

PSEUDOMYXOMA OF THE PERITONE

E. Kondratyuk
S. Alyadinova
E. Solovieva
M. Umerova

Summary. Peritoneal pseudomyxoma (PMP) is a rare clinical disease characterized by diffuse intra-abdominal gelatinous ascites, the so-called “jelly belly”, with mucinous implants on the surface of the peritoneum. Werth first coined the term pseudomyxoma peritoneum in 1884. It was originally thought to be due to a perforated cystadenoma of the appendix. However, it is now more commonly used to describe the peritoneal extension of a mucus-producing neoplasm, most commonly from the appendix, but also from the small and large intestines, stomach, pancreas, lungs, breast, gallbladder, fallopian tubes, and ovaries. Due to its lazy behavior, peritoneal pseudomyxoma is often found incidentally at a relatively late stage during laparoscopy, laparotomy, or imaging studies for other medical purposes. Peritoneal pseudomyxoma merits consideration as a ‘borderline malignancy’ with a variable prognosis depending on the site of origin.

Keywords: pseudomyxoma of the peritoneum, adenomatous polyps, mucocele, cytoreduction, mitomycin C, cancer markers.

ПСЕВДОМИКСОМА БРЮШИНЫ

Кондратюк Эвелина Рустемовна

Кандидат медицинских наук, доцент, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Алядинова Сафинар Серверовна

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь
 safinar.alyadinova@bk.ru

Соловьёва Екатерина Васильевна

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь
 kateyako@mail.ru

Умерова Мавиле Джелаловна

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Симферополь
 umerova.2000@mail.ru

Аннотация. Псевдомиксома брюшины (ПМП) — редкое клиническое заболевание, характеризующееся диффузным внутрибрюшным студенистым асцитом, так называемым “желеобразным животом”, с муцинозными имплантатами на поверхности брюшины. Верт впервые ввел термин псевдомиксома брюшины в 1884 году. Первоначально считалось, что она возникает из-за перфорированной цистаденомы аппендикса. Однако в настоящее время он более широко используется для описания перитонеального распространения новообразования, продуцирующего слизь, чаще всего из аппендикса, а также тонкой и толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, легких, молочной железы, желчного пузыря, фаллопиевых труб и яичников. Из-за своего ленивого поведения псевдомиксома брюшины часто обнаруживается случайно на относительно поздней стадии во время лапароскопии, лапаротомии или визуализирующих исследований для других медицинских целей. Псевдомиксома брюшины заслуживает рассмотрения как ‘пограничная злокачественная опухоль’ с изменяющимся прогнозом в зависимости от места происхождения.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, аденоматозные полипы, мукоцеле, циторедукция, митомицин C, онкомаркеры.

Пациенты с семейным аденоматозным полипозом (ФАП) демонстрируют повышенный риск развития муцинозной аденокарциномы червеобразного отростка. Мутация KRAS также присутствует в 70% аденом аппендикса. [1]

Предполагаемая заболеваемость псевдомиксомой брюшины составляет примерно от 1 до 4 случаев на миллион в год. Первичный участок идентифицирует-

ся преимущественно как муцинозная аденокарцинома аппендикса. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял 53 года. Женщины поражаются чаще, чем мужчины. [2]

Существует несколько этапов, участвующих в патогенезе псевдомиксомы брюшины. Первоначально опухольные клетки, происходящие из муцинозного эпителия червеобразного отростка, непрерывно выделяют

слизь в просвет червеобразного отростка и образуют мукоцеле, которое в конечном итоге разрывается. Свободно плавающие муцинозные эпителиальные опухолевые клетки затем имплантируются в различные части брюшной полости под действием тока внутрибрюшинной жидкости и силы тяжести, благодаря отсутствию у них адгезивных свойств. Это называется так называемым 'феноменом перераспределения'. Внутрибрюшинная жидкость чаще всего реабсорбируется через правый параколический желоб к правой гемидиафрагме и большому и малому сальнику, становясь, таким образом, основными местами отложений опухоли, когда клетки попадают в ловушку в небольших лимфатических системах. Гравитация является другим важным механизмом перераспределения, который способствует накоплению опухолевых клеток в малом тазу, таких как ректовезикальный мешок или мешок Дугласа. [3,4]

