

Școala doctorală în domeniul științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.381-006-07(043.2)

ȘCHIOPU, Victor

**ESTIMAREA VALORICĂ ȘI COMPARATIVĂ A METODELOR
DE DIAGNOSTIC AL TUMORILOR RETROPERITONEALE
PRIMITIVE**

321.13. CHIRURGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2022

Teza a fost elaborată în cadrul catedrei de Oncologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și IMSP Institutul Oncologic, secția Gastrologie, Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător

Ghidirim Nicolae,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Conducător prin cotutelă

Țurcanu Vasile,
dr. șt. med., conferențiar universitar

Membrii comisiei de îndrumare:

Antoci Lilian,

dr. șt. med.

Corobcean Nadejda,

dr. șt. med, conf. univ.

Godoroja Vitalie,

chirurg, cat. superioară

Susținerea va avea loc la 05.10.2022, ora 14:00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.03.2022 (proces verbal nr.7).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Ungureanu Sergiu,
dr.hab.șt.med., prof. univ.

Membri:

Ghidirim Nicolae,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Belev Nicodim,

dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Corobcean Nadejda,

dr. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

Cazacov Vladimir,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Dascaluc Ion,

dr. șt. med.

Olaru Andrei,

dr. șt.med.

Autor

Șchiopu Victor

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	3
INTRODUCERE.....	5
1.CONSIDERAȚIUNI GENERALE DESPRE TUMORILE RETROPERITONEALE PRIMITIVE.....	12
1.1 Aspectele provenienței și evolutive ale Tumorilor Retroperitoneale Primitive	12
1.2. Spațiul retroperitoneal – repere anatomice.....	14
1.3. Caracteristicile biologice, morfologice și imunohistochimice ale TRP	16
1.4. Manifestările clinice ale TRP	25
1.5. Diagnosticul imagistic al TRP.....	27
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE.....	34
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică.....	34
2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor	35
2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute	38
3. ANALIZA COMPARATIVĂ A METODELOR DE DIAGNOSTIC AL TRP	40
3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu.....	40
3.2 Diagnosticul tumorilor retroperitoneale	41
3.3 Incidente, accidente și complicații postoperatorii survenite în timpul actului chirurgical	55
3.4. Diagnosticul histopatologic al TRP.....	56
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	66
5. CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	79
ALGORITMUL DE CONDUITĂ AL PACIENȚILOR CU TUMORI RETROPERITONEALE ..	89
ALGORITMUL DE CONDUITĂ A PACIENȚILOR CU TRP.....	90
APRECIEREA PREDICTIVĂ A TR ÎN BAZA ASPECTULUI IMAGISTIC	91
BIBLIOGRAFIE	91

LISTA ABREVIERILOR

AFP – alfa fetoproteină

Ao – Aorta

APR – Spațiul pararenal anterior

AUC – Area under ROC curve

CCD IO – Centrul Consultativ Diagnostic al Institutul Oncologic

CD 56 – Moleculă de adeziune a celulelor neuronale (NCAM)

CD 99 – Cluster de diferențiere 99

CD31 – Cluster de diferențiere 31 (PECAM-1)

CD34 – Cluster de diferențiere 34

CDK4 – Cycline Dependent Kinase 4

CMM – Calitatea medie a modelului diagnostic

CREPT – cell-cycle related and expression-elevated protein, numită și RPR1B

CT – tomografie computerizată

DDLS – liposarcoma dediferențiat

EMA – Antigenul membranei epiteliale

FLI-1 - Leukemia integration 1 transcription factor

FNA – fine needle aspiration

FNCLCC – Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer

GIST – Tumoră stromală gastro-intestinală

H&E – Hematoxină și eozină

HHF 35 – Anticorp monoclonal actin-specific a mușchilor

HMGA1 și HMGA2 - high mobility group A 1 și 2

i.v. – intra-venos

IC – Interval de încredere

ICH – Imunohistochimie

IMSP IO – Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic

IRM – Imagistică prin Rezonanță Magnetică

Ki 67 – marker de proliferare

LNH – Limfom non-Hodgkin

LS – liposarcom

MDM 2 – oncoproteină reglatoare a activității genei p53

MPNST – Tumoră malignă a tecii nervilor periferici (Malignant peripheral nerve sheath tumors)

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PCNA – Antigenul nuclear al proliferării celulare

PPR – Spațiul perirenal posterior

RMS – rabdomiosarcom

ROC – Receiver Operating Characteristics

RPS – sarcom retroperitoneal

S-100 – proteină superficială a tecii nervilor periferici

SATB – marker identificat în cazul metastazelor generate de carcinomului colorectal

SMA – actina mușchilor netezi

SRP – Spațiul retroperitoneal

STS – Sarcoame ale țesuturilor moi

TLS/EWS-CHOP

TNF – Factor de necroză tumorală

TRP – Tumoră retroperitoneală primitivă

USG – ultrasonografie

VCI – Vena cavă inferioară

Vim – vimentină

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate: Tumorile retroperitoneale primitive (TRP) se dezvoltă în spațiul delimitat de peritoneul parietal posterior și fascia endoabdominală, cuprinzând structuri extraorganice ale țesuturilor grăsoase, conjunctive, fasciale, vasculare, nervoase, fasciculi musculari, a vaselor și ganglionilor limfatici sau a vestigiilor embrionare, derivate mai frecvent din aparatul urogenital[1–5].

TRP se întâlnesc rar, reprezentând 0,2% dintre tumorile de 60.000 prezentate de Pack și Tabah; 0,07% din 30.000 conform lui Bucalossi [6,7]. Literatura rusă de specialitate menționează raritatea TRP, oferind date de incidență de 0,03-1% dintre toate tumorile umane [8–10]. Conform datelor preluate din ”Cancer Național – Registru” a Secției Monitorizare, Evaluare și Integrare a serviciilor de asistență medicală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, pe parcursul unui an calendaristic sunt înregistrate în mediu 15-18 cazuri de TRP ceea ce a constituit 0,7%.

Atât tumorile retroperitoneale benigne cât și cele maligne derivă dintr-o mare varietate de țesuturi, astfel încât clasificarea lor se realizează în principal după parametrul histologic (țesutul de origine). Aceste tumori nu se referă la organele retroperitoneale: pancreas, suprarenale, rinichi, ureter sau viscerele din vecinătate. În dependență de țesuturile de proveniență, TRP, pot fi clasificate [11] în tumori de origine mezodermică, ectodermică și cu origine din țesuturile vestigiale embrionare.

Dezvoltate în spațiul retroperitoneal, TRP reprezintă un grup heterogen de afecțiuni oncologice cu diagnosticare tardivă, maligne în aproximativ 80 % de cazuri și doar 20 % benigne [12]. Semnele clinice apar drept consecință a compresiei sau invadării organelor adiacente. Clinica apărută este una secundară, caracteristică pentru organul adiacent afectat. Conform datelor literaturii, tumora cu o dimensiune mai mică de 5 cm în diametru poate fi diagnosticată incidental [7,13], cel mai frecvent TRP sunt diagnosticate la o dimensiune a diametrului mai mare de 10 cm, în mediu constituind 13,7 cm [14,15].

Tratamentul de bază este cel chirurgical și rămâne a fi unul de elecție. Pentru determinarea tacticii de tratament, diagnosticarea acestor tumori în timp util este indispensabilă. Algoritmul de diagnostic este incert, acesta fiind adaptat pentru fiecare clinică în parte, în dependență de posibilitățile existente. Ecografia abdominală rămâne a fi investigația cea mai importantă și cea mai utilizată punând în evidență tumora cu precizarea caracterului solid sau chistic al acesteia, dar nu poate preciza întotdeauna apartenența de organ a tumorii și nici raporturile viscerale sau

vasculare ale acesteia. Mult mai valoroasă în plan diagnostic este tomografia computerizată (CT) și investigația prin rezonanță magnetică (RMN). Datorită acestor metode de investigații lesne se poate determina sediul tumorii, apartenența de organ sau raporturile viscerale și vasculare, însă diagnosticul cert este stabilit doar în urma examinării histologice ale piesei operatorii [1,7].

Incidența mică, polimorfismul clinic, histologic precum și particularitățile anatomice ale spațiului retroperitoneal crează dificultăți chiar și celor mai experimentați chirurghi și oncologi [6]. În acest context, cercetările științifice axate pe problema de diagnostic și tratament al TRP, rămâne a fi actuală și în prezent.

Scopul studiului: Estimarea informativității și specificității metodelor de diagnostic al tumorilor retroperitoneale primitive cu elaborarea unui algoritm de conduită practică în diagnosticul bolnavilor cu TRP din Republica Moldova.

Obiectivele studiului:

1. Estimarea gradului de informativitate și acuratețea metodelor imagistice în diagnosticul tumorilor retroperitoneale primitive.
2. Determinarea rolului laparotomiei, laparoscopiei și a examenului morfopatologic în diagnosticul tumorilor retroperitoneale primitive.
3. Analiza comparativă a rezultatelor diagnostice obținute în lotul de studiu.
4. Elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce al TRP și implementarea acestuia în activitatea chirurgilor și oncologilor practicieni

Metodologia cercetării științifice: Studiul reprezintă o analiză complexă, structurală prospectivă și retrospectivă a datelor clinice, anamnestice, imagistice, morfopatologice și imunohistochimice a 118 pacienți cu tumori retroperitoneale primitive și non-primitive, investigați și tratați în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO), în perioada anilor 2015 - 2020. Pentru a determina informativitatea metodelor de investigație utilizate, lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc-Sample Size and Power" pentru studiu transversal în baza următorilor parametri:

- Intervalul de încredere pentru 95.0 % de semnificație a rezultatelor,
- Puterea statistică – de 80.0%,
- Frecvența 0,01-0,2% constituie în mediu până la 1.0% [6,16–20].

Rezultat: pentru 95.0% Î valoarea calculată este de 15,21 design efectuat (nx4: dimensiune, structură, multifocalitatea tumorii, implicarea organelor adiacente) = 60,8 și cu 10.0% de rata de non-răspuns n=67. Pentru cercetarea dată a fost creat lotul de pacienți cu tumori retroperitoneale sau cu tumori suspecte a fi retroperitoneale, n=118 cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare.

Conform calculelor efectuate lotul de studiu trebuie să conțină minim 67 de pacienți. Prezentul lot de studiu a fost constituit din 118 pacienți cu tumori retroperitoneale. Pentru a exclude caracterul secundar al tumorilor retroperitoneale, pacienții incluși în studiu au fost examinați complex, clinic și paraclinic, cu utilizarea chestionarelor individuale conform unui algoritm prestabilit.

Problema științifică soluționată:

1. A fost determinată înțâietatea informativității tomografiei computerizate cu contrastare intravenoasă în diagnosticul TRP.
2. A fost stabilit rolul laparotomiei în diagnosticul TRP datorită vizualizării tumorii cu caracteristicile macroscopice ale acesteia și efectuarea examenului microscopic și imunohistochimic al tumorii extirpate sau al materialului biptic, constatând tabloul morfologic.
3. Estimând valoarea comparativă a rezultatelor obținute, s-a demonstrat rolul principal al examenului imunohistochimic, îndeosebi, în diagnosticarea unor forme de sarcom și determinarea gradului de diferențiere al acestora, care permite stabilirea tacticii de tratament.
4. În baza rezultatelor obținute a fost posibilă elaborarea unui algoritm de conduită în diagnosticul TRP.

Noutatea și originalitatea studiului:

Noutatea și originalitatea științifică constă în faptul că diagnosticul TRP necesită un efort clinico-radioimagic și chirurgical (laparotomia de diagnostic) minuțios în stabilirea precoce a acestor patologii. Prin evaluarea comparativă a metodelor de diagnostic a fost elaborat un algoritm de diagnostic. S-a demonstrat informativitatea fiecărei metode întru diagnosticul cu certitudine al TRP cu constatarea originii tumorii în rezultatul examenului histologic și imunohistochimic. În baza acestui algoritm a fost recomandată conduita metodologică pentru investigații în ajutorarea clinicienilor, în primul rând al chirurgilor și oncologilor care vor primi

suportul informațional și logistic pentru ghidarea pas cu pas în aplicarea metodelor de diagnostic al TRP.

Semnificația teoretică:

Constă în efectuarea unui studiu statistic comparativ al rezultatelor obținute în urma utilizării diferitor metode de diagnostic complex pentru eficientizarea diagnosticului de TRP.

Valoarea aplicativă a cercetării:

Rezultatele obținute au permis constituirea unui algoritm de diagnostic cert și eficace. În baza acestui algoritm a fost recomandată conduita metodologică de diagnostic precoce al TRP pentru chirurghi și oncologi.

Implementarea rezultatelor:

Rezultatele științifice ale studiului a fost implementate în practica medicală la fiecare etapă de asistență medicală cu realizarea obligatorie a investigațiilor în volum adecvat, necesare pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de tumoră retroperitoneală primitivă. În baza rezultatelor obținute la fiecare etapă de asistență medicală, pacientul cu suspecție sau cu diagnosticul stabilit și în cazul recidivelor va fi direcționat către CCD a Institutului Oncologic din Republica Moldova. La etapa de asistență medicală de nivel terțiar, fiecare caz va fi discutat într-o echipă multidisciplinară și va fi propusă tactica diagnostico-curativă în mod individual.

Aprobarea rezultatelor cercetării:

Studiul a fost efectuat în baza avizului pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (proces verbal nr.84 din 20.06.2017) și în baza deciziei nr.2/7.11 din 18.12.2017 cu privire la aprobarea proiectului de cercetare, temei, conducătorului științific și comisiei de îndrumare la teza de doctor în științe medicale. Rezultatele obținute au fost aprobate la Ședința Catedrei Oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 6 din 25.01.2022) și la ședința Seminarului de profil 321.Medicină/Specialitatea: 321.10. Hematologie și hemotransfuzie, 321.20 Oncologie și radioterapie (proces verbal nr.7 din 23.03.2022). Rezultatele cercetării științifice și aspectele managementului clinic studiate au fost oglindite prin discuții la forumuri naționale și internaționale (Moldova, România), la conferințele anuale ale colaboratorilor și studenților USMF ”Nicolae Testemițanu”, ședințele Societății Oncologilor ale IMSP IO în anii 2016-2022:

1. *MedEspera, The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, May 12-14, 2022.
2. *Congresul Oncologilor din Moldova cu participare Internațională*, Chișinău, 8-10 octombrie, 2020;

3. *Culegere de postere Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Congresul consacrat și Zilei Științei pentru Pace și Cercetare.* Chișinău, 21-23 octombrie 2020;
4. *Conferința anuală dedicată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,* Chișinău, 18 octombrie, 2018;
5. *Congresul Național de Chirurgie, Sinaia,* 6-9 iunie 2018;
6. *MedEspera, The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors,* May 3-5, 2018.
7. *Conferința anuală dedicată zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,* Chișinău, 19 octombrie, 2017;
8. *Reuniunea Internațională de Chirurgie, Iași,* 4 – 7 octombrie 2017;

Publicații la tema de cercetare:

Materialele tezei au fost reflectate într-un capitol din *Tratatul de oncologie*, Chișinău 2020 și 12 publicații. În baza rezultatelor obținute în studiul realizat au fost înregistrate 4 certificate de inovație.

Sumarul compartimentelor tezei:

Teza reprezintă un studiu complex și este structurată din 4 capitole bine conturate. Lucrarea este structurată tradițional în 2 părți: partea generală, care reprezintă o sinteză a datelor științifice actuale și partea specială – rezultatele cercetării efectuate pe un lot constituit din 118 pacienți investigați și tratați în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO), în perioada anilor 2015 - 2020. Rezultatele obținute sunt reprezentate în 16 tabele, 27 figuri și grafice. Bibliografia constă din 116 de titluri de publicații. În Introducere a fost argumentată actualitatea temei privind datele epidemiologice ale tumorilor retroperitoneale pe mapamond, fiind justificată abordarea studiului de față și elucidarea scopului și obiectivelor studiului, noutatea și originalitatea științifică, rezultatele principale noi și aprobarea rezultatelor. Capitolul 1 „Considerațiuni generale despre tumorile retroperitoneale primitive” include o sinteză detaliată a datelor elucidate în sursele științifico-practice, cu reflectarea aspectelor diagnostice și curative ale TRP. Sunt expuse opțiunile conceptuale ce vizează problema TRP în contextul celor mai importante aspecte, cu elucidarea problemelor incerte și nesoluționate. Informațiile obținute în urma acestui studiu au fost folosite ulterior în elaborarea, interpretarea și compararea rezultatelor obținute în cercetările proprii.

Foarte importantă este colectarea unor informații statistice, acțiune ce depinde de metodele folosite, de definirea clară a termenilor, de aderare la o clasificare unanim acceptată. Capitolul 2

„Caracteristica materialului de observație clinică și a metodelor de cercetare” trece în revistă caracteristica clinică a pacienților și protocolul de investigare. Lotul general este constituit din 118 pacienți. Protocolul de examinare a pacienților incluși în studiu este expus clar, iar elementele de diagnostic pozitiv (anamneza, examenul clinic, histologic și imunohistochimic, imagistic) sunt actuale, accesibile și informative. Capitolul 3 „Analiza comparativă a metodelor de diagnostic al TRP” include 4 subcapitole în care sunt relatate interpretativ rezultatele cercetărilor efectuate, sunt descrise posibilitățile de diagnostic și aspectele imagistice caracteristice tumorilor retroperitoneale primitive. În acest capitol sunt relatate date care ne constată că examenul ecografic și tomografic cu substanță de contrast i.v. sunt tehnici ce îndeplinesc cu succes obiectivele de diagnosticare acestor tipuri de tumori. Prin mărirea eșantionului de cercetare analizat, într-un mod accesibil, sunt prezentate valoarea diagnostică, sensibilitatea și specificitatea metodelor de diagnostic utile pentru stabilirea planului terapeutic ulterior. Analiza rezultatelor studiului indică o heterogenitate semnificativă a exprimărilor paraclinice, corelate cu diversitatea factorilor etiologici. În consecință, este recomandată evaluarea globală a modului de abordare a pacientului cu TRP pentru majorarea nivelului de competență profesională în aplicarea metodelor eficiente pentru screening, monitorizare și diagnostic. Astfel, de pe pozițiile unui studiu analitic sunt evaluate caracteristicile clinice corelate cu principalele modificări imagistice ale pacienților cu TRP, reprezentate de evidențierea tumorilor retroperitoneale și excluderea apartenenței de organ. La fel în acest capitol se atrage atenția la un subiect extrem de important în această patologie, și anume studiul amplu rezervat raportului de vecinătate a tumorilor cu organele adiacente, factorilor care micșorează veridicitatea diagnosticului imagistic - toate acestea fiind necesare pentru determinarea tacticii de tratament și a volumului intervenției chirurgicale. Un alt subiect extrem de important tratat în acest capitol constă în aprecierea examenului histologic și imunohistochimic, metode de diagnostic substanțiale în definitivarea diagnosticului și aprecierea tacticii de tratament combinat. Rezultatele au pus în evidență o largă varietate morfologică și funcțională a cazuisticii, tratate ca element care vine în ajutorul unui diagnostic complet și diferențiat, - tipul malign sau benign al tumorii. Prin studiul simultan al variabilității frecvenței recurențelor s-a observat și analizat rata recidivelor tumorilor retroperitoneale, incidența fiind de 29 (34.52%), valoare ce lansează premiza necesității unei monitorizări imagistice complexe a pacienților operați pentru TRP. Capitolul 4 „Sinteza rezultatelor obținute,, - sintetizează rezultatele relevante ale cercetării în raport cu obiectivele și ipotezele emise la startul cercetării, cu rezultatele altor cercetători a domeniului investigat. Toate informațiile sunt expuse într-o structură descriptivă și abordează sintetic rezultatele tezei și datele pertinente din literatură referitoare la tema studiată.

Rezultatele studiilor efectuate și discutate în acest capitol confirmă că TRP generează multe probleme de ordin diagnostic și curativ.

Teza se finalizează cu Concluzii generale și recomandări practice, emise în baza rezultatelor obținute la finalizarea cercetării și directivele formulate în vederea optimizării diagnosticului TRP. Bibliografia constă din 116 titluri. Compartimentul Anexe constă din 9 anexe cu material ilustrativ și tabelar, copii ale Brevetelor de Invenție și a Actelor de Implimentare.

Cuvinte cheie: tumoră retroperitoneală primitivă, retroperitoneu, sarcom, algoritm de diagnostic, USG, CT, imunohistochimie.

1. CONSIDERAȚIUNI GENERALE DESPRE TUMORILE RETROPERITONEALE PRIMITIVE.

1.1. Aspectele provenienței și evolutive ale Tumorilor Retroperitoneale Primitive

Tumorile retroperitoneale primitive (TRP) constituie un grup heterogen și complex de entități nozologice oncologice cu următoarele caracteristici:

- se dezvoltă în spațiul retroperitoneal;
- sunt primitive, nu aparțin tumorilor secundare metastatice sau celor invadante din vecinătate;
- nu au apartenență organică (pancreas, glande suprarenale, rinichi, uretere) sau oase,

au proveniență mezenchimală, neuro-ectodermală sau vestigială [1–3,5,21]. Tumorile localizate în spațiul retroperitoneal pelvin la fel se referă către tumorile retroperitoneale primitive excepție fiind cele provenite din vezica urinara sau prostată. Drept argument pentru includerea acestora din urmă în grupul tumorilor retroperitoneale primitive servește și caracteristica biologică comună a acestora, de aceea și tactica terapeutică este comună.

Având structuri histologice diferite, TRP, fac parte din grupul tumorilor dezvoltate din țesuturi moi extra-scheletale non-epiteliale, excepție fiind sistemul reticulo-endotelial, glia și țesutul stromal al organelor parenchimotoase. Tumorile de țesuturi moi constituie un grup extrem de heterogen, astfel acestea sunt clasificate în baza criteriului citogenetic și în conformitate cu țesuturile adulte cu care se aseamănă [8]. TRP, embriogenetic, sunt grupate în 4 categorii: mezenchimale, neurogene, teratoame sau vestigiale și chisturile retroperitoneale. Tumorile de origine mezenchimală constituie aproximativ 75,0% [9–11], fiind constituite din țesut adipos, muscular neted sau striat, vase sanguine sau limfatice, țesut conjunctiv fibros.

TRP neuronale, de cele mai dese ori, provin din terminațiunile nervoase periferice și tecile nervilor – schwannom, neurofibrom sau din structurile nervoase simpatice ca: paragangliom, neuroblastom, neurogangliom.

Teratoamele sau tumorile vestigiale sunt tumori provenite din foițele embrionare - ectoderm, endoderm sau mezoderm. Chordomul este o tumoră extrem de rară cu creștere lentă, care se consideră a proveni din notocord [12]. La fel din foițele embrionare se pot dezvolta: corioepiteliomul sau seminomul retroperitoneal primar [6,13].

Chisturile retroperitoneale sunt formațiuni tumorale constituite dintr-o capsulă și conținut

lichidian. Structura histologică a chisturilor, precum și conținutul acestora, sunt diferite, în dependență de etiologia și perioada de timp în care s-au format acestea. Se deosebesc 2 tipuri de chisturi: neoplazice sau veridice și false (pseudochisturile). Capsula chistului veridic este de cele mai dese ori tapetată cu un strat de celule epiteliale mai rar endoteliale, în timp ce capsula pseudochisturilor are structură fibroasă fiind rezultatul procesului inflamator local. Etiopatogenetic, chisturile retroperitoneale, se clasifică în înnăscute și dobândite.

Includerea acestor tumori într-o formă nozologică unică se datorează spațiului comun de dezvoltare – spațiul retroperitoneal (SRP), manifestărilor clinice similare, principiilor similare de diagnostic, principiilor comune de tratament, de bază fiind cel chirurgical. Complexitatea anatomică cât și polimorfismul tisular găzduit de acesta sunt reflectate în condițiile prielnice neoplastice de dezvoltare a numeroaselor entități tumorale. Spațiul retroperitoneal, poate găzdui un grup mare de tumori atât benigne cât și maligne [14], cele maligne fiind de 4 ori mai frecvent întâlnite decât cele benigne [22].

TRP constituie aproximativ 0.1%-0.2% dintre toate neoplaziile corpului uman, 80-90.0% dintre ele fiind maligne [23].

Clasificarea tumorilor în benigne-maligne este mai mult convențională. Convenționalitatea clasificării tumorilor în benigne și maligne se datorează faptului că, deși este un indice de malignitate, unele tumori benigne, deseori au caracter de creștere infiltrativă și au o rată înaltă de recidivă. Deseori, chiar dacă histologic se confirmă prezența structurilor sarcomatoase, tumorile au capsulă și rar metastazează [6,7,15,24]. Multistructuralitatea TRP complică o clasificare unitară a acestora. Astfel au fost concepute mai multe clasificări în funcție de concepțiile pe care se întemeiază.

Incidența TRP variază de la an la an, aceasta, datorându-se modernizării metodelor de investigație. Analizând datele literaturii, TRP sunt tumori rar întâlnite în activitatea clinică a medicilor practicieni constituind 0,01-1,0% dintre toate neoplazmele corpului uman (6,16,19,25). Pack și Tabah oferă date de incidență a TRP de 0,2% din 60.000 tumori cercetate, iar Bucalossi - 0,07% din 30.000 cazuri analizate. Tumorile retroperitoneale primitive (TRP) constituie un grup heterogen și variat morfologic, aproximativ 80,0% dintre ele fiind maligne. Sarcoamele retroperitoneale constituie aprox. 15,0 % dintre toate sarcoamele corpului uman. Afectând mai des sexul feminin, de 1,5-2 ori decât sexul masculin, se poate afirma că TRP sunt caracteristice vârstei adultului, fiind mai afectați pacienții decadelor 5 și 6 [17–20].

1.2. Spațiul retroperitoneal – repere anatomice

Complexitatea și vastitatea spațiului retroperitoneal (SRP), pune la grea încercare, atât medicii imagiști precum și chirurgii, în stabilirea diagnosticului și determinării tacticii, volumului de tratament chirurgical al pacienților cu TRP. Astfel cunoașterea anatomiei acestui spațiu virtual este indispensabilă pentru toți specialiștii antrenați în desăvârșirea actului medical diagnostic sau curativ.

Spațiul retroperitoneal (SRP) este spațiul virtual delimitat anterior de peritoneul parietal, posterior – fascia endoabdominală, superior – diafragma, lateral – de inflexiunea peritoneului de pe peretele lateral al abdomenului pe cel posterior, iar inferior drept graniță virtuală servește linea terminalis pelvis.

Spațiul retroperitoneal este convențional împărțit: în 2 regiuni laterale, regiunea mediană ”vasculară” și partea posterioară a SRP, conținutul căreia este constituită din mușchii psoas mare drept și stâng, mai jos confluând într-un masiv muscular comun cu mușchii iliaci. Deși SRP în posterior este delimitat de fascia transversalis, care de fapt în această regiune poartă denumirea de fascia iliacă, fiind deseori implicată împreună cu mușchii iliopsoas în procesul neoplazic, este atribuită conventional SRP.

La rândul său, fiecare regiune laterală prin fascii este împărțită în spațiul pararenal anterior (APR), perirenal și pararenal posterior (PPR). În spațiul APR este amplasat colonul ascendent, duodenul, pancreasul și colonul descendent. Spațiul perirenal conține rinichii cu vasele renale de alimentație și limfatice, și ureterele. Spațiul PPR conține țesut adipos. Regiunea mediană ”vasculară” se întinde între planurile transversale convenționale de la nivelul Th12 până la L4-5, lateral fiind limitate de regiunile laterale, iar posterior fiind coloana vertebrală. Acest spațiu găzduiește vasele magistrale ale abdomenului: aorta abdominală (Ao) și ramurile acesteia, vena cavă inferioară (VCI) și venele afluate acesteia, ducturi limfatice și trunchiul simpatic abdominal:

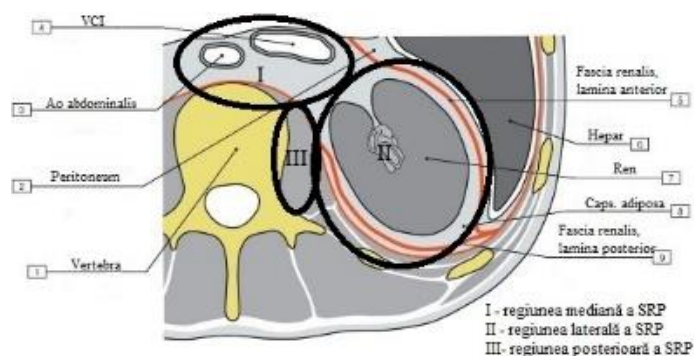


Figura 1. Spațiul retroperitoneal, reprezentare schematică.

Aceste regiuni anatomice convenționale, delimitate prin planuri fasciale joacă un rol important în descrierea planurilor interfasciale și răspândirea colecțiilor patologice lichidiene sau purulente în SRP. Având în vedere că majoritatea proceselor neoplazice au caracter expansiv sau infiltrativ de creștere, tumorile nu respectă planurile interfasciale de răspândire, implicând în proces organele retroperitoneale, vasele și fasciile. Pentru a descrie topografia tumorilor în SRP, B. B. Цвиркун, vine cu ideea originală de a delimita SRP utilizând drept reper anatomic aorta abdominală, arterele renale și arterele iliace comune. În dependență de topografia dezvoltării tumorii, conform lui B. B. Цвиркун cu completarea ulterioară parvenită din partea clinicienilor a centrului Centrul Național de Cercetări Medicale în Oncologie. N.N. Blokhin, SRP este împărțit în 6 zone [25,26]:

1. suprarenală pe stânga, având ca limite: superior – diafragma; inferior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe stânga; medial – aorta; lateral – peretele abdominal;
2. infrarenală pe stânga: superior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe stânga; inferior – linia terminalis; medial – aorta și artera iliaca comună stângă; lateral – peretele abdominal;
3. spațiul interiliac: zona cuprinsă între arterele iliace comune și linia terminalis;
4. infrarenală pe dreapta: superior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe dreapta; inferior – linia terminalis; medial – aorta și artera iliaca comună dreaptă; lateral – peretele abdominal;
5. suprarenală pe dreapta, având ca limite: superior – diafragma; inferior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe dreapta; medial – aorta; lateral – peretele abdominal;
6. rădăcina mezoului și mezenterul intestinului subțire;

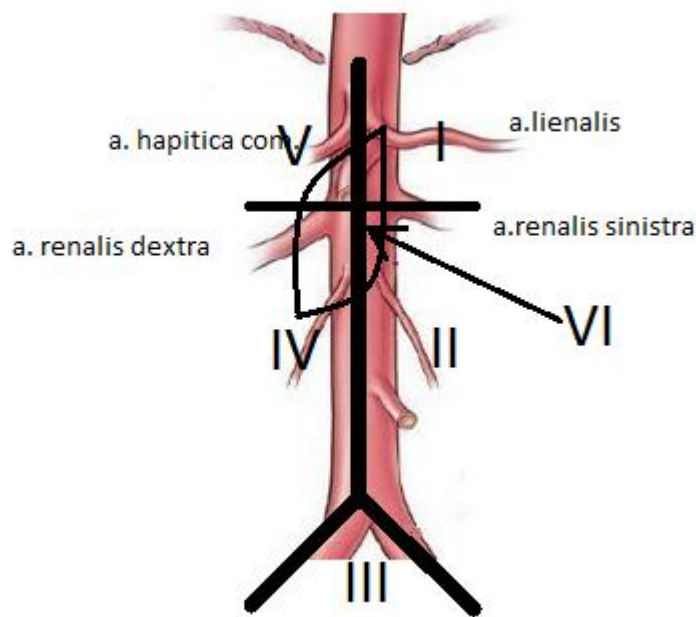


Figura 2. **Zonele retroperitoneale propuse de V. B. Цвиркун**

1.3. Caracteristicile biologice, morfologice și imunohistochimice ale TRP

Ambiguitatea histologică a SRP determină polimorfismul histopatologic al proceselor neoplastice produse în această regiune anatomică, fiind în mare măsură maligne (cca. 80,0%). Tumorile benigne și sarcoamele retroperitoneale cu grad înalt sau mediu de diferențiere, nu pun probleme în plan de diagnostic morfologic, în timp ce cele cu grad mic de diferențiere sau fără caracteristici fenotipice distinctive generează mari dificultăți de diagnostic. În consecință, analiza histomorfologică și ultrastructurală poate fi insuficientă pentru a ajunge la un diagnostic exact (diferențiat) în anumite cazuri, esențială pentru orientarea strategiilor de gestionare a cazurilor clinice.

Tumorile spațiului retroperitoneal pot fi de natură neoplazică sau non-neoplazică (reactivă, inflamatorie sau infecțioasă) [27]. La adulți, majoritatea neoplasmelor retroperitoneale sunt limfoproliferative primare (Limfomul Hodgkin și non-Hodgkin), parenchimatoase - tumori epiteliale ale organelor localizate în SRP (rinichi, suprarenale sau pancreas), boala metastatică, cunoscută sau necunoscută cu site-uri primare în altă parte (seminom, carcinom, melanom) [28]. La copii, nefroblastomul (tumora Wilms), neuroblastomul și tumorile celulare germinale sunt cele mai frecvente [29].

Dintre limfoamele des întâlnite mai frecvent este limfomul non-Hodgkin de origine B-celular cu afectarea ganglionilor retroperitoneali, care poate fi însoțit și de un proces de fibroză/scleroză complicând actul de diagnostic [28, 30].

