

Śluzak rzekomy otrzewnej – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Przegląd piśmiennictwa i analiza przypadku

Pseudomyxoma peritonei – diagnostic and therapeutic difficulties.
Literature review and case report

Jarosław Daniluk¹, Grażyna Jurkowska¹, Roman Bandurski², Agnieszka Świdnicka-Siergiejko¹, Andrzej Dąbrowski¹

¹Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²II Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Prz Gastroenterol 2012; 7 (3): 176–184

DOI: 10.5114/pg.2012.29886

Słowa kluczowe: śluzak rzekomy otrzewnej, guzy wyrostka robaczkowego, cytoredukcyjne leczenie operacyjne, hipertermiczna dootrzewnowa chemioterapia.

Key words: pseudomyxoma peritonei, appendiceal tumours, cytoreductive therapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Adres do korespondencji: dr n. med. Grażyna Jurkowska, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 747 82 34, e-mail: jurkowg@umwb.edu.pl

Streszczenie

Śluzak rzekomy otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei* – PMP) jest rzadką, postępującą chorobą charakteryzującą się nadmierną akumulacją śluzu w jamie otrzewnej. Wywodzi się przypuszczalnie z guzów wyrostka robaczkowego lub guzów jajnika o niskim potencjale złośliwienia. Odmienne biologiczne zachowanie się guzów zlokalizowanych w różnych miejscach utrudnia rozpoznanie i leczenie. Tomografia komputerowa jest preferowaną metodą obrazowania, umożliwiającą kwalifikację chorych do zabiegu chirurgicznego oraz ocenę pooperacyjną. Terapia PMP jest leczeniem paliatywnym, polegającym głównie na wielokrotnych zabiegach chirurgicznych cytoredukcyjnych, niekiedy w połączeniu z dootrzewnową chemioterapią hipertermiczną. Stosowane metody zmniejszyły śmiertelność i chorobowość. Pomimo małej agresywności choroby nie jest możliwe jej wyleczenie, a oczekiwany czas przeżycia chorych jest ograniczony. W artykule opisano przypadek chorego ze śluzakiem rzekomym otrzewnej oraz przedstawiono dostępne dane z piśmiennictwa na temat choroby.

Wstęp

Śluzak rzekomy otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei* – PMP) jest rzadką chorobą o nieznanym podłożu patogenetycznym. Charakteryzuje się gromadzeniem w obrębie jamy brzusznej dużej ilości galaretowatego śluzu oraz obecnością na powierzchni otrzewnej sieci komórek nabłonkowych produkujących śluz. Śluz składa się z kwaśnych mukopolisacharydów, może też zawierać

Abstract

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare, progressive disease with extensive mucinous accumulation within the peritoneal cavity. It originates from low malignant potential tumours of the appendix or ovaries. Different biological behaviour of tumours of various sites leads to a dilemma in diagnosis and management. The computed tomography (CT) scan is the preferred imaging modality in selection of patients for operation and for follow-up. The therapy of pseudomyxoma peritonei is palliative treatment, which consists in multiple cytoreductive surgery and sometimes in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. These methods have reduced mortality and morbidity. Although the disease is minimally invasive, the expected long-term survival is limited with no prospect of cure. This paper describes a case of pseudomyxoma peritonei and presents the available literature data.

komórki o charakterze łagodnym lub złośliwym. W piśmiennictwie anglojęzycznym opisującym PMP często używa się określenia *jelly belly*, co oznacza galaretowaty brzuch. Chorobę po raz pierwszy przedstawił Rokitsky w 1842 roku [1]. Termin PMP wprowadził Werth w 1884 roku [2]. Na początku XX wieku Frankel wykazał związek pomiędzy tą chorobą a pierwotnym guzem w obrębie wyrostka robaczkowego [3]. Śluzak rzekomy

otrzewnej występuje z częstością 1 przypadek na 1 mln rocznie. Niekiedy stwierdzany jest przypadkowo w trakcie laparotomii, z częstością 2 przypadki na 10 tys. laparotomii. Choroba występuje średnio w 58. roku życia, 2–3 razy częściej wśród kobiet, chociaż według niektórych autorów pojawia się z równą częstością u obu płci [4, 5].

Choroba dotyczy otrzewnej, praktycznie nie obejmuje węzłów chłonnych lub narządów mięsaszowych. Przypuszcza się, że najczęstszą przyczyną powstania śluzaka rzekomego otrzewnej są patologiczne procesy w obrębie wyrostka robaczkowego lub jajnika. Zmianami pierwotnymi prowadzącymi do rozwoju PMP są: torbiel śluzowa, gruczolakotorbielak śluzowy lub gruczolakorak śluzotwórczy [6]. Chociaż pierwotnym punktem wyjścia najczęściej jest wyrostek robaczkowy, to choroba może się rozprzestrzeniać na inne narządy, np. jajniki. Uważa się, że znaczna część guzów jajnika jest wtórna do guzów wyrostka robaczkowego [7]. Ze względu na cechy PMP, takie jak: mała złośliwość biologiczna, rzadkie powstawanie przerzutów w węzłach chłonnych i wątrobie oraz gromadzenie się zmian zwykle w miejscach, gdzie możliwe jest ich usunięcie, głównym sposobem terapii jest chirurgiczna resekcja zmian w obrębie otrzewnej (tzw. całkowita cytoredukcja) połączona z chemioterapią dootrzewnową lub usunięcie możliwie największej masy guza [6, 8]. Do najważniejszych czynników rokowniczych zalicza się: doszczętność zabiegu chirurgicznego, stopień zróżnicowania histologicznego PMP oraz rodzaj wcześniejszych interwencji chirurgicznych [6].

