puncte. Concentrația CEA a fost sporită – 10,4 ng/l, iar valoarea CA 19-9 a fost în limitele normei. Pacienta a fost programată pentru intervenție citoreductivă cu diagnosticul de pseudomixom peritoneal. În cadrul laparotomiei au fost confirmate datele tomografice – a fost depistată o cavitate circumscrișă în bazinul mic cu conținut mucinos, fără semne de răspândire prin cavitatea peritoneală. Indicele de carcinomatoză peritoneală calculat intraoperator a acumulat 6 puncte. Scorul de citoreducție estimat la finele intervenției a fost CC-0. A fost efectuată înlăturarea pseudomixomului. La sfârșitul intervenției a fost efectuată chimioterapia hipertermică intraperitoneală cu 5 fluoruracili în doza de 750 mg/m^2 dizolvată în sol. Dextroză 10% încălzită la temperatura de 43°C cu expoziția de 90 de minute. Chimioterapia hipertermică intraperitoneală a continuat 5 zile postoperator în același regim. Pacienta a fost externată la a 17-a zi postoperator fără complicații. Monitorizarea postoperatorie ulterioară nu a demonstrat semne de recidivă.

Cazul clinic descris pune în evidență că nu doar leziunile mucinoase maligne se pot solda cu dezvoltarea pseudomixomului. În acest context se impune monitorizarea la distanță și a pacienților cu leziuni mucinoase apendiculare benigne.

La 4/11 (36,4%) pacienți pseudomixomul peritoneal a recidivat (LGAMN - 1, HGAMN - 3), dintre care la un pacient s-au înregistrat 2 recidive. Progresarea maladiei a fost diagnosticată 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 4.4).

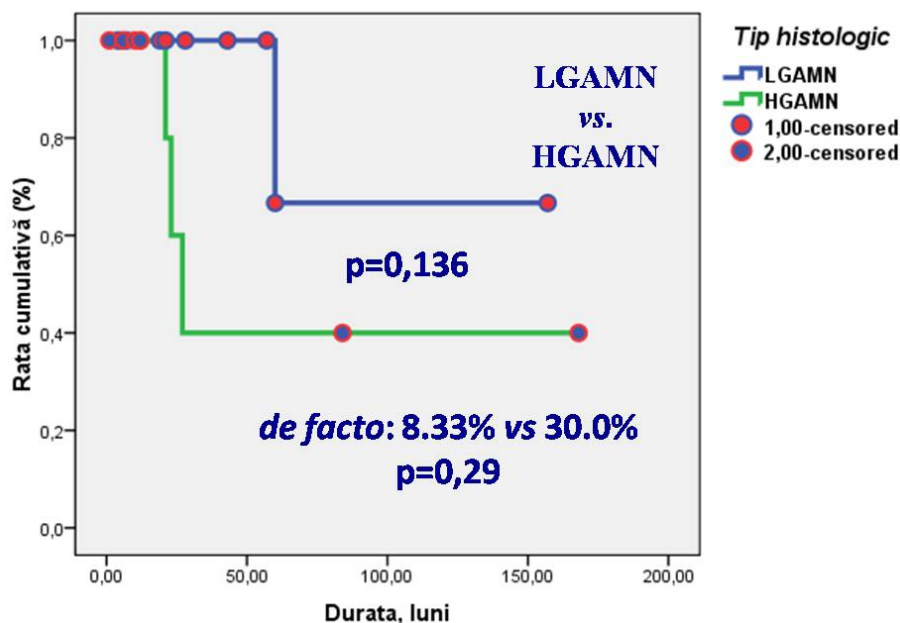


Fig. 4.4. Analiza supraviețuirii „disease free” prin prognozarea recidivei după Kaplan Meier în funcție de tipul histologic al LMA

Drept exemplu a evoluției PMP cu recidivă servește următorul caz clinic.

Caz clinic: Pacienta P.E., 42 de ani, f/o nr. 4813, a fost spitalizată în martie 2009 cu tablou clinic de pseudomixom peritoneal, confirmat la examenul tomografic. Din anamneză în 2007 a suportat histerectomie subtotală și anexectomie pentru chisturi ovariene mucinoase. Peste 21 de luni a suportat hemicolonectomie dreaptă pentru chistadenocarcinom apendicular, iar cu 4 luni mai târziu a fost diagnosticat pseudomixomul peritoneal. La examenul obiectiv al abdomenului nu au fost depistate anormalități. Examenul ecografic și tomografic au depistat semne specifice pentru pseudomixom peritoneal – colecție heterogenă (12-14 HU) în bazinul mic cu extindere spre flancul drept și stâng și acumulare de lichid perisplenic. tomografic PCI a fost estimat la 5 puncte. Valorile markerilor serici tumorali CEA și CA 19-9 au fost în limitele normei. Pacienta a fost programată pentru intervenție citoreductivă cu diagnosticul de pseudomixom peritoneal. În cadrul laparotomiei a fost depistat ascită mucinoasă în cantitate de

aproximativ 500 ml și implanturi peritoneale cu dimensiuni până la 2x2 cm. Indicele de carcinomatoză peritoneală calculat intraoperator a acumulat 6 puncte. Scorul de citoreducție estimat la finele intervenției a fost CC-0. A fost efectuată intervenție citoreductivă cu peritoneumectomie laterală. La sfârșitul intervenției a fost efectuată chimioterapia hipertermică intraperitoneală cu 5-fluoruracil în doza de 750 mg/m² dizolvată în sol. Dextroză 10% încălzită la temperatura de 43°C cu expoziția de 90 de minute. Chimioterapia hipertermică intraperitoneală a continuat 5 zile postoperator în același regim. Pacienta a fost externată la a 13-a zi postoperator fără complicații. Monitorizarea postoperatorie ulterioară la 21 de luni postoperator a depistat o creștere a concentrației markerilor serici tumorali CEA și CA 19-9 peste limitele normei – 20 ng/ml și 40 U/ml, respectiv. Examenul RMN a pus în evidență recidiva PMP în etajul superior al abdomenului (Figura 4.5).



Fig. 4.5. Imagine RMN: recidiva PMP perisplenic și perihepatic cu semn specific de „scalloping” a suprafeței viscerale

Cazul clinic prezentat subliniază necesitatea monitorizării postoperatorii, inclusiv prin dozarea markerilor serici tumorali și utilizarea metodelor imagistice, deoarece pseudomixomul peritoneal poate recidiva și în cazurile de citoreducție zero și utilizarea chimioterapiei hipertermice intraperitoneal intraoperatorii.

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±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) (Figura 4.6).

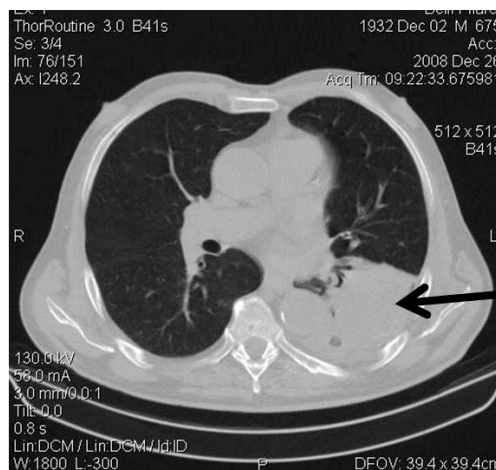


Fig. 4.6 Imagine tomografică: extinderea pseudomixomului peritoneal în cavitatea pleurală pe stânga (săgeată)

Pentru pacienții care au supraviețuit termenul mediu de supraveghere a constituit $49,28 \pm 9,9$ luni (95% CI: 30,1-68,4). Conform prognozarilor 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.

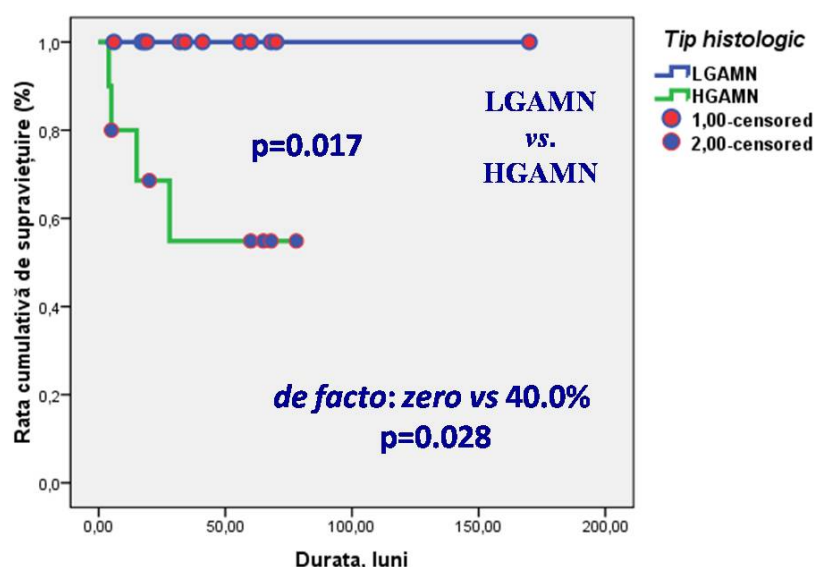


Fig. 4.7. Prognozarea supraviețuirii în perioada postoperatorie tardivă (după Kaplan-Meier) pentru pacienții din loturile LGAMN vs HGAMN

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 prognozată după Kaplan-Meier la fel demonstrează o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) în favoarea lotului LGAMN comparativ cu HGAMN (Figura 4.7).

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

Cercetările în domeniului biologiei și evoluției naturale a PMP și evaluarea diferitor modalități de tratament sunt limitate de lipsa modelelor *in vitro* și *in vivo*, din acest motiv cercetătorii pot face concluzii doar în baza studiilor clinice cu limitările evidente în cazul unei patologii atât de rare. Modelele animale ale PMP posedă potențialul să mimeze creșterea tipică peritoneală și lipsa metastazării, reflectând pe lângă aceasta și clasificarea histopatologică. Deoarece tratamentul general acceptat al PMP este local și include intervenții chirurgicale și chimioterapie topică hipertermică, modelul experimental ar trebui să fie ortotopic – xenograft intraperitoneal [19].

Aspectele etice, care limitează efectuarea studiilor clinice orientate spre analiza efectelor diferitor preparate medicamentoase în tratamentul pseudomixomului impun crearea modelului experimental, care ar putea reproduce evoluția PMP. Scopul acestor cercetări poate fi obținut prin identificarea preparatelor citotoxice pentru celulele atipice și a preparatelor care ar putea dizolva componentul mucinos al tumorii [20]. În acest context a fost propus de efectuat studiul experimental, scopul căruia a fost studierea posibilității creării unui model ortotopic al pseudomixomului peritoneal, a particularităților creșterii PMP și a aspectelor morfologice în condiții de experiment.

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. Specimenele umane au fost prelevate în cadrul intervențiilor chirurgicale programate anterior de efectuarea procedeeleor 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 4.8 a,b). Leziuni metastatice nu au fost înregistrate, iar tumorile au fost prelevate pentru examenul histologic (Figura 4.9).

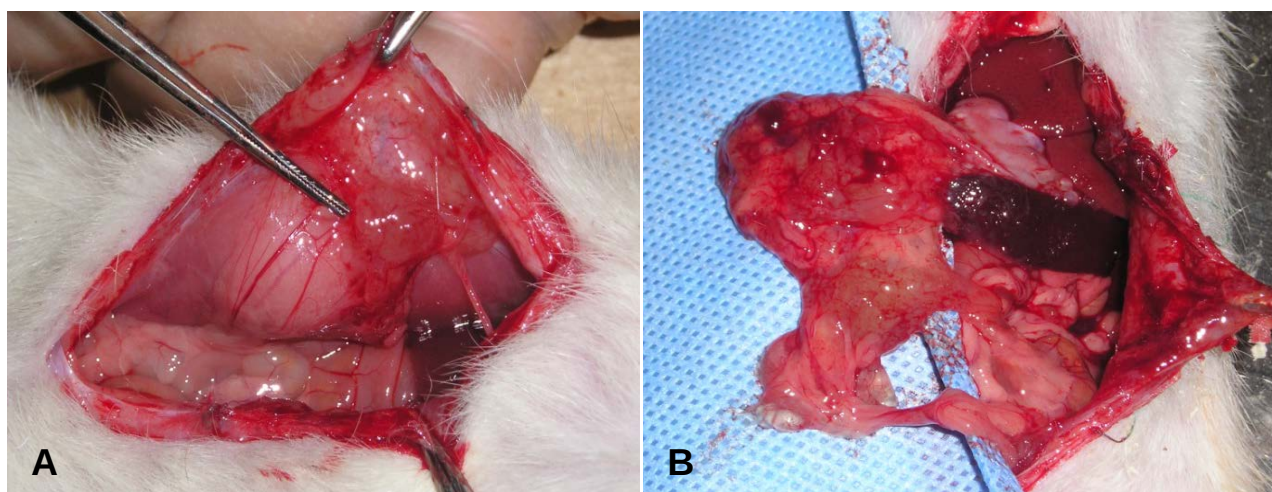


Fig. 4.8. A - Implant pseudomixomatos pe peritoneul parietal și B - pe omentul mare

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.



