



Impact d'un réseau national sur la prise en charge des tumeurs rares du péritoine

Laurent Villeneuve

► To cite this version:

Laurent Villeneuve. Impact d'un réseau national sur la prise en charge des tumeurs rares du péritoine. Cancer. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1205 . tel-01768657

HAL Id: tel-01768657

<https://theses.hal.science/tel-01768657>

Submitted on 17 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 1095049203Y

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1
Ecole Doctorale N° 205
ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE
Spécialité de doctorat : Santé Publique

Discipline : Organisations et systèmes de santé

Soutenue publiquement le 19/10/2017, par :

Mr Laurent VILLENEUVE

Impact d'un réseau national sur la prise en charge des tumeurs rares du péritoine

Devant le jury composé de :

Mr le Professeur François-Noël GILLY

Université de Lyon

Mr le Professeur Olivier GLEHEN

Université de Lyon

Directeur de thèse

Mme le Professeur Catherine ARVIEUX

Université de Grenoble

Rapporteuse

Mme le Professeur Cécile BRIGAND

Université de Strasbourg

Rapporteuse

Mr le Professeur Frédéric BIBEAU

Université de Caen

Examineur

Mme le Professeur Véronique TRILLET-LENOIR

Université de Lyon

Examinatrice

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur G.RODE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. X. PERROT

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé

Les cancers primitifs du péritoine ont une incidence qui varie de 1 à 2 cas/an/1 000 000 d'habitants selon les types. Leur diagnostic et leur prise en charge sont complexes et exigent des spécificités de moyens et de compétences. Dans le cadre du plan cancer, le réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE) s'est structuré autour de centres experts et de missions transversales pour garantir à chaque patient, l'accès à l'expertise médicale et diagnostique. Après une revue de la littérature sur l'épidémiologie de ces cancers et leurs caractéristiques de prise en charge, l'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de l'organisation du réseau RENAPE, et de ses actions mises en œuvre, pour améliorer le parcours de soins des patients et favoriser l'évolution des pratiques dans la prise en charge de ces cancers. Une première étude, menée sur une cohorte de mésothéliomes péritonéaux, démontre l'apport de l'organisation RENAPE sur la diminution des délais de prise en charge thérapeutique. Une seconde étude rapporte les actions mises en œuvre par le réseau pour standardiser et homogénéiser les procédures chirurgicales et approches thérapeutiques. Une troisième étude présente les caractéristiques épidémiologiques de la population issue de l'observatoire mis en place au sein du réseau. Enfin, une quatrième étude analyse la distribution spatiale des patients pris en charge au sein du réseau et évalue l'impact de facteurs socio-économiques sur l'incidence des mésothéliomes péritonéaux. En s'appuyant sur une dynamique de réseau, l'organisation RENAPE a permis de structurer une filière de référence qui intègre une approche multidisciplinaire.

Mots clés

Cancers rares, péritoine, réseau de soins, épidémiologie, égalité d'accès aux soins

Impact of dedicated healthcare organization in the management of rare peritoneal surface malignancies

Abstract

Rare peritoneal malignancies (RPM) are extremely rare with annual incidence of 1 to 2 case/1,000,000 of the population per year depending types. Diagnostic and therapeutic management are complex and need specialized clinical skills associated to specific technical platforms. As part of the French cancer plan the national network for the treatment of rare peritoneal malignancies (RENAPE) has been organized including expert centres and cross-disciplinary healthcare issues to allow the patients to access to clinical expertise. After literature review of epidemiological data, the aim of this work is to evaluate the impact of the RENAPE healthcare organization on the clinical pathways of patients and to support the development of clinical practices in the management of RPM. A first study demonstrated the benefit of the RENAPE network to reduce the therapeutic management delays in cohort of peritoneal mesothelioma (PM). Then a second work reports the RENAPE initiative to standardize and homogenize the surgical procedures and therapeutic approach. A next study describes the epidemiological characteristic of the population from the RENAPE registry. Finally a fourth study analyzes the geographical distribution of RENAPE cohort and to evaluate the impact of the socioeconomic factors on the PM incidence. Based on the network approach, the RENAPE organization succeeded to structure a healthcare system with multidisciplinary integrated approach.

Keywords

Rare cancers, peritoneum, health care network, epidemiology, equality of access to healthcare services

**Intitulé et adresse de l'entité de recherche où la thèse a été
préparée**

EMR HCL-UCBL1 3738 « Ciblage Thérapeutique en Oncologie »

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux

Université Claude Bernard Lyon 1

165, chemin du Petit Revoyet - BP 12

69921 OULLINS CEDEX

Remerciements

En premier lieu, et parce que ce travail n'aurait pu être possible sans lui, je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, M. Olivier Glehen, responsable de l'équipe « Carcinomes péritonéaux » de l'EMR 3738 « Ciblage Thérapeutique en Oncologie ». Certaines rencontres sont déterminantes dans nos parcours de vie. C'est grâce à ces rencontres, rares et décisives, que nous nous construisons peu à peu. Bien souvent, nous mesurons l'importance de ces rencontres et de leurs conséquences sur nos trajectoires, que trop tardivement. Parce que l'occasion m'ait ici donné, je tenais à te remercier pour ta confiance et ton soutien indéfectibles, et te témoigner de mon profond respect et de ma sincère admiration pour l'énergie, l'ardeur et la détermination dont tu fais preuve au quotidien ; tu resteras pour moi un modèle d'humanité.

Je remercie également chaleureusement le Pr François-Noël Gilly, directeur de l'EMR 3738 « Ciblage Thérapeutique en Oncologie », pour son soutien et ses conseils toujours clairvoyants dans la lecture de situations parfois complexes et avec la hauteur « présidentielle » que celles-ci imposent ; autant d'éléments qui m'ont été précieux pour développer le réseau RENAPE et que je retiendrai.

Je remercie le Dr Guillaume Passot pour son aide précieuse à la relecture de ce manuscrit, sa disponibilité de tous les instants, et pour m'associer à ses nombreuses initiatives de recherche. Partageant ta vision d'une recherche d'excellence, je m'efforcerai de t'accompagner dans tes futurs projets à la hauteur de l'amitié que tu me témoignes.

Je souhaite adresser mes remerciements sincères et amicaux au Pr Eddy Cotte pour ses conseils avisés. Une amitié née d'une thèse de médecine et qui se poursuit avec un parcours exemplaire de rigueur.

Je remercie également le Dr Pascal Rousset pour ses conseils toujours empreints de justesse et de bienveillance. Pour ton implication au sein du réseau dont tu es l'un des ambassadeurs incontestables, merci.

Je remercie également le Dr Sylvie Isaac pour sa disponibilité et son aide précieuse pour mieux comprendre les caractéristiques histologiques de ces cancers rares. Je garde toujours le projet d'écrire ensemble un guide des meilleures « Tables lyonnaises ».

Je remercie également toute l'équipe coordinatrice du réseau RENAPE et de recherche en chirurgie digestive, clé de voûte sans laquelle, cette organisation n'aurait pu se développer depuis toutes ces années.

J'adresse aussi mes remerciements à tous les cliniciens membres du réseau qui contribuent au quotidien à la réussite et à la reconnaissance de cette construction collective.

Je souhaite également remercier tous les membres de l'unité de recherche clinique du Centre Hospitalier Lyon Sud qui m'accompagnent au quotidien. C'est grâce à leur implication sans faille que cette unité, à l'efficacité déjà largement appréciée, peut continuer à se développer.

J'adresse aussi mes remerciements au « premier cercle », Duchesse et fidèles amis, pour leurs encouragements et leur soutien qui m'ont permis d'arriver au terme de ce travail. Sans vous et les moments que nous partageons ensemble depuis tant d'années, l'équilibre indispensable pour construire mon parcours ne serait possible.

Enfin, je remercie mes parents pour leur confiance et leur soutien qu'ils me portent. Une écoute et des conseils irremplaçables qui me guident dans mes choix.

J'exprime aussi tous mes remerciements à l'ensemble des autres membres de mon jury qui me font l'honneur de juger de mon travail : Mme le Professeur Catherine Arvieux, Mr le Professeur Frédéric Bibeau, Mme le Professeur Cécile Brigand, Mme le Professeur Véronique Trillet-Lenoir.

*Aux autres, je donne le droit d'être comme ils sont.
À moi, je me donne le devoir d'être chaque jour meilleure.*

Audrey Hepburn (1929-1993)

Sommaire

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 LES TUMEURS RARES DU PERITOINE.....	3
1. GENERALITES	4
1.1. Physiopathologie	4
1.2. Diagnostic	5
1.3. Prise en charge	5
2. LE PSEUDOMYXOME PERITONEAL	9
2.1. Généralités.....	9
2.2. Epidémiologie	10
2.3. Physiopathologie	10
2.4. Diagnostic	11
2.4.1. Spécificités cliniques.....	11
2.4.2. Diagnostic biologique	12
2.4.3. Diagnostic radiologique	13
2.4.4. Diagnostic histologique.....	14
2.5. Evolution et prise en charge	15
3. LE MESOTHELIOME PERITONEAL	16
3.1. Généralités.....	17
3.2. Epidémiologie	17
3.3. Caractéristiques histopathologiques	18
3.4. Diagnostic	19
3.4.1. Spécificités cliniques.....	19
3.4.2. Diagnostic biologique	19
3.4.3. Diagnostic radiologique	19
3.4.4. Diagnostic histologique.....	19
3.4.5. Diagnostic moléculaire.....	21
3.5. Prise en charge thérapeutique et évolution.....	22
4. CARCINOME SEREUX PRIMITIF DU PERITOINE.....	23
4.1 Généralités.....	23
4.2 Epidémiologie	24
4.3 Diagnostic	24
4.4 Evolution et prise en charge thérapeutique	25
5. TUMEURS DESMOPLASTIQUES A PETITES CELLULES RONDES DU PERITOINE.....	25
5.1 Généralités.....	25
5.2 Epidémiologie	26
5.3 Physiopathologie	26
5.4 Diagnostic	26
5.5 Prise en charge thérapeutique et évolution.....	27
6. PSAMMOCARCINOMES SEREUX DU PERITOINE.....	28
7. CONCLUSION	29
PARTIE 2 LE RESEAU FRANÇAIS DES TUMEURS RARES DU PERITOINE (RENAPE) .	30
1. INTRODUCTION	31
2. ORGANISATION DU RESEAU RENAPE	35
2.1. Cartographie et organisation du réseau RENAPE	35
2.2. Fonctionnement du réseau RENAPE	41
2.2.1. Coordination nationale	41
2.2.2. Groupes d'experts	41
2.2.2.1. Comité scientifique.....	41
2.2.2.2. Groupe RENA-PATH.....	42

2.2.2.3.	Groupe RENA-RAD	43
3.	MISSIONS ASSIGNEES AU RESEAU RENAPE	44
3.1.	Expertise.....	44
3.1.1.	Expertise anatomopathologique : double lecture histologique	44
3.1.2.	Recommandations et référentiels de bonnes pratiques cliniques pour les pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux	45
3.2.	Surveillance épidémiologique	55
3.3.	Activités de recours.....	60
3.4.	Activités de recherche	61
3.4.1.	Recherche clinique	61
3.4.2.	Recherche translationnelle	65
3.4.2.1.	Mésothéliomes malins du péritoine : évaluation de l'impact pronostique de l'expression de Glut1 ..	66
3.4.2.2.	Rôle pronostique des cytokines dans les cancers primitifs du péritoine	66
3.4.2.3.	Mésothéliomes malins péritonéaux épithélioïdes : valeur pronostique de l'expression de PD-L1	70
3.5.	Formation des professionnels de santé	71
3.6.	Lien avec l'Association contre les Maladies Rares du Péritoine (AMARAPE).....	73
4.	CONCLUSION	74
	PARTIE 3 RESULTATS ET DISCUSSION	72
1.	IMPACT SUR LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	77
1.1.	Objectif.....	77
1.2.	Population étudiée	77
1.3.	Méthodes	77
1.4.	Résultats	78
1.5.	Discussion	78
2.	STANDARDISATION DES PRATIQUES	79
2.1.	Outil d'aide à la décision médicale : e-PROMISE	79
2.1.1.	Présentation.....	79
2.1.2.	Discussion.....	82
2.2.	Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) : recommandations de bonnes pratiques	82
2.2.1.	Présentation.....	82
2.2.2.	Objectif	83
2.2.3.	Résultats.....	83
2.2.4.	Discussion.....	89
3.	ANALYSES EPIDEMIOLOGIQUES	93
3.1.	Incidences annuelles.....	93
3.1.1.	Objectif.....	93
3.1.2.	Population étudiée	93
3.1.3.	Méthodes	94
3.1.4.	Résultats	94
3.1.5.	Discussion	94
3.2.	Etude selon l'âge et le sexe	95
3.2.1.	Objectif.....	95
3.2.2.	Population étudiée	95
3.2.3.	Méthodes	96
3.2.4.	Résultats	96
3.2.5.	Discussion	99
4.	CONDITIONS D'ACCES A UNE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE	100
4.1.	Analyse de la distribution spatiale.....	100
4.1.1.	Objectifs	100
4.1.2.	Population étudiée	100
4.1.3.	Méthodes	101
4.1.4.	Résultats	101
4.1.5.	Discussion	104
4.2.	Impact de la défavorisation sur l'incidence des mésothéliomes péritonéaux	106

4.2.1.	Objectifs	106
4.2.2.	Population étudiée	106
4.2.3.	Méthodes	106
4.2.4.	Résultats	107
4.2.5.	Discussion	109
5.	CONCLUSION	110
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		111
ANNEXES.....		142

Table des tableaux

Tableau 1 Deuxième Plan Cancer 2009-2013	32
Tableau 2 Réseaux experts nationaux cliniques pour cancers rares de l'adulte	33
Tableau 3 Réseaux experts nationaux anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte (structuration 2009).....	34
Tableau 4 Critères de définition des Centres Experts (CE) inter-régionaux, des Centres de Compétences (CC) et des Structures Spécialisées associées au Réseau RENAPE.....	38
Tableau 5 Liste des entités constituant le réseau RENAPE	40
Tableau 6 Grade des recommandations	46
Tableau 7a Observatoire RENAPE : « set » minimal de données	56
Tableau 7b Observatoire RENAPE : données cliniques communes	58
Tableau 7c Observatoire RENAPE : données histologiques	59
Tableau 8 RCP de recours RENAPE : données d'activité.....	61
Tableau 9 Projets de recherche soutenus par le réseau RENAPE	68
Tableau 10 Participation des équipes constitutives du réseau RENAPE au recrutement aux essais cliniques académiques soutenus par le réseau.....	69
Tableau 11 Mésothéliomes péritonéaux : comparaison des délais de prise en charge thérapeutique	78
Tableau 12 Equipes et techniques de CHIP.....	84
Tableau 13 CHIP : modalités d'utilisation de la chimiothérapie	86
Tableau 14 Mesures et équipements de protection	87
Tableau 15 Formation et suivi médical du personnel.....	89
Tableau 16 CHIP : principales recommandations de sécurité	92
Tableau 17 Incidences annuelles (/1 000 000 habitants).....	944
Tableau 18 Distance domicile-lieu de prise en charge : facteurs sociodémographiques significatifs ...	104

Table des graphiques

Graphique 1 <i>Pseudomyxomes péritonéaux (PMP) : pyramide des âges</i>	96
Graphique 2 <i>Mésothéliomes péritonéaux (MP) : pyramide des âges</i>	97
Graphique 3 <i>Carcinomes séreux primitifs du péritoine (CSPP) : pyramide des âges</i>	97
Graphique 4 <i>Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (TDPCR) : pyramide des âges</i>	98
Graphique 5 <i>Pseudomyxomes péritonéaux (PMP) : incidence spécifique selon l'âge et le sexe</i>	98
Graphique 6 <i>Mésothéliomes péritonéaux (PMP) : incidence spécifique selon l'âge et le sexe</i>	99

Table des figures

Figure 1 Peritoneal Cancer Index (PCI)	7
Figure 2 Score qualité de résection (Completeness of Cytoreduction - CCR)	7
Figure 3 Techniques de chimiohyperthermie Intrapéritonéale (CHIP).....	8
Figure 4 Pseudomyxome péritonéal (PMP) : distension du volume abdominal.....	12
Figure 5 Cartographie nationale du réseau RENAPE	39
Figure 6a DIU Carcinoses Péritonéales : répartition par spécialité des étudiants inscrits	72
Figure 6b DIU Carcinoses Péritonéales : origine des étudiants inscrits	72
Figure 7 Interface utilisateur PROMISE (chirurgien).....	80
Figure 8 Compte-rendu standardisé PROMISE	81
Figure 9a Pseudomyxomes péritonéaux : incidence et répartition par département (2009 et 2013).....	102
Figure 9b Pseudomyxomes péritonéaux : flux populationnel « domicile-lieu de prise en charge »	102
Figure 10a Mésothéliomes péritonéaux : incidence et répartition par département (2009 et 2013)	103
Figure 10b Mésothéliomes péritonéaux : flux populationnel « domicile-lieu de prise en charge ».....	103
Figure 11a Région Rhône-Alpes : arrondissements	107
Figure 11b Région Rhône-Alpes : défavorisation matérielle et sociale par arrondissements.....	108
Figure 11c Mésothéliomes péritonéaux : distribution régionale de l'incidence par arrondissements ...	108

Liste des annexes

Annexe 1 :

Original article

The RENAPE observational registry: rationale and framework of the rare peritoneal tumors French patient registry. Villeneuve L, Passot G, Glehen O, Isaac S, Bibeau F, Rousset P, Gilly FN; RENAPE Network. Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 17;12(1):37. doi: 10.1186/s13023-017-0571-y.

Annexe 2 :

Short report

A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. PeRitOneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application. Villeneuve L, Thivolet A, Bakrin N, Mohamed F, Isaac S, Valette PJ, Glehen O, Rousset P; BIG-RENAPE and RENAPE Working Groups. Eur J Surg Oncol. 2016 Jun;42(6):877-82. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.015.

Annexe 3 :

Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) - enquête des pratiques : questionnaire

Annexe 4 :

Original article

Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goere D, Elias D, Pocard M, Gladieff L, Bereder JM, Brigand C, Classe JM, Guilloit JM, Quenet F, Abboud K, Arvieux C, Bibeau F, De Chaisemartin C, Delroeux D, Durand-Fontanier S, Goasguen N, Gouthi L, Heyd B,

Kianmanesh R, Leblanc E, Loi V, Lorimier G, Marchal F, Mariani P, Mariette C, Meeus P, Msika S, Ortega-Deballon P, Paineau J, Pezet D, Piessen G, Pirro N, Pomel C, Porcheron J, Pourcher G, Rat P, Regimbeau JM, Sabbagh C, Thibaudeau E, Torrent JJ, Tougeron D, Tuech JJ, Zinzindohoue F, Lundberg P, Herin F, Villeneuve L; BIG-RENAPE Working Group. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jul 29. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.012.

Abréviations

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFA	Alcool - formol - acide acétique
AFC	Association française de chirurgie
AJCC	<i>American joint committee on cancer</i>
AMARAPE	Association contre les maladies rares du péritoine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASA	<i>American society of anesthesiologists</i>
AVIESAN	Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
BRCA1	<i>Breast cancer gene 1</i>
CA	Antigène carbohydrate
CC	Centres de compétences
CE	Centre expert
CFR	<i>Code of federal regulations</i>
CCR	<i>Completeness of cytoreduction</i>
CIM	Classification internationale des Maladies
CHIP	Chimio-hyperthermie intrapéritonéale
CRB	Centre de ressource biologique
CRS	Chirurgie de cytoréduction
CSPP	Carcinome séreux primitif du péritoine
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
DES	Diplômes d'étude spécialisée
DGS	Direction générale de la santé
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DIU	Diplôme inter-universitaire
DO	Déclaration obligatoire
ECOG	<i>Eastern cooperative oncology group</i>
EPI	Equipements de protection individuelle
EPP	Evaluation des pratiques professionnelles
EWS	<i>Ewing sarcoma gene</i>
FFCD	Fédération française de chirurgie digestive
FFP	<i>Filtering facepiece particles</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FIVA	Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante
FRENCH	Fédération de recherche en chirurgie
GRECOPE	Groupe de travail sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques des tumeurs rares du péritoine
HAS	Haute autorité de santé
HEPA	<i>High efficiency particules arresting</i>
ICAM	<i>Intercellular adhesion molecule</i>
INCa	Institut national du cancer
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique

InVS	Institut National de Veille Sanitaire
LAMN	<i>Low grade appendiceal mucinous neoplasm</i>
MP	Mésothéliome péritonéal
PCI	<i>Peritoneal cancer index</i>
PD-L1	<i>Programmed death ligand 1</i>
PIPAC	<i>Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy</i>
PMCA	<i>Peritoneal mucinous carcinomatosis</i>
PMCA-I	<i>Peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate</i>
PNET	Tumeurs neuroectodermiques périphériques primitives
PMP	Pseudomyxome péritonéal
PROMISE	<i>Peritoneal malignancy stage evaluation</i>
PSOGI	<i>Peritoneal surface oncology group international</i>
RARECARE	<i>Surveillance of rare cancers in Europe</i>
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RENAPE	Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine
RT-PCR	<i>Reverse transcription - polymerase chain reaction</i>
SEER	<i>Surveillance, epidemiology and end results</i>
SFCO	Société française de chirurgie oncologique
SIAD	Société française d'imagerie abdominale et digestive
SS	Structures Spécialisées
SUV	<i>Standardized uptake value</i>
SV40	<i>Simian virus 40</i>
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
TDPCR	Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes
UNICANCER	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
USI	Unité de soins intensifs
WHO	<i>World health organization</i>
WT1	<i>Wilms tumor gene 1</i>

INTRODUCTION

Les cancers rares sont devenus une préoccupation majeure de santé publique en France et en Europe (1) et suscitent une attention politique considérable ces dernières années.

Chaque année, 541 000 nouveaux cas de tumeurs solides rares sont diagnostiqués en Europe soit 22% de tous les diagnostics de cancers. Toutes étiologies confondues, la survie des tumeurs rares semble moins bonne que pour les autres formes de cancers (une survie moyenne à 5 ans de 47% contre 65%) (2).

Si le groupe européen RARECARE propose une définition des cancers rares en se basant sur une incidence annuelle <6 nouveaux cas par 100 000 habitants (2), en France, un cancer est considéré comme rare, lorsque son incidence annuelle est inférieure à 3 voire 2 cas pour 100 000 personnes (3), ce qui représente moins de 1 800 voire 1 200 nouveaux cas par an. Bien que l'incidence des cancers rares, en France, pris individuellement soit faible, plus de 20 000 patients sont atteints d'un cancer dit rare chaque année ; auxquels il faut ajouter 2 000 à 3 000 cancers de faible incidence chez l'enfant et l'adolescent. Ainsi, le nombre de patients atteints d'un cancer rare est finalement équivalent au nombre de nouveaux cas annuels de cancer colorectal, 3^{ème} cause de cancers, en France en 2012 avec 23 226 (4).

La notion de « cancer rare » regroupe des entités très diverses, rendant une définition commune difficile. Aboutir à une meilleure définition des cancers rares est un enjeu majeur pour permettre d'améliorer la précision des diagnostics, réduire les délais de prise en charge, et progresser dans le suivi épidémiologique de ces cancers.

Les cancers primitifs du péritoine ont une incidence qui varie de 1 à 2 cas/an/1 000 000 d'habitants selon les types (5-7). Certaines études estiment que le nombre de cas pourrait augmenter au cours des prochaines années et soulignent ainsi l'enjeu de santé publique que représentent ces cancers rares (8, 9). A l'instar des carcinoses péritonéales secondaires qui compliquent fréquemment les cancers ovariens, gastriques et colorectaux (10), le diagnostic et

la prise en charge des cancers primitifs du péritoine restent complexes et exigent des spécificités de moyens et de compétences réservées à des équipes expertes.

En réponse à la Directive Européenne, 2011/24/EU qui encourage à identifier des centres de référence sur leur territoire (11), plusieurs pays, comme la France, les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Espagne ou le Royaume-Uni, ont mis en place des modèles différenciés et spécifiques pour l'organisation des soins spécialisés en oncologie, en référant les adultes atteints de cancers rares, dans des centres hautement spécialisés. L'objectif recherché est universel : augmenter la qualité des prises en charge et aider les patients à bénéficier de soins spécialisés dans des établissements ayant apporté la preuve de leur expertise. Cet objectif implique aussi une meilleure formation spécialisée pour tous les professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge de ces cancers ; une approche pluridisciplinaire et collaborative des soins proposés à chaque patient ; des incitations plus importantes à la recherche et à l'innovation pour un accès plus rapide à des traitements efficaces ; la diffusion de recommandations de bonne pratique (guidelines) et d'informations de qualité.

PARTIE 1

LES TUMEURS RARES DU PERITOINE

1. GENERALITES

Si l'on exclut les carcinomes péritonéaux métastatiques dont les principales origines sont digestives et gynécologiques (estimées à plus de 6 000 cas/an en France), les pathologies néoplasiques rares du péritoine regroupent les pseudomyxomes péritonéaux (PMP), les mésothéliomes péritonéaux (MP), les carcinomes séreux primitifs du péritoine (CSPP), les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (TDPCR) et psammocarcinomes du péritoine. Leur localisation et leur évolution quasi exclusivement péritonéale, avec de très rares métastases extra-péritonéales, font l'unicité de ces maladies.

Le péritoine est une séreuse constituée anatomiquement de deux feuillets en continuité l'un avec l'autre : le feuillet pariétal qui tapisse la face profonde des parois de la cavité abdomino-pelvienne, et le feuillet viscéral qui enveloppe les viscères. La cavité péritonéale est un espace virtuel d'une minceur capillaire entre les deux feuillets qui glissent l'un sur l'autre grâce au caractère lubrifiant du liquide péritonéal. La cavité péritonéale est close chez l'homme et communique avec l'extérieur chez la femme par l'intermédiaire des trompes.

1.1. Physiopathologie

Les tumeurs rares du péritoine partagent une physiopathologie commune. Les hypothèses expliquant leur dissémination péritonéale reposent sur la notion de cellules tumorales circulantes. Celles-ci diffusent au sein de la cavité péritonéale selon les principes physiques de la circulation des fluides qui reposent sur les actions conjointes de trois forces distinctes : la gravité, le mouvement péristaltique du tube digestif et la pression négative provoquée par le diaphragme (12).

Soumises aux flux de liquides existant dans la cavité péritonéale et aux mouvements péristaltiques intestinaux, des cellules superficielles se détacheraient de leur support séreux et seraient ainsi véhiculées par les mouvements hydrodynamiques du liquide péritonéal.

L'implantation des cellules tumorales circulantes semble ensuite obéir à deux processus : une voie transmésothéliale de colonisation de proche en proche, par contact et invasion d'autres surfaces séreuses, et une voie translymphatique (13). Cette dernière implique un passage de la cavité péritonéale vers l'espace sous-séreux par des points de passage principalement situés au niveau du grand épiploon, de l'appendice colique, de la face inférieure du diaphragme, du ligament falciforme hépatique, du cul-de-sac de Douglas et du mésentère.

1.2. Diagnostic

Les néoplasies rares du péritoine partagent une symptomatologie commune et aspécifique. Les signes les plus fréquents sont l'augmentation du volume abdominal, secondaire à la production d'ascite ou à la présence de formations tumorales, et la survenue de douleurs abdominales et de troubles digestifs. L'altération de l'état général est rare et ne se retrouve qu'en cas de formes agressives (14).

1.3. Prise en charge

Ces vingt dernières années, une nouvelle stratégie thérapeutique, multimodale, associant une chirurgie de cytoréduction (CRS) optimale suivie d'une chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP), a permis d'améliorer nettement les taux de survie dans la prise en charge des tumeurs malignes primitives du péritoine (15) et des carcinomes péritonéaux métastatiques des tumeurs colorectales (16), gastriques (17) et ovariennes (18-20).

Le concept du traitement curatif de la carcinose péritonéale est de traiter la maladie visible (macroscopique) par la chirurgie, puis la maladie résiduelle invisible (microscopique) par un bain de CHIP.

Ainsi, la prise en charge des néoplasies rares du péritoine s'est structurée et continue à se standardiser autour de cette innovation thérapeutique majeure, dont les modalités, les indications, et les bénéfices sont actuellement bien mieux connus.

La chirurgie débute par une exploration systématique et complète de la cavité péritonéale qui permet d'évaluer et de quantifier précisément l'étendue de la carcinose péritonéale selon un score (*Peritoneal Cancer Index*) dont le total varie de 0 à 39. La cavité péritonéale est ainsi divisée en 9 régions et en 4 régions pour l'intestin grêle, soit 13 régions qui se voient attribuer un score respectif compris entre 0 et 3 (21-23). Le score 0 correspond à l'absence de toute lésion macroscopique visible ; 1 à des lésions ne dépassant pas 5 mm de diamètre ; 2 à des lésions allant de 5 mm à 5 cm ; et 3 à des lésions excédant les 5 cm. Au cours de cette exploration, il convient également de rechercher une contre-indication à réaliser la CHIP [Figure 1 *Peritoneal Cancer Index*]. L'objectif de la chirurgie est l'obtention d'une cytoréduction macroscopiquement complète, en associant des gestes de péritonectomie à des résections d'organes tels que décrits par Sugarbaker (24). Une CRS complète et optimale est indispensable avant de réaliser la CHIP puisque, la pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie d'une part, ainsi que le phénomène d'hyperthermie d'autre part, sont tous deux limités à seulement quelques couches cellulaires (25-28). Seule une chirurgie qui permet l'obtention d'une résection complète, garantira la pleine efficacité de l'action de la CHIP.

À l'issue de la procédure chirurgicale, la qualité de la CRS basée sur l'évaluation de la maladie résiduelle relative à la taille des lésions tumorales en place, est exprimée selon le score validé de « *Completeness of Cytoreduction* » (CCR) : CCR-0 signifiant l'absence de résidu tumoral macroscopique ; CCR-1 correspondant à la présence de nodules résiduels inférieurs à 2,5 mm de diamètre ; CCR-2 correspondant à des nodules résiduels supérieurs à 2,5 mm /

Figure 2 Score qualité de résection (*Completeness of Cytoreduction* - CCR)].

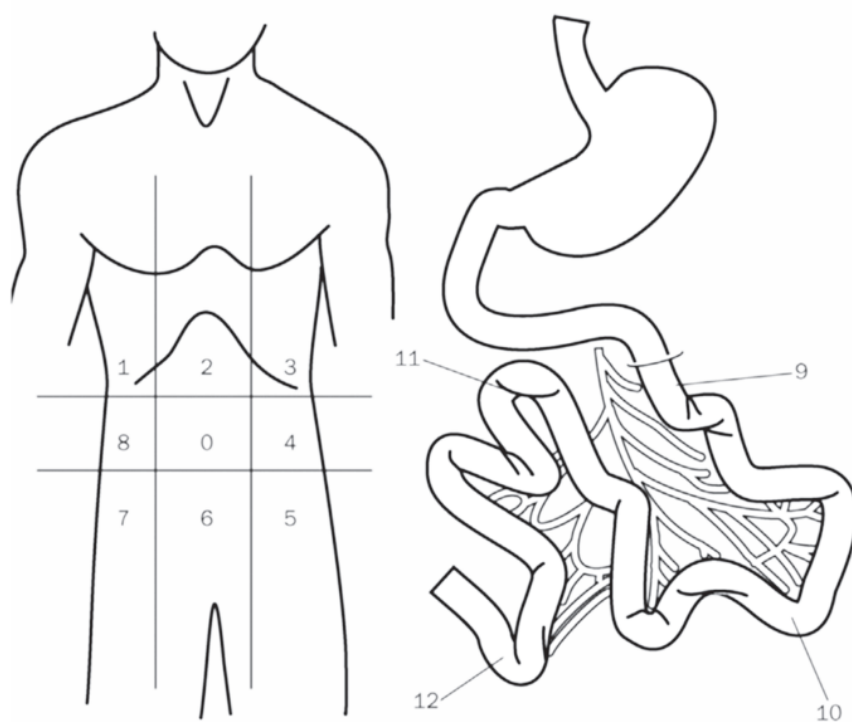


Figure 1 Peritoneal Cancer Index (PCI)

Régions

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| 0: centrale | 7: fosse iliaque droite |
| 1: hypochondre droit | 8: flanc droit |
| 2: épigastre | 9: jejunum proximal |
| 3: hypochondre gauche | 10: jejunum distal |
| 4: flanc gauche | 11: iléon proximal |
| 5: fosse iliaque gauche | 12: iléon distal |
| 6: pelvis | |

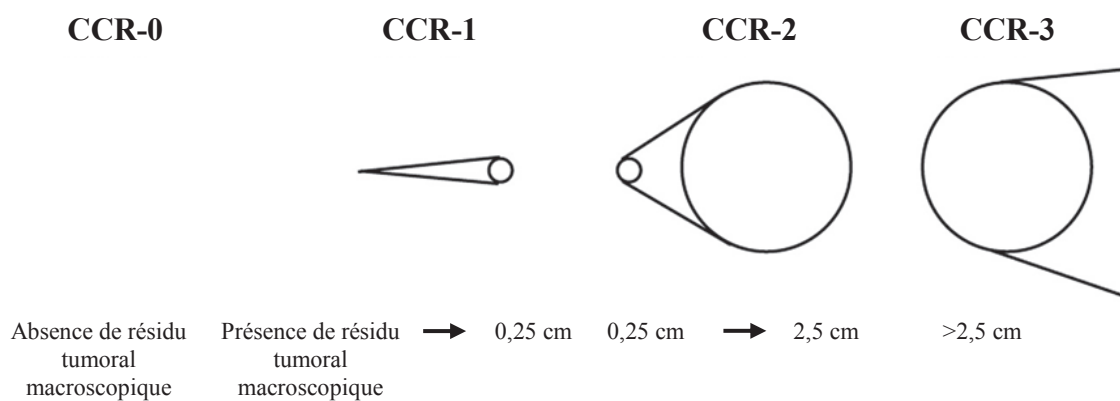


Figure 2 Score qualité de résection (Completeness of Cytoreduction - CCR) (22)

La CHIP a pour but d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle, grâce à l'emploi de différentes molécules de chimiothérapie (mitomycine C, cisplatine, oxaliplatine, irinotecan), à forte concentration (25 fois supérieures à celle atteinte par voie systémique) et chauffées pour potentialiser leur efficacité (29). Ce bain de chimiothérapie est dispensé immédiatement après la chirurgie avant que les cellules tumorales ne soient piégées dans les adhérences postopératoires (30). En basant le volume du dialysat (2 litres/m² environ) et la concentration de chimiothérapie, administrée par voie intra-péritonéale, sur la surface corporelle, des protocoles standardisés ont ainsi été définis. La procédure de CHIP peut être réalisée soit à ventre ouvert (technique dite du « coliseum ») soit à ventre fermé sans que l'une des deux n'ait démontré sa supériorité (31-35) [Figure 3].