Tumorile epiteliale care apar în rinichi, uretere, glandele suprarenale sau pancreas, deseori invadează țesuturile moi retroperitoneale, mimând o TRP. Având un grad mic de diferențiere sau fiind anaplazice prezintă mari dificultăți în stabilirea diagnosticului histopatologic și determinarea tacticii ulterioare de tratament. În aceste condiții pentru diagnostic este utilizată, în special, imunohistochimia (ICH).

Boala metastatică cu afectarea retroperitoneului, reprezintă o proporție semnificativă de leziuni tumorale a acestui spațiu care trebuie luată primordial în considerare în orice diagnostic diferențial. Metastazele de carcinom nediferențiat, mai ales, în cazul, când nu se cunoaște site-ul de plecare, adesea crează dificultăți în diagnosticul diferențial, deși această dilemă este, de obicei, rezolvată la fel prin utilizarea unui examen imunohistochimic adecvat.

Dintre tumorile benigne ale spațiului retroperitoneal frecvent întâlnite pot fi menționate: tumorile neurogene benigne (schwannom, neurofibrom), paragangliomul (manifest funcțional sau non-funcțional), fibromul, angiomiolipomul, lipomul retroperitoneal [27, 31].

Inițial, în studiul tumorilor țesuturilor moi (sfârșitul sec. XIX – începutul sec. XX), clasificarea tumorilor se făcea reieșind din structura morfologică a acestora. Ulterior s-a ajuns la necesitatea de a clasifica tumorile țesuturilor moi având la bază criteriul histogenetic. Prima clasificare a TRP, în baza structurii histologice a tumorii, datează din anul 1954 și a fost propusă de către L.V. Ackerman [32]. Această clasificare este comodă în utilizare și partajează tumorile în: mezenchimală, neurogenă și embrională.

Până în era imunohistochimiei, această clasificare a fost catalogată ca un adevărat progres, dar clasificarea tumorilor deseori era însoțită și de greșeli, datorită neperformanței metodelor de diagnostic. Caracterizarea tumorilor țesuturilor moi a evoluat, deoarece informațiile furnizate de analiza histologică au fost integrate cu modele preclinice, studii imunohistochimice și studii contemporane genetice [33,34].

Organizația Mondială a Sănătății propune clasificarea revizuită a tumorilor țesuturilor moi (OMS,2020), în funcție de histogeneza lor, după cum urmează: tumori din țesut adipos, tumori fibroblastice / miofibroblastice, tumori din țesut muscular neted, tumori din țesut muscular striat, , tumori periculoase (perivasculare), tumori vasculare, tumori chondro-osoase, tumori ale tecilor nervilor periferici, tumori cu diferențiere incertă și sarcoame cu cellule sferice mici nediferențiate.

Tabelul 1. Clasificarea Ackerman

Țesutul de origine	Benign	Malign
Mezodermal Adipos Țes. muscular neted Țes. muscular streat Țes. conjunctiv Vase limfatice Țes. mezenchimal primitiv Vase Histiocitic Origine incertă	Lipom Leiomiom Rabdomiom Fibrom Limfangiom Mixom Hemangiom Hemangiopericitom benign Histiocitom fibros benign Xantogranulom	Liposarcom Leiomiosarcom Rabdomiosarcom Fibrosarcom Limfangiosarcom Mixosarcom Hemangiosarcom Hemangiopericitom malign Histiocitom fibros malign
Nervos Nervi Sistem nervos Simpatic Țesut adreno-cortical ectopic și țesut cromafin	Neurofibrom Neurilemom benign Ganglineuom benign Simpaticoblastom Neuroblastom benign Chemodectom Ependimom extra-adrenal	Neurofibrosarcom Neurilemom malign Ganglineuom malign Neuroblastom malign Carcinom adreno-cortical Paragangliom malign non-cromafin
Țesuturi vestigiale	Teratom benign Condrom	Teratom malign

În funcție de comportamentul biologic al tumorilor, clasificarea OMS împarte fiecare grup în patru categorii: benigne, intermediare (local agresive), medii (rar metastazante) și maligne [35]. Gradul de malignitate (G) a tumorilor țesuturilor moi (conform clasificării OMS, 2013), se apreciază în baza sistemului FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer) (Tabelul 2), care se bazează pe 3 factori:

- *diferențierea celulară*: se atribuie un scor de la 1 până la 3, în dependență de asemuirea celulară cu celulele țesuturilor sănătoase (un scor mai mic înseamnă că celula tumorală are un grad înalt de asemănare cu celula normală). Anumite tipuri de sarcom primesc automat un scor mai mare;

- *numărul de celule mitotice*: câte celule maligne se văd divizate sub microscop; având un scor de la 1 la 3 (un scor mai mic înseamnă că au fost văzute mai puține celule divizate);
- *necroza tumorală*: se atribuie un scor de la 0 la 2 în dependență de gradul necrozei tumorale (un scor mai mic înseamnă că există un țesut mai puțin necrotizat).

Se consideră că aprecierea gradului de malignitate trigraduală a malignității sarcoamelor se poate corela după cum urmează cu: tumori ”*low grade*”- cu grad scăzut de malignitate includ G1, iar tumori ”*high grade*”- cu grad înalt de malignitate includ G2 și G3 [35].

Tabelul 2. Sistemul de determinare a gradului de malignitate G conform FNCLCC

Gradul de diferențiere tumorală	Caracteristici
Scor 1	Sarcom asemănător cu țesutul mezenchimal adult obișnuit (de exemplu, liposarcomul bine diferențiat)
Scor 2	Sarcom cu tipologia histologică sigură (de exemplu, liposarcomul mixoid)
Scor 3	Sarcom embrionar și nediferențiat, sarcom de tip incert și sarcomul sinovial
Numărul mitozelor celulare	
Scor 1	0–9 mitoze per 10 HPF
Scor 2	10–19 mitoze per 10 HPF
Scor 3	≥20 mitoze per 10 HPF
Gradul de necroză tumorală	
Scor 0	Date de necroză tisulară absentă
Scor 1	<50% din tumoră necrotizată
Scor 2	≥50% din tumoră necrotizată

Pentru a facilita determinarea diferențierii tumorilor în sistemul FNCLCC, OMS (2013) oferă următoarea listă de neoplasme cu scorul atribuit acestora:

- liposarcom bine diferențiat, leiomiosarcom bine diferențiat, neurofibrom malign, fibrosarcom bine diferențiat - 1 punct;
- liposarcom mixoid, leiomiosarcomul țesuturilor superficiale, tumoare malignă a trunchiului de nerv periferic amplasat superficial, mixofibrosarcom, chondrosarcom mixoid, angiosarcom superficial - câte 2 puncte fiecare;
- liposarcom mixoid, liposarcom pleomorf, liposarcom dediferențiat, rabdomyosarcom, leiomiosarcom pleomorf, angiosarcomul slab diferențiat / epitelioid, tumoră malignă a trunchiului nervului periferic cu grad scăzut de diferențiere, tumora triton, sarcom sinovial, osteosarcom, sarcomul Ewing, chondrosarcom mezenchimal, sarcom cu celule clare, sarcomul de părți moi alveolar, tumora rabdoidă localizată, sarcom nediferențiat/pleomorf - cu 3 puncte.

Diagnosticul histogenetic al sarcoamelor cu grad mic de diferențiere și nediferențiate este una dintre cele mai dificile secțiuni ale oncomorfologiei. Acest lucru se datorează atât dificultății de a distinge subtipurile individuale ale unui blastom într-un grup unic histogenetic (tumorile adipoase, tumorile fibroblastice / miofibroblaste), cât și fenotipul similar al neoplasmelor de origine diferită. În aceste condiții imunohistochemia joacă un rol important, devenind o metodă de diagnostic obligatorie în diagnosticul tumorilor țesuturilor moi.

Odată cu implementarea imunohistochemiei, a metodelor de diagnostic citogenetic și a analizei molecular-genetice, au fost efectuate și ajustări semnificative în ceea ce privește clasificarea și diagnosticul sarcoamelor țesuturilor moi (STS). Aceste modificări sunt relevante pentru că ele au implicații directe în determinarea managementului curativ și prognoză. Au fost ”descoperite” noi entități tumorale, (de exemplu, tumorile desmoplastice cu celule mici rotunde), iar alte entități și-au pierdut importanța (de exemplu, histiocitomul fibros malign, hemangiopericitomul, unele categorii de fibrosarcom) [36,37].

În condițiile moderne de abordare diagnostică a tumorilor țesuturilor moi sunt emise recomandări de utilizare a IHC pentru diagnosticarea anumitor tipuri de sarcoame, bazate în primul rând pe fenotipul acestora [36,38]. Abordarea diagnostică constă în excluderea unei tumori non-mezenchimale, urmată de încercarea de a defini liniile de celule mezenchimale. Această abordare elimină un potențial diagnostic greșit [39]. Chiar și în aceste condiții, aparent ideale, IHC poate crea o confuzie diagnostică în 5-10,0% din cazuri [40].

Tabelul 3. Sarcoamele retroperitoneale: categoriile morfologice și parametrii IHC

Categoriile morfologice	Parametrii IHC
<i>Sarcom din celule fusiforme cu dispoziție fasciculată</i>	
Fibrosarcom	Vimentină
Leiomiomasarcom	SMA, HHF 35, Calponină, Desmină +/-
Rabdomiosarcom cu celule fuziforme	Desmin+, Myogenin+
Sarcom Sinovial	S-100 +/-, EMA+
MPNST	S-100 +, EMA-
Tumoră fibroasă solitară (SFT)	CD34+, CD99-, CD31-
<i>Sarcom al țesuturilor moi tip mixoid</i>	
Liposarcom mixoid	MDM 2+, CD34 +/-, Ac la TLS/EWS-CHOP oncoproteine himerice
Condrosarcom mixoid	Vim +, Synaptophysin +/-, EMA+/-
Fibrosarcom mixoid	CD34 +, HMGA1 și HMGA2
Leiomiomasarcom mixoid	SMA, HHF 35, Desmin, Myogenin
<i>Sarcom a țesuturilor moi din celule rotunde</i>	
Rabdomiosarcom embrional	Desmin, Myogenin
Extrascheletal ES/PNET	CD99, FLI-1
Liposarcom din celule rotunde	S-100
Hemangiopericitom malign	CD34
<i>Sarcom Pleomorf</i>	
Sarcom pleomorf nediferențiat	Vimentin
Liposarcom pleomorf	MDM2 and CDK4
Rabdomiosarcom pleomorf	Desmin, Myogenin
MPNST pleomorf	S100
Leiomiomasarcom pleomorf	SMA, SMA, Desmin
Angiosarcom pleomorf	CD31, Factor VIII, CD34, FLI-1

Nu există markeri imunohistochimici strict specifici: vimentina este exprimată în majoritatea tumorilor de origine mezenchimală, markerii musculari (desmina, actina, miogenina) se întâlnesc preponderant în mușchi, citokeratina în sinovioame, CD 99 este caracteristic pentru sarcomul Ewing și tumorile neuroectodermice primitive. Paleta de markeri utilizați în IHC se lărgeste permanent, datorită noilor descoperiri efectuate în acest domeniu.

Liposarcomul (LS) este formă histologică cea mai des întâlnită de sarcom retroperitoneal având o incidență estimată la aproximativ 45-50% [41, 42].

Conform clasificării propuse de OMS, 2013, tumorile provenite din țesut adipos, sunt clasificate ca: LS bine diferențiat, dediferențiat, mixoid (inclusiv LS cu celule rotunde) și LS pleomorf; LS bine diferențiat (WDLS) și LS dediferențiate (DDLs) reprezintă cele mai frecvente subtipuri de LS [43], caracterizate prin amplificarea cromozomului 12q13-15 (amplasamentul principal al locilor următoarelor proto-oncogene MDM2, CDK4, HMGA2, TSPAN 31 sau SAS).

În urma completărilor efectuate de către comisia de lucru în domeniul a OMS, la entitățile histologice sus-menționate au fost adăugate 2 entități noi: tumoră lipomatoasă pleomorfă și liposarcom pleomorf mixoid [44].

Oncogenele MDM2 și CDK-4 reprezintă o rată de amplificare de 90%, fiind implicate în inițierea dezvoltării tumorilor din țesut adipos și detectate prin tehnici moleculare (IHC). Amplificarea MDM2 este absentă în mod obișnuit în lipom, prin urmare, reprezintă un instrument valoros pentru diagnosticul diferențial al LS de lipom [45].

Până la utilizarea IHC în diagnosticul morfologic al tumorilor tesuturilor moi, histiocitomul fibros malign (MFH) se considera un sarcom provenit din histiocite și fibroblaști. Ca locație, MFH retroperitoneal este întâlnit în 15% cazuri dintre toate regiunile anatomice, extremitățile fiind cele mai afectate, în 45-50% cazuri [46-48]. Se disting 5 subtipuri de MFH: mixoid, storiform-pleomorf, gigant-celular, angiomatoid și inflamator. Mai multe articole au raportat că MFH tipul inflamator are cea mai mică rată de incidență în timp ce tipul pleomorf are cea mai mare incidență [49,50]. Utilizând tehnicile IHC s-a demonstrat că markerii CD34, CD68 și vimentina sunt markeri importanți în confirmarea diagnosticului de MFH [49,51,52]. Există, de asemenea, un subtip foarte rar întâlnit al histiocitomului, cel angiomatoid. Antigenii membranari, desmina, actina mușchiului neted, CD68 și CD99 sunt de obicei detectați în acest tip de tumoare [53].

Leiomosarcomul este a 2-a formă ca frecvență dintre sarcoamele retroperitoneale, prin urmare, au fost înregistrate mai multe încercări de a identifica markeri specifici tumorii pentru diagnostic și prognostic.

Un studiu amplu efectuat pe 71 de cazuri a demonstrat că CREPT ("cell-cycle related and expression-elevated protein", numită și RPR1B), Ki 67 și PCNA par să coreleze cu prognosticul tumoral și supraviețuirea pacienților. La 56 de pacienți (78,9%) s-a determinat

expresia markerului CREPT, Ki-67 în 49 de cazuri (69,0%) și PCNA a fost pozitiv în 63 de cazuri (88,7%). La fel s-a determinat o asociere semnificativă între expresia CREPT și numărul mitotic, respectiv și gradul de malignitate G [54].

Noul marker PRUNE2, (o gena susceptibilă și pentru boala Alzheimer) este considerată un marker valoros pentru a diferenția leiomiosarcomul de GIST. Se pare că PRUNE2 este un factor de prognostic independent pentru supraviețuirea globală [55–57].

Una dintre cele mai rare și agresive forme de sarcom este tipul histiocitar. Acest tip de sarcom poate apărea în ganglionii limfatici, în piele și tractul gastrointestinal. Locația retroperitoneală este cu predilecție și de obicei se prezintă cu pozitivitate intensă pentru CD68, CD16, CD4 și CD45RO, dar și imunoreactivitatea pentru S-100 [58]. Astfel se face diagnosticul diferențial cu alte patologii limfoproliferative (de exemplu, Maladia Castleman) [59].

Rabdomiosarcomul (RMS) este cea mai frecventă formă de sarcom provenită din țesutul muscular striat. Este caracteristică mai mult vârstei juvenile, dar se întâlnește și la adulți. Odată apărute la adulți, aceste leziuni par să aibă caracteristici clinico-patologice distincte și se caracterizează prin cursul clinic agresiv în comparație cu cazurile când apar la pacienții de vârstă juvenilă [60, 61]. Acest tip de sarcom, imunohistochimic se caracterizează prin pozitivitate marcată pentru actină, desmină, mioglobină, miogenină, myoD1, CD 99, p53, și Ki 67 [62].

Tumorile retroperitoneale neurogene constituie până la 20,0% dintre toate tumorile spațiului retroperitoneal [63, 64]. În dependență de originea histologică a acestora, tumorile retroperitoneale neurogene pot fi clasificate în felul următor: cu proveniență ganglionară (ganglioneurom, ganglio-neuroblastom, neuroblastom); provenite din sistemul paraganglionar (feocromocitomul cu localizare extra-adrenală, paragangliomul) sau cu origine în teaca nervoasă (neurilemomul, neurofibromul, neurofibromatoză, schwanomul malign) [65 - 68].

Cea mai comună formă histologică a tumorilor retroperitoneale neurogene este schwanomul, reprezentând aproximativ 5% dintre toate tumorile retroperitoneale. Schwanoamele sunt tumori neurogene provenite din celulele Schwann ale tecilor nervoase, fiind în 90 % de cazuri benigne [69]. Deși în majoritatea cazurilor acestea sunt benigne, diagnosticul diferențial dintre schwanomul benign și cel malign este o adevărată încercare pentru medicul morfolog. Tabloul histologic al schwanomului malign este reprezentat de celule serpentine monomorfe în palisade, lacune spațioase perivascularare, celule tumorale perivascular amplasate, necroză marginală asemănătoare neuroblastomului. Microscopic se determină un număr mare de mitoze, celulele fiind adesea deformate, în 15% din cazuri având chiar cartilaj metaplastic, structuri calcificate sau celule musculare. În cazul prezenței diferențierii glandulare (pozitiv

pentru keratină, EMA, CEA, cromogranină) este indiciu pentru malignitate. În unele cazuri, în special dacă tumora se dezvoltă din rădăcinile nervilor spinali, poate fi identificată melanina în celulele tumorale. Caracteristicile IHC pentru schwanomul malign sunt: determinarea pozitivă pentru - CD99 / O13 (86,0%), S100 (62,0%), CD57 (55,0%), colagen IV, p53, Leu7/CD57 în formele asemănătoare neurofibromului, produsul genic de proteine 9.5 este mai sensibil decât S100, dar nu este specific [70] și negativ de obicei pentru, EMA și keratină, CD19.

Neurofibromul, o altă tumoare retroperitoneală neurogenă, mai rar întâlnită, decât schwanomul, este caracterizată prin aspect alb-cenușiu, bine definit, circumscris sau mase lobulate. Microscopic, neurofibromul este alcătuit din mănunchiuri de celule fuziforme sau stelate cu nuclee ondulate, ”încrucișate” sau ondulate, încorporate într-o matrice fibromioidă liberă. Aproximativ în 14% din cazuri neurofibroamele au capsulă. Cazuistic, neurofibromul solitar prezintă melanină în citoplasma celulară. Aspectul brut și microscopic al neurofibromului plexiform și difuz este destul de caracteristic.

La examinarea primară, neurofibromul plexiform este constituit din nervi măriți în dimensiuni, tortuoși, cu aspect fuziform și nodular asemănător cu un „sac de viermi”. Histologic, tumora prezintă mase tortuoase ale ramurilor nervoase extinse, cu o creștere proeminentă a matricei miomatoase endoneurale care separă axonii și de proliferarea dezordonată a celulelor Schwann fuziforme și a fibroblaștilor, precum și îngroșarea fibroasă perineurală [71].

Teratoamele sunt tumori provenite din țesutul embrionar constituite fiind din celule a două sau a mai multor straturi germinale (ectoderm, mezoderm sau endoderm) [72]. Teratomul este cel mai frecvent tip de tumoră cu proveniență din celule germinale și majoritatea acestor neoplasme sunt benigne. În general, acestea sunt clasificate în trei categorii: teratom matur (chistic / solid, benign), imatur (malign) și teratom ”monodermal” (cu grad înalt de specializare – ”highly specialized”) [72]. Fiecare dintre aceste forme histologice se poate prezenta în monofarmă sau în combinație. Un teratom matur este reprezentat de o tumoare de tip adult, cu elemente histologice bine diferențiate, în timp ce un teratom imatur este format din elemente cu diferențiere somatică parțială, similare celor observate în țesutul embrionar sau fetal [73]. O altă caracteristică neobișnuită a teratoamelor se datorează conținutului de elemente dermice și pot fi, de asemenea, clasificate în funcție de tipul de epiteliu și țesutul dermic conținut în interiorul tumorii. Teratoamele epidermoide conțin epiteliu scuamos stratificat; teratoamele dermoide pot conține orice fel de epiteliu și elemente dermice, cum ar fi păr și glande, iar teratoamele teratoide sunt căptușite cu epiteliu respirator (de obicei, este epiteliu columnar) și conțin sebum [72].

Este important de menționat că teratoamele sunt considerate întotdeauna ”străine” regiunii anatomice în care se dezvoltă, în ciuda tendinței generale de a se diferenția în țesuturile de tip somatic caracteristice acelei zone. Se consideră că aceste teratoame/chisturi, apar ca urmare a eșecului produs în prima fază a meiozei sau dintr-o celulă premeiotică în care meioza I a eșuat. Nu există un marker tumoral specific pentru teratoame, deși unele teratoame imature (maligne) au fost asociate cu niveluri crescute de alfa-fetoproteină (AFP) [72].

1.4. Manifestările clinice ale TRP

Deoarece aria SRP este foarte vastă, TRP se dezvoltă într-un silențiu clinic asimptomatic o perioadă îndelungată, ajungând, în cele din urmă, la un volum tumoral exagerat prezentându-se printr-un tablou clinic variat. Manifestările clinice ale TRP sunt nespecifice, și depind de sediul și relația lor cu structurile adiacente.

Tumorile de mici dimensiuni sunt de obicei asimptomatice și pot fi detectate doar incidental. Când tumora crește, apar simptome drept urmare a compresiei, deplasării sau invaziei organelor adiacente. Simptomele clinice ale tumorilor retroperitoneale sunt determinate de proprietățile specifice ale site-urilor de dezvoltare. Astfel, tumora în compresia sau cu infiltrarea vaselor de sânge, nervilor, sau alte organe și structuri vitale, conduc la apariția simptomelor și sindroamelor corespunzătoare [74,75].

Tabelul 4. Manifestările clinice frecvente ale TRP

Simptom	Pinson (în %)	C.W.	Столяров (în %)	В.И.	Вашакмадзе Л.Ф. (în %)
Dureri abdominale	69.0		69.0		69.0
Dureri lombare	30.0		31.0		30.0
Dureri în membrele inferioare	15.0		8.0		8-15.0
Pierdere ponderală	55.0		32.0		32-35.0
Distensie abdominală	35.0		11.0		11-35.0
Dereglări funcționale intestinale	27.0		26.0		46.0
Febră	12.0		11.0		17.0
Dereglări de urinare	12.0		14.0		10-14.0

Cel mai frecvent simptom cauzat de TRP este durerea. Durerea poate fi localizată în aria tumorii sau difuză, iradiind în toată cavitatea abdominală, lombelor sau în membrele inferioare. Durerile abdominale sau durerile lombare apar la 44–75% dintre pacienți. Caracterul durerii poate fi permanent sau intermitent, acut sau sâcâitor. Cu toate că durerea, ca principal simptom, se manifestă conform localizării tumorii, de cele mai dese ori, este dificil de a fi determinat sediul exact al acesteia. Mecanismul principal al apariției durerii este compresia directă de către tumoră a structurilor anatomice retroperitoneale sau intraperitoneale, în timp ce hidronefroza ca urmare a compresiunii ureterale poate induce indirect dureri lombare de intensitate scăzută.

Sindromul dispeptic, datorat simptomelor gastro-intestinale, cum ar fi greața, plenitudinea precoce postprandială, vomela, constipația sunt frecvent acuzate de acești pacienți. Meteorismul și distensia abdominală poate apărea la 4–35% dintre pacienți, iar în unele cazuri, se poate dezvolta ocluzia intestinală prin compresie sau invazie extrinsecă a intestinelor. Cașexia sau scăderea în greutate, slăbiciunea generală și oboseala se înregistrează la 40–50% dintre pacienții cu tumori maligne retroperitoneale în stadiu avansat, comparativ cu numai 3% dintre cei cu boală în stadiu incipient.

Deseori, datorită amplasării în nemijlocita apropiere de organele sistemului urinar sau chiar implicându-le în procesul tumoral, pacienții manifestă simptome urinare. Simptomele urinare des întâlnite sunt hematuria, poliuria, urodinia sau disuria, în timp ce oliguria sau anuria apar în fazele terminale ale bolii. Aceste simptome sunt cauzate de compresia tractului urinar, cu sau fără implicarea directă a rinichilor și ureterelor. Un alt sindrom dezvoltat ca urmare a blocării căilor urinare de către tumorile masive este sindromul uremic manifestat prin prurit cutanat sau abdomen acut fals.

Tumorile retroperitoneale cu răspândire spre pelvis pot comprima sau invada plexul sacral sau lombar, generând dureri de spate cu iradiere în membrele inferioare unilateral sau în ambele extremități inferioare. Compresia venelor și ducturilor limfatice pelviene conduc la apariția edemului sau a varicelor membrelor inferioare, pelviene.

Febra, un alt simptom, care a fost prezentă la 10% dintre pacienți cu tumori retroperitoneale se datorează necrozei și distrucției țesutului tumoral sau infecțiilor urinare manifestate ca urmare a urostazei. În mod clasic, febra este caracteristică proceselor limfoproliferative retroperitoneale.

În cazul, când tumorile retroperitoneale comprimă vena portă sau venele hepatice, se dezvoltă ascita și apare varicele vaselor cardioesofagiene care ulterior se pot complica cu hemoragie digestivă. Ocazional, se poate dezvolta hipoglicemia, mecanismul de apariție datorându-se factorilor "insulin-like" secretați de către unele sarcoame slab diferențiate sau prin utilizarea accelerată a acizilor grași de către tumorile gigante cu metabolism intens. Dacă tumorile infiltrază pereții organelor cavitare ale cavității abdominale, pacienții pot semnaliza hemoragii gastrointestinale acute sau oculte.

Uneori, tumorile retroperitoneale, sunt detectate la un examen fizic sau instrumental al pacienților din cauza balonării abdominale, a sațietății precoce și disconfortului abdominal. Aproximativ 30.0% dintre pacienții cu tumori retroperitoneale prezintă inițial o masă abdominală asimptomatică, pe când restul se adresează în momentul când tumora este deja palpabilă și este însoțită de simptome "secundare", dureri abdominale, simptome urologice sau gastrointestinale.

La momentul adresării, tumora abdominală poate fi detectată prin examinarea fizică mai mult de 90% față de doar 5% din tumorile pelvine, care din cauza specificului anatomic pot fi palpabile doar prin tușeu rectal sau vaginal. De regulă, tumorile retroperitoneale, nu prezintă mobilitate corelată cu mișcările respiratorii.

Mobilitatea și densitatea tumorilor sunt caracteristici importante sugestive pentru invazia tumorii în sturcturile anatomice adiacente cum ar fi: peretele abdominal, scheletul axial sau pelvin, planul muscular posterior al spațiului retroperitoneal. O tumoră dură la palpare și imobilă este de cele mai dese ori de natură malignă, în timp ce o tumoră dur-elastică și mobilă este mai degrabă o tumoră benignă sau de proveniență organică intraperitoneală, de exemplu GIST, leiomiomul intestinal sau cancer colonic [76,77].

1.5. Diagnosticul imagistic al TRP

De cele mai dese ori, TRP, au o manifestare clinică incertă, cu simptome indolente, ceea ce face ca diagnosticul unei tumori retroperitoneale să fie incidental sau deja în stadii avansate când încep să se manifeste "simptomele de vecinătate". În momentul când apare suspiciune pentru o tumoră retroperitoneală, planul investigațional trebuie să ofere informația despre:

- localizarea tumorii (apartenența de organ sau amplasament retroperitoneal);
- caracterul de dezvoltare tumorală: tumoare nodulară sau multinodulară;
- dimensiunea tumorii;
- caracterul de creștere tumoral: creștere expansivă sau invazivă;
- structura tumorii (chistică, solidă, mixtă);

- gradul de vascularizare tumorală;
- caracterul relației de vecinătate al tumorii;
- probabilitatea caracterului malign sau benign al tumorii.

Având în vedere că tabloul clinic deseori este secundar, caracteristic afectării organelor pe care tumorile le invadează sau le comprimă dereglându-le funcționalitatea normală, diagnosticul TRP începe cu analize de laborator și metode de investigații paraclinice orientate spre a exclude o potențială patologie a organului clinic manifest. Examenul ecografic al cavității abdominale și spațiului retroperitoneal este metoda imagistică de debut care poate să ofere informații necesare ghidând astfel medicul clinician spre următoarele etape de diagnostic.

Utilizarea ecografiei spațiului retroperitoneal în diagnosticul TRP

Ultrasonografia (USG) cavității peritoneale și a SRP este o metodă imagistică de investigație, ieftină și destul de informativă, utilizată în fazele inițiale de diagnostic al pacienților cu TRP. Obiectivul principal în utilizarea acestei metode de diagnostic este de a stabili prezența tumorilor supracentimetrice. Majoritatea tumorilor retroperitoneale au proveniență organică (pancreatică, renală, suprarenaliană ect.), limfoproliferativă sau metastatică. USG, ca metodă de diagnostic, are posibilități limitate în a aprecia proveniența și natura benignă sau malignă a tumorilor retroperitoneale. Sensibilitatea USG, conform datelor oferite de L.A. Babeau (2000), este de 84.6 %. Deși nu este întotdeauna posibilă confirmarea originii retroperitoneale a tumorii, USG, oferă informații indirecte, care interpretate fiind, pot fi utile în aprecierea localizării retroperitoneale a procesului neoplazic. Deplasarea anterioară sau cranio-caudală a pancreasului, rinichilor, vaselor mari retroperitoneale sau a colonului ascendent/descendent este sugestivă pentru o leziune retroperitoneală cu creștere expansivă. Având în vedere că la momentul adresării pacienților la medic, tumora retroperitoneală depășește 5 cm în dimensiuni, aceasta, ușor poate fi identificată prin examen USG. Examenul ecografic poate oferi informație despre tipul unicentric sau multicentric al leziunii neoplazice, dimensiunea tumorală, caracterul regulat sau neregulat al tumorii, structura tumorii (chistică, solidă, mixtă), statutul de vecinătate al tumorii cu organele retroperitoneale (dislocă sau invadează organul). Utilizarea regimului DOPPLER poate pune în evidență prezența vaselor de alimentație. Caracterul neregulat, structura mixtă și vascularizarea abundentă a tumorii sunt semne imagistice caracteristice malignității tumorale. Chiar și în aceste condiții, USG, are posibilități limitate în a aprecia localizarea retroperitoneală a tumorii (mai ales în cazul tumorilor gigante), natura benignă sau malignă a tumorii, relațiile de vecinătate cu organele adiacente. Pentru determinarea volumului

operator și planificarea tacticii de tratament chirurgical este necesară evaluarea complexă și exactă a tumorii. Aceasta este posibilă prin scanarea CT a spațiului retroperitoneal.

Utilizarea CT-ului în diagnosticul TRP

Metoda de investigații care oferă o imagine detaliată și adecvată a TRP și relația de vecinătate pe care o are cu structurile anatomice sau organele adiacente este CT-ul cu contrastare intravenoasă sau în regim angiografic. Această metodă de investigație oferă suficientă informație care poate sugera și caracterul benign sau malign al tumorii, având un rol primordial în planificarea strategiei de tratament [78].

Unele tumori au un patern special de creștere, exemplu fiind limfangiomul care are structură chistică și de cele mai deseori este localizat în mezenter sau de-a lungul fasciilor sau mușchilor, vaselor mari sau nervilor, în timp ce neurofibromul sau schwannomul este localizat mai mult median sau parasacral, unilateral, cu expansiune spre orificii comprimând trunchiurile nervoase. CT oferă informație certă despre caracterul leziunii, proveniență și progresie (de exemplu, paragangliomul se dezvoltă de-a lungul coloanei vertebrale din trunchiul simpatic, având densitate tisulară periferică omogenă și necroză tisulară centrală).

Caracteristicile tomografice ale componentelor tumorale

1. Țesut adipos: țesutul adipos este caracteristic tumorilor lipomatoase ca lipomul, liposarcomul sau teratomul. Tomografic, imaginea tumorilor lipomatoase se caracterizează prin densitate mai joasă decât apa.
2. Mucus: mucusul are densitate mai mică decât țesutul muscular dar mai mare decât apa. După administrarea intravenoasă a agentului farmacologic (substanței de contrast), tumora care conține mucus prezintă o ușoară și întârziată captare a contrastului. Aceasta este caracteristică tumorilor neurogene, liposarcoamelor cu component mucinos și histiocitomului fibros malign cu component mucinos.
3. Chist: se caracterizează prin componentul capsular bine definit și componentul lichidian. De obicei pe imaginile CT au margini regulate, bine definite, pot fi unice sau multiple. În dependență de gradul de vascularizare a capsulei tumorale, la administrarea agentului farmacologic de contrastare se poate determina o captare abundentă în cazul tumorilor chistice maligne (de exemplu chisturile de origine neurogenă) sau din contra, nu captează agentul farmacologic, în cazul chisturilor simple. În cazul teratomului chistic matur, examenul CT pune în evidență o tumoră chistică cu margini bine conturate, conținut lichidian, mase lipomatoase și calcinate [79].

4. Țesut moale: aspectul CT și densitatea caracteristică țesuturilor moi apare în majoritatea cazurilor de sarcom retroperitoneal, în cazul tumorilor limfoproliferative retroperitoneale și a fibromului solitar benign. Uneori, se atestă degenerări chistice sau necroză centrală a tumorilor dezvoltându-se componentul lichidian, ex. schwanom, neurofibrom, feocromacitom ectopic.
5. Calcinat: este caracteristic mai mult histiocitomului fibros malign, neuroblastomului, teratomului sau tumorilor maligne de origine osoasă. Calcinatele tumorale identificate la examenul imagistic vorbesc despre malignitatea tumorii.