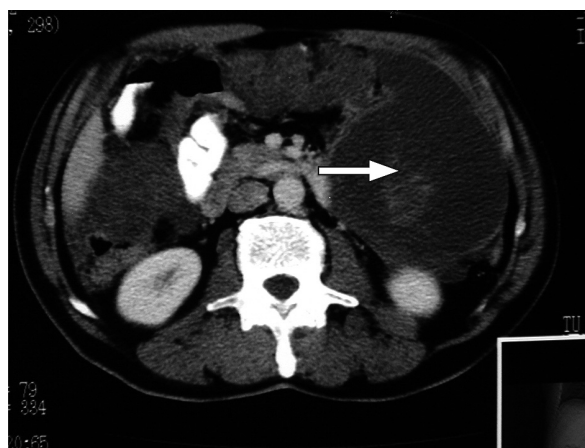
Opis przypadku

Mężczyzna, 62 lata, zgłosił się do szpitala z powodu występujących od około 4 miesięcy nieznacznie nasilonych bólów w nadbrzuszu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niebolesny opór w lewym nadbrzuszu, odprowadzalną przepuklinę pachwinową lewostronną. W badaniach laboratoryjnych nie odnotowano odchyłeń od normy. W badaniach obrazowych [ultrasonografia (USG) i tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej] uwidoczniono wolny płyn w jamie otrzewnej oraz rozległe masy hipodensyjne, częściowo otorbione (wielkości do 11 cm) o niejednorodnej strukturze, niehomogennie wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego. Zmiany wypełniały lewą połowę jamy otrzewnej, śródbrzusze środkowe oraz ciągnęły się pomiędzy dolnym biegunem nerki prawej i wątrobą, podwątrobowo w sąsiedztwie wstępnicy i kątnicy, do wysokości górnego brzegu talerza biodrowego. Narządy mięsaszowe jamy brzusznej nie wykazywały odchyłeń od normy. Obraz TK sugerował zmianę wywodzącą się z otrzewnej (*pseudomyxoma* lub *mesothelioma*) – pierwotną lub wtórną

(ryc. 1). W gastrokopii nie stwierdzono odchyłeń od normy; w kolonoskopii, poza uchyłkami esicy – bez odchyłeń od stanu prawidłowego. Pacjenta zakwalifikowano do laparotomii, w trakcie której usunięto sieć większą z licznymi torbielami śluzowymi, pękniętą torbiel z okolicy krezki zagięcia śledzionowego jelita grubego, przyczepki sieciowe esicy oraz zmiany z otrzewnej ściennej. W badaniu histopatologicznym śródoperacyjnym i pooperacyjnym wykazano PMP. Przebieg pooperacyjny nie był powikłany.

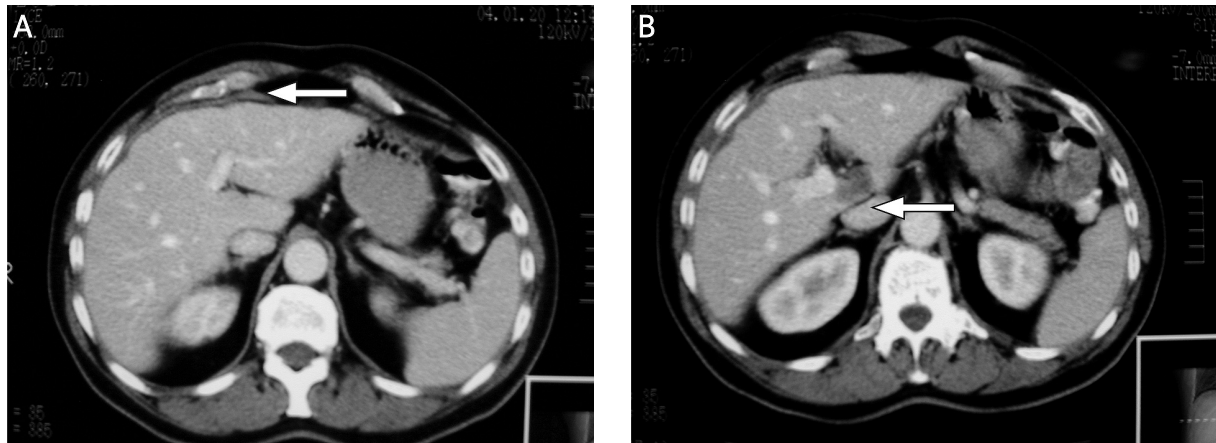
Po 10 miesiącach obserwacji w poradni onkologicznej, w trakcie których pacjent nie odczuwał dolegliwości, wykonano kontrolną TK jamy brzusznej, w której stwierdzono liczne hipodensyjne zmiany na powierzchni wątroby (największa o średnicy 15 mm × 23 mm), w obrębie wnęki wątroby oraz na wysokości głowy trzustki, tuż powyżej żyły głównej dolnej (ryc. 2.). W badaniu przedmiotowym rozpoznano przepuklinę pachwinową lewostronną, odprowadzalną, a wyniki badań laboratoryjnych były prawidłowe. Ponownie w przeprowadzonej diagnostyce endoskopowej (gastroskopia, kolonoskopia) nie wykazano odchyłeń od normy.