Fig. 4.9. Aspect macroscopic: porțiune de tumoră rezecată pe secțiune

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

Examinarea histologică minuțioasă a pieselor tisulare obținute în rezultatul modelării experimentale a pseudomixomului peritoneal permite confirmarea similitudinilor sau punerea în evidență a diferențelor structurii histomorfologice și a arhitectonicii țesuturilor obținute comparativ cu caracteristicile microscopice ale tumorii prelevate de la pacienți [19].

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 hematoxină-eozină (H&E) și Alcian blue. Adicional blocurile selectate au fost supuse colorării imunohistochimice 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 gradăție 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 (Figurile 4.10, 4.11).

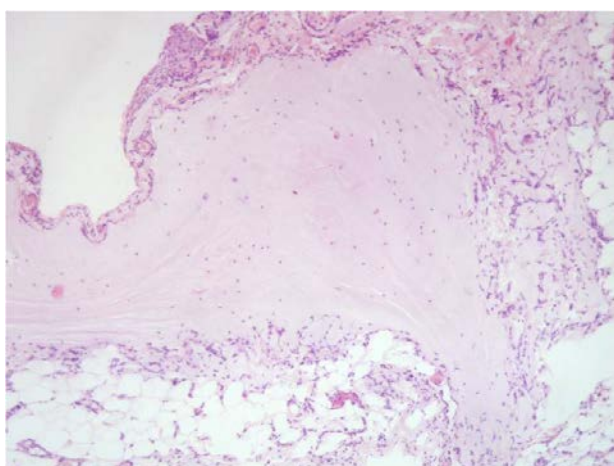


Fig. 4.10. Lacuri de mucină omogenă cu component mucinos celular circumscrise de țesut fibrilar vasculo-celular. ×25. *Colorația H&E*

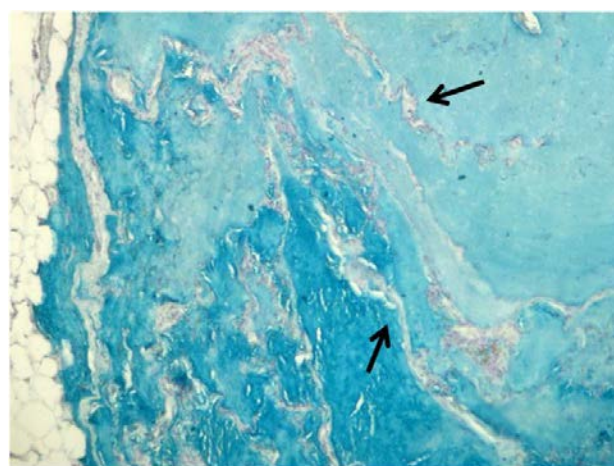


Fig. 4.11. Conținut mucinos de diferită densitate cu expresie variabilă moderată și pronunțată penetrat de benzi celulare și vasculo-capilare (săgeată). ×25. *Colorația Alcian blue*

Biopstatele 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. Activitatea vasculo-capilară și fibroblastică are un caracter proliferativ neuniform, în zonele mai accentuate fiind prezente elementele limfocitare. La periferia lacurilor frecvent s-a atestat prezența macrofagilor solitare sau în grupuri cu o expresie pronunțată a citoplasmei la mucină. Odată cu apariția particularităților de neovascularizare și mărirea densităților fibrocelulare în masa mucinoasă, aceasta își pierde expresia, devenind mai densă, uneori căpătând aspect pseudostratificat (Figurile 4.12, 4.13).

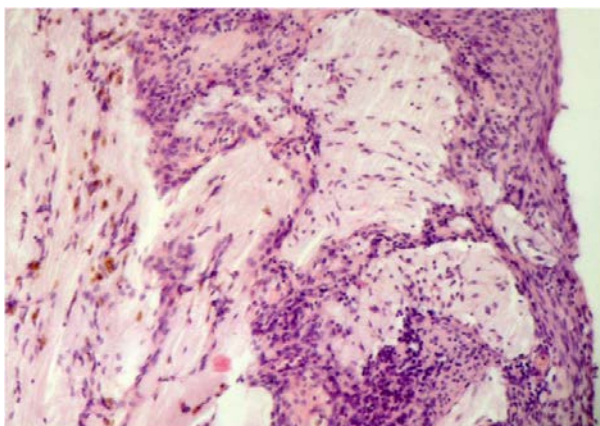


Fig. 4.12. Lacuri de mucină hipercelularizată, benzi cu infiltrate polimorfocelulare. ×100.

Colorația H&E

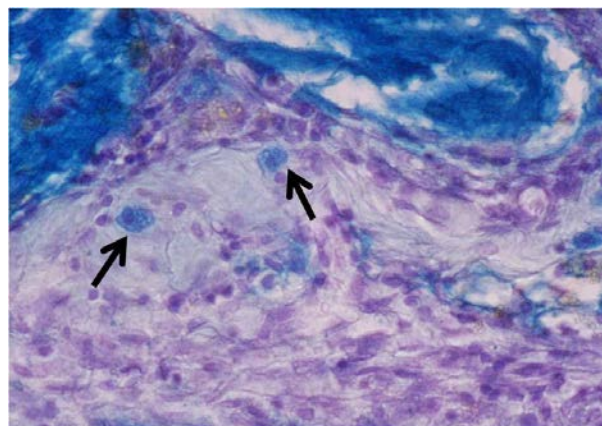


Fig. 4.13. Macrofage activate cu captare a mucinei la periferia lacurilor mucinoase (săgeată). ×400. *Colorația Alcian blue*

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 4.14, 4.15, 4.16). 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.

O altă particularitate atestată a constituit-o aspectul de noduli fibro-granulomatoși mucinoși, cu prezența proceselor proliferative active fibrocelulare cu diminuarea componentei celulare și particularităților granulomatoase. Prin urmare, unii noduli aveau un aspect variat fibromixomatos (Figura 4.17). Simplastele celulare au manifestat o arhitectonică variată, cu aspect de granuloame mucinoase cu predilecție în implantarea peritoneală cu caracter proliferativ la frontiera cu implantul mucinos. În unele cazuri simplastele gigantomcelulare polinucleare aveau un aspect celular sugestiv pentru reacția de tip corp străin.

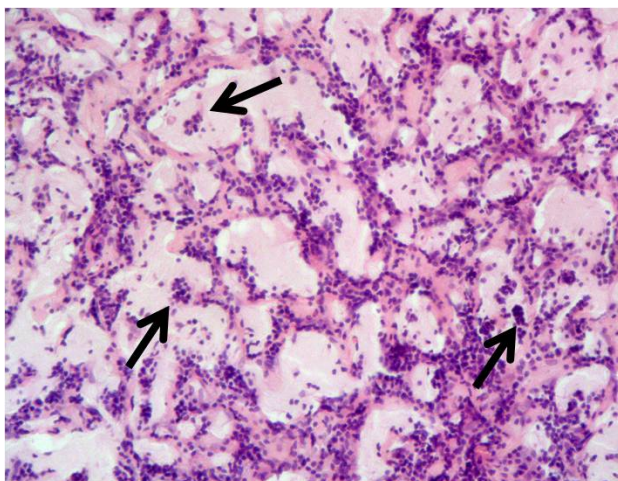


Fig. 4.14. Benzi fibro-vasculo-celulare anastomozate cu muguri celulari proliferativi. $\times 175$. *Colorația H&E*

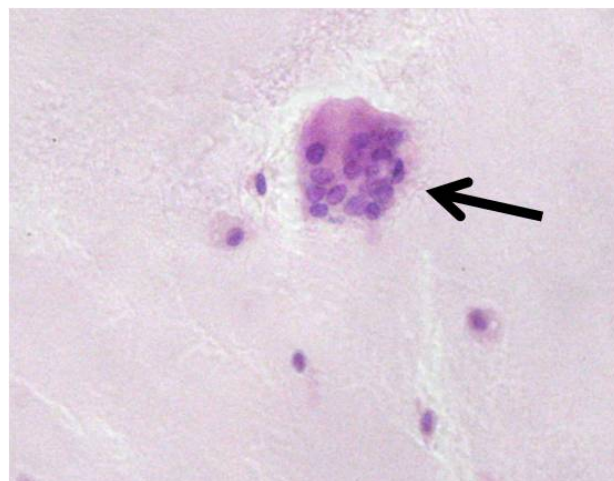


Fig. 4.15. Simplaste celulare epiteliale cu aspect de mugure în masa mucinoasă. $\times 400$. *Colorația H&E*

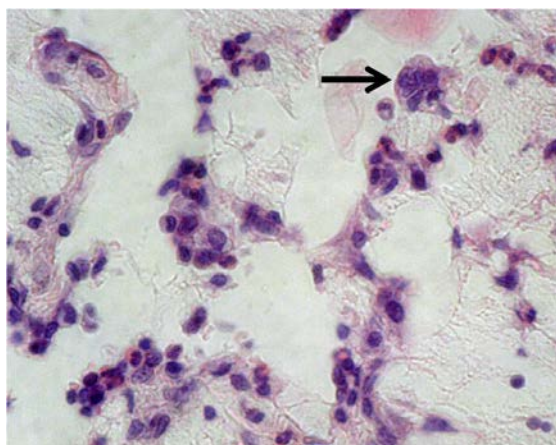


Fig. 4.16. Elemente fibro-vasculo-celulare cu particularități proliferative, muguri celulari epiteliali. $\times 200$. *Colorația H&E*

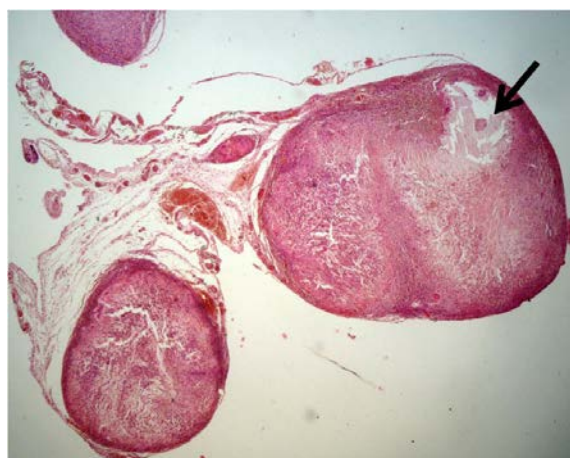


Fig. 4.17. Noduli fibro-granulomatoși mucinoși separați în aria țesutului celulo-adipos. $\times 75$. *Colorația H&E*

O altă particularitate atestată a constituit-o un alt tip al reacțiilor la implantul mucinos. Acesta s-a caracterizat prin apariția procesului inflamator granulomatos piogen la implantul mucinos caracterizat printr-o zonă infiltrativă granulocitară intermediară dintre implant și țesutul fibro-vasculo-celular mixomatos perifocal, uneori cu prezența lacurilor mucinoase sau manifestând particularitățile unei capsule conjunctive vasculare care încarcerează conținutul leucocitar piogen și mucinos cu aspect de abcese (Figurile 4.18, 4.19). Aspectele date pot fi caracterizate ca o reacție de rejet tardivă.