Подвижные органы, такие как тонкая кишка и ее брыжейка, обычно менее подвержены поражению по сравнению с более неподвижными частями, такими как антральный отдел, двенадцатиперстно-ювенильный изгиб, связка Трейтца, илеоцекальная и ректосигмоидная области, на ранней стадии процесса заболевания. Но на терминальной стадии заболевания может быть охвачена вся брюшная полость. Имплантированные опухолевые клетки продолжают размножаться и вырабатывать большое количество слизи и в конечном итоге образуют муцинозный асцит в течение месяцев или даже лет. Чрезмерная опухолевая нагрузка и последующее высокое внутрибрюшное давление могут еще больше ограничить опорожнение кишечника и даже привести к непроходимости тонкой кишки, требующей хирургической резекции. Сообщалось о внебрюшинной инвазии в основном в плевральную полость. Лимфатические или гематогенные метастазы встречаются редко. [5,6,7]

Макроскопическое исследование часто выявляет обильный студенистый тазовый или брюшной муцин, или муцинозный асцит, сопровождающийся кистозными эпителиальными имплантатами на поверхности брюшины. Эти повреждения варьируются в размерах от нескольких мм до нескольких сантиметров. Также часто встречается большой 'сальниковый пирог'.

Для псевдомиксома брюшины было предложено несколько гистологических систем классификации. Ронетт и др. сначала псевдомиксома брюшины была разделена на две группы: диссеминированный перитонеальный аденомуциноз (DPAM) и перитонеальный муцинозный карциноматоз (PMCA). DPAM характеризуется обильной слизью, содержащей скудные муцинозные эпителиальные клетки с минимальной цитологической атипией и митотической активностью, в то время как

PMCA характеризуется более обильными муцинозными эпителиальными клетками с цитологической атипией высокой степени и митотической активностью. В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дополнительно усовершенствовала систему классификации. [8,9]

- ◆ Бесклеточный муцин: муцин в брюшной полости без опухолевых эпителиальных клеток.
- ◆ Низкодифференцированная муцинозная карцинома брюшины (синоним DPAM) представлена в виде пулов муцина с низкой клеточностью (менее 10%), невыразительной цитологией и нерасплаивающимся кубовидным эпителием. Опухолевые клетки расположены в виде полосок или железоподобных структур. Инфильтративного роста нет.
- ◆ Муцинозная карцинома брюшины высокой степени злокачественности (синоним PMCA): пулы муцина с высокой клеточностью, умеренной / тяжелой цитологической атипией, многочисленными митозами и решетчатой формой роста. Часто присутствует деструктивная инфильтративная инвазия в нижележащие органы.
- ◆ Муцинозная карцинома брюшины высокой степени злокачественности с перстневидными клетками: любое поражение с компонентом перстневидных клеток, классифицируемое отдельно из-за их худшего прогноза.

Исследователи предположили сверхэкспрессию MUC2 в качестве молекулярного маркера для PMP кишечного происхождения. Опухоли аппендикса также экспрессируют CK20, SEA и CDX2 и обычно отрицательны для CK7 и CA 125. Также имеются сообщения о потере экспрессии белка генов репарации MLH1 и PMS2. [10,11,12]

На начальной стадии псевдомиксома брюшины часто протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими признаками и симптомами, которые иногда ошибочно диагностируются как синдром раздраженного кишечника. По мере прогрессирования заболевания у пациентов могут проявляться симптомы, похожие на аппендицит, увеличение обхвата живота, наличие тазовых масс или недавно возникшая грыжа. Более запущенное заболевание может привести к вздутию живота, асциту, непроходимости кишечника и нарушению питания. [13,14,15]

Физикальное обследование может выявить вздутие живота с пальпируемым сальниковым налетом. Ректальное исследование может выявить отложения в мешке Дугласа или ректовезикальном мешке. У женщин могут прощупываться образования в яичниках. [16,17]