Deși oferă posibilitatea de a efectua un diagnostic diferențial complex și are un grad înalt de certitudine în a stabili diagnosticul unei tumori retroperitoneale, examinarea prin CT, nu este capabilă să facă diferențierea între cele 50 subtipuri histologice de sarcom retroperitoneal [80].

Interpretând aspectul imagistic al tumorii: formă, margini, densitate, relația de vecinătate cu organele și țesuturile adiacente, permite planificarea intervenției chirurgicale și volumul acesteia, cu sacrificarea sau rezecția la necesitate a unor organe pentru a-i asigura și viza oncologică. Diagnosticul unei tumori retroperitoneale poate fi confirmat doar prin analiza complexă a manifestărilor clinice și a informației oferite de metodele imagistice de diagnostic (USG, CT), diagnosticul definitiv fiind stabilit doar în urma examenului histopatologic al piesei operatorii înlăturate sau a materialului bioptic obținut.

Biopsia, de obicei, este indicată pentru o masă tumorală, care apare la un pacient fără antecedente de traumatism sau pentru o masă tumorală care persistă mai mult de 6 săptămâni după un traumatism local. Toate tumorile țesuturilor moi mai mari de 5 cm, precum și orice alte leziuni care se măresc în volum sau sunt simptomatice, de asemenea, trebuie să fie biopsate. Tumorile mici, care persistă neschimbate la evaluările în dinamică pot fi doar monitorizate în timp. În cazul apariției suspjecției pentru malignizare a tumorii, aceasta trebuie să fie înlăturată cât mai precoce.

Diagnosticul histopatologic precoce este cea mai importantă componentă în aprecierea tacticii de tratament. Biopsia corectă și în timp util este indispensabilă.

Tehnicile de biopsie disponibile sunt:

- puncția aspirativă cu ac fin (FNA - "fine needle aspiration"),
- puncția biopsică,
- biopsie incizională,
- biopsie excizională.

Alegerea tehnicii de biopsie se bazează pe dimensiunea, amplasarea masei tumorale și experiența chirurgului. Biopsia excizională este indicată doar pentru mase mici, în care probabilitatea de malignitate este scăzută. Re-excizia eficientă este mai probabilă pentru leziunile maligne mai mici, care inițial sunt tratate în mod neintenționat ca benigne.

Puncția aspirativă cu ac fin (FNA)

Puncția aspirativă cu ac subțire (FNA) ghidată imagistic a tumorilor retroperitoneale sau pelvine este un procedeu de diagnostic din ce în ce mai frecvent utilizat.

Orice tumoră vizualizată prin ultrasunografie (USG) poate fi punctată cu ajutorul unui ac fin în orice plan dorit, cu vizualizare constantă a vârfului acului în timpul inserării. Comparativ cu scanarea tomografică computerizată (CT), USG are avantaje suplimentare prin faptul că este relativ ieftină, poate fi repetată cu ușurință și evită riscul expunerii la radiații. Investigarea prin CT este mult superioară în ceea ce privește vizualizarea tumorii. Tumorile din „zonele critice” sunt cele mai potrivite pentru citologia cu aspirație cu ac subțire (FNAC) ghidată de CT. Limitele acestei metode de investigație vizează pacienții obezi, meteorismul intestinal și în cazul tumorilor de dimensiuni mici (mai mici de 5 cm), care nu pot fi punctate [81].

Puncția biopsică

Diagnosticul diferențial al tumorilor retroperitoneale include tumori benigne, cum ar fi lipomul sau schwannomul benign, fibromul, tumori maligne primare, cum ar fi sarcoamele, limfomul cu afectarea primară a ganglionilor limfatici retroperitoneali, tumori ale glandelor suprarenale sau ale rinichilor precum și tumori metastatice, carcinomul, melanomul malign și tumori ale celulelor germinale. Obținerea unui diagnostic histologic prin biopsie face posibilă distingerea leziunilor benigne de cele maligne, de geneza tumorilor (tumori de origine mezenchimală sau epitelială metastatică) și pentru a determina forma și subtipul sarcomului. Diagnosticul precis de pre-tratament al subtipului și gradului sarcomului sunt adesea esențiale în abordarea terapeutică a tumorilor țesuturilor moi [33,82,83].

Rezultatul histologic obținut prin această metodă de investigație poate influența decizia privind strategia individualizată neoadjuvantă și, împreună cu rezultatele imagistice, determină volumul chirurgical pentru fiecare pacient în parte. Această metodă de biopsie este metoda ideală de obținere a țesutului, deoarece este simplă în realizare, sigură, poate fi efectuată sub anestezie locală și se poate obține cantitatea suficientă de țesut pentru examenul morfologic, imunohistochimic și analiză genetică sau moleculară. Abordul tumorilor retroperitoneale prin această metodă, de cele mai dese ori, impune punctarea masei tumorale în diferite planuri.

Aceasta este necesară pentru a obține suficient material histologic. Cu toate acestea, biopsia cu ac prezintă riscul teoretic al ”însămânțării” traiectului acului de biopsie cu celule tumorale, fapt care-i determină pe unii autori să pledeze împotriva biopsiei cu ac.

În urma cercetărilor efectuate în 2 centre de studiere a sarcoamelor,[84] raportează o acuratețe a biopsiei transcutanate de 67% ($\kappa = 0,60$).

Biopsia deschisă a tumorilor retroperitoneale (incizională și excizională)

Biopsia incizională cât și cea excizională, presupune abordarea tumorilor prin abord chirurgical deschis – laparotomie mediană sau lumbotomie. Acest tip de biopsie constă în incizia unui fragment tisular tumoral sau înlăturarea în întregime a tumorii, respectând maximal posibil principiile oncologice. Macroscopic, majoritatea tumorilor, de cele mai dese ori, par să fie bine demarcate printr-o pseudocapsulă ce delimitează procesul tumoral de țesuturile adiacente sau organele limitrofe. Microscopic însă, deseori, țesutul neoplazic infiltrază structurile anatomice adiacente ceea ce face ca înlăturarea tumorii să poarte un caracter neradical (R1). Biopsia prin excizie poate fi efectuată în condiții de siguranță pentru tumori mici, cu diametrul mai < 5 cm sau în cazul tumorilor confirmate deja a fi benigne, indiferent de dimensiunile tumorii.

Atât biopsia excizională cât și excizia cu tentă curativă a tumorii se face printr-o incizie mediană. La necesitate, această incizie poate fi extinsă fie oblic, fie cu toracotomie, pentru o expunere optimă. Tumora trebuie excizată cu o pseudo-capsulă intactă, pentru a obține marginile de rezecție negative și pentru a evita ”deversarea” tumorii. Acest lucru poate fi realizat numai prin disecția atentă în planul de disecție dintre pseudo-capsula tumorii și țesutul normal din jurul tuturor planurilor tumorii. Dacă este necesar, organele fixe implicate și / sau tubulare trebuie îndepărtate în bloc cu tumora. Lezarea capsulei tumorale va conduce fără îndoială la ”deversarea” celulelor tumorale, ceea ce are un risc ridicat de recidivă și prognostic incert.

Tumorile localizate în spațiile I și II Tsvirkun sunt adesea rezecate în bloc cu rinichiul drept, glanda suprarenală dreaptă și hemicolonul drept. În cazul amplasării în spațiile IV și V, tumorile sunt adesea îndepărtate în bloc cu rinichiul stâng, glanda suprarenală stângă, coada pancreasului, splina și hemicolonul stâng. În unele cazuri, structurile musculare care delimitează spațiul retroperitoneal precum diafragma, mușchiul psoas, iliac sau transvers abdominal trebuie parțial rezecate împreună cu tumora. În unele cazuri, intestinul subțire este fixat de tumoare și trebuie de asemenea rezecat parțial.

Analizând datele expuse mai sus se poate concluziona că:

Tumorile retroperitoneale primitive reprezintă un grup de tumori a țesuturilor moi extrem de heterogen care se dezvoltă în spațiul retroperitoneal și nu au apartenență organică. Retroperitoneul poate găzdui un spectru larg de patologii rare primare sau secundare, inclusiv tumori benigne și maligne. Tumorile devin simptomatice de obicei târziu și provoacă simptome secundare sau devin palpabile odată ce au devenit semnificativ de mari. Tumorile retroperitoneale sunt diagnosticate utilizând metode de diagnostic imagistice (USG, CT sau IRM) sau morfopatologice și imunohistochimice. Examenul morfopatologic și imunohistochimic este indispensabil pentru definitivarea diagnosticului. Rezecția chirurgicală completă este singura metodă potențială de tratament curativ pentru sarcoamele retroperitoneale și este cel mai bine efectuată în centrele medicale multiprofil care dispun de o echipă multidisciplinară cu competențe în domeniu. Recidivele locale apar la majoritatea pacienților. Capacitatea de rezecție completă a unui sarcom retroperitoneal și gradul de diferențiere tumorală rămân cei mai importanți factori predictivi ai recidivei locale și de supraviețuire la distanță specifice bolii.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică

Studiul reprezintă o analiză complexă, structurală prospectivă și retrospectivă a datelor clinice, anamnestice, imagistice, morfopatologice și imunohistochimice a 118 pacienți cu tumori retroperitoneale primitive și non-primitive, investigați și tratați în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO), în perioada anilor 2015 - 2020. Pentru a determina informativitatea metodelor de investigație utilizate, lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "StatCalc-Sample Size and Power" pentru studiu transversal în baza următorilor parametri:

- Intervalul de încredere pentru 95.0 % de semnificație a rezultatelor,
- Puterea statistică – de 80.0%,
- Frecvența 0,01-0,2% constituie în mediu până la 1.0% (6,17,18,20,85).

Rezultat: pentru 95.0% Î valoarea calculată este de 15,21 design efectuat

(nx4: dimensiune, structură, multifocalitatea tumorii, implicarea organelor adiacente) = 60,8 și cu 10.0% de rata de non-răspuns n=67. Pentru cercetarea dată a fost creat lotul de pacienți cu tumori retroperitoneale sau cu tumori suspecte a fi retroperitoneale, n=118 cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare.

Conform calculelor efectuate lotul de studiu trebuie să conțină minim 67 de pacienți. Prezentul lot de studiu a fost constituit din 118 pacienți cu tumori retroperitoneale. Pentru a exclude carcaterul secundar al tumorilor retroperitoneale, pacienții incluși în studiu au fost examinați complex, clinic și paraclinic, cu utilizarea chestionarelor individuale conform unui algoritm prestabilit.

Lotul de studiu a fost constituit respectând criteriile de includere și excludere în studiu în felul următor:

Criterii de includere:

- Bolnavii adulți care nu au prezentat contraindicații absolute pentru efectuarea investigațiilor și supunerea lor la intervenție chirurgicală, necesare pentru studiu;

- Pacienții cu tumori retroperitoneale primitive sau tumori ale cavității abdominale care rămâneau a fi suspecte retroperitoneale.
- Pacienții au fost incluși în studiu în baza acordului informat și semnat. Informațiile necesare referitor la parametrii cercetați au fost colectate după observațiile efectuate asupra pacienților, preluate din fișele medicale și cartelele de monitorizare clinică din secțiile: Gastrologie, Urologie, Tumori maligne ale aparatului locomotor și melanom malign (ALM), cabinetele de profil din cadrul CCD IO.

Criterii de excludere:

- Tumori cu origine în organele retroperitoneale (pancreas, suprarenale, rinichi, uretere);
- Bolnavii în stări terminale, tarați sau cu stări grave cauzate de insuficiența de organe (cardiovasculară, pulmonară, hepatică, renală).

2.2. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor

Metodele de cercetare utilizate pentru efectuarea studiului au inclus:

- Intervievarea pacientului, colectarea anamnezicului de boală.
- Examinarea clinică a pacientului.
- USG abdominală și a spațiului retroperitoneal în regim 2 D, Doppler color și spectral pentru aprecierea raportului tumorii cu vasele sanguine magistrale (aorta abdominală, arterele renale, vena cavă inferioară, sistemul portal ș.a.) sau aprecierea gradului de vascularizare a tumorii. În cazul prezenței tumorii în bazinul mic examinarea USG s-a efectuat cu vezica urinară plină.
- CT abdominală și a bazinului mic – procedură efectuată în baza protocolului standard pentru examinarea abdomenului și bazinului mic. Cu scopul examinării mai exacte s-au aplicat tehnici de examinare suplimentare. Poziția pacientului decubit dorsal, planul de secțiune axial, segmentul examinat: abdomen și micul bazin (de la sinusul costofrenic posterior până la linia bitrohanterică). Secțiunile efectuate: nativ/mod spiral: 10/5mm; contrast: 10/5 mm pe zona normală, 6/3 mm pe leziuni extinse, 4/2 mm pe leziuni mici. Contrastul intravenos (pe bază de iod) administrat, 100 ml, injectat automat, debit 2ml/sec.
- Fibrogastroduodenoscopia și colonoscopia au fost efectuate în baza protocoalelor standardizate de examinare după pregătirea pacienților în prealabil. Scopul investigațiilor

a fost de a exclude caracterul secundar al tumorilor retroperitoneale sau de a aprecia raportul de vecinătate a organelor examinate și tumorile depistate.

- Laparotomia de diagnostic sau excizia tumorii retroperitoneale s-au efectuat în condițiile sălii aseptice de operație, utilizând trusa pentru intervenții abdominale mari completate cu un instrumentar special format din pense coprostatice, pensă LaneThomas, staplere liniare, circulare pentru aplicarea anastomozelor primare entero-enterale sau colo-colonice, trusă pentru intervenții vasculare, ace de sutură intestinală cu fire speciale, ace cu sutură vasculară, pense fine de disecție, aspirator. Intervenția este efectuată sub protecția anesteziei generale cu intubație orotraheală, care asigură un confort chirurgical crescut și siguranță în desfășurarea intervenției. Pacientul este poziționat în decubit dorsal, abordul efectuându-se prin laparotomie mediană după necesități, se poate prelungi cranial sau caudal pentru o mai bună expunere a tumorii. Urmează explorarea abdominală completă și aprecierea raporturilor de vecinătate a tumorii cu organele adiacente. În cazurile incerte de implicare a structurilor anatomice peritumorale s-a efectuat ultrasonografia intraoperatorie. Pentru a exclude implicarea în proces a ureterelor, acestea sunt stentate preoperator, ceea ce permite de a fi identificate cu ușurință intraoperator. Se scheletează tumora cu preservarea maximal posibilă a vascularizației organelor adiacente. În cazul implicării acestora în procesul neoplazic, ele sunt sacrificate pentru asigurarea radicalității intervenției chirurgicale. Pentru o siguranță intraoperatorie în cazul tumorilor gigante, revizia este inițiată din regiunile anatomice nemodificate. Se apreciază posibilitatea excizării tumorii cu păstrarea maximal posibilă a organelor adiacente. În cazul în care procesul neoplazic este nerezecabil, se efectuează excizia citoreductivă a tumorii - "debulking surgery".
- Examenul morfopatologic al materialului biologic, prelevat prin laparotomie de diagnostic, sau examenul piesei postoperatorii înlăturate, s-au efectuat în cadrul Laboratorului morfopatologic al IMSP IO. Pentru examenul morfopatologic, fragmentele de țesut au fost fixate în soluție de 10% formalină neutră tamponată, iar secțiunile transversale au fost colorate cu hematoxină și eozină. Particularitățile morfologice ale tumorilor au fost evaluate în baza caracteristicilor macro- și microscopice totale precum: dimensiunea tumorii, caracterul uni- sau multifocal al tumorii, tipul histologic, gradul de diferențiere, celularitate, gradul de atipie celulară și nucleară, a indicelui mitotic, prezența/absența zonelor de necroză tumorală, prezența capsulei tumorale, gradul de invazie a țesuturilor și organelor adiacente, forma de creștere. La descrierea dimensiunii tumorii s-a ales dimensiunea maximă din 3 măsurări efectuate.

- Examenul profilului imunohistochimic tumoral. Pentru cazurile neclare de diagnostic, s-a efectuat examenul profilului imunohistochimic al tumorii, pentru completarea diagnosticului histopatologic din colorația uzuală (HE) și/sau histochemice finalizând astfel diagnosticul. Fixarea s-a efectuat în mediu 24 de ore. Fixatorul utilizat a fost formolul tamponat 10%. Prelucrarea histopatologică s-a efectuat cu pașii următori: includerea în parafina histologică, secționarea la microtom în secțiuni subțiri de 4 μ , urmate de deparafinare completă și rehidratare. Protocolul de imunohistochimie:
Secțiunile la parafină s-au aplicat pe lame special tratate (încărcate electrostatic sau silanate), cu o mare adezivitate. Lamele au fost deparafinate în toluen – 1 h la termostat; au fost trecute prin băi de alcool cu concentrație descrescândă (100%, 96%, 80%) câte 5 min. După tratarea cu alcool lamele au fost puse la apă. În funcție de tipul anticorpului și specificațiile tehnice ale producătorului, s-a efectuat pretratarea enzimatică sau termică a secțiunilor. Pretratarea termică a constat în imersiónarea secțiunilor în soluție Target Retrieval (pH = 6 sau 9) prealabil încălzită la 95 grade. S-a lăsat la răcit până la temperatura camerei, după care au fost scoase și spălate în apă distilată. Ulterior, s-au trecut în tampon TRIS 10 minute. După timpul de expunere în tampon, lamele au fost șterse, puse într-un mediu umed și acoperite pe fiecare secțiune cu o picătură de peroxid – pentru blocarea peroxidazei endogene 5 min, scurse de peroxid și introduse din nou în tampon TRIS ca să se spele și lăsate într-un recipient cu tampon curat TRIS (5 min). Incubarea lamelor cu anticorpul primar între 10 min și 30 min, în funcție de instrucțiunile producătorului. Au fost scurse de anticorp și spălate într-un recipient cu tampon TRIS, lăsate în tampon curat 5 min. După timpul de expunere în tampon, s-a pus Link (picătură galbenă) peste secțiunile încercuite cu marker special, lamele menținute repetat în mediu umed 10 min. Au fost spălate în tampon TRIS și apoi lăsate 5 min în tampon curat. Lamele au fost șterse de tampon și s-a pus Streptavidin (picătură roșie) peste secțiunile încercuite cu marker special, lamele menținute în mediu umed 10 min, spălate cu tampon TRIS și repetat lăsate 5 min în tampon curat. S-a aplicat DAB (cromogenul) peste secțiunile încercuite cu marker special, apoi lamele menținute în mediu umed 10 min; spălate în apă distilată și apoi contracolorate cu hematoxină 1-2 min. Secțiunile au fost deshidratate obișnuit (alcool de concentrație crescătoare 80%, 96%, 100%) - 5 min în fiecare. Toate etapele imunohistochemice au fost efectuate automat prin utilizarea autostainer-ului Leica bond-Max (Leica biosystems, Newcastle UponTyne, UK). În studiul imunohistochimic efectuat au fost utilizați anticorpi concentrați, produși de firma DAKO Cytomation, Danemarca (Tabelul 2.5).

La finele procedurii lamele au fost examinate de medicul anatomopatolog a Laboratorului morfopatologic din cadrul IMSP IO.

2.3. Metode de procesare statistică și analiza rezultatelor obținute

Prelucrarea statistică a datelor obținute în studiul efectuat s-a realizat în conformitate cu principiile unanim acceptate. Atât pentru parametrii categoriali și cei nominali, reprezentați de frecvențe absolute și relative, completate de intervalele de încredere 95%, cât și pentru parametrii continui, medii, mediane, abatere standard și percentilele (25% și 75%) s-a utilizat statistica descriptivă.

Evaluarea metodelor diagnostice utilizate în studiu, precum și a semnelor imagistice s-a efectuat prin curba ROC (Receiver Operating Characteristics). Curba ROC este o curbă bidimensională care prezintă vizualizarea valorile perechi ale sensibilității (axa OY, rata adevărat pozitivilor) și specificității (axa OX, $(1-Sp) =$ rata falși pozitivilor) și permițând astfel evaluarea unui semn sau unui test diagnostic din punct de vedere integral prin estimarea suprafeții sub curba ROC (AUC), completată de intervalele de încredere 95% precum și cu testarea ipotezei privind incapacitatea testului diagnostic/semnului de a avea suprafața respectivă în valoarea de 0.5 (86).

Aceasta prezintă următoarele interpretări:

- Indicator unidimensional care rezumă localizarea "generală" a întregii curbe ROC.
- Interpretarea s-a efectuat cu ajutorul intervalului de încredere de 95% asociat:
 - $AUC = 0.5$ test neinformativ;
 - $0.5 < AUC \leq 0.7$ test diagnostic cu acuratețe mică;
 - $0.7 < AUC \leq 0.9$ test diagnostic cu acuratețe moderată;
 - $0.9 < AUC \leq 1.0$ test diagnostic cu acuratețe înaltă;
 - $AUC = 1.0$ test diagnostic perfect;
- Valoarea maximă este egală cu 1 și indică un test diagnostic perfect, capabil să identifice corect atât subiecții bolnavi cât și cei indemni de boală.
- $AUC=0,5$ discriminare întâmplătoare; $AUC=0$ testul clasifică incorect toți subiecții bolnavi ca negativi și toți subiecții indemni de boală ca pozitivi.

Suplimentar, după construirea curbelor ROC pentru testele diagnostice respective în vederea aprecierii abilităților acestora de a prezice parametrul de interes, a fost efectuată evaluarea comparativă, ipoteza nulă fiind reprezentată de curbele cu suprafața identică ($H_0: AUC_1=AUC_2$), respectiv ipoteza alternativă presupune diferența acestora ($H_1: AUC_1 \neq AUC_2$)

Estimarea AUC a fost utilizată pentru compararea ultrasonografiei și a CT-ului utilizate la pacienții cu TRP. Analiza ROC a fost aplicată, evaluarea făcându-se în comparație cu testul de referință ”golden test” – examenul morfopatologic al piesei post-operatorii sau examenul intraoperator al tumorii, diagnosticul morfologic fiind confirmat prin examen histopatologic al materialului bioptic prelevat din tumoră.

În afară de aceasta au fost efectuate unele teste statistice pentru grupele independente, procedurile fiind selectate în conformitate cu: nivelul de măsurare a parametrilor studiați, unele particularități ale datelor studiate și distribuția datelor continue. Astfel au fost folosite testul χ^2 cu corecții pentru continuitate, testul Fisher și testul Mann Whitney.

Suplimentar, pentru toate testele efectuate s-au aplicat corecții pentru comparațiile multiple, ceea ce evită semnificații statistice cauzate de efectul comparațiilor multiple, când semnificațiile statistice pot fi obținute ocazional.

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

În baza celor enunțate mai sus, se poate de afirmat că:

1. Lotul de studiu cuprinde un număr suficient și reprezentativ de pacienți, atât cu TRP cât și cu tumori suspecte a fi TRP, calculat conform formulei recomandate.
2. În studiul dat au fost utilizate metode științifice logistice, aplicate pentru efectuarea unui reviu calitativ al literaturii de specialitate și pentru formularea concluziilor. Pentru formarea lotului de studiu, pacienții au fost selectați în baza criteriilor de includere și excludere.
3. În desfășurarea studiului dat, au fost respectate toate normele de etică, acesta nefiind unul experimental. Având în vedere că în studiu s-au cercetat indici cu mai multe variate (nominale și scalare), datele statistice au fost prelucrate separat.
4. Cercetarea statistică a fost efectuată utilizând metode matematice moderne și a softului general-acceptat de prelucrare statistică ”Statistical Package for the Social Sciences” SPSS 26 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și ”GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. ANALIZA COMPARATIVĂ A METODELOR DE DIAGNOSTIC AL TRP

3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu

Lotul de studiu este constituit din 118 pacienți, 84 (71,18%) dintre aceștia fiind diagnosticați cu tumoră retroperitoneală primitivă (TRP) și 34 (28,81%) cu tumori non-TRP, ale cavității peritoneale sau tumori ale spațiului retroperitoneal cu caracter secundar.

Dintre pacienții cu TRP, 48 (57,1% (95% IC 46,5, 67,3)) sunt femei, iar 36 (42,9% (95% IC 32,7, 53,5)) sunt bărbați. Vârsta medie a pacienților cu TRP din lotul de cercetare este de 57 de ani ($\sigma=12,0$), Me =59, Q1=51, Q3=67.

Tabelul 5. Demografia pacienților incluși în studiu

		Pacienți		
		Tumoră non-TRP	TRP	
Vârsta (ani)	Media	55 _a	57 _a	
	Devierea Standard	14 _a	12 _a	
	Mediana	57 _a	59 _a	
	Percentila 25	45 _a	51 _a	
	Percentila 75	63 _a	67 _a	
Sex	F	Numărul absolut	20 _a	48 _a
		Numărul relativ (%)	64,5%	57,1%
		95,0%, Limita inferioară a IC	47,0%	46,5%
		95,0%, Limita superioară a IC	79,5%	67,3%
	B	Numărul absolut	11 _a	36 _a
		Numărul relativ (%)	35,5%	42,9%
		95,0%, Limita inferioară a IC	20,5%	32,7%
		95,0%, Limita superioară a IC	53,0%	53,5%

Tabelul 6. Repartiția pacienților pe sex și vârstă cu tumori TRP

Sex \ Vârsta	20-29 ani	30-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	>80 ani	Total
♀	-	n=3 (3,57%)	n=9 (10,71%)	n=16 (19,05%)	n=11 (13,9%)	n=7 (8,33%)	n=2 (2,38%)	n=48 (57,15%)
♂	n=2 (2,38%)	n=2 (2,38%)	n=4 (4,76%)	n=10 (11,9%)	n=15 (17,85%)	n=3 (3,57%)	-	n=36 (42,85%)
								n=84 (100%)

Conform vârstei după cum se vede din tab. 3.2 bolnavii sunt distribuiți în felul următor: până la 30 de ani au fost înregistrați 2 bolnavi (2,38%), 30-39 ani – 5 (5,96%), 40-49 ani – 13 (15,57), 50-59 ani – 26 (30,95%), 60-69 ani – 26 (30,95%), 70-79 – 10 (11,9%), și peste 80 de ani – 2 (2,38%). Conform tabelului de mai sus, cel mai frecvent TRP a fost înregistrat în vârsta cuprinsă între 50 și 69 ani, 52 bolnavi (61,9%). Cel mai mic număr de bolnavi s-a înregistrat până la 29 și peste 80 de ani, doar câte 2 bolnavi. Totodată atrage atenția faptul că numărul femeilor cu TRP este mai mare decât cel al bărbaților, cu 12 mai mult.

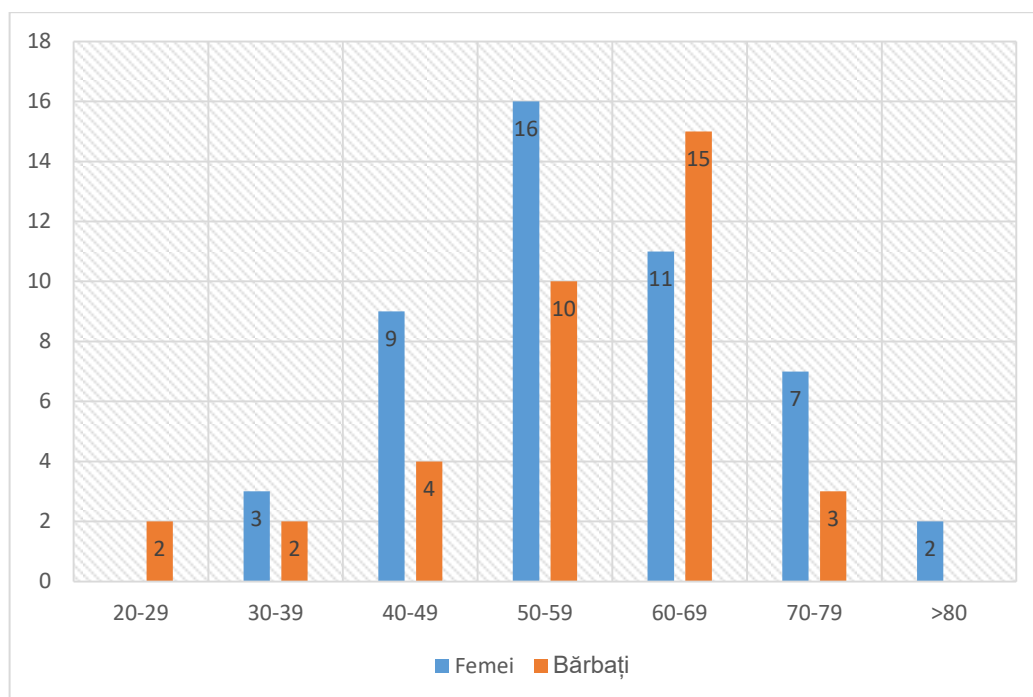


Figura 3. Repartiția pacienților pe sex și vârstă

3.2 Diagnosticul tumorilor retroperitoneale

”*Tumoră Retroperitoneală Primitivă*” este un termen comun utilizat pentru definirea unui grup de tumori dezvoltate din țesut mezenchimal, neuronal sau vestigial în spațiul retroperitoneal. Din totalul de 118 pacienți cu tumori retroperitoneale și ale cavității abdominale incluși în lotul de studiu, diagnosticul de tumoră retroperitoneală primitivă a fost stabilit în 84 de cazuri (71,18%), celelalte 34 tumori (28,81%) fiind metastatice sau ale cavității abdominale. Tumorile retroperitoneale primitive au fost reprezentate de 32 tumori benigne (38,1%) și în 52 de cazuri tumori maligne ce constituie (61,9%) (Tab. 7).

Tabelul 7. **Raportul tumorilor primitive vs non-primitive**

		Benign/Malign		Total	
		Benign	Malign		
Clasificare	Tumori non-TRP	Nr. abs.	11 _a	23 _a	34
		Nr. relativ, %	9,32%	19,49%	28,81%
	TRP	Nr. abs.	32 _a	52 _a	84
		Nr. relativ, %	27,11%	44,06%	71,17%
Total		Nr. abs.	43	75	118
		Nr. relativ, %	36,44%	63,55%	100,0%

Analizând manifestările clinice prezentate de către pacienți la internare, putem menționa că acestea au fost variate și s-au datorat preponderent implicării sau dislocării organelor retroperitoneale de către tumorile masive. Simptomele înregistrate au fost: formațiune de volum palpabilă la 55 dintre pacienți ceea ce constituie (46,6% (95% IC 37,8, 55,6)), durere localizată – la 64 pacienți (54,2% (95% IC 45,2, 63,0)), durere cu iradiere – la 37 pacienți (31,4% (95% IC 23,5, 40,1)), sindrom dispeptic – la 69 pacienți (58,5% (95% IC 49,5, 67,1)), edeme ale membrelor inferioare – în 5 cazuri, ceea ce constituie (4,2% (95% IC 1,6, 9,0)), dereglări urinare – la 11 pacienți (9,3% (95% IC 5,1, 15,6)), febră – la 8 pacienți (6,8% (95% IC 3,3, 12,4)) și scădere ponderală – la 56 pacienți (47,5% (95% IC 38,6, 56,4)) (Tab. 8).

Tabelul 8. **Manifestările clinice ale TRP**

Semne clinice	Abs.	Nr. relativ, %
Sindrom dispeptic	69	58.5%
Durere localizată în aria tumorii	64	54.2%
Scadere ponderală >5 kg	56	47.5%
Prezența formațiunii de volum palpabile	55	46.6%
Durere cu iradiere lombare sau în membrele inferioare	37	31.4%
Simptome urinare	11	9.3%
Febră	8	6.8%
Edeme ale membrelor inferioare	5	4.2%

Pentru stabilirea diagnosticului de *"Tumoră retroperitoneală primitivă"*, primordial pentru clinician, este de a exclude caracterul organic sau secundar al tumorii. Astfel, pacienții au fost examinați prin: USG abdominală – 118 pacienți (100%), CT abdominal și al bazinului mic cu contrastare intravenoasă – 118 pacienți (100), IRM – 3 pacienți (2.5), fibroesogastroduodenoscopie – 32 pacienți (27.1%), fibrocolonoscopie – 31 pacienți (26.3%), irigografie – 4 pacienți (3.4%), urografie – 29 pacienți (24.6%) (Tab. 9).

Tabelul 9. **Investigațiile instrumentale utilizate în cercetare**

	Abs.	Nr. relativ, %	95,0%, Limita inferioară a IC	95,0%, Limita superioară a IC
USG	118	100.0%	.	.
CT cu contrast	118	100.0%	.	.
IRM	3	2.5%	0.7%	6.6%
Fibrocolonoscopie	31	26.3%	19.0%	34.7%
Irigografie	4	3.4%	1.2%	7.9%
FGDS	32	27.1%	19.7%	35.6%
Urografie	29	24.6%	17.5%	32.9%

Examinarea prin ultrasonografie și CT-ul cu contrastare intravenoasă a cavității abdominale și a spațiului retroperitoneal au fost principalele metode imagistice utilizate în studiu, care au avut drept scop oferirea informației necesare pentru planificarea intervenției chirurgicale. Acestea au fost utilizate la toți 118 pacienți (100%) incluși în studiu și au oferit informații despre: dimensiunea tumorii, localizarea ei, caracterul uni- sau multicentric al tumorii, caracterul marginelor, structura tumorii și raportul de vecinătate cu organele adiacente. În baza acestor informații s-a efectuat și compararea metodelor de investigație imagistică (USG vs CT), aceasta este una din obiectivele stipulate în adnotarea temei de cercetare.