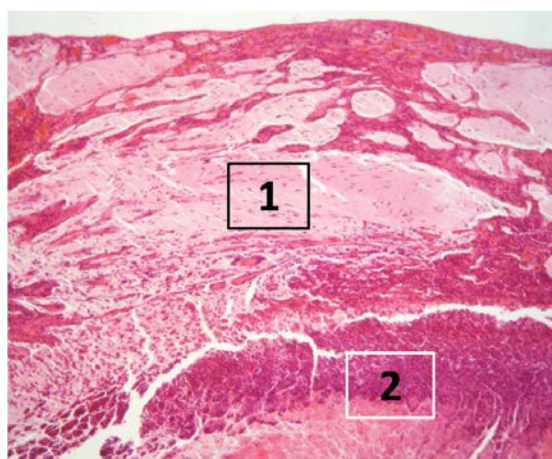


Fig. 4.18. Nodul pseudomixomatos piogen. 1-
zona fibro-vasculo-celulară mucinoasă;
2 - detrită leucocitar-mucinoasă.
× 100. Călorăția H&E

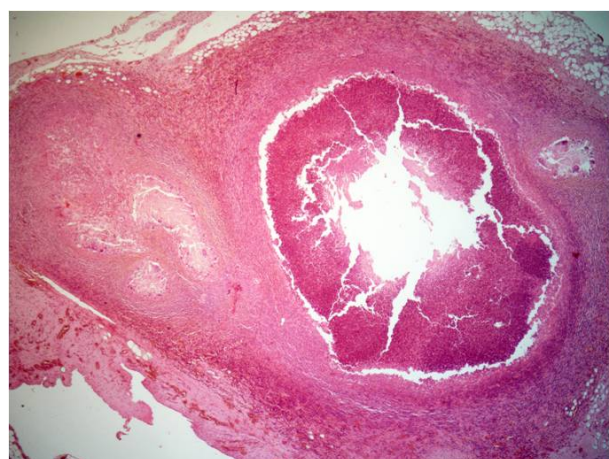


Fig. 4.19. Nodul pseudomixomatos mixt
granulomatos și piogen-abcedant.
× 100. Călorăția H&E

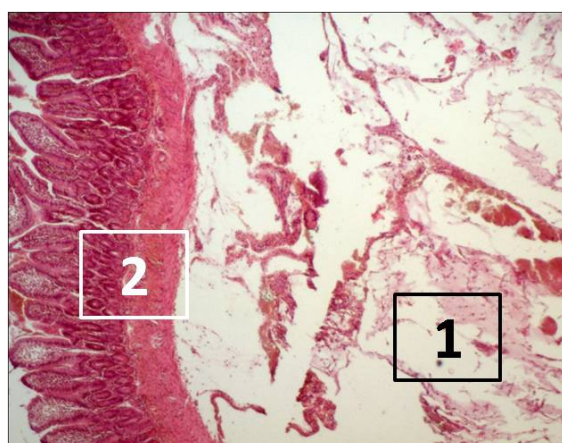


Fig. 4.20. Aspect de lacuri mucinoase acelulare
(1) cu concreștere a seroasei intestinale (2).
× 75. Călorăția H&E

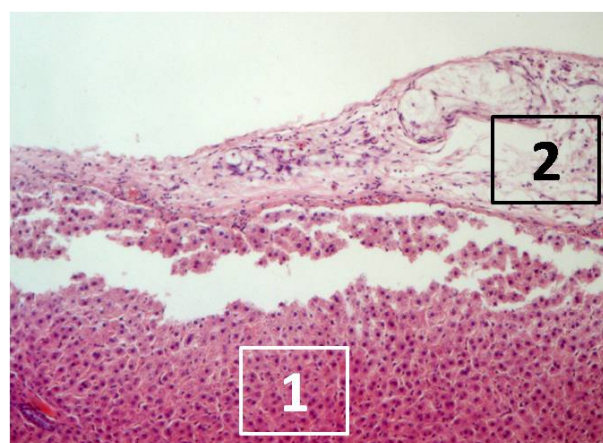


Fig. 4.21. Implant mucinos pe suprafața
ficatului: parenchim hepatic (1) și aspect
pseudomixomatos fibrilar-vasculo-mucinos lax
(2). × 100. Călorăția H&E

În unele mostre au fost studiate particularitățile implantului mucinos în coraport cu organele interne. În majoritate s-au constatat procese aderențiale caracterizate prin activarea proceselor fibroblastice și de neoangiogeneză la frontiera cu seroasa organelor direcționate în masa implantului mucinos (Figurile 4.20, 4.21). În unele marcaje în paralel s-a atestat prezența structurilor epiteliale glandulare de origine intestinală cu aspect proliferativ fără celule mucinoase.

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 aceluare sau hipocelulare, imunohistochimia a fost efectuată pe secțiuni din blocuri cu masiv tumoral mai pronunțat.

Marcherii 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 4.22 a,b). Citocheratina CK 7, asociată tumorilor ginecologice, a manifestat expresie negativă.

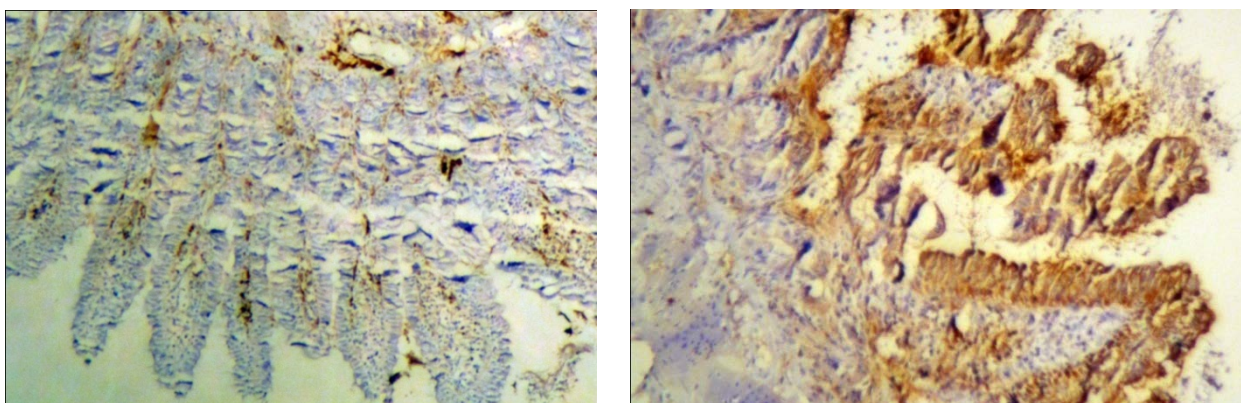


Fig. 4.22. A – reacție minimală (C+) pentru CEA și B – reacție moderată (C++) pentru CK 20 (×40)

Analiza expresiei Ki 67 este o metodă standard pentru determinarea fracției de celule cu proliferare activă într-un țesut și fracția de celule pozitive pentru Ki 67 este sugerată drept marker pentru predicția prognozei bolii și răspunsului la tratament [191].

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 (Figura 4.23).

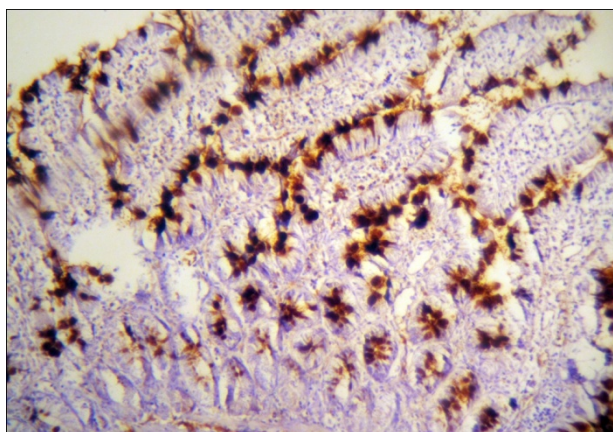


Fig. 4.23. Expresia imunohistochimică a Ki 67 a demonstrat o fracție a celulelor cu activitate mitotică de 55% ($\times 40$)

Astfel, examenul histologic, compararea arhitecturii tisulare, morfologiei celulare și distribuției mucinei au arătat similitudine convingătoare a țesuturilor umane implantate cu xenografturile prelevate. Evaluarea microscopică și analiza imunohistochimică au depistat date aproape identice în țesuturile umane și xenograft, fenotipurile esențiale ale tumorilor umane fiind într-o măsură oarecare păstrate.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. 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, fapt ce a permis administrarea chimioterapicelor conform schemei, fără sistare.
2. În baza cercetării efectuate referitor la analiza dezvoltării pseudomixomului, recidivei acestuia și supraviețuirii pacienților 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 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.
3. 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. Tumorile obținute în rezultatul modelării experimentale au manifestat particularități histologice similare cu cele din tumorile primare obținute de la pacienți: formarea lacurilor de conținut mucinos cu prezența pe alocuri a simplastelor de celule epiteliale, prezența răspunsului inflamator celular și aderența analogică la suprafețele viscerelor afectate. Analiza imunohistochimică a demonstrat o fenotipizare identică pentru CEA, CK 20, CK 7 și Ki 67 a tumorilor umane cu cele obținute în cadrul studiului experimental.
5. Atât distribuția intraabdominală a tumorii în experiment similară situațiilor clinice, cât și corelarea datelor histomorfologice și profilului imunohistochimic obținute în clinică și în experiment demonstrează fezabilitatea creării unui model al pseudomixomului peritoneal *in vivo* la șobolani, care ar putea servi drept o platformă pentru testarea proprietăților mucolitice și citostatice a diferitor preparate medicamentoase.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

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. Mucocelul apendicular este o nozologie rară, care poate avea diverse manifestări clinice sau poate fi depistat incidental; poate fi un proces atât benign, cât și malign. Incidența MA este de 0,2-0,4% din totalitatea apendicectomiilor și constituie 8% din tumorile apendiculare [1-5].

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 [6, 7]. Unele studii raportează o incidență sporită a MA la femei, în special în asocieri cu tumori mucinoase ovariene [1, 8]. 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 [9-14]. În aspectul recentelor publicații în domeniu rămâne discutabilă și controversată strategia intraoperatorie în cazul pacienților cu MA.

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 [15]. Datele apărute recent atestă faptul că nu doar formele maligne de mucocel pot progresa spre pseudomixom [7]. Dezvoltarea pseudomixomului peritoneal reduce semnificativ calitatea vieții și durata supraviețuirii, ajungând la 25% peste 5 ani după intervenție [8, 9, 16].

Se presupune că condițiile care ar avea un impact major asupra supraviețuirii sunt tipul histologic al PMP [17], indexul de carcinomatoză 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.

La momentul actual 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, puțin studiată și importantă a chirurgiei digestive. Controversele menționate susțin actualitatea cercetărilor și argumentează necesitatea studiilor în acest domeniu din punct de vedere științific și practic.

Scopul de bază al prezentei lucrări este ameliorarea rezultatelor tratamentului mucocelului apendicular și sporirea eficienței profilaxiei și tratamentului complicațiilor evolutive în baza optimizării tacticii diagnostic-curative. În cadrul realizării prezentului studiu au fost stabilite următoarele sarcini:

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

Lucrarea a fost efectuată la catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu” și Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) Chișinău, Republica Moldova și reflectă experiența clinicii în tratamentul mucocelului apendicular și al complicațiilor acestuia în perioada aa. 1997-2014.

În lotul de studiu au fost incluși 22 pacienți internați, în mod urgent sau programat în IMSP IMU, IMSP IMC și IMSP SCM nr.1 cu mucocel apendicular și complicații ale acestuia. 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, cu confirmarea morfologică macroscopică și microscopică ulterioară a leziunilor mucinoase ale apendicelui și a pseudomixomului peritoneal. Vârsta medie a constituit $55,05 \pm 3,39$ (95% CI:47,99-62,1) ani. Bărbați au fost 8 (36,4%), cu vârsta medie $52,63 \pm 5,62$ (95% CI:39,92-65,93), iar femei – 14 (63,6%), cu vârsta medie $56,71 \pm 4,36$ (95% CI:47,29-66,14); raportul B:F=1:1,75.

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% vs 50%). Vârsta medie în lotul LGAMN a fost $49,67 \pm 4,62$ (95% CI:39,48-59,85), iar în lotul HGAMN – $61,9 \pm 4,31$ (95% CI:52,13-71,67) ($p = 0,07$).

Manifestările clinice inițiale ale mucocelului apendicular au fost diverse, pacienții fiind diagnosticați preoperator cu mucocel apendicular în rezultatul adresării cu dureri abdominale difuze (n=3), apendicită acută cu depistarea intraoperatorie și ulterior confirmarea morfologică a mucocelului apendicular (n=9), abces de origine apendiculară (n=1), tumoră ovariană mucinoasă bilaterală cu mucocel apendicular (n=2), chisturi ovariene mucinoase (n=5), depistat incidental în timpul intervenției pentru ischemie mezenterică acută (n=1), pseudomixom peritoneal cu hernie inghinală (n=1).

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 viermicular la 360° (n=1).