Компьютерная томография с контрастированием грудной клетки, брюшной полости и таза в настоящее время является методом визуализации выбора для диагностики псевдомиксомы брюшины. Типичным видом КТ является 'зубчатость' поверхности печени и селезенки, вызванная локализованными скоплениями муцина, который отличает муцин от жидкого асцита. Муцинозный материал похож по плотности на воду. Существуют также островки более высокого ослабления из-за рассеянных твердых элементов и кальцификации в муцинозном материале. Однако первичное поражение аппендикса может отсутствовать или его трудно идентифицировать при визуализации. По сравнению с КТ, МРТ с добавлением гадолиния более чувствительна при локализации опухоли и оценке тонкой кишки, а также гепатодуоденальной связки. ПЭТ / компьютерная томография может быть полезна при более агрессивных вариантах, выявляя экстраабдоминальные заболевания. [18,19]

Установлено, что онкомаркеры имеют прогностическую ценность и полезны для наблюдения за пациентами после лечения. Обнаружено, что СЕА и СА 19.9 имеют высокий уровень РМР аппендицитного происхождения. Также обнаружен высокий уровень СА 125, но с вовлечением яичников. [20]

Окончательный диагноз основывается на гистопатологическом исследовании биопсии и хирургического образца с помощью лапароскопии или лапаротомии, особенно когда клинические и рентгенологические проявления неспецифичны. Чрескожная биопсия под контролем изображения имеет ограниченную ценность, поскольку результирующим материалом может быть бесклеточный муцин. [21]

Традиционное периодическое хирургическое лечение было менее предпочтительным из-за неизбежного рецидива заболевания и более высокого риска повторных операций. В настоящее время рекомендуемое стандартное лечение ПМП состоит из полной циторедукции (CRS) и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC). Целью CRS является удаление

всех видимых опухолей. Резекция считается завершённой, если не осталось образований размером более 2,5 мм. HIPEC нацелен на уничтожение любых макроскопических или микроскопических остатков опухоли. Наиболее часто используемым химиотерапевтическим средством является митомицин С (ММС), и причиной нагревания является увеличение проникновения препарата. Базовую компьютерную томографию, а также определение онкомаркеров рекомендуется проводить через 3 месяца после операции, а затем каждые 6 месяцев для контроля рецидива. Выборочная операция второго взгляда при рецидиве рассматривается для отдельных пациентов. Однако, поскольку CRS / HIPEC является агрессивным методом лечения, перед операцией следует тщательно оценить сопутствующие заболевания. А пациенты с поражениями высокой степени или клеточными компонентами перстневидного кольца с оценкой эффективности ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) от 2 до 3 имеют значительно более низкую общую выживаемость после операции. Этим пациентам может быть полезна обширная паллиативная резекция для улучшения качества жизни. Было показано, что послеоперационная системная химиотерапия приносит пользу пациентам с опухолью высокой степени злокачественности после CRS / HIPEC, но не пациентам с опухолью низкой степени злокачественности. Однако в настоящее время не существует общепринятого стандартизированного плана. Предоперационная системная химиотерапия, как правило, не помогает. [22,23,24]

Прогноз псевдомиксомы брюшины тесно коррелирует с гистопатологической классификацией. Десятилетняя выживаемость пациентов с опухолями низкой степени злокачественности / DPAM составляет 63% по сравнению с 40,1% у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности / PMCA и 0% у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности с перстневидными клетками после лечения CRS / HIPEC в одном недавнем исследовании. Однако данные различаются в разных исследованиях. Прежде всего, пациенты, которые проходят CRS / HIPEC, имеют лучший долгосрочный результат, чем те, кто проходит операцию по удалению опухоли. [25]

ЛИТЕРАТУРА

1. Moran BJ, Cecil TD, The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003 Jul; [PubMed PMID: 14567019]
2. Diagnosis of Pseudomyxoma peritonei via endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration: a case report and review of literature. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017 May; [PubMed PMID: 28155576]
3. Mittal R, Chandramohan A, Moran B, Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017 Aug; [PubMed PMID: 28540829]
4. Baratti D, Kusamura S, Milione M, Pietrantonio F, Caporale M, Guaglio M, Deraco M, Pseudomyxoma Peritonei of Extra-Appendiceal Origin: A Comparative Study. *Annals of surgical oncology*. 2016 Dec; [PubMed PMID: 27352203]