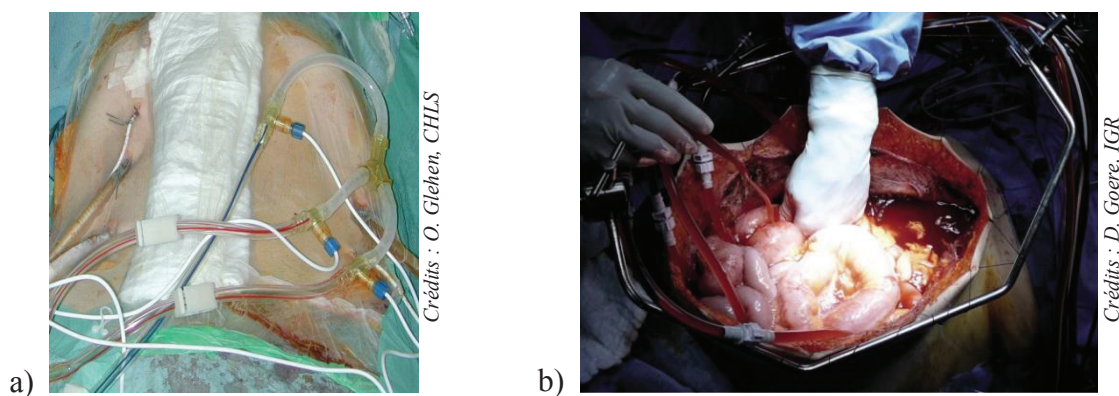


Figure 3 Techniques de chimiohyperthermie Intrapéritonéale (CHIP) :
a) technique à ventre fermé ; b) technique à ventre ouvert ou technique dite du « coliseum »

Les principes de la CHIP reposent sur une diffusion intra-péritonéale homogène du dialysat contenant la chimiothérapie et sur une température, elle aussi homogène et constante, maintenue dans l'abdomen et comprise entre 41 et 43°C (risque de perforation digestive au-delà), pour une durée variant entre 30 et 90 minutes. L'hyperthermie a un effet cytotoxique propre entraînant des dégâts cellulaires multiples : détérioration des mécanismes de réparation de l'ADN, dénaturation des protéines notamment membranaires, induction des phénomènes d'apoptose.

La durée de l'hyperthermique, la technique utilisée, la température du bain et la concentration de la chimiothérapie varient selon les équipes et selon les indications.

Le rapport de l'Association Française de Chirurgie (AFC), publié en 2008 et consacré aux carcinomes péritonéaux traités par l'association CRS et CHIP au travers l'expérience de 25 équipes chirurgicales spécialisées, avait colligé 1 344 procédures chez 1 290 patients (36). Les auteurs rapportaient une mortalité de 4,1% et une morbidité de grade >2 de 34% à un mois de l'intervention. Depuis, une meilleure sélection des patients et l'expérience des équipes ont permis de réduire significativement le risque de décès et de complications graves. Ainsi, plus récemment, Passot et al. ont rapporté les résultats de 25 années d'expérience au travers d'une cohorte rétrospective de 1 125 procédures. Le taux de complications majeures à 90 jours postopératoire était de 20% et le taux de mortalité à 3% (16).

2. LE PSEUDOMYXOME PERITONEAL

2.1. Généralités

La terminologie de « pseudomyxome péritonéal » a été proposée pour la première fois par Werth, un gynécologue allemand, en 1884 (37). Il décrivait la présence d'une substance gélatineuse dans la cavité péritonéale chez une patiente qui était atteinte d'un cystadénome ovarien associé à une dissémination mucineuse péritonéale. En 1901, Fraenkel décrivit un PMP en association avec une lésion kystique de l'appendice (38), tandis qu'en 1937, Weaver attribua le diagnostic de PMP à la lésion décrite comme étant déjà un mucocèle appendiculaire par Rokitansky en 1842 (39). Le PMP a aussi pour synonyme ascite gélatineuse, maladie gélatineuse du péritoine et « *jelly belly* » selon la terminologie anglo-saxonne. Le terme de « pseudomyxome péritonéal » reste un terme descriptif, et non un diagnostic histopathologique, qui illustre un syndrome clinique relatif à l'accumulation dans la cavité péritonéale (et/ou pelvienne) de matériel mucineux. Cet épanchement, d'abondance variable, a un aspect visqueux, d'où les dénominations proposées. Si la plupart des études

anatomocliniques soulignent l'écrasante fréquence de l'origine appendiculaire du PMP, les mécanismes moléculaires et biologiques de cette maladie et son origine sont encore à ce jour sujet à controverse en raison de l'atteinte simultanée, des ovaires et de l'appendice, retrouvée chez la plupart des femmes (40, 41). Cette atteinte simultanée peut être expliquée par la dissémination de la tumeur de l'appendice à l'ovaire ou encore, moins fréquemment, sur la base de deux processus primaires indépendants. Le pronostic de cette maladie dépend de la présence de cellules malignes au sein de la mucine, et sa signification pronostique est évaluée par différentes classifications, élaborées sur des critères jusqu'ici morphologiques (42-51). Dans sa dernière version datant de 2010, la *World Health Organization Classification of Tumours* a proposé une nouvelle classification du PMP (51). La détermination de profils phénotypiques et mutationnels plus précis (52-58) devrait permettre de progresser dans la compréhension physiopathologique de cette maladie.

2.2. Epidémiologie

Le PMP est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 1 à 2 cas/an/1 000 000 d'habitants selon les études (59, 60). L'étude épidémiologique hollandaise de Smeenk et al. estime que, l'incidence réelle semble plus proche de 2 cas/an/1 000 000 d'habitants (7). Tandis qu'un récent rapport publié par Orphanet indique une incidence 1 000 000 d'habitants estimée à 1 cas/an/1 000 000 d'habitants pour la maladie gélatineuse du péritoine (code ORPHA 26790 ; CIM-10 : C78.6) (5). Certaines études ont rapporté une incidence plus importante chez la femme (49, 60-62). L'âge au moment du diagnostic varie de 20 à 80 ans.

2.3. Physiopathologie

Le principal schéma physiopathologique retenu pour expliquer la survenue de PMP, est celui d'une rupture appendiculaire, comportant une prolifération épithéliale mucineuse, à l'origine d'un essaimage de mucus et de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale. Une des hypothèses sous-tendant cette extension dans la cavité abdominale de la néoplasie mucineuse

appendiculaire primitive est la suivante : la faible agressivité en termes de potentiel invasif tissulaire de la prolifération épithéliale mucineuse pourrait être contrecarrée par l'acquisition de nouvelles propriétés biologiques des cellules épithéliales, s'intégrant au concept de la transition épithélio-mésenchymateuse (63). Les cellules développeraient une perte d'adhésion, potentialisant ainsi leur diffusion à la surface péritonéale.

Après s'être greffées dans différentes zones déclives et immobiles de la cavité péritonéale, tels que les espaces sus-phréniques, l'épiploon, la gouttière pariéto-colique gauche et le pelvis, les cellules proliféreraient. Par conséquent l'apparition de métastases viscérales, au cours de l'évolution de la maladie, bien que possible, reste anecdotique et son impact clinique est mal documenté (64-66). La dissémination extra-péritonéale du PMP est également rare, presque exclusivement d'origine iatrogénique (67, 68), ou liée à la présence de défauts anatomiques congénitaux (69). Des métastases extra-abdominales peuvent être exceptionnellement observées au niveau de la plèvre et du poumon (70). Contrairement à la plèvre, pour laquelle il s'agit plutôt d'une extension de la maladie secondairement à une plaie diaphragmatique post-chirurgicale ou à une communication pleuro-péritonéale congénitale, il semblerait que les localisations pulmonaires soient secondaires à une dissémination hématogène et/ou lymphatique.

2.4. Diagnostic

2.4.1. Spécificités cliniques

Dans le cadre du PMP, la symptomatologie est peu spécifique. C'est essentiellement l'augmentation lente et progressive du périmètre abdominal *[Figure 4]* qui conduit au diagnostic dans environ un quart des cas (59, 60, 71). La fréquence des découvertes asymptomatiques est estimée à environ 20%. Les circonstances de découverte des PMP sont principalement les masses ovariennes chez les femmes (30%), les syndromes appendiculaires (25%) (59, 60). Dans la série des 217 cas de PMP rapportés par Esquivel et al., le tableau

clinique d'appendicite aigue représentait la forme la plus commune de présentation (27%) et l'augmentation progressive de la sangle abdominale la deuxième par ordre de fréquence (23%) (59). Chez la femme, le diagnostic d'une formation tumorale ovarienne avec des signes pelviens, est la circonstance de découverte la plus fréquente (39%). Les autres circonstances de découverte orientant vers un PMP, étaient la présence d'ascite gélatineuse lors de la cure d'une hernie (14%) ou d'un bilan de douleurs abdomino-pelviennes (4%) (24).

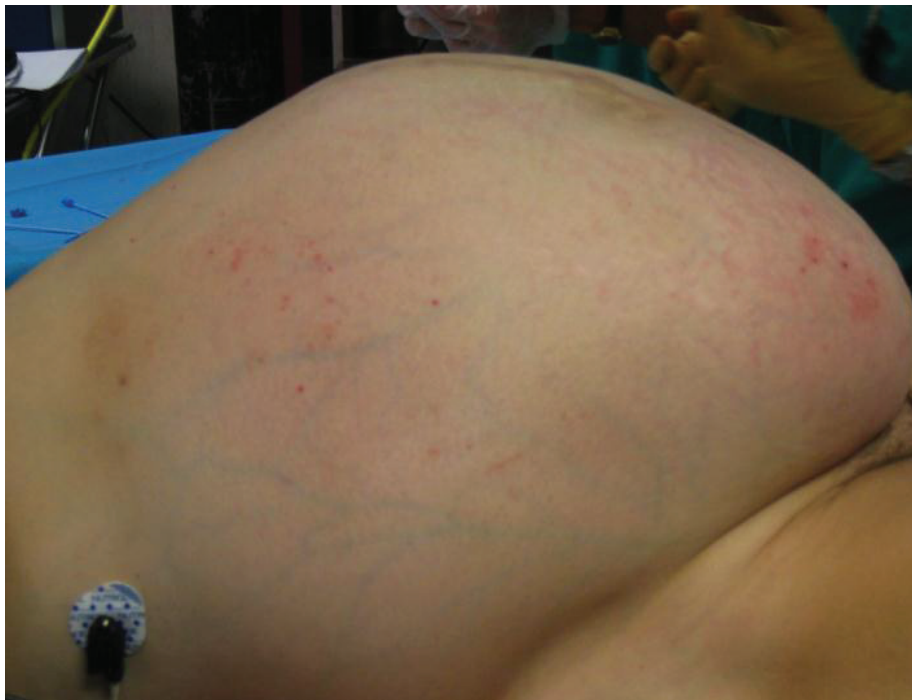


Figure 4 Pseudomyxome péritonéal (PMP) : distension du volume abdominal

2.4.2. Diagnostic biologique

Les dosages des marqueurs tumoraux sériques ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) et CA 19.9 (Antigène Carbohydrate 19-9) peuvent être réalisés. Carmignani et al. ont montré une élévation de la concentration de ces marqueurs dans la moitié des cas de leur série rapportée, sans pour autant qu'une corrélation statistique puisse être faite avec le pronostic de la maladie (72). Toutefois, le dosage du CA19-9 comme marqueur pronostique de rechute chez des patients traités a été suggéré par plusieurs études (72, 73).

2.4.3. Diagnostic radiologique

Concernant l'imagerie, la tomodensitométrie peut orienter le diagnostic lorsque la maladie est déjà évoluée, en objectivant un festonnement (ou « *scalloping* ») hépatosplénique, quasi pathognomonique du PMP, lié à une abondante ascite gélatineuse et associé à un envahissement des gouttières pariéto-coliques bilatérales, à un gâteau épiploïque et à un isolement de l'intestin-grêle au centre de la cavité péritonéale épargné par le phénomène de redistribution (74). Cette préservation des viscères disparaîtra après une longue période d'évolution et devant l'importance de la contamination mucineuse, gênant les mouvements péristaltiques et rendant les viscères plus vulnérables à l'implantation carcinomateuse péritonéale du PMP.

Parmi les autres examens radiographiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a une place privilégiée dans l'exploration péritonéale des PMP (75-77). Par rapport au scanner, l'IRM permet d'obtenir une cartographie lésionnelle précise avec une détection des lésions et une caractérisation en différenciant les implants mucineux de l'ascite. Le diagnostic différentiel entre le carcinome mucineux péritonéal de bas et haut grade est difficile, mais on peut retenir qu'une extension pleurale, et un aspect invasif des organes pleins ou du tube digestif sont en faveur d'un haut grade (78).

Enfin, l'imagerie fonctionnelle par TEP-TDM (tomographie par émission de positons-tomodensitométrie) semble utile pour orienter la prise en charge thérapeutique pour en évaluer l'étendue de la maladie. Passot et al. ont montré l'apport de la TEP d'un bilan préopératoire pour prédire le grade histologique et le niveau de résécabilité de la chirurgie de cytoréduction (79). Plus récemment, Dubreuil et al. ont montré l'impact prédictif de la valeur maximale du SUV (*Standardized Uptake Value*), index caractérisant la fixation du traceur ([¹⁸F] fluorodesoxy-D-glucose).

2.4.4. Diagnostic histologique

Le diagnostic positif définitif repose sur la présence d'ascite mucineuse, qui peut être confirmée par un prélèvement anatomopathologique.

L'examen macroscopique doit confirmer la présence de dépôts gélatineux à la surface du péritoine. Il a également pour but d'évaluer l'étendue des lésions observées en précisant leur topographie. L'examen macroscopique repose sur un échantillonnage soigneux des nombreuses lésions réséquées, destiné à objectiver microscopiquement des facteurs d'agressivité de la maladie, tels que le grade et l'infiltration potentielle d'organes.

Selon la dernière édition de la *World Health Organization Classification of Tumours 2010* (51), la terminologie employée répondant à l'extension péritonéale d'une néoplasie mucineuse correspond au terme de carcinome péritonéal mucineux (51). Ces lésions péritonéales sont classées en deux groupes distincts selon le grade histologique de la prolifération mucineuse. La détermination du grade histologique repose sur des critères cytologiques et architecturaux.

- Le carcinome mucineux péritonéal de bas grade (ou PMP de bas grade) :

Concernant la carcinose péritonéale mucineuse de bas grade, il existe un spectre morphologique s'étendant de la flaque de mucine, pure ou acellulaire, à la prolifération épithéliale mucineuse de bas grade. Par définition, il n'y a pas de cellules « *en bague à châton* » et pas d'envahissement des organes de voisinage.

En général, le PMP de bas grade est associé à une néoplasie mucineuse de bas grade au niveau de l'appendice (*Low grade appendiceal mucinous neoplasm - LAMN*). Toutefois, certaines LAMN qui s'apparentent morphologiquement à des lésions bénignes, demeurent avec un pronostic incertain. Car ces lésions ont en effet la capacité de, proliférer en dehors de l'appendice, dans la cavité péritonéale, et d'être parfois à l'origine de localisations ganglionnaires ou viscérales. Les tumeurs mucineuses appendiculaires ne dépassant pas la musculaire muqueuse et réséquées en

totalité ont un excellent pronostic (45). Par ailleurs, ces tumeurs, lorsqu'elles s'accompagnent de dépôts de mucine acellulaire au niveau du mésoappendice, sont également associées à un excellent pronostic et peuvent être traitées par chirurgie seule (46, 50).

- Le carcinome mucineux péritonéal de haut grade (ou PMP de haut grade) :

Les carcinomes péritonéaux mucineux de haut grade, outre leur cellularité augmentée et leurs atypies cytonucléaires et anomalies architecturales qui leur sont associées, peuvent présenter un envahissement des organes de voisinage. La présence d'une telle infiltration permet de classer le carcinome péritonéal mucineux (ou PMP) en haut grade, quel que soit le degré d'atypie objectivé. En général, le PMP de haut grade est associé à un adénocarcinome mucineux de l'appendice mais des cas discordants ont été observés (51).

2.5. Evolution et prise en charge

L'évolution naturelle du PMP est lente et quasi exclusivement de développement intrapéritonéal. De rares cas de métastases à distance ont été décrits, essentiellement pulmonaires, à ne pas confondre avec une dissémination pleurale, majoritairement due à la contamination chirurgicale de la cavité pleurale après déperitonéisation des coupes diaphragmatiques (80, 81). La prise en charge des patients reposait alors sur une chirurgie itérative associée ou non à une chimiothérapie systémique. Malheureusement l'augmentation de la pression abdominale, secondaire à l'accumulation de mucine, entraînait des tableaux d'occlusion digestive et rendait impossible toute option chirurgicale. Le patient décédait alors le plus souvent dans un tableau de cachexie et d'obstruction intestinale.

Durant les deux dernières décennies, cette approche thérapeutique traditionnelle, qui permettait d'obtenir des survies globales à 5 ans variant de 53% à 67% et de l'ordre de 30% à 10 ans, a été progressivement remplacée par un nouveau concept thérapeutique basé sur, la

combinaison d'une chirurgie et d'une chimiothérapie locale (82). Actuellement, le traitement de référence dans la prise en charge de cette maladie repose sur la combinaison d'une CRS complète et d'une CHIP, et a permis d'augmenter radicalement le pronostic de cette maladie avec des taux de survie globale à 5 et 10 ans de 90% et 85% respectivement (83-85). Dans la série internationale de référence conduite par le *Peritoneal Surface Oncology Group International* (PSOGI) et portant sur 2 298 patients, le taux de survie à 5 ans atteignait 74% et la médiane de survie globale atteinte 196 mois (soit 16,3 ans). En cas de chirurgie de cytoréduction incomplète (CCR-2), le taux de survie à 5 ans chute à 24% comparé à 85% pour les CCR-0 et 80% pour les CCR-1 (86).

Par ailleurs, plusieurs études ont souligné l'impact du grade de la maladie péritonéale dans le cadre d'un traitement combinant CRS complète associée à une CHIP. Les patients ayant des lésions de bas grade sont associés à une survie plus élevée que les patients ayant des lésions de haut grade (42, 43, 45, 51, 52). Plus récemment, Passot et al. a montré un taux de survie actuarielle de près de 80% à 12 ans dans une cohorte de 187 patients présentant un PMP et traités par CRS combinée à une CHIP (16). Cependant, dans les formes les plus agressives ou non résécables, la chimiothérapie systémique semble peu efficace. Quelques cas cliniques rapportent des réponse effectives et prolongées sous anti-angiogéniques (bevacizumab) pour des patients atteints de PMP non résécables (87, 88). Ces données suggèrent une sensibilité plus importante du PMP pour le bevacizumab, et nécessitent des études complémentaires de validation.

3. LE MESOTHELIOME PERITONEAL

En 1908, Miller et Wynn décrivent pour la première fois un cas de mésothéliome malin du péritoine (89). Le mésothéliome malin est une tumeur rare, agressive, qui se développe à partir des cellules mésothéliales des séreuses telles que la plèvre, le péritoine, le péricarde ou la vaginale testiculaire.

3.1. Généralités

Le mésothéliome malin péritonéal (MP) se caractérise par un envahissement diffus des surfaces péritonéales et évolue principalement au niveau local, dans la cavité péritonéale. Les atteintes ganglionnaires et métastatiques, de mauvais pronostic, sont très rares. Environ 5% des patients présentent une atteinte pleurale associée (90).

Le rôle de l'amiante en tant que facteur de risque reste encore discuté dans le MP. Selon certaines études, l'exposition à l'amiante représenterait un facteur étiologique significatif du MP. Selon les séries, 10 à 30% des patients relateraient un antécédent d'exposition (91), mais son implication serait cependant largement moins importante que celle observée dans le mésothéliome pleural (6).

D'autres fibres minérales telles que l'érionite (fibre minérale appartenant au groupe des zéolites) ou le mica, ont été incriminées dans la tumorigénèse du mésothéliome malin du péritoine (92, 93). De nombreuses études ont détecté la séquence du papovavirus SV40 dans les échantillons de mésothéliome pleural et pour certains, le virus SV40 aurait un rôle de co-carcinogène associé à l'amiante. Les données sont peu nombreuses pour le mésothéliome malin du péritoine. Shivapurkar et al. ont analysé 11 cas de mésothéliomes péritonéaux et la séquence du SV40 a été détectée dans 7 de ces cas (94). Enfin, le rôle étiologique possible de la péritonite chronique ou de la radiothérapie abdominale a également été rapporté (95, 96).

3.2. Epidémiologie

Dans les pays industrialisés, son incidence est estimée aujourd'hui entre 0,5 et 3 cas/an/1 000 000 d'habitants chez l'homme, et entre 0,2 et 2 cas/an/1 000 000 d'habitants chez la femme (6, 97). Tandis qu'Orphanet estime une prévalence de 1,5 cas/100 000 d'habitants en Europe (code ORPHA 168811 ; CIM-10 : C78.6) (5). Le mésothéliome malin du péritoine ne représentant environ que 10 à 30% de tous les mésothéliomes malins (6, 98).

D'après les données du programme *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) aux Etats-Unis, l'incidence du mésothéliome pleural a augmenté entre 1973 et les années 1990. Son incidence a ensuite stagné voire diminué en raison des variations de l'utilisation de l'amiante avec un décalage de 20 à 40 ans. Selon certaines estimations, l'incidence du mésothéliome malin pourrait atteindre un pic dans les prochaines décennies dans les pays occidentaux (8, 9, 99). Parallèlement, l'incidence du MP a peu varié entre 1973 et 2003, suggérant ainsi que l'exposition à l'amiante n'est responsable que d'une minorité des cas de MP (100).

L'âge moyen de survenue varie de 47 à 60,5 ans et l'âge médian de 49 à 55,7 ans. Dans la majorité des séries, le MP affecte plus fréquemment les hommes, avec des taux variant de 52 à 78% des cas (101-105). Cependant, la prépondérance masculine observée dans le MP reste moins forte que celle observée dans le mésothéliome pleural. Du fait de la rareté du mésothéliome pleural chez les femmes, le ratio MP/mésothéliome pleural est plus élevé chez les femmes (1:2) que chez les hommes (1:5) (106).

3.3. Caractéristiques histopathologiques

Le MP se présente sous la forme de multiples nodules isolés ou confluents qui forment ainsi des masses sous forme de plaques. Ces nodules ou plaques sont d'aspect blanchâtre, hétérogènes, d'aspect solide, kystique ou mucoïde. Il peut s'étendre à toute la surface du péritoine voire même infiltré les viscères, en particulier la paroi intestinale et le grand épiploon. Dans les stades les plus avancés, il peut engainer complètement le tractus digestif. Il peut également infiltrer la plèvre par extension directe à travers le diaphragme ou via les vaisseaux lymphatiques trans-diaphragmatiques. Rarement, le MP se présente comme un processus localisé envahissant les organes adjacents sans extension à la totalité de la cavité péritonéale.

3.4. Diagnostic

3.4.1. Spécificités cliniques

Les circonstances de découverte sont principalement l'augmentation du volume de l'abdomen ainsi que des douleurs abdominales aspécifiques. L'apparition d'une hernie symptomatique est également rapportée dans 10% des cas. Ce mode de révélation est plus fréquent chez l'homme. La découverte fortuite au cours d'une laparoscopie est plus fréquente chez la femme.

3.4.2. Diagnostic biologique

Si les valeurs d'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) restent normales, celles du CA 19.9 (Antigène Carbohydate 19-9) sont très rarement élevées. Quant aux marqueurs CA 15.3 et CA 125, ils ont une sensibilité diagnostique de près de 50 % selon l'étude rapportée par Baratti et al. (107). Toutefois, cette étude montrait que le taux de CA 125 était significativement associé à l'étendue du MP et à un type histologique agressif.

3.4.3. Diagnostic radiologique

L'examen morphologique de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et la surveillance du MP reste aujourd'hui comme pour toutes les carcinoses péritonéales, le scanner thoraco-abdomino-pelvien. Mais il ne permet pas de dépister des lésions de moins de 5 mm et il sous-estime largement l'extension intrapéritonéale de la maladie (108). Toutefois, il conserve un rôle majeur dans l'appréciation de la résécabilité des lésions (109).

Récemment, Dubreuil et al. ont mis en évidence l'apport diagnostique du TEP scanner dans une population de MP épithélioïde et son impact pronostique (110).

3.4.4. Diagnostic histologique

La ponction d'ascite et son analyse cytologique permet très rarement d'établir un diagnostic. La biopsie tumorale constitue l'examen clé de la démarche diagnostique. Réalisée par voie percutanée radiologique, endoscopique ou chirurgicale coelioscopique, elle doit être préférée à la simple étude cytologique d'une ponction d'ascite. En raison des risques d'essaimage

tumoral au niveau des trajets de biopsie, l'abord doit se faire sur la ligne médiane pour en faciliter l'exérèse de la tumeur lors d'une possible intervention chirurgicale ultérieure. La mise en place de trocars latéraux est à éviter car elle conduit souvent à la diffusion pariétale de la maladie.

Lorsque des cellules sont retrouvées au niveau des prélèvements tumoraux, elles ont souvent l'aspect d'une banale « hyperplasie mésothéliale » et ne présentent pas les atypies suffisantes pour poser un diagnostic de certitude. La distinction entre MP et carcinose péritonéale d'origine adénocarcinomateuse est souvent difficile (111).

Le diagnostic de MP doit être suspecté devant la découverte de toute carcinose péritonéale sans tumeur primitive évidente. Des colorations immuno-histochimiques adaptées sur les biopsies chirurgicales et/ou radiologiques doivent être réalisées et permettent de faire le diagnostic différentiel entre mésothéliome malin péritonéal, carcinome papillaire séreux et adénocarcinomes non gynécologiques (14, 112, 113). En général, une coloration positive à la calrétinine et négative au B72.3 sont fortement évocatrices de mésothéliome péritonéal malin. D'après la *World Health Organization Classification of Tumours* propose en 2004 (114), les MMP sont classés en 3 grands groupes : le mésothéliome épithélioïde (forme la plus fréquente), le mésothéliome sarcomatoïde ou sarcomateux (extrêmement rare) et le mésothéliome biphasique où différents types histologiques sont retrouvés au sein de la même tumeur (115). En marge des 3 formes malignes citées ci-dessus, deux autres formes de mésothéliomes, considérées comme bénignes, sont décrites : le mésothéliome papillaire bien différencié et le mésothéliome multikystique. Ces deux formes présentent une évolution différente des formes malignes. Elles sont cependant relativement faciles à identifier morphologiquement (116, 117).

3.4.5. Diagnostic moléculaire

Le développement du MP fait suite à des altérations génétiques et moléculaires complexes (113). Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueurs moléculaires qui permettent d'affirmer le diagnostic de MP (113, 118). Certains marqueurs sont cependant en cours d'étude et semblent avoir un intérêt diagnostique et pronostique. La délétion homozygote du locus 9p21 entraînant une délétion de p16/CDKN2A avec perte de l'expression de la protéine P16, est observée dans 25% des mésothéliomes malins du péritoine. Cette délétion peut être explorée par technique FISH notamment dans les prélèvements cytologiques et peut être une aide dans le diagnostic de malignité pour différencier un mésothéliome malin d'une prolifération mésothéliale réactionnelle. Outre l'intérêt diagnostique, la mise en évidence de la délétion p16/CDKN2A aurait une valeur pronostique défavorable (119, 120). Les voies de signalisation Pi3 K/mTOR apparaissent dérégulées de façon prédominante dans les MP et associées à un pronostic plus péjoratif (121, 122). La présence d'une mutation fonctionnelle d'EGFR, observée dans 31% des cas de MP, serait, elle, associée à un meilleur pronostic (123). *Glut1* appartient à la famille des transporteurs du glucose associé à la membrane plasmique de certaines cellules. Son expression en immunohistochimie dans les tumeurs malignes a un intérêt diagnostique, mais aurait également un intérêt pronostique dans les MP (124).

Le gène *BAP1*, qui code pour la protéine BRCA1, est un gène dit « suppresseur de tumeurs » dont l'activité de désubiquitination est impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires, en particulier dans la régulation de la transcription de nombreux gènes qui participent au cycle cellulaire. La mutation germinale de *BAP1* est responsable d'un risque accru de survenue, à un âge jeune, de nombreux cancers graves parmi les plus fréquents : tumeurs mélanocytaires cutanées atypiques (BAPomes), mélanome choroïdien, mésothéliome (pleural et/ou péritonéal), carcinomes rénaux à cellules claires. Des mutations somatiques de *BAP1* (sans

risque de survenue d'autres cancers) sont également décrites dans les mêmes types tumoraux, ce qui confirme que cette anomalie est importante dans la progression tumorale et qu'elle est spécifique de certains tissus. Plusieurs études ont montré que, la perte de l'expression de *BAP1* était un marqueur diagnostique spécifique pour distinguer les proliférations réactionnelles du mésothéliome malin des formes plus bénignes (125, 126). Récemment Leblay et al. ont montré que la perte de l'expression de *BAP1* était à considérer comme un facteur significatif et indépendant de bon pronostic (127).

Enfin, des études récentes ont souligné l'impact pronostique majeur de l'index Ki-67 en termes de survie (128, 129).

3.5. Prise en charge thérapeutique et évolution

Le MP est une pathologie rare dont l'évolution spontanée est toujours fatale. Le traitement de cette pathologie a longtemps été palliatif en associant une chirurgie à visée palliative et symptomatique à une chimiothérapie systémique. Plusieurs agents de chimiothérapie systémique ont ainsi été utilisés sans réelle amélioration du pronostic et avec des médianes de survie rapportées n'excédant pas 15 mois (130-133). L'utilisation de protocoles de chimiothérapie péri-opératoire diffère selon les équipes. Du fait de l'évolution principalement péritonéale de cette pathologie (134), la CRS combinée à une CHIP est devenue le traitement de référence (135). Yan et al. ont rapporté dans une revue de la littérature portant sur 7 études, une médiane de survie de 34 à 92 mois pour une population de 240 patients présentant un MP, traités par l'association CRS et la CHIP utilisant en mono- ou en polychimiothérapie avec la mitomycine C, le cisplatine et la doxorubicine (136).

Dans l'étude de Yan et al. en 2009, qui constitue la plus grande cohorte rapportée à ce jour, quatre principaux facteurs sont associés à la survie de manière indépendante : le sous-type épithélioïde, l'absence d'envahissement ganglionnaire, un CC-score à 0 ou 1 et le traitement par CHIP (137, 138). Parmi les facteurs pronostiques immunohistochimiques indépendants

qui ont été rapportés dans la littérature, la perte d'expression de la protéine p16, l'expression de Ki67 (>9%) (128), la positivité de *Glut1* (124, 139) et une forte expression de *Muc1* (140) sont associés à un mauvais pronostic.

Une chimiothérapie périopératoire immédiate ou au long cours peut venir compléter la procédure CRS combinée à une CHIP mais sa place reste encore peu étudiée. Récemment, Kepenekian et al. ont montré l'impact négatif de la chimiothérapie néo-adjuvante sur la survie au travers d'une large cohorte rétrospective de patients traités à visée curative par l'association CRS et CHIP (141).

Une étude récente de Sugarbaker et al. a montré l'impact significatif sur la survie à 5 ans d'une chimiothérapie intra-péritonéale (paclitaxel ou pemetrexed) administrée au long cours (durant les 6 mois postopératoires) en association avec une chimiothérapie systémique adjuvante (cisplatine 75 mg/m²) chez une population de 29 cas de MP de type épithélioïde traités par CRS et CHIP associées (142). Ces résultats préliminaires demandent à être confirmés sur de plus larges études.

Enfin, les résultats de l'essai clinique randomisé MAPS (ClinicalTrials.gov NCT00651456) démontrant l'impact significatif en terme de survie de l'ajout de bevacizumab associé à une chimiothérapie systémique de type pemetrexed (500 mg/m²) plus cisplatine (75 mg/m²) dans le mésothéliome pleural, suggèrent de construire de futures études basées sur cette stratégie thérapeutique et adaptées au MP (143).

4. CARCINOME SEREUX PRIMITIF DU PERITOINE

4.1 Généralités

Le carcinome séreux primitif du péritoine (CSPP) a été décrit pour la première fois par Swerdlow en 1959 (144). L'origine du CSPP n'est pas encore complètement élucidée. Il partagerait avec les cancers ovariens, une origine embryologique commune, l'organe de Müller, dont résultent le péritoine et l'épithélium germinatif ovarien. La trompe de Fallope en

serait ainsi le site primitif. Il a été montré que les femmes portant des mutations du gène *BRCA1* ont un risque plus élevé de développer un CSPP (145, 146). Le CSPP peut survenir plusieurs années après une ovariectomie pour maladie bénigne ou une ovariectomie prophylactique.

4.2 Epidémiologie

Le CSPP du péritoine est une pathologie très rare (code ORPHA 168829 ; CIM-10 : C48.2) dont l'incidence reste encore peu connue. Une revue de la littérature internationale fait apparaître, au travers d'une cohorte de 217 cas rapportés entre 1974 et 2006, la prédominance quasi exclusivement féminine de cette pathologie avec, 215 cas chez la femme et seulement 2 chez l'homme, pour un âge au moment du diagnostic compris entre 33 et 70 ans (147). Le CSPP représente environ 10% des carcinomes séreux pelviens (148). La tumeur apparaît à l'âge adulte, à 60 ans en moyenne au moment du diagnostic (149).

4.3 Diagnostic

Cliniquement les symptômes ne sont pas spécifiques et sont semblables à ceux observés dans les carcinoses péritonéales secondaires d'origine ovarienne. La tumeur se développe dans le péritoine et se dissémine à l'abdomen, au pelvis et sur les ovaires. Macroscopiquement cette tumeur se traduit par une carcinose avec un péritoine micronodulaire et une atteinte le plus souvent massive de l'épiploon.

Si l'imagerie est non spécifique, des signes sont évocateurs, tels que la présence de calcifications diffuses et expansives, notamment du grand épiploon, des ovaires de taille normale (même s'il peut exister des implants à leur surface), et la présence de métastases ganglionnaires et hépatiques (150).

Le diagnostic différentiel avec la carcinose péritonéale d'origine ovarienne d'une part, et avec le MP de type épithélioïde d'autre part, est difficile (149). Le diagnostic de CSPP ne peut

donc être évoqué qu'après avoir éliminé formellement une carcinose péritonéale secondaire à un adénocarcinome ovarien et un MP.

Le diagnostic histologique doit être porté avec prudence, seulement après analyse immunohistochimique complémentaire (151). Le CSPP est négatif aux marqueurs spécifiques du MP (thrombomoduline, calrétinine CK 5/6) et positif aux marqueurs d'adénocarcinome (ACE, BerEp4, B72.3, ...) (152-155).

Enfin, sur le plan biomoléculaire, les CSPP seraient associés à une délétion chromosomique (délétion 9cM sur 6q 23-24) (156).

4.4 Evolution et prise en charge thérapeutique

En l'absence de traitement, le pronostic du CSPP est sombre avec une médiane de survie de 10 mois (157). De par ses origines embryologiques communes avec les ovaires, des traitements similaires aux cancers ovariens ont été proposés. Ainsi, des survies plus longues ont été rapportées après un traitement par chimiothérapie systémique à base de sels de platine associée à du paclitaxel, suivie d'une CRS optimale (4 à 36 mois de survie) (149, 158, 159). Une CRS optimale apparaît alors comme un facteur pronostique majeur. En raison de l'atteinte péritonéale, l'intérêt de l'association locorégionale d'une CRS et d'une CHIP a également été évalué, avec l'obtention, après chimiothérapie systémique et sur de faibles effectifs, d'une certaine efficacité et des survies prolongées (160, 161).

5. TUMEURS DESMOPLASTIQUES A PETITES CELLULES RONDES DU PERITOINE

5.1 Généralités

Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (TDPCR) ont été identifiées pour la première fois en 1989 par Gerald et Rosai qui ont décrit un type différent de tumeur à petites cellules bleues ayant une localisation préférentielle au niveau des surfaces sereuses telles que

le péritoine. Les TDPCR du péritoine se propagent à l'épiploon et aux ganglions lymphatiques et disséminent par voie hématogène principalement au foie (162-167).

5.2 Epidémiologie

Les TDPCR sont des tumeurs rares qui affectent préférentiellement l'adolescent ou l'adulte jeune de sexe masculin (167-169) avec un rapport de cinq hommes pour une femme (164, 166) et une prédominance chez la population jeune et caucasienne (168-171). On ne connaît aucun facteur étiologique pour ces tumeurs.