Cercetarea a inclus un studiu experimental cu scop de a crea un model al pseudomixomului peritoneal la șobolani. Studiul experimental a fost efectuat în conformitate cu directiva Consiliului Parlamentului European „DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN

PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL” referitor la protecția animalelor utilizate în scopuri științifice [186].

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 hidroclorid (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.

Materialul implantat a fost prelevat de la 3 pacienți cu pseudomixom peritoneal și o pacientă cu mucocel apendicular simplu. Perioada de timp din momentul prelevării specimenelor până la implantare nu a depășit 60 minute. Componentul solid și mucinos a fost implantat prin laparotomie mediană cu repartizare în etajele superior și inferior ale cavității peritoneale și pe flancuri. Plaga laparotomică a fost suturată pe straturi cu fire neresorbabile nylon 4-0.

Toate animalele au fost asigurate cu hrană și apă *ad libitum* pe durata a 90 de zile de la intervenție. La interval de 90 zile subiecții au fost supuși relaparotomiei pentru evaluarea creșterii intraperitoneale a tumorii și eventuala prelevare pentru examen morfologic, fiind eutanasiați la finele experimentului. Șobolanii au fost eutanasiați prin injecție intravenoasă de sol. Tiopental Natriu 3%. În cadrul etapei a doua a experimentului s-a studiat prezența sau lipsa creșterii materialului implantat în cadrul primei etape; în caz de prezență a creșterii s-a evaluat răspândirea în cavitatea peritoneală conform PCI. Au fost prelevate toate speciemenle depistate la relaparotomie.

Mucocelul apendicular nu are manifestări clinice specifice sau poate fi asimptomatic, depistat ocazional în timpul investigațiilor imagistice, endoscopice sau în cadrul laparotomiei și intervențiilor laparoscopice efectuate cu alte indicații [22-24]. Unii autori raportează, că până la 50% din cazuri sunt descoperiri incidentale, însă majoritatea seriilor de cazuri publicate descriu durerea abdominală drept manifestarea clinică principală a MA [27]. Astfel, peste 50% dintre cazuri se prezintă cu dureri în fosa iliacă dreaptă caracteristice pentru apendicita acută [2, 187]. Durerea acută sau cronică în fosa iliacă dreaptă este cel mai frecvent simptom, uneori asociat cu formațiune palpabilă la examenul clinic obiectiv. A fost descrisă o serie de manifestări atipice: hemoragie digestivă inferioară asociată cu invaginarea mucocelului, ocluzie intestinală, sepsis, strangularea mucocelului în hernie sau semne genitourinare [8, 15, 24, 25, 28].

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. În unul dintre aceste cazuri tabloul clinic de apendicită acută a fost cauzat de o complicație extrem de rară a MA – torsiunea

la 360° a apendicelui vermicular [14]. 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, persistente pe o durată îndelungată în hipogastru. Două paciente (40%) ulterior au fost clasificate conform tipului histologic drept leziuni mucinoase cu potențial malign redus, iar 3 (60%) – 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 [188]. Toate 3 cazuri au fost confirmate la examenul histologic cu LGAMN.

În 9,2% cazuri (n=2) a fost primar stabilit diagnosticul de tumori ovariene mucinoase bilaterale asociate cu LMA, în ambele cazuri 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 (4,5%) 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 [189].

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. În acest context datele acumulate în cadrul studiului curent sunt în concordanță cu rezultatele prezentate de un studiu în baza analizei unui număr impunător de pacienți [7].

Complicațiile spontane și induse de intervenție ale MA includ ocluzia intestinală, invaginarea [45, 56], hemoragia intestinală [16, 35-57], fistulele [37, 58-60], volvulusul [12, 14, 61], sindromul de compartiment abdominal [13]. Cea mai severă complicație este pseudomixomul peritoneal sau extraperitoneal, caracterizat prin diseminare peritoneală în rezultatul rupturii spontane sau iatrogene a mucocelului [9].

Simptomele inițiale ale pseudomixomului peritoneal diferă mult și depind în mare măsură de localizarea maladiei. Pacienții pot prezenta următoarele simptome: formațiune ovariană (39% din femei), apendicită acută (27%), creșterea abdomenului în volum (23%), hernie inghinală

(25% din pacienții de sex masculin și 5% din pacienții de sex feminin), ascită (4%) și acuze nespecifice (9%) [103, 104]. Din acest motiv PMP deseori este diagnosticat în carul laparotomiilor efectuate cu alte indicații [105].

Creșterea abdomenului în volum este cel mai important simptom, care caracterizează stadiul progresiv al maladiei cu diseminare peritoneală. Pacienții se prezintă cu un aspect caracteristic „abdomen de jeleu” („jelly belly”) și acuză semne de ocluzie intestinală cauzate de acumularea progresivă de component solid și ascită mucinoasă.

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 [13]. 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, 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. În cazurile care sau manifestat prin proliferare extraperitoneală cu implantare și fistulizare în exterior cu eliminări de conținut mucinos stabilirea diagnosticului nu impune dificultăți.

Tradițional, diagnosticul preoperator de MA a fost considerat excepțional, însă cu implementarea în practică a metodelor de investigare mai sensibile și specifice numărul de cazuri depistate preoperator a crescut. Serrano și coautorii (1989), într-un studiu ale tuturor cazurilor de MA publicate în Spania până în 1989, a remarcat că doar 15% au fost diagnosticate preoperator [15]. Diagnosticul preoperator al MA poate fi facilitat de USG, TC și colonoscopie [3, 35-37]. Totuși, datele ultrasonografice și tomografice sunt nespecifice, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu diverse formațiuni de volum chistice ale etajului abdominal inferior [23-38].

Ultrasonografia este modalitatea diagnostică de primă intenție pentru pacienții cu durere abdominală acută sau formațiune abdominală. Au fost descrise mai multe caracteristice

ultrasonografice ale MA și apendicitei acute [5, 40, 41]. La pacienții cu LMA incluși în studiu examenul ecografic a pus în evidență formațiuni chistice bine circumscrise cu conținut de o ecogenitate variabilă situate în fosa iliacă dreaptă sau bazinul mic. Doar în 3 cazuri în baza examenului ecografic preoperator a fost presupus diagnosticul de mucocel apendicular. În rest, datele ecografice preoperatorii disponibile au fost analizate retrospectiv în baza fișelor de observație și a descrierii examenului USG. La momentul efectuării investigației formațiunile hipoeogene cu contur clar vizualizate au fost interpretate fie drept apendicită acută sau chisturi ovariene.

În acest context este actuală diferențierea ecografică a mucocelului cu alte patologii, în special apendicita acută, deoarece majoritatea acestor pacienți sunt diagnosticați și operați în urgență pentru apendicită. Un studiu recent care a efectuat o analiză multivariată a diferitor parametri a pacienților cu MA și apendicită acută a demonstrat că unicul parametru care posedă valoare predictivă pentru diagnosticul pozitiv al MA este diametrul extern al apendicelui. Drept prag pentru diagnosticul pozitiv al MA a fost stabilit diametrul apendicelui de 15 mm și mai mare, având o sensibilitate de 83% și specificitate de 92% [5]. Pragul diagnostic în favoarea apendicitei acute a fost stabilit la 6 mm [43].

Cu scop de a testa această ipoteză am efectuat 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 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.

Tomografia computerizată este un instrument eficient în diagnosticul MA, având și posibilitatea de a determina relația cu organele adiacente [37, 40, 44, 45]. Modificările tipice ale MA descrise la examenul tomografic sunt prezentate de mase chistice bine delimitate cu atenuare joasă. În aproximativ 50% din cazuri sunt depistate calcificări murale curbilinii, care sunt foarte sugestive pentru diagnosticul de mucocel [8, 33, 47]. 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. Diametrul acestor formațiuni a constituit în medie $28,8 \pm 4,2$ (21-45) mm.

În caz de dezvoltare a complicațiilor la pacienții cu LMA o importanță deosebită i se acordă evaluării imagistice preoperatorii nu doar cu scop de diagnostic pozitiv și diferențial, dar

și pentru planificarea corectă a tratamentului chirurgical adecvat în funcție de gradul de afectare a cavității peritoneale. Ultrasonografia este metoda de primă intenție pentru evaluarea acestor pacienți. Există doar câteva publicații despre diagnosticul preoperator ultrasonografic al PMP [109, 112], care este suspectat în cazurile în care lichidul ascitic este hiperecogen.

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

Examenul tomografic abdominal al acestor pacienți a pus în evidență ascita mucinoasă cu densitate sporită (8-20 U.H.), omogen, 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 – 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 [115]. 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%. 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 [115]. În 6/11 (54,5) cazuri de pseudomixom la examenul tomografic au fost descrise calcificări cu diverse localizări.

Pe lângă semnele specifice pseudomixomului, TC demonstrează implicarea regiunilor abdominale și stadiul bolii. În stadiul tardiv sunt afectate toate regiunile și ascita mucinoasă abundentă conduce la compresia intestinului subțire și impresia suprafeței ficatului [18]. 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. Totuși, există date limitate despre acuratețea TC în acest aspect. Cu scop de a studia utilitatea calculării indexului de carcinomatoză peritoneală în baza imaginilor tomografice a fost efectuată o analiză statistică comparativă a CT PCI și a aceluiași scor calculat intraoperator. Astfel, 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 carcinoatoză 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.

Un instrument adițional pentru completarea paletelor de metode diagnostice informative ar putea servi dozarea markerilor serici tumorali CEA și CA 19-9. Unele studii au înaintat ipoteza că concentrația acestor markeri este crescută la majoritatea pacienților cu PMP și determinarea concentrației acestora poate fi folosită preoperator ca nivel de referință. Dozarea markerilor tumorali poate fi utilă în monitorizarea postoperatorie în dinamică pentru a depista dezvoltarea sau recidiva PMP cât mai precoce [142]. 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 pozitive preoperator, care la rândul său oferă oportunitatea de planificare oportună a eligibilității pacienților pentru diferite tipuri și amplitudine ale tratamentului chirurgical.

Cel mai oportun tratament în cazul MA este considerat apendicectomia. Conduita non-chirurgicală nu poate fi acceptată, deoarece leziunile benigne pot progresa spre chistadenocarcinom mucinos, iar ruptura mucocelului poate determina dezvoltarea pseudomixomului peritoneal [8, 16]. În caz de dezvoltare a pseudomixomului la momentul actual devine tot mai răspândită o abordare relativ nouă ce include modalități chirurgicale și chimioterapice [116, 120, 158-161]. Modalitatea chirurgicală include procedeele de peritoneumectomie cu rezecția viscerelor implicate și are drept scop rezecția suprafețelor peritoneale afectate, facilitând astfel citoreducția completă macroscopică. Procedeele chirurgicale sunt combinate cu chimioterapie intraperitoneală hipertermică cu scop de a eradica reziduurile tumorale micro- și macroscopice și de a preveni recidiva. Pentru HIPEC au fost

utilizate diferite preparate: mitomycin C, 5-fluorouracil, oxaliplatin și cisplatin. Acest tratament combinat reprezintă o abordare loco-regională care poate fi justificată ca o atitudine tactică cu intenție curativă, în special la pacienții cu PMP din cauza diseminării caracteristice și caracterului noninvaziv [163].

În lotul pacienților cu LGAMN 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.

În cazul depistării tumorilor mucinoase peritoneale sau ascitei mucinoase la TC sau în cadrul intervenției chirurgicale este indicat tratamentul adecvat al PMP. Alegerea strategiei de tratament în aceste cazuri a suferit modificări variate în ultimele decenii – de la tactică expectativă [153] până la tratamentul chirurgical care a devenit o atitudine mai mult acceptată și aplicată [76]. Evolutiv tactica chirurgicală s-a modificat de la rezecții repetate ale PMP până la metode combinate de chirurgie de citoreducție agresivă și chimioterapie.

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, volumul căruia a variat de la 300 ml până la 20 de litri și a constituit în medie $6,97 \pm 2,92$ l. 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.

Rezultatele tratamentului chirurgical depind de extinderea procesului și deplinătatea citoreducției. Evaluarea extinderii sau indexul de carcinomatoză peritoneală (PCI), combină dimensiunile leziunii (de la 0 la 3) cu distribuția tumorii (regiunea abdomino-pelviană de la 0 la 13) pentru a cuantifica extinderea maladiei printr-un scor numeric (PCI de la 0 la 39). Zonele și volumul tumorilor reziduale, de asemenea, au fost evaluate utilizând scorul deplinătății de citoreducție (CC) [164]. 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 CC_0 în 5 cazuri, CC_1 – în 3 cazuri și CC_2 – în 2 cazuri. Nu a fost posibil de obținut scor CC_0 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/m^2 dizolvată în soluție NaCl 0,9% sau sol. Dextrosi 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 de dozare 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. Apendicectomia 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.