Având în vedere faptul că spațiul retroperitoneal este un spațiu vast, conținutul căruia este constiuit din grăsime, țesut conjunctiv, vase sanguine, fascii și organe, tumorile retroperitoneale se dezvoltă nestingherit într-un silențiu clinic pe parcursul unei perioade îndelungate de timp, ajungând la dimensiuni mari în momentul diagnosticării. După cum se vede în Tabelul nr.10 și în Figura 4 , pacienții se prezintă la internare cu tumori în mediu de 17.3 cm ($\sigma=10.5$), având o

perioadă de boală în mediu de 13 luni ($\sigma=20$). Atrage atenția faptul că doar 25% dintre pacienții cu TRP s-au adresat cu tumori mai mici de 10 cm. De menționat că în cazul tumorilor non-TRP, dimensiunile acestora sunt în mediu de 12.6 cm ($\sigma=20$), iar perioada de boală este mult mai scurtă, de numai 7 luni ($\sigma=6$). Aceasta se poate explica prin precocitatea dezvoltării semnelor clinice în cazul tumorilor non-TRP cu afectarea viscerală, ceea ce-i face pe pacienți să se adreseze după ajutor medical mai devreme.

Tabelul 10. Dimensiunile tumorilor și perioada de boală

		TRP	Tumori non-TRP
Dimensiunile tumorii	Media	17.3	12.6
	Mediană	13.0	10.0
	σ	10.5	12.3
	Percentila 25	10.0	5.5
	Percentila 75	25.0	14.0
Perioada de boală	Media	13	7
	Mediană	6	6
	σ	20	6
	Percentila 25	3	3
	Percentila 75	12	12

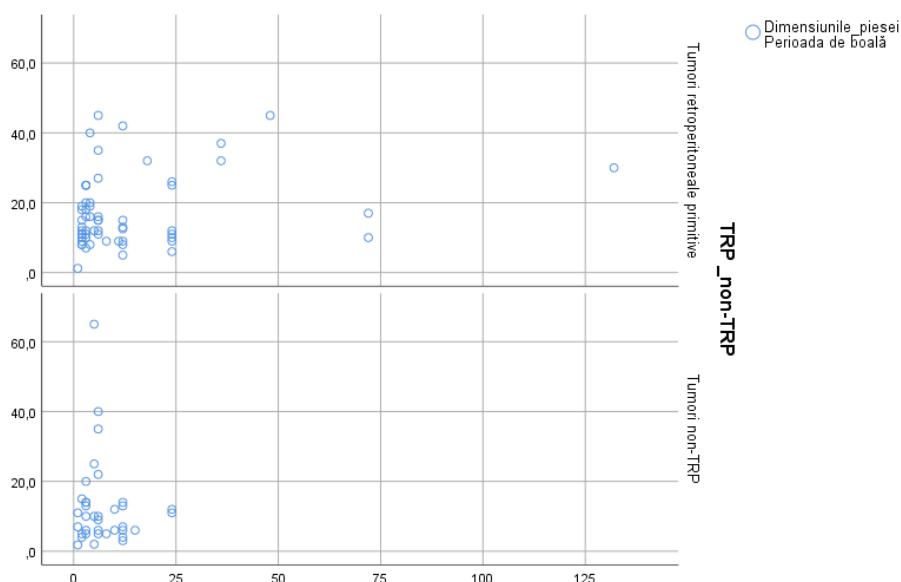


Figura 4. Reprezentarea grafică a interdependenței dimensiunii tumorale, tipul tumorii și perioada de boală

Cu toate că, în majoritatea cazurilor sunt maligne, tumorile retroperitoneale primitive metastazează destul de rar, în schimb, se caracterizează printr-o rată înaltă de recidivare. Astfel, dintre pacienții cu TRP incluși în studiu, 62 pacienți (73.8%) au fost diagnosticați primar, fiind la prima internare, 16 pacienți (19.04%) s-au prezentat cu prima recidivă, 4 pacienți (4.76) cu a II-a recidivă, iar 2 pacienți (2.38%) s-au prezentat cu a III-a recidivă.

Tabelul 11. **Apprecierea corelației dintre dimensiunile reale ale TRP și dimensiunile apreciate la USG și CT**

Variabila de control				Dimensiunile piesei postoperatorii	USG Dimensiunea TRP (cm)	CT Dimensiunea TRP (cm)	
Perioada de boală (luni)	Dimensiunile piesei postoperatorii	Corelație		1,00	0,540	0,789	
		sensibilitate/(1-specificitate)		.	0,000	0,000	
		df		0	61	61	
		Bootstrap	Bias		0,000	0,005	0,003
			Eroare standard		0,000	0,118	0,046
			95% IC	inf	1,000	0,295	0,693
		sup		1,000	0,737	0,873	
	USG Dimensiunile TRP (cm)	Corelație		0,540	1,000	0,748	
		sensibilitate/(1-specificitate)		0,000	.	0,000	
		df		61	0	61	
		Bootstrap	Bias		0,005	0,000	0,002
			Eroare standard		0,118	0,000	0,154
			95% IC	inf	0,295	1,000	0,417
		sup		0,737	1,000	0,950	
	CT Dimensiunile TRP (cm)	Corelație		0,789	0,748	1,000	
		sensibilitate/(1-specificitate)		0,000	0,000	.	
		df		61	61	0	
		Bootstrap	Bias		0,003	0,002	0,000
			Eroare standard		0,046	0,154	0,000
			95% IC	inf	0,693	0,417	1,000
		Sup		0,873	0,950	1,000	

Analizând datele prezentate în tabelul de mai sus, observăm o corelație parțială dintre dimensiunile piesei operatorii și dimensiunile apreciate la USG este de 0.540 (IC 95% 0.295, 0.737, $p < 0.001$), ceea ce reprezintă o corelație pozitivă mare, la fel și în cazul valorilor

dimensionale oferite de CT 0.789 (IC 95% 0.693, 0.873, $p < 0.001$), se atestă o corelație pozitivă semnificativă. Deoarece valoare $p = 0.001$, aceasta înseamnă că în ambele cazuri corelațiile parțiale dintre dimensiunile reale ale tumorii și dimensiunile oferite prin testele diagnostice efectuate, USG și CT cu contrastare intravenoasă sunt semnificative statistic. Deși ambele teste diagnostice, USG-ul și CT-ul cu contrastare intravenoasă, oferă date credibile cu referire la dimensiunile tumorilor retroperitoneale primitive, totuși CT-ul oferă informațiile dimensionale cu o exactitate mai mare.

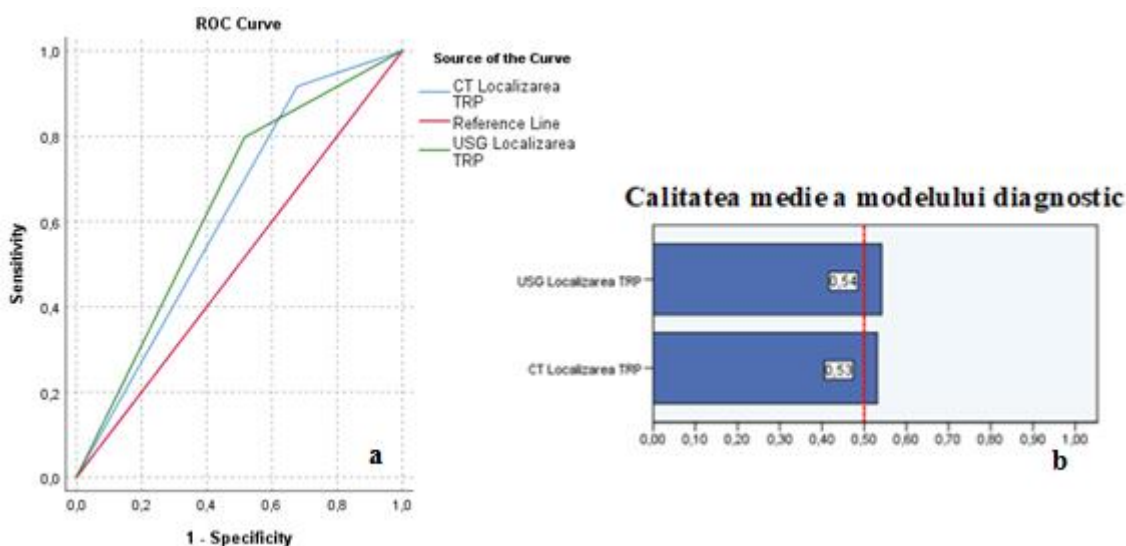


Figura 5. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea localizării intra- sau retroperitoneală a tumorii. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea localizării intra- sau retroperitoneală a tumorii

Aprecierea localizării tumorii este primordială pentru programarea tipului de intervenție chirurgicală. Testul diagnostic utilizat pentru determinarea localizării intra- sau retroperitoneală a tumorii bazat pe CT cu contrastare i.v., a arătat valoarea integrativă a sensibilității și specificității la nivel de 0.620 (IC 95% 0.496, 0.743, $p < 0.001$), în timp ce testul bazat pe USG a demonstrat aceleași valori integrative ale sensibilității și specificității de 0.641 (IC 95% 0.541, 0.740, $p < 0.001$), ceea ce denotă că atât CT-ul cât și USG indică o acuratețe diagnostică bună comparativ cu testul ocazional, Figura 5 a. Analizând calitatea medie a modelurilor diagnostice, USG este nesemnificativ mai mare comparativ cu CT-ul cu contrastare i.v. (0.54 vs 0.53, Figura 5 b). Diferențele determinate nu prezintă semnificație statistică deoarece valorile AUC sunt cuprinse de către intervalul de încredere.

Asociațiile între localizarea tumorii (retroperitoneală sau formațiune a cavității peritoneale) și tipul tumorii (benign sau malign) au fost analizate prin testul Pearson χ^2 cu corecții pentru continuitate, completat fiind de estimarea raportului șanselor (OR). Acesta a fost

estimat la nivel de 0.002, $df = 1$, $p = 0.968$, $OR = 0.894$ (IC95% 0.379, 2.107). Rezultatele obținute nu permit să respingem ipoteza nulă (lipsa relațiilor între parametrii menționați) și de înaintat ideea că localizarea tumorii nu este asociată cu tipul benign sau malign al tumorii.

Tabelul 12. Aprecierea corelației dintre caracterul regulat/neregulat al marginilor tumorale și tipul benign/malign al tumorii

			Caracterul marginelor postoperator		Total
			Neregulat	Regulat	
Non-primitive	Benign/Malign	Benign	9	6	15
		Malign	12	7	19
	Total		21	13	34
Primitive	Benign/Malign	Benign	7	25	32
		Malign	33	19	52
	Total		40	44	84
Total	Benign/Malign	Benign	16	31	43
		Malign	45	26	71
	Total		61	57	118

Pentru determinarea gradului de corelație între caracterul regulat sau neregulat al tumorii și tipul tumorii (benign sau malign) s-a utilizat testul Pearson χ^2 cu corecții pentru continuitate. Pentru tumorile primitive, deoarece valoarea p este mai mică decât nivelul de semnificație ales $\alpha = 0,05$, putem respinge ipoteza nulă și putem concluziona că există o asociere semnificativă între caracterul marginilor și tipul benign sau malign al tumorii ($\chi^2 = 9.843$, $df = 1$, $p < 0.001$). Astfel tumorile localizate în spațiul retroperitoneal, cu marginile neregulate au o probabilitate mai mare de a fi maligne. La fel s-a identificat o asociere semnificativă între consistența tumorii (solidă, chistică, mixtă) și tipul benign sau malign al tumorii. Pentru tumorile primitive, deoarece valoarea p este mai mică decât nivelul de semnificație ales $\alpha = 0,05$, se respinge ipoteza nulă și concluzionăm că există o asociere semnificativă între consistența tumorii și tipul benign sau malign al tumorii ($\chi^2 = 7.526$, $df = 2$, $p = 0.023$).

Tabelul 13. Aprecierea corelației dintre structura tumorii și tipul benign/malign al tumorii

			Structura tumorii			Total
			Solida	Chistica	Mixta	
Non-primitive	Benign/Malign	Benign	3	1	3	7
		Malign	17	0	10	27
	Total		20	1	13	34
Primitive	Benign/Malign	Benign	23	5	4	32
		Malign	39	0	13	52
	Total		61	5	17	84
Total	Benign/Malign	Benign	26	6	7	39
		Malign	56	0	23	79
	Total		82	6	30	118

În ceea ce privește determinarea caracterului uni- sau multicentric al tumorii, CT-ul a demonstrat o valoare intergrativă a sensibilității și specificității de 0,733 (IC 95% 0.527, 0.939, $p < 0.001$), în timp ce USG-ul o valoare de 0.644 (IC 95% 0.415, 0.873, $p < 0.001$). Comparând calitatea medie a modelului USG vs CT (0.42 vs 0.53, Figura 6 b), în detectarea tumorilor cu carcater multifocal, CT-ul este mai valoros.

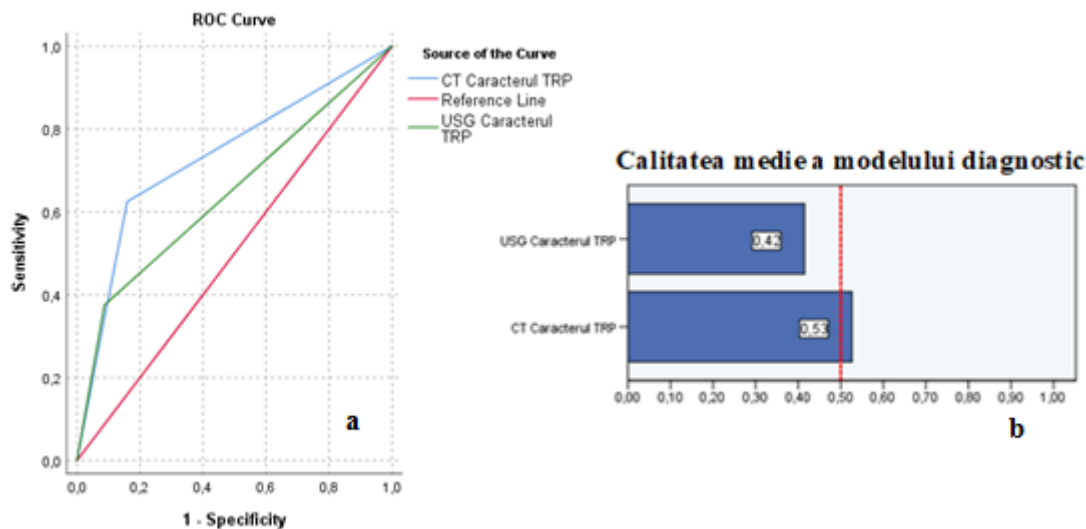


Figura 6. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea caracterului uni- sau multicentric al tumorii. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea caracterului uni- sau multicentric al tumorii

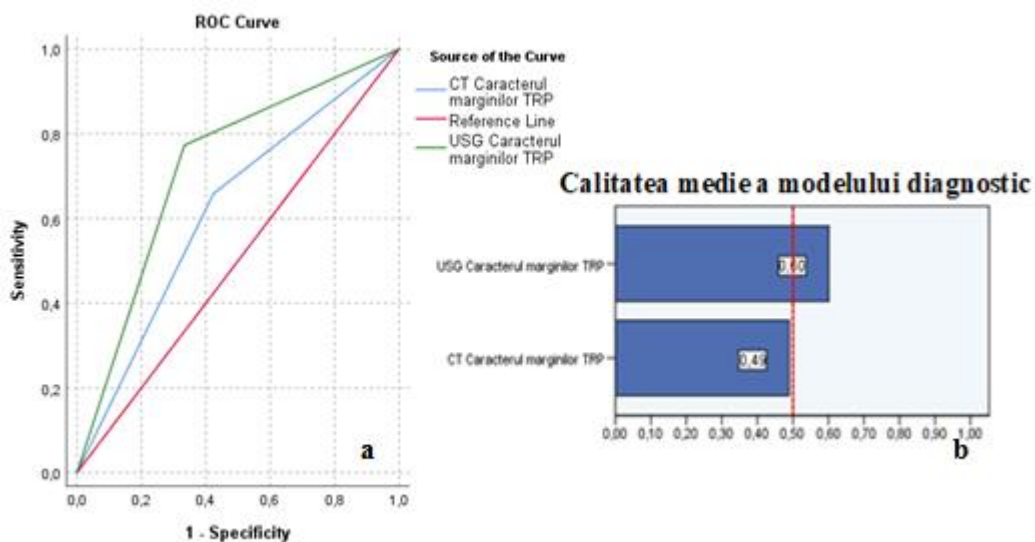


Figura 7. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea caracterului marginilor tumorii. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea caracterului marginilor tumorii

CT-ul cu contrast i.v., în calitate de test diagnostic pentru identificarea caracterului mariginilor tumorii, a arătat valoarea integrativă a sensibilității și specificității de 0.617 (IC 95% 0.490, 0.745, $p < 0.001$, ceea ce denotă faptul că CT-ul cu contrast prezintă abilitatea semnificativ mai bună comparativ cu un test diagnostic ocazional, Figura 7 a). Totodată, metoda bazată pe USG a arătat valoarea absolută mai mare a AUC 0.720 (IC 95% 0.601, 0.838, $p < 0.001$, interpretările fiind similare cu CT cu contrast, Figura 7 a), calitatea medie a modelului USG fiind mai mare comparativ cu CT -ul cu contrastare intravenoasă (0.60 vs 0.49, Figura 7 b).

Aprecierea corectă a raportului de vecinătate a tumorilor cu organele adiacente este o necesitate pentru determinarea tacticii de tratament și a volumului intervenției chirurgicale. Astfel, vasele sanguine magistrale au fost implicate în 23 de cazuri, ceea ce constituie (19.49%), intestinul subțire – 22 cazuri (18.64), pancreasul – 17 cazuri (14.40%), colonul în 15 cazuri (12.7%), rinichii – 9 cazuri (7.62%), glanda suprarenală – 9 cazuri (7.62%), splina – 7 cazuri (5.93 %), stomacul – 3 cazuri (2.54%), vezica urinară – 3 cazuri (2.54%) (Figura 8).

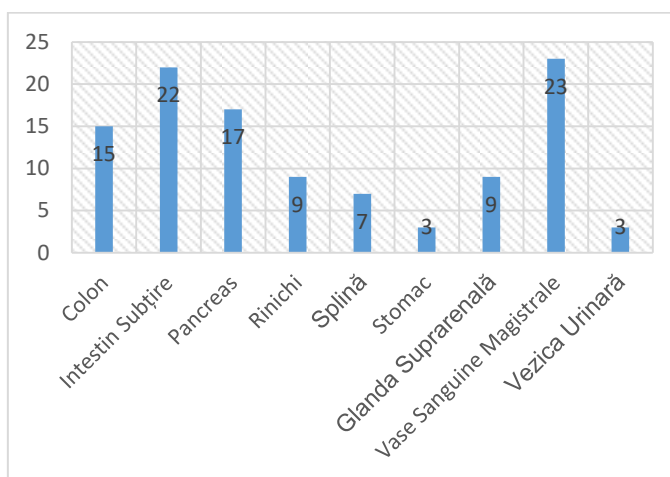


Figura 8. Depistarea organelor implicate de procesul tumoral în timpul intervenției chirurgicale

Testul diagnostic utilizat pentru identificarea implicării colonului în procesul tumoral bazat pe CT cu contrastare i.v. a demonstrat valoarea integrativă a sensibilității și specificității de 0.908 (IC 95% 0.810, 1.006, $p < 0.001$), ceea ce denotă că CT-ul cu contrastare i.v. prezintă abilitatea mult mai bună comparativ cu testul ocazional, Figura 9 a). În același timp metoda bazată pe USG a arătat valoarea absolută mai mică AUC 0.767 (IC 95% 0.611, 0.922, $p < 0.001$, interpretările fiind similare cu cele ale CT-ului cu contrastare i.v., Figura 9a), calitatea medie a modelului USG fiind mai mică comparativ cu cea a CT-ului (0.61 vs 0.81, Figura 9 b). Totodată

diferențele determinate nu sunt statistic semnificative, argumentul fiind acoperirea valorilor AUC de către intervalele de încredere.

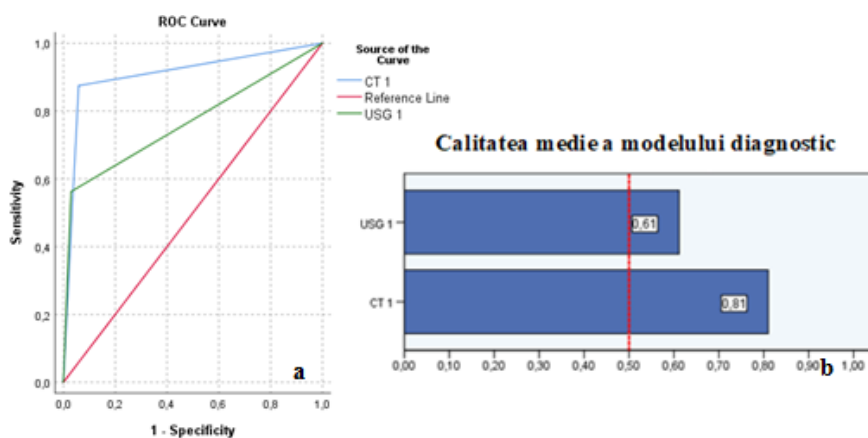


Figura 9. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea implicării colonului de către tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea implicării colonului de către tumoră

Ca și în cazul determinării implicării colonului în procesul tumoral, testul diagnostic utilizat pentru identificarea implicării intestinului subțire în proces, bazat pe CT cu contrastare i.v., a arătat o valoare integrativă a sensibilității și specificității de 0.930 (IC 95% 0.858, 1.002, $p < 0.001$), semnificând că CT-ul cu contrastare i.v. prezintă abilitatea net superioară comparativ cu testul ocazional, (Figura 10a), iar metoda bazată pe USG a arătat o valoare absolută mai mică decât a CT-ului, AUC fiind 0.795 (IC 95% 0.672, 0.917, $p < 0.001$, Figura 10 a). Calitatea medie a modelului CT-ului este mai mare comparativ cu cea a USG-ului (0.67 vs 0.85, Figura 10 b), diferențele determinate fiind semnificative statistic, datorită acoperirii valorilor AUC de către intervalele de încredere.

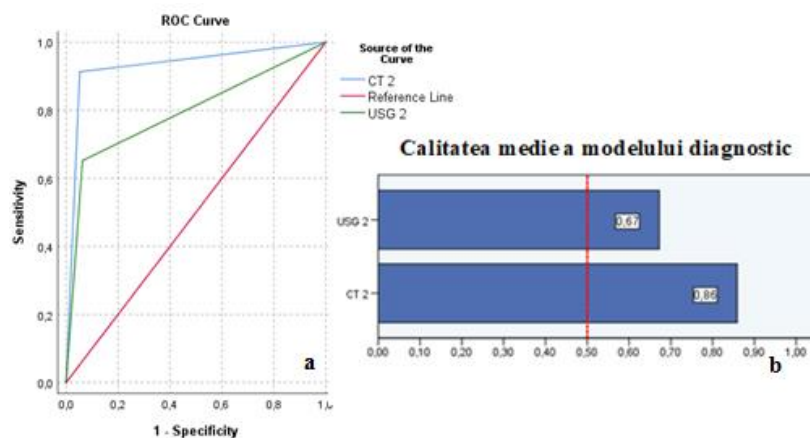


Figura 10. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea implicării intestinului subțire de către tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea implicării intestinului subțire de către tumoră

În cazul determinării invaziei pancreasului de către tumoră, CT-ul cu contrastare i.v. a arătat o valoarea integrativă a sensibilității și specificității de 0.911 (IC 95% 0.818, 1.005, $p < 0.001$), demonstrând abilitatea net superioară comparativ cu testul ocazional, Figura 3.9 a), iar cea a USG-ului de 0.838 (IC 95% 0.705, 0.971, $p < 0.001$, Figura 11 a), calitatea medie a modelului CT-ului fiind mai bună comparativ cu cea a USG-ului (0.82 vs 0.71, Figura 11 b), ambele valori ale AUC fiind cuprinse între intervalele de încredere.

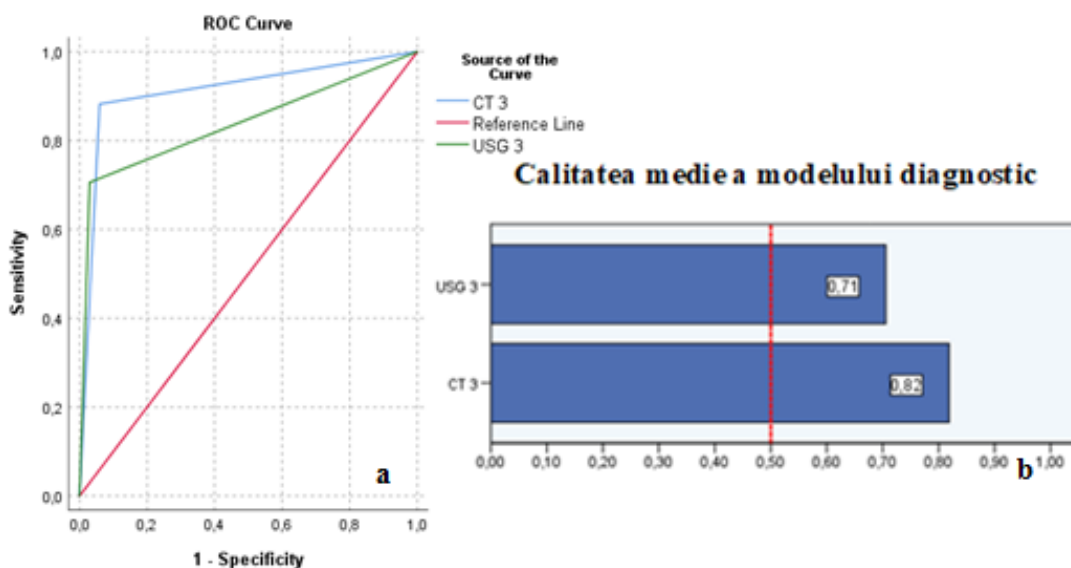


Figura 11. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea ivaziei pancreasului de tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea invaziei pancreasului de către tumoră

Pentru determinarea invaziei rinichilor de către tumoră, atât CT-ul cu contrastare i.v. cât și USG-ul au arătat practic aceeași valoare integrativă a sensibilității și specificității de 0.866 (IC 95% 0.703, 1.029, $p < 0.001$) și respectiv de 0.861 (IC 95% 0.699, 1.024, $p < 0.001$), ambele teste demonstrând abilitatea superioară comparativ cu testul ocazional, Figura 3.10 a), calitatea medie a modelului CT-ului și USG-ului fiind egale (0.70, Figura 12 b), valoarea AUC aparținând intervalului de încredere.

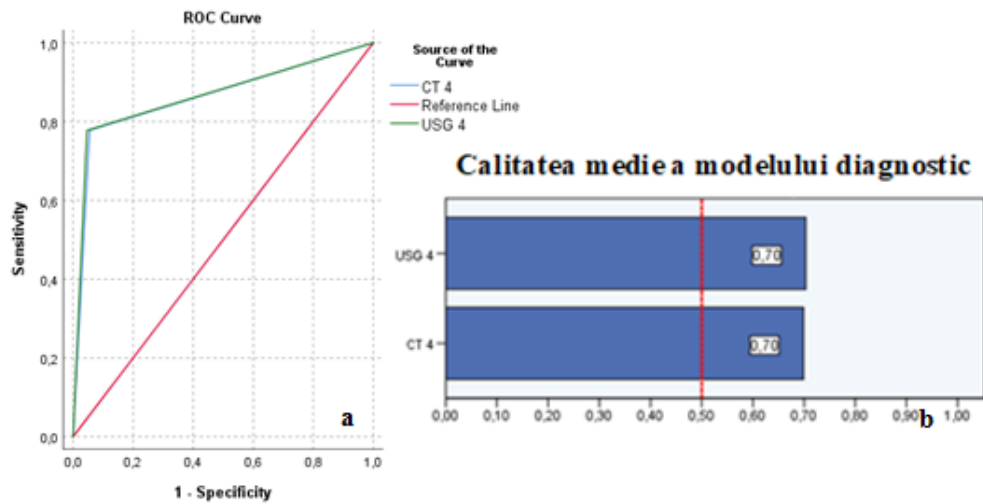


Figura 12. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea ivaziei rinichilor de tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea invaziei rinichilor de către tumoră

Pentru aprecierea implicării splinei de către tumoră, CT-ul cu contrastare i.v. a arătat o valoare superioară integrativă a sensibilității și specificității de 0.853 (IC 95% 0.649, 1.056, $p < 0.001$), demonstrând abilitatea net superioară comparativ cu testul ocazional, Figura 3.11 a), iar cea a USG-ului, fiind mai mică decât în cazul CT-ului, de 0.567 (IC 95% 0.326, 0.808, $p < 0.001$, Figura 13 a). Analizând calitățile medii pentru modelurile utilizate, CT-ul și USG, se demonstrează superioritatea netă a CT-ului (0.65 vs 0.33, Figura 13 b).

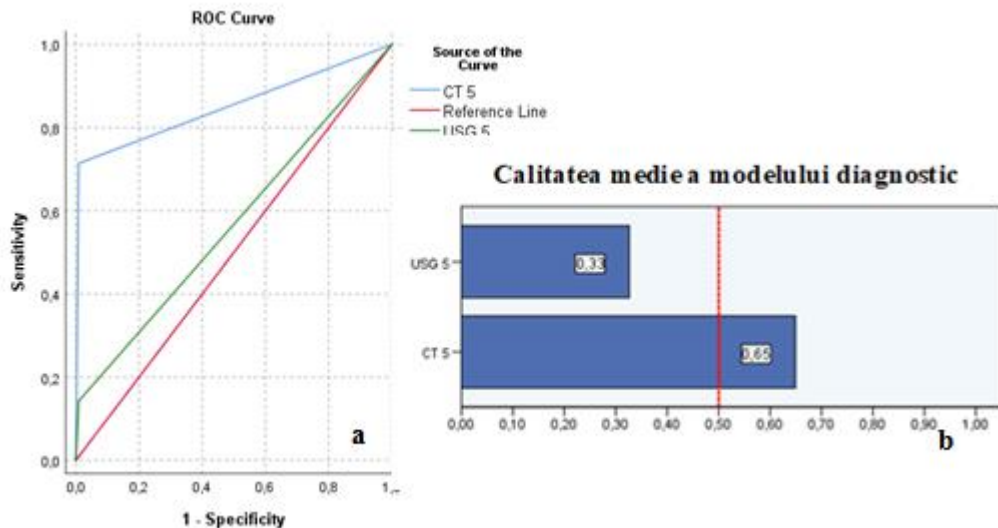


Figura 13. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea ivaziei splinei de tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea invaziei splinei de către tumoră

CT-ul cu contrastare i.v., în calitate de test diagnostic pentru aprecierea implicării glandelor suprarenale în procesul neoplazic, a arătat valoarea integrativă a sensibilității și specificității de

0.778 (IC 95% 0.571, 0.985, $p < 0.001$, ceea ce denotă faptul că CT-ul cu contrastare i.v prezintă abilitatea semnificativ mai bună comparativ cu un test diagnostic ocazional, Figura 14 a). Totodată, metoda bazată pe USG a arătat valoarea absolută mai mică a AUC de 0.593 (IC 95% 0.377, 0.808, $p < 0.001$, interpretările fiind similare cu CT cu contrast, Figura 14 a). Analizând calitatea medie a modelului USG și a CT-ului (0.38 vs 0.57, Figura 14 b), putem menționa că doar CT-ul posedă calitățile necesare pentru diagnostic, USG oferind rezultate hazardate.

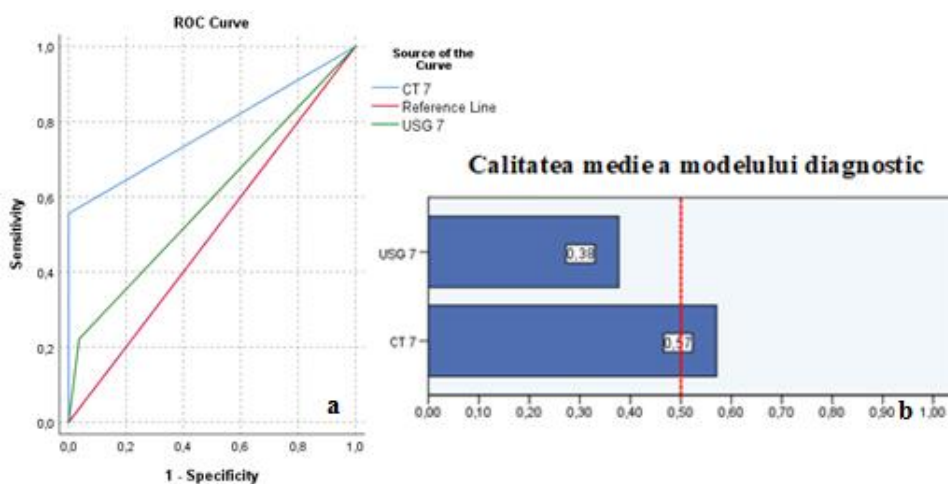


Figura 14. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea invaziei suprarenalelor de tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea invaziei suprarenalelor de către tumoră

Pentru determinarea raportului tumorii cu vasele sanguine majore (aorta, venă cavă, arteră și venă mezenterică superioară), CT-ul cu contrastare i.v. a arătat o valoare integrativă a sensibilității și specificității de 0.777 (IC 95% 0.647, 0.908, $p < 0.001$), demonstrând abilitatea mult mai superioară decât un test ocazional, Figura 15 a), iar cea a USG-ului de 0.674 (IC 95% 0.532, 0.816, $p < 0.001$, Figura 3.13 a), calitatea medie a modelului CT-ului fiind mai mare comparativ cu cea a USG-ului (0.65 vs 0.53, Figura 15 b), ambele valori ale AUC fiind cuprinse între intervalele de încredere.