5.3 Physiopathologie

L'histogénèse des TDPCR est incertaine, mais sa prédilection pour les séreuses suggère une origine mésothéliale (172). Elles se développent aux dépens des séreuses, plus particulièrement du péritoine, et se présentent typiquement comme une volumineuse masse associée à de multiples nodules satellites, avec parfois une infiltration viscérale (168). Elles touchent plus rarement la plèvre (173), les ovaires (174) ou la vaginale testiculaire avec seulement une dizaine de cas décrits dans la littérature (175).

5.4 Diagnostic

Les symptômes et signes cliniques ne sont pas spécifiques (164, 166). La majorité de la masse tumorale, intra-abdominale, est palpable. Une occlusion, une ascite, et une hépatomégalie peuvent également être associées et observées.

Les métastases hépatiques sont communes au diagnostic et à la rechute. Les autres sites de métastases sont les ganglions lymphatiques, les poumons et les os.

Des examens d'imagerie médicale (scanner, IRM et TEP-scanner) sont souvent informatifs mais non spécifiques puisqu'ils retrouvent un aspect de masses multiples intrapéritonéales, sans organe d'origine précis, parfois associées à des métastases hépatiques ou de l'ascite. Le diagnostic clinique est difficile en raison de la rareté de ces tumeurs et de leur ressemblance avec d'autres entités tumorales à petites cellules rondes tels que le sarcome d'Ewing, les

tumeurs neuroectodermiques périphériques primitives (PNET), la tumeur de Wilms, le rhabdomyosarcome. Le diagnostic repose sur l'examen histologique de prélèvements obtenus au cours d'un bilan endoscopique ou d'une coelioscopie. Les analyses moléculaires permettent d'affirmer ou de confirmer le diagnostic. Les TDPCR présentent une translocation spécifique t(11;22)(p13;q12) entraînant la fusion de deux gènes (176) : le gène EWS (*Ewing sarcoma gene breakpoint region 1*), situé sur le fragment q12 du chromosome 22, impliqué dans différentes tumeurs telles que le sarcome d'Ewing et les PNET (t(11;22) (q24;q12)) et le gène WT1 (*Wilms tumor gene*), situé sur le fragment p13 du chromosome 11, qui est impliqué dans la tumeur de Wilms. La protéine de fusion EWS-WT1 agirait comme un activateur de la transcription (168, 172). La détection du transcrit de fusion par la technique de *Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), sur du matériel tumoral congelé ou inclus en paraffine, confirme le diagnostic de TDPCR dans plus de 95% des cas (168, 177). Toutefois, le mécanisme moléculaire sous-jacent demeure inconnu. Plusieurs autres translocations chromosomiques associées ont également été décrites (t(5;19), t(X;16) et t(4;10).

5.5 Prise en charge thérapeutique et évolution

Les TDPCR sont généralement associées à des caractéristiques agressives et à un mauvais pronostic. Il n'existe à ce jour aucune recommandation de prise en charge clinique et aucun produit cytotoxique n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans cette indication. Une prise en charge multidisciplinaire en centre expert est cependant indispensable.

Certaines études, sur de faibles effectifs, ont montré qu'une chirurgie d'exérèse large de la masse tumorale initiale associée à une chimiothérapie et une radiothérapie améliorent la survie sans progression (178-181).

Des études prospectives sont en cours pour évaluer l'effet de la CHIP (182), de la chimiothérapie d'entretien et de la thérapie ciblée.

6. PSAMMOCARCINOMES SEREUX DU PERITOINE

Les psammocarcinomes séreux du péritoine sont en fait une variante rare des tumeurs séreuses primitives du péritoine caractérisée par la présence massive des corps psammomateux et des critères cytologiques de bas grade de malignité (183).

Ils sont fréquemment remaniés par des phénomènes nécrotiques et peuvent présenter des calcifications à type de psammome, d'où le nom de psammocarcinome. Les psammomes sont des calcosphérites ou microcalcifications arrondies lamellaires et concentriques.

Le diagnostic se fait sur la découverte de corps psammeux (75%), d'aspect spécifique en microscopie, associés à des plages de carcinome séreux. Le diagnostic différentiel en imagerie ne peut être fait (184).

Caractérisé par sa pauvreté en cellules tumorales, le pronostic des psammocarcinomes est assez favorable et comparable à celui des tumeurs séreuses « *border line* » de l'ovaire (185).

Leur évolution est lente et se rapproche de celle des adénocarcinomes séreux ovariens de bas grade. C'est une tumeur rarement agressive avec invasion du péritoine ou des viscères intrapéritonéaux (186). Mais leur récurrence, fréquente et inexorable, aboutit au décès par compression digestive et envahissement des différents organes intra-abdominaux après plusieurs années d'évolution (187).

La prise en charge thérapeutique des psammocarcinomes est semblable à celles des CSPP et consiste en une chirurgie de *debulking* avec la résection complète de la tumeur plus ou moins associée à une CHIP et suivie d'une chimiothérapie à base de sels de platine (149, 188).

L'efficacité de la CHIP et de la chimiothérapie intrapéritonéale reste à évaluer.

7. CONCLUSION

De par leurs particularités physiopathologiques, dont certaines demeurent méconnues, les difficultés diagnostiques qu'elles posent et la complexité de leur prise en charge, les cancers rares représentent un réel défi pour la pratique clinique

La méconnaissance de ces pathologies rares est source d'errance diagnostique, voire parfois des diagnostics erronés, pouvant conduire à un traitement inadéquat. Le diagnostic positif, notamment pour les mésothéliomes péritonéaux, peut s'avérer difficile et conduire à un retard de prise en charge thérapeutique.

Ces données soulignent l'importance de l'expertise des équipes ainsi que les spécificités de compétences et de moyens que la prise en charge que ces tumeurs demandent, depuis le diagnostic, et tout au long du suivi post-thérapeutique.

Une approche pluridisciplinaire associée à une prise en charge précoce et partagée entre équipes expertes et équipes de cancérologie de proximité sont nécessaires pour permettre d'établir des parcours de soins personnalisés et formaliser des propositions de prise en charge thérapeutique optimale pour les patients.

Par ailleurs, l'information et la formation des spécialistes aux difficultés diagnostiques et modalités de prise en charge de ces cancers rares doivent contribuer à réduire les délais d'accès à une prise en charge experte et permettre une égalité d'accès aux soins pour tous les patients.

PARTIE 2

LE RESEAU FRANÇAIS DES TUMEURS RARES DU PERITOINE (RENAPE)

1. INTRODUCTION

Le plan cancer I était l'un des cinq plans stratégiques quinquennaux de santé publique prévus pour atteindre les objectifs de la Loi de Santé Publique de 2004 (189). A l'issue de ce premier plan (2003-2007), un deuxième a suivi pour réaffirmer des objectifs stratégiques déclinés à travers 5 axes, 30 mesures et 118 actions **[Tableau 1 Deuxième Plan Cancer 2009-2013]**. Ce deuxième plan, piloté par la Direction Générale de la Santé (DGS), a été mis en œuvre principalement par l'Institut National du Cancer (INCa) et pour sa partie « recherche », par convention avec l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN) regroupant les grands acteurs français en sciences de la vie et de la santé.

Dans le cadre de l'action 23.1 « *Labelliser les centres de référence pour les cancers rares* » du deuxième plan cancer, l'organisation de la prise en charge des patients atteints de cancers rares a été confiée à l'INCa, en lien avec la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Cette nouvelle organisation est venue ainsi compléter la structuration mise en place, quelques années auparavant autour des centres de référence et centres de compétence pour les maladies rares et qui s'appuyait sur la démarche définie dans le deuxième plan « Maladies Rares » 2005-2008 (190).

Les objectifs attendus de cette nouvelle organisation mise en place pour les patients atteints de cancers rares, étaient de pouvoir proposer à ces patients, une prise en charge leur garantissant l'accès à une expertise médicale quel que soit leur lieu de prise en charge, à la fois par la mise en place d'une relecture de prélèvements tumoraux par des experts pathologistes pour un diagnostic certain, ainsi que par la discussion systématique de leur dossier médical par des experts cliniciens et ainsi définir une prise en charge thérapeutique adaptée.

Deuxième Plan cancer 2009-2013
Axe 1 - Recherche (26 actions - mesures 1 à 5)
Assurer le transfert rapide des avancées de la recherche au bénéfice de tous les malades
Axe 2 - Observation (12 actions - - mesures 6 à 9)
Mieux connaître la réalité des cancers en France
Axe 3 - Prévention – dépistage (37 actions - mesures 10 à 17)
Prévenir pour éviter des cancers ou réduire leur gravité
Axe 4 - Soins (27 actions - mesures 18 à 24)
Garantir à chaque patient un parcours de soins personnalisé et efficace
Axe 5 - Vivre pendant et après le cancer (16 actions - mesures 25 à 30)
Améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie, combattre toute forme d'exclusion

Tableau 1 Deuxième Plan Cancer 2009-2013

Depuis 2009, cette organisation s'est faite au travers de quatre campagnes d'appels à projets coordonnées conjointement par l'INCa et la DGOS. Ces campagnes successives ont abouti à la mise en place de 23 réseaux cliniques experts et de 4 réseaux anatomopathologiques associés, répartis sur tout le territoire français. Au terme d'une évaluation rigoureuse réalisée en 2014, le réseau RENAPE ainsi que 18 autres organisations ont ainsi été labellisés « réseaux nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte » parmi lesquelles : 14 réseaux cliniques *[Tableau 2 Réseaux experts nationaux cliniques pour cancers rares de l'adulte]* et les 4 réseaux anatomopathologiques *[Tableau 3 Réseaux experts nationaux anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte (structuration 2009)]*. Cette labellisation témoigne de l'implication des équipes et de leur excellence dans la réalisation de leurs missions. Une prochaine évaluation par les autorités compétentes est prévue en 2018 pour reconduire et accorder le label « réseaux nationaux de référence pour cancers rares de l'adulte ».

Nom du réseau	Coordinateur	Centre coordinateur national
Réseaux labellisés par l'INCa en 2014		
CELAC	Pr Christophe Cellier	Hôpitaux universitaires Paris Ouest - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
COMETE-Cancer	Pr Jérôme Bertherat	Hôpitaux universitaires Paris Centre - Hôpital Cochin, Paris
GFELC	Pr Martine Bagot	Hôpitaux universitaires Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal, Paris
LOC	Pr Khé Hoang-Xuan	Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Paris
MTG	Pr François Golfier	Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon
NETSARC	Pr Jean-Yves Blay	Centre Léon Bérard, Lyon
POLA	Pr Jean-Yves Delattre	Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Paris
PREDIR	Pr Stéphane Richard	CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, Paris
REFCOR	Dr François Janot	Institut Gustave Roussy, Villejuif
RENAPE	Pr François-Noël Gilly	Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon
RENATEN	Pr Patricia Niccoli	CHU de Marseille - Hôpital de la Timône, Marseille
RYTHMIC	Pr Benjamin Besse	Institut Gustave Roussy, Villejuif
TMRO	Pr Isabelle Ray-Coquard	Centre Léon Bérard, Lyon
TUTHYREF	Dr Eric Baudin	Institut Gustave Roussy, Villejuif

Réseaux de structuration plus récente (2011-2012)

CANCERVIIH	Cancers chez les patients infectés par le VIH	Pr Jean-Philippe Spano	Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Paris
CARADERM	Cancers cutanés rares	Pr Laurent Mortier	CHRU de Lille - Hôpital Claude Huriez, Lille
CARARE	Cancers rares du rein	Dr Bernard Escudier	Institut Gustave Roussy, Villejuif
K-VIROGREF	Cancers viro-induits chez le transplanté	Pr Véronique Leblond	Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Paris
MELACHONAT	Mélanomes de l'uvée	Dr Laurence Desjardins Dr Sophie Piperno-Neumann	Institut Curie, Paris
MESOCLIN	Mésothéliomes pleuraux malins	Pr Arnaud Scherperell	CHRU de Lille - Hôpital Albert Calmette, Lille
RESOS	Sarcomes osseux	Pr François Gouin	CHU de Nantes - Hôtel Dieu, Nantes
TUCERA	Tumeurs cérébrales rares	Pr Hugues Loiseau	CHU de Bordeaux-GH Pellegrin

Tableau 2 Réseaux experts nationaux cliniques pour cancers rares de l'adulte

Nom du réseau	Coordinateur	Centre coordinateur national	Liens avec les réseaux cliniques
Lymphopath	Pr Georges Delsol	CHU Toulouse	GFELC LOC CELAC VIROGREF
MESOPATH-IM@EC	Pr Françoise Galateau-Sallé	Centre Léon Bérard, Lyon	MESOCLIN RENAPE
RRePS	Pr Jean-Michel Coindre	Institut Bergonié, Bordeaux	NETSARC RENAPE
TENpath	Pr Jean-Yves Scoazec	Institut Gustave Roussy, Villejuif	RENATEN

Tableau 3 Réseaux experts nationaux anatomopathologiques pour cancers rares de l'adulte (structuration 2009)

2. ORGANISATION DU RESEAU RENAPE

Ainsi, en 2009, à l'initiative du Pr François-Noël Gilly (Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon), nous avons constitué le réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE) centré sur cinq types de tumeurs péritonéales : les pseudomyxomes péritonéaux, les mésothéliomes péritonéaux, les carcinomes séreux primitifs péritonéaux, les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes et les psammocarcinomes. Comme précédemment décrit, ces tumeurs rares, nécessitent une prise en charge complexe et spécialisée avec des spécificités de compétences et de moyens depuis leur diagnostic jusqu'à leur suivi post-thérapeutique. Leur prise en charge se doit de suivre une approche multidisciplinaire où, chirurgiens, oncologues, radiologues, anatomopathologistes, médecins nucléaires et médecins du travail doivent être sollicités et intervenir dans le parcours de soins des patients de manière concertée.

2.1. Cartographie et organisation du réseau RENAPE

Le réseau RENAPE est à ce jour présent dans la quasi-totalité des régions de France métropolitaine [**Figure 5** *Cartographie nationale du réseau RENAPE*]. Le déploiement de ce maillage territorial a permis, d'établir une standardisation des parcours de soins spécifiques au sein d'équipes spécialisées, de garantir une qualité et une égalité d'accès aux soins et à l'expertise pour tous les patients, et de permettre l'accès aux traitements innovants aux plus grand nombre des patients concernés. Ces filières de soins ainsi mises en place s'articulent autour de structures (inter-) régionales qui regroupent des équipes médico-chirurgicales multidisciplinaires, toutes spécialisées dans la prise en charge des tumeurs rares du péritoine et plus généralement des carcinomes péritonéaux digestives et ovariennes. Ces structures bénéficient de plateaux médico-techniques spécifiques (anatomopathologie, imagerie, biologie moléculaire) qui sont en relation étroite avec les centres experts cliniques (inter-) régionaux pour pouvoir ainsi proposer un accès aux thérapeutiques innovantes le cas échéant.

L'absence d'équipes spécialisées dans les territoires ultramarins français ont conduit à mettre en place des filières de soins avec les trois centres experts (inter-) régionaux du réseau RENAPE pour les patients issus de ces territoires.

Les équipes membres et constitutives du réseau RENAPE bénéficient ainsi :

- de l'appui et du soutien logistique du Réseau. Ce dernier leur apporte une aide matérielle, des ressources dédiées, ainsi qu'une aide organisationnelle pour la mise en place de réunions et la constitution d'un observatoire épidémiologique national ;
- de formations spécifiques (DIU Carcinomes Péritonéaux) pour lesquelles les centres experts (inter-) régionaux et centres de compétences du Réseau sont validés comme terrains de stage ;
- de la communication institutionnelle du Réseau sur les procédures de prise en charge des tumeurs rares du péritoine et sur les protocoles validés de CHIP.

En charge de la coordination nationale du réseau, mes actions développées depuis 2009 ont pour objectifs :

- de structurer le développement du réseau et renforcer sa visibilité ;
- d'apporter l'appui nécessaire à l'organisation du circuit de double lecture histologique ;
- d'aider à l'organisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours au niveau national et/ou (inter-) régional ;
- de contribuer à promouvoir la recherche au travers d'études collaboratives en recherche fondamentale, translationnelle et clinique ;
- d'organiser l'actualisation de recommandations de bonnes pratiques cliniques et assurer leur diffusion à l'ensemble des équipes du réseau mais aussi au-delà ;
- de mettre en place un observatoire épidémiologique de ces cancers au travers d'une base de données nationale permettant de recenser le plus grand nombre de cas signalés ;

- d'organiser des formations destinées à tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces cancers rares ;
- de participer à l'information des patients et de leur entourage, en développant des liens étroits avec l'association de patients AMARAPE d'une part, et en communiquant sur ces pathologies rares et leurs prises en charge auprès du grand public d'autre part (portail Orphanet).

A l'initiative des équipes constitutives du réseau, des critères spécifiques ont été validés afin de définir précisément pour chacune de ces entités, leur niveau d'expertise et leur champ de compétences. Ces critères, évolutifs, sont résumés dans le **Tableau 4** *Critères de définition des Centres Experts (CE) inter-régionaux, des Centres de Compétences (CC) et des Structures Spécialisées associées au Réseau RENAPE ci-après.*

Sur le modèle d'organisation définie pour les « maladies Rares », le réseau RENAPE s'appuie sur trois types d'entité qui agissent toutes en interconnexion **[Tableau 5** *Liste des entités constituant le réseau RENAPE]* :

- 3 centres experts (inter-) régionaux (CE) ;
- 6 centres de compétences (inter-)régionaux (CC) ;
- 28 structures spécialisées associées (SS).

	<i>Centre expert (inter-)régional (CE)</i>	<i>Centre de compétences(CC)</i>	<i>Structure spécialisées associées (SS)</i>
Expérience Ancienneté Nombre de patients pris en charge Nombre de procédures CHIP	≥ 5 ans (PMP, MP) ≥ 5 patients/an ≥ 4 CHIP (PMP, MP)	≥ 3 ans (PMP, MP) ≥ 10 CHIP	
Prise en charge de recours	Coordination de RCP (supra-) régionale Liens avec CC et SS	Orientation de la décision thérapeutique en concertation avec les CE	
Recherche	Coordination de collections biologiques Promotion et coordination d'études cliniques et de recherches translationnelles	Participation aux collections biologiques Associé aux études promues cliniques et de recherches translationnelles	
Production scientifique	≥ 1 publication / 4 ans (tumeurs rares)	≥ 1 publication / 4 ans (CHIP, carcinoses)	
Surveillance épidémiologique	Participation à l'Observatoire National (signalements des cas)		
Expertise	Quorum de référents multidisciplinaires USC/USI, service réanimation spécialisés		
Enseignement	Coordination et promotion d'enseignements (post-) universitaires Terrain de stage validé	Participation et promotion d'enseignements (post-) universitaires Terrain de stage validé	Participation et promotion d'enseignements (post-) universitaires
Communication	Informations professionnels de santé Information grand public	Information grand public	
Visibilité	Participation aux journées annuelles du Réseau		

Tableau 4 Critères de définition des Centres Experts (CE) inter-régionaux, des Centres de Compétences (CC) et des Structures Spécialisées associées au Réseau RENAPE

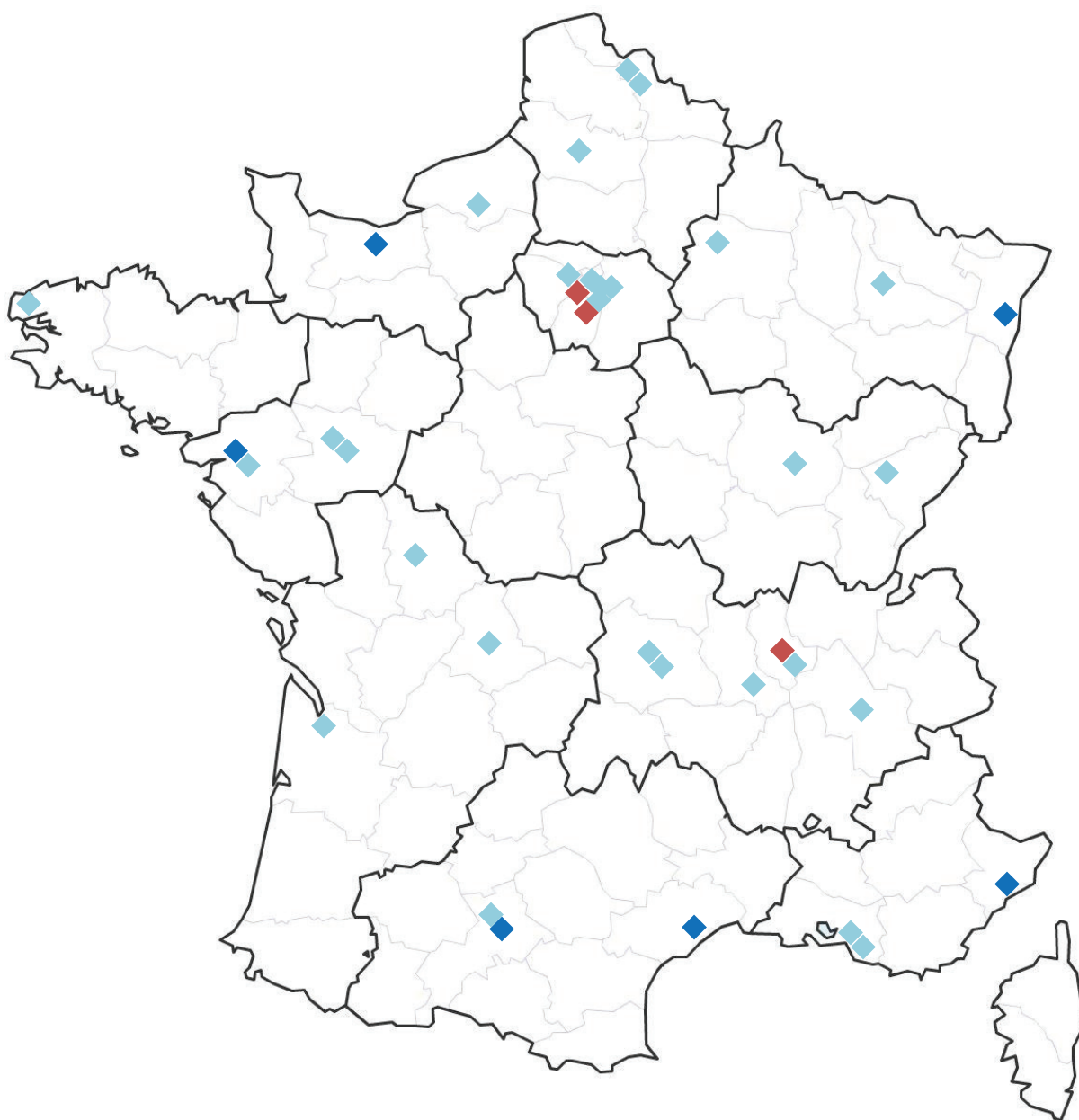


Figure 5 Cartographie nationale du réseau RENAPE

Centres experts (inter-) régionaux - CE (◆)			
Etablissement	Ville	Région	Responsables
Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon	Pierre-Bénite	Auvergne/Rhône-Alpes	Pr Olivier Glehen
Institut Gustave Roussy	Villejuif	Île-de-France	Dr Diane Goere
Hôpitaux universitaires Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal	Paris		Pr Marc Pocard
Centres de compétences - CC (◆)			
Etablissement	Ville	Région	Responsables
CHU l'Archet II	Nice	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Dr Jean-Marc Bereder
Centre François Baclesse	Caen	Normandie	Dr Jean-Marc Guilloit
Institut du Cancer de Montpellier (ICM)	Montpellier	Occitanie	Dr François Quenet
Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole (IUCT) - Claudius Regaud	Toulouse		Dr Gwenaël Ferron
CHRU Haute-pierre	Strasbourg	Grand Est	Pr Cécile Brigand
Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO)	St Herblain, Angers	Pays de Loire	Dr Emilie Thibaudau, Dr Frédéric Dumont (Site René Gauducheau) - Dr Romuald Wernert (Site Paul Papin)
Structures spécialisées associées - SS (◆)			
Etablissement	Ville	Région	Responsables
CHU Nord	St Etienne	Auvergne/Rhône-Alpes	Pr Jack Porcheron - Dr Karine Abboud
CHU Albert Michallon	Grenoble		Pr Catherine Arvieux
Centre Léon Bérard	Lyon		Dr Pierre-Meeus, Dr Patrice Peyrat
CHU Estaing	Clermont-Ferrand		Pr Denis Pezet
Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand		Pr Christophe Pomel
CHU Bocage	Dijon	Bourgogne-Franche-Comté	Pr Patrick Rat, Pr Pablo Ortega-Deballon
CHU Jean Minjot	Besançon		Pr Bruno Heyd
Institut du Cancer de Lorraine (ICL)	Vandœuvre-lès-Nancy	Grand Est	Pr Frédéric Marchal
CHU Robert Debré	Reims		Pr Reza Kianmanesh
CHRU Claude Huriez	Lille	Hauts-de-France	Pr Christophe Mariette
Centre Oscar Lambret	Lille		Dr Eric Leblanc
CHU Amiens-Picardie	Amiens		Pr Jean-Marc Régimbeau
CHU Charles Nicolle	Rouen	Normandie	Pr Jean-Jacques Tuech
CHU Morvan	Brest	Bretagne	Dr Jean-Philippe Metges
CHU Sainte Marie	Angers	Pays de Loire	Dr Gérard Lorimier
CHU Hôtel-Dieu	Nantes		Dr Yann Touchefeu
Institut Paoli Calmettes	Marseille	Provence-Alpes-Côte d'Azur	Dr Cécile de Chaisemartin
CHU La Timône	Marseille		Pr Nicolas Pirro
CHU Purpan	Toulouse	Occitanie	Dr Laurent Ghouti
Institut Bergonié	Bordeaux	Nouvelle Aquitaine	Dr Frédéric Guyon
CHU de la Milettrie	Poitiers		Dr Thomas Courvoisier-Clément
CHU Dupuytren	Limoges		Dr Sylvaine Durand Fontanier
Hôpitaux universitaires Est Parisien - Hôpital St Antoine	Paris	Île-de-France	Pr Jérémie Lefevre
Institut Curie	Paris		Pr Pascale Mariani
Hôpitaux universitaires Paris Ouest - Hôpital Européen Georges Pompidou	Paris		Pr Franck Zinzindohoue
Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix	Paris		Pr Mehdi Karoui
Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val-de-Seine – Hôpital Louis Mourier	Colombes		Pr Simon Msika
Hôpitaux universitaires Est Parisien - Hôpital Tenon	Paris		Dr Valéria Loi

Tableau 5 Liste des entités constituant le réseau RENAPE

2.2. Fonctionnement du réseau RENAPE

2.2.1. Coordination nationale

Le réseau RENAPE s'appuie sur une équipe de coordination dont j'ai la responsabilité depuis 2009. Cette équipe, localisée au Centre Hospitalier Lyon Sud (Hospices Civils de Lyon), est en charge des relations avec les équipes constitutives du réseau, les tutelles et autorités compétentes (INCa, InVS, directions d'établissements). Elle assure de surcroît l'interface avec les structures d'appui (gestion et analyses de données), les partenaires extérieurs (support informatique et technique) et les groupes d'experts (RENA-PATH, RENA-RAD) sur lesquels s'appuie le réseau pour son fonctionnement et la réalisation de travaux scientifiques. L'équipe dispose d'assistants de recherche clinique pour offrir l'aide nécessaire aux centres pour actualiser les suivis de leurs cas signalés et assurer à la complétude des données. Ce soutien aux centres permet un contrôle qualité, régulier et précis, des données saisies.

2.2.2. Groupes d'experts

2.2.2.1. Comité scientifique

Le réseau RENAPE dispose d'un comité scientifique composé de six membres désignés. Ce comité scientifique a en charge :

- de définir le périmètre de la base de données et de ses évolutions substantielles ;
- de valider une charte d'utilisation et d'exploitation des données ;
- de statuer sur les propositions de collaborations scientifiques ;
- de statuer sur les demandes de mise à disposition de données et/ou d'échantillons biologiques (le cas échéant), en cas de projets similaires proposés par des équipes différentes, le comité scientifique peut proposer des collaborations entre les équipes ;
- d'instruire l'intégration de nouveaux centres et l'exclusion de centres participants ;
- de suivre l'évolution des travaux engagés.

Le comité scientifique est composé des six membres suivants :

- Pr Frédéric Bibeau, service d'anatomie pathologique (CHU de la Côte de Nacre, Caen) ;
- Pr Olivier Glehen, service de chirurgie générale, digestive et endocrinienne (Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite) ;
- Dr Diane Goere, département de chirurgie digestive et hépatobiliaire (Institut Gustave Roussy, Villejuif)
- Dr Sylvie Isaac, service d'anatomie et cytologie pathologiques (Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite) ;
- Pr Marc Pocard, service de chirurgie digestive (Hôpitaux universitaires Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal, Paris) ;
- Dr François Quenet, service de chirurgie oncologique (Institut du Cancer de Montpellier).

2.2.2.2. Groupe RENA-PATH

Le groupe RENA-PATH rassemble les anatomopathologistes référents des différentes équipes constitutives du réseau RENAPE. Les principales actions du groupe RENA-PATH sont centrées sur la définition et l'harmonisation des critères diagnostiques histologiques, la déclaration de nouveaux cas à l'observatoire épidémiologique et la double lecture histologique des cas au diagnostic difficile, en collaboration avec le réseau national de référence anatomopathologique MESOPATH-IM@EC pour les mésothéliomes péritonéaux (191). Tout pathologiste peut ainsi demander un avis diagnostique complémentaire en sollicitant directement l'un des pathologistes du groupe RENA-PATH. Des séances de relecture, collégiales, en présence d'au moins 5 pathologistes référents du groupe, sont également organisées au minimum 3 fois par an pour discuter des cas les plus complexes. Ces séances s'inscrivent ainsi dans une démarche de formation continue mise en place au sein du groupe. Le groupe RENA-PATH participe activement, au sein du PSOGI, à plusieurs travaux

de recherche internationaux. L'un d'entre eux, coordonnée par le Dr N. J. Carr (*Peritoneal Malignancy Institute*, Basingstoke, Royaume-Uni) a permis de redéfinir la classification histologique des pseudomyxomes péritonéaux selon de nouveaux critères diagnostiques (192).

2.2.2.3. Groupe RENA-RAD

Le Groupe RENA-RAD rassemble les radiologues référents des différents centres et structures spécialisées rattachés au réseau RENAPE (Centres Hospitalo-Universitaires et Centres de Lutte Contre le Cancer). Ce groupe a été formé sous l'égide du réseau RENAPE et de la Société française d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD). Les actions et les objectifs du Groupe RENA-RAD s'articulent autour de :

- La pratique clinique :
 - définir des recommandations pour la réalisation des scanners et IRM du péritoine et harmoniser les pratiques. Un protocole standardisé et optimisé d'IRM péritonéale a ainsi été défini (193) ;
 - standardiser le bilan quantitatif et qualitatif des lésions péritonéales chez tout patient atteint d'une carcinose péritonéale, à l'aide de l'application internet PROMISE (*PeRitoneal Malignancy Stage Evaluation*) (23). L'outil PROMISE facilite la tabulation de l'index de carcinose péritonéale (*Peritoneal Cancer Index* - PCI), permet de signaler des lésions plus spécifiques de résécabilité difficile et de décrire les adénopathies et les différentes lésions extra-péritonéales de façon standardisée ;
 - identifier des radiologues par régions pour participer aux réunions de concertation multidisciplinaires régionales mensuelles sur les tumeurs rares du péritoine.
- La recherche :
 - participation active au registre national RENAPE des maladies rares du péritoine, avec la création de son versant imagerie ;
 - définir des critères diagnostiques, de gravité, de non résécabilité, et pronostiques, à l'aide de l'application internet PROMISE (23) ;

- définir les techniques d'imagerie, et les critères radiologiques, notamment fonctionnels (diffusion et analyse de texture), permettant d'améliorer la surveillance des patients sous chimiothérapie ou après chirurgie (194).
- La formation et l'enseignement :
 - augmenter le volume des cours déjà dispensés aux différents congrès, Diplômes d'Etude Spécialisé (DES), et Diplômes Inter Universitaires (DIU), en particulier au DIU Carcinoses Péritonéales ;
 - organiser des séances de relecture collégiales et nationales, au minimum une fois par an lors du congrès de la Société Française de Radiologie.
- L'expertise :
 - permettre à tout radiologue ou clinicien de demander un avis diagnostique expert en sollicitant directement l'un des radiologues référents du groupe RENA-RAD.

3. MISSIONS ASSIGNEES AU RESEAU RENAPE

3.1. Expertise

3.1.1. Expertise anatomopathologique : double lecture histologique

De par son expertise, le Groupe RENA-PATH a organisé et mis en place depuis 2011 une procédure de relecture de lames. Ainsi, tout patient atteint d'un cancer rare du péritoine peut bénéficier d'une prise en charge dans l'établissement de son choix tout en étant assuré d'un diagnostic de certitude grâce à la double lecture. La seconde lecture peut refléter plusieurs demandes et actions :

- demande de lire une lame avec un diagnostic complexe (envoi de lames) et relecture par un pathologiste référent du groupe ou en séance de relecture collégiale ;
- demande à un pathologiste référent du groupe de relire une lame avec nécessité de techniques supplémentaires (immunohistochimie, biologie moléculaire...) : préparation et envoi de lames ou de blocs suivis d'une relecture par un pathologiste référent.

3.1.2. Recommandations et référentiels de bonnes pratiques cliniques pour les pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux (195)

Comme indiqué précédemment, la prise en charge des cancers rares du péritoine reste complexe. L'une des missions du réseau RENAPE a été donc d'aider les chirurgiens et cliniciens dans leur démarche de soins : des « Recommandations pour la pratique clinique » ont ainsi été élaborées, de façon collégiale, à partir de l'ensemble des données disponibles dans la littérature scientifique. Elles sont destinées à tous les spécialistes et professionnels de santé qui prennent en charge des patients atteints de cancers rares du péritoine.

La France a été l'un des premiers pays à s'intéresser aux tumeurs rares du péritoine. Les équipes françaises ont depuis développé de nouvelles technologies (équipements et protocoles de CHIP) faisant progresser la qualité des traitements et participant largement à la formation de l'ensemble des équipes pluridisciplinaires européennes. L'édition de recommandations nationales pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des MP et PMP se sont inscrites dans une démarche globale d'amélioration de la qualité de la prise en charge : précocité diagnostique, facilité d'orientation des patients au sein des centres experts, augmentation des prises en charge à visée curative au sein des centres experts, optimisation des facteurs pronostiques, standardisation et amélioration de la surveillance avec dépistage précoce des récidives.

La méthode suivie pour l'élaboration de ces recommandations a été celle des recommandations pour la pratique clinique éditées par la Haute Autorité de Santé (HAS) (196) et repose sur :

- une recherche exhaustive des données de la littérature pour chaque question selon la stratégie suivante :
 - interrogation de la base de données Medline® à l'aide d'équations de recherche sur la période 1995–2012. La stratégie de recherche bibliographique a été limitée aux publications en français et en anglais ;

- les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (rétrospectifs ou prospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives, recommandations pour la pratique clinique ;
- consultation des sites internet pertinents.
- une sélection des articles pertinents selon des critères prédéfinis, sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) puis la sélection finale a été établie sur la base des textes intégraux. Cette stratégie de recherche bibliographique a permis de retrouver, après gestion des doublons, 329 références ;
- une analyse critique des données scientifiques ainsi sélectionnées permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature.