Termenul „mucocel apendicular” include diagnosticul histologic de mucocel simplu sau chist de retenție, hiperplazie a mucoasei, chistadenom mucinos și chistadenocarcinom mucinos, cu excepția cazurilor care au fost inițial depistate cu pseudomixom peritoneal [6]. Totuși, unii

autori pun la îndoială această clasificare și propun ca în baza particularităților arhitectonice și citologice mucocelul apendicular să fie clasificat drept neoplasm apendicular mucinos cu potențial malign redus („low-grade”) și cu potențial malign înalt sau adenocarcinomul mucinos („high-grade”) [7]. Rata înaltă a afectării simultane a apendicelui și ovarelor la paciențele cu PMP a condus la confuzii în ceea ce ține de originea pseudomixomului. Originea PMP a fost studiată intens în cadrul unor studii clinico-patologice, moleculare genetice și imunohistochimice [83-85]. Ipoteza general acceptată susține că tumorile ovariene sunt de fapt metastatice, cele primare fiind în apendice. O teorie contrară descrie un chistadenom sau chistadenocarcinom mucinos ovarian primar care cauzează răspândirea intraperitoneală a procesului în rezultatul erupției tumorii chistice [86-87].

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.

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

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 încadrat 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 a 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-cavitare 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 gastrointestinală a epitelului.

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 originea gastrointestinală a acestor leziuni. Chistadenoamele ovariene mucinoase primitive, la rândul său, 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, fapt ce demonstrează originea ovariană a leziunii.

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.

Astfel, analiza morfologică minuțioasă permite 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.

Intervențiile citoreductive urmate de chimioterapie intraperitoneală hipertermică reprezintă o metodă ce capătă răspândire în tratamentul carcinomatozei peritoneale. Chimioterapia intraperitoneală asigură o concentrație locală înaltă a preparatului chimioterapic, iar asocierea cu hipertermia rezultă în potențierea citotoxicității [175-177, 180]. Mielosupresia severă în faza acută postoperatorie expune pacientul la risc sporit de sepsis fatal, cicatrizare lentă a plăgii și alte complicații semnificative. Un studiu a raportat o rată de 66% a mortalității asociate cu neutropenia indusă de HIPEC într-un grup de pacienți tratați cu chimioterapie

intraperitoneală hipertermică [181]. Înțelegerea gradului în care toxicitatea hematologică asociată cu HIPEC contribuie la rata morbidității și mortalității după CRS și HIPEC este esențială pentru ameliorarea raportului risc / beneficiu a acestei metode de tratament [178].

În acest context pacienții cu PMP incluși în studiu care au beneficiat de chimioterapie intraperitoneală hipertermică perioperatorie au fost monitorizați pentru evaluarea efectului citotoxic al acesteia. Pe parcursul efectuării chimioterapiei zilnic au fost colectate mostre de sânge cu efectuarea analizei generale. Pentru aprecierea efectului toxic al chimioterapiei intraperitoneale hipertermice intra- și postoperatorii au fost utilizate criteriile comune pentru efecte adverse – Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0.

Astfel, 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 în 17% cazuri au fost întrunite 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 dezabilitate (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 – $113,8 \pm 0,4,56$ (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.

În pofida rezultatelor bune imediate după operația pentru mucocel, o monitorizare la distanță este recomandată, deoarece există cazuri de recidive sub formă de pseudomixom peritoneal și de neoplasme colonice metacrone [15, 22]. Urmărirea pacienților la distanță este recomandată în toate cazurile, chiar și în formele histologice benigne, deoarece sunt descrise cazuri de dezvoltare a pseudomixomului peritoneal, deși, evident, mai puțin frecvente [68]. Chistadenocarcinoamele fără implicare peritoneală sau a organelor adiacente sunt însoțite de rezultate satisfăcătoare după rezecția chirurgicală, însă există riscul de progresare a procesului patologic spre pseudomixom peritoneal, rata de supraviețuire la 5 ani în acest caz constituind 25%, cauzele decesului fiind mai frecvent ocluzia intestinală sau insuficiența renală [8]. Un alt studiu a raportat că pacienții cu PMP tratați prin intervenții citoreductive au avut o supraviețuire la 5 ani estimată la 53%. La finele perioadei de supraveghere doar 3% dintre pacienți nu mai

aveau semne de PMP [69]. Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu maladie benignă (DPAM) și citoreducție completă după modalitatea combinată de tratament (CRS și HIPEC) depășește 75%. Rata recidivelor este de asemenea promițătoare: aproximativ 60% dintre bolnavi nu au semne de recidivă după o supraveghere de 40 de luni [17, 99].

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 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 prognozarea 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.

La 4/11 (36,4%) pacienți pseudomixomul peritoneal a recidivat (LGAMN - 1, HGAMN - 3), dintre care la un pacient s-au înregistrat 2 recidive. Progresarea maladiei a fost diagnosticată 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 metoda 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.

Au decedat 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 decesului 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). Prognozarea supraviețuirii 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 ($p < 0,05$) 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 prognozată după Kaplan-Meier la fel demonstrează o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) în favoarea lotului LGAMN comparativ cu HGAMN.

Astfel, în baza cercetării efectuate referitor la analiza dezvoltării pseudomixomului, recidivei acestuia și supraviețuirii pacienților 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.

Studierea biologiei PMP și evaluarea diferitor regimuri de tratament sunt limitate de lipsa modelelor *in vitro* și *in vivo*, astfel cercetătorii pot face concluzii doar în baza studiilor clinice cu limitările evidente în cazul unei patologii atât de rare. Modelele animale ale PMP ar trebui să mimeze creșterea tipică peritoneală și lipsa metastazării, reflectând pe lângă aceasta clasificarea histopatologică. Deoarece tratamentul general acceptat al PMP este local și include intervenții chirurgicale și chimioterapie intraperitoneală, modelul experimental ar trebui să fie ortotopic – xenograft intraperitoneal [19]. Aspectele etice care limitează efectuarea studiilor clinice orientate spre analiza efectele diferitor preparate medicamentoase în tratamentul pseudomixomului impun crearea modelului experimental care ar putea reproduce evoluția PMP. Scopul acestor cercetări poate fi obținut prin identificarea preparatelor citotoxice pentru celulele atipice și preparatelor care ar putea dizolva componentul mucinos al tumorii [20].

În acest context a fost efectuat studiul experimental scopul căruia a fost studierea posibilității creării unui model ortotopic al PMP, particularităților creșterii PMP și aspectelor morfologice în condiții de experiment.

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. Specimenele umane au fost prelevate în cadrul intervențiilor chirurgicale programate anterior de efectuarea procedeele 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% cazuri din lotul șobolanilor care au fost implantați cu PMP și 60% din cei 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. Leziuni metastatice nu au fost înregistrate. Tumorile au fost prelevate pentru examenul histologic.

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.

Evaluarea histologică a țesuturilor tumorale obținute în rezultatul modelării experimentale a pseudomixomului peritoneal permite confirmarea similitudinilor sau punerea în evidență a diferențelor structurii histomorfologice și a arhitectonicii țesuturilor obținute comparativ cu caracteristicile microscopice ale tumorii prelevate de la pacienți [19].

Astfel, 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. Adicional 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 gradăție 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.

Biopstatele 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. Activitatea vasculo-capilară și fibroblastică are un caracter proliferativ neuniform, în zonele mai accentuate fiind prezente elementele limfocitare. La periferia lacurilor frecvent s-a atestat prezența macrofagilor solitare sau în grupuri cu o expresie pronunțată a citoplasmei la mucină. Odată cu apariția particularităților de neovascularizare și mărirea densităților fibrocelulare în masa mucinoasă, aceasta își pierde expresia, devenind mai densă, uneori căpătând aspect pseudostratificat.

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. 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. O altă

particularitate atestată a constituit-o aspectul de noduli fibro-granulomatoși mucinoși cu prezența proceselor proliferative active fibrocelulare cu diminuarea componentei celulare și particularităților granulomatoase. Prin urmare, unii noduli aveau un aspect variat fibromixomatos. Simplastele celulare au manifestat o arhitectonică variată, cu aspect de granuloame mucinoase cu predilecție în implantarea peritoneală cu caracter proliferativ la frontiera cu implantul mucinos. În unele cazuri simplastele gigantocelulare polinucleare aveau un aspect celular sugestiv pentru reacția de tip corp străin.

O altă particularitate atestată a constituit-o un alt tip al reacțiilor la implantul mucinos. Acesta s-a caracterizat prin apariția procesului inflamator granulomatos piogen la implantul mucinos caracterizat printr-o zonă infiltrativă granulocitară intermediară dintre implant și țesutul fibro-vasculo-celular mixomatos perifocal, uneori cu prezența lacurilor mucinoase sau manifestând particularitățile unei capsule conjunctive vasculare care încarcerează conținutul leucocitar piogen și mucinos cu aspect de abcese. Aspectele date pot fi caracterizate ca o reacție de rejet tardivă.

În unele mostre au fost studiate particularitățile implantului mucinos în coraport cu organele interne. În majoritate s-au constatat procese aderențiale caracterizate prin activarea proceselor fibroblastice și de neoangiogeneză la frontiera cu seroasa organelor direcționate în masa implantului mucinos. În unele marcaje în paralel s-a atestat prezența structurilor epiteliale glandulare de origine intestinală cu aspect proliferativ fără celule mucinoase.

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 aceluare sau hipocelulare, imunohistochimia a fost efectuată pe secțiuni din blocuri cu masiv tumoral mai pronunțat.

Markerii tumoralii intestinali CEA și CK 20 au avut o expresie de diversă intensitate în cazurile de PMP, cu colorare citoplasmatică și membranară în celulele tumorale. Citocheratina asociată tumorilor ginecologice, CK 7, a manifestat expresie negativă.

Analiza expresiei Ki 67 este o metodă standard pentru determinarea fracției de celule cu proliferare activă într-un țesut și fracția de celule pozitive pentru Ki 67 este sugerată drept marker pentru predicția prognozei maladiei și răspunsului la tratament [191].

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.

Astfel, examenul histologic, compararea arhitecturii tisulare, morfologiei celulare și distribuției mucinei au arătat similitudine convingătoare a țesuturilor umane implantate cu xenografturile prelevate. Evaluarea microscopică și analiza imunohistochimică au depistat date aproape identice în țesuturile umane și xenograft, fenotipurile esențiale ale tumorilor umane fiind într-o măsură oarecare păstrate.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

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 „scalloping” 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 de laborator 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 practice

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 care poate pune în evidență semnele specifice imagistice.
3. Cu scop de planificare a abordului și amplitudinii intervenției chirurgicale oportune la pacienții cu pseudomixom peritoneal este rațională evaluarea implicării cavității peritoneale în proces – indexul de carcinomatoză 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 54,5% 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. Higa E. ş. a. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: a re-evaluation of appendiceal mucocele. *Cancer*. 1973, vol. 32, p. 1525–1541.
2. Pastor FA, Gomez S, Ortuno G. Sobre el llamado mucocele apendicular versus cistoadenoma mucinoso. *Rev Esp Enf Dig*. 1989, vol. 75, p. 481–483.
3. Pitiakoudis M. ş. a. Mucocele of the appendix: a report of five cases. *Tech Coloproctol*. 2004, vol. 8, p. 109-112.
4. Zanati SA. ş. a. Colonoscopic diagnosis of mucocele of the appendix. *Gastrointest Endosc*. 2005, vol. 62, p. 452-456.
5. Lien WC. ş. a. Appendiceal outer diameter as an indicator for differentiating appendiceal mucocele from appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2006, vol. 24, p. 801-805.
6. Ruiz-Tovar J. ş. a. Mucocele of the appendix. *World J Surg*. 2007, vol. 31, nr. 3, p. 542-548.
7. Misdraji J. ş. a. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathological analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003, vol. 27, p. 1089–1103.
8. Isaacs KL, Warshauer DM. Mucocele of the appendix: computed tomographic, endoscopic and pathologic correlation. *Am J Gastroenterol*. 1992, vol. 87, p. 787–789.
9. Gonzalez Moreno S, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucocele. Contraindication to laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc*. 1998, vol. 12, p. 1177-1179.
10. Rampone B. ş. a. Giant appendiceal mucocele: report of a case and brief review. *World J Gastroenterol*. 2005, vol. 11, p. 4761-4763.
11. Dhage-Ivatury S, Sugarbaker PH. Update on the surgical approach to mucocele of the appendix. *J Am Coll Surg*. 2006, vol. 202, p. 680–684.
12. Rudloff U, Malhotra S. Volvulus of an appendiceal mucocele: report of a case. *Surg Today*. 2007, vol. 37, p. 514-517.
13. 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.
14. Mishin I. ş. a. Torsion of an appendiceal mucinous cystadenoma. Report of a case and review of literature. *Ann Ital Chir*. 2012, vol. 83, nr. 1, p. 75-78.
15. Serrano Sanchez PA, Perez-Bedmar JA, Larranaga Barrera E. Mucocele apendicular. Revision de la literatura y aportacion de 8 casos. *Rev Esp Enferm Dig*. 1989, vol. 76, p. 35–41.