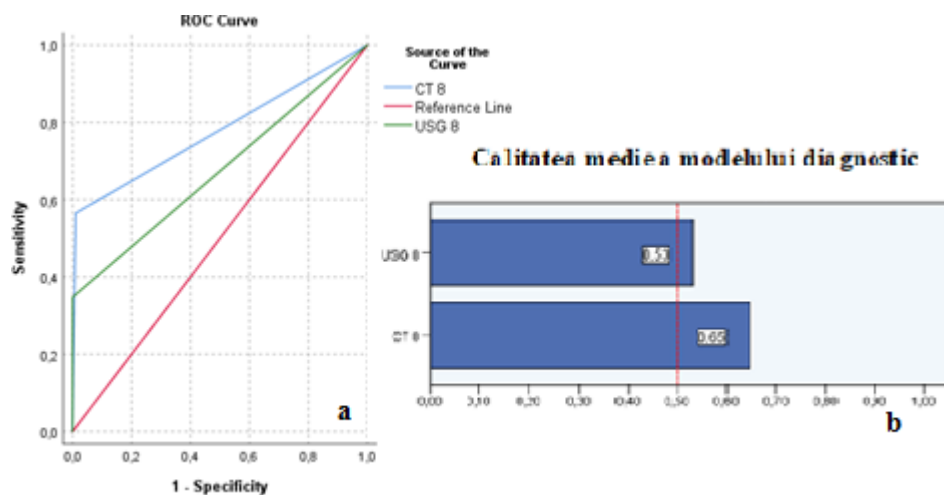


Figura 15. a. Curba ROC pentru acuratețea USG și CT în determinarea implicării vaselor sanguine magistrale de către tumoră. b. CMM a modelelor diagnostice (USG și CT) în determinarea implicării vaselor sanguine magistrale de către tumoră

În dependență de statutul rezecabil sau nerezecabil al tumorii care a fost apreciat în baza informațiilor obținute la investigațiile efectuate, pacienții incluși în studiu au fost supuși laparotomiei cu țel diagnostic sau curativ. În cazul tumorilor retroperitoneale primitive benigne, la 12 pacienți (35.3% (95% IC 20.9, 52.0)) s-a efectuat biopsie excizională și la 17 pacienți (34.0% (95% IC 22.1, 47.7)) s-a efectuat excizia tumorii. Tumorile retroperitoneale primitive maligne au fost supuse biopsiei excizionale în 15 cazuri (44.3% (95% IC 20.9, 52.0)), iar în 27 cazuri (54.0% (95% IC 40.3, 67.3)) s-a reușit exereza în întregime a tumorii. Deși chisturile retroperitoneale sunt în majoritatea cazurilor benigne, ceea ce am demonstrat și în studiul nostru, toate cele 6 chisturi identificate au fost benigne, excizia în întregime a chisturilor s-a reușit doar în 2 cazuri (4.0% (95% IC 0.8, 12.2)), în 4 cazuri ceea ce a constituit (11.% (95% IC 20.9, 52.0)) s-a efectuat excizia parțială a chisturilor. Limfoamele non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici retroperitoneali au fost confirmate în 7 cazuri, în 3 cazuri prin biopsie excizională (8.8% (95% IC 4.1, 25.6)), iar în 4 cazuri, când maladia s-a manifestat prin prezența unei formațiuni sau a unui conglomerat solitar, s-a reușit înlăturarea formațiunii sau a conglomeratului în întregime (8.0% (95% IC 2.8, 17.9)). Analizând în ansamblu, excizia radicală a tumorilor primitive a fost posibilă doar în 50 de cazuri (59.52%), în 34 de cazuri (40,47%) efectuându-se biopsie excizională.

Tabelul 14. **Intervenții chirurgicale efectuate**

			Tipul intervenției chirurgicale efectuate	
			Laparotomie diagnostică (excizia parțială)	Excizie radicală
Clasificarea TRP	1-TRP benignă	Abs.	12 _a	17 _a
		Nr. relativ,%	35,3%	34,0%
	2-TRP malignă	Abs.	15 _a	27 _a
		Nr. relativ,%	44,1%	54,0%
	3 – Chist retroperitoneal	Abs.	4 _a	2 _a
		Nr. relativ,%	11,8%	4,0%
	4 – LNH	Abs.	3 _a	4 _a
		Nr. relativ,%	8,8%	8,0%

3.3 Incidente, accidente și complicații postoperatorii survenite în timpul actului chirurgical

Intervenția chirurgicală, aplicată în cazul TRP, rămâne a fi de multe ori, unica posibilitate de tratament cât și cu țel diagnostic. Laparotomia, oferă posibilitatea fie de a înlătura în întregime formațiunea de volum, fie de a efectua o excizie citoreductivă a acesteia. De alt fel, în cazurile când excizia formațiunii de volum este imposibil de efectuat, laparotomia permite evaluarea obiectivă a caracteristicilor morfologice ale formațiunii (aprecierea dimensiunii tumorale, tipul uni- sau multicentric al tumorii, suprafața tumorii, caracterul marginilor), raportul față de structurile anatomice adiacente. De cele mai dese ori, la momentul adresării pacientului după ajutor medical, tumora are dimensiuni exagerate dislocând sau implicând structurile anatomice retroperitoneale și ale cavității peritoneale. În aceste condiții, chirurgul nu poate utiliza reperele anatomice clasice, utilizând doar reperele fixe, cele osoase. Astfel, pentru a înlătura tumora, structurile anatomice ”mulate pe tumoră” sau dislocate de către aceasta, sunt mobilizate față de tumoră cu păstrarea maximal posibilă a vaselor sanguine de alimentație, acestea fiind ligaturate și rezecția în ultimă instanță. Deseori, având în vedere că reperele anatomice sunt virtuale, intervențiile chirurgicale sunt însoțite de incidente și complicații intra-operatorii. Cele mai dese incidente înregistrate în timpul intervențiilor la pacienții incluși în studiu au fost: hemoragia, în 3 cazuri (3,57%), perforația de organ cavităar – 6 cazuri (7,14%), lezarea ureterelor – 2 cazuri (2,38%). În această ordine de idei, informația oferită de metodele imagistice pre-operator trebuie să fie cât mai aproape de statutul loco-regional al tumorii și organelor adiacente. Pentru identificare mai lesne a ureterelor, este recomandabil stentarea acestora pre-operator, mai ales în cazurile când tumorile sunt amplasate în spațiile Tsvirkun II,III și IV.

Dintre complicațiile post-operatorii înregistrate la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale s-au înregistrat: complicații Clavien-Dindo II (hemoragie post-operatorie, fistulă pancreatică) – 2 cazuri (2,38%), Clavien-Dindo IIIb (perforație colonică cu peritonită) - 1caz (1,19%).

3.4. Diagnosticul histopatologic al TRP

Deși până la intervenția chirurgicală în toate 118 cazuri s-a suspectat o tumoră retroperitoneală primitivă, după efectuarea examenului morfopatologic al piesei operatorii sau a bioptatului prelevat doar în 84 cazuri ceea ce a constituit (71.18 %, $p < 0.05$) s-au adeverit a fi primare. Liposarcomul a fost cea mai frecventă formă histopatologică de TRP malignă, stabilită la 20 cazuri ceea ce a constituit (23.80%). Următoarele, cele mai frecvente, au fost reprezentate de limfomul non-Hodgkin cu afectarea ganglionilor limfatici retroperitoneali în 7 cazuri ceea ce a constituit (8.33%), sarcom pleomorf nediferențiat – 6 cazuri (7.14%), leiomiosarcom – 4 cazuri (4.76%), fibrosarcom – 3 cazuri (3.57%), MPNST – 2 cazuri (2.38%), hemangiopericitom, miofibrosarcom, osteosarcom, sarcom sinovial, seminom ectopic – fiecare cu câte 1 caz (1.19%). Deși au fost utilizate tehnicile de imunohistochimie, în 6 cazuri ceea ce a constituit (7.14%) nu a fost posibil de determinat diagnosticul morfopatologic. Dintre TRP benigne, cele mai frecvente forme histopatologice depistate au fost lipomul și schwannomul benign – câte 7 de fiecare (8.33%) și chistul retroperitoneal – 6 cazuri (7.14%). Cele mai rare forme histopatologice au fost: limfadenopatia retroperitoneală – 3 cazuri (3.57%), mezenchimomul și neurofibromul (fiecare cu câte 2 cazuri (2.38%)), angioliomul, fibrolipomul, granulomul, leiomiomul, limfangiomul (fiecare cu câte 1 caz ceea ce a constituit (1.19%)) (Figura 16.).

Tabelul 15. **Informativitatea examenului morfologic vs IHC**

	Examen microscopic (H&E)		IHC		Total
	TRP	Non-TRP	TRP	Non-TRP	
Abs.	54	20	30	14	118
Nr.relativ,%	45,76%	16,94%	25,42%	11,86%	100,0%

Pentru definitivarea diagnosticului morfologic al tumorilor au fost utilizate metoda microscopică și imunohistochimică. Examenul microscopic a permis definitivarea diagnosticului morfologic în 74 de cazuri (ceea ce a constituit 62,7). Tehnicile de imunohistochimie au fost utilizate în 44 de cazuri ceea ce a constituit (37.28%). Utilizarea tehnicilor de diagnostic

imunohistochemic a permis definitivarea diagnosticului morfopatologic de TRP în 30 cazuri ceea ce a constituit (25.42%), iar în 14 cazuri ceea ce a constituit (11.86%) s-a confirmat statutul non-TRP al tumorilor, acestea fiind: metastaze de carcinom în 4 cazuri (3.39%), tumoră neuroendocrină organică – 4 cazuri (3.39%), GIST – 5 cazuri (4.23%), pseudomixom peritoneal – 1 caz (0.84%).

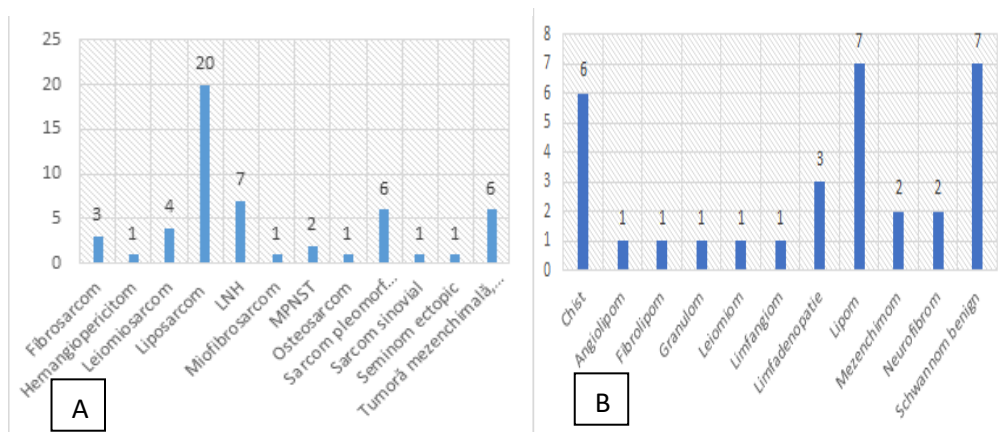


Figura 16. Tipul histologic al TRP

A. Tumorile retroperitoneale primitive maligne. B. Tumorile retroperitoneale benigne

O caracteristică importantă a tumorilor retroperitoneale maligne o reprezintă tendința spre recurențe. În studiul efectuat au fost incluși și pacienții care au prezentat recidive ale tumorilor retroperitoneale 29 (34.52%), după tratamentul chirurgical radical aplicat. Astfel, 15 dintre pacienții incluși în studiu s-au adresat repetat la prima recidivă (ceea ce a constituit 17.85%), 4 pacienți - la a 2-a recidivă (4.76%) și 2 pacienți la a 3-a recidivă (2.38%). Cel mai frecvent a recidivat liposarcomul. Acest tip de sarcom retroperitoneal a recidivat în 8 cazuri – o singură dată (34.78%), într-un 1 caz – 2 recurențe (4.34%) și în 2 cazuri – 3 recurențe (8.69%). Pe locul secund ca frecvență a recurențelor s-a plasat sarcomul pleomorf nediferențiat. Acesta a recidivat în 3 cazuri (13.04%) câte o singură dată și în 2 cazuri (4.34%) de 2 ori. La fel cu 2 recidive (4.34%) s-a prezentat un pacient fiind diagnosticat cu fibrosarcom. A fost înregistrată și o recurență de sarcom sinovial monofazic. Deși sunt tumori benigne, lipomul și fibrolipomul au recidivat fiecare câte o dată. În 2 cazuri, pacienții au fost internați în staționar cu diagnosticul de "Liposarcom recidivant", confirmat clinico-imagistic și supuși tratamentului chirurgical, iar examenul morfologic al piesei postoperatorii înlăturată a stabilit diagnosticul de granulom și proces inflamator nespecific delimitat (Fig. 17).

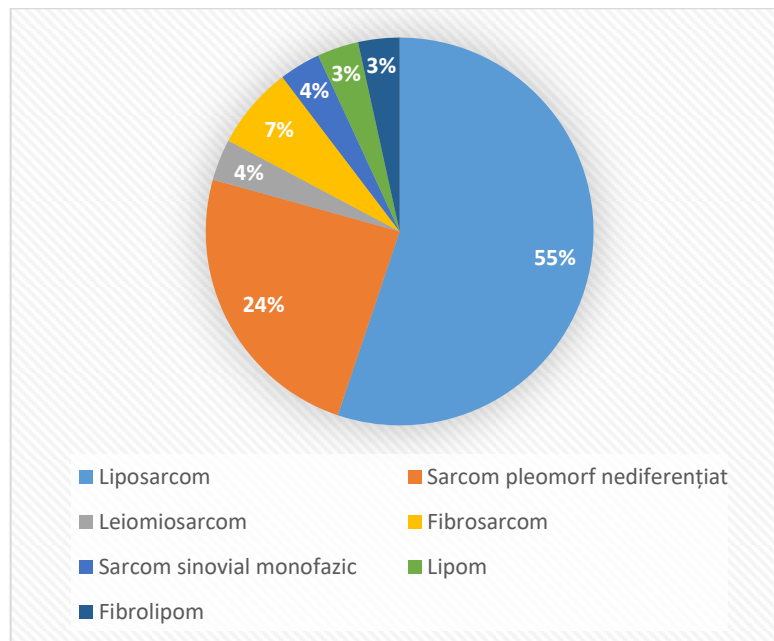


Figura 17. Ponderele recurențelor TRP

Caz clinic 1

Pacienta G., 78 de ani, a fost internată în s. Gastrologie a IMSP IO cu următoarele acuze: prezența unei formațiuni de volum gigantă care ocupă hemiabdomenul stâng, dureri lombare pe stânga cu iradiere în membrul inferior stâng.

Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de aproximativ 6 luni când a observat apariția și evoluția în dimensiuni a formațiunii de volum. S-au asociat durerile în regiunea lombară stângă care ulterior au început să iradieze în membrul inferior stâng.
Anamneza vieții. În antecedente a suportat – tiroidectomie parțială pentru un adenom tiroidian, colecistectomie prin abord laparotomic pentru colicistită acută litiazică gangrenoasă.

Status localis. Abdomenul, ”deformat”, cu evidențierea obiectivă a unei formațiuni de volum care ocupă practic hemiabdomenul stâng. Palpator se determină o formațiune de volum gigantă care ocupă tot hemiabdomenul stâng, polul superior al tumorii fiind decelat la rebordul costal stâng, polul inferior al tumorii fiind în fosa iliacă stângă. Formațiunea de volum este de consistență dură, ușor sensibilă la palpare, are suprafață relativ regulată și este puțin mobilă. Datele tomografice au pus în evidență o tumoră abdominală și a bazinului mic solid-chistică cu structură neomogenă, formă și contur relativ regulat, care implică rinichiul stâng și cu dislocarea splinei.

Pentru a exclude proveniența renală a tumorii s-a efectuat puncția-biopsie transcutanată a tumorii sub ghidaj ultrasonografic (Figura 18).

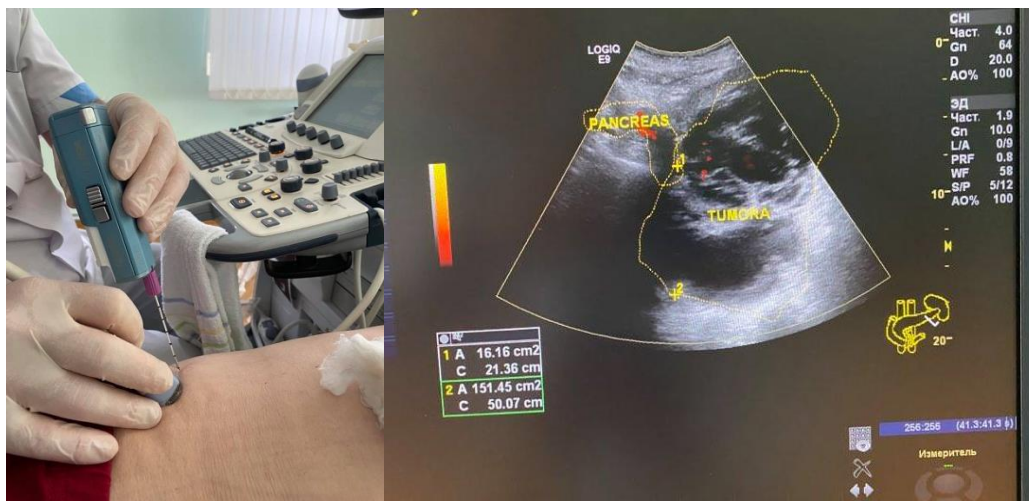


Figura 18. Aspectul USG al tumorii supusă biopsiei transcutanate

Materialul biptic prelevat reprezentat de 2 (două) fragmente tisulare mici de formă cilindrică a fost supus examenului morfopatologic. 90% din materialul tisular examinat a constituit țesut necrotizat, iar ariile tisulare păstrate au fost reprezentate de grupuri celulare fuziforme relativ monomorfe. În condițiile date, aprecierea diagnosticului morfopatologic a fost imposibil de efectuat din cauza deficitului tisular al materialului biptic.

Pacienta a fost supusă tratamentului chirurgical în volum de excizie a formațiunii tumorale. Având în vedere implicarea în procesul neoplazic a rinichiului stîng, glanda suprarenală stîngă și a splinei, pentru asigurarea vizei radicale a intervenției chirurgicale s-au înlăturat și organele respective.



Figura 19. Aspectul macroscopic al tumorii excizate.

Formațiune de volum 22x18x12cm. Pe secțiune, formațiunea prezintă cavități chistice până la 9 cm în Dm și zonă tisulară densă aprox. 12 cm în Dm, culoare brun-cenușie cu focare gelatinoase și o zonă cu țesut calcificat și osificare. La exterior formațiunea prezintă o capsulă cu grosimea de aprox. 0,3 cm. Rinichiul stîng, secționat, 11x6x4cm, țesutul renal brun pal, parenchim atrofiat, grosime până la 0,6 cm, sistemul pielo-calicial dilatat. Splina de 9x5x2 cm cu capsulă netedă, pe secțiune culoare vișinie.

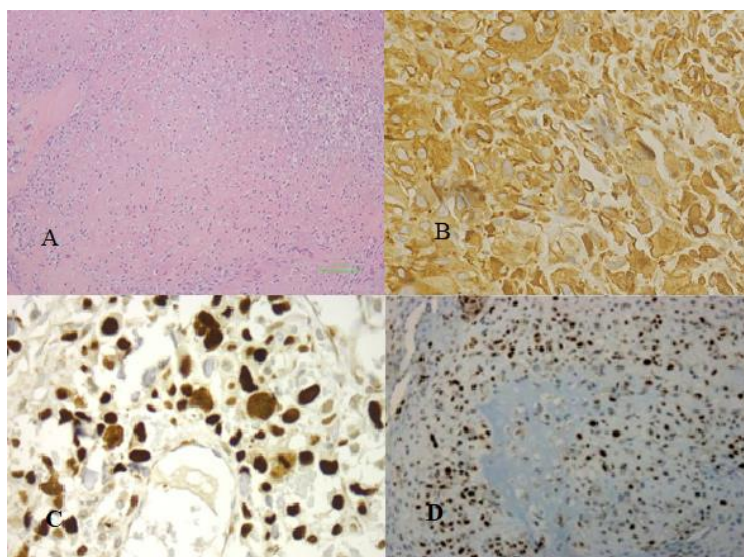


Figura 20. Aspectul microscopic (A, colorație H&E, 200 mcr x 10) corelat cu teste imunohistochimice – Osteosarcom bine diferențiat, G1. Imunohistochimic: (B) vimentin (+) difuz (x400); (C) SATB2 (+) difuz (x400); Ki67 variabil în ~15% (x400).

Perioada postoperatorie a evoluat fără particularități. Complicații post-operatorii imediate sau la distanță nu s-au înregistrat. Pacienta a fost externată la 12 zile post-operator cu plaga laparotomică regenerată ”per primam”.

Caz clinic 2

Pacienta B., 61 de ani, a fost internată pentru diagnostic și tratament în s. Gastrologie a IMSP IO
Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de aproximativ 6 luni când s-a instituit disconfortul abdominal și distensia abdominală progresivă. S-au asociat durerile abdominale difuze, cu intensitate maximă în flancul stâng al abdomenului care iradiau în fosa inghinală stângă.

Anamneza vieții. Anamneză neagravată.

Status localis. Abdomenul, ”deformat” din contul formațiunii de volum, care ocupă hemiabdomenul stâng. Palpatator, se determină o formațiune de volum dur-elastică, limitele căreia nu pot fi apreciate. Formațiunea de volum este indoloreabilă la palpare, are suprafață regulată și este relativ mobilă.

Examen imagistic. Examenul irigoscopic pune în evidență dislocarea hemicolonului stâng cu deplasarea medială a acestuia. Datele tomografice abdominale cu contrastare i.v. au pus în evidență o formațiune de volum multifocală, intraabdominală, localizată în mezo-hipogastru și în flancul stâng abdominal care dislocă organele adiacente (Figura 21). Dimensiunile tumorale de 20.2x16.7x11.8 cm, contur neregulat, structură neomogenă, cu component solid la periferie.

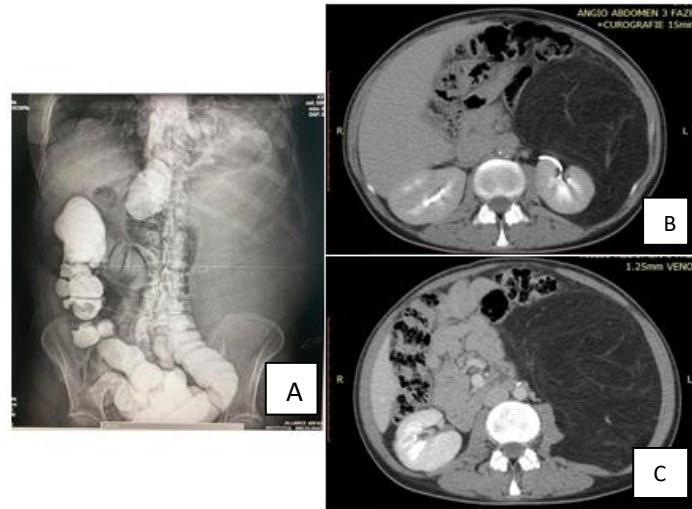


Figura 21. **Imaginea irigografiei cu bariu în dublu contrast (A); Aspectul CT al tumorii abdominale gigante (B,C)**

Pacienta a fost supusă tratamentului chirurgical – excizia formațiunii tumorale retroperitoneale prin abord laparotomic. Intra-operator s-a decelat o formațiune tumorală lipomatoasă, încapsulată, polilobulată amplasată retroperitoneal, care dislocă ungliul lienal al colonului, colonul descendent și sigmoid spre medial. Polul superior al tumorii retrogastral ajunge prin orificiul esofagian până în mediastin. Excizia tumorii s-a efectuat în întregime, fără a fi sacrificate careva organe. Evoluția post-operatorie a decurs fără particularități, complicații post-operatorii imediate și la distanță nu s-au înregistrat.

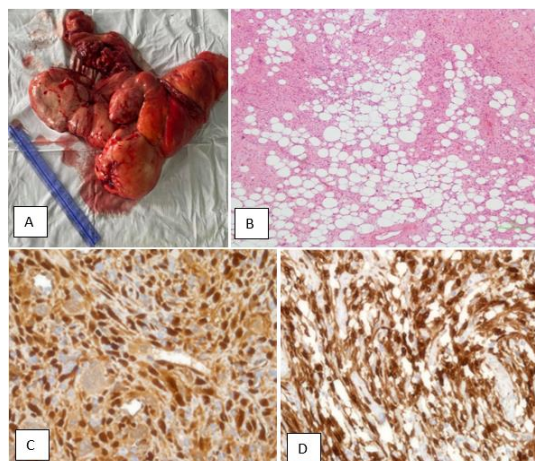


Figura 22. **Formațiune tumorală masivă 35x28x15cm, aspect macrolobulat, pe secțiune obiectiv se determină țesut adipos cu focare de rămolire galbui-murdare cu hemoragie și zone răspândite cu aspect fasciculat roz-albicios, dens, de la 1,5 cm până la 20x10x8 cm (A); Aspect microscopic (B, colorație H&E, 200 mcr x 10), Imunohistochimiv - (C) CDK4+, (D) MDM2+.**

Microscopic. Aspectul microscopic al tumorii fiind reprezentat de proliferare tumorală malignă de tip lipomatoasă, constituită din plaje celulare bine diferențiate care alternează cu plaje celulare nediferențiate reprezentate de celule fuziforme cu nuclei alungiți, pe alocuri cu un pleomorfism marcat, celularitatea tumorală cu grad mic de diferențiere (G3) (scor 6 - *French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC)*: diferențiere – 3 puncte; activitate mitotică – 2 puncte (13 mitoze/10 câmpuri microscopice de obiectiv 40/0,55); necroză tumorală mai < 50% – 1 punct); invazie limfovasculară absentă (Lv0); invazie perineurală absentă (Pn0), în corelație cu testele imunohistochimice efectuate: *S100* – reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate moderată în celule tumorale; *CDK4* – reacție nucleară pozitivă de intensitate înaltă în celule tumorale; *MDM2* – reacție nucleară pozitivă de intensitate înaltă în celule tumorale; *CD34*, *CD117*, *SMA* – reacție negativă în celulele tumorale, a permis stabilirea diagnosticului de: *Liposarcom dedife-rențiat retroperitoneal pT4N0M0Lv0Pn0, imunofenotip S100+;CDK4+;MDM2+*.

Caz clinic 3

Pacienta S., de 69 de ani, a fost spitalizată pentru diagnostic și tratament în s. Gastrologie a IMSP IO cu acuze la: prezența unei formațiuni de volum palpabile în epigastru și hipocondrul stâng.

Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de aproximativ 2-3 luni când a apărut formațiunea de volum sus-menționată care s-a majorat treptat în dimensiuni.

Anamneza vieții. La evidența medicului reumatolog cu diagnosticul de artrită reumatoidă.

Status localis. Abdomenul "deformat" din contul formațiunii de volum, care se palpează în regiunea epigastrică și hipocondrul stâng, suprafața tumorală este regulată, palpator indoloră și parțial mobilă.

Examen imagistic. Ultrasonografic se decelează o formațiune de volum de 19,6x15,6 cm, cu incluziuni lichidiene cu dimensiuni până la 3,8 cm, marginile regulate, intens vascularizată. Aderă intim la corpul și coada pancreasului, parțial implică hilul lienal.

La CT abdominal cu contrastare i.v. se decelează o formațiune de volum hipervasculară, cu structură mixtă (chistic-solidă), localizată intraperitoneal în regiunea mezogastrică pe stânga, cu creștere de tip expansiv, fără implicarea structurilor anatomice din vecinătate. Hepatosplenomegalie. Tipul de vascularizație arterială hepatică – tip III Michels. Hipertensiune portală. Chisturi renale multiple bilaterale.

Pentru a stabili diagnosticul morfologic și a planifica volumul tratamentului chirurgical s-a efectuat puncția-biopsie a tumorii sub ghidaj ultrasonografic (Figura 23).

Rezultatul examenului morfopatologic a stabilit caracterul neuroendocrin al tumorii.

Pacienta a fost supusă tratamentului chirurgical prin abord laparotomic. Intra-operator s-a decelat o formațiune de volum încapsulată care provine din spațiul retroperitoneal, bine vascularizată care disloca organele adiacente fără a le implica. Formațiunea de volum a fost excizată respectând criteriile oncologice de rezecabilitate.

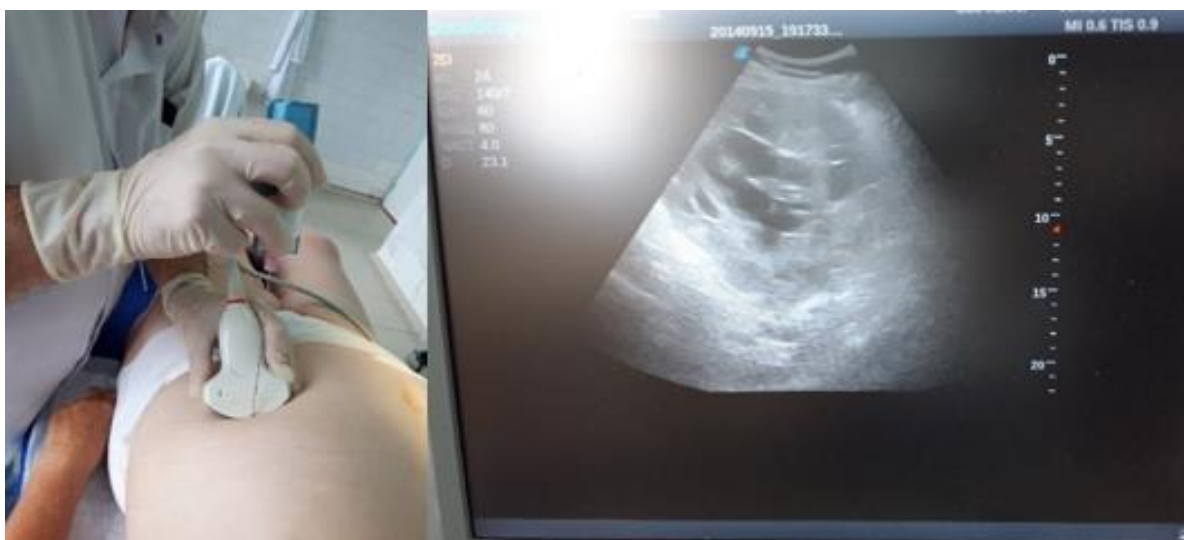


Figura 23. Puncția-biopsie sub ghidaj ultrasonografic a tumorii

Macroscopic. Formațiune de volum nodulară, încapsulată de 20x14x16 cm, în secțiune structură neomogenă, aspect lobulat roz-albicios cu multiple dilatări chistice cu conținut lichidian hemoragic, peretele intern al chisturilor cu suprafață netedă; focare de necroză hemoragică și calcinate (Figura 24).

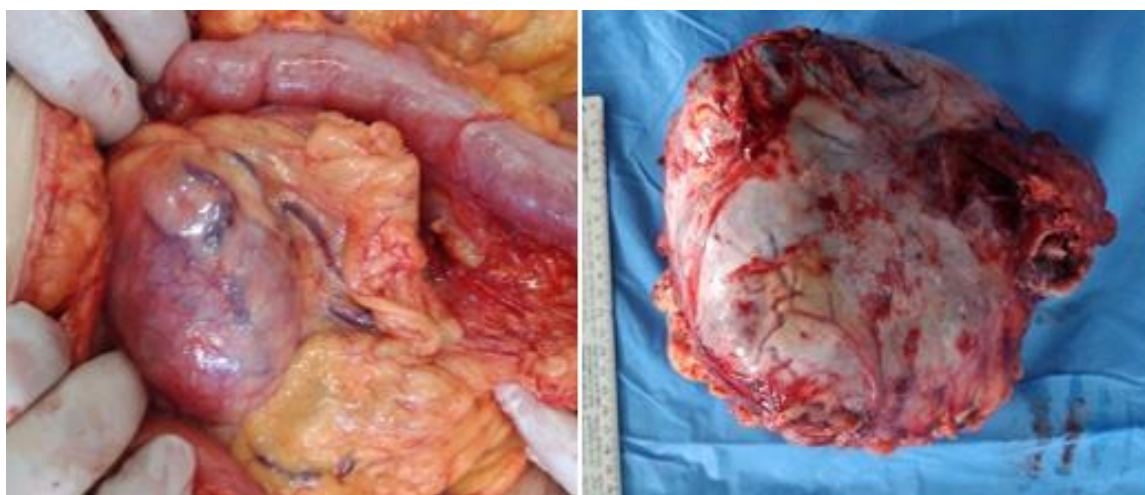


Figura 24. Aspectul macroscopic al tumorii retroperitoneale excizate

Microscopic și IHC. Formațiunea tumorală posedă capsulă din țesut fibroconjunctiv, este constituită dintr-o proliferare de celule poligonale cu nuclee granulat (aspect de ” sare cu piper”) situate într-un patern de travee și coarde, pe alocuri cu formare de structuri ”în rozetă”. Celulele tumorale prezintă activitate mitotică joasă, indicele de proliferare *ki 67* fiind de aproximativ 1-2%. Printre celulele tumorale se atestă vase mici capilare și eritrocite extravazate. Imunohistochimic celulele tumorale prezintă reacție pozitivă citoplasmatică granulară la *Synaptophysin* și *Cromogranin* și o reacție slabă, neomogenă și focală la *CD56* (Figura 25). Aspectul imunohistochimic în corelație cu tabloul microscopic pledează pentru diagnosticul de *Tumoră neuroendocrină bine diferențiată G1*.