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les conclusions formulées. Il a été défini en fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il a été spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante *[Tableau 6 Grade des recommandations]*. La gradation des recommandations repose sur, le niveau de preuve des conclusions complété de l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

A	Fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2) : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte
C	Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins, séries de cas (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais important (niveau de preuve 4)
Accord d'experts	En l'absence d'études , les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Tableau 6 Grade des recommandations

Ces recommandations nationales ont été produites au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire, le GRECOPE (Groupe de travail sur les RECOmmandations de bonnes pratiques cliniques des tumeurs rares du PEritoine).

Ces recommandations de « bonnes pratiques » sont destinées à tous les médecins impliqués dans la prise en charge des patients atteints de MP et PMP : chirurgiens généraux, digestifs et oncologues, gastro-entérologues, radiologues, médecins nucléaires, anatomopathologistes, oncologues médicaux, anesthésistes réanimateurs, médecins généralistes.

Ces recommandations s'adressent également aux représentants des usagers et des associations de patients ainsi qu'à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ce type de cancers.

Diagnostic - bilan initial	
Quelle démarche diagnostique étiologique face à une carcinose péritonéale au primitif introuvable ou une ascite gélatineuse ?	
Grade A	Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection doit être considéré comme l'examen morphologique de référence avant toute décision thérapeutique.
Accord d'experts	Pour les patients chez qui aucun traitement curatif n'est envisagé, la démarche diagnostique doit être minimale avec obtention d'une histologie rapide puisque la découverte de la tumeur primitive n'influence guère le pronostic général et que seule la mise en route d'une chimiothérapie adaptée au profil immunohistochimique de la tumeur est susceptible d'améliorer la survie.
Quel doit être la stratégie diagnostique face à une mucocèle ?	
Quelle est la valeur diagnostique des différents examens pour une mucocèle appendiculaire simple ou compliquée ?	
Accord d'experts	L'examen clinique n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic de mucocèle appendiculaire.
Accord d'experts	L'échographie seule n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic de mucocèle appendiculaire et ne doit être qu'un examen d'orientation.
Grade B	Seule une tomodensitométrie abdominopelvienne avec injection de contraste est recommandée pour le diagnostic préopératoire d'un mucocèle appendiculaire et d'une perforation.
Quelle est la place de la cœlioscopie pour le traitement de la mucocèle appendiculaire?	
	Il est recommandé de faire des essais contrôlés randomisés afin d'évaluer les mesures suivantes. :
Grade C	- Éviter toute manipulation tumorale avec les instruments - Faire une incision d'extraction suffisamment large pour éviter tout contact de la tumeur avec les berges - Fixer les trocarts pour prévenir la fuite de gaz à travers leurs orifices - Laver la cavité péritonéale au sérum physiologique ou avec un agent tumoricide - Exsuffler le pneumopéritoine trocarts en place - Laver les orifices de trocarts et le site d'extraction au sérum physiologique ou à la povidone iodée - Mise en place des trocarts sur la ligne médiane
Accord d'experts	En cas de découverte percoelioscopique d'une mucocèle appendiculaire isolée, en l'absence d'essais randomisés comparatifs sur le sujet nous amène à recommander avec un faible niveau de preuve (accord d'expert) de réaliser l'exérèse et une exploration complète quadrant par quadrant (NPC) un orifice de 30° pourrait être utilisé. Cette procédure peut se réaliser par cœlioscopie dans les centres experts, en positionnant les trocarts plutôt sur la ligne médiane. Il est nécessaire d'évaluer cette voie d'abord et d'autre dans des essais randomisés comparatifs.
Quels sont les critères carcinologiques du traitement chirurgical de la mucocèle appendiculaire?	
Accord d'experts	Il est recommandé une manipulation avec précaution face à tout appendice distendu, dont l'aspect évoque une mucocèle, et ce, afin d'éviter toute extravasation de mucus ou rupture de la mucocèle dans la cavité péritonéale (NP C). La réalisation d'une cytologie péritonéale est aussi recommandée (Accord d'expert). L'exérèse de l'appendice doit être complète avec son mésoappendice permettant un curage ganglionnaire, et la section de la pièce opératoire doit passer en zone saine au niveau de sa base (NPC).
Quelle est la prise en charge thérapeutique des différents tableaux cliniques ?	
	Il est recommandé en cas de découverte post-opératoire d'une mucocèle appendiculaire de prendre en compte le type histologique, la cytologie péritonéale, la notion de perforation, l'exérèse complète du mésoappendice ou non, l'envahissement ganglionnaire et une résection complète d'une mucocèle. Il est recommandé de réaliser une résection carcinologique complémentaire et une cytologie péritonéale carcinologique, identique à celle réalisée pour un adénocarcinome du caecum ou du colon ascendant en cas :
Grade C	- d'adénocarcinome (colectomie droite) - d'envahissement ganglionnaire dans le mésoappendiculaire (colectomie droite) - de tranche de section appendiculaire envahie (caecocoelomie si tumeur mucineuse de bas grade) - le mésoappendice envahi (iléotyphlectomie si tumeur mucineuse de bas grade) si cytologie positive ou perforation : pour cytoréduction et CHIP en centre expert RENAPE

Grade B	En cas de découverte peropératoire d'une mucoécèle compliquée il convient d'explorer la cavité abdominale, de décrire le plus précisément possible l'atteinte péritonéale, l'étendue dans les différentes régions de l'abdomen, la présence de gouttelettes ou de flaque mucineuses et la présence ou non de nodules d'aspect infiltrant, au mieux d'établir le score d'index péritonéal de Sugarbaker, et de faire figurer le schéma dans le compte rendu opératoire. Les gestes d'exérèse doivent être limités à une biopsie péritonéale pour confirmation du diagnostic. Ensuite le patient est adressé au centre expert régional RENAPE pour traitement du pseudomyxome.
Quelles indications de la celioscopie exploratrice, de l'échoendoscopie et de la biopsie per cutanée, comment limiter le risque d'essaiage ?	
Grade B	La réalisation de biopsie des carcinose péritonéale a un triple intérêt d'une part : fixer le diagnostic étiologique, informer sur les facteurs pronostics et orienter la stratégie thérapeutique et en particulier chirurgicale.
Quelle est la valeur diagnostique de la ponction d'ascite ou de gélatine en percutané ?	
Grade C	Il est recommandé de réaliser une ponction d'ascite pour analyse cytologique et immunohistochimique en cas d'absence de stratégie chirurgicale en sachant que la rentabilité de cette ponction est faible, en cas de résultats non conclusif, une biopsie percutanée à l'aiguille sera alors envisagée. Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de mésothéliome malin du péritoine sur l'analyse de l'ascite.
Quelle est la valeur diagnostique de la biopsie percutanée ?	
Grade B	Il est recommandé de réaliser des biopsies transpariétales avec repérage par TDM ou échographie avec une préférence pour les biopsies larges ou en combinant au moins une ponction aspiration à l'aiguille fine associée à des microbiopsies. C'est le premier examen qui doit être réalisé en cas d'absence d'alternative chirurgicale pour le diagnostic de masses de taille comprise entre 3 et 5 cm et au niveau de localisations accessibles. En cas d'échec ou de lésion résécable sur le bilan d'extension, il sera utile de réaliser une laparoscopie.
Quelle est la valeur diagnostique de l'échoendoscopie ?	
Grade B	Il est recommandé en option dans les centres experts de réaliser une ponction sous échoendoscopie pour des lésions inaccessibles par voie percutanée mais aussi pour des lésions inférieures à 2-3 cm ou/et inaccessible à la ponction percutanée.
Comment explorer chirurgicalement une carcinose péritonéale et prévention d'essaiage ?	
Grade C	L'exploration chirurgicale s'inscrivant dans une stratégie thérapeutique agressive est recommandée en première intention. La voie laparoscopique semble être la meilleure alternative comparée à la laparotomie avec un faible niveau de preuve en terme de tolérance, d'immunodépression, de diminution des adhérences postopératoires, de récurrence pariétale et de faciliter les reprises chirurgicales à distance. Il est recommandé de faire des essais contrôlés randomisés afin d'évaluer les mesures suivantes : - Éviter toute manipulation tumorale avec les instruments (197, 198) - Faire une incision d'extraction suffisamment large pour éviter tout contact de la tumeur avec les berges de l'incision (197-203) et protéger de la paroi avec une jupe ou extraire la pièce opératoire dans un sac (197-201, 204) - Fixer les trocarts pour prévenir la fuite de gaz à travers leurs orifices (198, 205) - Laver la cavité péritonéale au sérum physiologique ou avec un agent tumoricide (par exemple la povidone iodée à 10%) et aspirer les épanchements avant l'ablation des trocarts (198, 200, 206-210) - Exsuffler le pneumopéritoine trocarts en place (198, 211) - Laver les orifices de trocarts et le site d'extraction au sérum physiologique ou à la povidone iodée (198, 212) - Mise en place des trocarts sur la ligne médiane et utiliser les systèmes mono-trocart

Anatomopathologie et classifications histologiques	
Classification histologique des mésothéliomes du péritoine	
Accord d'experts	- Etablir le diagnostic de mésothéliome malin du péritoine sur un prélèvement tissulaire - Prouver la nature mésothéliale de la tumeur par immunohistochimie à l'aide de 2 anticorps dits « négatifs » - Valider le diagnostic par une deuxième lecture en adressant le cas (blocs et lames) à un groupe expert MESOPATH et RENA-PATH
Classification anatomopathologique des pseudomyxomes péritonéaux	
Accord d'experts	L'évaluation de la cellularité repose sur l'échantillonnage des zones les plus charnues et les plus adhérentes. La recherche de foyers microscopiquement invasifs repose sur l'échantillonnage des zones les plus adhérentes aux organes de voisinages (iléon, colon, foie, rate, ovaire, utérus, ...). Enfin, l'envahissement tumoral ganglionnaire est recherché sur un maximum de ganglions difficilement isolés. Il est recommandé : - de congeler du tissu tumoral, parvenant à l'état frais, avant fixation (2 tubes minimum, sur des zones charnues) +/- du tissu sain ; - de fixer les prélèvements dans le formol tamponné et de proscrire l'utilisation de l'AFA ou le liquide de Bouin ; - de prélever après fixation au minimum un échantillon par flacon transmis par le bloc opératoire, si la maladie est homogène et plus si présence de zones suspectes ; - de faire une recherche ganglionnaire la plus exhaustive possible.
Diagnostic pathologique et classification histologique des lésions épithéliales néoplasiques mucineuses péritonéales (secondaires)	
Accord d'experts	Face à toutes tumeurs mucineuses, obligation d'utiliser la classification OMS 2010. Tumeurs mucineuses de bas grade (carcinose péritonéale mucineuse de bas grade) : il existe un spectre diagnostique caractérisant la tumeur mucineuse de bas grade allant de la flaque de mucine pure ou acellulaire à la prolifération épithéliale mucineuse en dysplasie de bas grade, définie par la présence de cellules cubocylindriques, à la polarité conservée, au noyau allongé et hyperchromatique, à la mucosécrétion intracytoplasmique conservée ou légèrement diminuée, rarement mitotique. Par définition il n'y a pas de cellules en bague à châton, et pas d'envahissement des organes de voisinage. Tumeurs mucineuses de haut grade (carcinose péritonéale mucineuse de haut grade) : La cellularité est augmentée et les cellules présentent des atypies cytonucléaires de haut grade de malignité associées à des anomalies architecturales variables et à un envahissement des organes de voisinage potentiel. Il est recommandé : - de grader les récurrences péritonéales successives des tumeurs mucineuses ; - de ne pas grader les exceptionnelles carcinoses péritonéales mucineuses traitées par chimiothérapie néoadjuvante ; - d'évaluer l'activité proliférative.
Accord d'experts	
Stadification des tumeurs mucineuses et problèmes diagnostiques liés à l'origine appendiculaire	
Accord d'experts	Selon la 7^{ème} édition de la classification TNM-AJCC, une tumeur mucineuse appendiculaire, quel que soit son grade, de stade T4a (stade II a ou IIIa) est caractérisée par une dissémination péritonéale limitée au quadrant inférieur droit. Toute dissémination mucineuse péritonéale dépassant le quadrant inférieur droit relève d'un stade M1a (stade IV). Il est recommandé : - d'évaluer systématiquement quand cela est possible les lésions mucineuses appendiculaires synchrones des lésions péritonéales ; - de récupérer les documents histopathologiques provenant d'un laboratoire extérieur si besoin afin de comparer l'aspect morphologique des lésions mucineuses appendiculaires et péritonéales ; - d'évaluer systématiquement quand cela est possible les lésions mucineuses appendiculaires synchrones des lésions péritonéales ; - de récupérer les documents histopathologiques provenant d'un laboratoire extérieur si besoin afin de comparer l'aspect morphologique des lésions mucineuses appendiculaires et péritonéales.
Accord d'experts	

Diagnostic pathologique et classification histologique des lésions épithéliales néoplasiques mucineuses appendiculaires	
	Il est recommandé : - de prélever l'appendice de façon exhaustive surtout dans une présentation macroscopique kystique (mucocèle appendiculaire) afin d'examiner l'épithélium de revêtement qui est souvent abrasé, et sans omettre la limite de la base ; - de rechercher macroscopiquement et microscopiquement une zone de rupture et/ou de perforation ; - d'utiliser la classification de la WHO 2010 pour le diagnostic morphologique des néoplasies mucineuses de l'appendice ; - d'utiliser la classification TNM-AJCC 7e édition pour établir le stade de la lésion ; - les techniques complémentaires immunohistochimiques et moléculaires ne sont en pratique pas utiles au diagnostic et sont réservées à des fins de recherche.
Accord d'experts	

Prise en charge thérapeutique

Orientation vers des centres de compétence RENAPE	
Accord d'experts	Tout patient atteint de PMP ou MP doit être évalué au sein d'un centre de compétence RENAPE (RCP locale ou régionale)

Place de l'association « chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire » dans le traitement curatif des mésothéliomes péritonéaux ?	
Grade C	En cas de MP, une CRS complète des lésions combinée à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire est recommandée. La CHIP (ventre ouvert ou ventre fermé) à 42°C pendant 90 min utilisant du cisplatine à 50 mg/m ² et de l'adriamycine à 15 mg/m ² est la procédure la plus utilisée. En cas de facteurs de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire, forme sarcomatoïde ou biphasique, chirurgie de cytoréduction incomplète (résidus tumoraux de plus de 2,5 mm)), une chimiothérapie systémique périopératoire par cisplatine-pemetrexed doit être discutée et une alternative au cisplatine peut être proposée
Grade C	En cas de mésothéliome péritonéal multikystique bénin, une chirurgie de cytoréduction complète des lésions combinée à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire est recommandée

Place de l'association « chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire » dans le traitement curatif des pseudomyxomes péritonéaux ?	
Grade B	Il est recommandé de traiter les patients atteints de PMP accessible à une résection complète, par une chirurgie de cytoréduction complète (CC0/1) suivie de chimio-hyperthermie intra-péritonéale (Grade B).
Accord d'experts	Ce traitement par CRS complète (CC0/1) suivie de chimio-hyperthermie intra-péritonéale doit être réalisé dans un centre expert appartenant au réseau RENAPE.
Accord d'experts	Une chirurgie de <i>debulking</i> à visée symptomatique peut être proposée chez les patients ayant des comorbidités ne permettant pas de réaliser une chirurgie de cytoréduction suivie de CHIP, ou ayant une maladie non résecable en totalité.
Grade C	Les molécules de chimiothérapie administrées en intra-péritonéale durant la CHIP sont soit de la mitomycine C associée ou non à du cisplatine, soit de l'oxaliplatine associée ou non à de l'irinotécan.
Accord d'experts	La chimio-hyperthermie intra-péritonéale peut être réalisée soit à ventre ouvert, soit à ventre fermé, pendant une durée de 30 à 90 minutes, selon l'expérience du centre

Compte rendu opératoire type face à un PMP ou MP	
	Au sein de centres non spécialisés le compte-rendu opératoire doit comporter : - description de la carcinose région par région - présence ou non d'une ascite - apport de photographies ou de vidéo - description de l'intestin grêle, du type d'atteinte, - existence ou non d'une rétraction du mésentère - appréciation de l'atteinte de la coupole droite
Accord d'experts	

Accord d'experts	Au sein de centres spécialisés le compte-rendu opératoire doit comporter : - en cas d'interventions antérieures ayant concerné la maladie péritonéale, le compte-rendu opératoire précisera la reprise systématique de tous les plans de dissections empruntés - préalablement, exploration des trajets de drains et cicatrices - la réalisation systématique d'une omentectomie emportant ou non l'arcade gastrique - l'atteinte de l'atmosphère péri-gastrique et la possibilité de conserver l'estomac en fonction des drainages veineux conservables - l'atteinte du pédicule hépatique et l'existence d'une invasion glissonienne intra-parenchymateuse - le degré d'atteinte du grêle, du mésentère, sa rétraction éventuelle - la nécessité d'une colectomie partielle ou totale, en fonction de l'importance de l'atteinte colique et des possibilités de conservation - la nécessité de réaliser une pelvectomie, le type d'anastomoses, la nécessité d'une ovariectomie bilatérale en particulier chez la femme non ménopausée - les déperitonisations pariétales et pelviennes - l'utilisation d'une iléostomie de dérivation - l'existence de sutures viscérales non anastomotiques - le type de chimiohyperthermie utilisée, dose, durée, température moyenne, incidents éventuels
Outils d'évaluation quantitative de la carcinose péritonéale	
Accord d'experts	Le PCI et le score CCR doivent toujours être utilisés pour décrire et quantifier la carcinose péritonéale en laparoscopie comme en laparotomie
Appréciation de la résécabilité	
Accord d'experts	A l'étage sus-mésocolique : - pas de résection digestive avant exploration complète de la carcinose et estimation précise de la résécabilité globale - exploration systématique des zones sanctuaires de la carcinose - vérification de la persistance d'au moins une voie de drainage veineux gastrique après clairance de la carcinose péri-gastrique et de l'arrière cavité des épiploons - vérification et quantification de l'atteinte pleurale - la gastrectomie totale n'est pas recommandée
	A l'étage intestinal : - chaque fois qu'elle est techniquement possible, la préservation viscérale est privilégiée - l'association colectomie totale-gastrectomie n'est pas recommandée - la résection étendue du grêle pouvant donner lieu à des séquelles nutritionnelles majeures n'est pas recommandée.
Accord d'experts	A l'étage pelvien : - la cystectomie totale ne doit pas être réalisée.
Place de la chimiothérapie systémique dans le traitement des MP	
Grade C	Chimiothérapie systémique : - en première ligne, le protocole de référence est : cisplatine : 75 mg/m² J1 + pemetrexed : 500 mg/m² - en cas de nécessité, le cisplatine peut être substitué par du carboplatine - en option : on peut proposer l'association cisplatine + gemcitabine - en seconde ligne, peuvent être proposés : pemetrexed (si non utilisé en première ligne), vinorelbine
Grade C	Chimiothérapie intra-péritonéale avec hyperthermie : - technique: ouvert ou fermé - température intra-péritonéale : +42°C - durée: 90 mn - protocole: cisplatine : 50 mg/m² + adriamycine 15 mg/m² - en option : cisplatine + mitomycine C, oxaliplatine

	- Il n'y a pas de données bibliographiques suffisantes pour justifier une chimiothérapie intra-péritonéale péri-opératoire
Grade C	Indications : Maladie résécable : - chirurgie d'exérèse maximale avec CHIP - si résidu post opératoire et/ou forme sarcomatoïde et/ou atteinte ganglionnaire : chimiothérapie IV « adjuvante » par cisplatine-pemetrexed - maladie non résécable d'emblée : - chimiothérapie IV d'induction par cisplatine-pemetrexed - réévaluation de la réponse : - maladie résécable : chirurgie d'exérèse maximale avec CHIP ; - maladie non résécable : poursuite de la chimiothérapie.
Place de la chimiothérapie systémique dans le traitement des PMP	
Accord d'experts	Chimiothérapie peropératoire : Paclitaxel (Taxol[®]) : peu d'étude, historiquement utilisé dans l'hypothèse d'une parenté avec un primitif ovarien. Doit être abandonné. Cisplatine : plusieurs études en association avec la mitomycine. Mais correspond plutôt à une orientation thérapeutique type ovaire. D'autre part, néphrotoxicité régulièrement problématique. Doit être préférentiellement remplacé par l'oxaliplatine Mitomycine C : plusieurs études car drogue historique. Efficacité dépassée par les drogues de nouvelle génération en pathologie digestive type oxaliplatine et irinotecan Oxaliplatine : alternative séduisante à la mitomycine par analogie au traitement systémique en cancérologie digestive. Efficacité et faisabilité démontrée (213) Irinotecan : intérêt connu en pathologie colorectale / faisabilité démontrée en association avec l'oxaliplatine (32). Mais données contradictoires dans les études de traitement systémique : étude dans le PMP palliatif en faveur de l'utilisation de l'irinotecan mais étude dans le cancer de l'intestin grêle par analogie (214) montrant une moindre efficacité de l'irinotecan par rapport à l'oxaliplatine 5-FU systémique : différentes modalités d'utilisation selon les équipes (IV peropératoire ou IV périopératoire précoce). Effet possiblement potentialisant de l'oxaliplatine. Au total, propositions de protocole en peropératoire en 2012 pour le PMP : - Oxaliplatine IP + 5-FU bolus IV - Oxaliplatine IP + irinotecan IP + 5FU bolus IV - Chimiothérapie systémique palliative : - Oxaliplatine - 5-FU IV ou prodrogues orales - Irinotecan Discussion au cas par cas de l'utilisation du bevacizumab.
Quelle est l'indication du traitement chirurgical palliatif dans les MP et PMP ?	
Grade A	Il est donc indispensable d'adresser ces patients vers un centre expert avant de décider du caractère palliatif de leur prise en charge, de façon à ce qu'il n'y ait pas une perte de chance pour eux.
Grade C	En l'absence de métastases viscérales, il semble donc licite de proposer une laparotomie systématique dans un centre expert aux patients atteints de PMP ou MP. Si une chirurgie de cytoréduction complète s'avère impossible, un geste de debulking sans résection viscérale extensive associée à une CHIP est à discuter. En présence de métastases extra péritonéales, la survie attendue étant courte, un tel traitement ne peut se justifier de façon générale.
Grade C	La réalisation d'une CHIP est donc une option (avec ou sans <i>debulking</i>) en présence d'une ascite symptomatique secondaire à un PMP ou un MP.
Prise en charge à 100 % / Déclaration obligatoire / Maladies professionnelles / Indemnisation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante	
Grade A	Il faut que le médecin traitant (ou le médecin hospitalier si l'affection est découverte en cours d'hospitalisation) remplisse un protocole de soins en vue de l'exonération du ticket modérateur pour affection de longue durée et l'adresse au médecin conseil du régime de sécurité sociale, pour les patients atteints d'une tumeur maligne (mésothéliome et pseudomyxomes péritonéaux)
Grade A	Il faut qu'un médecin informe les patients de leurs droits sociaux et établisse un certificat médical initial de maladie professionnelle pour les patients atteints de mésothéliome

	péritonéal pouvant bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle (salariés et anciens salariés ayant été exposés à l'amiante). Il faut informer les patients atteints de MP de l'existence du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA), établir un certificat médical rédigé selon les prescriptions du FIVA pour aider les patients à la constitution de la partie médicale de leur dossier
Accord d'experts	Il faut, pour les patients atteints de MP, en fonction de leur âge et de l'évolution de leur maladie de suggérer ou non qu'ils formulent une demande de retraite anticipée au titre de leur exposition à l'amiante.
Accord d'experts	Après reconnaissance du caractère professionnel de la maladie, il convient que le médecin fixe une date de consolidation et établisse un certificat médical final dans le cours de la séquence de soins.
Accord d'experts	En cas de besoin, il est recommandé de demander l'avis d'un médecin d'une consultation de pathologie professionnelle d'un CHU.
Grade A	Il faut que les cliniciens et anatomo-pathologistes effectuent la déclaration obligatoire des MP, en conformité avec la réglementation (Code de la Santé Publique).
Quelle prise en charge à visée palliative à domicile ?	
Accord d'experts	En cas d'épisode occlusif sur carcinose et après réfutation de la chirurgie, la mise en route d'un traitement corticoïdes, antiscrétoires gastriques, antiémétiques, antiscrétoires anticholinergiques et antalgiques sans oublier la nutrition parentérale est préconisée.
Accord d'experts	L'utilisation rapide d'antalgiques morphiniques en continue par voie parentérale et l'utilisation de pompe PCA pour des suppléments sont recommandés. En cas de douleur stable, les patchs transdermiques et la voie transmuqueuse sont à privilégier.
Accord d'experts	Il est recommandé de joindre au dossier de sortie du patient une ordonnance hospitalière d'octréotide à l'attention du médecin traitant.
Accord d'experts	Pour la prise en charge de la dénutrition à domicile, un diagnostic précis et une collaboration avec une diététicienne libérale est recommandé. Augmenter les apports énergétiques par des apports caloriques et fractionner les repas avec instauration de collations sont recommandés.

3.2. Surveillance épidémiologique

Les études épidémiologiques sont essentielles pour avoir une meilleure connaissance des cancers rares mais ces études restent confrontées à plusieurs difficultés. Des divergences de classification et de codification rendent souvent difficile la production de chiffres d'incidence précis pour des cancers rares (3). Des erreurs de codage, dues aux difficultés de diagnostic peuvent aussi affecter la fiabilité des données épidémiologiques produites. Une autre limite tient à l'absence d'une couverture exhaustive et nationale par les registres généraux actuellement en place en France. Les extrapolations nationales produites pour les cancers rares, à partir des estimations issues de ces registres généraux présentent d'autant plus d'incertitudes que le nombre de cas effectivement observés reste faible. En réponse à ce constat, des registres spécifiques ont été mis en place dans le cadre de la nouvelle organisation des soins basée sur des réseaux de centres experts et mise en place sous l'impulsion de l'INCa et la DGOS. Ces observatoires ont pour objectif l'enregistrement des formes rares de cancer à l'échelle nationale afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques de cas cancers rares et leurs modalités de prise en charge. Sous réserve de leur exhaustivité, ces observatoires permettent également d'étudier les variations spatiales et l'évolution dans le temps des taux d'incidence. Compte tenu des difficultés à réaliser des essais thérapeutiques méthodologiquement rigoureux, pour un grand nombre de cancers rares, les études épidémiologiques qui s'appuient sur ces observatoires spécifiques sont souvent le seul moyen pour évaluer et comparer les modalités de prises en charge et leur efficacité thérapeutique. Le réseau RENAPE a ainsi mis en place un observatoire épidémiologique national qui s'appuie sur un registre « patients » qui permet d'assurer le recensement et le suivi des patients atteints de tumeurs primitives du péritoine et pris en charge au sein d'une équipe membre du réseau (215). Cette base de données « hybride » car à la fois rétrospective et prospective, est partagée entre tous les cliniciens et pathologistes référents du réseau (191). Cette base constitue un outil majeur pour la recherche et l'amélioration des connaissances de ces pathologies rares.

Une présentation détaillée, de la structure de cette base de données, des types de données qu'elle héberge et des mesures mises en place pour garantir la sécurité et la confidentialité des informations stockées, a fait l'objet d'une publication dans *Orphanet Journal of Rare Diseases* (215) (*Annexe 1*).

Pour chaque patient, un « set » minimal de données d'identification est requis pour son enregistrement [*Tableau 7a* Observatoire RENAPE : « set » minimal de données]. Un système interne de dédoublement évite la duplication d'un même patient. Un identifiant alphanumérique et unique (ou clé primaire) est attribué à chaque nouveau patient inclus. En accord avec la réglementation en vigueur, les patients sont préalablement informés des objectifs visés par l'observatoire ainsi que la finalité du traitement informatique de leurs données qui sont recueillies. Toutes les données qualifiées de « directement nominatives » sont stockées indépendamment des données de santé collectées. Cette base de données qui comprend 149 variables à recueillir potentiellement pour chaque patient inclus, est structurée selon la chronologie de l'anamnèse pour ce type de patients [*Tableau 7b*]. Des tables spécifiquement dédiées au recueil des données anatomopathologiques selon les évolutions des classifications histologiques précédemment décrites (cf. Partie 1) ont été développées [*Tableau 7c*].

Données d'identification
Prénom
Nom (jeune fille)
Nom usuel
Données démographiques
Date de naissance (jj/mm/aaaa)
Sexe
Etiologies
Mésothéliome péritonéal
Pseudomyxome péritonéal
Carcinome séreux primitif du péritoine
Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes
Léiomyomatose péritonéale disséminée
Psammocarcinome

Tableau 7a Observatoire RENAPE : « set » minimal de données

Outre les conventions mises en place pour homogénéiser le recueil de données, des contrôles de cohérence spécifiques, intra- et intervariables, ont été mis en place pour s'assurer de l'exhaustivité et de la qualité des données enregistrées. Des audits internes sont régulièrement conduits pour améliorer la complétude des données et limiter le nombre des patients « perdus de vue ». L'hébergement des données (Claranet[®]) répond aux critères de sécurité internationaux CFR Part 11 (216) et permet de garantir une sécurité et une confidentialité des données enregistrées.

Parallèlement, le Réseau RENAPE collabore avec l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) en partageant ses données épidémiologiques dans le cadre du dispositif national de Déclaration Obligatoire (DO) mis en place depuis 2012 pour tous les mésothéliomes malins confirmés histologiquement, quel que soit sa localisation anatomique : plèvre, péritoine, péricarde, et autres séreuses.(112, 217).

La mise en place de la DO des mésothéliomes constitue une des mesures du plan cancer "2009-2013" (189) qui vise notamment à l'amélioration de la surveillance des cancers liés à l'amiante et qui représentent un enjeu de santé publique majeur. Cette exposition, qui a pu survenir plusieurs dizaines d'années avant l'apparition de la maladie représente actuellement le seul facteur de risque avéré pour le mésothéliome pleural. Elle est le plus souvent professionnelle mais peut également être d'origine "environnementale".

Enfin, par sa base de données et le nombre important de cas qu'elle renferme, le réseau RENAPE est régulièrement sollicité dans le cadre de collaborations scientifiques et a participé à plusieurs travaux menés sur des cohortes internationales (218, 219).

Contacts médicaux
Noms, spécialités, coordonnées
Bilan pré-thérapeutique
Exposition environnementale (amiante, ériomite, mica, etc.)
Date de diagnostic
Circonstances de découverte
Examen clinique (poids, taille)
Imagerie: IRM, CT-TDM, TEP scanner
Biologie : marqueurs tumoraux, créatinine
Traitements néoadjuvants :
PIPAC: date, agent chimiothérapeutique, dose
Chimiothérapie systémique : date (début/fin), nombres de cures, protocoles
Radiothérapie : date (début/fin), dose (Gy)
Chirurgie : date, type d'intervention
Données per-opératoires
Date de chirurgie (CRS)
Score ASA
ECOG Performance Status
Peritoneal Cancer Index (PCI), CCR score
Splénectomie
Durée de la chirurgie
technique, durée, température : agent(s) chimiothérapeutique(s), dose(s)
Type d'analgésie
Suivi post-opératoire (jusqu'à 90 jours)
Complications majeurs (CTCAE v4.0):
Re-intervention (chirurgie)
Drainage radiologique
Traitement endoscopique, radiologique
Durée de séjour en USI/Réanimation
Durée d'hospitalisation totale
Statut vital à 90 jours post-opératoires
Suivi
Date des dernières nouvelles
Statut vital / décès (date, cause)
Récidive
Date de récidive
Localisation : péritonéale, extra-péritonéale
Prise en charge thérapeutique
Surveillance
Chirurgie : date, type d'intervention
CHIP : technique, durée, température : agent(s) chimiothérapeutique(s), dose(s)
Chimiothérapie systémique : date (début/fin), nombres de cures, protocoles
Radiothérapie : date (début/fin), dose (Gy)
PIPAC: date, agent chimiothérapeutique, dose
Participation à un essai clinique

Abréviations: CCR: completeness of cytoreduction; CRS: chirurgie de cytoérédution; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CHIP: Chimiohyperthermie Intra-Péritonéale; USI: Unité de Soins Intensifs ; PCI: Peritoneal Cancer Index; PIPAC: pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy

Tableau 7b Observatoire RENAPE : données cliniques communes

Information générale

Date de réception des prélèvements
Type de prélèvement: biopsie, résection
Cytologie péritonéale
Nombre de blocs
Anatomopathologiste référent
Avis du Groupe RENA-PATH
Collection biologique
Consentement patient
Conditions : congélation/ paraffine
Echantillon tumoral : No. identification / localization

Pseudomyxome péritonéal

Appendice : diagnostic
No. blocs
LAMN/adénocarcinome
Péritoine : diagnostic
No. blocs
Cellules en bagues à châton
Classification Ronnett: DPAM, PMCA-I/D, PMCA
Classification OMS 2010: LAMN, adénocarcinome
Organe(s) envahi(s)
Envahissement ganglionnaire : pNtot, pN+

Mésothéliome péritonéal

No. blocs
Sous-type histologique :
Epithélioïde
Biphasique
Sarcomatoïde
Multikystique
Papillaire bien différencié
Envahissement ganglionnaire: pNtot, pN+

**Carcinome séreux primitif du péritoine / Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes /
Léiomyomatose péritonéale disséminée / Psammocarcinome**

Diagnostic
No. blocs
Envahissement ganglionnaire: pNtot, pN+

Abréviations: DPAM: disseminated peritoneal adenomucinosis; LAMN: low-grade appendiceal mucinous neoplasm; PMCA: peritoneal mucinous carcinomatosis; PMCA-I/D: peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate or discordant features; pNtot: nombre total de ganglions examinés; pN+: nombre total de ganglions envahis

Tableau 7c Observatoire RENAPE : données histologiques

3.3. Activités de recours

Après une phase d'expérimentation limitée à la seule région Rhône-Alpes, à l'initiative de plusieurs cliniciens et avec l'appui du réseau RENAPE, des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de recours « carcinomes péritonéaux et tumeurs rares du péritoine » suprarégionales ont été mises en place en Auvergne/Rhône-Alpes puis en Île-de-France. Ces RCP de recours sont prioritairement réservées aux cas et situations cliniques complexes, où le diagnostic et/ou la prise en charge thérapeutique sont particulièrement difficiles et nécessitent un second avis d'experts. Ces RCP sont ouvertes aux cas pris en charge au sein du réseau RENAPE comme ceux issus de centres extérieurs au réseau. Un accès des participants de la RCP aux référentiels de la spécialité validés et à jour est disponible. Des référents des groupes RENA-PATH et RENA-RAD sont présents et peuvent être sollicités à l'issue de ces RCP pour organiser le cas échéant, les relectures histologiques et radiologiques nécessaires, sur lesquelles reposeront les indications thérapeutiques. Les RCP de recours ainsi mises en place s'appuient sur des *quorums* de spécialistes (chirurgiens, oncologues médicaux, pathologistes, radiologues) qui garantissent la pluridisciplinarité de la discussion lors de la réunion (189, 220). Chaque cas présenté et discuté fait l'objet d'une fiche de renseignement spécifique et standardisée (fiche RCP). Le développement de ces fiches RCP s'inscrit dans le cadre de l'organisation des soins en cancérologie. La fiche RCP regroupe l'ensemble des informations cliniques, histologiques nécessaires pour présenter le dossier du patient. Ce document ainsi que les documents diagnostiques attachés sont une partie intégrante du Dossier Communicant de Cancérologie (DCC). Le **Tableau 8 RCP de recours RENAPE : données d'activité** ci-après synthétise l'évolution de l'activité de recours du réseau RENAPE au travers les mises en place des RCP Auvergne/Rhône-Alpes et plus récemment d'Île-de-France.

