

Leziunile mucinoase ale apendicelui cu potențial malign

Gheorghe Ghidirim⁺¹, Igor Misin⁺¹², Gheorghe Rojnovanu⁺¹, Marin Vozian⁺¹, Ana Misina⁺³

¹ Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” și Laboratorul de Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

² Institutul de Medicină Urgentă,

³ Secția de Ginecologie Chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului

Autor corespondent:

Marin Vozian,
Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”
Institutul de Medicină Urgentă
1, str. Toma Ciorbă, Chișinău, MD 2004
Republica Moldova
e-mail: marin.vozian@usmf.md

Low grade and high grade appendiceal mucinous lesions

Gheorghe Ghidirim⁺¹, Igor Misin⁺¹², Gheorghe Rojnovanu⁺¹, Marin Vozian⁺¹, Ana Misina⁺³

¹ Chair of Surgery nr.1 “Nicolae Anestiadi” and Laboratory of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, State Medical and Pharmaceutical University “Nicolae Testemițanu”

² Institute of Emergency Medicine,

³ Surgical Gynecology Unit, Institute of Mother and Child;

Corresponding author:

Marin Vozian, MD
Chair of Surgery nr.1 “Nicolae Anestiadi”
Institute of Emergency Medicine,
1, Toma Ciorna street, Chisinau,
Republic of Moldova, MD 2004
e-mail: marin.vozian@usmf.md

Rezumat

Introducere. Mucocelele apendicelare reprezintă o patologie rară, care se poate prezenta printr-o varietate de semne clinice sau poate fi depistată incidental intraoperator. Mucocelele apendicelare reprezintă o dilatare a apendicelui care se datorează acumulării intraluminală a substanței mucinoase și poate fi un proces atât benign, cât și malign. Incidența mucocelelor apendicelare este de 0.2-0.4% din apendicelele vermiculare înlăturate și constituie 8% din toate tumorile apendicelui. Mucocelele apendicelare în 10-15% din cazuri poate progresa spre pseudomixom peritoneal, care are un impact major asupra rezultatelor tratamentului și supraviețuirii. Pseudomixomul peritoneal are o incidență estimată de un caz la un milion pe an. Nu există, totuși, o statistică relevantă privind frecvența evoluției leziunilor mucinoase ale apendicelui spre pseudomixom. Scopul acestui studiu este de a analiza rezultatele proprii ale tratamentului mucocelelor apendicelare.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 22 de pacienți din trei instituții. Din grupul total 10 pacienți (45,45%) au fost diagnosticați primar sau au dezvoltat pe parcurs pseudomixom peritoneal, dintre care nouă cu neoplasme mucinoase cu potențial malign sporit.

Abstract

Introduction. Appendiceal mucoceles is a rare entity that can present with a variety of clinical symptoms or occur as an incidental surgical finding. Appendiceal mucoceles is a dilatation of the appendix as a result of intraluminal accumulation of the mucoid substance. It may be a benign or malignant process. The incidence is 0.2%-0.4% of all appendectomized specimens and 8% of appendiceal tumors. Around 10%-15% of mucoceles progress to pseudomyxoma peritonei, changing completely the outcome. Pseudomyxoma peritonei is a rare disease with an estimated incidence of 1 per million per year, and is thought to originate usually from an appendiceal mucinous epithelial neoplasm. However it is not known exactly how often these neoplasms lead to pseudomyxoma peritonei. The aim of this study was to analyze the own treatment results of these pathologies.

Materials and methods. Twenty two patients from three institutions were included in the study. Ten patients (45,45%) were primarily diagnosed or subsequently developed pseudomyxoma peritonei, nine of them had high grade appendiceal mucinous neoplasms.

Results. The median time between diagnosis of the prima-

Rezultate. Durata medie dintre diagnosticarea leziunii mucinoase primare și dezvoltarea pseudomixomului peritoneal a constituit 75 ± 24.77 luni. Au decedat 4 pacienți din lotul cu neoplasme mucinoase cu potențial malign sporit.

Concluzii. Datele obținute arată o diferență statistic semnificativă a duratei supraviețuirii și a apariției pseudomixomului peritoneal în funcție de tipul histologic al neoplasmelor apendiculare mucinoase, fiind mai frecvente în cazul leziunilor mucinoase cu potențial malign sporit.