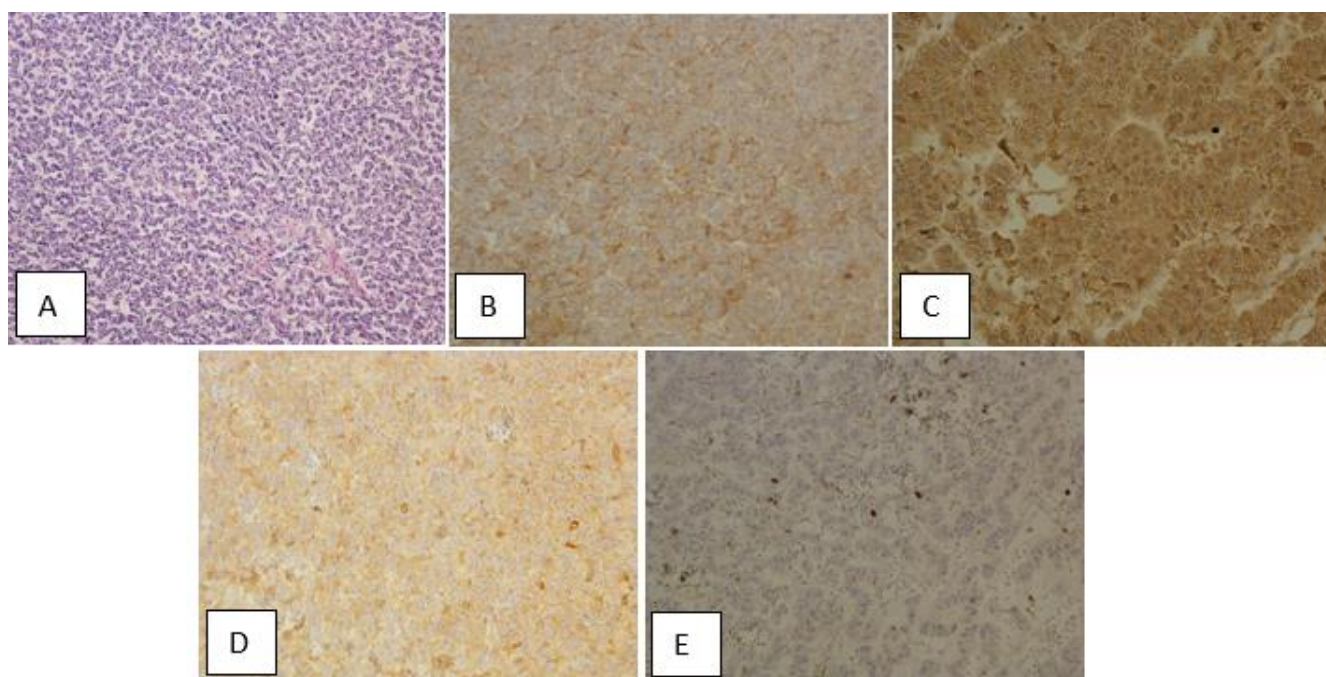


Figura 25. Aspect microscopic (A, colorație H&E, 200 mcr x 10), Imunohistochimiv - (B) CD56, (C) Cromogranin, (D) Synaptophysin, (E) *ki 67* ~ 1-2%

Analizând rezultatele obținute în urma cercetării efectuate, pot fi emise următoarele afirmații:

1. TRP constituie un grup de tumori extrem de heterogene, atât din punct de vedere histologic, cât și din punct de vedere clinic și prognostic, fapt care se reflectă în comportamentul clinic variat al diferitelor tipuri de tumori. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt: prezența tumorii palpabile, fapt ce denotă dimensiunile mari ale acestora, diametrul fiind în mediu de 17.3 cm ($\sigma=10.5$), în momentul adresării pacienților după ajutor medical specializat și sindromul dolo localizat, în 54.2% cazuri, sau cu iradiere, în 31.4 % cazuri.

2. Cel mai des sunt diagnosticate cu TRP femeile, acestea constituind 57.1% din lotul de studiu, pe când bărbații au constituit 42.9%. Pacienții decadelor 5 și 6 de vârstă au fost cei mai afectați, în 61.9% cazuri, vârsta medie a pacienților diagnosticați cu TRP fiind de 57 de ani ($\sigma=12$).
3. Pentru stabilirea diagnosticului de TRP și determinarea tacticii ulterioare de tratament, este important de apreciat localizarea certă a tumorii, intraperitoneală sau retroperitoneală a acesteia; de exclus caracterul secundar sau organic al tumorii; în baza semnelor imagistice caracteristice de apreciat caracterul benign sau malign al tumorii și raportul acesteia cu organele din vecinătate. Utilizând curbele ROC pentru comparație, CT-ul cu contrastare i.v. utilizat ca test diagnostic, per ansamblu, a demonstrat o precizie mai bună decât USG abdominală și a SRP în aprecierea diagnosticului și caracterizarea TRP.
4. Examenul morfologic cu tehnicile de examinare IHC, constituie metoda de diagnostic de elecție în stabilirea exactă a diagnosticului, aprecierea tacticii de tratament și a prognosticului. Astfel tehnicile de IHC au fost utilizate în 37.28% cazuri, în 11.86% fiind indispensabilă pentru a stabili statutul non-TRP al tumorii.
5. Intervențiile chirurgicale poartă un caracter atât diagnostic cât și curativ, tratamentul chirurgical fiind unica metodă eficientă de tratament aplicată la moment în cazul TRP. Obținerea marginilor de rezecție negative este una din condițiile primordiale pentru prevenirea recidivelor și asigurarea unui prognostic favorabil. Tratamentul chirurgical radical a fost posibil în 52.38% dintre cazuri, iar pentru asigurarea acestuia de cele mai dese ori au fost "sacrificate" organele: rinichi, glanda suprarenală, intestin subțire și colon.
6. TRP sunt preponderent maligne, în 63.09% dintre cazuri, cele mai frecvente forme histopatologice fiind reprezentate de liposarcom, în 23.80% cazuri, LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici retroperitoneali, în 8.33% cazuri și sarcomul pleomorf nediferențiat, în 7.14% cazuri. TRP benigne (36.91%) cele mai frecvente au fost lipomul și schwannomul benign, în 8.33% cazuri fiecare, urmate fiind de chistul retroperitoneal, în 7.14% dintre cazuri.

4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Tumorile retroperitoneale primitive reprezintă un grup de peste 100 de entități nozologice diferite din punct de vedere histologic, se dezvoltă în spațiul retroperitoneal și nu au apartenență de organ sau caracter metastatic. Acestea se dezvoltă din țesut adipos, mușchi, vase sanguine, vase și ganglioni limfatici, nervi sau țesuturi vestigiale. Dificultățile de diagnostic și management clinic sunt cauzate de incidența mică a acestor tumori, diversitatea morfologică și latența manifestărilor clinice. Cele mai frecvente tumori ale SRP reprezintă tumorile organelor retroperitoneale sau sunt de origine metastatică. TRP în marea majoritate a cazurilor sunt maligne și sunt reprezentate de sarcoame. Acestea sunt de 4 ori mai frecvente decât tumorile retroperitoneale benigne [27]. Incidența sarcoamelor retroperitoneale rămâne a fi constantă în ultimele 3 decenii și constituie 0.1-0.2% dintre toate malignitățile corpului uman [23,54,87–91]. În SUA și Europa, sarcoamele retroperitoneale constituie aproximativ 15-25% dintre toate sarcoamele țesuturilor moi [92]. Tumorile retroperitoneale sunt asimptomatice, fiind descoperite incidental în timpul investigațiilor imagistice efectuate pentru alte patologii sau în stadii avansate din cauza dimensiunilor mari ale acestora, care se pot manifesta prin simptome legate de compresia organelor din apropiere, cu sau fără invazia lor. Din totalul de 118 pacienți incluși în studiu cu TRP clinic și imagistic confirmate, doar la 84 (71.18%) dintre aceștia, tumorile s-au dovedit a fi primitive. SRP fiind un spațiu vast este cauza latenței clinice ale tumorilor retroperitoneale. Acestea se dezvoltă nestingerit într-un silețiu clinic îndelungat, timpul de boală fiind în mediu de 13 luni ($\sigma=20$). Astfel, tumorile ajung la dimensiuni exagerat de mari, dimensiunea maximă a piesei post-operatorii înregistrată în studiul este de 65 cm, dimensiunea medie a tumorilor primitive fiind de 17.3 cm ($\sigma=10.5$). Tumorile non-TRP au fost diagnosticate într-un timp mai scurt, datorită faptului că au avut apartenență organică, vascularizație proprie, ceea ce a permis o dezvoltare mai rapidă cu manifestări clinice mai precoce. Perioada de boală a constituit în mediu 7 luni ($\sigma=6$), dimensiunile tumorilor fiind mai mici decât ale celor primitive, cu o medie de 12.6 cm ($\sigma=20$).

Lotul pacienților cu TRP incluși în studiu a fost constituit din 48 femei (57.1% (95% IC 46.5, 67.3)) și 36 bărbați (42.9% (95% IC 32.7, 53.5)). Vârsta medie a pacienților cu TRP din lotul de cercetare este de 57 de ani ($\sigma=12.0$), Me =59, Q1=51, Q3=67. Analizând datele obținute cu referire la vârsta pacienților diagnosticați cu TRP, 54 dintre aceștia s-au încadrat în decadele 5 și 6 de vârstă. Atât caracteristicile demografice ale lotului de studiu cât și caracteristicile dimensionale ale tumorilor sunt comparabile cu cele descrise de Nathan și colab. (2009) și Toulmonde și colab. (2014) [93].

Deși ajung a fi detectate palpator, stabilirea diagnosticului final de TRP rămâne o încercare pentru majoritatea clinicienilor. Prezența tumorii palpabile este semnul clinic principal care este decelat la examinarea primară a pacienților. Acest semn a fost prezent la 55 dintre pacienți ceea ce constituie (46,6% (95% IC 37,8, 55,6)). Caracteristicile palpatorii ale tumorii pot oferi informații suplimentare despre localizarea tumorii. Tumorile palpabile ale organelor intraperitoneale sunt mai mobile (ex. forma pseudotumorală a cancerului colonic, tumorile ovariene, tumorile mezenteriale) decât tumorile organelor retroperitoneale sau retroperitoneale primitive. Acestea cedează în dimensiuni celor retroperitoneale. Deși, sunt formațiuni neoplazice organice, tumorile stromale (GIST), sunt tumori intraperitoneale și pot atinge dimensiuni exagerat de mari, pot invada organe adiacente și sunt, adesea, considerate din start tumori retroperitoneale primitive. Apariția durerii în cazul TRP este un semn de avansare loco-regională a tumorii. Este adesea localizată în regiunea tumorii și are un caracter continuu, dar de o intensitate joasă. Aceasta a fost raportată de 64 dintre pacienții cu TRP confirmate morfologic (54.2% (95% IC 45.2, 63.0)). În cazul compresiei sau invaziei mușchilor ileopsoas și a nervilor, durerea iriază fie în fosa inghinală, fie în membrul inferior ipsilateral zonei afectate, astfel pacienții inițial se adresează la alte categorii de specialiști, urologi sau neurologi, urmând tratament simptomatic pentru ameliorarea sau jugularea sindromului dolo. Durerea iradiantă a fost prezentă la 37 de pacienți (31.4% (95% IC 23.5, 40.1)). În momentul, în care tumora atinge dimensiuni mari, acestea fie compresează, fie invadează organele tubului digestiv, provocând ocluzii parțiale, frecvent manifestate prin sațietate precoce, meteorism sau constipații. Sindromul dispeptic s-a manifestat la 69 pacienți (58.5% (95% IC 49.5, 67.1)). Prezența acestor manifestări clinice impune clinicianul să excludă apartenența organică a tumorii și să determine statutul de vecinătate al acesteia cu organele tubului digestiv. În acest sens pentru a exclude afectarea gastrică primară 32 pacienți (27.1% (95% IC 19.7, 35.6)) au fost supuși examinării endoscopice prin fibroesogastroduodenoscopie. Cu scopul de a aprecia raportul tumorii față de colon sau afectarea primară a acestuia 31 pacienți (26.3% (95% IC 19.0, 34.7)) au fost examinați prin fibrocolonoscopie, iar prin irigografie – 4 pacienți (3.4%(95% IC 1.2, 7.9)). În cazul dezvoltării tumorilor în spațiile Tsvirkun II, III și IV (vezi clasificarea Tsvirkun) examinarea urografică a pacienților este obligatorie. În aceste cazuri tumora deseori fie compresează ureterele, fie le implică, dezvoltându-se simptomele urinare. Acestea au fost detectate la 11 pacienți (9,3% (95% IC 5,1, 15,6)). Pentru aprecierea topografiei renale și a ureterelor, precum și pentru aprecierea funcționalității renale, 29 pacienți (24,6% (95% IC 17,5, 32,9)) au fost examinați urografic. Tumorile gigante abdominale și ale micului bazin sunt un obstacol în drenarea venoasă din bazinul VCI, astfel dezvoltându-se edemul membrelor inferioare, identificat în 5 cazuri, ceea ce constituie (4,2%(95% IC 1,6, 9,0)). Sindromul febril a fost prezent la 8 pacienți (6,8%(95% IC

3,3, 12,4)). Deși nu este unul patognomonic, acest sindrom este asociat preponderent Limfomului non-Hodgkin precum și unor tumori solide producătoare de citokine proinflamatorii (TNF și interleukina-1). Un alt mecanism de dezvoltare a sindromului febril este infecția asociată ca urmare a blocului infra-renal cauzat de tumora gigantă. Pierderea ponderală care s-a înregistrat la 56 dintre pacienții cu TRP (47,5% (95% IC 38,6, 56,4)), este un simptom frecvent întâlnit la pacienții oncologici. La majoritatea dintre aceștia pierderea ponderală este rezultatul pierderii poftei de mâncare datorat gradului avansat al bolii sau ca urmare a modificării statutului imun al bolnavului precum și a tulburărilor de metabolism. Secundar pierderii ponderale se pot asocia: oboseala, slăbiciunea generală cu dificultăți în efectuarea activităților cotidiene.

Tumorile retroperitoneale maligne se caracterizează printr-un comportament local agresiv și o rată mare a recurențelor locale (aprox. 70% în decursul a 5 ani) [94,95]. Recidivele loco-regionale rămân principala cauză de deces a pacienților cu SRP [94,96,97], rezecția chirurgicală completă fiind cea mai importantă modalitate de tratament și reprezintă singura șansă de ameliorare a supraviețuirii [98].

Aspectul imagistic al tumorilor retroperitoneale nu prezintă specificitate, diferite tipuri de tumori se aseamănă între ele și adesea rămân nedetectabile până când nu ajung să fie destul de voluminoase, ceea ce face diagnosticul dificil. Provocările majore pe plan diagnostic constituie localizare cu precizie a tumorii, aprecierea exactă a extensiei și invaziei tumorale, identificarea calitativă a originii celulare tumorale. Nu mai puțin important este și cunoașterea anatomiei topografice a spațiului retroperitoneal care în cazul tumorilor retroperitoneale voluminoase își modifică aspectul normal.

Pentru a realiza excizia radicală, este crucial ca medicii să utilizeze metodele de imagistică preoperatorie pentru a evalua dimensiunile tumorii, locația anatomică a tumorii, inclusiv în raport cu organele învecinate.

Atât CT-ul cât și USG-ul poate oferi informații semnificative referitor la anatomia spațiului retroperitoneal. Utilizând anumite tehnici de analiză a imaginilor obținute, tumorile pot fi localizate cu precizie. Tumora retroperitoneală poate fi evaluată prin aprecierea naturii specifice tumorale (chistică, solidă, sau chistic-solidă), aspectul (rotund, oval, neregulată sau lobulată), dimensiunile, relația cu organele învecinate, structura țesuturilor și marginile tumorilor (clare sau estompate, și anume semnul haloului) (Pilavaki și colab. 2004) [69]. Tehnicile de examinare prin CT cu contrastare i.v. și USG simplu sau regim DOPPLER, în majoritatea cazurilor pot exclude originea organică a tumorii, iar în anumite cazuri pot fi determinate tipul de creștere și comportamentul invaziv al tumorii. Deși, de multe ori, nu poate fi determinată textura exactă a

tumorii (de exemplu, grăsime, mușchi, țesut moale, component gelatinos, septurile fibroase), diagnosticul unei tumori retroperitoneale este provizoriu, datele imagistice permit chirurgilor planificarea actului chirurgical, selectarea unui abord chirurgical optim, precum și evaluarea eficacității și a unei recurențe posibile în perioada post-operatorie.

În studiul efectuat au fost evaluate 2 metode de diagnostic imagistic, USG și CT-ul cu contrastare i.v.. Evaluarea acestora și a semnelor imagistice s-a efectuat prin construirea curbei ROC (Receiver Operating Characteristics). Suplimentar, după construirea curbelor ROC pentru testele diagnostice respective în vederea aprecierii abilităților acestora de a prezice parametrul de interes, a fost efectuată evaluarea comparativă.

Estimarea AUC a fost utilizată pentru compararea ultrasonografiei și a CT-ului utilizate la pacienții cu TRP. Analiza ROC a fost aplicată, evaluarea făcându-se în comparație cu testul de referință "golden test" – examenul macroscopic și microscopic al piesei post-operatorii sau examenul intraoperator al tumorii, diagnosticul morfologic fiind confirmat prin examen histopatologic și imunohistochimic al materialului bioptic prelevat din tumoră.

În baza corelației parțiale calculate dintre dimensiunile apreciate la CT cu contrastare i.v. 0.789 (IC 95% 0.693, 0.873, $p < 0.001$), USG 0.540 (IC 95% 0.295, 0.737, $p < 0.001$) și dimensiunile reale ale tumorilor apreciate intraoperator sau post-operator, am ajuns la concluzia că CT-ul cu contrastare i.v. oferă date mai exacte decât USG. Această diferență dimensională apreciată la examenul ultraosnografic și CT se poate vedea și în Figura 26. Imaginea obținută la examenul USG este plană, de aceea măsurătorile dimensionale ale tumorii nu se efectuează întotdeauna pe axul tumoral cel mai lung, mai ales în cazul tumorilor polilobulate sau gigante, pe când tehnicile de examinare tomografică permit reconstrucția tridimensională a tumorii cu aprecierea mai exactă a dimensiunilor tumorale.

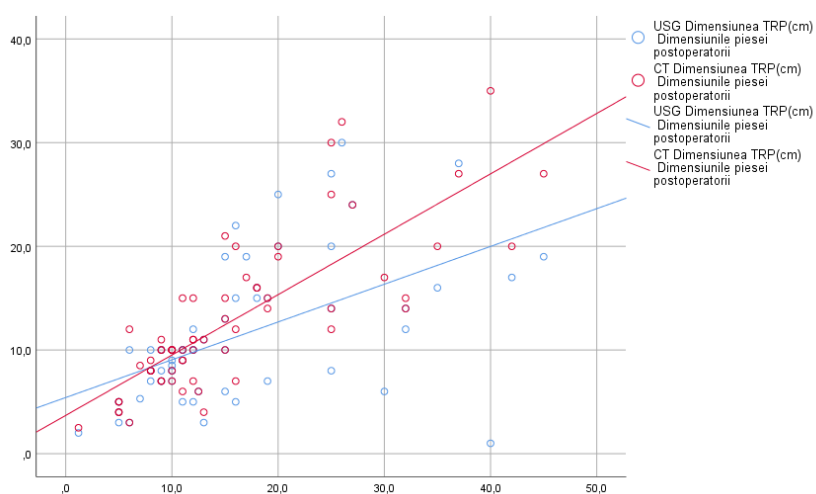


Figura 26. Corelația parțială dintre valorile dimensionale USG, CT și dimensiunile piesei postoperatorii

Aprecierea locației tumorii este de fiecare dată o încercare pentru medicii clinicieni, mai ales în cazul tumorilor mari în dimensiuni care denaturează sintopia organelor cavității abdominale și a spațiului retroperitoneal. În aprecierea site-ului tumorii, USG a demonstrat valori integrative ale sensibilității și specificității neesențial mai mari față de CT-ul cu contrastare i.v., 0.641 (IC 95% 0.541, 0.740, $p < 0.001$) vs 0.620 (IC 95% 0.496, 0.743, $p < 0.001$), însă diferența este prea mică pentru a afirma că USG, ca test diagnostic în determinarea locației tumorii este mai superior decât CT-ul.

Pe lângă vârsta pacientului, dimensiunile tumorii, tipul histologic și gradul tumorii, un factor de prognostic negativ este multifocalitatea tumorii [99,100]. Utilizarea testelor imagistice în determinarea caracterului uni- sau multicentric al tumorii este o încercare pentru medicii imagiști și chirurghi datorită faptului că tumorile se pot suprapune sau se pot diferenția prin dimensiuni mari între ele. LNH este una dintre patologiiile care se caracterizează prin afectarea discretă a ganglionilor limfatici retroperitoneali, care ulterior formează mase confluențe, determinând progresia bolii. De obicei acești ganglioni sunt în preajma vaselor sanguine mari, iar la confluere dislocă vasele sanguine sau le compresează [93,101]. În studiul dat au fost incluși 19 pacienți cu tumori retroperitoneale multicentrice, ceea ce a constituit 16.10%, iar în 10 cazuri (8.47%) tumorile s-au dovedit a fi primare (în 5 cazuri s-a stabilit unul din tipurile de Liposarcom, în 3 cazuri a fost confirmat diagnosticul de LNH și în 2 cazuri s-a confirmat diagnosticul de Schwannom benign). Dimensiunile tumorilor au variat de la 1,8 cm până la 25 cm. În determinarea caracterului multifocal al tumorilor, CT-ul cu contrastare i.v. este mai informativ decât USG. AUC calculat pentru CT a demonstrat o valoare integrativă a sensibilității și specificității relativă de 0,733 (IC 95% 0.527, 0.939, $p < 0.001$), pe când USG-ul o valoare de 0.644 (IC 95% 0.415, 0.873, $p < 0.001$).

TRP reprezintă 0,07% -0,2% din toate tipurile de neoplasme, dintre care aproximativ 60-85% sunt maligne. Dimensiunea tumorii, marginile tumorale, prezența necrozei intra-tumorale sau a calcificatelor, precum și alți factori indică natura benignă sau malignă a acesteia. Tumorile retroperitoneale benigne sunt relativ rare. Acestea sunt reprezentate de: lipom, paragangliom, hemangiom, limfangiom, teratom benign, leiomiom și tumori neurogene benigne. Tumorile retroperitoneale maligne includ: liposarcomul, leiomiomul, tumori neurogene maligne, LNH, sarcomul pleomorf nediferențiat, angiosarcomul și teratomul malign.

În baza datelor imagistice obținute: aprecierea tipului de creștere, expansiv sau invaziv, consistența tumorală, forma tumorii, tipul vascularizației tumorale precum și manifestările clinice ale unei tumori retroperitoneale, poate fi presupus tipul histologic [102]. Unele tumori se

caracterizează printr-un tip special de creștere. Spre exemplu: limfangiomul chistic își are originea în profunzimea spațiului retroperitoneal cu expansiune de-a lungul mezenterului, fasciei sau mușchilor, vaselor sangvine de calibru mare și nervilor. În schimb, neurofibroamele retroperitoneale și schwanoamele sunt localizate preponderent în zona medială a abdomenului sau spațiul presacral și retroperitoneal și se extinde adesea unilateral transforaminal. Spre deosebire de USG, CT-ul poate oferi imagini clare ale tumorii, iar efectuată în dinamică, tomografia computerizată poate oferi date despre progresia și extensia tumorală. De exemplu, paragangliomul se dezvoltă și se extinde de-a lungul lanțului simpatic lombar, se caracterizează prin densitate omogenă a țesuturilor moi cu necroză tisulară centrală. Tumorile retroperitoneale pot fi constituite din: țesut adipos, component gelatinos (mucus), lichid incapsulat (chist), țesut moale, calcificate. Țesutul adipos este un component caracteristic lipoamelor, liposarcoamelor și teratoamelor. Tomografic, aceste tumor prezintă o densitate caracteristică țesutului adipos, densitatea tisulară fiind mai mică decât cea a apei. Componentul gelatinos (mucusul) se prezintă pe imaginile tomografice cu o densitate mai mică decât a țesutului muscular, dar mai mare decât a apei. După administrarea agentului farmacologic contrastant, tumora în componența căreia este mucus captează neînsemnat sau cu întârziere substanța de contrast. Este caracteristică tumorilor neurogene, în unele forme de liposarcom și sarcomului pleomorf nediferențiat. Chisturile retroperitoneale au conținut lichidian, nu captează substanța de contrast. Acestea pot fi: limfangiom, teratom chistic sau tumori neurogene. Marea majoritate a tumorilor retroperitoneale sunt constituite din țesuturi moi. Aspectul imagistic al acestor tumori cu densitatea țesuturilor moi apare într-o varietate de sarcoame, limfoame, precum și în fibroame benigne. Dacă se observă degenerescența chistică sau necroză în tumorile solide, nu se exclude a fi un feocromocitom ectopic sau schwannom. Cu toate acestea, degenerescența chistică este rar întâlnită în neurofibrom. Calcificatele din componența tumorilor identificate imagistic sunt sugestive pentru sarcomul pleomorf nediferențiat, neuroblastom și teratom. Prezicerea formei histologice a tumorii poate fi efectuată și în dependență de tipul vascularizației tumorale. Tumorile hipervasculare (feocromocitom, paraganglioame etc.) sau tumorile de origine vasculară vor capta abundant substanța de contrast în faza arterială. Tumorile cu aport moderat de sânge (de exemplu: sarcomul pleomorf nediferențiat și leiomiosarcomul) sunt caracterizate printr-o heterogenitate a aspectului imagistic tumoral. Tumorile care nu au un aport bogat de sânge, ex.: liposarcomul cu grad scăzut de diferențiere, limfangiomul și majoritatea tumorilor benigne, nu captează substanța de contrast, diferențele între imaginile native și post-contrast fiind nesemnificative (Ota și colab. 2001). Tumorile hipervasculare se referă la cele originare din vase, iar tumorile cu aport moderat de sânge sunt sarcomul pleomorf nediferențiat și leiomiosarcomul. Tumorile slab vascularizate sunt: liposarcomul slab diferențiat sau anaplazic,

limfoamele și majoritatea tumorilor benigne. Aprovizionarea tumorii cu sânge se poate modifica în dependență de etapa volumetrică de dezvoltare tumorală. În momentul când tumorile ating dimensiuni exagerat de mari, apare ”fenomenul de furt”, tumorile maligne coaptează sângele din țesuturile peritumorale, sau își pot dezvolta o rețea vasculară de alimentație proprie din organele adiacente, parazitându-le (Cheng-Hua și colab. 2018) [76].

Deși despre tipul malign sau benign al tumorii putem vorbi cu exactitate doar după examenul histologic și imunohistochimic al tumorii sau al biopsatului prelevat, metodele imagistice de diagnostic utilizate, pot oferi date, interpretarea cărora în mod indirect poate sugera malignitatea procesului neoplazic. Astfel, în baza testului Pearson χ^2 calculat cu efectuarea corecțiilor pentru continuitate ($\chi^2 = 9.843$, $df = 1$, $p < 0.001$), putem afirma că tumorile localizate în spațiul retroperitoneal, cu marginile neregulate au o probabilitate mai mare de malignitate. La fel și consistența tumorii solidă sau mixtă, apreciată prin metodele imagistice de investigații, sugerează indirect malignitatea procesului, gradul corelației între consistența solidă sau mixtă a tumorii și tipul malign al acesteia a fost confirmată statistic ($\chi^2 = 7.526$, $df = 2$, $p = 0.023$).

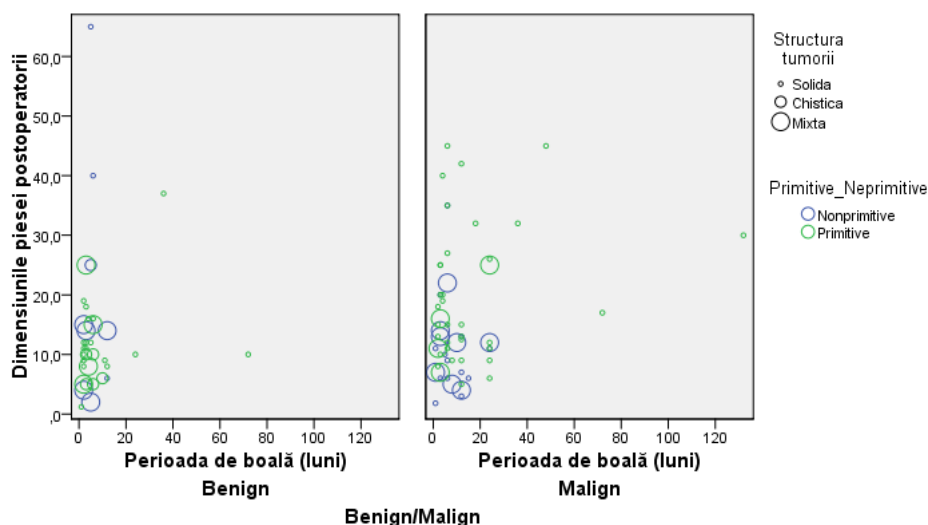


Figura 27. Corelația dintre perioada de boală, dimensiunile tumorii, structura, statutul primitiv/non-primitiv și tipul benign sau malign al tumorilor retroperitoneale

Comparativ cu tumorile retroperitoneale primitive benigne, cele maligne au dimensiuni mai mari la momentul diagnosticării și structură solidă sau mixtă (solid-chistică). Structura mixtă solid-chistică a tumorii se datorează dezvoltării rapide a tumorii și deficitului vascularizării intra-tumorale, cu declanșarea necrozei tisulare intra-tumorale. De alt fel, necroza tumorală, este un criteriu de malignitate inclus în determinarea gradului histologic al

sarcoamelor, conform FNCLCC. Tumorile retroperitoneale primitive benigne se prezintă cu structură solidă sau chistică, de dimensiuni mai mici comparativ cu cele maligne. Având o dezvoltare și o creștere mai agresivă decât tumorile benigne, în Figura 27 este demonstrată o perioadă de boală mai îndelungată a tumorilor maligne. Aceasta se datorează faptului că tumorile retroperitoneale primitive maligne se caracterizează prin recurențe frecvente, iar perioada de boală a fost înregistrată de la primele simptome de manifestare a sarcoamelor retroperitoneale până la ultima adresare a pacientului.

Prevenirea recurențelor în cazul sarcoamelor retroperitoneale este asigurată de respectarea condițiilor și conduitei chirurgicale în timpul exciziei tumorale. Astfel, asigurarea radicalității prin obținerea marginilor de rezecție negative presupune deseori sacrificarea organelor invadate de procesul neoplazic. CT-ul, comparativ cu USG-ul, prin tehnicile sale de reconstrucție în baza imaginilor obținute în diferite planuri (sagital, coronal, transversal), permite determinarea tipului de creștere a tumorii, scopul primordial fiind aprecierea invaziei organelor de către tumorile retroperitoneale. Dintre organele retroperitoneale, cel mai frecvent, tumorile retroperitoneale invadează rinichii. Procesul neoplazic poate invada țesutul adipos perirenal, implicând tangențial capsula renală, rezultând deformări prin comprimarea parenchimului sau a componentelor hilului renal provocând hidronefroză. Tumorile retroperitoneale infrarenale sau din etajele inferioare ale abdomenului invadează adesea ureterele, conducând la hidronefroză secundară stenozei ureterale sau obstrucției totale. În cazul când tumora se dezvoltă în preajma mușchilor iliopsoas, aceasta îl comprimă sau chiar invadează. Vasele sanguine magistrale cum ar fi: aorta abdominală, vena cavă inferioară, vena renală pot fi dislocate sau invadate de tumoră. În cazul când tumora ajunge la un volum destul de mare și ocupă practic întreg spațiul retroperitoneal, deseori implicând mai multe organe abdominale, aprecierea topografiei, proveniența tumorii și aprecierea invaziei tumorale a organelor este dificilă. De multe ori rezecabilitatea tumorii este compromisă de invadarea multiplă de organe cu imposibilitatea rezecției sau protezării acestora în cazul implicării vaselor magistrale. Analizând rezultatele imagistice cu referire la aprecierea calitativă a invaziei tumorale în organele adiacente, se evidențiază o superioritate a CT-ului față de USG (Tabelul 16). Deși, conform AUC și CMM calculat în parte pentru fiecare parametru statistic cercetat, CT-ul a demonstrat superioritate față de USG, în managementul clinic al tumorilor retroperitoneale primitive nu poate fi utilizată doar o metodă de diagnostic. Aceste două metode de diagnostic trebuie utilizate în tandem pentru a obține o informație cât mai reală despre procesul neoplazic retroperitoneal.