16. Soweid AM. ş. a. Diagnosis and management of appendiceal mucoceles. *Dig Dis*. 1998, vol. 16, p. 183–186.
17. Ronnett BM. ş. a. 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 R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Rev*. 2007, vol. 33, p. 138-145.
19. Flatmark K. ş. a. Pseudomyxoma peritonei - two novel orthotopic mouse models portray the PMCA-I histopathologic subtype. *BMC Cancer*. 2007, vol. 7, p. 116.
20. Chua TC. ş. a. In vivo model of pseudomyxoma peritonei for novel candidate drug discovery. *Anticancer Res*. 2009, vol. 29, p. 4051-4055.
21. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*. International edition: McGraw Hill Companies Inc, 2005, p. 1119-1137.
22. Wolff M, Ahmed N. Epithelial neoplasms of the vermiform appendix (exclusive of carcinoid). II. Cystadenomas, papillary adenomas and adenomatous polyps of appendix. *Cancer*. 1976, vol. 37, p. 2511–2522.
23. Raijman I. ş. a. Appendiceal mucocoele: endoscopic appearance. *Endoscopy*. 1994, vol. 26, p. 326–328.
24. Mizuma N. ş. a. Endosonographic features of mucocoele of the appendix: report of a case. *Gastrointest Endosc*. 1997, vol. 46, p. 549–552.
25. Landen S. ş. a. Appendiceal mucoceles and pseudomyxoma peritonei. *Surg Gynecol Obstet*. 1992, vol. 175, p. 401–404.
26. Morson BC. *Gastrointestinal Pathology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1979, p. 455–479.
27. Gonzalez JJ, Gomez Alvarez G, Alvarez Perez JA. Revision del termino mucocoele apendicular. Referencia especial al cistoadenoma de apendice. *Rev Esp Enferm Dig*. 1983, vol. 64, p. 539–543.
28. Juvara I, Borcescu U. Heterotopic ossification of an appendicular mucocoele. *Br Med J*. 1948, vol. 15;1(4558), p. 931-933.
29. Mourad FH, Hussein M, Bahlawan M. Intestinal obstruction secondary to appendiceal mucocoele. *Dig Dis Sci*. 1999, vol. 44, p. 1594–1599.
30. Coulier B. ş. a. US and CT diagnosis of complete cecocolic intussusception caused by an appendiceal mucocoele. *Eur Radiol*. 2002, vol. 12, p. 324–328.

31. Collins DC. A study of 50,000 specimens of the human vermiform appendix. *Surg Gynecol Obstet.* 1955, vol. 101, p. 435–437.
32. Aho A, Heinonen R, Lauren P. Benign and malignant mucocoele of the appendix: histologic types and prognosis. *Acta Chir Scand.* 1973, vol. 139, p. 392–400.
33. Zissin R. ş. a. Imaging of mucocoele of the appendix with emphasis on the CT findings: a report of 10 cases. *Clin Radiol.* 1999, vol. 54, p. 826–832.
34. Jaluvka V, Albig M, Hamm B. Magnetic resonance tomography in the differential diagnosis of ovarian tumor and mucocoele of the appendix. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989, vol. 114, p. 1245–1247.
35. Qualia CM. ş. a. Colonoscopic diagnosis of an appendiceal mucocoele. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 45, p. 145-146.
36. Minagawa M. ş. a. Mucus outflow from the appendiceal orifice due to an appendiceal mucocoele. *Gastrointest Endosc.* 2001, vol. 53, p. 493.
37. Nakao A. ş. a. Appendiceal mucocoele of mucinous cystadenocarcinoma with a cutaneous fistula. *J Int Med Res.* 2002, vol. 30, p. 452-456.
38. Hamilton DL, Stormont JM. The volcano sign of appendiceal mucocoele. *Gastrointest Endosc.* 1989, vol. 35, p. 453-456.
39. Мишина АЕ, Рожновяну ГА, Мишин ИВ. Мукоцеле червеобразного отростка, симулирующее патологию придатков матки. *Акушерство и Гинекология.* 2012, vol. 6, p. 85-86.
40. Pickhardt PJ. ş. a. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. *Radiographics.* 2003, vol. 23, p. 645-662.
41. Sasaki K. ş. a. Appendiceal mucocoele: sonographic findings. *Abdom Imaging.* 2003, vol. 28, p. 15-18.
42. Caspi B. ş. a. The onion skin sign: a specific sonographic marker of appendiceal mucocoele. *J Ultrasound Med.* 2004, vol. 23, p. 117–121.
43. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium. *Radiology.* 2000, vol. 215, p. 337-348.
44. Uluutku H. ş. a. A case of giant appendiceal mucocoele. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2004, vol. 10, p. 63-66.
45. Takehara Y. ş. a. Adult intussusception with an appendiceal mucocoele diagnosed by CT and ultrasonography. *Radiat Med.* 1989, vol. 7, p. 139-142.
46. Колганова ИП. ş. a. Компьютерно-томографическая семиотика мукоцеле червеобразного отростка (клиническое наблюдение). *Медицинская Визуализация.* 2013, vol. 4, p. 67-74.

47. Madwed D, Mindelzun R, Jeffrey RB Jr. Mucocele of the appendix: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1992, vol. 159, p. 69–72.
48. Chiou YY. ş. a. Rare benign and malignant appendiceal lesions: spectrum of computed tomography findings with pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2003, vol. 27, p. 622–625.
49. Souei-Mhiri M. ş. a. Mucocele of the appendix. Retrospective study of 10 cases. *J Radiol.* 2001, vol. 82, p. 463–468.
50. Gaeta M. ş. a. CT and MRI findings of mucin-containing tumors and pseudotumors of the thorax: pictorial review. *Eur Radiol.* 2002, vol. 12, p. 181-189.
51. Honnef I, Moschopulos M, Roeren T. Appendiceal mucinous cystadenoma. *Radiographics.* 2008, vol. 28, p. 1524-1527.
52. Lim HK. ş. a. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1999, vol. 173, p. 1071-1074.
53. Tirumani SH. ş. a. Mucinous neoplasms of the appendix: a current comprehensive clinicopathologic and imaging review. *Cancer Imaging.* 2013, vol. 13, p. 14-25.
54. Watanabe T. ş. a. Appendiceal mucocele. *Gastrointest Endosc.* 2003, vol. 58, p. 909-910.
55. Rivera PA. ş. a. Cistoadenocarcinoma mucinoso de apendice: diagnóstico endoscópico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005, vol. 97, p. 762–763.
56. Cois A. ş. a. Intussusception of the appendix by mucinous cystadenoma. Report of a case with an unusual clinical presentation. *Chir Ital.* 2006, vol. 58, p. 101-104.
57. Lakatos PL. ş. a. Mucocele of the appendix: an unusual cause of lower abdominal pain in a patient with ulcerative colitis. A case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2005, vol. 11, p. 457-459.
58. Andersson A, Bergdahl L, Boquist L. Primary carcinoma of the appendix. *Ann Surg.* 1976, vol. 183, p. 53-57.
59. Mishin I, Ghidirim G, Vozian M. Appendiceal mucinous cystadenocarcinoma with implantation metastasis to the incision scar and cutaneous fistula. *J Gastrointest Cancer.* 2012, vol. 43, p. 349-353.
60. Ghidirim G. ş. a. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix complicated with spontaneous cutaneous fistula. *Chirurgia (Bucur).* 2007, vol. 102, p. 231-235.
61. Haritopoulos KN. ş. a. Appendiceal mucocoele: a case report and review of the literature. *Int Surg.* 2001, vol. 86, p. 259-262.
62. Lau H. ş. a. Laparoscopic resection of an appendiceal mucocele. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2002, vol. 12, p. 367-370.

63. Miraliakbari R, Chapman WH 3rd. Laparoscopic treatment of an appendiceal mucocele. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1999, vol. 9, p. 159-163.
64. Stocchi L. ş. a. Surgical treatment of appendiceal mucocele. *Arch Surg*. 2003, vol. 138, p. 585-589; discussion p. 589-590.
65. Dixit A. ş. a. Appendiceal mucocoeles and pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterol*. 2007, vol. 13, p. 2381-2384.
66. Kahn M, Friedman IH. Mucocele of the appendix: diagnosis and surgical management. *Dis Colon Rectum*. 1979, vol. 22, p. 267-269.
67. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial non- carcinoid tumors and tumor like lesions of the appendix. A clinicopathological study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1995, vol. 75, p. 757 – 768.
68. Smith JW. ş. a. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The Memorial – Sloan Kettering Cancer Center experience. *Cancer*. 1992, vol. 70, p. 396 – 401.
69. Gough DB. ş. a. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg*. 1994, vol. 219, p. 112–119.
70. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei: a review of current literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2001, vol. 51, p. 73–80.
71. Бужор ПВ. ş. a. Некоторые аспекты диагностики и лечения псевдомиксом брюшины. Материалы XIV Съезда хирургов Республики Беларусь. 2010, p. 431-432.
72. Shimoyama S. ş. a. A rare case of pseudomyxoma peritonei presenting an unusual inguinal hernia and splenic metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001, vol. 16, p. 825–829.
73. Mann WJ Jr. ş. a. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer*. 1990, vol. 66, p. 1636–1640.
74. Werth R. Klinische und anatomische untersuchungen zur lehre von den bauchgeschwuelsten und der laparotomie. *Arch Gynaecol Obstet*. 1884, vol. 24, p. 100–118.
75. Frankel E. Uber das sogenannte pseudomyxoma peritonei. *Med Wochenschr*. 1901, vol. 48, p. 965–970.
76. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Res*. 1996, vol. 81, p. 105–119.
77. Young RH. Pseudomyxoma peritonei and selected other aspects of the spread of appendiceal neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2004, vol. 21, p. 134–150.
78. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 1998, vol. 85, p. 1332–1339.

79. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg.* 1994, vol. 219, p. 109–111.
80. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol.* 2001, vol. 27, p. 239–243.
81. Galani E. ş. a. Pseudomyxoma peritonei: the ‘controversial’ disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2003, vol. 13, p. 413–418.
82. Geisinger KR. ş. a. Pleuropulmonary involvement in pseudomyxoma peritonei: morphologic assessment and literature review. *Am J Clin Pathol.* 2007, vol. 127, p. 135–143.
83. Mukherjee A. ş. a. Pseudomyxoma peritonei usually originates from the appendix: a review of the evidence. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004, vol. 25, p. 411–414.
84. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol.* 1994, vol. 18, p. 591–603.
85. Ronnett BM. ş. a. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol.* 1997, vol. 16, p. 1–9.
86. Ronnett BM. ş. a. Pseudomyxoma peritonei in women: a clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. *Hum Pathol.* 1995, vol. 26, p. 509–524.
87. Ronnett BM. ş. a. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol.* 1997, vol. 2, p. 197–226.
88. Seidman JD. ş. a. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993, vol. 17, p. 22–34.
89. Chuaqui RF. ş. a. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol.* 1996, vol. 27, p. 165–171.
90. Jacquemin G, Laloux P. Pseudomyxoma peritonei: review on a cluster of peritoneal mucinous diseases. *Acta Chir Belg.* 2005, vol. 105, p. 127–133.
91. de Bree E. ş. a. Unusual origins of Pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol.* 2000, vol. 75, p. 270–274.
92. Smeenk RM. ş. a. Pseudomyxoma peritonei and the urinary tract: involvement and treatment related complications. *J Surg Oncol.* 2006, vol. 93, p. 20–23.