Cuvinte cheie: mucocele apendicular, pseudomixom peritoneal, rezultatele tratamentului, supraviețuire.

Introducere

Karl Rokitsansky primul a descris un mucocele apendicular (MA) cu degenerare mucinoasă [1]. Câteva decenii mai târziu, în 1884, Werth a introdus termenul de pseudomixom peritoneal (PMP), ceea ce înseamnă tumoră mucinoasă falsă a peritoneului [2]. La momentul actual se consideră că PMP este asociat neoplasmelor mucinoase epiteliale ale apendicelui [3-12]. Termenul "mucocele apendicular" include diagnosticul histologic de mucocele simplu sau chist de retenție, hiperplazie a mucoasei, chistadenom mucinos și chistadenocarcinom mucinos, cu excepția cazurilor care au fost inițial depistate cu pseudomixom peritoneal [13]. Totuși, unii autori pun la îndoială această clasificare și propun ca în baza particularităților arhitectonice și citologice MA să fie clasificate drept neoplasme apendiculare mucinoase cu potențial malign redus („low-grade”) (LGAMN) și cu potențial malign înalt sau adenocarcinomul mucinos („high-grade”) (HGAMN) [14].

Dezvoltarea PMP din leziunile mucinoase apendiculare se explică prin faptul că acestea tind să producă un volum progresiv de mucus, care eventual poate duce la perforația apendicelui cu distribuția ulterioară a celulelor tumorale producătoare de mucus prin cavitatea peritoneală. Aceste celule se răspândesc prin cavitatea peritoneală conform fenomenului de distribuție asociat curenților de lichid peritoneal și gravitației [15]. În final, distribuția acestor celule tumorale mucinoase rezultă în dezvoltarea implantelor peritoneale și a ascitei mucinoase. Din acest motiv pacienții cu PMP se prezintă frecvent cu distensie abdominală progresivă supranumită "jelly belly" (abdomen de jeleu).

Deoarece celulele tumorale nu manifestă proprietăți invazive, nu există diseminare hematologică, iar metastazele limfatice sunt extrem de rare, pseudomixomul peritoneal deseori este descris drept o afecțiune peritoneală benignă. Analiza histopatologică a arătat, totuși, existența tranziției de la caracteristici benigne spre maligne. Cu scop de a oferi o clasificare morfologică utilă, Ronnett și coautorii (1995) a categorizat PMP în trei subtipuri morfologice [16]. În pofida utilității acesteia, în special în evaluarea pronosticului, această clasificare nu este unanim acceptată. Unii autori clasifică PMP în funcție de potențialul malign: cu potențial malign redus ("low grade") și potențial malign sporit ("high grade") [10,17-19]. Deoarece la ora actuală apendicele este considerat originea primară dominantă a PMP, rămâne actuală întrebarea estimării riscului de dezvoltare a pseudomixomului la pacienții cu mucocele apendicular.

ry neoplasm and pseudomyxoma peritonei development was 75 months. Four patients died from the high grade appendiceal mucinous neoplasms group.

Conclusions. The obtained data show a statistically significant difference of the survival time and of the development of pseudomyxoma peritonei depending on the histological type of the appendiceal mucinous lesions, and the latter is more frequent in case of high grade appendiceal mucinous neoplasms.

Key words: appendiceal mucoceles, pseudomyxoma peritonei, treatment results, survival.

Introduction

Karl Rokitsansky was the first to describe an appendiceal mucocele (AM) with mucinous degeneration [1]. Several decades later, in 1884, Werth introduced the term pseudomyxoma peritonei (PMP), which means a false mucinous tumour of the peritoneum [2]. Nowadays, it is considered, that PMP is associated with epithelial mucinous appendiceal neoplasms [3-12]. The term "mucoceles of the appendix" includes the histological diagnosis of simple mucoceles or retention cyst, mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma, excluding all cases that were initially discovered as pseudomyxoma peritonei [13]. Notwithstanding, some authors have recently questioned this classification and terminology due to uncertain behavior and proposed to classify the AM based on the cytological and architectural features into "low-grade" appendiceal mucinous neoplasms (LGAMN) and "high-grade" appendiceal mucinous neoplasms or mucinous adenocarcinoma (HGAMN) [14].