Tabelul 16. Analiza comparativă a testelor diagnostice utilizate în studiu

		USG		CT	
		AUC	CMM	AUC	CMM
Localizarea tumorii (retroperitoneal/ intraperitoneal)		0.641 (IC 95% 0.541, 0.740, p < 0.001).	0.54	0.620 (IC 95% 0.496, 0.743, p < 0.001).	0.53
Tipul uni- sau multicentric al tumorii		0.644 (IC 95% 0.415, 0.873, p < 0.001).	0.42	0.733 (IC 95% 0.527, 0.939, p < 0.001).	0.53
Caracterul marginilor		0.720 (IC 95% 0.601, 0.838, p < 0.001).	0.49	0.617 (IC 95% 0.490, 0.745, p < 0.001).	0.60
Raportul de vecinătate al tumorii	Colon	0.767 (IC 95% 0.611, 0.922, p < 0.001).	0.61	0.908 (IC 95% 0.810, 1.006, p < 0.001)	0.81
	Intestin Subțire	0.795 (IC 95% 0.672, 0.917, p < 0.001).	0.67	0.930 (IC 95% 0.858, 1.002, p < 0.001).	0.85
	Pancreas	0.838 (IC 95% 0.705, 0.971, p < 0.001).	0.71	0.911 (IC 95% 0.818, 1.005, p < 0.001).	0.82
	Rinichi	0.861 (IC 95% 0.699, 1.024, p < 0.001).	0.70	0.866 (IC 95% 0.703, 1.029, p < 0.001).	0.70
	Splină	0.567 (IC 95% 0.326, 0.808, p < 0.001).	0.33	0.853 (IC 95% 0.649, 1.056, p < 0.001).	0.65
	Gl. Suprarenale	0.593 (IC 95% 0.377, 0.808, p < 0.001).	0.38	0.778 (IC 95% 0.571, 0.985, p < 0.001).	0.57
	Vase sangvine magistrale	0.674 (IC 95% 0.532, 0.816, p < 0.001).	0.53	0.777 (IC 95% 0.647, 0.908, p < 0.001).	0.65

Cu toate avantajele metodelor de investigație imagistică, de multe ori acestea nu generează o imagine clară în ceea ce privește proveniența tumorii (mai ales în cazul tumorilor retroperitoneale gigante sau în cazul tumorilor metastatice) și statutul loco-regional al tumorii. În

această situație intervenția chirurgicală este de obicei complicată, iar abordarea chirurgicală variază în dependență de sediul tumorii și statutul local tumoral. Primul principiu care trebuie să fie respectat este ca incizia chirurgicală să fie suficient de mare pentru a realiza o expunere adecvată a tumorii și ar permite o bună vizualizare a câmpului operator. Abordul chirurgical este realizat prin laparotomie mediană longitudinală. Acest tip de abord chirurgical permite chirurgilor să deschidă și să închidă rapid cavitatea abdominală, reducând astfel durata operației, minimizează volumul hemoragiei și reduce rata complicațiilor post-operatorii legate de plagă. Un alt principiu care trebuie să fie respectat în abordul chirurgical al TRP este limitarea accesului SRP prin disecție intermezenterică. Accesul spre SRP se face, în dependență de localizarea tumorii, prin mobilizarea hemicolonului drept (manevra Cattell-Braasch), mobilizarea hemicolonului stâng (manevra Mattox), transecția ligamentului Treitz sau gastrocolic, creând astfel câmpuri chirurgicale suficient de mari pentru a preveni leziunile organelor și vaselor sangvine magistrale. Frecvent în timpul intervenției se decelează multiple aderențe între tumoră și organele adiacente cavitate, care preoperator erau interpretate ca invazie tumorală. Astfel, disecția aderențelor urmează a se efectua cu prudență pentru a preveni perforațiile intestinale, lezarea capsulei tumorale sau a vaselor sanguine. În cazul în care planul de disecție este dificil de identificat, este indicată o rezecție segmentară a intestinului, invazia tumorală stabilindu-se la examenul microscopic. Pentru prevenirea sindromului intestinului scurt, rezecțiile intestinale trebuie efectuate limitat, păstrând mai mult de 1m din intestinul subțire.

Intervenția chirurgicală, în cazul TRP, trebuie să asigure rezecția completă a tumorii. Deseori, TRP invadează organele adiacente. Pentru a realiza o rezecție R0 a TRP, trebuie să se realizeze o rezecție combinată a organelor implicate în procesul neoplazic. Organele cele mai frecvent invadate de procesul neoplazic au fost: colonul n=15 (ceea ce a constituit 12.71%), intestinul subțire n=22 (18.64%), pancreasul n=17 (14.40%), rinichii n=9 (7.62%), glanda suprarenală n=9 (7.62%), splina n=7 (5.93%), stomacul n=3 (2.54%), vasele sangvine magistrale n=23 (19.49%), vezica urinară n=3 (2.54%). Posibilitatea reconstrucției după rezecția parțială de organ și incidența mare a complicațiilor trebuie luate în considerare în timpul planificării rezecțiilor combinate. Dacă este foarte riscant, chirurgul ar trebui să renunțe la rezecția combinată și să efectueze o rezecție paliativă a tumorii. Rezecția citoreductivă a tumorii asigură reducerea sarcinii tumorale, examinarea morfologică și imunohistochimică a tumorii, ceea ce permite ajustarea tratamentului combinat sau complex care va prelungi durata de supraviețuire a pacientului cu eliminarea compresiei tumorale, ameliorând calitatea vieții. Din cauza malignității și vitezei rapide de creștere a tumorii, ar putea fi rezonabil să se renunțe la rezecția paliativă. În

studiul nostru excizia radicală a tumorilor primitive a fost posibilă doar în 50 de cazuri (59.52%), iar în 34 cazuri (40,47%) s-a efectuat rezecția citoreductivă a tumorii.

Pentru a obține diagnosticul corect, morfopatologul trebuie să ia în considerație datele clinice, inclusiv vârsta pacientului, localizarea și caracteristicile de creștere ale tumorii (Tambo și colab. 2007) [103].

Deci efectuarea biopsiei de multe ori se decide intraoperator în dependență de mărimea, localizarea și raportul de vecinătate a tumorii. Principalele dezavantaje ale biopsiei excizionale sunt hemoragia din tumoră greu de controlat care se poate dezvolta după procedură, obținerea insuficientă și necalitativă a materialului bioptic, infecția plăgii și spitalizarea pacientului. Însă în urma biopsiei excizionale poate fi obținută și tumora în întregime, în cazul tumorilor mici unice sau multicentrice, fiind accesibile pentru intervenție. Puncția-biopsie poate fi efectuată atunci când rezecția chirurgicală completă este imposibilă, iar tumorile sunt suspectabile a fi sensibile la chimioterapie, ca în cazul LNH cu afectarea ganglionilor limfatici retroperitoneali. Un alt dezavantaj al puncțiilor-biopsii este imposibilitatea stadializării corecte a tumorilor, mai ales în cazul sarcoamelor. În aceste condiții este indicată efectuarea puncțiilor-biopsii în diferite planuri și cu profunzime diferită, iar metodele imagistice joacă un rol primordial în identificarea locului de biopsie.

În stabilirea diagnosticului și stadializării corecte a procesului neoplazic primul pas important este examinarea atentă de către morfopatolog a secțiunilor H & E. Examenul microscopic a secțiunilor în colorație H & E oferă informații despre profunzimea și invazia procesului neoplazic în organele și structurile anatomice adiacente, prezența și integritatea capsulei tumorale. Aspectul morfologic, modelul arhitectural, aspectul celulelor și caracteristicile stromei pot contribui la diferențierea tipului benign sau malign al tumorii (Weiss și Goldblum 2001)[55].

Examinarea secțiunilor colorate cu H & E reprezintă abordarea principală de diagnostic, dar frecvent pentru stabilirea diagnosticului morfopatologic sunt nevoiți să utilizeze tehnici auxiliare. Imunohistochimia este tehnica accesorie bazată pe procesul de detectare al antigenilor de la suprafața celulară, prin exploatarea principiului legăturii dintre antigeni și anticorpi. Detectarea antigenilor specifici anumitor celule sau țesuturi permit stabilirea diagnosticului. Pentru a utiliza tainele imunologiei în cel mai eficient mod, este utilă abordarea algoritmică cu aplicarea markerilor tisulari în panouri. Spre exemplu, un grup de anticorpi este utilizat pentru a diferenția carcinoamele, melanoamele, sarcoamele și limfoamele între ele.

Cel mai frecvent, tumorile retroperitoneale provin din rinichi, glanda suprarenală, ganglionii limfatici retroperitoneali și țesuturi moi. Au o gamă largă de manifestări histologice. Diferite subtipuri prezintă adesea trăsături morfologice comune între ele; prin urmare, tehnicile de examinare microscopică, cum ar fi colorarea specială, imunohistochemia și testarea moleculară care sunt necesare pentru a confirma diagnosticul (Frans Graadt Van Roggen și Hogendoorn 2000) [27]. Imunohistochemia joacă un rol esențial în diagnostic și diagnosticul diferențial, în special, pentru țesuturile moi slab diferențiate sau cu morfologie atipică.

O varietate de leziuni benigne și maligne (primare sau metastatice), pot fi depistate în spațiul retroperitoneal. Studiul realizat a pus în evidență 84 de cazuri de tumori retroperitoneale primare (71.18 %), confirmate prin examen morfopatologic, din totalul de 118 cazuri incluse inițial în studiu. Datele întâlnite în literatura de specialitate menționează că tumorile maligne sunt de patru ori mai frecvent decât leziunile benigne (Hong Chang și colab. 2017). Spațiul retroperitoneal este al doilea cel mai frecvent loc de dezvoltare a sarcoamelor țesuturilor moi, constituind 80% dintre tumorile retroperitoneale maligne de origine mezenchimală, se asociază cu un prognostic nefavorabil de supraviețuire pe termen lung. În studiul nostru cea mai frecventă formă de sarcom depistată a fost liposarcomul: în 20 de cazuri (42.55% dintre tumorile maligne), urmat fiind de sarcomul pleomorf nediferențiat – în 6 cazuri (12.76% dintre tumorile maligne), și leiomiomiomul, în 4 cazuri (8.51% dintre tumorile maligne). Prognosticul nefast în cazul acestor tipuri de tumori se datorează dificultăților tehnice de obținere a rezecțiilor R0 în timpul intervențiilor chirurgicale. Deși liposarcomul comparativ cu leiomiomiomul atinge dimensiuni mult mai mari, ambele forme de sarcom se caracterizează printr-o dezvoltare loco-regională agresivă, frecvent invadând organele și țesuturile adiacente. Alte forme de tumori maligne diagnosticate în studiu au fost: fibrosarcomul – 3 cazuri (3.57%), MPNST – 2 cazuri (2.38%), hemangiopericitomul, miofibrosarcomul, osteosarcomul, sarcomul sinovial, seminomul ectopic – fiecare câte un caz (1.19%). Marea majoritate a limfoamelor maligne depistate în cadrul studiului au fost de tip non-Hodgkin, derivate din celule B, în 7 cazuri (14.89% dintre tumorile maligne) . Aceste tumori au fost diagnosticate prin biopsie, diagnosticul morfologic fiind confirmat prin imunohistochemie. Printre TRP benigne, cele mai frecvente au fost lipomul și schwannomul benign – câte 7 de fiecare (8.33%) și chistul retroperitoneal – 6 cazuri (7.14%). Cele mai rare forme histopatologice au fost: limfadenopatia retroperitoneală – 3 cazuri (3.57%), mezenchimomul și neurofibromul (fiecare cu câte 2 cazuri (2.38%)), angioliomul, fibrolipomul, granulomul, leiomiomul, limfangiomul (fiecare cu câte un caz ceea ce a constituit (1.19%)).

Definitivarea diagnosticului a fost posibil de realizat după examenul histopatologic al țesuturilor tumorale. Tehnicile imunohistochemice au fost utilizate suplimentar la examinarea

secțiunilor colorate cu H & E în 44 de cazuri ceea ce a constituit (37.28%). Utilizarea tehnicilor de diagnostic imunohistochimic a permis definitivarea diagnosticului morfopatologic de TRP în 30 de cazuri ceea ce a constituit (25.42%), iar în 14 cazuri, ceea ce a constituit (11.86%) s-a confirmat statutul non-TRP al tumorii, acestea fiind: metastaze de carcinom în 4 cazuri (3.39%), tumoră neuroendocrină – 4 cazuri (3.39%), GIST – 5 cazuri (4.23%), pseudomixom peritoneal – 1 caz (0.84%). Cu toate acestea, datorită limitărilor inerente ale imunohistochimiei, în 6 cazuri ceea ce a constituit (7.14%) nu a fost posibil de determinat diagnosticul morfopatologic. Pentru prevenirea cazurilor de incertitudine diagnostică, tehnicile complementare de imunohistochimie trebuie completate cu testarea genetică moleculară.

Chirurgia este pilonul terapiei curative, iar controlul local și definitivarea diagnosticului morfopatologic sunt esențiale pentru vindecare. Recurența locală este frecventă ($\approx 50\%$ la 5 ani) după rezecția sarcomului retroperitoneal primar [88,93,104–111].

Diferite subtipuri histologice prezintă tendințe aparte de recurență după rezecția RPS primar [104,105,112]. Distribuția subtipurilor histologice în RPS recurent este diferită de cea a RPS primar [100]. Recurența locală sau complicațiile survenite în urma tratamentului acesteia, este cea mai frecventă cauză de deces cauzată RPS. În general, RPS recurent este asociat cu un prognostic mai puțin favorabil decât RPS primar [91,111,113–115]. În studiul realizat au fost 29 (34.52%) recidive ale TRP (Figura 17). Cele mai frecvente recidive au fost înregistrate la pacienții cu liposarcom – 16 recidive (în 8 cazuri – o recidivă, 1 caz – 2 recidive și în 2 cazuri – 3 recidive) și pacienții cu sarcom pleomorf nediferențiat – 7 recidive (în 3 cazuri – 1 recidivă, 2 cazuri a câte 2 recidive). Subtipul histologic al RPS, așa cum se arată în studiul efectuat, sunt predictorii atât pentru prevenirea recurențelor cât și pentru supraviețuirea generală [93,116]. De asemenea comportamentul biologic determinat de subtipul morfologic și gradul de diferențiere a tumorii joacă un rol primordial în evoluția bolii. Tehnicile de secvențierea moleculară și terapia genică, par a redirecționa cursul terapeutic al TRP, mai ales, al celor maligne [44].

5. CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru determinarea localizării topografice, texturii tumorale precum și a caracterului uni- sau multicentric al tumorii, atât USG-ul cât și CT-ul cu contrastare i.v. demonstrează practic aceeași informativitate. În aprecierea dimensiunii tumorale cât și raportului de vecinătate a tumorii cu organele adiacente, CT-ul cu contrastare i.v. este superioară ultrasonografiei.
2. Având în vedere dimensiunile mari ale tumorii, în mediu 17,3 cm, s-a dat predilecție abordului laparotomic care a oferit posibilitatea evaluării macroscopice a tumorii cu efectuarea biopsiei excizionale sau excizia citoreductivă a tumorii în 34 cazuri, ceea ce a constituit 40,47 % și examenul morfopatologic al tumorii integral înlăturate, în 50 cazuri, ceea ce constituie 59,53%.
3. Analizând datele obținute în studiu, putem afirma că USG-ul cât și CT-ul cu contrastare i.v. oferă informații despre localizare, textură tisulară, caracterul uni- sau multicentric al tumorii și raportul de vecinătate al tumorii cu structurile anatomice adiacente ce permite aprecierea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical. Examenul morfopatologic și imunohistochimic al tumorii excizate sau a materialului biptic permite definitivarea diagnosticului de TRP cu aprecierea definitivă a tipului morfologic al tumorii.
4. Diagnosticul etapizat în timp util în baza algoritmului propus cu finalitatea actului medical în cadrul unui centru multidisciplinar dedicat diagnosticului și tratamentului oncologic specializat ar spori reușitele tratamentului aplicat și ar diminua ponderea pacienților cu tumori retroperitoneale primitive avansate.

RECOMANDĂRI PRACTICE

a. Pentru medicii practicieni:

1. Cu scopul de optimizare a managementului diagnostic-curativ și de majorare a randamentului tratamentului chirurgical la pacienții cu tumori retroperitoneale primitive este recomandat ”Algoritmul de conduită a pacienților cu TRP”, propus medicilor clinicieni (chirurghi, oncologi, medici de familie, medici imagiști) din Republica Moldova, elaborat în conformitate cu condițiile de activitate autohtone.

b. Pentru administrația IMSP IOM

2. Ultrasonografia este metoda de diagnostic utilizată la primele etape de diagnostic, însă poate fi utilizată și în definitivarea diagnosticului – metodă de ghidaj pentru punția-biopsie a tumorilor, mai ales în cazul tumorilor gigante care depășesc spațiul retroperitoneal dislocând organele cavității abdominale. Utilizarea modulului Doppler oferă posibilitatea de a studia modelele de comportament vascular ale unor tumori în timp real, cu o rezoluție superioară. De alt fel, ultrasonografia poate fi utilizată și la etapa de monitorizare post-operatorie, metoda fiind una accesibilă și eficientă. Astfel, asigurarea instituției cu specialiști pregătiți pentru efectuarea astfelor de investigații, dotarea instituției cu aparataj ecografic performant și asigurarea consumabilelor necesare pentru efectuarea biopsiilor ghidate ultrasonor ar facilita diagnosticarea și programarea etapelor de tratament combinat.

3. Asigurarea accesului pacienților la investigație prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție, cu posibilitatea efectuării biopsiilor CT-ghidate, ar oferi posibilitatea stabilirii diagnosticului morfopatologic minimalizând ponderea laparotomiilor de diagnostic și impactul traumatic al acestei proceduri.

4. Asigurarea secției Morfopatologie cu consumabilele necesare studiului imunohistochimic al tumorilor prin eficientizarea financiară și logistică de aprovizionare.

BIBLIOGRAFIE

1. Aragón-Mendoza RL, Arenas-Gamboa J, Vieira-Serna S, Sierra IAJ. Primary retroperitoneal tumor during pregnancy: Case report and review of the literature. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2020;71(2):195–207.
2. Roată C., Bosânceanu ML, Pantazescu AN, Luncă S. Thoraco-retroperitoneal neurogenic tumors. Report of two cases. *Jurnalul Chir*. 2013;9(3):261–7.
3. Sorin P, Roxana G, Ionuț N, Adrian N. Abordul laparoscopic al tumorilor retroperitoneale primitive. 2011;6(3):109–13.
4. Brennan C, Kajal D, Khalili K, Ghai S. Solid malignant retroperitoneal masses-a pictorial review. *Insights Imaging*. 2014;5(1):53–65.
5. Schmitz E, Nessim C. Retroperitoneal Sarcoma Care in 2021. *Vol. 14, Cancers. MDPI*; 2022.
6. Șchiopu V. Diagnosticul tumorilor retroperitoneale primitive: reviu literaturii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018, 2-3(59-60), 125-132. ISSN 1857-0011.
7. Erzen D, Sencar M, Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 Years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. *J Surg Oncol*. 2005 Jul;91(1):1–9.
8. Jobanputra GP, Parikh UR, Goswami HM. Histopathological study of soft tissue tumors (a study of 140 cases) in tertiary care center. *Int J Cur Res Rev*. 2016.
9. Goenka AH, Shah SN, Remer EM. Imaging of the Retroperitoneum. *Radiologic Clinics of North America*. 2012.
10. Chaudhari A, Desai P, Vadel M, Kaptan K. Evaluation of primary retroperitoneal masses by computed tomography scan. *Int J Med Sci Public Heal*. 2016;5(7):1423.
11. Elsayes KM, Staveteig PT, Narra VR, Chen ZM, Moustafa YL, Brown J. Retroperitoneal Masses: Magnetic Resonance Imaging Findings with Pathologic Correlation. *Vol. 36, Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2007. p. 97–106.
12. Park SY, Kim SR, Choe YH, Lee KY, Park SJ, Lee HB, et al. Extra-axial chordoma presenting as a lung mass. *Respiration*. 2009 Feb;77(2):219–23.
13. Malde S. Primary retroperitoneal seminoma: an unusual cause of testicular pain. *JRSM Short Rep*. 2010 Dec;1(7):1–3.
14. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. 2020.
15. Харченко ВП, Чхиквадзе ВД, Абдуллаева АА. Хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. 62:65–9.
16. Rasulov RI, Dvornichenko V V, Muratov AA, Songolov GI, Mozgunov D V. Неорганные забрюшинные опухоли: прошлое и настоящее Родион. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*,. 2015;№ 7:5–14.
17. Osman S, Lehnert BE, Elojeimy S, Cruite I, Mannelli L, Moshiri M. A Comprehensive Review of the Retroperitoneal Anatomy, Neoplasms, and Pattern of Disease Spread. *Curr Probl Diagn Radiol [Internet]*. 2013 Sep 1 [cited 2018 Mar 9];42(5):191–208. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0363018813000030>
18. Fujimoto N, Kubo T, Hisaoka M, Udo K, Yokomizo A, Shibuya T, et al. Demographics,

- management and treatment outcomes of benign and malignant retroperitoneal tumors in Japan. *Int J Urol*. 2018 Jan;25(1):61–7.
19. Hui JYC. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Vol. 96, Surgical Clinics of North America*. 2016.
 20. Sassa N. Retroperitoneal tumors: Review of diagnosis and management. *Int J Urol*. 2020 Dec;27(12):1058–70.
 21. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg [Internet]*. 1998;228(3):355–65.
 22. Zeng X, Liu W, Wu X, Gao J, Zhang P, Shuai X, et al. Clinicopathological characteristics and experience in the treatment of giant retroperitoneal liposarcoma: A case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(9):660–5.
 23. Gatcombe HG, Assikis V, Kooby D, Johnstone PAS. Primary Retroperitoneal Teratomas: A Review of the Literature. *Vol. 86, Journal of Surgical Oncology*. 2004. p. 107–13.
 24. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Lo Vullo S, Bertulli R, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: Patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2004 Jun;100(11):2448–55.
 25. Р.А. Зубков, Расулов РИ. Эпидемиология неорганных забрюшинных опухолей в иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008;1:57–9.
 26. Suleimanov EA, Kaprin D, Sostin D, Moskvicheva LI. Modern possibilities of diagnostics and treatment of patients with retroperitoneal tumors. *Vol. 16, Siberian Journal of Oncology. Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences*; 2017. p. 90–6.
 27. Graadt Van Roggen JF, Hogendoorn PCW. Soft tissue tumours of the retroperitoneum. *Sarcoma*. 2000;4:17–26.
 28. Mahadevia PS, Tanaka K, Fineberg S. Rosai and Ackerman's surgical pathology, 9th edition author: Juan Rosai Mosby, Edinburgh, 2004. *Diagn Cytopathol*. 2006 May;34(5):382–3.
 29. Vasudevan V, Cheung MC, Yang R, Zhuge Y, Fischer AC, Koniaris LG, et al. Pediatric Solid Tumors and Second Malignancies: Characteristics and Survival Outcomes. *J Surg Res*. 2010 May;160(2):184–9.
 30. Swartz R. D., Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: A Review of the Pathogenesis and Approaches to Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(3), 546–553.
 31. Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. Retroperitoneal tumours: Review of management. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(4):275–80.
 32. Rodríguez J a V, José M, Moreno D, Navarro HP, Carrión P. Primary retroperitoneal tumors: review of our 10-year case series. 2010;63(1):13–22.
 33. Clark MA, Fisher C, Path FRC, Judson I, Thomas JM. Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *Vol. 353, engl j med*. 2005.
 34. Soini Y. Epigenetic and genetic changes in soft tissue sarcomas: a review. *Vol. 124, APMIS. Blackwell Munksgaard*; 2016. p. 925–34.
 35. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and perspectives. *Vol. 113, Pathologica. Pacini Editore S.p.A./AU-CNS*; 2021. p. 70–84.
 36. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the

- 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014;46(2):95–104.
37. Komínek P, Strek I, Geierov M, Matouek P, Zeleník K. Phosphaturic mesenchymal tumour of the sinonasal area: Case report and review of the literature. *Vol. 3, Head and Neck Oncology*. 2011.
 38. Rougraff BT, Aboulafia A, Biermann JS, Healey J. Biopsy of soft tissue masses: Evidence-based medicine for the musculoskeletal tumor society. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York LLC; 2009. p. 2783–91.
 39. Folpe AL, Cooper K. CAP Laboratory Improvement Programs Best Practices in Diagnostic Immunohistochemistry Pleomorphic Cutaneous Spindle Cell Tumors. *Vol. 131, Arch Pathol Lab Med*. 2007.
 40. Husain N, Verma N. Current Concepts in Pathology of Soft Tissue Sarcoma. *Vol. 2, Indian Journal of Surgical Oncology*. Springer; 2011. p. 302–8.
 41. Crago AM, Singer S. Clinical and molecular approaches to well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Vol. 23, Current Opinion in Oncology*. 2011. p. 373–8.
 42. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Vol. 244, Annals of Surgery*. 2006. p. 381–9.
 43. Matthyssens LE, Creytens D, Ceelen WP. Retroperitoneal Liposarcoma: Current Insights in Diagnosis and Treatment. *Vol. 2, Frontiers in Surgery*. Frontiers Media S.A.; 2015.
 44. Anderson WJ, Doyle LA. Updates from the 2020 World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours. *Histopathology*. 2021 Apr;78(5):644–57.
 45. Sirvent N, Coindre J-M, Maire G, Hostein I, Keslair F, Guillou L, et al. Detection of MDM2-CDK4 Amplification by Fluorescence In Situ Hybridization in 200 Paraffin-embedded Tumor Samples: Utility in Diagnosing Adipocytic Lesions and Comparison With Immunohistochemistry and Real-time PCR. 2007.
 46. Pathrose G, John NT, Manojkumar R. A rare case of malignant fibrous histiocytoma/pleomorphic undifferentiated sarcoma of the kidney. *J Clin Diagnostic Res*. 2015 Jan;9(1):PD27–9.
 47. Gil-Julio H, Vázquez-Alonso F, Puche-Sanz I, Fernández-Sánchez AJ, Cózar-Olmo JM. Conservative treatment of malignant fibrous histiocytoma of the kidney: A case report. *Curr Urol*. 2012 May;6(1):46–9.
 48. Paul Neagu T, Sinescu R, Enache V, Claudia Achim S, Țigliș M, Elena Mirea L. Metastatic high-grade myxofibrosarcoma: review of a clinical case. *Rom J Morphol Embryol*. 2017(2):603–9.
 49. Göğüş Ç, Ilker Gökce M, Süer E, Tulunay Ö, Şafak M. Böbreğin primer malign fibröz histiositomu: Olgu sunumu ve literatür özeti. *Turk Urol Derg*. 2013 Sep;39(3):194–7.
 50. Marchese R, Bufo P, Carrieri G, Bove G. Malignant fibrous histiocytoma of the kidney treated with nephrectomy and adjuvant radiotherapy: A case report. *Case Rep Med*. 2010;2010.
 51. Altunkol A, Savas M, Ciftci H, Gulum M, Yagmur I, Bitiren M. Primary giant cell malignant fibrous histiocytoma-associated with renal calculus. *Can Urol Assoc J*. 2014 Mar;8(3–4):e193–5.
 52. Chen Y, Rao D, Zhu H, Yu H, Yang S. Primary malignant fibrous histiocytoma of the renal pelvis: A 78-month follow-up case report. *Onco Targets Ther*. 2013 Dec;7.
 53. Chen G, Folpe AL, Colby T V., Sittampalam K, Patey M, Chen MG, et al. Angiomatoid

- fibrous histiocytoma: Unusual sites and unusual morphology. *Mod Pathol*. 2011 Dec;24(12):1560–70.
54. Xu Y, Wang J, Peng Y, Zeng J. CT characteristics of primary retroperitoneal neoplasms in children. *Eur J Radiol*. 2010;75(3):321–8.
 55. Todd CS, Michael H, Sutton G. Retroperitoneal Leiomyosarcoma: Eight Cases and a Literature Review. *Vol. 59, GYNECOLOGIC ONCOLOGY*. 1995.
 56. Adam YG, Oland J, Halevy A, Reif R. Primary Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcomas. *Journal of Surgical Oncology*. 1984.
 57. Zhao LR, Tian W, Wang GW, Chen KX, Yang JL. The prognostic role of PRUNE2 in leiomyosarcoma. *Chin J Cancer*. 2013;32(12):648–52.
 58. Saboo SS, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Hornick JL, Ramaiya N. Imaging features of primary extranodal histiocytic sarcoma: Report of two cases and a review of the literature. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):253–8.
 59. Zhai B, Ren HY, Li WD, Reddy S, Zhang SJ, Sun XY. Castleman disease presenting with jaundice: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2019 Feb;7(3):373–81.
 60. Val-Bernal JF, Fernández N, Gómez-Román JJ. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults. A case report and literature review. *Pathol Res Pract*. 2000;196(1):67–72.
 61. Jakkampudi A, Kaliyath S, Hegde P, Mathias M, Shetty V. Spindle cell rhabdomyosarcoma in the adult: A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022 Feb;26(5):S103–6.
 62. Yu L, Yang J. Spindle cell rhabdomyosarcoma of the retroperitoneum: an unusual case developed in a pregnant woman but obscured by pregnancy. *Vol. 7, Int J Clin Exp Pathol*. 2014.
 63. Czeyda-Pommersheim F, Menias C, Boustani A, Revzin M. Diagnostic approach to primary retroperitoneal pathologies: what the radiologist needs to know. *Vol. 46, Abdominal Radiology. Springer*; 2021. p. 1062–81.
 64. Rajiah P, Sinha R, Cuevas C, Dubinsky TJ, Bush WH, Kolokythas O. Imaging of uncommon retroperitoneal masses. *Radiographics*. 2011;31(4):949–76.
 65. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee JM. Neurogenic Tumors in the Abdomen: Tumor Types and Imaging Characteristics. *Vol. 23, Radiographics. Radiological Society of North America Inc.*; 2003. p. 29–43.
 66. Van Arendonk KJ, Chung DH. Neuroblastoma: Tumor biology and its implications for staging and treatment. *Vol. 6, Children. MDPI*; 2019.
 67. Harhar M, Ramdani A, Bouhout T, Serji B, El Harroudi T. Retroperitoneal Schwannoma: Two Rare Case Reports. *Cureus*. 2021 Feb;
 68. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S. Overview of primary adult retroperitoneal tumours. *Vol. 46, European Journal of Surgical Oncology. W.B. Saunders Ltd*; 2020. p. 1573–9.
 69. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, Skordalaki A, Zarampoukas T, Drevelengas A. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: Pictorial review. *Vol. 52, European Journal of Radiology*. 2004. p. 229–39.
 70. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol*. 2006;19(5):659–68.

71. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: Diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Vol. 123, Acta Neuropathologica*. 2012. p. 295–319.
72. Mathur P, Lopez-Viego MA, Howell M. Giant primary retroperitoneal teratoma in an adult: A case report. *Case Rep Med*. 2010;2010.
73. Liu H, Li W, Yang W, Qi Y. Giant retroperitoneal teratoma in an adult. *Vol. 193, American Journal of Surgery. Elsevier Inc.*; 2007. p. 736–7.
74. Luo CH, Zou B, Miao C. Retroperitoneal neurofibroma. In: *Retroperitoneal Tumors: Clinical Management. Springer Netherlands*; 2017. p. 233–4.
75. Wee-Stekly WW, Mueller MD. Retroperitoneal Tumors in the Pelvis: A Diagnostic Challenge in Gynecology. *Vol. 1, Frontiers in Surgery. Frontiers Media S.A.*; 2014.
76. Cheng-Hua Luo. Retroperitoneal Tumors. Cheng-Hua Luo, editor. Beijing; 2018.
77. Mullinax JE, Zager JS, Gonzalez RJ. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control*. 2011;18(3):177–87.
78. Messiou C, Moskovic E, Vanel D, Morosi C, Benchimol R, Strauss D, et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2017 Jul 1 [cited 2018 Mar 9];43(7):1191–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798316310101>
79. Morotti A, Busso M, Barozzino MC, Cinardo P, Angelino V, Familiari U, et al. Detection and management of retroperitoneal cystic lesions: A case report and review of the literature. *Vol. 14, Oncology Letters. Spandidos Publications*; 2017. p. 1602–8.
80. Morosi C, Stacchiotti S, Marchianò A, Bianchi A, Radaelli S, Sanfilippo R, et al. Correlation between radiological assessment and histopathological diagnosis in retroperitoneal tumors: Analysis of 291 consecutive patients at a tertiary reference sarcoma center. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2014 Dec 1 [cited 2018 Mar 9];40(12):1662–70.
81. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari H, Ahmad I. Image-guided fine-needle aspiration of retroperitoneal masses: The role of the cytopathologist. *J Cytol*. 2013 Jan;30(1):36–41.
82. Gane EM, Michaleff ZA, Cottrell MA, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2017 Jul 1 [cited 2018 Mar 9];43(7):1199–218.
83. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol*. 2010 Oct;102(5):523–9.
84. Almond LM, Tirota F, Tattersall H, Hodson J, Cascella T, Barisella M, et al. Diagnostic accuracy of percutaneous biopsy in retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):395–403.
85. Зубков РА, Расулов РИ, Zubkov RA, Rasulov RI. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. 2009;2(32):6–10.
86. Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: Review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol*. 2018 Mar;63(7).
87. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer Statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58(2), 71–96.

doi:10.3322/ca.2007.0010

88. Patkar S, Kattapur AK, Shinde R, Goel M. Retroperitoneal Sarcomas: Prognostic Factors and Outcomes of a Series of Patients Treated at a Single Institution. *Indian J Surg Oncol*. 2020 Jun;11(2):223–34.
89. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ, Pollock RE. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin*. 2006 Sep-Oct;56(5):282-91;314-5.
90. Zaidi MY, Ethun CG, Liu Y, Poultides G, Howard JH, Mogal H, et al. The impact of unplanned excisions of truncal/extremity soft tissue sarcomas: A multi-institutional propensity score analysis from the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol*. 2019 Sep;120(3):332–9.
91. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul;26(7):2286–93.
92. Wilkinson KH, Ethun CG, Hembrook M, Bedi M, Charlson J, Mogal H, et al. Outcomes of elderly patients undergoing curative resection for retroperitoneal sarcomas: analysis from the US Sarcoma collaborative. *J Surg Res*. 2019 Jan;233:154–62.
93. Ahlen J, Ahuja N, Antbacka R, Bagaria S, Blay JY, Bonvalot S, et al. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3531–40.
94. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Vol. 104, Cancers*. 2005. p. 669–75.
95. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Scott Lind D, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: The University of Florida experience. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2005 Jun;28(3):310–6.
96. Alvarenga J-C, Ball ABS, Fisher C, Fryatt I, Jones L, Thomas JM, et al. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Vol. 78, Br. J. Surg*. 1991.
97. Voros D, Theodorou D, Ventouri K, Prachalias A, Danias N, Gouliamos A. Telephone No.: (30) 1-770-6152. Fax No.: (30)1-778-5780. Accepted 6 February. *Vol. 68, Journal of Surgical Oncology*. 1998.
98. Zhang S, Chen M, Li CM, Song GD, Liu Y. Differentiation of lymphoma presenting as retroperitoneal mass and retroperitoneal fibrosis: Evaluation with multidetector-row computed tomography. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Mar;130(6):691–7.
99. Anaya DA, Lahat G, Liu J, Xing Y, Cormier JN, Pisters PW, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: A prognostic factor critical to surgical decision-making. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):137–42.
100. Tseng WW, Madewell JE, Wei W, Somaiah N, Lazar AJ, Ghadimi MP, et al. Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: Implications for the extent of resection? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2136–43.
101. Yu, Ri-Sheng et al. “CT diagnosis of 52 patients with lymphoma in abdominal lymph nodes.” *World journal of gastroenterology* vol. 12,48 (2006): 7869-73.
102. Al-Dasuqi K, Irshaid L, Mathur M. Radiologic-pathologic correlation of primary retroperitoneal neoplasms. *Radiographics*. 2020 Oct;40(6):1631–57.
103. Tambo M, Fujimoto K, Miyake M, Hoshiyama F, Matsushita C, Hirao Y.