Po 4 latach od rozpoznania PMP, w trakcie kontrolnej kolonoskopii stwierdzono 2 drobne polipy, które usunięto bez powikłań (wynik badania histopatologicznego – HP: polip hiperplastyczny, gruczolak cewkowo-kosmkowy z dysplazją małego stopnia), oraz zniekształcenie błony śluzowej odbytnicy mogące odpowiadać uciskowi z zewnątrz. Rok później usunięto z jamy otrzewnej



Ryc. 1. Tomografia komputerowa jamy brzusznej – wolny płyn w jamie otrzewnej, rozległe masy hipodensyjne, częściowo otorbione, średnica do 11 cm (strzałka)

Fig. 1. CT scan – free fluid in peritoneal cavity, diffuse hypodense masses, partly encapsulated, diameter up to 11 cm (arrow)



Ryc. 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej. Liczne zmiany hipodensyjne na powierzchni wątroby (strzałka) (A) i w okolicy wnęki wątroby 1,5 cm × 2,3 cm (strzałka) (B)

Fig. 2. CT scan. Numerous hypodense masses on liver surface (arrow) (A), in liver hilum (arrow) (B)

dostępne zmiany torbielowate wypełnione treścią śluzową oraz wykonano appendektomię (HP: przewlekłe zapalenie wyrostka robaczkowego). W następnym roku (6 lat od rozpoznania) stwierdzono obecność dużego guza moszny po stronie prawej, który usunięto wraz z jądrem i fragmentem powrózka nasiennego (HP: obraz mikroskopowy może odpowiadać śluzakowi rzekomemu) (ryc. 3., 4.). Wykonano ponadto plastykę przepukliny pachwinowej prawostronnej.

Po 7 latach od pierwszej hospitalizacji chory został przyjęty do szpitala, skarżył się na występujące od kilku tygodni żółtce białek i skóry, świąd skóry, oddawanie ciemnego moczu i odbarwionego stolca, zmniejszenie masy ciała i apetytu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono żółtce skóry i białek, powiększenie wątroby i wyczuwalne guzy w jamie brzusznej wielkości 2–5 cm. W badaniach laboratoryjnych wykazano hiper-

bilirubinemię z przewagą bilirubiny bezpośredniej, podwyższoną aktywność enzymów wskaźnikowych i wydalniczych wątroby, hipercholesterolemię, zwiększone stężenie antygenu CEA (*carcinoembryonic antigen*, antygen rakowo- płodowy) i łagodną niedokrwistość normocytarną. W gastrokopii uwidoczniono zmiany sugerujące guz podśluzówkowy (*submucosal tumor – SMT*) na ścianie tylnej trzonu, przedniej *antrum* i na ścianie dolnej opuszki dwunastnicy; liczne drobne polipy w okolicy sklepienia i górnej części trzonu oraz polipowaty rozrost na ścianie tylnej tuż za odźwiernikiem. W USG jamy brzusznej stwierdzono poszerzone drogi żółciowe



Ryc. 3. Duży guz moszny po stronie prawej
Fig. 3. Large tumour of scrotum on the right side



Ryc. 4. Obraz śródoperacyjny: duży guz moszny po stronie prawej zawierający naciek śluzaka rzekomego oraz prawe jądro i fragment powrózka nasiennego

Fig. 4. Large tumour of scrotum on the right side, including: infiltration of pseudomyxoma peritonei, right testis and spermatic cord

wewnątrzwątrobowe i przewód żółciowy wspólny. Z uwagi na obraz kliniczny podjęto próbę rewizji i protezowania dróg żółciowych, która była powikłana perforacją przewodu pokarmowego. W kontrolnej TK jamy brzusznej po endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej uwidoczono cechy perforacji przewodu pokarmowego oraz liczne polycykliczne masy torbielowate o gęstej zawartości płynowej 20–30 j.H. Pacjenta zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego ze wskazań życiowych, w trakcie którego potwierdzono zaotrzewnową perforację dwunastnicy oraz stwierdzono rozległe płaszczyznowe zrosty; liczne, różnej wielkości guzy torbielowate z zawartością galaretowato-śluzową w otrzewnej ściennej, krezce poprzecznej, więzadle wątrobowo-dwunastniczym, we wnęce wątroby niemożliwiające identyfikację struktur więzadła oraz zaotrzewnowo w miednicy małej. Uwidoczono ponadto duży, zastoinowy (300 ml) pęcherzyk żółciowy ze stanem zapalnym ściany. Uruchomiono pętlę jelita czczego, zespolono z dnem pęcherzyka żółciowego „bok do boku” oraz usunięto z jamy otrzewnej część dostępnych „zmian śluzowatych”. Przebieg pooperacyjny nie był powikłany. Chorego w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Omówienie

Śluzak rzekomy otrzewnej jest rzadką chorobą o bardzo różnorodnym przebiegu klinicznym. Nie ustalono jednoznacznie przyczyny i lokalizacji pierwotnych zmian patologicznych prowadzących do powstania PMP oraz wytycznych dotyczących sposobu leczenia. Początkowo uważano, że głównym miejscem rozwoju śluzaka rzekomego są jajniki. Dokładna analiza histologiczna wykazała jednak współistnienie niemal we wszystkich przypadkach PMP zmian patologicznych w obrębie wyrostka robaczkowego, takich jak torbiel śluzowa, gruczolak, rak. W modelu doświadczalnym Cheng spowodował powstanie torbieli śluzowej wyrostka robaczkowego, jednak jej pęknięcie nie doprowadziło do rozwoju PMP [9]. Obecnie uważa się, że śluzak rzekomy powstaje w wyniku obecności w jamie otrzewnej komórek nowotworowych wytwarzających śluz. Istnieje wiele przesłanek przemawiających za tym, że pierwotnym miejscem powstania PMP są zmiany w obrębie wyrostka robaczkowego [10–12]. Zmiany nowotworowe w jajniku są zwykle prawostronne lub obustronne, jedynie w 20% przypadków dotyczą wyłącznie lewego jajnika [13]. Analiza histopatologiczna tych zmian sugeruje wtórne wszczepienie komórek nowotworowych na powierzchni jajnika. Ze względu na różne umiejscowienie w embriogenezie wydaje się mało prawdopodobne, aby jajnik i wyrostek robaczkowy wykazywały predyspozycję do wystąpienia w nich nowotworu tego samego typu. Ronnet i wsp. na podsta-