PMP develop from mucinous appendiceal lesions due to the fact that the latter tend to produce a progressive volume of mucinous content, which may lead eventually to a perforation of the appendix with subsequent distribution of the mucin producing cells throughout the peritoneal cavity. These cells spread through the peritoneal cavity according to the distribution phenomenon associated to the peritoneal fluid currents and gravitation [15]. Finally, the distribution of these cells results in the development of peritoneal implants and mucinous ascites. Thus, patients with PMP present frequently with a progressive girth increase named "jelly belly".

Pseudomyxoma peritonei is frequently described as a benign peritoneal lesion, because the tumour cells do not show invasive properties, there is no hematogenous dissemination, and lymphatic metastases are extremely rare. Histopathological analysis showed, though, a transition from benign to malignant features. In order to offer an useful morphological classification Ronnett et al (1995) categorized PMP into three morphological subtypes [16]. But regardless of its utility, especially for prognosis assessment, this classification is not unanimously accepted. Some authors classify PMP depending on the malignant potential: "low grade" and "high grade" [10,17-19]. Because the appendix is considered the primary dominant origin of PMP, the issue of risk assessment of PMP development in patients with AM is still actual.

Materiale și metode

Au fost analizați prospectiv și retrospectiv 22 de pacienți cu mucocel apendicular și complicații ale acestuia. Șase pacienți au fost referiți și 16 pacienți au beneficiat de tratament primar în clinica noastră. Pacienții au fost divizați în două loturi conform tipului histologic: în primul lot au fost incluși pacienții cu mucocel simplu și neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus (n=12) și în al doilea lot au fost incluși pacienții cu neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign înalt (n=10). Analiza statistică a fost efectuată cu utilizarea unpaired t test și Fisher exact test (GraphPad Prism 5.0) și testul Kaplan-Meier pentru supraviețuire și dezvoltarea complicațiilor (SPSS Statistics 17.0).

În lotul general au fost 14 femei și 8 bărbați; vârsta medie 55.05±3.39 ani (95% CI:47.99-62.10). În primul lot au fost 9 femei cu vârsta medie 52.67±5.55 ani (95% CI:39.87-65.47) vs 3 bărbați cu vârsta medie 39.3±5.2 ani (95% CI:16.93-61.74) (p=0.22). Intervențiile chirurgicale de care au beneficiat pacienții din primul lot sunt reflectate în Tabelul 1. Examenul histologic a confirmat mucocel simplu sau neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus în toate cazurile.

Tabelul 1

Structura intervențiilor chirurgicale din lotul LGAMN

Intervenția chirurgicală	n
Apendicectomie (Fig.1, pag. 58)	10
Apendicectomie combinată cu histerectomie subtotală și anexectomie bilaterală în prima etapă și două intervenții citoreductive ulterioare pentru pseudomixom	1
Apendicectomie cu rezecție de intestin subțire (MA găsit incidental în cadrul operației pentru ischemie mezenterică acută)	1
Total	12

În al doilea lot au fost 5 femei cu vârsta medie 63.2±6.71 ani (95% CI:44.57-81.83) vs 5 bărbați cu vârsta medie 60.6±6.16 ani (95% CI:43.47-77.73) (p=0,78). Trei pacienți au avut intervenții primare (apendicectomie) și ulterior în rezultatul dezvoltării complicațiilor – pseudomixom peritoneal (n=2) și metastazare în cicatricea postoperatorie cu fistulă mucinoasă externă (n=1) – au fost efectuate intervenții repetate. Ceilalți pacienți (n=6) s-au prezentat primar cu complicații ale MA: pseudomixom peritoneal (n=5), pseudomixom extraperitoneal (n=1) și fistulă cutanată mucinoasă (n=1). Operațiile suportate de pacienții din al doilea lot sunt reflectate în Tabelulul 2. Examenul histologic a confirmat neoplasme mucinoase apendiculare cu potențial malign înalt în toate cazurile.