Si la RCP francilienne est encore récente, l'activité de la RCP Auvergne/Rhône-Alpes est en constante évolution depuis sa création avec des demandes régulières provenant de centres extérieurs à l'Auvergne/Rhône-Alpes ou bien au réseau RENAPE. Le périmètre géographique

ainsi couvert par ces réunions de recours s'étend bien au-delà de leur seule région. De par la complexité de certains cas présentés et discutés, il est fréquent que des dossiers soient rediscutés au cours du suivi du patient pour adapter et optimiser la prise en charge thérapeutique à la situation clinique et son évolution.

RCP de recours - Auvergne/Rhône-Alpes

Coordinateur : Pr O. Glehen (Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon)

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de RCP	4	8	8	7	7
Total dossiers présentés/RCP	5	9	12	19	19
Nombre de nouveaux dossiers/RCP	5	9	10	13	15
Nombre de dossiers rediscutés/RCP	0	1	3	5	4
Nombre de dossiers extérieurs* présentés/RCP	1	3	3	2	3
Nombre de participants/RCP	13	13	14	12	10

RCP de recours - Île-de-France

Coordinateur : Pr M. Pocard (Hôpitaux Universitaires Saint-Louis – Lariboisière – Fernand-Widal)

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de RCP	-	-	-	-	5
Total dossiers présentés/RCP	-	-	-	-	9
Nombre de nouveaux dossiers/RCP	-	-	-	-	9
Nombre de dossiers rediscutés/RCP	-	-	-	-	0
Nombre de dossiers extérieurs* présentés/RCP	-	-	-	-	3
Nombre de participants/RCP	-	-	-	-	8

**Demandes issues de centres du Réseau RENAPE hors région Auvergne/Rhône-Alpes ou de centres extérieurs au réseau RENAPE*

Tableau 8 RCP de recours RENAPE : données d'activité

3.4. Activités de recherche

3.4.1. Recherche clinique

Les objectifs du réseau RENAPE sont :

- de favoriser les interactions entre scientifiques de différentes disciplines fondamentales et cliniciens, dans le but d'accélérer le transfert des innovations dans la prise en charge des patients (221, 222) ;
- de fédérer les différentes équipes constitutives et complémentaires au réseau autour de projets nationaux collaboratifs dans le domaine de la chirurgie digestive oncologique et de constituer ainsi une valeur ajoutée à la réalisation de ce types de projets (223) ;

- de promouvoir l'émergence de travaux de recherche fondamentale, translationnelle ou clinique, propres aux cancers primitifs du péritoine en s'appuyant sur l'expertise et les axes de recherche des groupes RENA-PATH (124, 127, 139, 224-228) et RENA-RAD (229-233) ;
- de faciliter l'accès pour les patients aux essais thérapeutiques nationaux et internationaux. L'organisation du réseau autour de RCP de recours et une base de données de données commune sont des leviers pour favoriser l'émergence de nouveaux essais cliniques et faciliter l'accès aux traitements innovants.

De par sa structuration et ses connexions avec d'autres groupes coopérateurs et sociétés savantes (UNICANCER-GI, FRENCH, FFCD, SFCO), le réseau RENAPE appuie et soutient les candidatures à des appels à projets qui sont portées par des équipes membres du réseau. Le **Tableau 9** *Projets de recherche soutenus par le réseau RENAPE* présente les projets de recherche académiques et financés qui se sont appuyés sur l'organisation spécifique du réseau RENAPE. La fédération des équipes sous forme d'un réseau apporte les éléments de faisabilité nécessaires à la réalisation d'essais cliniques d'envergure suprarégionale et nationale [**Tableau 10** *Participation des équipes constitutives du réseau RENAPE au recrutement aux essais cliniques académiques soutenus par le réseau* : filière de recrutement, communication et animation autour des activités de recherche clinique, coordination des équipes, etc.

Le cas échéant, le réseau RENAPE peut intervenir en tant que structure d'appui à la rédaction de projets de recherche (conseils méthodologiques, réglementaires, calcul du nombre de sujets, ...) et à la constitution des dossiers de réponses aux appels à projets nationaux et interrégionaux.

La dynamique de réseau développée par la mise en place de l'organisation RENAPE a permis d'atteindre les objectifs d'inclusions pour plusieurs essais cliniques nationaux majeurs, et ouverts au sein des équipes du réseau. Parmi ces études :

- L'étude ACCORD 15 PRODIGE 7 qui était un essai de phase 3 randomisé évaluant l'efficacité de la CHIP, mise en place dans le cadre d'une chirurgie de résection maximale et associée à une chimiothérapie systémique, chez des patients ayant une carcinose péritonéale d'origine colorectale. Cette étude, coordonnée par François Quenet (Institut du Cancer de Montpellier) et promue par le Groupe UNICANCER, a compté 17 centres actifs et membres du réseau RENAPE pour un total de 265 patients inclus et randomisés entre une chirurgie classique ou une chirurgie associée à une procédure de CHIP. Une récente analyse de données intermédiaire a montré que la CHIP n'augmentait pas la mortalité et les complications post-opératoires dans les 30 jours suivant la chirurgie. Les résultats finaux de l'étude sur l'efficacité de la CHIP devraient permettre de déterminer la place de cette stratégie thérapeutique dans le traitement des carcinoses péritonéales ;
- L'étude PROPHYLOCHIP PRODIGE 15 randomisait des patients qui venaient d'avoir l'exérèse de leur tumeur primitive, mais qui présentaient un haut risque de développer une carcinose péritonéale : *second-look* + CHIP versus surveillance seule (standard actuel). Les patients éligibles, considérés comme à haut risque, présentaient une perforation de leur tumeur ou une métastase ovarienne ou la présence de quelques nodules de carcinose (réséqués) au voisinage de leur tumeur primitive. Leur risque de développer une carcinose péritonéale à 1 an était de 50%. Cette étude n'était proposée qu'à l'issue des 6 mois standards de chimiothérapie systémique adjuvante et d'un bilan d'évaluation négatif ne décelant aucune récurrence. Cette étude est coordonnée par Dominique Elias et promue par l'Institut Gustave Roussy. Cent cinquante patients ont été inclus et randomisés. Les données sont actuellement en cours d'analyse.
- L'étude COELIOCHIP avait pour objectif de déterminer l'intérêt de l'approche cœlioscopique pour réaliser un bilan d'extension exhaustif et une description précise des facteurs de non résécabilité par rapport à la laparotomie. La population étudiée

concernait 50 patients éligibles à un « second-look » + CHIP qui avaient présenté quelques nodules de carcinose péritonéale réséqués lors de la résection de la tumeur primitive et/ou des métastases ovariennes et/ou une tumeur perforée. Ces patients avaient tous bénéficié d'une résection complète (R0) de leur tumeur primitive colorectale et des lésions associées suivie de 6 mois de chimiothérapie adjuvante (selon les standards thérapeutiques actuels). Si les résultats de cette étude ont démontré l'intérêt de la laparoscopie pour confirmer le diagnostic en cas de suspicion de CP colorectale ou du caractère non résécable pressenti par l'imagerie, l'approche par laparotomie s'est confirmée toutefois comme le traitement de référence pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique à visée curative. Les résultats de cette étude sont en cours de publication (soumis).

Grâce à sa base de données ainsi constituée et au suivi longitudinal réalisé pour chacun des cas enregistrés, le réseau RENAPE est régulièrement sollicité pour participer à des projets collaboratifs internationaux. Ces collaborations ont donné lieu à des publications qui font référence :

- Terence Chua et l'équipe du *St George Hospital* (Sydney, Australie) ont coordonné une étude multi-institutionnelle rétrospective qui visait à évaluer l'intérêt de la CRS associée à une CHIP dans la prise en charge des PMP au travers de la plus grande cohorte rapportée à ce jour incluant 2 219 patients. Une mortalité postopératoire de 2% était rapportée avec un taux de complications postopératoires majeures de 24%. Une médiane de survie supérieure à 16 ans était retrouvée avec des taux de survie de 63% et 59% à 10 et 15 ans respectivement (86). Ce travail a ainsi contribué à confirmer la CRS associée à une CHIP comme, le traitement de référence, dans la prise en charge thérapeutique des PMP.

- Une autre collaboration avec Tristan Yan et l'équipe du *St George Hospital* visait à évaluer l'intérêt de la CRS associée à une CHIP dans la prise en charge de MP malins. Si le taux de mortalité périopératoire n'excédait pas 2% et les complications postopératoires majeures 31%, une médiane de survie supérieure à 4 ans était retrouvée et des taux de survie de 60% et 47% à 3 et 5 ans respectivement. Ces résultats sont à mettre en perspective avec la survie inférieure à 1 an qui est observée dans l'évolution des MP malins en l'absence de traitement par CRS et CHIP associées (121).
- Enfin, une étude originale conduite avec l'équipe du *St George Hospital* a cherché à définir une classification TNM pour les MP malins puis en évaluer l'impact pronostique. Cette classification s'appuyait sur, le score total du *Peritoneal Cancer Index* (PCI) obtenu en peropératoire (T1 : PCI 1-10 ; T2 : PCI 11-20 ; T3 : PCI 21-30 ; T4 : PCI 30-39), l'envahissement ganglionnaire (N : 0-1) et la présence de métastases extra-abdominales (M : 0-1). Sur la base de ces critères, trois stades ont ensuite été définis : stade I (T1, N0, M0) ; stade II (T2-T3, N0-1, M1) ; stade III (T4, N1 et/ou M1). Après analyse multivariée sur une cohorte de 294 patients traités pour un MP malins par CRS et CHIP associées, la stadification proposée en 3 groupes ressortait parmi les 3 facteurs pronostiques indépendants aux côtés du sous-type histologique et du score CCR déterminé à l'issue de la procédure chirurgicale. Les taux de survie rapportés à 5 ans étaient de 87%, 53% et 29% pour les stades I, II et III respectivement.

3.4.2. Recherche translationnelle

Le réseau RENAPE dispose d'une tumorothèque « virtuelle » qui s'appuie sur la participation des Centres de Ressources Biologiques (CRB) hébergés dans plusieurs centres membres du réseau. La mobilisation de ressources tumorales, associées aux données cliniques et biologiques relatives aux patients, permet de constituer des bases clinico-biologiques qui se

révèlent être des instruments puissants de recherche. Plusieurs travaux de recherche translationnelle ont été initiés au sein du réseau RENAPE (124, 127, 139, 228, 234-236).

3.4.2.1. Mésothéliomes malins du péritoine : évaluation de l'impact pronostique de l'expression de *Glut1*

Une étude anatomo-clinique, monocentrique, rétrospective et pronostique sur 30 MP épithélioïdes et 6 MP biphasiques sentant un MP a été réalisée. Avec une survie globale de 37 mois et survie sans récurrence de 15,6 mois, les facteurs pronostiques déterminés en analyse univariée sont : 1) sur la survie globale et la survie sans récurrence : le CC-score, le grade nucléaire du contingent épithélioïde, les incisures nucléaires dans le contingent épithélioïde, l'index mitotique du contingent épithélioïde, les mitoses atypiques, la présence de métastases ganglionnaires et l'expression immunohistochimique de la calrétinine, de p16 et de *Glut1* dans le contingent épithélioïde ; (2) sur la survie globale uniquement : l'architecture prédominante du contingent épithélioïde ; (3) sur la survie sans récurrence uniquement : les pseudo-inclusions nucléaires dans le contingent épithélioïde, la nécrose tumorale, les embolies vasculaires, la profondeur d'invasion dans la paroi digestive, l'invasion de la paroi abdominale et l'index de prolifération du contingent épithélioïde. En analyse multivariée, l'expression de *Glut1* dans le contingent épithélioïde est le seul facteur indépendamment associé à la survie globale. Bien que cette série soit limitée, elle a permis d'obtenir des résultats potentiellement intéressants pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique en fonction des aspects observés sur les biopsies préopératoires ou les pièces de résection. Ce travail est l'un des premiers initié par des membres du groupe RENA-PATH. L'impact pronostique des critères histologiques proposés, en particulier l'expression de *Glut1*, doit cependant être validé sur une série plus large et multicentrique (124, 139).

3.4.2.2. Rôle pronostique des cytokines dans les cancers primitifs du péritoine

Dans une cohorte prospective de 89 patients (sexe ratio H/F : 0,5) présentant un cancer primitifs du péritoine tel qu'un PMP (52%) ou un MP (21%) des prélèvements de sérum et de liquide péritonéal ont été réalisés. Les dosages des cytokines impliquées dans l'inflammation et le cancer ont été réalisés : les interleukines IL-6, IL-8 et IL-10 ainsi que le TNFalpha qui régulent la réponse immune et jouent un rôle important dans la physiopathologie de nombreux cancers solides. La concentration intra-péritonéale de la molécule d'adhésion ICAM-I dans sa forme soluble (sICAM), a également été mesurée.

Des niveaux de concentrations significativement plus élevés ont été mesurés tant dans le liquide péritonéal que dans le sérum. Les niveaux d'expression étaient comparables entre les patients qui présentaient un PMP ou un MP. Une corrélation entre les concentrations de cytokines dans le liquide péritonéal et le caractère agressif de la tumeur a été retrouvée. Ainsi, des concentrations en cytokines significativement plus élevées ont été mesurées chez les patients qui présentaient des implants tumoraux ≥ 2 cm et/ou un PCI < 19 . De la même façon, les concentrations retrouvées étaient significativement plus élevées chez les sous-populations de patients qui présentaient un PMP de bas grade voire de grade intermédiaire par rapport au groupe des PMP de haut grade. Si cette étude pilote, originale par son intérêt sur la caractérisation du liquide péritonéal, a démontré la faisabilité de pouvoir doser précisément les cytokines dans le liquide péritonéal, d'autres études sur de plus larges cohortes sont nécessaires pour confirmer le caractère pronostique et préciser leur intérêt dans la prise en charge thérapeutique de ces cancers.

Acronyme du projet	Titre du projet	Porteur du projet	Appels à projets	Statut
PRODIGE7-ACCORD15	Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique <i>ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00769405</i>	Dr François Quenet (ICM, Montpellier)	PHRC-K 2006	Clos
ProphylloCHIP	Essai de phase III multicentrique comparant la surveillance simple (standard) à la laparotomie exploratrice plus chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP), chez les patients atteints d'un cancer colorectal, traités initialement par chirurgie chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une carcinose péritonéale <i>ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01226394</i>	Pr Dominique Elias (Institut Gustave Roussy, Villejuif)	PHRC-K 2009	Clos
CHIPOR	Essai de phase 3, randomisé, évaluant l'efficacité de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP), chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en récidive. <i>ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01376752</i>	Pr Jean-Marc Classe (ICO René Gauducheau, St Herblain)	PHRC-K 2010	Ouvert aux inclusions
GASTRICHIP	Essai de phase 3 randomisé, évaluant l'efficacité d'une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) adjuvante par oxalipatine, chez des patients ayant un cancer gastrique avancé <i>ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01882933</i>	Pr Olivier Glehen (CHLS, Lyon)	PHRC-K 2012	Ouvert aux inclusions
BIG-RENAPE	Base Clinico-Biologiques nationale dans le domaine des carcinoses péritonéales d'origine digestive <i>ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02823860</i>	Pr Olivier Glehen (CHLS, Lyon) Pr Frédéric Bibeau (CHU Caen)	BCB 2013	Ouvert aux inclusions
CoelioCHIP	<i>Study Comparing the Role of the Laparoscopy Surgical Staging in the Peritoneal Carcinomatosis to Laparotomic Approach</i> <i>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02829788</i>	Pr Dominique Elias (Institut Gustave Roussy, Villejuif) Pr Olivier Glehen (CHLS, Lyon)	/	Clos
HIPOVA-01	Evaluation de l'association chirurgie de cytoréduction et ChimioHyperthermie IntraPéritoneale (CHIP) dans le traitement des première ou deuxième récidives platine résistantes du cancer de l'ovaire <i>ClinicalTrials.gov Identifier : en cours d'enregistrement</i>	Dr Naoual Bakrin (CHLS, Lyon)	PHRC K 2016	Ouverture des inclusions prévue fin 2017
IPOXA	Essai de phase I/II en escalade de dose visant à évaluer la tolérance de l'administration intra-péritonéale d'oxalipatine en association avec une chimiothérapie systémique de type FOLFIRI + Bevacizumab chez des patients atteints de carcinose péritonéale d'origine colorectale de résécabilité incertaine. <i>ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02866903</i>	Dr Benoît You (CHLS, Lyon)	PHRC-IR 2016	Ouverture des inclusions prévue avril 2017

Tableau 9 Projets de recherche soutenus par le réseau RENAPE

		ProphyloCHIP	CHIPOR	PRODIGE 7	GASTRICHIP	TOTAL*
RENAPE	Pierre-Bénite	Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon	38	99	44	207
RENAPE	Montpellier	Institut du Cancer de Montpellier (ICM)	24	55	4	97
RENAPE	Villejuif	Institut Gustave Roussy	6	33	9	72
RENAPE	St Herblain	Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau	21	25	7	61
RENAPE	Angers	Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin	18	5	3	35
RENAPE	Lyon	Centre Léon Bérard	25	2	0	30
RENAPE	Lille	Centre Oscar Lambret	26	0		26
RENAPE	Paris	Hôpitaux universitaires Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal	6	9	4	21
RENAPE	Toulouse	CHU Purpan	0	11	2	20
RENAPE	Vandœuvre-lès-Nancy	Institut du Cancer de Lorraine (ICL)	11	5	0	20
RENAPE	Lille	CHRU Claude Huriez	0	0	18	18
RENAPE	Nice	CHU l'Archet II	4	1	3	17
RENAPE	Poitiers	CHU de la Milettrie	0	0	12	17
RENAPE	Caen	Centre François Baclesse	3	0	3	16
RENAPE	Marseille	Institut Paoli Calmettes	14	0	0	14
RENAPE	Dijon	CHU Dijon - Hôpital du Bocage	0	5	5	13
RENAPE	Grenoble	CHU Grenoble - Hôpital Michallon	3	5	2	13
RENAPE	Paris	Institut Curie	4	1	6	13
RENAPE	Paris	Hôpitaux universitaires Paris Ouest - Hôpital Européen Georges Pompidou	13	0	0	13
RENAPE	Rouen	CHU Charles Nicolle	0	0	7	12
RENAPE	Toulouse	Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole (IUCT) - Claudius Regaud	12	0	0	12
RENAPE	Strasbourg	CHRU Hautepierre	4	1	3	11
RENAPE	Clermont-Ferrand	CHU Estaing	0	4	6	10
RENAPE	Marseille	CHU La Timône	1	0	8	10
RENAPE	Reims	CHU Robert Debré	0	0	4	9
RENAPE	St Etienne	CHU Nord	2	0	7	9
RENAPE	Limoges	CHU Dupuytren	5	0	0	8
RENAPE	Besançon	CHU Jean Minjoz	0	0	5	7
RENAPE	Bordeaux	Institut Bergonié	5	0	0	5
RENAPE	Tenon	Hôpitaux universitaires Est Parisien - Hôpital Tenon	0	3	0	4
	Bruxelles (Belgique)	Institut Jules Bordet	4	0	0	4
	Barcelone (Espagne)	Hospital Universitari Germans Trias I Pujol	3	0	0	3
RENAPE	Angers	CHU	0	0	2	2
RENAPE	Clermont-Ferrand	Centre Jean Perrin	2	0	0	2
RENAPE	Colombes	Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val-de-Seine – Hôpital Louis Mourier	0	1	0	1
RENAPE	Amiens	CHU Amiens-Picardie	0	0	0	1
		TOTAL	150	254	265	833

Tableau 10 Participation des équipes constitutives du réseau RENAPE au recrutement aux essais cliniques académiques soutenus par le réseau
(* données au 19/01/2017)

3.4.2.3. Mésothéliomes malins péritonéaux épithélioïdes : valeur pronostique de l'expression de PD-L1

Une étude immunohistochimique, multicentrique, a été réalisée sur Tissu Micro-Array (TMA) comportant 45 cas de mésothéliomes malins du péritoine de type épithélioïde (3 spots/cas) issus de l'observatoire national RENAPE. Pour l'un des deux clones anticorps anti-PD-L1 (clone E1L3N), la concordance inter-observateurs de l'évaluation de l'immunomarquage était moyenne sur les cellules mésothéliales ($\kappa=0,57$) et les lymphocytes ($\kappa=0,55$). Pour le clone SP142, la concordance inter-observateurs s'est avérée médiocre ($\kappa=0,38$) sur les cellules mésothéliales et mauvaise ($\kappa=0$) sur les lymphocytes. Après relecture consensus par trois pathologistes référents, le taux d'expression de PD-L1 était de 31,1% (14/45 cas) et 15,6% (7/45) pour le clone E1L3N et de 22,2% (10/45 cas) et 26,7% (12/45 cas) pour le clone SP142, sur les cellules mésothéliales et les lymphocytes respectivement. Enfin, la concordance inter-anticorps était moyenne pour l'immunomarquage sur les cellules mésothéliales ($\kappa=0,55$) et les lymphocytes ($\kappa=0,54$). En analyse univariée, le traitement, associant une CRS et une CHIP, était associé à une meilleure survie sans progression ($p=0,003$), le sous-type solide épithélioïde des MP sélectionnés, était associé à de moins bonnes survies sans progression et globale (respectivement $p=0,03$ et $p=0,02$). A l'inverse, l'expression de PD-L1 par la réaction lymphocytaire évaluée avec l'anticorps E1L3N était associée à de meilleures survies sans progression et globale ($p=0,03$ et $p=0,02$ respectivement). En analyse multivariée, seul le sous-type solide épithélioïde ressortait en facteur pronostique indépendant en termes de survie globale ($p=0,03$). L'expression de PD-L1 par les cellules mésothéliales ou les cellules inflammatoires n'était pas un facteur pronostique indépendant en terme de survie (234-236). Ces résultats sont issus d'un des derniers travaux collaboratifs conduits par le groupe RENA-PATH et récemment publié (237).

3.5. Formation des professionnels de santé

Une formation interuniversitaire, le DIU « Carcinomes Péritonéaux » a été mise en place en 2014 et coordonné par les Prs O. Glehen (Université de Lyon) et M. Pocard (Université Paris Diderot 7). Ouvert à tous les chirurgiens digestifs, gynécologues, oncologues médicaux, hépato-gastro-entérologues, radiologues, internes, anesthésistes, pathologistes, médecins généralistes, cet enseignement s'articule en 8 modules répartis sur deux années universitaires consécutives.

L'un des modules proposés est entièrement dédié aux tumeurs rares du péritoine. Parce que la prise en charge des carcinomes péritonéaux ou métastases péritonéales a changé de façon nette au cours des 10 dernières années, une actualisation des connaissances et la diffusion de celles-ci se sont avérées indispensables. Les objectifs de cette formation proposée sont :

- d'apporter une formation complémentaire en cancérologie aux spécialistes chirurgiens digestifs ou gynécologues, oncologues médicaux, hépato-gastro-entérologues, radiologues, internes, anesthésistes, pathologistes et médecins généralistes ;
- de favoriser la prise en charge active des patients atteints de carcinome péritonéal pour qu'ils soient traités en bénéficiant au maximum des connaissances récentes ;
- de favoriser la reconnaissance mutuelle de tous les spécialistes prenant en charge les patients ayant des carcinomes péritonéaux et favoriser une prise en charge pluridisciplinaire.

Le DIU concourt à la réalisation d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) car : 1) il est dispensé par des « experts » susceptibles de fournir des référentiels, 2) les enseignements rassemblent des professionnels de spécialités connexes.

Parmi les méthodes d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) proposés par l'HAS, le choix des groupes d'analyse de pratiques entre pairs a été retenu. Ces groupes sont l'occasion de présenter des dossiers en rapport avec certains thèmes développés au cours des

enseignements du DIU. L'objectif est ici d'améliorer les pratiques médicales autour d'une réflexion-discussion entre pairs et d'une analyse de ces pratiques en référence aux recommandations actuelles. Un large temps est consacré à la présentation par les participants de dossiers. Depuis sa création, ce DIU compte 52 inscrits, majoritairement des chirurgiens digestifs [Figure 6a]. Cette formation interuniversitaire contribue à la diffusion des connaissances dans la prise en charge des carcinomes péritonéaux puisque 38% de spécialistes issus d'établissements hors du réseau RENAPE, ont suivi ces enseignements [Figure 6b].

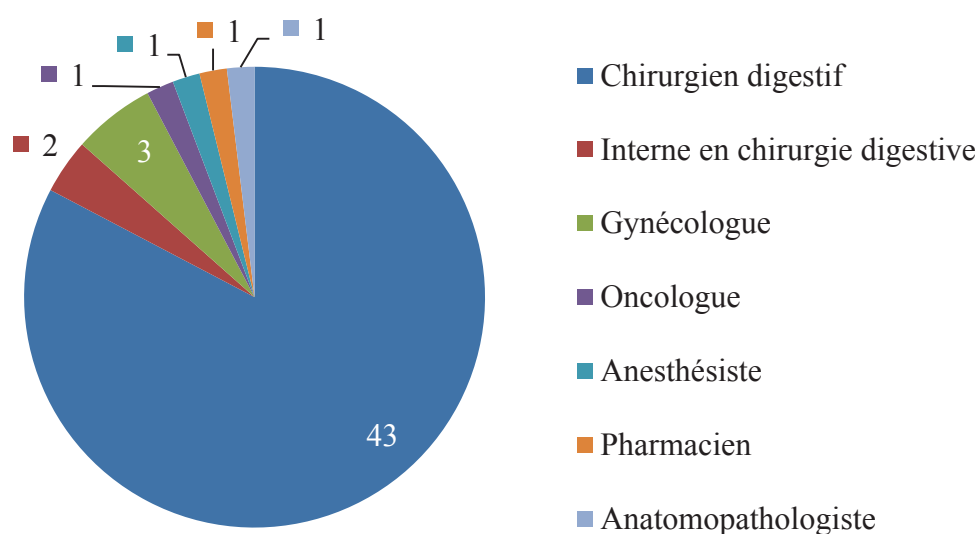


Figure 6a DIU Carcinomes Péritonéaux : répartition par spécialité des étudiants inscrits

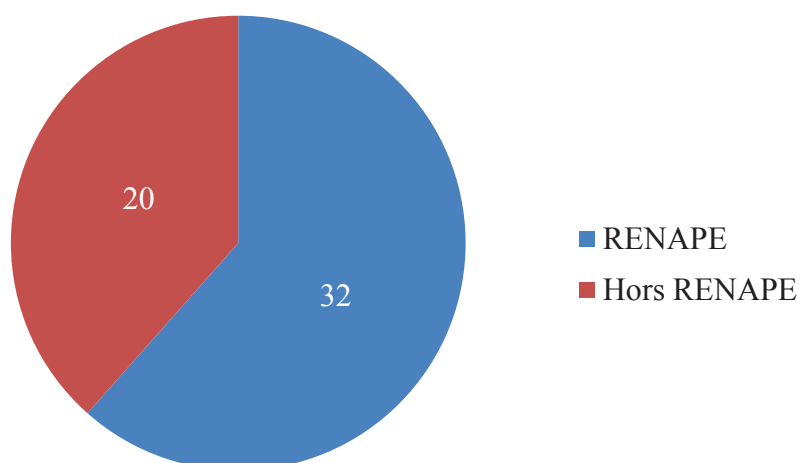


Figure 6b DIU Carcinomes Péritonéaux : origine des étudiants inscrits

3.6. Lien avec l'Association contre les Maladies Rares du Péritoine (AMARAPE)

L'AMARAPE est une association Loi 1901 créée en 2007 par des patients atteints de maladies rares du péritoine. Créée pour répondre à un besoin d'information, l'AMARAPE a orienté ses actions vers les malades et leurs proches, ainsi que les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces cancers rares. Apporter des informations actualisées aux patients et leurs proches et participer à l'orientation des patients vers les équipes spécialisées du réseau RENAPE pour leur offrir un diagnostic fiable et des soins adaptés, sont les objectifs poursuivis par l'association. Par ailleurs, l'association AMARAPE propose une « hot line » téléphonique pour répondre aux besoins d'écoute de certains malades et de leur entourage. Parce que les alternatives thérapeutiques recommandées pour ces types de cancers sont complexes, les malades et leurs proches, ont besoin de mieux les connaître pour les affronter avec détermination. L'AMARAPE apporte ces informations et offre à ses adhérents la possibilité d'échanger et de trouver des réponses à leurs questions. Par les conseils ainsi apportés, l'AMARAPE accompagne ceux qui en ont besoin dans leur parcours de soins.

L'association AMARAPE est membre de l'Alliance des Maladies Rares qui rassemble aujourd'hui plus de 200 associations de malades et représente près de 2 millions de malades et environ 2 000 maladies rares. Elle entretient par ailleurs des relations étroites avec l'association « Un élan pour Lucas » qui soutient la recherche contre les tumeurs desmoplastiques.

Dans le cadre des relations étroites construites entre le réseau RENAPE et l'AMARAPE, plusieurs membres du bureau de l'association ont participé activement à l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques définies par le GRECOPE notamment sur les aspects de prise en charge sociale des MP et de sa procédure d'indemnisation par le Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA) en tant que maladie professionnelle.

Plus récemment, le réseau RENAPE et l'AMARAPE ont mis en place une action de soutien à la recherche avec une bourse spécifiquement dédiée à des projets scientifiques centrés sur les cancers rares du péritoine.

4. CONCLUSION

La mise en place et le développement du réseau RENAPE est un modèle d'organisation visant à structurer une filiarisation de la prise en charge patients atteints de cancers rares du péritoine autour d'équipes expertes, ainsi qu'à soutenir et promouvoir la recherche sur ces pathologies.

Par la double lecture histologique qui est assurée par le groupe RENA-PATH pour optimiser la prise en charge diagnostique, la mise en place de RCP de recours dédiées et l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques cliniques, le réseau RENAPE contribue à garantir à chaque patient l'accès à l'expertise médicale quel que soit son lieu de traitement.

Par ailleurs, cette structuration mise en place et la dynamique de réseau qui l'accompagne ont constitué des atouts majeurs pour l'obtention et la réalisation de plusieurs essais cliniques nationaux (PHRC). Ceux-ci contribuent à confirmer le *leadership* international des équipes françaises dans le domaine de l'innovation de la prise en charge des carcinomes péritonéaux primitifs et secondaires. Les objectifs et les *design* de ces essais ont évolué pour permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une CRS associée à une CHIP mais aussi de pouvoir proposer une prise en charge quasi prophylactique dans certaines indications (ProphyloCHIP, GASTRICHIP).

Les travaux de recherche translationnelle qui ont été conduits par les équipes du réseau dont certains, soutenus conjointement avec l'association de patients AMARAPE, ont contribué entre autres, à mieux caractériser ces tumeurs rares par la mise en place de nouvelles classifications histologiques (classification OMS 2010) et d'identifier des mutations génétiques présentes dans d'autres types de tumeurs rares (mésothéliome pleural) (127, 224).

Les formations proposées aux équipes du réseau ainsi que les recommandations éditées au niveau national ont permis de standardiser davantage les pratiques, les outils d'appréciation de l'extension de la carcinose (outil PROMISE), les protocoles de CHIP ainsi que les modalités de prise en charge de chimiothérapie périopératoire.

Enfin, la reconnaissance au niveau national et international du réseau RENAPE a renforcé et ouvert de nouvelles collaborations avec des groupes de recherche reconnus (PSOGI, FRENCH, UNICANCER). Poursuivant ces objectifs et souhaitant les partager avec d'autres équipes européennes, le réseau RENAPE a intégré en 2017, le réseau européen de référence sur les cancers solides de l'adulte, EURACAN qui regroupe 66 centres experts à travers 17 pays de l'Union européenne. L'ambition de ce consortium est centrée sur l'homogénéisation des pratiques à travers l'Union Européenne pour, une meilleure orientation des patients vers des centres de soins experts, une amélioration de la qualité des soins et un renforcement de la recherche et de l'accès aux thérapeutiques innovantes.

PARTIE 3

RESULTATS ET DISCUSSION

1. IMPACT SUR LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1.1. Objectif

Comme décrit précédemment, les néoplasies rares du péritoine partagent la particularité d'un diagnostic souvent complexe, pouvant contribuer ainsi à retarder les délais de prise en charge thérapeutique. Avec la constitution d'un groupe de pathologistes référents (groupe RENA-PATH) issus des centres experts du réseau d'une part, et les dispositifs de recours et de demande d'avis complémentaires mis en place au sein du réseau d'autre part, nous avons cherché à évaluer l'impact de cette organisation spécifique sur la réduction des délais de prise en charge initiale des patients.

1.2. Population étudiée

La population analysée concerne :

- Patients présentant un MP confirmé histologiquement (tous types histologiques confondus) ;
- Patient résidant en France métropolitaine ;
- Patients pris en charge au sein d'une équipe médico-chirurgicale du réseau RENAPE entre 1989 et 2016.

1.3. Méthodes

Pour chaque cas inclus, ont été extraits : diagnostic histologique confirmé, date de diagnostic histologique confirmé, date de prise en charge thérapeutique initiale au sein du réseau RENAPE.

Le délai de prise en charge est défini comme étant la période de temps entre la date de diagnostic et la date de début du premier traitement (chimiothérapie, chirurgie). Il est estimé en nombre de mois.

Le délai moyen de prise en charge, correspond à la moyenne des délais calculés pour chaque patient. Deux périodes de diagnostic sont définies : avant le 01/01/2011 ; du 01/01/2011 au 31/12/2016.

1.4. Résultats

Sur une population totale de 441 patients qui ont présenté un MP dont 364 (82,5%) avaient bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction (+/- CHIP) à visée curative, nous retrouvons un délai moyen de prise en charge de 8,61 mois (std 19,35). Les délais moyens de prise en charge pour les deux périodes de diagnostic définies sont présentés dans le **Tableau 11**.

	Période de diagnostic	n	Médiane (min—max)	Moyenne (std)	Valeur de P*
Délai de prise en charge thérapeutique (mois)	≥ 2011	214	2,35 (0 – 40,77)	3,81 (4,8)	<0,0001*
	< 2011	227	4,73 (0 – 176,51)	13,13 (25,78)	
Délai d'intervention chirurgicale (mois)	≥ 2011	176	3,61 (0 – 40,77)	4,56 (4,96)	<0,0001*
	< 2011	188	6,03 (0 – 176,51)	14,22 (25,47)	

Tableau 11 Mésothéliomes péritonéaux : comparaison des délais de prise en charge thérapeutique

1.5. Discussion

Les résultats montrent une réduction importante et significative des délais de prise en charge thérapeutique en comparaison avec les délais observés au cours de la période qui précédait la mise en place de l'organisation du réseau RENAPE (< 2011).

Ces données témoignent de l'efficacité des actions convergentes conduites par le réseau RENAPE pour améliorer le référencement des patients et l'accès à l'expertise médicale d'une part ; et lutter contre l'errance diagnostique commune à de nombreux cancers rares d'autre part.

Une standardisation du parcours de soins appuyée par une coordination ville-hôpital efficace sont autant de facteurs susceptibles d'optimiser les délais de prises en charge et d'impacter sur

le pronostic de la maladie et la qualité de vie des patients. Ces résultats encourageants doivent nous suggérer de conduire des études complémentaires pour évaluer précisément ces aspects ainsi que les conséquences médico-économiques de cette organisation.