5. Shih IM, Yan H, Speyrer D, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Ronnett BM, Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *The American journal of surgical pathology*. 2001 Aug; [PubMed PMID: 11474297]
6. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA, Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008 Feb; [PubMed PMID: 17524597]
7. García KM, Flores KM, Ruiz A, González FL, Rodríguez ÁM, Pseudomyxoma Peritonei: Case Report and Literature Review. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2019 Jan 8; [PubMed PMID: 30618002]
8. Sugarbaker PH, Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Annals of surgery*. 1994 Feb; [PubMed PMID: 8129480]
9. Sulkin TV, O'Neill H, Amin AI, Moran B, CT in pseudomyxoma peritonei: a review of 17 cases. *Clinical radiology*. 2002 Jul; [PubMed PMID: 12096860]
10. Pestieau SR, Esquivel J, Sugarbaker PH, Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Annals of surgical oncology*. 2000 Apr; [PubMed PMID: 10791850]
11. Smeenk RM, Bruin SC, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Pseudomyxoma peritonei. *Current problems in surgery*. 2008 Aug; [PubMed PMID: 18590843]
12. Rizvi SA, Syed W, Shergill R, Approach to pseudomyxoma peritonei. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2018 Aug 27; [PubMed PMID: 30190782]
13. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, Dalton RR, Ettinghausen SE, Jacquet P, Jelinek J, Koslowe P, Kurman RJ, Shmookler B, Stephens AD, Steves MA, Stuart OA, White S, Zahn CM, Zoetmulder FA, Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Advances in surgery*. 1996; [PubMed PMID: 8960339]
14. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM, Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to [PubMed PMID: 7503361]
15. Ramaswamy V, Pathology of Mucinous Appendiceal Tumors and Pseudomyxoma Peritonei. *Indian journal of surgical oncology*. 2016 Jun; [PubMed PMID: 27065718]
16. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ, A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *The American journal of surgical pathology*. 2016 Jan; [PubMed PMID: 26492181]
17. Shetty S, Natarajan B, Thomas P, Govindarajan V, Sharma P, Loggie B, Proposed classification of pseudomyxoma peritonei: influence of signet ring cells on survival. *The American surgeon*. 2013 Nov; [PubMed PMID: 24165252]
18. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, Gui X, Isaac S, Milione M, Misdraji J, Pai RK, Rodriguez-Justo M, Sobin LH, van Velthuysen MF, Yantiss RK, The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017 Dec; [PubMed PMID: 28746986]
19. Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, Siqueira SA, Carvalho FM, Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosis type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008 Jan-Feb; [PubMed PMID: 17511804]
20. Fernandes ACO, Rocha GRMD, Oliveira AD, Guimarães MD, Carvalho SC, Chojniak R, Pseudomyxoma peritonei in a pediatric patient: A case report and literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*. 2018 Feb; [PubMed PMID: 29641675]
21. Sullivan BJ, Bolton N, Sarpel U, Magge D, A unique presentation of superinfected pseudomyxoma peritonei secondary to a low-grade appendiceal mucinous neoplasm. *World journal of surgical oncology*. 2019 Feb 18; [PubMed PMID: 30777068]
22. Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ, Pseudomyxoma peritonei. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010 Jan 15; [PubMed PMID: 21160816]
23. Hinson FL, Ambrose NS, Pseudomyxoma peritonei. *The British journal of surgery*. 1998 Oct; [PubMed PMID: 9782010]
24. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, Baratti D, Deraco M, Elias D, Sardi A, Liauw W, Yan TD, Barrios P, Gómez Portilla A, de Hingh IH, Ceelen WP, Pelz JO, Piso P, González-Moreno S, Van Der Speeten K, Morris DL, Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10; [PubMed PMID: 22614976]
25. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA, Progression of pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: management and outcome. *Annals of surgical oncology*. 2007 Feb; [PubMed PMID: 17103067]