Rezultate

Durata supravegherii postoperatorii a bolnavilor a constituit 41.25±7.23 (95% CI:24.15-58.35) luni pentru pacienții din lotul LGAMN și 32.33±9.71 (95% CI:9.93-54.73) luni pentru lotul HGAMN. În grupul LGAMN la un pacient s-a dezvoltat pseudomixomul peritoneal vs 9 pacienți din grupul HGAMN (8.33% vs 90.0%; p=0.0003) (Fig. 3, pag. 58). În grupul LGAMN nu s-au înregistrat decese imediate și la distanță vs 4 pacienți care au decedat din grupul HGAMN (0% vs 40.0%; p=0.035) (Fig. 4,

Material and methods

Twenty two patients with AM and its complications were analyzed retro- and prospectively. Six patients were referred and 16 were primarily treated in our unit. According to the histological type the patients were divided in two groups: the first group included cases with simple mucoceles and low grade appendiceal mucinous neoplasms (n=12) and the second group included patients with high grade appendiceal mucinous neoplasms (n=10). The statistical analysis was performed with unpaired t test and Fisher exact test (GraphPad Prism 5.0) and Kaplan-Meier test for survival and complication development prognosis (SPSS Statistics 17.0).

The general group included 14 female and 8 male patients; mean age 55.05±3.39 years (95% CI:47.99-62.10). In the first group there were 9 female patients with median age 52.67±5.55 years (95% CI:39.87-65.47) vs 3 male patients with median age 39.3±5.2 years (95% CI:16.93-61.74) (p=0.22). The surgical procedures from the LGAMN group are shown in table 1. Histology showed simple mucoceles or low grade appendiceal mucinous neoplasms in all cases.

Table 1

Surgical procedures within the LGAMN group

Surgical procedure	n
Appendectomy (Fig. 1, pag. 58)	10
Appendectomy + subtotal hysterectomy and bilateral adnexectomy as the first procedure and two subsequent cytoreductive interventions for pseudomyxoma	1
Appendectomy + small bowel resection (AM found incidentally during surgery for acute mesenteric ischemia)	1
Total	12

In the second group there were 5 female patients with median age 63.2±6.71 years (95% CI:44.57-81.83) vs 5 male patients with median age 60.6±6.16 years (95% CI:43.47-77.73) (p=0,78). Three patients underwent primary surgery (appendectomy) and subsequently were operated for complications – PMP (n=2) and postoperative scar metastases with external mucinous fistula (n=1). Other patients (n=6) presented initially with complications of the AM: pseudomyxoma peritonei (n=5), pseudomyxoma extraperitonei (n=1) and mucinous skin fistula (n=1). The surgical procedures from the HGAMN group are shown in table 2. Histology showed high grade appendiceal mucinous neoplasms in all cases.

Results

Median postoperative survival was 41.25±7.23 (95% CI:24.15-58.35) months for LGAMN patients and 32.33±9.71 (95% CI:9.93-54.73) months for HGAMN patients. In the LGAMN group one patient developed PMP vs 9 patients from HGAMN group (8.33% vs 90.0%; p=0.0003) (Fig. 3, pag. 58). In the LGAMN group no immediate or late deaths were recorded versus 4 patients died from the HGAMN group (0% vs 40.0%; p=0.035) (Fig. 4, pag. 58). The death occurred after 14.5±5.04 (95% CI:-1.54-30.54) months postoperatively due to PMP progression and intestinal obstruction (n=2), pleural spread of

pag. 58). Decesul a survenit la 14.5 ± 5.04 (95% CI: -1.54-30.54) luni postoperator din cauza progresării PMP și ocluzie intestinală ($n=2$), extinderea pleurală a PMP ($n=1$) și episod coronarian acut ($n=1$). Durata medie dintre diagnosticarea neoplasmului primar și dezvoltarea PMP a constituit 75 ± 24.77 (95% CI: 11.31-138.7) luni (au fost excluși pacienții cu prezentare primară cu pseudomixom peritoneal).