93. Flatmark K. ş. a. Exploring the peritoneal surface malignancy phenotype--a pilot immunohistochemical study of human pseudomyxoma peritonei and derived animal models. *Hum Pathol.* 2010, vol. 41, p. 1109-1119
94. Bibi R. ş. a. A specific cadherin phenotype may characterise the disseminating yet non-metastatic behaviour of pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer.* 2006, vol. 95, p. 1258-1264
95. Guerrieri C. ş. a. Mucinous tumors of the vermiform appendix and ovary, and pseudomyxoma peritonei: histogenetic implications of cytokeratin 7 expression. *Hum Pathol.* 1997, vol. 28, p. 1039-1045.
96. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathol.* 2002, vol. 40, p. 2-11.
97. Bradley RF. ş. a. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2006, vol. 30, p. 551-559.
98. Ronnett B.M., Yan H., Kurman R.J., et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer.* 2001;92:85-91.
99. Smeenk RM. ş. a. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermicintraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 2007, vol. 245, p. 104-109.
100. Carr NJ. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization classification of tumours: pathology & genetics, tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press. 2000, p. 95–98.
101. Carr NJ, Sobin LH. Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol.* 1996, vol. 13, p. 314-325.
102. Bradley RF, Cortina G, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei: Review of the Controversy. *Current Diagnostic Pathology.* 2007, vol. 13, p. 410-416.
103. Esquivel J., Sugarbaker P.H. Pseudomyxoma peritonei in a hernia sac: analysis of 20 patients in whom mucoid fluid was found during a hernia repair. *Eur J Surg Oncol.* 2001, vol. 27, p. 54-58.
104. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg.* 2000, vol. 87, p. 1414-1418.
105. Hasenburg A. ş. a. Pseudomyxoma peritonei. *European Clinics in Obstetrics and Gynaecology.* 2005, vol. 1, p. 19-23.

106. Baker WC, Goldman LB, deVere White RW. Pseudomyxoma peritonei presenting as a scrotal mass. *J Urol*. 1988, vol. 139, p. 821-822.
107. Young RH, Rosenberg AE, Clement PB. Mucin deposits within inguinal hernia sacs: a presenting finding of low-grade mucinous cystic tumors of the appendix. A report of two cases and a review of the literature. *Mod Pathol*. 1997, vol. 10, p. 1228-1232.
108. Kalu E, Croucher C. Appendiceal mucocoele: a rare differential diagnosis of a cystic right adnexal mass. *Arch Gynecol Obstet*. 2005, vol. 271, p. 86-88.
109. Khan S, Patel AG, Jurkovic D. Incidental ultrasound diagnosis of pseudomyxoma peritonei in an asymptomatic woman. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002, vol. 19, p. 410-412.
110. Darnis E. ş. a. Pseudomyxoma peritonei in females. 13 personal cases. Practical deductions from a review of 420 cases in the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1987, vol. 16, p. 343-353.
111. Solkar MH. ş. a. Pseudomyxoma extraperitonei occurring 35 years after appendectomy: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2004, vol. 2, p. 19.
112. Que Y. ş. a. Pseudomyxoma peritonei: some different sonographic findings. *Abdom Imaging*. 2012, vol. 37, p. 843-848.
113. Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumor like lesions of the peritoneal cavity: imaging features and pathologic correlations. *Radiographics*. 2009, vol. 29, p. 347-373.
114. Appelman Z. ş. a. Mucin stratification in pseudomyxoma peritonei: a pathognomonic ultrasonographic sign. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013, vol. 41, p. 96-97.
115. Zissin R. ş. a. Synchronous mucinous tumors of the ovary and the appendix associated with pseudomyxoma peritonei: CT findings. *Abdom Imaging*. 2000, vol. 25, p. 311-316.
116. Verwaal VJ. ş. a. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003, vol. 21, p. 3737-3743.
117. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006, vol. 206, p. 878-886.

118. Yan TD. Ş. a. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumor associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2006, vol. 32, p. 1119-1124.
119. Koh JL. Ş. a. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009, vol. 16, p. 327-333.
120. Glehen O. Ş. a. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004, vol. 22, p. 3284-3292.
121. Shehata M. Ş. a. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and small bowel cancer treated with peritonectomy. *ANZ J Surg.* 2006, vol. 76, p. 467-471.
122. Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006, vol. 14, p. 1807-1817.
123. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *Dis Colon Rectum.* 2000, vol. 43, p. 1341-1346.
124. Yan TD. Ş. a. Preoperative Investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. *J Surg Oncol.* 2008, vol. 98, p. 224-227.
125. Jacquet P. Ş. a. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 1993, vol. 72, p. 1631-1636.
126. Nelson RC. Ş. a. Peritoneal carcinomatosis: preoperative CT with intraperitoneal contrast material. *Radiology.* 1992, vol. 182, p. 133-138.
127. De Rosa V. Ş. a. Computed tomography and second-look surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role, and limitations of CT scan. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1995, vol. 16, p. 123-129.
128. Coakley FV. Ş. a. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology.* 2002, vol. 223, p. 495-499.
129. de Bree E. Ş. a. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT in intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol.* 2004, vol. 86, p. 64-73.
130. Jacquet P. Ş. a. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg.* 1995, vol. 181, p. 530-538.

131. Witkamp AJ. ş. a. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer*. 2001, vol. 37, p. 979-984.
132. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 1995, vol. 221, p. 124-132.
133. Esquivel J. ş. a. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2007, vol. 14, p. 128-133.
134. Esquivel J, Chua TC. CT versus intraoperative peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: importance of the difference between statistical significance and clinical relevance. *Ann Surg Oncol*. 2009, vol. 16, p. 2662-2663.
135. Pelz JO. ş. a. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009, vol. 99, p. 9-15.
136. Bechtold RE. ş. a. CT appearance of disseminated peritoneal adenomucinosis. *Abdom Imaging*. 2001, vol. 26, p. 406-410.
137. Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the peritoneum. *Radiographics*. 2003, vol. 23, p. 663-684.
138. Tsai CJ. Ultrasound features of disseminated adenomucinosis (pseudomyxoma). *Br J Radiol*. 1998, vol. 71, p. 564-566.
139. Kairemo KJ. ş. a. Detection of pseudomyxoma peritonei by radioimmunohistochemistry and radioimmunosintigraphy. *Cancer Biother Radiopharm*. 1996, vol. 11, p. 325-334.
140. Buy JN. ş. a. Magnetic resonance imaging of pseudomyxoma peritonei. *Eur J Radiol*. 1989, vol. 9, p. 115-118.
141. Sulkin TV. ş. a. CT in pseudomyxoma peritonei: a review of 17 cases. *Clin Radiol*. 2002, vol. 57, p. 608-613.
142. Carmignani CP. ş. a. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assesment of mucinous epithelial cancer of the appendix. *J Surg Oncol*. 2004, vol. 87, p. 162-166.
143. Nakayama T. ş. a. CA19-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1997, vol. 66, p. 238-243.
144. Wang WS. ş. a. CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2002, vol. 49, p. 160-164.

145. Isozaki H, Ohyama T, Mabuchi H. Expression of cell adhesion molecule CD44 and sialyl Lewis A in gastric carcinoma and colorectal carcinoma in association with hepatic metastasis. *Int J Oncol.* 1998, vol. 13, p. 935-942.
146. Baratti D. ş. a. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007, vol. 14, p. 2300-2308.
147. van Ruth S. ş. a. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2002, vol. 9, p. 961-967.
148. Alexander-Sefre F. ş. a. Elevated tumor markers prior to complete tumor removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Dis.* 2005, vol. 7, p. 382-386.
149. Chua TC, Liauw W, Morris DL. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2012, vol. 27, p. 381-389.
150. Chua TC. ş. a. Surgical cytoreduction and survival in appendiceal cancer peritoneal carcinomatosis: an evaluation of 46 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2011, vol. 18, p. 1540-1546.
151. Cashin PH. ş. a. Patient selection for cytoreductive surgery in colorectal peritoneal carcinomatosis using serum tumor markers: an observational cohort study. *Ann Surg.* 2012, vol. 256, p. 1078-1083.
152. Koh JL. ş. a. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013, vol. 4, p. 173-181.
153. Friedland JS, Allardice JT, Wyatt AP. Pseudomyxoma peritonei. *J R Soc Med.* 1986, vol. 79, p. 480-482.
154. Carter J. ş. a. Pseudomyxoma peritonei – experience from a tertiary referral centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991, vol. 31, p. 177-178.
155. Wertheim I. ş. a. Pseudomyxoma peritonei: a review of 23 cases. *Obstet Gynecol.* 1994, vol. 84, p. 17-21.
156. Järvinen P, Lepistö A. Clinical presentation of pseudomyxoma peritonei. *Scand J Surg.* 2010, vol. 99, p. 213-216.

157. Miner TJ. ş. a. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005, vol. 241, p. 300-308.
158. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006, vol. 7, p. 69-76.
159. Kusamura S. ş. a. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006, vol. 106, p. 1144-1153.
160. Raspagliesi F. ş. a. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol.* 2006, vol. 32, p. 671-675.
161. Brigand C. ş. a. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006, vol. 13, p. 405-412.
162. Sugarbaker PH. ş. a. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg.* 1996, vol. 30, p. 233-280.
163. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003, vol. 12, p. 703-727.
164. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment Res.* 1996, vol. 82, p. 359-374.
165. Butterworth SA. ş. a. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg.* 2002, vol. 183, p. 529-532.
166. Elias D. ş. a. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003, vol. 27, p. 407-412.
167. Guner Z. ş. a. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis.* 2005, vol. 20, p. 155-160.
168. Loungnarath R. ş. a. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2005, vol. 48, p. 1372-1379.
169. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei-a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2006, vol. 32, p. 186-190.
170. Scuderi S. ş. a. Treatment of pseudomyxoma peritonei using cytoreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Tumori.* 2003, vol. 89, p. 43-45.

171. Deraco M. ş. a. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2004, vol. 11, p. 393-398.
172. Smeenk RM. ş. a. Progressive pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: management and outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007, vol. 14, p. 493-499.
173. Hirano M. ş. a. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. *Gastroenterol Res Pract.* 2012, vol. 2012, ID 741202.
174. Witkamp AJ. ş. a. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2001, vol. 27, p. 365-374.
175. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst.* 1997, vol. 89, p. 480-487.
176. Dedrick RL. Interspecies scaling of regional drug delivery. *J Pharm Sci.* 1986, vol. 75, p. 1047-1052.
177. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol.* 1984, vol. 246, R597-607.
178. Votanopoulos K. ş. a. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res.* 2013, vol. 179, p. e133-139.
179. van Ruth S. ş. a. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitomycin during intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004, vol. 43, p.131-143.
180. Yan TD. ş. a. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006, vol. 24, p. 4011-4019.
181. Schnake KJ, Sugarbaker PH, Yoo D. Neutropenia following perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Tumori.* 1999, vol. 85, p. 41-46.
182. Zoetmulder FA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Cancer.* 1996, vol. 32A, p. 1727-1733.
183. Spinei L. ş. a. Noţiuni de bază de epidemiologie şi metode de cercetare. Chişinău: Bons Offices, 2006. p.168. 224 p.
184. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy: The surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg.* 1999, vol. 384, p. 576-587.

185. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0.: National Cancer Institute, National Institutes of Health; Publish Date: 2006.
186. Hartung T. Comparative analysis of the revised Directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor 86/609/EEC - a t4 report. ALTEX. 2010, nr. 4, p. 285-303.
187. Мишин ИВ, Данч АВ. Мукоцеле червеобразного отростка. Новости Хирургии. 2012, vol. 20, p. 125-127.
188. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Mishin I., Vozian M., Mishina A. Preoperatively diagnosed mucocele of the appendix. Chirurgia (Bucur). 2014, vol. 109, p. 416-420.
189. Ghidirim G, Mishin I, Zastavitsky G. Pseudomyxoma peritonei presenting with inguinal hernia. Chirurgia (Bucur). 2011, vol. 106, p. 527-529.
190. Mishin I., Ghidirim G., Gladun E., Mishina A., Vozian M. Recurrent localized pseudomyxoma peritonei in the female pelvis. Viszeralmedizin. 2011, vol. 27, p. 473-476.
191. Yakushiji M. ş. a. Transplantation of human ovarian pseudomyxoma peritonei to nude mice and sensitivity to anticancer agents. Asia-Oceania journal of obstetrics and gynaecology / AOFOG. 1987, vol. 13, p. 113-119.