wie badań immunohistochemicznych [11] oraz Szych i wsp. na podstawie badań genetycznych [12] sugerują, że główną przyczyną rozwoju PMP są zmiany patologiczne wyrostka robaczkowego. Wykazano ponadto, że u podstaw patogenetycznych PMP leży nadmierna ekspresja genu *MUC2* odpowiedzialnego za produkcję śluzu w komórkach kubkowych. Obecność *MUC2* stwierdzono również w prawidłowych komórkach nabłonkowych wyrostka robaczkowego, nie wykazano natomiast ekspresji *MUC2* w nowotworach wywodzących się z jajnika, co dodatkowo przemawia za pierwotną lokalizacją PMP w wyrostku robaczkowym [14]. W pojedynczych przypadkach PMP może się wywodzić ze zmian zlokalizowanych w narządach innych niż wyrostek robaczkowy. W piśmiennictwie opisano przypadki PMP, których źródłem był potworniak dojrzwały jajnika. Badania histopatologiczne i immunohistochemiczne sugerują, że zmiany te wywodzą się z nabłonka śluzowego przewodu pokarmowego będącego komponentem potworniaka [15]. W przypadku PMP wywodzących się z potworniaków jajnika rokowanie wydaje się lepsze niż w PMP wywodzących się z wyrostka robaczkowego, nie opisano dotychczas nawrotów. Saluja i wsp. opisali przypadek PMP wywodzący się z guza jajnika o ograniczonej złośliwości (*borderline ovarian tumour*). Ponadto autorzy zaproponowali kryteria, które należy wziąć pod uwagę przy podejrzeniu, że źródłem PMP jest guz jajnika o ograniczonej złośliwości. W tym przypadku powinny być spełnione takie kryteria, jak: prawidłowy wyrostek robaczkowy w badaniu mikroskopowym, wykluczenie guza jelita grubego w kolonoskopii, wykluczenie guza w innym miejscu niż jajnik w TK, wynik badania immunohistochemicznego przemawiający za lokalizacją w jajniku (CK20+/CK7+), wykluczenie potworniaka jajnika w badaniu histologicznym jajnika oraz obecność śluzu w jamie brzusznej typu DPAM [16] (tab. I).

W klasycznej postaci PMP rozwijający się w wyrostku robaczkowym gruczolak powoduje zamknięcie jego światła, a w konsekwencji przerwanie ciągłości ścian i wydostanie się śluzu oraz komórek nabłonkowych produkujących śluz do jamy otrzewnej. Na skutek procesów gojenia i włóknienia możliwe jest stwierdzenie braku wyrostka w trakcie laparotomii lub niewykazanie w nim zmian patologicznych. Rzadką przyczyną powstawania PMP są zmiany nowotworowe w żołądku, jelicie grubym, pęcherzyku żółciowym, trzustce, moczowodzie, pęcherzu moczowym, macicy, jajowodzie, płucach i gruczole piersiowym [17, 18].

Obraz kliniczny w dużej mierze zależy od przyczyny PMP. Ze względu na skąpe i niecharakterystyczne objawy często rozpoznaje się go przypadkowo, w trakcie laparotomii wykonywanej z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, zapalenia otrzewnej

lub nowotworu układu rodnego. Niekiedy wyczuwa się nieprawidłowe opory w jamie brzusznej, u 39% kobiet w obrębie jajników. W przebiegu PMP może wystąpić: podejrzenie ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego (27%), powiększanie się obwodu i bóle brzucha (23%), przepuklina pachwinowa (u 25% mężczyzn i 5% kobiet), wodobrzusze (4%) oraz inne niespecyficzne dolegliwości (9%) [19–21]. W przypadku nawrotu choroby obserwuje się powstawanie zrostów w jamie otrzewnej, które mogą prowadzić do niedrożności jelit lub żółtaczki mechanicznej [22].

Diagnostyka PMP opiera się przede wszystkim na badaniach obrazowych jamy brzusznej. Do podstawowych badań zalicza się USG i TK. Zmiany charakterystyczne dla PMP najczęściej zlokalizowane są w obrębie miednicy, sieci większej i mniejszej oraz prawej przestrzeni zawątrobowej. Charakterystyczny jest brak komórek nowotworowych na powierzchni jelita, ponieważ jego ruchy perystaltyczne zapobiegają przyleganiu komórek. Wyjątek stanowią okolica zastawki Bauhina, odbytnica oraz odźwiernik, gdyż narządy te położone są zaotrzewnowo i nie wykazują ruchomości zależnej od perystaltyki [23–25]. W USG stwierdza się wodobrzusze z licznymi, częściowo litymi masami oraz z charakterystycznym „muszłowatym” kształtem krawędzi wątroby i śledziony, powstałym wskutek wzmożonego ucisku wywieranego przez przylegające wszczepy otrzewnowe [24]. W TK obserwuje się wodobrzusze oraz – podobnie jak w USG – zmianę kształtu krawędzi narządów mięsaszowych, wszczepy otrzewnowe guza o charakterze śluzowym z patologicznymi zmianami najczęściej w wyrostku robaczkowym, jajnikach, sieci i okolicy pod-

przeponowej. Z uwagi na to, że komórki produkujące śluz w PMP mają słabe właściwości adherencyjne, krążą one swobodnie w płynie otrzewnowym, tzw. fenomen redystrybucji [20]. Gdy PMP wypełnia całą jamę otrzewnową, zmiany w TK są mniej specyficzne. W większości przypadków istotnymi cechami PMP w obrazie TK jest oszczędzenie jelita cienkiego i jego krezki oraz ich oddzielenie w części środkowej jamy brzusznej przez pogrubiałą sieć większą i masywne śluzowe wodobrzusze [25]. Nie wykazano przewagi rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) nad TK w diagnostyce PMP. Rezonans magnetyczny może być jednak pomocny w ocenie stopnia zaawansowania i podczas selekcji chorych do leczenia cytoredukcyjnego [26]. Biopsja pod kontrolą USG lub TK może być pomocna w ustaleniu rozpoznania, często jednak uzyskuje się nie-diagnostyczny materiał bezkomórkowy.