Tabelul 2

Structura intervențiilor chirurgicale din lotul HGAMN

Intervenția chirurgicală primară	n	Intervenția chirurgicală repetată pentru complicații (PMP, fistulă mucinoasă)	n
Apendicectomie	3	Intervenții citoreductive + HIPEC* + EPIC**	2
		Hemicolonectomie cu excizia metastazei cicatricei postoperatorii + HIPEC + EPIC	1
Hemicolonectomie cu excizia fistulei	1		
Hemicolonectomie cu HIPEC și EPIC	1		
Intervenție citoreductivă cu HIPEC și EPIC (Fig. 2, pag. 58)	3		
Laparocenteză cu EPIC	1		
Excizia pseudomixomului extraperitoneal cu HIPEC și EPIC	1		
Total	10		

Notă: *HIPEC - chimioterapie hipertermică intraoperatorie; **EPIC - chimioterapie hipertermică postoperatorie.

Discuții

Mucocelele apendicelare (MA) 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 [20-24]. MA reprezintă o dilatare progresivă a apendicelui în rezultatul acumulării intraluminală a substanței mucinoase [24, 25] și poate fi un proces atât benign, cât și malign.

Datele din literatură privind distribuția pe sexe sunt controversate. Unele studii descriu predominanță feminină [21,26], pe când altele raportează o incidență similară la femei și bărbați [27,28], iar alți cercetători comunică o rată mai mare la bărbați [20]. În studiul de față au predominat pacienții de sex feminin. 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 [27]. În studiul prezent au fost obținute date similare în ceea ce ține de vârsta medie, pe lângă aceasta s-a observat o tendință spre vârsta medie mai mare în lotul de neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign sporit, comparativ cu lotul de neoplasme mucinoase ale apendicelui cu potențial malign redus: 61.9 ± 4.31 (95% CI: 52.13-71.67) vs 49.33 ± 4.59 (95% CI: 39.23-59.44) ($p > 0.1$).

Complicațiile spontane și induse de intervenție al MA includ ocluzia intestinală, invaginarea [29,30], hemoragie intestinală [31-33], fistule [34-37], volvulus [38-40], sindrom de compartiment [41]. Cea mai severă complicație este pseudomixomul pe-

the PMP ($n=1$) and acute cardiac event ($n=1$). The median time elapsed from the diagnose of the primary neoplasm and PMP development was 75 ± 24.77 (95% CI: 11.31-138.7) months (presented initially with PMP were excluded).

Table 2

Surgical procedures within the HGAMN group

Primary surgical procedure	n	Consequent surgical procedure for complications (PMP, mucinous fistula)	n
Appendectomy	3	Cytoreductive surgery + HIPEC* + EPIC**	2
		Hemicolectomy with postoperative scar implant excision + HIPEC + EPIC	1
Hemicolectomy with fistula excision	1		
Hemicolectomy with HIPEC and EPIC	1		
Cytoreductive surgery with HIPEC and EPIC (Fig. 2, pag. 58)	3		
Laparocenteză cu EPIC	1		
Pseudomyxoma extraperitonei excision with HIPEC and EPIC	1		
Total	10		

Note: *HIPEC – hyperthermic intraoperative chemotherapy; **EPIC – early postoperative hyperthermic chemotherapy.

Discussion

Appendiceal mucoceles (AM) is a rare entity that can present with a variety of clinical symptoms or occur as an incidental surgical finding. The incidence is 0.2%-0.4% of all appendectomied specimens and 8% of appendiceal tumors [20-24]. AM is a progressive dilatation of the appendix as a result of intraluminal accumulation of the mucoid substance [24, 25] and may be a benign or malignant process.

Referring to gender distribution, there are discrepancies between different reports. Some studies describe female predominance [21, 26], others show a similar incidence in men and women [27, 28], and still others, show a higher frequency in men [20]. In present study a female preponderance was noted. In age distribution the incidence is predominating in the 5th and 6th decades of life, although mucoceles may be diagnosed at any age [27]. In present study similar results were obtained regarding the median age, besides a tendency to a higher median age in the HGAMN vs LGAMN group was evident: 61.9 ± 4.31 (95% CI: 52.13-71.67) vs 49.33 ± 4.59 (95% CI: 39.23-59.44) ($p > 0.1$).