- Clinicopathological review of 46 primary retroperitoneal tumors. *Int J Urol.* 2007;14(9):785–8.
104. Bonvalot S, Gronchi A, Hohenberger P, Litiere S, Pollock RE, Raut CP, et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach From the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):256–63.
 105. Toulmonde M, Bonvalot S, Méeus P, Stoeckle E, Riou O, Isambert N, et al. Retroperitoneal sarcomas: Patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: A multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2014;25(3):735–42.
 106. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.* 2009 Jan;27(1):31–7.
 107. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2009 Jan;27(1):24–30.
 108. Carbone F, Pizzolorusso A, Di Lorenzo G, Di Marzo M, Cannella L, Barretta ML, et al. Multidisciplinary management of retroperitoneal sarcoma: Diagnosis, prognostic factors and treatment. *Vol. 13, Cancers.* MDPI; 2021.
 109. Kirane A, Crago AM. The importance of surgical margins in retroperitoneal sarcoma. Vol. 113, *Journal of Surgical Oncology.* John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 270–6.
 110. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, Moskovic EC, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg.* 2010 May;97(5):698–706.
 111. Tan MCB, Brennan MF, Kuk D, Agaram NP, Antonescu CR, Qin L-X, et al. Histology-based Classification Predicts Pattern of Recurrence and Improves Risk Stratification in Primary Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg [Internet].* 2016;263(3):593–600. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201603000-00025>
 112. Yan Y, Xia S, Teng D, Hu S, Li S, Wang Y, et al. Resection outcomes for primary and local recurrent retroperitoneal liposarcoma patients. *Ann Transl Med.* 2020 Nov;8(21):1450–1450.
 113. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Stacchiotti S, Collini P, Mariani L, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):1067–73.
 114. Li L, Liang J, Song T, Yin S, Zeng J, Zhong Q, et al. A Nomogram Model to Predict Prognosis of Patients With Genitourinary Sarcoma. *Front Oncol.* 2021 Apr;11.
 115. Gyorki DE, Brennan MF. Management of recurrent retroperitoneal sarcoma. *Vol. 109, Journal of Surgical Oncology.* 2014. p. 53–9.
 116. Dufresne A, Brahmi M, Karanian M, Blay JY. Using biology to guide the treatment of sarcomas and aggressive connective-tissue tumours. *Vol. 15, Nature Reviews Clinical Oncology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 443–58.

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Șchiopu, Victor

Semnătura

Data

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Șchiopu, Victor

Signature

Date

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Șchiopu, Victor

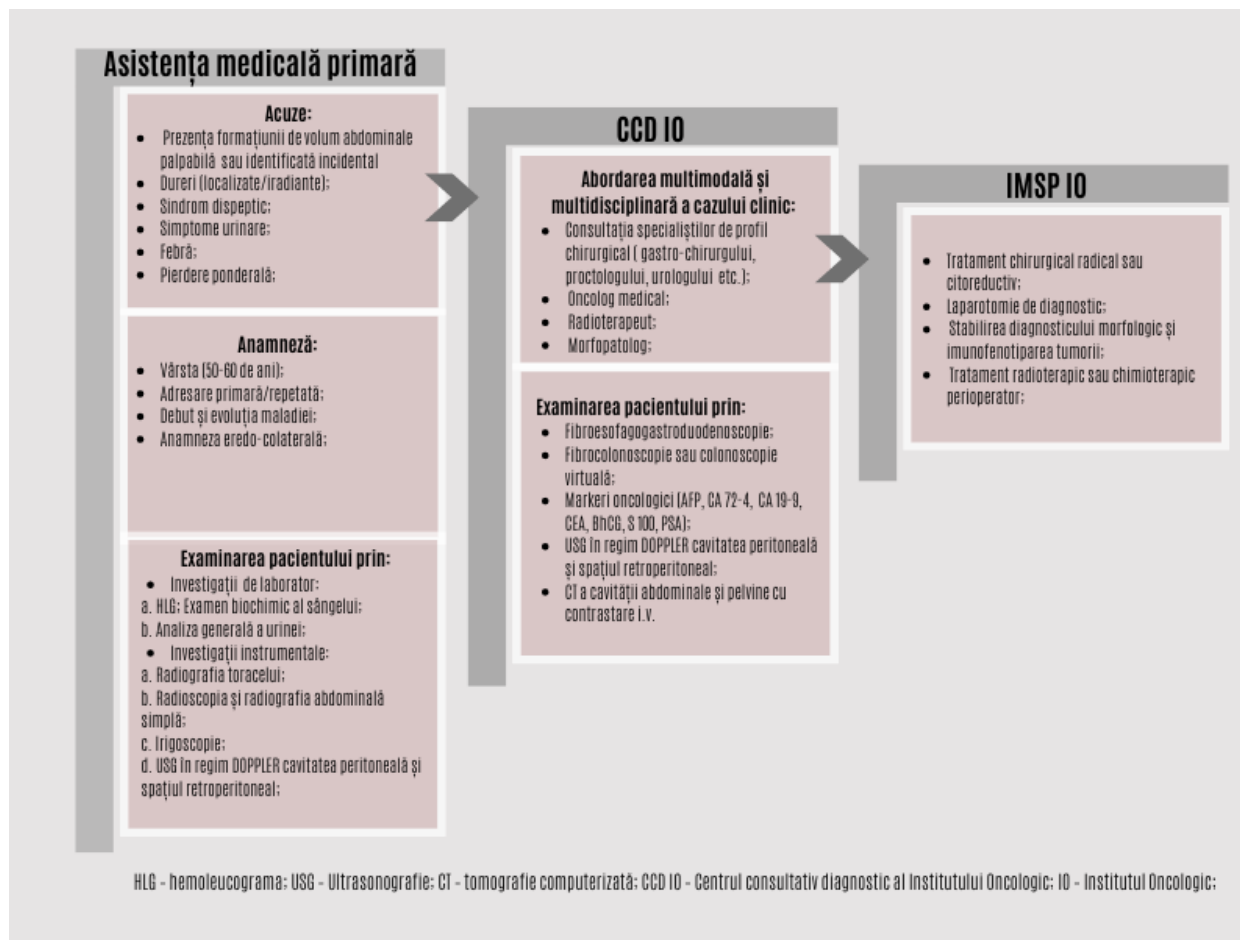
Signature

Date

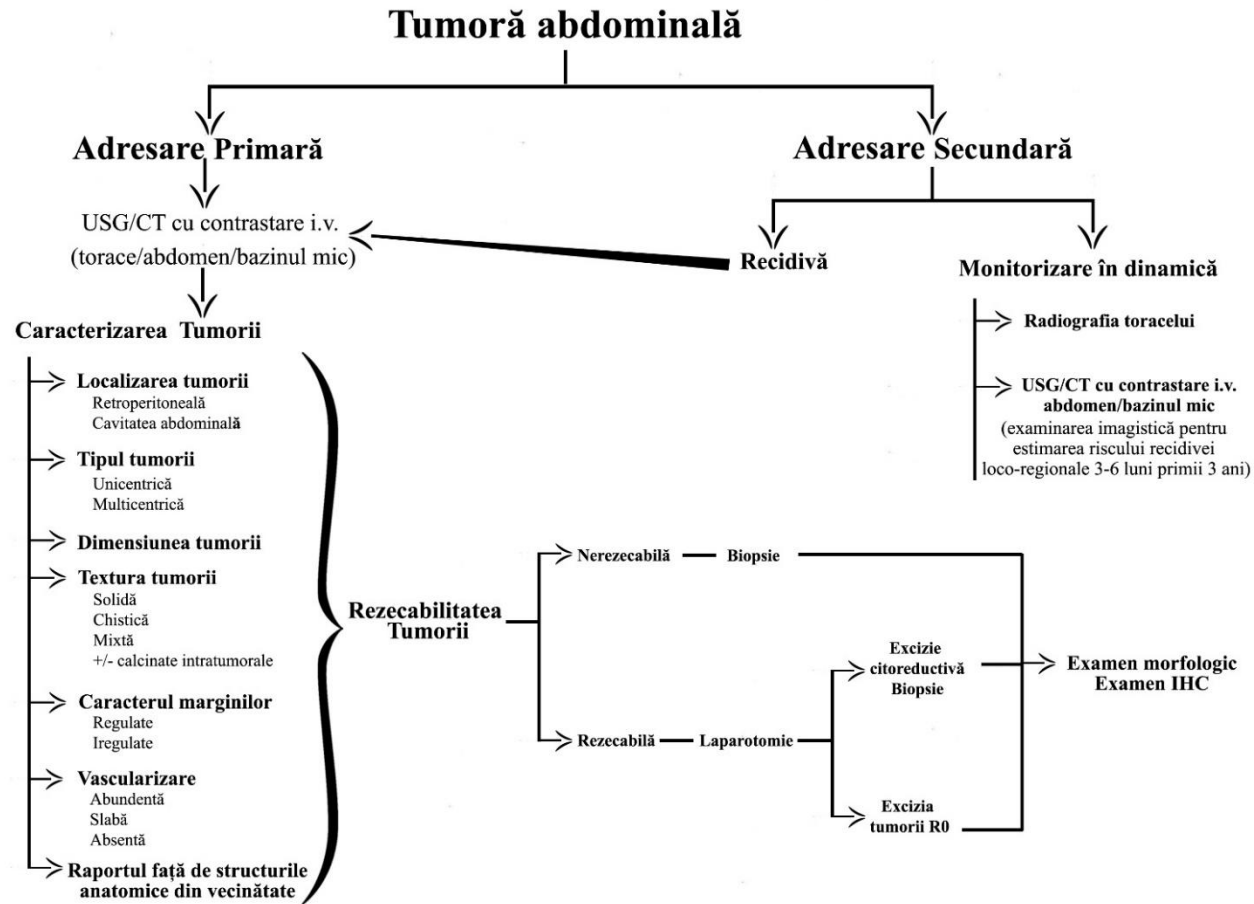
ANEXE

Anexa 1

ALGORITMUL DE CONDUITĂ AL PACIENȚILOR CU TUMORI RETROPERITONEALE

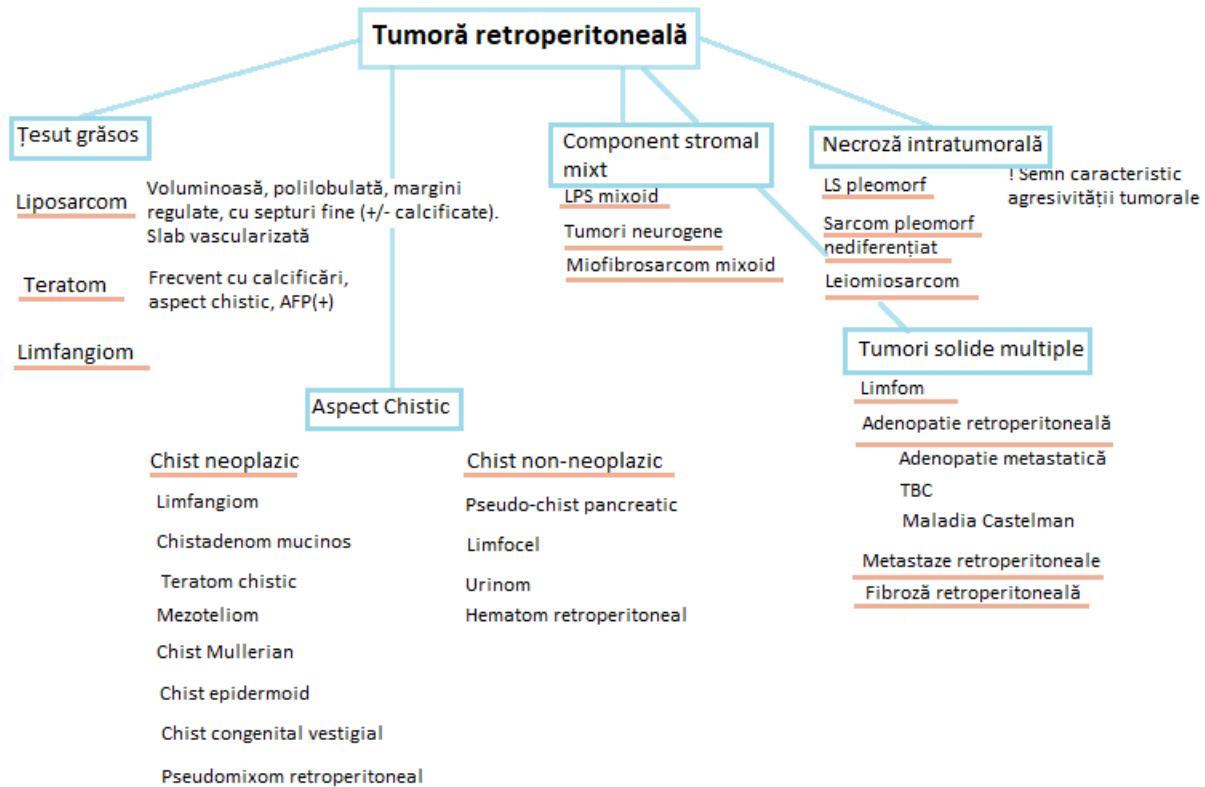


ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A PACIENȚILOR CU TUMORĂ RETROPERITONEALĂ



Anexa 3

APRECIEREA PREDICTIVĂ A TUMORII RETROPERITONEALE ÎN BAZA ASPECTULUI IMAGISTIC



AFP - alfa-fetoproteină; LPS - Liposarcom; TBC - tuberculoză

Anexa 4

**LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale,
cu tema Estimarea valorică și comparativă a metodelor de diagnostic ale tumorilor
retroperitoneale primitive, realizată în cadrul Catedrei de oncologie
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
a dlui Victor Șchiopu,**

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

Monografii (naționale / internaționale)

1. Ghidirim N., Șchiopu V., Corobcean N., Antoci L., Godoroja V. Tumorile retroperitoneale primitive. In: SOFRONI, D., GHIDIRIM, N., MIRON, L., MARTALOG, V., ROTARU, T. *Tratat de oncologie*. Chișinău; 2020. p. 650-662.

1. Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ articole în reviste de categoria B

1. Șchiopu V, Scerbatiuc-Condur C, Ghidirim N. Comparative analysis of imaging investigations in the diagnosis of retroperitoneal tumors. *Mold Med J*. 2022;65(1):36-39. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-1.22.06>.
2. Șchiopu V., Țurcanu V., Ghidirim, N. Sonographic approach to the tumours of retroperitoneal space. În: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 6(64), pp. 37-40. ISSN 2537-6373.10.52418/moldovan-med-j.64-6.21.07
3. Șchiopu V. Diagnosticul tumorilor retroperitoneale primitive: reviu literaturii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018, 2-3(59-60), 125-132. ISSN 1857-0011.

2. Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale

1. Gutul C., Șchiopu V. Histological and immunohistochemical profile of primary retroperitoneal tumors. In: *AbstractBook "Medespera 2022", International Medical Congress. Chișinău, 2022*, p. 415.
2. Ciorici V., Șchiopu V., et al. Primitive retroperitoneal tumors – problems of diagnosis and treatment. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2021, p. 247. ISBN 978-9975-82-223-7 (PDF).
3. Simcov V., Șchiopu V., Vîrlan M. Sarcoamele retroperitoneale (reviu literaturii). In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 445.
4. Șchiopu V. The Neurogenic Retroperitoneal Primitive Tumors. In: *AbstractBook "Medespera 2018", International Medical Congress. Chișinău, 2018*, pp.114-115.
5. Butnari V., Șchiopu V. Primary Retroperitoneal Liposarcoma. In: *AbstractBook "Medespera 2018", International Medical Congress. Chișinău, 2018*, p. 115.
6. Șchiopu V. Bacalîm L., Catrinici V., Antoci L., Ghidirim N. Necroza glandei suprarenale unilaterale. Prezentare de caz. În: *Conferința științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene”*. *Arta Medica, ediție specială*. 2019, 3(72), pp.167-168. ISSN 1810-1852.
7. Șchiopu V., Butnari V., Godoroja V., Antoci L., Duda B., Ghidirim N. Sarcoamele retroperitoneale – Experiența unui singur Centru. În: *Al XIII-lea Congres al Societății de*

Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie "V.M.Guțu" din Republica Moldova. Arta Medica, ediție specială. 2019, 3(72), p. 82. ISSN 1810-1852.

8. Veverița I., Șchiopu V. Tumorile neuroendocrine ale tractului digestiv. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, p. 462.
9. Șchiopu V., Antoci L., Godoroja V., Ghidirim N. Tumorile retroperitoneale primitive, experiența unui singur centru. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, 4(68), pp. 185-186. ISSN 1857-0011.

3. Participări cu comunicări la forumuri științifice:

Internaționale:

10. Șchiopu V., Antoci L., Corobcean N., Ghidirim N. Tumorile retroperitoneale primitive – review al literaturii. *Reuniunea Internațională de Chirurgie*. Iași, 4 – 7 octombrie 2017.
11. Șchiopu V., Antoci L., Ghidirim N. The retroperitoneal sarcomas – the experience of our clinic. *Congresul Național de Chirurgie*. Sinaia, 6-9 iunie 2018.

Naționale:

12. Șchiopu V. Tumorile retroperitoneale - probleme de diagnostic în medicina contemporană. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 19 octombrie, 2017.
13. Șchiopu V. Diagnosticul și tratamentul tumorilor retroperitoneale limfoganglionare și din țesutul conjunctiv. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 18 octombrie, 2018.
14. Șchiopu V., Antoci L., Catrinici V. Patologia Castelman cu afectarea ganglionilor limfatici retroperitoneali – imitator al tumorilor retroperitoneale. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 17 octombrie, 2019.
15. Șchiopu V. Tumorile retroperitoneale primitive, experiența unui singur centru. *Al V-lea congres al Oncologilor din Republica Moldova*. Chișinău, 8-9 octombrie, 2020.

• Participări cu postere la foruri științifice:

Naționale:




16. Simcov V., Șchiopu V., Vîrlan M. Retroperitoneal sarcomas (literature review). *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF "Nicolae Testemițanu" Congresul este consacrat și Zilei Științei pentru Pace și Cercetare*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

• Lista certificatelor de inovație:

1. SCHIOPU, V.; ANTOCI, L.; TURCANU, V.; GHIDIRIM, N.. Utilizarea tomografiei computerizate și a ultrasonografiei în determinarea volumului intervenției chirurgicale în cazul tumorilor retroperitoneale. Certificat de inovator nr.5860; 05.10.2021.
2. SCHIOPU, V.; ANTOCI, L.; TURCANU, V.; GHIDIRIM, N.. Profilul imunohistochimic al tumorilor retroperitoneale primitive. Certificat de inovator nr.5861; 05.10.2021.
3. SCHIOPU, V.; ANTOCI, L.; TURCANU, V.; GHIDIRIM, N.. Tumorile retroperitoneale – algoritm diagnostic-curativ optimizat. Certificat de inovator nr.5862; 06.10.2021.

4. SCHIOPU, V.; ANTOCI, L.; TURCANU, V.; GHIDIRIM, N.. Algoritmul aprecierii corelației semnelor imagistice specifice și tipul TRP. Certificat de inovator nr.5863; 06.10.2021

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 6 / 6
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate		
<p>APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2021</p>		
<p>ACTUL nr. 44 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p>		
<p>1. Denumirea propunerii de implementare: „UTILIZAREA TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ȘI USG ÎN DETERMINAREA VOLUMULUI INTERVENȚIEI CHIRURGICALE ÎN CAZUL TUMORILOR RETROPERITONEALE”</p>		
<p>2. Autori: ȘCHIOPU V., doctorand anul V., ANTOCI L., dr.șt.med., ȚURCANU V., dr.șt.med., conf.univ., GHIDIRIM N., dr.hab.șt.med., prof.univ..</p>		
<p>3. Numărul inovației: Nr. 5860 din 05 octombrie 2021.</p>		
<p>4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IO, mun. Chișinău, în perioada 2019 – 2021 aa.</p>		
<p>Rezultatul implementării propuse: Metoda propusă a utilizării CT și USG în diagnosticul tumorilor retroperitoneale oferă(1) determinarea localizării și a dimensiunilor; (2) extensia procesului neoplazic locoregional; (3) volumul rezecției și a etapei reconstructive tratamentului chirurgical.</p>		
<p>5. Metoda se adresează medicilor chirurgi, oncologi și serviciile de anestezie și terapie intensivă, fiind utilizată în practica medicală în IMSP IO.</p>		
<p>6. Eficacitatea implementării propusă: ameliorarea rezultatelor tratamentului tumorilor retroperitoneale, bazată pe utilizarea rațională a metodelor imagistice, vizualizării sale (CT și USG) cu aprecierea volumului rațional de rezecție și a etapei reconstructive a tratamentului chirurgical. Obiectivitatea diagnosticului tumorilor retroperitoneale și ameliorarea rezultatelor tratamentului imediat și la distanță.</p>		
<p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p>		
Vice-director medical IMSP IO dr.șt. med.		Corneliu PREPELIȚA
Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ		Elena RAEVSCHII

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p> <p style="text-align: center;">Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	<p style="text-align: right;">Pag. 10 / 10</p>
<p style="text-align: right;">APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2021</p> <p style="text-align: center;">ACTUL nr. 45 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Denumirea propunerii de implementare: „PROFILUL IMUNOHISTOCHEMIC AL TUMORILOR RETROPERITONEALE PRIMITIVE” 2. ȘCHIOPU V., doctorand anul V., ANTOCI L., dr.șt.med., ȚURCANU V., dr.șt.med., conf.univ., GHIDIRIM N., dr.hab.șt.med., prof.univ.. 3. Numărul inovației: Nr. 5861 din 05 octombrie 2021. 4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IO, mun. Chișinău, în perioada 2019 – 2021 aa. 5. Rezultatul implementării propuse: Metoda este utilizată pentru stabilirea diagnosticului definitiv și diferențierea între ele a sarcoamelor țesuturilor moi cu localizare retroperitoneală. Metoda este adresată medicilor morfopatologi chirurgi, oncologi, și este utilizată în procesul de diagnostic și cercetare în clinicele de chirurgie unde sunt supuși tratamentului pacienții cu TRP. 6. Eficacitatea implementării propuse: Permite profilarea imunohistochemică, care poate contribui la identificarea originii leziunii primare, ceea ce la rândul său determină tactica ulterioară de tratament, precum și este utilizată în prognozarea evoluției clinic ulterioare. Implementarea se referă la medicină, chirurgie și oncologie. <p><i>Prezenta inovației este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Vice-director medical IMSP IO dr.șt. med.  Corneliu PREPELIȚA</p> <p>Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ  Elena RAEVSCHI</p> <p><i>Alina</i></p>		

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 7 / 7
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate		
APROB Proector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA " " " 2021		
ACTUL nr. 46 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Denumirea propunerii de implementare: „TUMORILE RETROPERITONEALE – ALGORITM DIAGNOSTIC-CURATIV OPTIMIZAT” 2. ȘCHIOPU V., doctorand anul V., ANTOCI L., dr.șt.med., ȚURCANU V., dr.șt.med., conf.univ., GHIDIRIM N., dr.hab.șt.med., prof.univ. 3. Numărul inovației: <i>Nr. 5862 din 06 octombrie 2021.</i> 4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IO, mun. Chișinău, în perioada 2019 – 2021 aa. 5. Rezultatul implementării propuse: asigurarea diagnosticului precoce și accesului cât mai timpuriu al pacientului cu TRP la serviciul chirurgical specializat în vederea asigurării tratamentului chirurgical radical, ceea ce ar asigura o eficacitate și o speranță de viață sporită. 6. Eficacitatea implementării propuse: Obiectivitatea diagnosticului tumorilor retroperitoneale și scurtarea timpului de manevră întru ameliorarea rezultatelor tratamentului imediat și la distanță. 		
<i>Prezenta inovației este implementată conform descrierii în cerere.</i>		
Vice-director medical IMSP IO dr.șt. med.		Corneliu PREPELIȚA
Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ		Elena RAEVSCHI
		

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 6 / 6
<p style="text-align: right;"> APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA " " " 2021 </p> <p style="text-align: center;"> ACTUL nr. 47 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic) </p> <p> 1. Denumirea propunerii de implementare: "ALGORITMUL APRECIERII CORELAȚIEI SEMNELOR IMAGISTICE SPECIFICE CONFORM TIPULUI TUMORILOR RETROPERITONEALE PRIMARE" </p> <p> 2. ȘCHIOPU V., doctorand anul V., ANTOCI L., dr.șt.med., ȚURCANU V., dr.șt.med., conf.univ., GHIDIRIM N., dr. hab.șt.med., prof.univ. </p> <p> 3. Numărul inovației: Nr. 5862 din 06 octombrie 2021. </p> <p> 4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IO, mun. Chișinău, în perioada 2019 – 2021 aa. </p> <p> 5. Rezultatul implementării propuse: Metoda propusă a utilizării CT și USG în diagnosticul tumorilor retroperitoneale oferă: (1) informații predictibile în aprecierea tipului benign sau malign al tumorii; (2) aprecierea caracterului uni- sau multifocal al tumorii; (3) aprecierea volumului rezecției și al etapei reconstructive în tratamentul chirurgical aplicat. Metoda se adresează medicilor chirurghi și oncologi fiind utilizată în practica medicală în IMSP IO. </p> <p> 6. Eficacitatea implementării propuse: Obiectivizarea diagnosticului tumorilor retroperitoneale și ameliorarea rezultatelor tratamentului imediat și la distanță. </p> <p> Prezenta inovației este implementată conform descrierii în cerere. </p> <p> Vice-director medical IMSP IO dr.șt. med.  Corneliu PREPELIȚA </p> <p> Șef departament de cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ  Elena RAEVSCHI </p> <p style="text-align: left;">  </p>		

DECLARAȚIE
de conformitate asupra originalității lucrării

Subsemnatul Victor Șchiopu, student doctorand la Programul de doctorat 321.13 Chirurgie, la Catedra de Oncologie, conducător de doctorat Nicolae Ghidirim dr. hab. șt. med., prof.univ., prin prezenta declar pe propria răspundere că teza doctor în științe cu titlul *"Estimarea valorică și comparativă a metodelor de diagnostic al tumorilor retroperitoneale primitive"* a fost elaborată de mine, ca rezultat al propriei cercetări și documentări, nu a mai fost prezentată niciodată la o altă instituție de învățământ superior, din țară sau străinătate.

De asemenea, declar că toate sursele bibliografice utilizate, inclusiv cele de pe Internet, sunt indicate în lucrare, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului/ autoplagiatului:

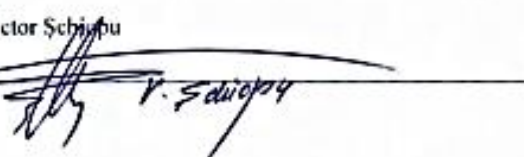
- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt redactate între ghilimele și dețin referința precisă a sursei bibliografice;
- ✓ reformularea, în cuvinte proprii, a textelor scrise de către alți autori indică sursa bibliografică din care s-a inspirat;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința precisă la textul original;
- ✓ reprezentările grafice care nu-mi aparțin au indicată sursa bibliografică exactă;
- ✓ în cazul în care, în calitate de (co)autor, am prezentat deja o parte din această lucrare în cadrul unor manifestări științifice (congrese, conferințe, colocvii, mese rotunde) din țară sau străinătate, am folosit autocitarea;
- ✓ calculele (dacă este cazul) sunt efectuate de mine, iar comentarea rezultatelor obținute este originală.

Prin prezenta, îmi asum în totalitate originalitatea lucrării elaborate.

Numele și prenumele Victor Șchiopu

Semnătura _____

Chișinău, 05.25.2022



Curriculum vitae



Victor SCHIOPU

📍 Chișinău, str. Nicolae Testemițanu 17/6 ap. 192

📞 69064383

✉ Victor.schiopu@usmf.md

💬 [SkypeVictor SCHIOPU](#)

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ ȘI STUDII STUDII

10/10/2008–20/05/2010	Membru activ, ASRM Asociația Studenților și Rezidenților în Medicină
21/05/2010–01/09/2017	Vice-președinte ASRM Asociația Studenților și Rezidenților în Medicină
01/01/2014-01/10/2014	Președinte interimar ASRM
25/08/2013–10/12/2013	Asistent de proiect ”MĂ LEPĂD” Organizația Mondială a Sănătății, ASRM
25/04/2014– 31/06/2017	Rezidențiat Chirurgie, IMSP Institutul Medicină de Urgență, Chișinău (Republica Moldova)
01/09/2017-Prezent	Director al campusului studentesc ”Nicolae Testemițanu”
16/01/2019–Prezent	Asistent Universitar, Catedra de Oncologie USMF “Nicolae Testemițanu”
16/01/2019–Prezent	Chirurg, Chirurgia gastrică și a tubului digestiv superior, IMSP IO
01/09/1995–31/05/1999	Clasele Primare, Gimnaziul teoretic s. Corlăteni, r-nul Râșcani
01/09/1999–31/05/2005	Studii gimnaziale în cadrul Gimnaziului ”Mihai Eminescu” mun. Bălți
01/09/2005–31/05/2007	Studii liceale în cadrul Liceului Teoretic

01/09/2007–15/06/2013	”MihaiEminescu”, mun. Bălți, profil real
10/10/2013–31/06/2017	Studii superioare în cadrul USMF ”Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină nr.1
01/11/2017 – 2022	Rezidențiat, specialitatea chirurgie general
2018-2019	USMF ”Nicolae Testemițanu”, IMSP IMU
2020-2022	Școala doctorală în domeniul științe medicale
	Psihopedagogie, program de formare continua
	Master în sănătate publică, Școala de Management în Sănătate Publică

COMPETENȚE PERSONALE

Alte limbi străine cunoscute	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
Limba Rusă	B2	B2	B2	B1	B1
Limba Franceză	B2	B2	B1	B1	B1
Limba Engleză	B1	B1	B1	B1	B1

Competențe de comunicare	-Bune abilități de comunicare obținute în urma activităților extracurriculare din cadrul Asociației Studenților și Rezidenților
	-Un bun spirit de lider dezvoltat în urma activităților pe care le-am efectuat pe perioada liceului și în universitate.
Competențe organizaționale/manageriale	-Un spirit al unității și lucrului în echipă
Competențe dobândite la locul de muncă	-leadership, aptitudini obținute pe parcursul a ultimilor 8 ani, în care am activat în cadrul ASRM unde am condus o echipă de 25-30 persoane implicate în diverse activități sociale, sportive și comunitare
	<p>-o bună cunoaștere și îndeplinire a activităților diagnostic-curative în cadrul Departamentului Medicină Urgentă</p> <p>- abilități bune în practicarea manoperelor curativo-diagnostice la pacienții cu maladii chirurgicale acute și cronice.</p> <p>- bune abilități în managementul clinic al pacientului oncologic.</p>