Trudności w klasyfikacji patologicznej postaci PMP uniemożliwiają porównanie zróżnicowanych wyników leczenia wszystkich chorych z PMP. Niektóre badania obejmowały wszystkie przypadki PMP, niezależnie od pochodzenia, łącznie z gruczolakorakiem śluzowym wyrostka robaczkowego. Inne natomiast obejmowały wyłącznie chorych ze śluzakiem wywodzącym się z gruczolaków torbielowatych wyrostka robaczkowego.

Ronnett przedstawił klasyfikację PMP uwzględniającą podział histologiczny i prognostyczny [5, 10] (tab. I): 1) rozsiana gruczolakośluzakowatość otrzewnej (*disseminated peritoneal adenomucinosis* – DPAM). Ta postać odpowiada określeniu klinicznemu: zespół śluzaka rzekomego otrzewnej, zaproponowanemu przez Esquivel i Sugarbakera [21]. Charakteryzuje się obecnością

Tabela I. Porównanie klasyfikacji neoplazji śluzowej otrzewnej [29]

Table I. Comparison of classification system for peritoneal mucinous neoplasia [29]

Charakterystyka	Ronnett i wsp. [5, 10]	Bradley i wsp. [28]	Misdraji [29]
duża ilość śluzu zawierającego nabłonek śluzowy ze średnio złożoną architekturą i cytologią niskiego stopnia	rozsiana gruczolakośluzakowatość otrzewnej	rak śluzowy otrzewnej niskiego stopnia	zajęcie otrzewnej przez neoplazję śluzową wyrostka robaczkowego niskiego stopnia
duża ilość śluzu zawierającego nabłonek śluzowy ze średnio złożoną architekturą i cytologią wysokiego stopnia	postać pośrednia składająca się z elementów charakterystycznych dla rozsianej gruczolakośluzakowatości otrzewnej z ogniskami dobrze zróżnicowanego gruczolakoraka śluzotwórczego	rak śluzowy otrzewnej niskiego stopnia	dobrze zróżnicowany gruczolakorak śluzowy
prolifercja komórkowa z cechami złożonej architektury i cytologią wysokiego stopnia, gruczolowym utkaniem sitowatym, nacieczeniem gruczolów oraz z pojedynczymi komórkami lub bez nich	rak śluzotwórczy otrzewnej	rak śluzowy otrzewnej, wysokiego stopnia	średnio lub słabo zróżnicowany gruczolakorak śluzowy

w otrzewnej zmian patologicznych składających się z dużej ilości pozakomórkowego śluzu, z komórkami nabłonkowymi wykazującymi niewielką aktywność mitotyczną i minimalną atypię komórkową z ograniczoną proliferacją ogniskową. Cechuje się ona niskim potencjałem złośliwienia. W większości przypadków stwierdza się gruczolaka śluzowego wyrostka robaczkowego;

- 2) postać pośrednia składająca się z elementów charakterystycznych dla DPAM, z ogniskami dobrze zróżnicowanego gruczolakoraka śluzotwórczego (*peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate or discordant features* – PMCA-I/D);
- 3) rak śluzotwórczy otrzewnej (*peritoneal mucinous carcinomatosis* – PMCA). W tym przypadku w otrzewnej stwierdza się obecność nabłonka śluzotwórczego z cechami cytologicznymi i architektonicznymi charakterystycznymi dla raka.

Klasyfikacja ta ma duże znaczenie prognostyczne, ponieważ według doniesień z piśmiennictwa 5-letnie przeżycie w przypadku DPAM wynosi 84%, w PMCA-I/D 37,6%, natomiast w PMCA – zaledwie 6,7% [5, 10]. Rokowanie w przypadku PMCA praktycznie nie różni się od rokowania obserwowanego w przypadku rozsiewu nowotworowego w otrzewnej, raka wyrostka robaczkowego lub jelita grubego. Z tego też powodu część autorów uważa, że PMCA nie powinien być zaliczany do PMP [7]. Ponadto ważne jest, że w trakcie trwania choroby istnieje możliwość transformacji choroby od postaci mniej do bardziej agresywnej. Taki proces obserwowano u niektórych chorych w trakcie kolejnych zabiegów chirurgicznych [27].