The spontaneous and surgery induced complications of AM include intestinal obstruction, intussusceptions [29,30], intestinal bleeding [31-33], fistula formation [34-37], volvulus [38-40], compartment syndrome [41]. The worst complication is pseudomyxoma peritonei, characterized by peritoneal dissemination caused by iatrogenic or spontaneous rupture of the mucoceles [42]. Classically it has been thought that only cystadenocarcinomas might progress to pseudomyxoma peritonei, whereas the other histological types of mucoceles were benign. Recently it has been observed some cases of pseudomyxoma peritonei originated from the other types of mucoceles. Misdr-

ritoneal, caracterizat prin diseminare peritoneală în rezultatul rupturii spontane sau iatrogene a mucozelului [42]. 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 mucozelului. Misdraji și coautorii (2003) a prezentat 3 cazuri de pseudomixom peritoneal care au 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 [14]. Incidența mai mare a perforației în caz de chistadenocarcinoame ar putea justifica faptul, că majoritatea pseudomixomelor au aceste elemente histologice. Similar rezultatelor raportate în literatura de specialitate în studiul dat pseudomixomul peritoneal s-a dezvoltat în 9 cazuri din lotul cu HGAMN și într-un caz cu LGAMN (peste 120 de luni de la intervenția primară), fapt ce confirmă că deși există o probabilitate mai mare de dezvoltare a PMP din chistadenocarcinoame mucinoase, în caz de mucozel cu potențial malign redus, totuși persistă riscul de asemenea complicații. Din acest motiv este argumentată supravegherea la distanță a acestor pacienți.

Rezultatele apendicectomiei în mucozel simplu, hiperplazie de mucoasă, și chistadenom mucinos sunt excelente, atingând rata de supraviețuire de 91% la 10 ani. 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 [26].

În pofida rezultatelor bune imediate după operația pentru mucozel, o monitorizare la distanță este recomandată, deoarece există cazuri de recidive sub formă de pseudomixom peritoneal și de neoplasme colonice metacrone [27,43]. Urmărirea pacienților la distanță este recomandată în toate cazurile, chiar și în formele histologice benigne (mucozel simplu, hiperplazie de mucoasă, chistadenom mucinos), deoarece sunt descrise cazuri de dezvoltare a pseudomixomului peritoneal, deși, evident, mai puțin frecvente [44].

În concluzie, datele apărute recent atestă faptul că nu doar formele maligne de mucozel pot progresa spre pseudomixom, fapt confirmat și în studiul prezent. Din acest motiv se impune o monitorizare la distanță a tuturor pacienților cu leziuni mucinoase ale apendicelui. Datele obținute arată o diferență statistic semnificativă a duratei supraviețuirii și a apariției pseudomixomului peritoneal în funcție de tipul histologic al neoplasmelor apendiculare mucinoase, fiind mai frecvente în cazul leziunilor mucinoase cu potențial malign sporit.

Contribuția autorilor:

Gheorghe Ghidirim, Igor Mișin, Gheorghe Rojnoveanu, Marin Vozian și Ana Mișina au conceput studiul și au participat la elaborarea design-ului cercetării, colectarea materialului clinic și au contribuit la redactarea manuscrisului. Marin Vozian a efectuat analiza statistică a datelor. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

ji et al. (2003) presented 3 cases of pseudomyxoma peritonei appearing as progression of low-grade mucinous appendiceal neoplasms. Their only differential features were higher cellularity of the mucus and more cytological atypia, without reaching criteria to establish the diagnosis of mucinous cystadenocarcinoma [14]. The higher incidence of perforation in cystadenocarcinomas would justify that most pseudomyxoma peritonei had this histological pattern. Similar to other studies reported in the literature, in present study pseudomyxoma peritonei developed in 9 cases from the HGAMN group and just in one case with LGAMN (after over 120 months from the primary surgery), this confirming the fact that although there is a higher probability for PMP development from mucinous cystadenocarcinomas, in case of LGAMN still exists a risk of such complications. Thus a close follow up of these patients is mandatory.

The outcome of simple mucoceles, mucosal hyperplasia, and mucinous cystadenoma after appendectomy is excellent, reaching 91% 10-year survival. Cystadenocarcinomas without peritoneal or adjacent organ involvement also show good outcome after surgical resection, but when they are at risk of progressing to pseudomyxoma peritonei, 5-year survival is 25%, with most deaths attributed to intestinal obstruction or renal failure [26].