2. STANDARDISATION DES PRATIQUES

2.1. Outil d'aide à la décision médicale : e-PROMISE

2.1.1. Présentation

Comme indiqué précédemment, le traitement de référence pour la prise en charge curative des carcinomes péritonéaux repose sur la combinaison d'une CRS complète et d'une CHIP. La faisabilité d'une résection complète dépend de l'extension de la carcinose et du pronostic attendu de la maladie péritonéale. Une description exhaustive de l'extension de la maladie péritonéale et des facteurs d'irrésécabilité le cas échéant, est primordiale pour envisager un traitement curatif potentiel. Le réseau RENAPE a ainsi conçu et mis à disposition, en libre accès, l'outil PROMISE (www.e-promise.org). Il permet à l'ensemble des praticiens devant prendre en charge un patient atteint de carcinose péritonéale, chirurgiens, radiologues et pathologistes, de disposer d'un outil d'évaluation basé sur leurs constatations visuelles [**Figure 7** Interface utilisateur PROMISE (chirurgien)]. Sur la bases de ces observations, l'outil calcule automatiquement les principaux scores de référence qui ont été validés tels que le PCI, le PCI simplifié (SPCI), le score de Gilly ainsi que les scores de Fagotti et Fagotti modifié pour les carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne (23).

A terme, cet outil est destiné à faciliter la comparaison des évaluations pré- et postopératoires par rapport aux données peropératoires rapportées, et permet une reproductibilité plus importante entre les centres. Ainsi, même un centre ayant une expertise limitée dans le traitement de la carcinose péritonéale, pourra décrire de façon exhaustive et fiable l'extension de la carcinose. En outre, l'outil permet aussi l'édition de comptes rendus standardisés qui

peuvent être joints en compléments des comptes rendus opératoires, radiologiques et anatomopathologiques **[Figure 8 Compte-rendu standardisé PROMISE]**.

Une présentation détaillée des fonctionnalités de l'outil PROMISE a fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Surgical Oncology* (Annexe 2).

The interface is divided into several sections:

- Surgery:** Includes a diagram of the abdomen with regions 0-12. A 'Summary' button and a note about browser support are present.
- Region 0 - Central:**
 - Peritoneal implant(s):** Radio buttons for 0, 1, 2, 3, and '+ than 3'. 'Largest positive implant (mm):' is set to 5. 'Tumoral probability' is 'Certain'.
 - Thickening of visceral / parietal peritoneum:** Radio buttons for 'No' (selected) and 'Yes'. 'Length of the thickening (mm):' is empty. 'Tumoral probability' is 'Certain'.
 - Mucinous / Ascites fluid:** Radio buttons for 'None' (selected), 'Minimal vol.', and 'Significant vol.'. 'Tumoral probability' is 'Certain'.
 - Involved anatomic structure(s):** A list of structures with checkboxes. 'Omental cake' is checked.
- Reason(s) for non resectability:** A list of reasons with checkboxes. 'Mesenteric retraction' is checked.
- Abdominal lymph node(s):** A list of lymph node regions with checkboxes.
- Extraperitoneal location(s):** A list of locations with checkboxes.
- Primary Tumor:** 'Pseudomyxoma peritonei'.
- PCI = 18 / 39:** A summary of scores for each region.
- Other Scores:** Includes a button to click on the score to calculate, and displays 'Gilly = Stage 2/4' and 'SPCI = 12/21'.
- Free comments:** A text area for additional notes.

Figure 7 Interface utilisateur PROMISE (chirurgien)

Primitive tumor : Pseudomyxoma peritonei Type of evaluation : SURGERY			
Peritoneal Cancer Index (PCI) of Sugarbaker			
	REGIONS	Involved structures	Score
	Region 0	-Omental cake	1
	Region 1	None	3
	Region 2	None	0
	Region 3	None	2
	Region 4	None	1
	Region 5	-Left pelvic peritoneum	1
	Region 6	-Left ovary -Right ovary	1
	Region 7	-Appendix	3
	Region 8	None	0
	Region 9	None	3
	Region 10	None	3
	Region 11	None	0
Region 12	None	0	
- Gilly = Stage 2/4		PCI = 18 / 39	
- SPCI = 12/21			
- Fagotti = NA			
- Fagotti mod. = NA			
Reason(s) for non resectability : -Mesenteric retraction		Ascites : R6 : Significant vol. R7 : Minimal vol.	
Abdominal lymph node(s) :		Extra peritoneal location(s) :	
Free comments:			

Figure 8 Compte-rendu standardisé PROMISE

2.1.2. Discussion

Avec une audience croissante depuis sa mise en production au 1^{er} mars 2016, le portail e-PROMISE recensait un total de 869 sessions actives au 1^{er} juillet 2017 pour un nombre d'utilisateurs distincts de 713 avec un taux d'utilisateurs réguliers de l'ordre de 20% (n=156). Nous avons conçu l'outil directement dans une version en anglais en partenariat avec l'équipe du *Basingstoke and North Hampshire Hospital*, centre de référence européen pour la prise en charge des PMP. Une large part des sessions connectées (45%) provient ainsi d'utilisateurs exerçant au Royaume-Uni.

Cet outil répond au besoin de standardisation des pratiques rappelé dans les recommandations nationales éditées en 2014.

Une intégration de l'outil au sein des bases de données en ligne, RENAPE et BIG-RENAPE, est en cours de réflexion. De cette façon, une sauvegarde des données saisies via l'interface e-PROMISE sera rendue possible pour faciliter et initier à terme la mise en place de nouvelles études comparatives multicentriques.

2.2. Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) : recommandations de bonnes pratiques

2.2.1. Présentation

Si la chirurgie de cytoréduction combinée à la CHIP est reconnue comme le traitement de référence dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs primitives du péritoine comme les PMP et les MP, le réseau RENAPE a travaillé à standardiser les protocoles de CHIP et à éditer des recommandations pour la sécurité des équipes spécialisées.

En effet, avec une augmentation du nombre d'équipes concernées et une augmentation constante du nombre de procédures de CHIP ces dernières années, de nouveaux risques professionnels sont à considérer : risques de contamination par doses concentrées d'agents cytotoxiques, et risques environnementaux (fumées potentiellement toxiques, aérosolisation

de la chimiothérapie). L'évaluation des risques d'exposition pour le personnel est une étape indispensable afin de prévenir et de gérer tout incident ou accident, mais aussi afin de pouvoir informer les équipes.

Or, aucune recommandation spécifique à la gestion et la prévention de ces risques de contamination environnementale, ni sur les équipements de protection individuelle (EPI) n'avait été définie.

2.2.2. Objectif

Une enquête des pratiques, menée auprès des différentes équipes constitutives du réseau RENAPE, a permis de rendre compte et décrire des organisations mises en place dans chacun des centres et de recommander des mesures de sécurité spécifiques.

Ce questionnaire portait à la fois sur la technique de CHIP elle-même, mais également sur les équipements de protection individuelle, sur la gestion du risque environnemental, sur la gestion des déchets ainsi que sur la formation et le suivi médical des différents professionnels (Annexe 3).

2.2.3. Résultats

Les résultats de cette enquête des pratiques ont fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Surgical Oncology* (Annexe 4) (238).

Toutes les équipes françaises réalisant des procédures de CHIP ont été contactées, 33/34 (97%) ont répondu à cet audit, la moitié lors de la première sollicitation (n=17) avec une réponse commune du chirurgien et de l'équipe du bloc opératoire. Une majorité des équipes ayant répondu (42,4%) avaient une solide expérience de la CHIP supérieure (>10 ans) dont deux avec plus de plus de 20 ans, 13 (39,4%) entre 5 et 10 ans, et 6 (18,2%) de moins de 5 ans [Tableau 12 *Equipes et techniques de CHIP*. La technique dite du « coliseum » était celle utilisée par la majorité des équipes (76%). En cas de CHIP à ventre ouvert, étaient rapportées l'utilisation d'un dispositif de couverture (n=15), d'un kit spécifique (Landanger®) (n=5),

d'un champ adhésif transparent (n=5), d'un champ plastique à anneau (n=3), d'un sac à grêle (n=3) ou d'un systèmes d'aspiration des agents cytotoxiques (n=3) ; et dans seulement 3 cas l'association de deux de ces dispositifs. Dix équipes déclaraient n'utiliser aucune protection particulière. Seule l'utilisation de réchauffeurs–recirculateurs homologués était rapportée par les équipes : Performer LRT (Rand®) (n=14), Sunchip (Gamida®) (n=11), Cavitherm (EFS®) (n=6). Aucune équipe ne déclarait utiliser un système « *home made* ». La préparation et l'utilisation du système était assurée par un ingénieur biomédical (n=11), par une IBODE (n=23), par un anesthésiste (=3), ou bien directement par le chirurgien lui-même (n=7).

Ancienneté de pratique	
>20 ans	2
entre 10 et 20 ans	14
entre 5 et 10 ans	13
<5 ans	6
Technique CHIP	
Ventre fermé	8
Ventre ouvert	25
Couverture en cas de ventre ouvert	
Dispositifs spécifiques	15
Aspiration des aérosols	3
Absence de protection spécifique	10
Modèle de réchauffeur-recirculateur	
Système « <i>home made</i> »	0
Sunchip (Gamida®)	11
Performer LRT (Rand®)	14
Cavitherm (EFS®)	6
Gestion du recirculateur	
Par un(e) IBODE	23
Par un ingénieur biomédical	11
Par un médecin anesthésiste	3
Par un chirurgien	7
Composition des équipes	
Le même chirurgien	23
Les mêmes IDOBE	10
Le même anesthésiste	3
Restriction d'accès pendant la CHIP	
<3 personnes	11
<5 personnes	22
Femmes enceintes	31
Refus de participation	11

Tableau 12 Equipes et techniques de CHIP

La réalisation des procédures de CHIP était réalisée par un unique chirurgien dans la majorité des équipes (n=23), parfois par une IBODE (n=10) et plus rarement par un médecin anesthésiste (n=3). L'équipe était volontairement restreinte après l'injection de chimiothérapie dans 11 cas avec moins de 3 acteurs en salle d'opération et dans 22 cas moins de 5 personnes. Dans 31 équipes, les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse étaient exclues des procédures de CHIP. Un refus du personnel à participer aux procédures de CHIP était rapporté par un tiers des équipes. Différentes raisons étaient alors avancées : crainte vis-à-vis de la toxicité de la chimiothérapie, toxicité des fumées, complexité des modes opératoires, risque d'accident lors d'une procédure (débordement), risques de projection de solution de chimiothérapie.

Différentes drogues intra-péritonéales sont utilisées en fonction de la pathologie : oxaliplatine (n=32), cisplatine (n=24), mitomycine C (n=25), doxorubicine (n=11), irinotecan (n=10). Une injection IV de chimiothérapie est réalisée dans le même temps dans la majorité des équipes (n=25). La chimiothérapie était le plus souvent prescrite par le chirurgien lui-même (n=21), moins souvent par un oncologue médical (n=17), et dans 1 seul cas par un médecin anesthésiste. La vérification de la dose prescrite était systématiquement réalisée par, un oncologue médical (n=7), ou un pharmacien hospitalier (n=14), le chirurgien (n=9), une IBODE (n=3), un anesthésiste (n=3) et non vérifiée dans un seul cas [*Tableau 13 CHIP : modalités d'utilisation de la chimiothérapie*].

L'utilisation d'un système à flux laminaire pour assurer la ventilation de la salle opératoire était indiquée dans 18 cas. Dans seulement 14 équipes, les membres de celles-ci connaissaient les normes concernant le taux de renouvellement horaire (entre 15 et 60 volumes/heure) et leur système de contrôle [*Tableau 14 Mesures et équipements de protection*].

Agents de chimiothérapie utilisés lors de la CHIP	
Oxaliplatine	32
Cisplatine	24
Irinotecan	10
Mitomycine C	25
Doxorubicine	11
Prescription de la chimiothérapie	
Par le chirurgien	21
Par l'oncologue médical	17
Par le médecin anesthésiste	1
Vérification de la dose préparée	
Par le pharmacien	14
Par l'oncologue médical	7
Par le chirurgien	9
Par un(e) IBODE	3
Par le médecin anesthésiste	3
Non vérifiée	1
Conditionnement des déchets	
Fût spécifique cytotoxique	3
Fût spécifique DASRI	26
Carton DASRI	3
Elimination des déchets	
Circuit cytotoxique (1 200°C)	13
Circuit DASRI (850°C)	13
Pas de connaissance du circuit	10

Tableau 13 CHIP : modalités d'utilisation de la chimiothérapie

Pour la destruction de certains implants tumoraux, la majorité des équipes (n=30) utilisait la technique d'une électrode boule à haute énergie, plus rarement un système Argon (n=11) dont 3 au plasma, et dans 4 cas une électrode bipolaire. Les fumées générées par ces techniques étaient éliminées par un système d'aspiration centralisé (n=11) ou individuel (n=16). L'absence d'utilisation d'un dispositif d'aspiration était rapportée par 7 équipes.

Elimination des fumées de destruction	
Salle opératoire avec flux laminaire	18
Aspirateur de fumée individuel	16
Aspirateur de fumée centralisé:	11
Absence de système d'aspiration	7
Tenue de protection	
Casaque renforcée	27
Sur-chaussures	17
Masque chirurgical	
FFP3	6
FFP2	14
FFP1	13
Protections oculaires	
Lunettes de protection	27
Masque à visière	10
Lunettes de vue	16
Pas de protection	2
Gants	
Latex	29
Néoprène	3
Double paire	21
Double paires longues manchettes NBC	25
Changement toutes les 30 min	11
Pas de changement	14
Mesures en cas de débordement ou projection	
Procédure écrite	16
Kit de débordement	17

Tableau 14 Mesures et équipements de protection

En ce qui concerne les équipements de protection individuelle (EPI), les réponses étaient très variables avec, le port de vêtement à usage unique, déchirable en cas de projection (n=9), une casaque stérile renforcée (n=27) associée à un tablier plastique (n=4) ou un champ adhésif (n=1). Le port d'un masque chirurgical avec protection de type FFP (*Filtering Face Pieces*) était indiqué par la grande majorité des équipes. La moitié des équipes indiquaient utiliser des sur-chaussures de protection.

Le port obligatoire de lunettes de protection était respecté par 27 équipes et/ou un masque à visière par seulement 10 équipes, lunettes de vue (n=16) ou lunettes plombées (n=1). L'absence de système de protection oculaire était rapportée par deux équipes. Les gants utilisés étaient le plus souvent en latex (n=29) sans poudre (n=26) et plus rarement en

néoprène (n=3) ou vinyl (n=1). L'utilisation d'une double paire de gants par le chirurgien était indiquée par la majorité des équipes (n=21). L'utilisation de gants à longue manchette traitée NBC (risque Nucléaire-Biologique-Chimique) étaient indiquée pour le brassage de la chimiothérapie (n=25) et remplacés systématiquement toutes les 20 minutes (n=2), 30 minutes (n=9) ou conservés pendant toute la durée de la procédure (n=14).

En cas de projection ou de débordement, une procédure écrite et connue de tous les acteurs concernés était disponible dans la moitié des équipes avec à disposition un kit d'urgence (n=17) comprenant le plus souvent des dispositifs absorbants, du savon doux, de l'eau de javel et/ou un kit de rinçage oculaire. Les débordements étaient considérés comme exceptionnels par 20 équipes sondées et inexistant par seulement 13 cas.

A la fin de la procédure de CHIP, la majorité des équipes indiquaient stocker le dialysat et les différents dispositifs dans un fût plastique à fermeture définitive de type DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux). Un circuit spécifique d'élimination des déchets en tant que « déchets cytotoxiques » avec une incinération à 1 200°C était à disposition pour 13 équipes, et avec une incinération à 850°C pour 13 d'entre-elles. Les équipes restantes n'avaient pas connaissance de ce circuit *[Tableau 13 CHIP : modalités d'utilisation de la chimiothérapie]*.

Lors de l'introduction de la technique dans le bloc opératoire, la formation initiale du personnel avait été assurée par des équipes médico-chirurgicales extérieures expérimentées (n=21), par la société commercialisant le réchauffeur (n=23), par un ingénieur biomédical (n=3), par un perfusionniste qualifié (n=2). La formation continue du personnel du bloc opératoire était assurée au moyen de conférences (n=20), de recherches individuelles (n=14), des retours d'expérience avec d'autres équipes pratiquantes (n=16). L'absence de formation continue était rapportée par 5 équipes interrogées *[Tableau 15 Formation et suivi médical du personnel]*.

Formation initiale	
Equipe extérieure expérimentée	21
Société commercialisant le recirculateur	23
Ingénieur biomédical	3
Perfusionniste	3
Formation continue	
Conférences, colloques	20
Formation individuelle	14
Partage d'expérience	16
Pas de formation	5
Suivi médical spécifique	
Identification spécifique	17
Registre du personnel	10
Rythme identique à oncologie médicale	16
Bilan sanguin et urinaire annuel	11

***Tableau 15** Formation et suivi médical du personnel*

Le personnel réalisant des CHIP est identifié par le service de santé au travail dans la moitié des établissements, au moyen d'un registre (n=10) répertoriant, le personnel, leur suivi ainsi que les accidents d'exposition. Une surveillance spécifique des personnels était réalisée annuellement dans la moitié des centres, incluant la réalisation de bilans sanguin et/ou urinaire pour seulement onze d'entre eux.

2.2.4. Discussion

Le personnel du bloc opératoire est familier avec les risques d'exposition à différents agents infectieux, à différents solvants, aux gaz d'anesthésie et aux rayons X. La réalisation de CRS combinée à une procédure de CHIP ajoute à cette liste de risques relatifs, celui de l'exposition aux fumées chirurgicales mais aussi d'exposition aux produits cytotoxiques.

Peu de données sont disponibles sur la protection du personnel lors de ce type d'intervention chirurgicale et de procédures. Les pratiques observées étant davantage liées aux pratiques et à l'expérience des équipes soignantes. Dans cet audit, la relative homogénéité des pratiques est

liée aux « écoles » de CHIP, avec des équipes ayant une ancienneté de pratique de plus de 10 ans pour la moitié d'entre elles (36).

Les équipes de salles opératoires où sont réalisées la chirurgie suivie de la procédure CHIP restent le plus souvent toujours composées des mêmes professionnels, du fait de la technicité du réchauffeur-recirculateur. Nous observons une restriction volontaire et quasi systématique de l'équipe et du nombre de participants en salle, lors de la procédure CHIP.

Le port d'équipements de protection individuelle (EPI) est variable. Le port d'une double paire de gants est important afin de réduire au maximum le contact avec l'agent chimiothérapique confirmé par des travaux récents (239, 240). Quelques publications ont également confirmé une contamination possible des surfaces en particulier autour de la table opératoire (241, 242).

Certaines études ont rapporté la présence de métabolites d'agents cytotoxiques dans des échantillons urinaires prélevés chez des professionnels de santé plusieurs jours après l'exposition, sans définir de seuils précis (243, 244).

Il n'y a actuellement pas de recommandations européennes formelles concernant le type d'EPI à utiliser dans le cadre d'une procédure CHIP. Certaines équipes suivent les recommandations du *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH). Différents articles ont listé les EPI « indispensables » (245) : double paire de gants dont une à manches longues traitée NBC, port d'une protection oculaire, utilisation de masques à haut niveau de filtration (FFP2 ou 3) sans preuve bibliographique formelle.

Une spécificité de la chirurgie de la CP est la production de fumées toxiques en particulier lors des phases de destruction de nodules tumoraux par une électrode boule à haute puissance ou par l'utilisation d'un argon. Cela représente une exposition identique à une consommation de 6 cigarettes (246). La réalisation de ce type de chirurgie dans une salle opératoire équipée d'un flux laminaire (avec un taux de renouvellement de 15 à 60 volumes-heure) permet de

réduire la contamination du personnel (247). L'utilisation d'aspirateur de fumée s'est généralisée avec des filtres HEPA (*High efficiency particles arresting*). L'aspiration doit être réalisée à proximité immédiate du lieu de production (moins de 5 cm). Le port de masques FF3 permettant de filtrer les particules de plus de 0.07µm est fortement recommandé pendant ces phases de contact aux fumées.

Une formation est indispensable à la fois sur la connaissance des risques encourus mais également sur les attitudes à adopter en cas de situations à risque d'exposition. Ces dernières doivent être exceptionnelles avec un respect par l'équipe des procédures de montage et démontage des circuits, une veille permanente pendant les procédures afin d'éviter une rupture des tubulures sur les pompes à galet, un débordement intempestif ou un réveil inopiné du patient. De plus, des procédures écrites et connues du personnel intervenant dans ces salles opératoires sont indispensables en cas de contamination des surfaces ou du personnel avec mise à disposition de kit d'urgence permettant l'absorption rapide de la solution de CHIP mais également les solutés de tamponnement et le nécessaire de premiers soins (rinçage oculaire en particulier). Ces procédures sont dérivées de celles existant dans l'industrie pharmaceutique. Enfin l'éviction des femmes enceintes (ou à risque de) est appliquée par précaution par toutes les équipes. Un suivi médical du personnel est indispensable avec établissement, comme dans les départements d'oncologie médicale, d'un registre des accidents et incidents listant également le personnel en contact avec la chimiothérapie (pendant la CHIP mais également lors de l'élimination des déchets). Il est indispensable d'impliquer fortement l'équipe du service de santé au travail et le médecin du travail pour assurer un suivi adéquat.

Enfin, l'élimination des déchets constitue une phase à risque pour le personnel le plus souvent ignorant des règles de bases de manipulation de tels produits. Il est important que le stockage des déchets soit réalisé dans un container non compactable et étanche. Une formation du

personnel est indispensable afin de minimiser le risque d'exposition. Dans la mesure où ces cytotoxiques ont été métabolisés, ils doivent être évacués en tant que DASRI et incinérés à 850°C contrairement aux cytotoxiques purs qui le sont à 1 200°C afin de réduire le risque de production de dioxine.

Equipements de protection individuelle (EPI)	Principaux risques	Recommandations
Double paire de gants	Exposition cutanée aux agents	★★★★★
Port de protections oculaires	Débordement ou projection de solutés	★★★★★
Port de masques à haut niveau de filtration (FFP2 ou 3)	Fumées	★★★★★
Mesures collectives		
Procédure opératoires standards d'urgence au bloc opératoire	Débordement ou projection de solutés	★★★★★
Système de ventilation des salles opératoires		
Salle opératoire équipée de flux laminaire	Fumées	★★★★★
Aspirateur équipé de filtres HEPA	Fumées	★★★★★
Procédure de la CHIP		
Procédure à ventre fermé	Débordement ou projection de solutés	★★★★★
Gestion des déchets		
Circuit d'évacuation DASRI et d'incinération (850°C ou 1 200°C)	Contamination	★★★
Formation spécifique des équipes	Dysfonctionnement	★★★
Suivi médical des équipes et registre des incidents/accidents	Absence d'informations de traçabilité	★★★

Tableau 16 CHIP : principales recommandations de sécurité

Ce travail a permis de définir de premières recommandations sur la base des pratiques actuelles pour standardiser et homogénéiser les mesures de protection du personnel autant vis-à-vis des équipements de protection individuelle que de la prévention du risque de contamination environnementale, du suivi du personnel et de l'élimination des déchets

[Tableau 16 CHIP : principales recommandations de sécurité.]

Dans les suites de cette enquête des pratiques, nous avons mené une étude d'exposition en lien avec l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) pour évaluer le risque de contamination dans le cadre de procédure de CHIP à ventre fermé (248). Les résultats démontraient que près de la moitié des échantillons urinaires prélevés (témoins et population exposée) avaient des concentrations en platine non quantifiables (inférieures à la limite de quantification de la

méthode de 10 ng/L). Le pourcentage d'échantillons non quantifiables était de 28% dans le groupe « Témoins » et de 63 % dans le groupe « CHIP Platine ».

Les concentrations maximales dans les 2 groupes étaient identiques (91 ng/L). Au vu des niveaux d'excrétion très faibles, aucune interprétation des cinétiques d'élimination n'avait pu être effectuée. Le platine urinaire avait également été dosé dans les échantillons d'urines prélevés auprès de l'équipe médicale qui avait réalisé des CHIP à la Mitomycine C. Ce groupe pouvait être considéré comme un deuxième groupe témoins dans la mesure où aucun sel de platine n'avait été manipulé lors de cette CHIP. La distribution des concentrations en platine dans ce groupe était identique à celle des autres groupes d'exposition. Les concentrations médianes en platine urinaire dans les 3 groupes étaient de l'ordre de la limite de quantification et largement inférieures à la valeur de référence de la population générale estimée à 60 ng/L (Guide BIOTOX INRS). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe « Témoins » et le groupe « CHIP Platine » (utilisation d'un modèle de régression mixte tobit pour tenir compte des valeurs inférieures à la limite de quantification).

Sous l'égide conjointe de RENAPE, du PSOGI et de l'ESMO, une analyse des pratiques au niveau international sera initiée en 2018, dans le but de proposer dans un second temps une standardisation des protocoles de CHIP.

3. ANALYSES EPIDEMIOLOGIQUES

3.1. Incidences annuelles

3.1.1. Objectif

L'objectif est de décrire l'évolution des incidences annuelles des étiologies les plus fréquemment prises en charge au sein du réseau RENAPE pour comparer ces résultats, aux estimations d'incidences rapportées dans la littérature internationale.

3.1.2. Population étudiée

La population analysée concerne :

- Patients présentant un PMP, MP ou un CSPP (les TDPCR et psammocarcinomes ont été exclus en raison des faibles effectifs) ;
- Patient résidant en France métropolitaine ;
- Patients pris en charge au sein d'une équipe médico-chirurgicale du réseau RENAPE entre le 01/01/2014 et le 31/12/2016.

3.1.3. Méthodes

Pour chaque cas inclus, ont été extraits : étiologie, date de diagnostic histologique confirmé ou date de prise en charge au sein du réseau RENAPE. Les taux d'incidence ont été calculés à partir des données du bilan démographique 2016 de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) paru au 1^{er} janvier 2017.

3.1.4. Résultats

Le **Tableau 17 Incidences annuelles (/1 000 000 habitants)** ci-après présente le nombre de cas pris en charge au sein du réseau RENAPE et les taux d'incidence annuelle pour chacune des étiologies concernées.

Etiologie	2014		2015		2016	
	n	Taux incidence	n	Taux incidence	n	Taux incidence
Pseudomyxomes péritonéaux (PMP)	130	2	115	1,8	111	1,7
Mésothéliome péritonéaux (MP)	48	0,7	56	0,9	74	1,1
Carcinomes séreux primitifs du péritoine (CSPP)	4	0,1	6	0,1	6	0,1

Tableau 17 Incidences annuelles (/1 000 000 habitants)

3.1.5. Discussion

Les résultats de notre série s'inscrivent dans les données actuelles de la littérature concernant les incidences estimées pour les PMP et MP dans les pays industrialisés et chez une population caucasienne. Ils démontrent toutefois la fréquence quasi deux fois plus élevée des PMP par rapport aux MP avec une incidence moyenne de 1,8 cas versus 0,9 cas/1 000 000 habitants. Par ailleurs, la rareté des CSPP est confirmée avec une incidence moyenne annuelle de 0,1 cas/1 000 000 habitants. Bien que le réseau RENAPE n'existe que depuis 2010, ces chiffres illustrent la filiarisation mise en place au travers de cette organisation pour référencer et orienter systématiquement les patients atteints de PMP, MP ou CSPP vers les équipes spécialisées du réseau.

Toutefois, le développement du réseau et de sa visibilité, plus particulièrement vers les centres périphériques et territoires ruraux, permettront de tendre vers une exhaustivité des cas pris en charge sur le territoire national. La diffusion de recommandations pour systématiser le référencement des patients vers les centres de référence du réseau contribueront à affiner ces chiffres d'incidences.

3.2. Etude selon l'âge et le sexe

3.2.1. Objectif

L'objectif est de progresser dans la compréhension épidémiologique des tumeurs rares du péritoine en décrivant des incidences spécifiques par tranche d'âge et par sexe.

3.2.2. Population étudiée

La population analysée concerne :

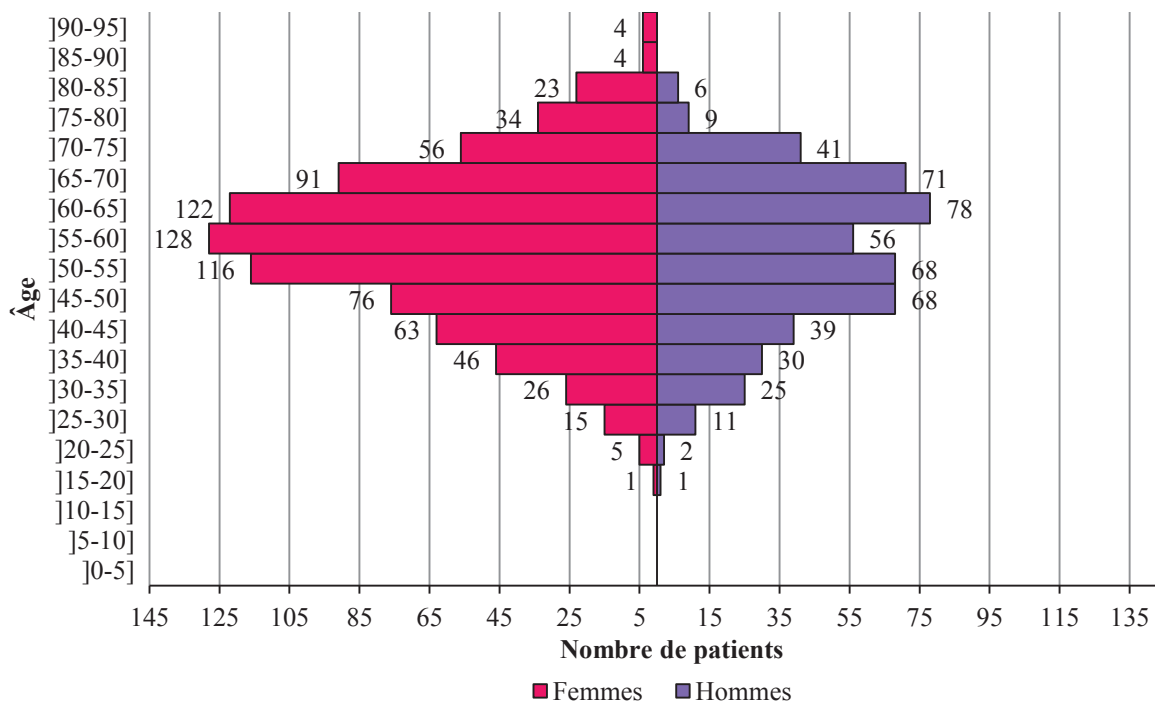
- Patients présentant un PMP, MP, CSPP ou une TDPCR confirmé histologiquement (les psammocarcinomes ont été exclus en raison de leur très faible effectif) ;
- Patient résidant en France métropolitaine ;
- Patients pris en charge au sein d'une équipe médico-chirurgicale du réseau RENAPE entre le 01/01/1989 et le 05/04/2017.

3.2.3. Méthodes

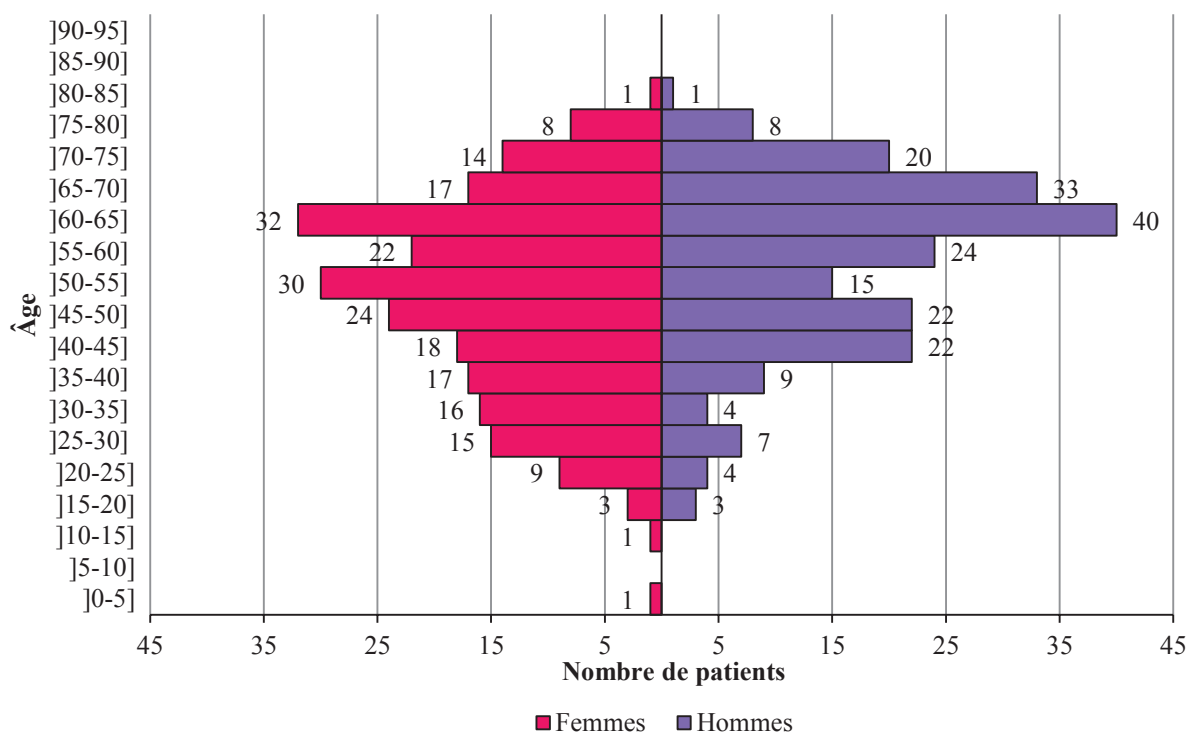
Pour chaque cas inclus, ont été extraits : sexe, âge à la date de diagnostic ou de prise en charge au sein du réseau RENAPE. Les taux d'incidence spécifique par tranche d'âge et par sexe ont été établis à partir des données du bilan démographique 2016 de l'INSEE paru au 1^{er} janvier 2017.

3.2.4. Résultats

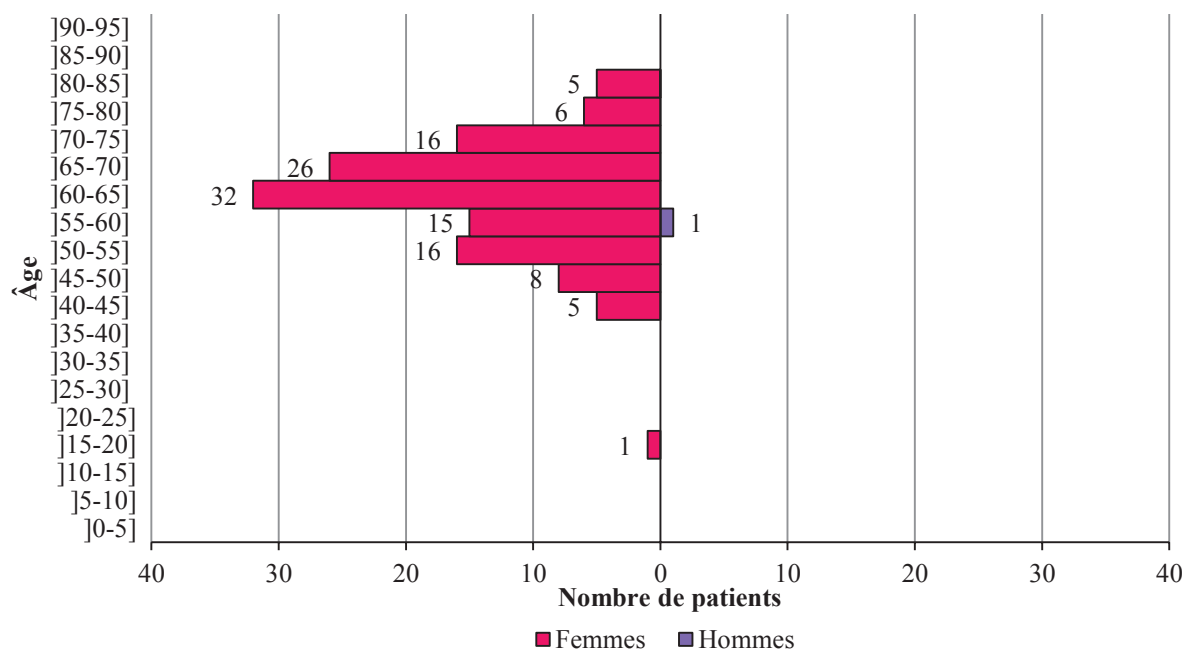
Les **Graphiques 1 à 4** présentent, respectivement, la répartition par âge et par sexe des cas recensés de : pseudomyxomes péritonéaux, mésothéliomes péritonéaux, carcinomes séreux primitifs du péritoine et tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes.