Bradley i wsp. oparli się w swojej klasyfikacji na kryteriach Ronnetta i wsp. Potwierdzili, że nowotwory o niskim stopniu (inwazji – przypisek autorów) mają lepsze rokowanie niż znajdujące się na drugim końcu całego spektrum zmian nowotwory o wysokim stopniu. Ze względu na fakt, że PMP jest z definicji rakiem, Bradley i wsp. zaproponowali podział nowotworów śluzowych otrzewnej na raki niskiego i wysokiego stopnia [28] (tab. I). Misdraji i wsp. (na podstawie [29]) stwierdzili, że guzy otrzewnej z komórkami o wysokim stopniu inwazji (czyli cytologią wysokiego stopnia, *high grade cytology*), nawet bez złożonej architektury, mają gorsze rokowanie niż guzy z komórkami o niskim stopniu inwazji (*low grade cytology*). Dlatego przedstawili klasyfikację histopatologiczną neoplazji śluzowej otrzewnej, wyodrębniając zajęcie otrzewnej przez guzy śluzowe wyrostka robaczkowego niskiego stopnia (*low-grade appendiceal mucinous neoplasm* – LAMN) oraz proponując rozpoznawanie gruczolakoraka śluzowego otrzewnej w przypadku obecności guzów z cytologią wysokiego stopnia (*high-grade appendiceal mucinous adenocarcinoma* – MACA) [29] (tab. I). W klasyfikacji Misdraji wszystkie guzy śluzowe

otrzewnej LAMN będą odpowiadały rakowi śluzowemu otrzewnej niskiego stopnia według klasyfikacji Bradleya i wsp. oraz DPAM w klasyfikacji Ronnett i wsp. Podsumowując – niezależnie od zastosowanej terminologii, PMP jest procesem neoplastycznym niskiego stopnia.

Wyróżnia się trzy główne metody terapii PMP:

- 1) metoda ścisłego nadzoru nad pacjentem – wykonanie zabiegu zaleca się jedynie przy wystąpieniu powikłań zagrażających życiu, np. niedrożności. Friedland i wsp. opisali pojedynczy przypadek pacjenta z PMP, który nie wymagał postępowania chirurgicznego podczas 5-letniej obserwacji [30];
- 2) tradycyjne leczenie chirurgiczne – usunięcie możliwie największej masy guza. Zwykle wiąże się z koniecznością usunięcia macicy i jajników oraz sieci, a także wykonania hemikolektomii prawostronnej. Ta metoda obarczona jest dużym odsetkiem nawrotów choroby i koniecznością kolejnych laparotomii, co w związku z powstawaniem zrostów wiąże się ze zwiększonym odsetkiem powikłań (m.in. powstaniem przetok w obrębie jelita cienkiego);
- 3) metoda całkowitej cytoredukcji (*cytoreductive surgery* – CRS) opracowana przez Sugarbakera [31]. Polega na usunięciu lub zniszczeniu wszystkich widocznych zmian patologicznych: całkowite usunięcie guza, hemikolektomia prawostronna, usunięcie sieci większej i mniejszej, śledziony, pęcherzyka żółciowego, otrzewnej ściennej, macicy, jajników, zmian na powierzchni wątroby, a w niektórych przypadkach również resekcji odbytnicy. Technika cytoredukcji ma na celu maksymalnie rozległe usunięcie zmian i ewentualne pozostawienie tych, których średnica nie przekracza 2,5 mm. Przyjęta graniczna wartość średnicy zmian odpowiada głębokości penetracji mitomycyny C. Część autorów w kolejnym etapie zaleca chemioterapię dootrzewnową (5-fluorouracyl) przez 5 dni. Czas trwania zabiegu chirurgicznego prowadzącego do całkowitej cytoredukcji wynosi średnio około 10 godzin [32]. Klasyfikacja doszczętności zabiegu opracowana przez Sugarbakera wyróżnia 4 stopnie cytoredukcji (tab. II) [33].

Obecnie preferowanym sposobem terapii jest całkowita cytoredukcja w połączeniu ze śródoperacyjną termiczną chemioterapią wewnątrzotrzewnową (*hyper-*

Tabela II. Doszczętność zabiegu cytoredukcji
Table II. Degree of cytoreduction therapy

Stopień cytoredukcji	Doszczętność zabiegu
cc-0	bez choroby resztkowej
cc-1	minimalna choroba resztkowa (średnica 0–2,5 mm)
cc-2	choroba resztkowa (2,5–25 mm)
cc-3	choroba resztkowa (> 25 mm)

thermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) [8]. Dystybutcję cytotatyków (cisplatyna i mitomycyna C, 5-fluorouracyl) w jamie otrzewnej i ich penetrację do zmienionych chorobowo tkanek, a tym samym ich cytotoxyczność, zwiększa ogrzanie cytotatyków.

Podczas kwalifikacji chorego do zabiegu chirurgicznego istotna jest przede wszystkim ocena stanu klinicznego oraz wykonanie TK jamy brzusznej i miednicy małej. W ocenie stanu klinicznego na podstawie określenia stanu sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) wykazano, że chorzy z punktacją ECOG = 2–3 mają znacząco gorsze przeżycie niż chorzy z punktacją ECOG = 1 [34]. Najlepszą metodą diagnostyczną pozwalającą na ocenę resekcyjności zmian jest obecnie TK. W jednym z badań stwierdzono, że wystąpienie odcinkowej niedrożności jelita cienkiego oraz guzów powyżej 5 cm w obrębie jelita cienkiego i jego krezki (z wyłączeniem końcowego odcinka jelita krętego) pozwala na przewidywanie doszczętności zabiegu. Przy obecności dwóch tych cech w TK występuje 88-procentowe prawdopodobieństwo niedoszczętności zabiegu, natomiast przy ich braku istnieje 92-procentowa szansa doszczętnego usunięcia zmian [35]. Laparoscopia może być pomocna w ocenie stopnia zaawansowania choroby i kwalifikacji chorych do operacji, jednak jej rola w PMP nie została dokładnie określona. Oceniono również rolę oznaczenia stężenia markerów nowotworowych w PMP. W badaniu Barratti i wsp. w analizie jednoczynnikowej stężenie CEA korelowało z doszczętnością zabiegów cytoredukcyjnych, natomiast w analizie wieloczynnikowej zwiększone stężenie CA19-9 było niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby [36]. Czas do nawrotu choroby był staty-

stycznie krótszy u osób ze zwiększonym stężeniem CEA oraz u osób z podwyższonym co najmniej jednym markerem spośród: CEA, CA 125 i CA19-9 [37]. W ocenie chorych po zabiegu chirurgicznym preferowaną metodą obrazową jest TK [8]. Większość ekspertów zaleca wykonywanie oznaczenia stężenia markerów nowotworowych, TK i badania klinicznego w odstępach 0–12 miesięcy, a część ekspertów – w okresie 12–24 miesięcy od zabiegu chirurgicznego [8].