ANEXE

Act de implementare „Intervențiile citoreductive și chimioterapia intraperitoneală hipertermică perioperatorie la pacienții cu pseudomixom peritoneal”



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab în med., Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „INTERVENȚIILE CITOREDUCTIVE ȘI CHIMIOTERAPIA INTRAPERITONEALĂ HIPERTERMICĂ PERIOPERATORIE LA PACIENȚII CU PSEUDOMIXOM PERITONEAL.”
2. **De cine a fost propusă:** Ghidirim Gh., academician, dr. hab. în med., prof.univ., Mișin I., dr. hab. în med., Rojnoveanu Gh., Vozian M., medic, asist. univer., doctorand
3. **Unde a fost implementată:** Secția de secț. Chirurgie Nr. 1 a IMSP CNȘPMU, catedra a USMF „N.Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2011.
5. **Rezultatele folosiri metodei:** Implementarea metodei propuse asigură ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu mucocel apendicular și reducerea ratei complicațiilor precoce și tardive inclusiv pseudomixom peritoneal. Metoda se adresează medicilor chirurghi, oncologi și serviciile de anestezie și terapie intensivă, fiind utilizată în practica medicală în IMSP CNȘPMU.
6. **Eficacitatea implementării:** Metoda permite de a efectua diagnosticarea oportună a mucocelului apendicular, monitorizarea și depistarea timpurie a complicațiilor acestuia.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Chirurgie nr. 1

Victor GAFTON

**Act de implementare „Diagnosticul tomografic computerizat al leziunilor mucinoase ale
apendicelui și al complicațiilor acestora”**



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab în med., Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „**DIAGNOSTICUL TOMOGRAFIC COMPUTERIZAT AL LEZIUNILOR MUCINOASE ALE APENDICELUI ȘI AL COMPLICAȚIILOR ACESTORA.**”

2. **De cine a fost propusă:** Ghidirim Gh., academician, dr. hab. în med., prof.univ., Mișin I., dr. hab. în med., Rojnoveanu Gh., dr. hab. în med., Vozian M., medic, asist. univer., doctorand, Mișina Anna, dr. med., șef secț. al IMSP IM și C

3. **Unde a fost implementată:** Secția de secț. Chirurgie Nr. 1 a IMSP CNȘPMU, catedra a USMF „N.Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2012.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** Metoda este utilizată pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului prin diagnosticarea preoperatorie oportună a mucocelului apendicular. În caz de pseudomixom peritoneal permite determinarea preoperatorie a gradului de implicare viscerală și peritoneală – indexul de carcinomatoză peritoneală, contribuind astfel la planificarea volumului intervenției citoreductive. Metoda este adresată medicilor chirurghi și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP CNȘPMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Permite diagnosticarea preoperatorie a leziunilor mucinoase ale apendicelui și determinarea răspândirii pseudomixomului peritoneal, ceea ce la rândul său contribuie la planificarea corectă a tratamentului chirurgical și poate ameliora rezultatele acestuia.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Chirurgie nr. 1

Victor GAFTON

Act de implementare „Diagnosticul ecografic al leziunilor mucinoase ale apendicelui și al complicațiilor acestora”



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab în med., Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „**DIAGNOSTICUL ECOGRAFIC AL LEZIUNILOR MUCINOASE ALE APENDICELUI ȘI AL COMPLICAȚIILOR ACESTORA.**”

2. **De cine a fost propusă:** Ghidirim Gh., academician, dr. hab. în med., prof.univ., Mișin I., dr. hab. în med., Rojnoveanu Gh., dr. hab. în med., Vozian M., medic, asist. univer., doctorand, Mișina Anna, dr. med., șef secț. al IMSP IM și C

3. **Unde a fost implementată:** Secția de secț. Chirurgie Nr. 1 a IMSP CNȘPMU, catedra a USMF „N.Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2013.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** Metoda este utilizată pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului prin diagnosticarea preoperatorie oportună a mucozelor apendicelare. În caz de pseudomixom peritoneal permite determinarea preoperatorie a gradului de implicare viscerală și peritoneală – indexul de carcinomatoză peritoneală, contribuind astfel la planificarea volumului intervenției citoreductive. Metoda este adresată medicilor chirurghi și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP CNȘPMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Permite diagnosticarea preoperatorie a leziunilor mucinoase ale apendicelui și determinarea răspândirii pseudomixomului peritoneal, ceea ce la rândul său contribuie la planificarea corectă a tratamentului chirurgical și poate ameliora rezultatele acestuia.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Chirurgie nr. 1

Victor GAFTON

Act de implementare „Mucocelul apendicular: algoritm diagnostic-curativ optimizat”



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab. în med., Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „MUCOCELUL APENDICULAR: ALGORITM DIAGNOSTICO-CURATIV OPTIMIZAT.”

2. **De cine a fost propusă:** Ghidirim Gh., academician, dr. hab. în med., prof. univ., Mișin I., dr. hab. în med., Mișina Ana, dr. în med., Vozian M., medic, asist. univ., doctorand, Zastavnițchi Gh. dr. în med., asist. univ.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de secț. Chirurgie Nr. 1 a IMSP CNȘPMU, catedra a USMF „N. Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2013.

5. **Rezultatele folosirii metodei:** Implementarea metodei propuse asigură ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu mucocel apendicular și reducerea ratei complicațiilor precoce și tardive inclusiv pseudomixom peritoneal. Metoda se adresează medicilor chirurgi, oncologi și serviciile de anestezie și terapie intensivă, fiind utilizată în practica medicală în IMSP CNȘPMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Metoda permite de a efectua diagnosticarea oportună a mucocelului apendicular, monitorizarea și depistarea timpurie a complicațiilor acestuia.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Chirurgie nr. 1

Victor GAFTON

Act de implementare „Crearea modelului experimental al pseudomixomului peritoneal”



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab. în med., Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare: „CREAREA MODELULUI EXPERIMENTAL AL PSEUDOMIXOMULUI PERITONEAL.”**

2. **De cine a fost propusă:** Ghidirim Gh., academician, dr. hab. în med., prof.univ., Mișin I., dr. hab. în med., Rojnoveanu Gh., dr. hab. în med., Vozian M., medic, asist. univ., doctorand, Zastavnișchi Gh., dr. med., medic, asist. univ.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de secț. Chirurgie Nr. 1 a IMSP CNȘPMU, catedra a USMF „N.Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2013.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** A fost modelat pseudomixomul peritoneal în condiții experimentale cu scop de argumentare a capacității de creștere intraperitoneală a tumorilor mucinoase și pentru crearea unui model experimental cu scop de studiere ulterioară a proprietăților citostatice și mucolitice a diverselor preparate farmacologice. Metoda este adresată chirurgilor cercetători și poate fi utilizată în cadrul cercetărilor în IMSP CNȘPMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Permite crearea unui model experimental cu scop de studiere ulterioară a proprietăților citostatice și mucolitice a diverselor preparate farmacologice.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Chirurgie nr. 1

Victor GAFTON

Act de implementare „Profilul imunohistochimic al pseudomixomului peritoneal”



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Profesor universitar, Dr. hab în med.,

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „**PROFILUL IMUNOHISTO-CHIMIC AL PSEUDOMIXOMULUI PERITONEAL**”

2. **De cine a fost propusă:** Academician al AȘ RM, Profesor Universitar, Dr. hab. în med., Gh. Ghidirim, Conf. cerc., Dr. hab. în med., I. Mișin, Profesor universitar, Dr. hab. în med., Gh. Rojnoveanu, as. univ. M. Vozian, șef secție, Dr. în med., Anna Mișina, cercetător științific, Dr. în med., Inga Chemencedji.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de chirurgie Nr. 1 a IMSP IMU, catedra chirurgie „N. Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară a USMF „N. Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2014.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** Metoda este utilizată pentru diferențierea originii leziunii primare la pacienții cu leziuni mucinoase apendiculare și pseudomixom peritoneal. Metoda este adresată medicilor cercetători chirurgi, ginecologi, morfologi și este utilizată în procesul de cercetare chirurgicală în IMSP IMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Permite profilarea imunohistochimică, care poate contribui la identificarea originii leziunii primare, ceea ce la rândul său are un impact asupra conduitei subsecvente a acestor pacienți.

7. **Este recomandată:** De a fi utilizată în procesul diagnostic și de decizie a tacticii subsecvente la pacienții cu leziuni mucinoase ale apendicelui și pseudomixom peritoneal.

Persoana responsabilă de implementare,
șef secție chirurgie Nr. 1 al IMSP IMU

Victor GAFTON

Act de implementare didactică



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Catedra chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”

Șef - Academician al AȘ RM, Profesor universitar, Dr. hab. în med., **Ghidirim Gheorghe**

tel. (+37322) 23-77-80, fax: (+27322) 52-20-08, e-mail: chirurgie1@usmf.md

Act de implementare didactică

Este eliberat dlui **Vozian Marin**, doctorand la Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, prin care se confirmă că rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific la teza de doctor în științe medicale „**Diagnosticul și tratamentul mucocelului apendicular**”, sunt utilizate în procesul didactic realizat la studenți și rezidenți.

Șef Catedră Chirurgie nr.1

„Nicolae Anestiadi”

Dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Academician al AȘM

Ghidirim Gheorghe

Ghidirim Gheorghe

Șef studii

Dr. șt. med., conf. univ.

Berliba Sergiu

Berliba Sergiu

Distincții la saloanele de invenții „Pseudomyxoma peritonei: optimized algorithm of the diagnosis and treatment”





Materiale la saloanele de invenții “Pseudomyxoma peritonei: optimized algorithm of the diagnosis and treatment”

**ASSOCIATION OF POLISH INVENTORS AND RATIONALIZERS
WARSAW UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PATENT OFFICE OF THE
REPUBLIC OF POLAND**

 **DIPLOMA** 

**INTERNATIONAL WARSAW INVENTION SHOW
IWIS 2013**

BRONZE MEDAL

FOR
IGOR MISHIN, GH. GHIDIRIM, ANNA MISHINA, MARIN
VOZIAN, GH. ZASTAVNITSKI,
*NATIONAL SCIENTIFIC PRACTICAL CENTER OF EMERGENCY
MEDICINE*

FOR THE INVENTION
PSEUDOMYXOMA PERITONEI: OPTIMIZED ALGORITHM
OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT

THE PRESIDENT OF JURY **THE PRESIDENT OF SPWiR**

DR ANDRAS VEDRES **PROF. MICHAL SZOTA**

WARSAW, 8-10TH OF OCTOBER 2013

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Vozian Marin

Semnătura

Data

Curriculum Vitae

Dr. Marin Vozian

Nume: Vozian
Prenume: Marin
Data nașterii: 18 noiembrie 1977
Locul nașterii: Chișinău
Cetățenia: Republica Moldova, România
Nr de telefon: +37379457310
e-mail: marin.vozian@usmf.md



STUDII:

1994-2000 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, facultatea de medicină generală.

2000-2003 Rezidențiat la specialitatea Chirurgie Generală, Catedra chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu”.

2003-2007 Doctorat cu frecvență redusă, Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu”.

2012-2014 Studii de masterat, Școala de Management în Sănătate Publică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

STAGII:

2009 Surgery, organizat de Fundația Americano-Austriacă (AAF), (Salzburg, Austria).

2014 General Surgery, organizat de Open Medical Institute (OMI), Landes Krankenhaus, (Salzburg, Austria).

LIMBI VORBITE:

Româna Limba maternă, citit–excelent, vorbit–excelent, scris–excelent.

Engleza Citit–excelent, vorbit–excelent, scris–excelent.

Rusa

Citit–excelent, vorbit–excelent, scris–excelent.

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ:

2008 – prezent

Asistent universitar la Catedra chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a IP USMF „N.Testemițanu”.

2002 – prezent

Medic chirurg IMSP IMU (prin cumul).

DOMENII DE ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ: chirurgie generală și oncologică; trauma și chirurgia de urgență.

LUCRĂRI PUBLICATE:

Peste 70 lucrări științifice, inclusiv în reviste cu Impact Factor.

PREMII LA SALOANELE DE INVENTICĂ ȘI INOVAȚII:

2013

Medalie de aur - European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent.

2013

Medalie de aur - 9 Международный Салон изобретений и новых технологий "Новое Время".

2013

Medalie de bronz - INTERNATIONAL WARSAW INVENTION SHOW (IWIS).

APARTENENȚA LA SOCIETĂȚI/ASOCIAȚII ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE, INTERNAȚIONALE:

2003 – prezent

Asociația Chirurgilor din Republica Moldova “N. Anestiadi”.

2012 – prezent

European Digestive Surgery.