In spite of an immediate good outcome of operation for mucoceles, follow-up is recommended, because there are cases of recurrences as pseudomyxoma peritonei and instances of metachronic colonic neoplasms [27,43]. Follow-up is recommended in all cases, even those with benign histology (simple mucoceles, mucosal hyperplasia, and mucinous cystadenoma), because there are cases reported of development of pseudomyxoma peritonei with these histological types, although, obviously, less frequent [44].

In conclusion, the recent data show that not only the high grade appendiceal mucinous neoplasms may lead to pseudomyxoma, which was confirmed by the present study. Thus, a close follow up is mandatory for all patients with appendiceal mucinous lesions, regardless of its histological type. The obtained data show a statistically significant difference of the survival time and of the development of pseudomyxoma peritonei depending on the histological type of the appendiceal mucinous lesions, and the latter is more frequent in case of high grade appendiceal mucinous neoplasms.

Authors contribution:

George Ghidirim, Igor Mishin, Rojnoveanu Gheorghe, Marin Vozian and Ana Mișina conceived the study and participated in drafting of research design, clinical data collection and contributed to writing the manuscript. Marin Vozian performed statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors.

Conflict of interest:

Authors declare no financial or nonfinancial conflict of interest.

Conflict de interes

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau nonfinanciare pentru datele și informațiile prezentate în manuscris.

Bibliografie/ References

- Weaver CH. Mucocele of the appendix with pseudomucinous degeneration. *Am J Surg*, 1937;36:523.
- Werth R. Klinische und Anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwuelsten und der Laparotomie. *Arch Gynaecol Obstet*, 1884;24:100–18.
- Lamps LW, Gray Jr GF, Dilday BR, Washington MK. The coexistence of low-grade mucinous neoplasms of the appendix and appendiceal diverticula: a possible role in the pathogenesis of pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol*, 2000;13(5):495–501.
- 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;18(6):591–603.
- Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol*, 1999;154(6):1849–55.
- Guerrieri C, Franlund B, Fristedt S, Gillooley JF, Boeryd B. Mucinous tumors of the vermiform appendix and ovary, and pseudomyxoma peritonei: histogenetic implications of cytokeratin 7 expression. *Hum Pathol*, 1997;28(9):1039–45.
- Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol*, 1997;16(1):1–9.
- Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. a clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol*, 1991;15(5):415–29.
- Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis, and expression of P53, CD44, Bcl-2. *Arch Pathol Lab Med*, 2002;126(7):837–41.
- Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. 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(5):551–9.
- Young RH. Pseudomyxoma peritonei and selected other aspects of the spread of appendiceal neoplasms. *Semin Diagn Pathol*, 2004;21(2):134–50.
- Byron Jr RL, Yonemoto RH, King RM, et al. The management of pseudomyxoma peritonei secondary to ruptured mucocele of the appendix. *Surg Gynecol Obstet*, 1966;122(3):509–12.
- Ruiz-Tovar J, Teruel DG, Castiñeiras VM, Dehesa AS, Quindós PL, Molina EM. Mucocele of the appendix. *World J Surg*, 2007;31(3):542-8.
- Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathological analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*, 2003;27:1089–1103.
- Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg*, 1994;219(2):109–11.
- 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 “pseudomyxoma peritonei”. *Am J Surg Pathol*, 1995;19(12):1390–408.
- Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum*, 2005;48(7):1372–9.
- Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum*, 2007;50(1):37–42.
- Elias D, Laurent S, Antoun S, et al. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003;27(4):407–12.
- Pastor FA, Gomez S, Ortuno G. Sobre el llamado mucocele apendicular versus cistoadenoma mucinoso. *Rev Esp Enf Dig*, 1989;75:481–483.
- Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, et al. Mucosal hyperplasia, mucinous cystoadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: a re-evaluation of appendiceal “mucocele.”. *Cancer*, 1973;32:1525–1541.
- Pitiakoudis M, Tsaroucha AK, Mimidis K, Polychronidis A, Minopoulos G, Simopoulos C. Mucocele of the appendix: a report of five cases. *Tech Coloproctol*, 2004;8:109-112.
- Zanati SA, Martin JA, Baker JP, Streutker CJ, Marcon NE. Colonoscopic diagnosis of mucocele of the appendix. *Gastrointest Endosc*, 2005;62:452-456.
- Lien WC, Huang SP, Chi CL, Liu KL, Lin MT, Lai TI, Liu YP, Wang HP. Appendiceal outer diameter as an indicator for differentiating appendiceal mucocele from appendicitis. *Am J Emerg Med*, 2006;24:801-805.
- Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz’s Principles of Surgery. International edition: McGraw Hill Companies Inc, 2005:1119-1137.
- Isaacs KL, Warshauer DM. Mucocele of the appendix: computed tomographic, endoscopic and pathologic correlation. *Am J Gastroenterol*, 1992;87:787–789.