Śmiertelność związana z zabiegiem cytoredukcji wynosi 3–5%, natomiast chorobowość sięga 30% [32, 38]. Przy zastosowaniu metody CRS i HIPEC odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na PMP kształtuje się na poziomie 97% [39]. Ze względu na rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej uważa się, że leczenie PMP powinno się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach. Pozwoli to z jednej strony na poprawę wyników terapii, a z drugiej zmniejszy częstość występowania powikłań i śmiertelność. W jednym z badań oceniano wpływ tego typu terapii na częstość występowania powikłań i śmiertelność wśród chorych na nowotwory otrzewnej, w tym PMP. Powikłania wystąpiły u 12% pacjentów. Były to najczęściej: nieszczelność zespolenia, perforacja jelita grubego, krwawienia i powikłania septyczne. Śmiertelność wyniosła 0,9%. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększonej częstości występowania powikłań była rozległość cytoredukcji oraz dawka cisplatyny [40]. W ostatnim przeglądzie systematycznym dotyczącym bezpieczeństwa zabiegu CRS i HIPEC stwierdzono, że chorobowość i śmiertelność zabiegu jest podobna jak w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych, takich jak operacja Whippla. Śmiertelność wynosi 0,9–5,8%; najczęściej spowodowana jest sepsą i niewydolnością wielonarządową na skutek powikłań chirurgicznych. Zaburzenia hematologiczne związane z toksycznością leków obserwuje się u 0–28% chorych. Częstość reoperacji wynosi 0–23%. Najczęstsze powikłania związane z zabiegiem CRS i HIPEC przedstawiono w tabeli III [41]. Ze względu na dużą częstość występowania powikłań związanych z CRS i HIPEC, aby uzyskać jak największe korzyści z tego typu zabiegu i zminimalizować powikłania, należy prawidłowo kwalifikować chorych do operacji oraz zapewnić właściwą opiekę poopercyjną.

Nie wykazano jednoznacznie skuteczności stosowania dootrzewnowo radioizotopów, radioterapii, immunoterapii, chemioterapii systemowej, stosowania dootrzewnowo środków mukolitycznych [38, 42]. Niektórzy autorzy zalecają rozważenie zastosowania chemioterapii systemowej u chorych z nieresekcyjną zmianą, neoplazją wysokiego stopnia oraz przy dużym stężeniu markerów nowotworowych (zgodność opinii w 71%) [8].

W opisywanym przypadku PMP w leczeniu stosowano metodę polegającą na usunięciu największej możli-

Tabela III. Powikłania zabiegu cytoredukcji i termicznej dootrzewnowej chemioterapii [8, 41]

Table III. *Complication of cytoreduction surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [8, 41]*

Powikłanie	Częstość występowania [%]
posocznica	0–14
przetoka	0–23
ropień	0–37
niedrożność	0–86
perforacje	0–10
przeciek w miejscu zespolenia	0–9
zakrzepica żył głębokich lub płucna	0–9
zaburzenia hematologiczne (toksyczność polekowa)	0–28
niewydolność nerek	0–7
zgon	0,9–5,8

wej masy guza. Ten rodzaj zabiegu, ze względu na mniejszą rozległość, obarczony jest mniejszym odsetkiem powikłań i mniejszą śmiertelnością w porównaniu z leczeniem metodą całkowitej cytoredukcji. Częściej natomiast po jej zastosowaniu stwierdza się nawrót choroby, zrosty pooperacyjne predysponują do powstania wszczepów komórek nabłonkowych w obrębie wątroby i jelit, utrudniają wykonanie kolejnych zabiegów oraz uniemożliwiają prawidłowe zastosowanie wewnątrzotrzewnowej chemioterapii.

Dwoma głównymi czynnikami prognostycznymi w PMP są doszczętność zabiegu oraz stopień zróżnicowania histologicznego [43]. Rokowanie co do przeżycia jest najlepsze w przypadku DPAM, a najgorsze w przypadku PMCA. Analiza wyników leczenia jest utrudniona ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz brak jednoznacznych kryteriów wyboru metody terapii. W badaniu przeprowadzonym w Mayo Clinic, obejmującym pacjentów z postacią PMCA, przeżycie 5-letnie i 10-letnie wyniosło odpowiednio 53% i 32%. Częstość nawrotów choroby wyniosła 76%, przy czym połowa z nich wystąpiła w ciągu 2,5 roku od zabiegu [38]. W badaniach Sugarbakera obejmujących 550 pacjentów całkowitą cytoredukcję uzyskano u 79% chorych. Przeżycie 5-letnie wyniosło 79%, a w grupie, w której nie uzyskano całkowitej cytoredukcji, 20% [6, 44]. W jednym z ostatnich badań całkowitą cytoredukcję uzyskano u 89 z 104 chorych na PMP leczonych CRS i HIPEC. Rozsianą gruczolakośluzakowatość otrzewnej rozpoznano u 78 chorych, a PMCA u 26 chorych. Pięcioletni czas przeżycia wyniósł 78,3%, natomiast czas przeżycia bez progresji 31,1%. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że dobre efekty leczenia (lepszy 5-letni okres przeżycia i brak nawrotu choroby) uzyskuje się u chorych na DPAM, nieleczonych przedoperacyjnie systemową chemioterapią, u których uzyskano całkowitą cytoredukcję zmian [45]. Doszczętność zabiegu jest więc istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie – stopień pozostawionej choroby resztkowej koreluje ze śmiertelnością.

Podsumowanie

Śluzak rzekomy otrzewnej jest rzadką jednostką chorobową o nieznanym etiologii i znacznym zróżnicowaniu histologicznym. Pomimo wdrożenia odpowiedniego leczenia 5-letnie przeżycie wynosi 10–75%, a częstość nawrotów sięga 76%. Obraz i przebieg kliniczny tej choroby zmienia się od postaci łagodnych do charakteryzujących się znaczną złośliwością. W większości przypadków punktem wyjścia PMP jest wyrostek robaczkowy. Obecnie preferowanym sposobem leczenia jest całkowita chirurgiczna cytoredukcja w połączeniu z dootrzewnową hipertermiczną chemioterapią. Postępowanie to

zmniejsza śmiertelność i chorobowość z powodu PMP. Mimo coraz większej liczby danych w piśmiennictwie dotyczących PMP, istnieje duża rozbieżność w definicji PMP oraz nie ma kontrolowanych badań z randomizacją obejmujących duże grupy chorych i oceniających efekty leczenia.

W przedstawionym przypadku, pomimo zastosowania wielu metod diagnostycznych, zabiegu operacyjnego oraz badania histopatologicznego materiału uzyskanego w czasie operacji, nie udało się ustalić lokalizacji pierwotnego ogniska choroby.

Piśmiennictwo

1. Weaver CH. Mucocoele of appendix with pseudomucinous degeneration. *Am J Surg* 1937; 36: 523-6.
2. Werth R. Klinische und Anatomische Untersuchungen zur Lehre von Bauchgeschwulsten und der Laparotomie. *Arch Gynecol Obstet* 1884; 24: 100-18.
3. Frankel E. Ueber das sogenannte pseudomyxoma peritonei. *Med Wochenschr* 1901; 48: 100-18.
4. Mann WJ, Wagner J, Chumas J, et al. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer* 1990; 66: 1636-40.
5. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92: 85-91.
6. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 239-43.
7. van Ruth S, Acherman YI, van de Vijver MJ, et al. Pseudomyxoma peritonei: a review of 62 cases. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 682-8.
8. Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008; 98: 277-82.
9. Cheng KK. An experimental study of mucocoele of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *J Pathol Bacteriol* 1949; 61: 217-25.
10. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1390-408.
11. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, et al. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynaecol Pathol* 1997; 16: 1-9.
12. Szych C, Staebler A, Connolly DC, et al. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* 1999; 154: 1849-55.
13. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1068-71.
14. O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, et al. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol* 2002; 161: 551-64.

15. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 645-55.
16. Saluja M, Kenwright DN, Keating JP. Pseudomyxoma peritonei arising from a mucinous borderline ovarian tumour: case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 399-403.
17. Bree ED, Whitkamp A, Vande Vijer M, et al. Unusual origins of pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol* 2000; 75: 270-4.
18. Sherer DM, Abulafia O, Elia Kim R. Pseudomyxoma peritonei: a review of current literature. *Gynaecol Obstet Invest* 2001; 51: 73-80.
19. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 1998; 85: 1332-9.
20. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei: a cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* 1994; 219: 109-11.
21. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg* 2000; 87: 1414-8.
22. Zoetmulder FA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Cancer* 1996; 33A: 1727-33.
23. Walensky RP, Venbrux AC, Prescott CA, et al. Pseudomyxoma peritonei. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 471-4.
24. Lersh C, Frimberger E, Ott R, et al. Gray-scale sonographic findings in a patient with pseudomyxoma peritonei. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 186-91.
25. Sulkin TV, O'Neil H, Amin AI, et al. CT in pseudomyxoma peritonei: a review of 17 cases. *Clin Radiol* 2002; 57: 608-13.
26. Low RN, Barone RM, Gurney JM, Muller WD. Mucinous appendiceal neoplasms: preoperative MR staging and classification compared with surgical and histopathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 656-65.
27. Yan H, Pestieau SR, Shmookler BM, et al. Histopathologic analysis in 46 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome: failure versus success with a second-look operation. *Mod Pathol* 2001; 14: 164-71.
28. Bradley RF, Stewart JH 4th, Russell GB, et al. 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; 30: 551-9.
29. Misdraji J. Appendiceal mucinous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 864-70.
30. Friedland JS, Allardice JT, Wyatt AP. Pseudomyxoma peritonei. *J R Soc Med* 1986; 79: 480-2.
31. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29-42.
32. Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 155-60.
33. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49-58.
34. Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 765-77.
35. Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, et al. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 530-8.
36. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2300-8.
37. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, et al. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Dis* 2005; 7: 382-6.
38. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ. Pseudomyxoma peritonei. Longterm patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219: 112-9.
39. Derach M, Baratti D, Inglese MG, et al. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 393-8.
40. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Cancer* 2006; 106: 1144-53.
41. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009; 249: 900-7.
42. Fukuma K, Matsuura K, Shibata S, et al. Pseudomyxoma peritonei: effect of chronic continuous immunotherapy with a streptococcal preparation. OK-432 after surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 133-7.
43. Elias D, Laurent S, Antoun S, et al. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 407-12.
44. Sugarbaker PH. Treatment of pseudomyxoma peritonei. International workshop on peritoneal carcinomatosis. *Accad Romana Chirurg Rome* 2001.
45. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 526-34.