27. 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;76:35-41.
28. Morson BC, Dawson IMP. *Gastrointestinal Pathology*. Oxford, Blackwell Scientific, 1979:455-479.
29. Takehara Y, Takahashi M, Isoda H, Kaneko M, Mochizuki K, Yuasa H, Aiba K, Kawaguchi K. Adult intussusception with an appendiceal mucocele diagnosed by CT and ultrasonography. *Radiat Med*, 1989;7:139-142.
30. Cois A, Pisanu A, Pilloni L, Uccheddu A. Intussusception of the appendix by mucinous cystadenoma. Report of a case with an unusual clinical presentation. *Chir Ital*, 2006;58:101-104.
31. Soweid AM, Clarkston WK, Andrus CH, et al. Diagnosis and management of appendiceal mucoceles. *Dig Dis*, 1998;16:183-186.
32. Qualia CM, Drugas GT, Jones LT, Rossi TM. Colonoscopic diagnosis of an appendiceal mucocele. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007;45:145-146.
33. Lakatos PL, Gyori G, Halasz J, Fuszek P, Papp J, Jaray B, Lukovich P, Lakatos L. 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;11:457-459.
34. Nakao A, Sato S, Nakashima A, Nabeyama A, Tanaka N. Appendiceal mucocele of mucinous cystadenocarcinoma with a cutaneous fistula. *J Int Med Res*, 2002;30:452-456.
35. Andersson A, Bergdahl L, Boquist L. Primary carcinoma of the appendix. *Ann Surg*, 1976;183:53-57.
36. Mishin I, Ghidirim G, Vozian M. Appendiceal mucinous cystadenocarcinoma with implantation metastasis to the incision scar and cutaneous fistula. *J Gastrointest Cancer*, 2012;43(2):349-53.
37. Ghidirim G, Gagauz I, Mişin I, Canariov M, Ionesii P, Zastavnitchi G. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix complicated with spontaneous cutaneous fistula. *Chirurgia (Bucur)*, 2007;102(2):231-5.
38. Rudloff U, Malhotra S. Volvulus of an appendiceal mucocele: report of a case. *Surg Today*, 2007;37:514-517.
39. Haritopoulos KN, Brown DC, Lewis P, Mansour F, Eltayar AR, Labruzzo C, Hakim NS. Appendiceal mucocele: a case report and review of the literature. *Int Surg*, 2001;86:259-262.
40. Mishin I, Ghidirim G, Zastavniisky G, Popa C. Torsion of an appendiceal mucinous cystadenoma. Report of a case and review of literature. *Ann Ital Chir*, 2012;83(1):75-8.
41. Mishin I, Ghidirim G, Zastavniisky G, Vozian M. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin – an unusual cause of abdominal compartment syndrome: case report. *Jurnalul de chirurgie*, 2011;7(1):86-92.
42. Gonzalez Moreno S, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucocele. Contraindication to laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc*, 1998;12:1177-1179.
43. Wolff M, Ahmed N. Epithelial neoplasms of the vermiform appendix (exclusive of carcinoid). II. Cystoadenomas, papillary adenomas and adenomatous polyps of appendix. *Cancer*, 1976;37:2511-2522.
44. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The Memorial-Sloan Kettering Cancer Center experience. *Cancer*, 1992;70:396-401.