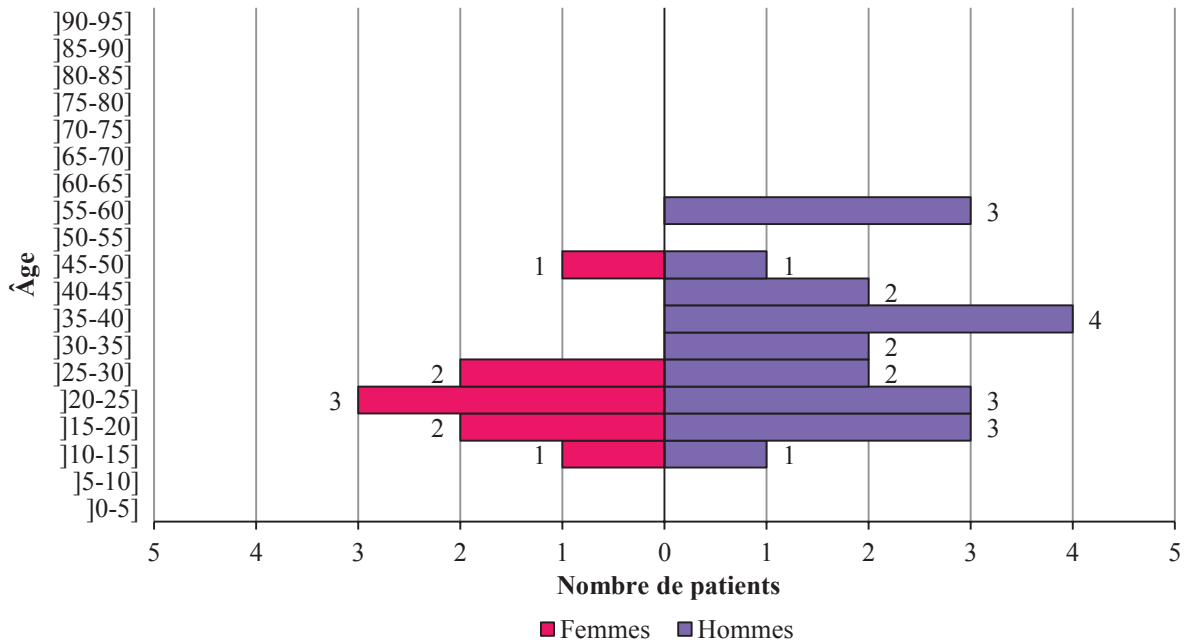
Graphique 1 Pseudomyxomes péritonéaux (PMP) : pyramide des âges



Graphique 2 Mésothéliomes péritonéaux (MP) : pyramide des âges

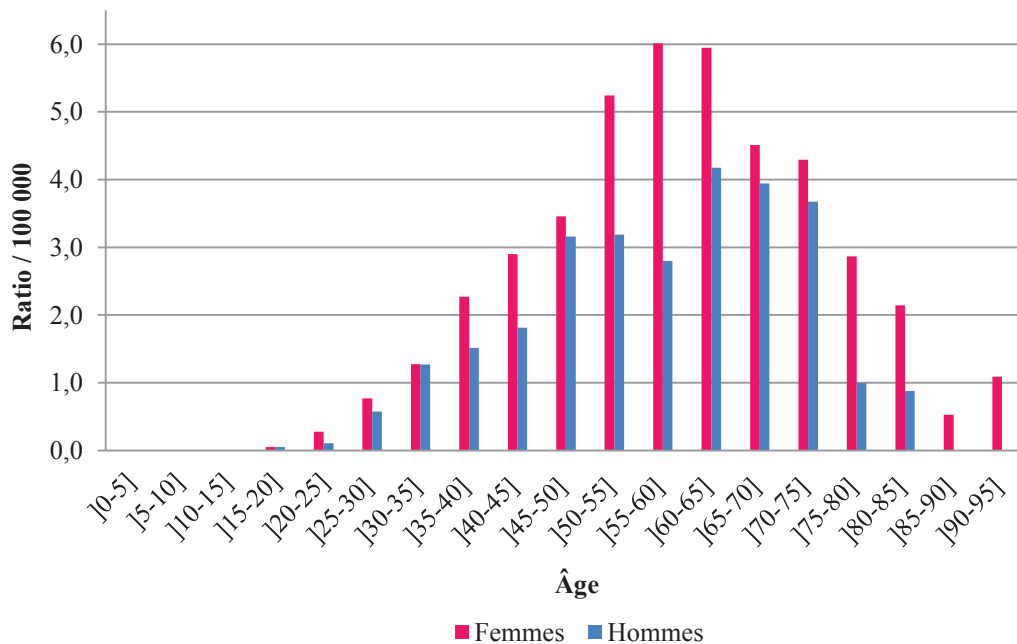


Graphique 3 Carcinomes séreux primitifs du péritoine (CSPP) : pyramide des âges

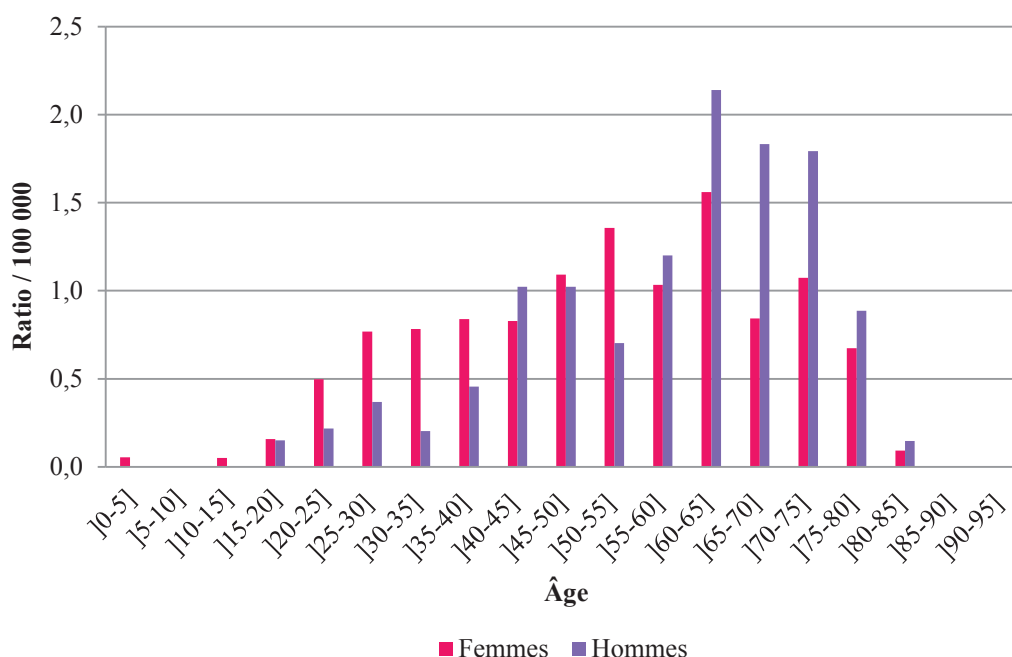


Graphique 4 Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (TDPCR) : pyramide des âges

Les **Graphiques 5** et **6** présentent le nombre de patients (pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux) par tranche d'âge, rapporté à la population concernée, qui donnent le taux d'incidence spécifique pour ces deux étiologies.



Graphique 5 Pseudomyxomes péritonéaux (PMP) : incidence spécifique selon l'âge et le sexe



Graphique 6 Mésothéliomes péritonéaux (MP) : incidence spécifique selon l'âge et le sexe

3.2.5. Discussion

La prédominance observée des PMP au sein de la population féminine de notre série (femmes : n=810 ; hommes : n=505) rejoint les données déjà rapportées par plusieurs études (44, 55, 58, 59, 62). Le **Graphique 5** met toutefois en évidence une sur-incidence, à tous les âges, des PMP chez les femmes, même si l'âge moyen au diagnostic est comparable dans les deux sexes : 56,65 (18,71–93,69) ans pour les femmes versus 55,12 (18,07–84,42) ans pour les hommes. Une origine ovarienne ainsi qu'une espérance de vie inférieure pour les hommes pourraient éventuellement expliquer cette sur-incidence observée (249-251).

La population des MP analysée (n=440) est équivalente en nombre de cas entre les hommes et les femmes (ratio H/F = 0.9). L'âge moyen au diagnostic est de 50,07 (2,20–81,20) ans pour les femmes versus 55,78 (17,34–83,13) ans pour les hommes.

La sur-incidence observée des cas de MP chez les hommes à partir de 55 ans [**Graphique 6**] sont à comparer avec les résultats des nombreuses études qui démontrent une incidence plus élevée du mésothéliome pleural chez les hommes en raison du risque, avéré, d'une exposition

à l'amiante dans la survenue de ce cancer. Si le lien de causalité avec une exposition professionnelle et environnementale dans les MP reste encore discuté, ces premiers résultats d'incidence spécifique confirment l'intérêt des études complémentaires conduites dans le cadre du dispositif de la Déclaration Obligatoire des mésothéliomes basées sur des enquêtes sociologiques.

La rareté des CSPP que plusieurs articles soulignent (159-161), est aussi confirmée au sein de notre série avec 131 cas rapportés seulement entre 1989 et 2017 avec une atteinte quasi exclusivement féminine. L'âge moyen au diagnostic au sein de notre population féminine est de 62,23 (17,69–82,71) ans [*Graphique 3*].

Enfin, bien que la population soit en nombre limité (n=30), l'analyse démographique des cas de TDPCR recensés, confirme les données avancées par certaines autres études (162-164) à savoir que, le jeune âge (âge moyen 29,14 (12,13–59, 49) ans) et une nette prédominance masculine (ratio H/F = 2,3) sont des caractéristiques nettes de cette étiologie [*Graphique 4*].

4. CONDITIONS D'ACCES A UNE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

4.1. Analyse de la distribution spatiale

4.1.1. Objectifs

L'analyse de la distribution spatiale des sous-populations de PMP et MP a pour objectifs de progresser dans la compréhension épidémiologique de ces tumeurs rares et d'étudier les trajectoires de soins des patients au sein du réseau RENAPE, afin de mieux expliquer leurs parcours de soins.

4.1.2. Population étudiée

La population analysée concerne :

- Patients présentant un PMP ou MP confirmé histologiquement ;

- Patient résidant en France métropolitaine ;
- Patients pris en charge au sein d'une équipe médico-chirurgicale du réseau RENAPE entre 2009 et 2013.

4.1.3. Méthodes

Pour chaque cas inclus, ont été extraits : lieu de résidence (commune et département), diagnostic histologique confirmé, date de diagnostic histologique confirmé, date de prise en charge au sein du réseau RENAPE. Les lieux de résidence ont été recodés selon les libellés et les codes des communes de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Les taux d'incidence annuels moyens sont exprimés en taux bruts (taux pour 100 000 habitants). La structuration et la préparation des données ont été réalisées sous MS Excel[®] 2010. Les cartographies ont été produites par les outils Philcarto (version 5.7) ainsi que Phildigit (version 2). Les moyennes des distances sont comparées grâce à une Anova (SAS[®] version 9.2), afin de déterminer si ces caractéristiques sociodémographiques ont une influence significative sur la distance parcourue par le patient.

4.1.4. Résultats

Un total de 171 cas de MP et 400 cas de PMP ont été analysés.

Une variation du taux d'incidence annuel de 0 à 0,45/100 000 habitants a été calculée pour la sous-population des PMP [*Figure 9a*] avec un taux d'incidence annuel moyen 0,15/100 000 habitants. Concernant la population des MP, la variation du taux d'incidence annuel variait de 0 à 0,30/100 000 habitants [*Figure 10a*] avec un taux d'incidence annuel moyen de 0,07/100 000 habitants rapporté à l'ensemble du territoire national métropolitain

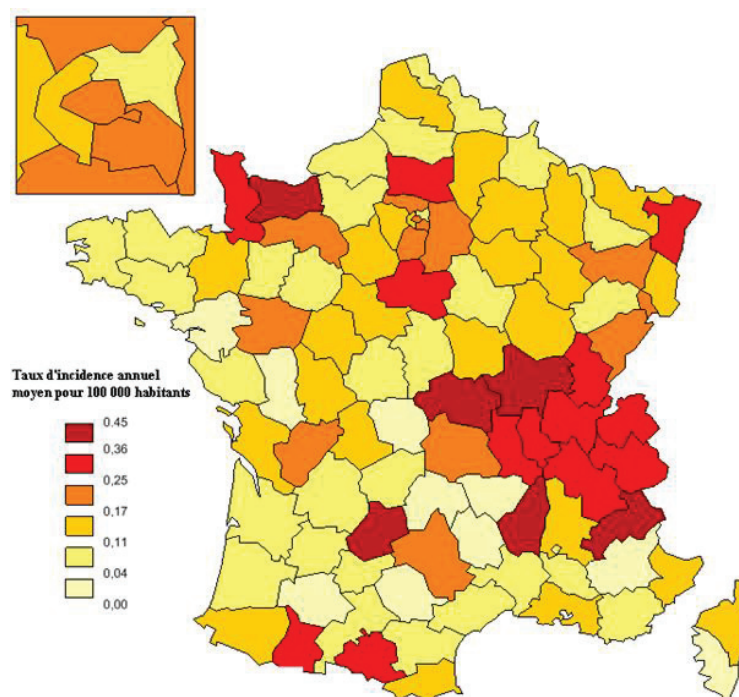


Figure 9a Pseudomyxomes péritonéaux : incidence et répartition par département (2009 et 2013)

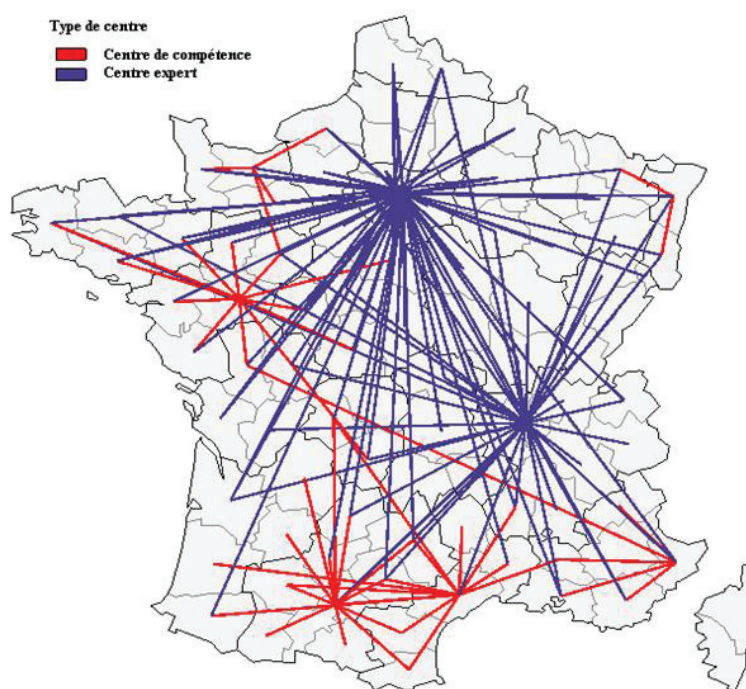


Figure 9b Pseudomyxomes péritonéaux : flux populationnel « domicile-lieu de prise en charge » (2009 et 2013)

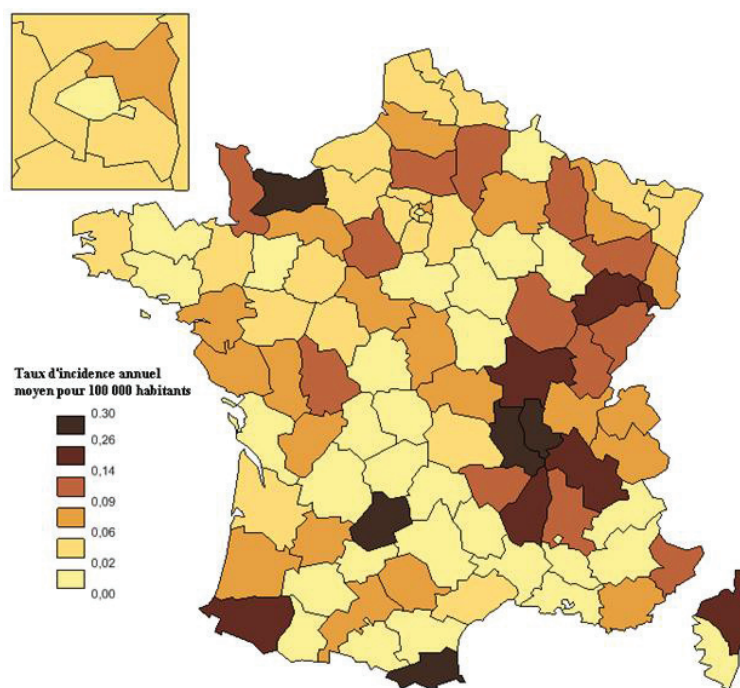


Figure 10a Mésothéliomes péritonéaux : incidence et répartition par département (2009 et 2013)

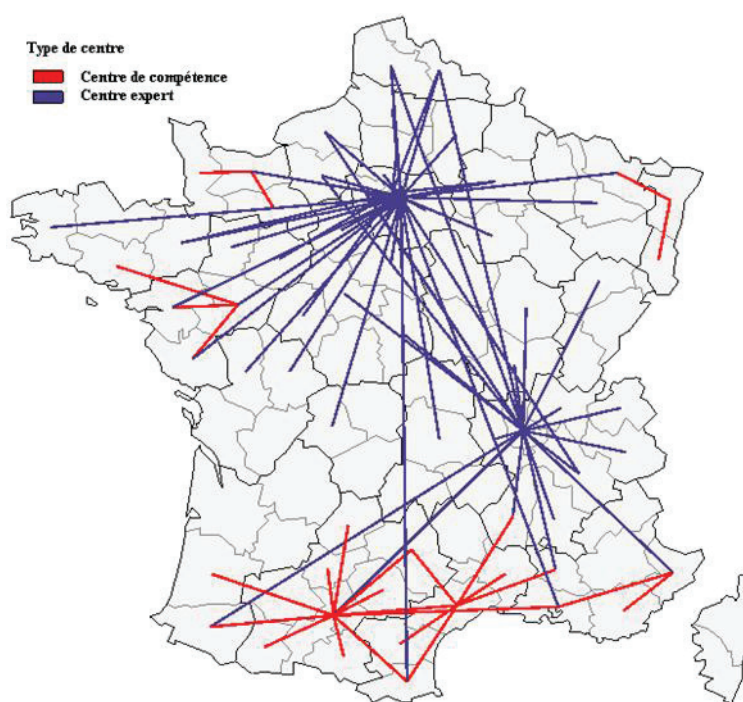


Figure 10b Mésothéliomes péritonéaux : flux populationnel « domicile-lieu de prise en charge » (2009 et 2013)

	Distance « domicile – lieu de prise en charge » (Km)	Valeur de P*
Âge**		
≤ 40 ans	205	<0,001
41-70 ans	142	
≥71 ans	95	
Professions et catégories Socio-Professionnelles (PCS)		0,009
Sans activité professionnelles	119	
Retraités	138	
PCS -**	146	
PCS +†	170	
Agriculteurs	275	

* P < 0,05

** âge au moment de la prise en charge thérapeutique initiale ; **PCS- : employés, ouvriers ; †PCS+ : cadres, professions intellectuelles supérieures, les professions intermédiaires, artisans, commerçants et chefs d'entreprises.

Tableau 18 Distance domicile-lieu de prise en charge : facteurs sociodémographiques significatifs

4.1.5. Discussion

Les **Figure 9a** et **Figure 10a** illustrent les grandes disparités géographiques qui existent au sein des sous-populations de PMP et MP prises en charge au sein du réseau RENAPE. Si certains départements semblent exclus de la couverture du réseau avec des incidences nulles, d'autres affichent *a contrario* des incidences élevées, principalement à proximité des centres experts et des centres de compétences constitutifs du réseau. Ces données apportent un éclairage sur l'étendue des territoires couverts par ces centres, et vers lesquels une filiarisation et un référencement des patients se sont construits progressivement grâce à la dynamique de réseau mise en place. Ces résultats soulignent également les inégalités qui peuvent apparaître pour certains territoires, notamment ruraux, pour accéder à une prise en charge experte. Le réseau doit continuer à accroître sa visibilité et poursuivre son implantation territoriale, via les relais locaux, dans le but de réduire ces disparités.

Si les taux d'incidence annuel moyen nationaux sont comparables aux données épidémiologiques rapportées dans la littérature internationale, il est intéressant de constater la

prédominance (0,15 versus 0,07/100 000 habitants), de la sous-population des PMP par rapport à celle des MP, parmi les patients pris en charge au sein du réseau depuis sa mise en place. Il convient de superposer cette cartographie des incidences à l'organisation territoriale du réseau RENAPE et sa structuration en, centres experts, centres de compétences et structures spécialisées associées. Les cartes choroplèthes, représentées sur les **Figure 9b** et **Figure 10b**, illustrent l'importance du maillage territorial mis en place par le réseau pour favoriser une équité dans l'accès à une prise en charge experte pour les patients, quel que soit leur lieu de résidence, avec une distance médiane « domicile-lieu de prise en charge » calculée de 111 Km (min. 1 - max. 1 000). Cet accès à l'expertise est l'un des objectifs majeurs souhaités par les associations de patients, et recherchés par l'INCa dans le cadre des organisations spécifiques mises en place au travers des plans « Cancer » successifs pour la prise en charge des cancers rares de l'adulte en France. Si la distance parcourue par le patient peut être interprétée comme un recours vers un centre plus spécialisé, cette distance à parcourir est dépendante de certaines caractéristiques sociodémographiques des patients. Ainsi, l'âge des patients au moment de leur prise en charge initiale ($F = 16,8$, ddl = 1166, $p < 0,0001$), et leur profession et catégorie socio-professionnelle (PCS) ($F = 3,41$, ddl = 576, $p = 0,009$) impactent significativement sur la distance parcourue en vue d'un bénéfice thérapeutique [**Tableau 18 Distance domicile-lieu de prise en charge : facteurs sociodémographiques significatifs**].

Les patients jeunes (<40 ans) tout comme les patients issues des PCS les plus aisées tendent à se rapprocher d'une offre de soins plus distantes de leur lieu de domiciliation. La sociologie de ces sous-populations, les ressources matérielles ainsi que l'accès aux réseaux de transports sont autant de facteurs géographiques et socio-économiques susceptibles de pouvoir expliquer cette différence. Si cette étude possède les limites méthodologiques inhérentes aux travaux rétrospectifs basés sur des données issues d'un registre « patients » déclaratif, il s'agit

néanmoins de la première étude de ce type qui s'intéresse aux tumeurs rares du péritoine. Ces données doivent servir au réseau RENAPE à cibler prioritairement son déploiement géographique et l'inciter à investir prioritairement les territoires desquels aucun patient n'a encore été pris en charge par le réseau.

4.2. Impact de la défavorisation sur l'incidence des mésothéliomes péritonéaux

4.2.1. Objectifs

Une incidence forte du mésothéliome pleural est observée dans les pays industrialisés du fait de l'ancienneté de l'utilisation de l'amiante (252, 253). Le mésothéliome pleural touche préférentiellement les hommes, et plus fortement une des catégories socio-professionnelles dites « défavorisées » que sont les ouvriers, démontrant ainsi l'importance de l'exposition professionnelle à l'amiante. A défaut de disposer d'informations précises et systématiques sur la profession (actuelle ou antérieure) et la catégorie socio-professionnelle des cas actuellement recensés dans l'observatoire du réseau RENAPE, nous avons cherché à étudier la relation entre le niveau de *défavorisation* des communes de résidence et l'incidence des MP au sein de la région Rhône-Alpes.

4.2.2. Population étudiée

La population analysée concerne :

- Patients présentant un MP confirmé histologiquement ;
- Patient résidant en région Rhône-Alpes ;
- Patients pris en charge au sein d'une équipe médico-chirurgicale du réseau RENAPE entre le 01/01/2009 et 31/12/2013.

4.2.3. Méthodes

Pour chaque cas inclus, ont été extraits : lieu de résidence (commune et département), diagnostic histologique confirmé, date de diagnostic histologique confirmé, date de prise en charge au sein du réseau RENAPE. Les lieux de résidence ont été recodés selon les libellés et

le code des communes de l'INSEE. La distribution régionale de l'incidence est basée sur les taux d'incidence moyens par arrondissement rhônalpins exprimés en taux bruts (taux pour 100 000 habitants). La structuration et la préparation des données sont réalisées sous MS Excel[®] 2010. Les cartographies sont produites par les outils Philcarto[®] (version 5.7) ainsi que Phildigit (version 2). La distribution régionale de l'incidence MP selon les 25 arrondissements rhônalpins a été comparée à celle d'un indice de *défavorisation* sociale caractérisant l'environnement socioéconomique de ces territoires. Un indice inspiré de l'index de *défavorisation* de Pampalon et al. a été utilisé (254). Celui-ci prend en compte les dimensions matérielle et sociale (255). La composante matérielle est obtenue par une analyse en composantes principales regroupant la proportion de personnes sans diplôme d'études secondaires, le taux de chômage et le revenu moyen par commune (source INSEE). La composante sociale synthétise les proportions de personnes séparées, veuves ou divorcées, de personnes vivant seules et de familles monoparentales (source INSEE).

4.2.4. Résultats



Figure 11a Région Rhône-Alpes : arrondissements

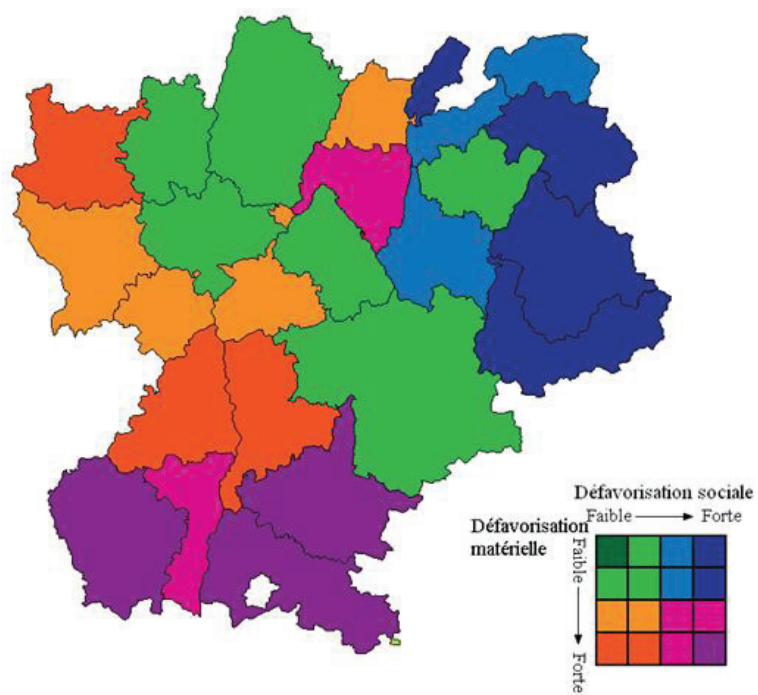


Figure 11b Région Rhône-Alpes : défavorisation matérielle et sociale par arrondissements

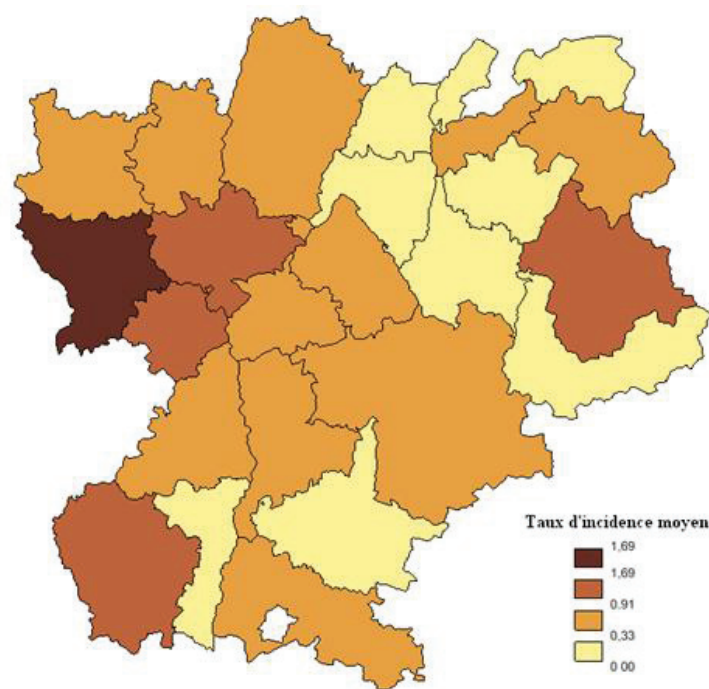


Figure 11c Mésothéliomes péritonéaux : distribution régionale de l'incidence par arrondissements

4.2.5. Discussion

La région Rhône-Alpes est découpée en 25 arrondissements [*Figure 11a*] et se caractérise par des inégalités matérielles et sociales relativement marquées, notamment dans sa partie méridionale. Les espaces les plus favorisés se situent en périphérie des grandes villes, particulièrement autour de Lyon et Grenoble ainsi qu'à proximité d'Annecy [*Figure 11b*].

L'analyse des données indique que les variations observées dans la distribution de l'incidence des MP au sein des arrondissements rhônalpins [*Figure 11c*] n'est pas significativement associée au niveau social et matériel de ces territoires ($F = 1,51$, ddl = 95, $p = 0,415$).

Il s'agit de la première étude de ce type dans le MP basée sur une approche socio-économique. Toutefois, nous ne pouvons être certains que l'absence de relation observée à l'échelle du groupe s'applique effectivement à celle des individus (erreur écologique). Ainsi, nous ne pouvons pas savoir si le niveau de vie des personnes diagnostiquées est équivalent ou différent de celui mesuré dans leur commune et qui leur est attribué. Cette étude constitue une étape préliminaire dont les résultats doivent être confirmés à une plus large échelle. Envisager d'étendre le recueil de données réalisé actuellement au sein de l'observatoire national RENAPE à des données individuelles, permettrait d'étudier plus précisément si, les variations d'incidence MP relèveraient de critères compositionnels, c'est-à-dire liés à la composition sociologique du territoire, ou bien contextuels, autrement dit relatifs au contexte de vie des individus.

5. CONCLUSION

Alors que l'accès à l'expertise est un enjeu majeur pour les patients atteints de cancers rares, cet accès précoce, notamment lié à un diagnostic rapide et exact de la tumeur, montre que l'adoption de bonnes pratiques dès le début de la prise en charge joue un rôle déterminant si l'on veut garantir le maximum de possibilités thérapeutiques au patient.

Avec une filiarisation mise en place à l'échelle nationale pour référencer les patients vers des équipes expertes, doublée d'une activité de recours, ainsi que ses actions d'homogénéisation des pratiques, de surveillance épidémiologique, le réseau RENAPE a permis de structurer une offre de soins spécifique aux tumeurs rares du péritoine qui fait référence aujourd'hui au niveau national et international. S'inspirant de ce modèle, plusieurs autres pays européens étudient la mise en place d'une organisation comparable au sein de leur système de santé. Ces projets d'organisation sont soutenus par la SICO (*Società Italiana Chirurgia Oncologica*) en Italie ou le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) en Belgique.

La constitution du réseau RENAPE s'est avérée aussi un atout majeur pour renforcer le *leadership* des équipes hospitalo-universitaires françaises en matière de qualité des soins, de recherche, et d'accès aux thérapeutiques innovantes dans le domaine des carcinomes péritonéaux. La dynamique de réseau ainsi mise en œuvre a permis à ses équipes d'initier et de collaborer à des travaux internationaux de référence sur de larges cohortes multicentriques. Initialement fondé sur une expertise clinique et chirurgicale, le réseau RENAPE a su progressivement étendre son domaine d'expertises aux aspects histopathologiques et radiologiques caractéristiques de ces cancers rares avec la constitution des groupes RENA-PATH puis RENA-RAD. Ces groupes ont acquis une reconnaissance nationale et internationale par leurs travaux de définition et de standardisation des critères diagnostiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tejedor Del Real P, Sosa Iudicissa M, editors. Rare Cancers: The added value of closer cooperation; 2011; Brussels: European Parliament.
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
3. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):132-40.
4. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire (InVS); 2013.
5. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. . Orphanet; 2016. Contract No.: 2.
6. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol*. 2007;18(6):985-90.
7. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):196-201.
8. Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Gueguen A, Luce D, Goldberg S. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environ Med*. 2000;57(7):488-94.
9. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1591-603.
10. Denis B, Elias D. [Diagnosis and treatment of peritoneal carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(5 Suppl):D17-25.

11. Directive relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers, 2011/24/UE. Sect. L 88 (2011).
12. Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(1):12-8.
13. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Recent Results Cancer Res*. 2007;169:11-23.
14. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(3):605-21, xi.
15. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg*. 2000;87(11):1587-93.
16. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, Kepenekian V, Beaujard AC, Bakrin N, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(7):796-803.
17. Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1971-9.
18. Sleightholm R, Foster JM, Smith L, Ceelen W, Deraco M, Yildirim Y, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution evaluation of 1,051 advanced ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: An

introduction of the peritoneal surface disease severity score. *J Surg Oncol.* 2016;114(7):779-84.

19. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1570-5.

20. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Coccolini F, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(5):778-85.

21. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(2):256-60.

22. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74.

23. Villeneuve L, Thivolet A, Bakrin N, Mohamed F, Isaac S, Valette PJ, et al. A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. *Peritoneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application.* *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2016;42(6):877-82.

24. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42.

25. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(2):108-15.

26. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 1998;34(1):148-54.

27. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*. 1994;41(2):124-9.
28. Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y, Kudo H, Kimura A, Hiraoka H. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1984;108(2):236-8.
29. Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia--a review. *Int J Hyperthermia*. 1997;13(5):439-57.
30. Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. *Cancer Treat Res*. 1996;82:155-61.
31. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-72.
32. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1818-24.
33. Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, McIntyre BC, Lowy AM. Technology for the delivery of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy: a survey of techniques. *Recent Results Cancer Res*. 2007;169:75-82.
34. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlaku A, Vaxevanidou A, Datsis A, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol*. 2015;2015:610597.

35. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, et al. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg.* 1999;84(1):60-6.
36. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010;116(24):5608-18.
37. Werth R. Klinische und anatomische untersuchungen zur lehrevon den bauchgeschwuelsten und der laparotomie. . *Arch Gyne-col Obstet* 1884;24:100-18.
38. Frankel E. Uber das sogenannte pseudomyxoma peritonei. *Muenchen Med Wochenschr.* 1901;48:965-70.
39. Weaver CH. Mucocele of appendix with pseudomucinous degeneration. *Am J Surg.* 1937:523-26.
40. O'Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol.* 2002;15(9):958-72.
41. O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, McGonigle KF, Barsky SH. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol.* 2002;161(2):551-64.
42. Bradley RF, Stewart JHt, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(5):551-9.
43. Carr NJ, Finch J, Ilesley IC, Chandrakumaran K, Mohamed F, Mirnezami A, et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J Clin Pathol.* 2012;65(10):919-23.

44. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1995;75(3):757-68.
45. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1089-103.
46. Pai RK, Beck AH, Norton JA, Longacre TA. Appendiceal mucinous neoplasms: clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predicting recurrence. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(10):1425-39.
47. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(6):291-311.
48. Panarelli NC, Yantiss RK. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(10):1261-8.
49. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1390-408.
50. Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(2):248-55.
51. Carr NJ, Sobin LH. Tumors of the appendix. . In: In: Bosman FT C-nF, Hruban RH, Theise ND, editors. , editor. WHO Classification oftumors of the digestive system 4th

Edition. World Health Organization Classification of tumors. 3. Lyon, France: IARC Press; 2010. p. 122-5.

52. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 2009;249(2):243-9.

53. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Bryant BR, Nogales F, Tavassoli FA, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol*. 1996;27(2):165-71.

54. Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(6):739-46.

55. Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Younan R, Deraco M. CDX-2 expression in pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study of 42 cases. *Histopathology*. 2006;49(4):381-7.

56. Shih IM, Yan H, Speyrer D, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Ronnett BM. Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1095-9.

57. Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of Pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol*. 1999;154(6):1849-55.

58. Teixeira MR, Qvist H, Giercksky KE, Bohler PJ, Heim S. Cytogenetic analysis of several pseudomyxoma peritonei lesions originating from a mucinous cystadenoma of the appendix. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997;93(2):157-9.

59. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000;87(10):1414-8.

60. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(2):138-45.
61. Darnis E, Ronceray J, Grosieux P, Soutoul JH. [Pseudomyxoma peritonei in females. 13 personal cases. Practical deductions from a review of 420 cases in the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1987;16(3):343-53.
62. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei: a review of current literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(2):73-80.
63. Bibi R, Pranesh N, Saunders MP, Wilson MS, O'Dwyer S T, Stern PL, et al. A specific cadherin phenotype may characterise the disseminating yet non-metastatic behaviour of pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer.* 2006;95(9):1258-64.
64. Lee BY, Kim HS, Lee SH, Moon HS, Cho SM, Lee KH, et al. Pseudomyxoma peritonei: extraperitoneal spread to the pleural cavity and lung. *J Thorac Imaging.* 2004;19(2):123-6.
65. Mets T, Van Hove W, Louis H. Pseudomyxoma peritonei. Report of a case with extraperitoneal metastasis and invasion of the spleen. *Chest.* 1977;72(6):792-4.
66. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg.* 1996;30:233-80.
67. Geisinger KR, Levine EA, Shen P, Bradley RF. Pleuropulmonary involvement in pseudomyxoma peritonei: morphologic assessment and literature review. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(1):135-43.
68. Pestieau SR, Esquivel J, Sugarbaker PH. Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(3):199-203.
69. Pestieau SR, Wolk R, Sugarbaker PH. Congenital pleuroperitoneal communication in a patient with pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol.* 2000;73(3):174-8.

70. Kitai T. Pulmonary metastasis from pseudomyxoma peritonei. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:690256.
71. Mann WJ, Jr., Wagner J, Chumas J, Chalas E. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer.* 1990;66(7):1636-40.
72. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, Chang D, Sugarbaker PH. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol.* 2004;87(4):162-6.
73. Koh JL, Liauw W, Chua T, Morris DL. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013;4(2):173-81.
74. Sulkin TV, O'Neill H, Amin AI, Moran B. CT in pseudomyxoma peritonei: a review of 17 cases. *Clin Radiol.* 2002;57(7):608-13.
75. Low RN, Barone RM, Gurney JM, Muller WD. Mucinous appendiceal neoplasms: preoperative MR staging and classification compared with surgical and histopathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):656-65.
76. Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1394-401.
77. Levy AD, Arnaiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(2):583-607; quiz 21-2.
78. Bechtold RE, Chen MY, Loggie BW, Jackson SL, Geisinger K. CT appearance of disseminated peritoneal adenomucinosis. *Abdom Imaging.* 2001;26(4):406-10.

79. Passot G, Glehen O, Pellet O, Isaac S, Tychyj C, Mohamed F, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(3):315-23.
80. Mortman KD, Sugarbaker PA, Shmookler BM, DeGuzman VC, Soberman MS. Pulmonary metastases in pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(5):1434-6.
81. Zoetmulder FA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Cancer*. 1996;32A(10):1727-33.
82. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg*. 1994;219(2):112-9.
83. Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture. *Can J Surg*. 1989;32(3):164-70.
84. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol*. 2008;98(4):277-82.
85. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2289-99.
86. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2449-56.

87. Sun WL, Hutarew G, Gradl J, Gratzl M, Denz H, Fiegl M. Successful antiangiogenic combination therapy for pseudomyxoma peritonei with bevacizumab and capecitabine. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(15):1459-62.
88. Winer I, Buckanovich RJ. A case of progressive mucinous ovarian cancer of low malignant potential responsive to biologic therapy with Bevacizumab. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):578-9.
89. Miller JP, Wynn WH. A malignant tumour arising from endothelium of peritoneum, and producing a mucoid ascitic fluid. *J Pathol.* 1908;12:267-78.
90. Munkholm-Larsen S, Cao CQ, Yan TD. Malignant peritoneal mesothelioma. *World J Gastrointest Surg.* 2009;1(1):38-48.
91. Wagner JC. Asbestos cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1971;46(5):V-IX.
92. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM. Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Ann Intern Med.* 1982;96(6 Pt 1):746-55.
93. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet.* 2001;357(9254):444-5.
94. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba, II, Milchgrub S, Muller KM, Gazdar AF. Presence of simian virus 40 sequences in malignant pleural, peritoneal and noninvasive mesotheliomas. *Int J Cancer.* 2000;85(5):743-5.
95. Peterson JT, Jr., Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer.* 1984;54(5):951-60.
96. Riddell RH, Goodman MJ, Moossa AR. Peritoneal malignant mesothelioma in a patient with recurrent peritonitis. *Cancer.* 1981;48(1):134-9.

97. Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med.* 2017;5(11):236.
98. Hassan R, Alexander R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(6):1067-87, vi.
99. Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(1-2):15-33.
100. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control.* 2009;20(6):935-44.
101. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the Australian experience. *J Surg Oncol.* 2009;99(2):109-13.
102. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4560-7.
103. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR, Levine EA. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg.* 2001;67(10):999-1003.
104. Markman M, Kelsen D. Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992;118(7):547-50.
105. Neumann V, Muller KM, Fischer M. [Peritoneal mesothelioma--incidence and etiology]. *Pathologe.* 1999;20(3):169-76.

106. Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(5):724-37.
107. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregini E, Oliva DG, Laterza B, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):500-8.
108. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004;5(4):219-28.
109. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2005;103(4):839-49.
110. Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, Rubello D, Bakrin N, Passot G, et al. The role of 18F-FDG-PET/ceCT in peritoneal mesothelioma. *Nucl Med Commun.* 2017;38(4):312-8.
111. Alcorn KW, Yan H, Shmookler B, Sugarbaker PH. Differential diagnosis of the simultaneous occurrence of colon carcinoma and peritoneal mesothelioma by immunohistochemistry. *Surgical Rounds*2000. p. 411-7.
112. Mery E, Hommell-Fontaine J, Capovilla M, Chevallier A, Bibeau F, Croce S, et al. [Peritoneal malignant mesothelioma: review and recent data]. *Ann Pathol.* 2014;34(1):26-33.
113. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Krausz T, Borczuk A, Cagle PT, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1317-31.

114. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research of Cancer (IARC); 2004.
115. Shield PW, Koivurinne K. The value of calretinin and cytokeratin 5/6 as markers for mesothelioma in cell block preparations of serous effusions. *Cytopathology*. 2008;19(4):218-23.
116. Wong WL, Johns TA, Herlihy WG, Martin HL. Best cases from the AFIP: multicystic mesothelioma. *Radiographics*. 2004;24(1):247-50.
117. Lovell FA, Cranston PE. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155(6):1245-6.
118. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):647-67.
119. Onofre FB, Onofre AS, Pomjanski N, Buckstegge B, Grote HJ, Bocking A. 9p21 Deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma in serous effusions additional to immunocytochemistry, DNA-ICM, and AgNOR analysis. *Cancer*. 2008;114(3):204-15.
120. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. 9p21 deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma, using fluorescence in situ hybridization analysis. *Pathol Int*. 2010;60(5):395-9.
121. Turner K, Varghese S, Alexander HR, Jr. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(1):49-57.
122. Varghese S, Chen Z, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Steinberg SM, et al. Activation of the phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin signaling

pathways are associated with shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer*. 2011;117(2):361-71.

123. Foster JM, Radhakrishna U, Govindarajan V, Carreau JH, Gatalica Z, Sharma P, et al. Clinical implications of novel activating EGFR mutations in malignant peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol*. 2010;8:88.

124. Hommell-Fontaine J, Isaac S, Passot G, Decullier E, Traverse-Glehen A, Cotte E, et al. Erratum to: Malignant Peritoneal Mesothelioma Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is GLUT1 Expression a Major Prognostic Factor? A Preliminary Study. *Ann Surg Oncol*. 2014.

125. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol*. 2015;28(8):1043-57.

126. Joseph NM, Chen YY, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, et al. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol*. 2017;30(2):246-54.

127. Leblay N, Lepretre F, Le Stang N, Gautier-Stein A, Villeneuve L, Isaac S, et al. BAP1 Is Altered by Copy Number Loss, Mutation, and/or Loss of Protein Expression in More Than 70% of Malignant Peritoneal Mesotheliomas. *J Thorac Oncol*. 2017;12(4):724-33.

128. Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, Baratti D, Deraco M. The Role of Ki-67 and Pre-cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1468-73.

129. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(4):388-94.

130. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):676-81.
131. Rogoff EE, Hilaris BS, Huvos AG. Long-term survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma treated with irradiation. *Cancer*. 1973;32(3):656-64.
132. Rose RG, Palmer JD, Lougheed MN. Treatment of peritoneal mesothelioma with radioactive colloidal gold; report of a case. *Cancer*. 1955;8(3):478-81.
133. Sridhar KS, Doria R, Raub WA, Jr., Thurer RJ, Saldana M. New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer*. 1992;70(12):2969-79.
134. Averbach AM, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma: treatment approach based on natural history. *Cancer Treat Res*. 1996;81:193-211.
135. Turaga KK, Deraco M, Alexander HR. Current management strategies for peritoneal mesothelioma. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):579-81.
136. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18(5):827-34.
137. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6237-42.
138. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer*. 2011;117(9):1855-63.
139. Hommell-Fontaine J, Isaac S, Passot G, Decullier E, Traverse-Glehen A, Cotte E, et al. Malignant peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is GLUT1 expression a major prognostic factor? A preliminary study. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3892-8.

140. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. MUC1 has prognostic significance in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Biol Markers*. 2013;28(3):303-12.
141. Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeux D, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer*. 2016;65:69-79.
142. Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol*. 2017.
143. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10026):1405-14.
144. Swerdlow M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary; case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1959;77(1):197-200.
145. Muto MG, Welch WR, Mok SC, Bandera CA, Fishbaugh PM, Tsao SW, et al. Evidence for a multifocal origin of papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Cancer Res*. 1995;55(3):490-2.
146. Schorge JO, Muto MG, Welch WR, Bandera CA, Rubin SC, Bell DA, et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):841-5.
147. Zhou J, Iwasa Y, Konishi I, Kan N, Kannagi R, Kobashi Y, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in women. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer*. 1995;76(3):429-36.

148. Schmeler KM, Sun CC, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Gershenson DM. Low-grade serous primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):482-6.
149. Ransom DT, Patel SR, Keeney GL, Malkasian GD, Edmonson JH. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. A review of 33 cases treated with platin-based chemotherapy. *Cancer.* 1990;66(6):1091-4.
150. Morita H, Aoki J, Taketomi A, Sato N, Endo K. Serous surface papillary carcinoma of the peritoneum: clinical, radiologic, and pathologic findings in 11 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):923-8.
151. Barnetson RJ, Burnett RA, Downie I, Harper CM, Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(1):67-76.
152. Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB. Serous surface papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III-IV ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(11):827-34.
153. Ordonez NG. Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(10):1203-14.
154. Rothacker D, Mobius G. Varieties of serous surface papillary carcinoma of the peritoneum in northern Germany: a thirty-year autopsy study. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14(4):310-8.
155. Weir MM, Bell DA, Young RH. Grade 1 peritoneal serous carcinomas: a report of 14 cases and comparison with 7 peritoneal serous psammocarcinomas and 19 peritoneal serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(7):849-62.

156. Huang LW, Garrett AP, Muto MG, Colitti CV, Bell DA, Welch WR, et al. Identification of a novel 9 cM deletion unit on chromosome 6q23-24 in papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Hum Pathol.* 2000;31(3):367-73.
157. Taus P, Petru E, Gucer F, Pickel H, Lahousen M. Primary serous papillary carcinoma of the peritoneum: a report of 18 patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997;18(3):171-2.
158. Dubernard G, Morice P, Rey A, Camatte S, Fourchette V, Thoury A, et al. Prognosis of stage III or IV primary peritoneal serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(9):976-81.
159. Ayhan A, Taskiran C, Yigit-Celik N, Bozdag G, Gultekin M, Usubutun A, et al. Long-term survival after paclitaxel plus platinum-based combination chemotherapy for extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: is it different from that for ovarian serous papillary cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):484-9.
160. Ajisaka H, Yonemura Y, Bando E, Fushida S, Nishimura G, Miwa K. Long-term survival of a patient with primary papillary serous carcinoma of the peritoneum treated by subtotal peritonectomy plus intraoperative chemohyperthermia. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(46):1027-9.
161. Bakrin N, Gilly FN, Baratti D, Bereder JM, Quenet F, Lorimier G, et al. Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(7):742-7.
162. Basade MM, Vege DS, Nair CN, Kurkure PA, Advani SH. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor in children: a clinicopathologic study. *Pediatr Hematol Oncol.* 1996;13(1):95-9.

163. Farhat F, Culine S, Lhomme C, Duvillard P, Soulie P, Michel G, et al. Desmoplastic small round cell tumors: results of a four-drug chemotherapy regimen in five adult patients. *Cancer*. 1996;77(7):1363-6.
164. Farhat F, Culine S, Lhomme C, Duvillard P, Terrier-Lacombe MJ, Michel G, et al. [Desmoplastic small round cell tumors in adults: a new entity]. *Bull Cancer*. 1995;82(8):665-73.
165. Liau CT, Yang TS, Wang CH, Hsueh S. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumors: report of two cases. *Anticancer Drugs*. 1996;7(2):228-32.
166. Ordonez NG, el-Naggar AK, Ro JY, Silva EG, Mackay B. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumor: a light microscopic, immunocytochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Hum Pathol*. 1993;24(8):850-65.
167. Gerald WL, Rosai J. Case 2. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol*. 1989;9(2):177-83.
168. Lae ME, Roche PC, Jin L, Lloyd RV, Nascimento AG. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(7):823-35.
169. Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, Martin D, Welch IM. Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options. *Surg Oncol*. 2008;17(2):107-12.
170. Lee YS, Hsiao CH. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of four patients. *J Formos Med Assoc*. 2007;106(10):854-60.
171. Saab R, Khoury JD, Krasin M, Davidoff AM, Navid F. Desmoplastic small round cell tumor in childhood: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(3):274-9.

172. Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(6):499-513.
173. Bian Y, Jordan AG, Rupp M, Cohn H, McLaughlin CJ, Miettinen M. Effusion cytology of desmoplastic small round cell tumor of the pleura. A case report. *Acta Cytol*. 1993;37(1):77-82.
174. Elhajj M, Mazurka J, Daya D. Desmoplastic small round cell tumor presenting in the ovaries: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(6):760-3.
175. Cummings OW, Ulbright TM, Young RH, Dei Tos AP, Fletcher CD, Hull MT. Desmoplastic small round cell tumors of the paratesticular region. A report of six cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(2):219-25.
176. Sawyer JR, Tryka AF, Lewis JM. A novel reciprocal chromosome translocation t(11;22)(p13;q12) in an intraabdominal desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(4):411-6.
177. Antonescu CR, Gerald WL, Magid MS, Ladanyi M. Molecular variants of the EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor. *Diagn Mol Pathol*. 1998;7(1):24-8.
178. Schwarz RE, Gerald WL, Kushner BH, Coit DG, Brennan MF, La Quaglia MP. Desmoplastic small round cell tumors: prognostic indicators and results of surgical management. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(5):416-22.
179. Hassan I, Shyyan R, Donohue JH, Edmonson JH, Gunderson LL, Moir CR, et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer*. 2005;104(6):1264-70.

180. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):251-5.
181. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers PA, Lindsley KL, Ghavimi F, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1526-31.
182. Honore C, Atallah V, Mir O, Orbach D, Ferron G, LePechoux C, et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? *PLoS One*. 2017;12(2):e0171639.
183. Saadate-Arab M, Troufleau P, Stines J, Netter E, Rauch P, Regent D, et al. [Current role of x-ray computed tomographic test in the detection of lesions of peritoneal carcinomatosis]. *J Radiol*. 1997;78(12):1265-9.
184. Hiromura T, Tanaka YO, Nishioka T, Tomita K. Serous psammocarcinoma of the ovary: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(3):490-2.
185. Guastalla JP, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. 2 ed. Paris: Springer-Verlag; 2012. 650 p.
186. Bilgin T, Ozuysal S, Cankilic H. Primary psammocarcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:129-31.
187. Giordano G, Gnetti L, Milione M, Piccolo D, Soliani P. Serous psammocarcinoma of the ovary: a case report and review of literature. *Gynecol Oncol*. 2005;96(1):259-62.
188. Poujade O, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Primary psammocarcinoma of the ovary or peritoneum. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):844-6.
189. Plan cancer 2009-2013. Institut National du Cancer (INCa); 2009.
190. Plan national maladies rares. Haut Conseil de la santé publique; 2005.

191. Villeneuve L, Isaac S, Glehen O, Capovilla M, Chevallier A, Croce S, et al. [The RENAPE network: towards a new healthcare organization for the treatment of rare tumors of the peritoneum. Description of the network and role of the pathologists]. *Ann Pathol*. 2014;34(1):4-8.
192. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, Gonzalez-Moreno S, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):14-26.
193. Rousset P. Maladies péritonéales : place et apport de l'imagerie par résonance magnétique. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1; 2015.
194. Ognong-Boulemon A, Dohan A, Hoeffel C, Stanek A, Golfier F, Glehen O, et al. Adnexal masses associated with peritoneal involvement: diagnosis with CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2017.
195. Recommandations de bonnes pratiques cliniques - Pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux - Diagnostic, traitement et surveillance. *Journal de Chirurgie Viscérale*. 2014;151(6):S5-S63.
196. Recommandations pour la pratique clinique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2010.
197. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ. Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg*. 1996;224(6):694-700; discussion -1.
198. Stocchi L, Nelson H. Wound recurrences following laparoscopic-assisted colectomy for cancer. *Arch Surg*. 2000;135(8):948-58.
199. Birkett DH. Spilled cells, spilled clips, spilled stones. New problems or old challenges. *Surg Endosc*. 1995;9(3):269-71.

200. Martinez J, Targarona EM, Balague C, Pera M, Trias M. Port site metastasis. An unresolved problem in laparoscopic surgery. A review. *Int Surg.* 1995;80(4):315-21.
201. Nduka CC, Monson JR, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg.* 1994;81(5):648-52.
202. Savalgi RS. Mechanism of Abdominal Wall Recurrence After Laparoscopic Resection of Colonic Cancers. *Semin Laparosc Surg.* 1995;2(3):158-62.
203. Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F, Lescure G, Pezet D, Chipponi J. Effect of CO(2) gas warming on pain after laparoscopic surgery: a randomized double-blind controlled trial. *Surg Endosc.* 1999;13(11):1110-4.
204. Phillips EH, Franklin M, Carroll BJ, Fallas MJ, Ramos R, Rosenthal D. Laparoscopic colectomy. *Ann Surg.* 1992;216(6):703-7.
205. Kooby DA. Laparoscopic surgery for cancer: historical, theoretical, and technical considerations. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(8):917-27; discussion 27-8, 31-2.
206. Neuhaus SJ, Ellis T, Jamieson GG, Watson DI. Experimental study of the effect of intraperitoneal heparin on tumour implantation following laparoscopy. *Br J Surg.* 1999;86(3):400-4.
207. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Dodd T, Rofe AM, Jamieson GG. Efficacy of cytotoxic agents for the prevention of laparoscopic port-site metastases. *Arch Surg.* 1998;133(7):762-6.
208. Whelan RL, Sellers GJ, Allendorf JD, Laird D, Bessler MD, Nowygrod R, et al. Trocar site recurrence is unlikely to result from aerosolization of tumor cells. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(10 Suppl):S7-13.
209. Brundell SM, Tucker K, Texler M, Brown B, Chatterton B, Hewett PJ. Variables in the spread of tumor cells to trocars and port sites during operative laparoscopy. *Surg Endosc.* 2002;16(10):1413-9.

210. Ramirez PT, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases: etiology and prevention. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):179-89.
211. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, et al. Laparoscopic resection of colon Cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2004;18(8):1163-85.
212. Balli JE, Franklin ME, Almeida JA, Glass JL, Diaz JA, Reymond M. How to prevent port-site metastases in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2000;14(11):1034-6.
213. Elias D, Honore C, Ciuchendea R, Billard V, Raynard B, Lo Dico R, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2008;95(9):1164-71.
214. Zaanen A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1786-93.
215. Villeneuve L, Passot G, Glehen O, Isaac S, Bibeau F, Rousset P, et al. The RENAPE observational registry: rationale and framework of the rare peritoneal tumors French patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):37.
216. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. . Food and Drug Administration 2003.
217. Grange D, Le Moal J, Audignon-Durand S, Bonnet N, Rigou A, Gane J, et al. La déclaration obligatoire des mésothéliomes : bilan du dispositif et intérêt des enquêtes d'exposition. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2016;33(S):A38-A9.
218. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Elias D, Baratti D, et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2014.

219. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer*. 2010.
220. Circulaire sur l'organisation des soins en cancérologie. Annexe 2 relative aux principes généraux et modalités de fonctionnement des RCP et Programme Personnalisé de soins, (2005).
221. Kepenekian V, Aloy MT, Magne N, Passot G, Armandy E, Decullier E, et al. Impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on Hsp27 protein expression in serum of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cell Stress Chaperones*. 2013;18(5):623-30.
222. Vlaeminck-Guillem V, Bienvenu J, Isaac S, Grangier B, Golfier F, Passot G, et al. Intraperitoneal Cytokine Level in Patients with Peritoneal Surface Malignancies. A Study of the RENAPE (French Network for Rare Peritoneal Malignancies). *Ann Surg Oncol*. 2013.
223. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:183.
224. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, Gonzalez-Moreno S, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):14-26.
225. Dartigues P, Isaac S, Villeneuve L, Glehen O, Capovilla M, Chevallier A, et al. [Peritoneal pseudomyxoma: An overview emphasizing pathological assessment and therapeutic strategies]. *Ann Pathol*. 2014;34(1):14-25.
226. Dartigues P, Bibeau F, Isaac S, Carr NJ, Glehen O, Gilly F-N, et al. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum : virtual microscopy for histomorphologic

assessment and interobserver diagnostic reproducibility. 9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies; Amsterdam 2014.

227. Bretagne C-H, Petitjean A, Felix S, Bedgedjian I, Algros M-P, Delabrousse E, et al. [Metastasis revealing malignant peritoneum mesothelioma: About the difficulty to identify the primary tumors]. *Ann Pathol.* 2016;36(2):105-10.

228. Vlaeminck-Guillem V, Bienvenu J, Isaac S, Grangier B, Golfier F, Passot G, et al. Intraperitoneal cytokine level in patients with peritoneal surface malignancies. A study of the RENAPE (French Network for Rare Peritoneal Malignancies). *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2655-62.

229. Dohan A, Eveno C, Soyer P, Pocard M. Focal fatty infiltration in Segment IV of the liver mimicking peritoneal carcinomatosis on CT and MR imaging. *J Visc Surg.* 2014;151(4):319-21.

230. Dohan A, Lousquy R, Eveno C, Goere D, Broqueres-You D, Kaci R, et al. Orthotopic animal model of pseudomyxoma peritonei: An in vivo model to test anti-angiogenic drug effects. *Am J Pathol.* 2014;184(7):1920-9.

231. Jouvin I, Dohan A, Gergi P, Pocard M. Intra-abdominal benign multicystic peritoneal mesothelioma. *J Visc Surg.* 2014;151(2):155-7.

232. Menassel B, Duclos A, Passot G, Dohan A, Payet C, Isaac S, et al. Preoperative CT and MRI prediction of non-resectability in patients treated for pseudomyxoma peritonei from mucinous appendiceal neoplasms. *Eur J Surg Oncol.* 2016.

233. Mohkam K, Passot G, Cotte E, Bakrin N, Gilly FN, Ledochowski S, et al. Resectability of Peritoneal Carcinomatosis: Learnings from a Prospective Cohort of 533 Consecutive Patients Selected for Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2015.

234. Valmary-Degano S, Isaac S, Monnien F, Mhamdi L, Averous G, Capovilla M, et al. Immunohistochemical Evaluation Of Two Antibodies Against Pd-L1 And Prognostic

Significance Of Pd-L1 Expression On A Series Of Epithelioid Peritoneal Malignant Mesothelioma: A Renape Study. 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies; Washington (Etats-Unis): Peritoneal Surface Oncology Group International; 2016.

235. Valmary-Degano S, Isaac S, Monnien F, Mhamdi L, Averous G, Capovilla M, et al. C021. Etude comparative de l'immunomarquage avec deux anticorps anti-PDL1 testés sur TMA sur une série multicentrique de 45 mésothéliomes malins péritonéaux épithélioïdes issus du réseau RENA-PATH. Carrefour Pathologie; Paris (France)2016.

236. Valmary-Degano S, Isaac S, Monnien F, Mhamdi L, Hommell-Fontaine J, Averous G, et al. Etude comparative de l'immunomarquage avec deux anticorps anti-PD-L1 testés sur TMA et évaluation de la valeur pronostique de l'expression de PD-L1 sur une série multicentrique de mésothéliomes malins péritonéaux épithélioïdes : étude du réseau RENAPE. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive; Paris2017.

237. Valmary-Degano S, Colpart P, Villeneuve L, Monnien F, Mhamdi L, Lang-Averous G, et al. Immunohistochemical evaluation of two antibodies against PD-L1 and prognostic significance of PD-L1 expression in epithelioid peritoneal malignant mesothelioma: a RENAPE study. Eur J Surg Oncol. 2017.

238. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goere D, Elias D, et al. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. Eur J Surg Oncol. 2015;41(10):1361-7.

239. Capron A, Destree J, Jacobs P, Wallemacq P. Permeability of gloves to selected chemotherapeutic agents after treatment with alcohol or isopropyl alcohol. Am J Health Syst Pharm. 2012;69(19):1665-70.

240. Caneparo A, Massucco P, Vaira M, Maina G, Giovale E, Coggiola M, et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):925-9.
241. Kushnir CL, Fleury AC, Couch J, Hill MC, Spirtos NM. Evaluation of exposures to healthcare personnel from cisplatin during a mock demonstration of intra-operative intraperitoneal chemotherapy administration. *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):350-3.
242. Schierl R, Novotna J, Piso P, Bohlandt A, Nowak D. Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(1):88-94.
243. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(6):354-65.
244. Hon CY, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(7):933-41.
245. Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):619-24.
246. Naslund Andreasson S, Anundi H, Thoren SB, Ehrsson H, Mahteme H. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol*. 2010;2010:649719.
247. Sehulster L, Chinn RY, Cdc, Hicpac. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-10):1-42.
248. Hanser O, Ndaw S, Vidal M, Bakrin N, Guilleux A, Passeron J, et al. Suivi biométrieologique des équipes médicales exposées aux médicaments cytotoxiques durant les

chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales (CHIP et PIPAC). Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2016;77(3).

249. Leiman G, Goldberg R. Pseudomyxoma peritonei associated with ovarian mucinous tumors. Cytologic appearance in five cases. Acta Cytol. 1992;36(3):299-304.

250. Saluja M, Kenwright DN, Keating JP. Pseudomyxoma Peritonei arising from a mucinous borderline ovarian tumour: Case report and literature review. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010;50(4):399-403.

251. Vasilev SA, Meloni AM, Sandberg AA. Cytogenetic changes in ovarian mucinous cystadenocarcinoma of low malignant potential with persistent pseudomyxoma peritonei. Cancer Genet Cytogenet. 1995;79(2):160-3.

252. D'Agostin F, de Michieli P, Negro C. Pleural mesothelioma in household members of asbestos-exposed workers in Friuli Venezia Giulia, Italy. Int J Occup Med Environ Health. 2017;30(3):419-31.

253. Liu B, van Gerwen M, Bonassi S, Taioli E, International Association for the Study of Lung Cancer Mesothelioma Task F. Epidemiology of Environmental Exposure and Malignant Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2017.

254. Pampalon R, Raymond G. A deprivation index for health and welfare planning in Quebec. Chronic Dis Can. 2000;21(3):104-13.

255. Townsend P. Deprivation and ill health. Nursing (Lond). 1991;4(43):11-5.

ANNEXES

Annexe 1

Research

Received: 31 October 2016

Accepted: 13 January 2017

Published: 17 February 2017

The RENAPE observational registry: rationale and framework of the rare peritoneal tumors French patient registry.

Villeneuve L, Passot G, Glehen O, Isaac S, Bibeau F, Rousset P, Gilly FN; RENAPE Network.

Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 17;12(1):37. doi: 10.1186/s13023-017-0571-y.

PMID: 28212684

Title: The RENAPE Observational Registry: rationale and framework of the rare peritoneal tumors French patient registry.

Authors: L. Villeneuve ^{a,b}, G. Passot ^{b,c}, O. Glehen ^{b,c}, S. Isaac ^{b,d}, F. Bibeau ^e, P. Rousset ^{b,f},
F. N. Gilly ^{b,c} on behalf of the RENAPE Network ^g

Affiliations:

^a Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon, France.

^b EMR 3738, Lyon 1 University, Lyon, France.

^c Department of Digestive Surgery, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France.

^d Department of Pathology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France.

^e Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire, Caen, France.

^f Department of Radiology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France.

^g Collaborators [RENAPE - French National Network of Peritoneal Surface Malignancies] are listed at the end of the manuscript (in the Acknowledgements).

L. Villeneuve*: laurent.villeneuve@chu-lyon.fr

G. Passot: guillaume.passot@chu-lyon.fr

O. Glehen: olivier.glehen@chu-lyon.fr

S. Isaac: sylvie.isaac@chu-lyon.fr

F. Bibeau: Frederic.Bibeau@icm.unicancer.fr

P. Rousset: pascal.rousset@chu-lyon.fr

F. N. Gilly: francois-noel.gilly@univ-lyon1.fr

***Corresponding author:**

L. Villeneuve, laurent.villeneuve@chu-lyon.fr (this e-mail address can be published),
RENAPE, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand
Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France. Tel number +33 478 864 536, fax number: +33
478 864 541

ABSTRACT

Background: Rare peritoneal cancers represent complex clinical situations requiring a specific and multidisciplinary management. Because of their rarity, lack of awareness and knowledge often leads to diagnostic delays and misdiagnosis. And patients are not systematically referred to expert centers as they should be. Clinicians and researchers also face unique challenges with these rare cancers, because it is hard to conduct adequately powered, controlled trials in such small patient population. This is how an observational patient registry constitutes a key instrument for the development of epidemiological and clinical research in the field of these rare cancers. It is the appropriate tool to pool scarce data for epidemiological research and to assess the impact of diagnostic and therapeutic strategies. We aimed to provide the outlines and the framework of the RENAPE observational registry and share our experience in the establishment of a national patient registry.

Results: The RENAPE observational registry has been launched in 2010 thanks to institutional supports. It concerns only patients with a histological diagnosis confirming a peritoneal surface malignancy. A web secured clinical database has been implemented based on data management procedures according to the principles of international recommendations and regulatory statements. A virtual tumor bank is linked in order to the conduct translational studies. Specialized working groups have been established to continuously upgrade and evolve the common clinical and histological data elements following the last classifications and clinical practices. They contribute also to standardize clinical assessment and homogenize practices.

Conclusions: The RENAPE Registry may improve awareness and understanding of the rare peritoneal tumors into the incidence, prevalence, recurrence, survival and mortality rates, as well as treatment practices thereby enabling therapeutic intervention to be evaluated and ultimately optimized.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02834169

Keywords:

Rare cancer network – Patient registry – Rare peritoneal tumor – Pseudomyxoma peritonei –
Peritoneal mesothelioma

BACKGROUND

Peritoneal carcinomatosis most commonly represents local or regional evolution of an abdominal carcinoma. Sometimes it can be synchronous with the primary tumor (primary carcinomatosis) but more often is present as recurrent disease (metachronous or secondary) after first-line treatment of the primary tumor. When peritoneal masses are discovered, the principal diagnostic concern is metastatic disease, which is the most frequently encountered neoplastic process that involves the peritoneal cavity. However, primary peritoneal tumors should be appropriately included in the differential diagnosis in patients presenting with diffuse or focal peritoneal disease processes. Primary peritoneal tumors are an uncommon group of diverse pathologic disorders that share a common anatomic site of origin and have overlapping imaging features, yet are distinctly different clinically. Tumors originating from the peritoneum itself are definitely rarer and represent complex clinical situations requiring a specific management in expert centers. Differentiating primary peritoneal tumors from metastatic disease is important clinically so that patient management is appropriate. An epidemiological surveillance based on a specific tool is needed to better understand their characteristics and evolve the standards of care.

Pseudomyxoma peritonei

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is an uncommon clinical entity with an estimated incidence of one to two per million per year worldwide. According to national data based on population, the annual incidence of PMP is 1,500 cases in the United States of America (USA) and approximately 27 cases or 1.7 to 2 per million per year in the Netherlands. The incidence in Asia is about one per million per year and is presumed to be about a quarter of that in USA [1]. The occurrence of PMP is slightly higher in women than in men [2-4]. PMP occurs in approximately two of every 10,000 laparotomies and is more common in women with an average age of 53 years [2]. PMP is characterized by a gelatinous ascite associated with mucinous tumor deposits spreading on peritoneal surface and potentially invading abdominal organs [5]. PMP generally originates from a perforated appendiceal tumor. The biology of the

disease is poorly understood and no overall consensus exists on histopathological classification, although tumors are commonly classified in a binary classification into Low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN) or high grade mucinous adenocarcinoma [6-8]. The current standard of care with curative intent involves a combination of complete cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) [9, 10]. The treatment strategy is complex, associated with significant morbidity and mortality and a substantial institutional, and surgical “learning curve” [11, 12]. For selected patients, it results in long term survival and cure [9, 13-15].

Peritoneal mesothelioma

Peritoneal Mesothelioma (PM) is a rare malignancy [16]. The incidence rates (per 1,000,000) range between 0.5 and three cases in men and between 0.2 and two cases in women [16]. A review of non-pleural mesotheliomas using data from surveillance, epidemiology and end results (SEER) estimated that mesothelioma numbers are about 2,500 per year in USA, with peritoneal being about 10-20% [17]. There is a predominance in the male population with a sex ratio of 3:1 (male:female) [16, 18]. The median age at diagnosis ranges from 49 to 55.7 years [19]. Occupational and environmental asbestos exposure seems to be causative in some cases of PM [20, 21]. Other even less frequent associations have been reported as implicated factors favoring the development of the PM as radiation therapy, SV 40 virus, chronic peritonitis, thorium dioxide or mica exposure [19, 22-25]. PM is locally aggressive neoplasm that comprises low-grade variants, such as multicystic and papillary well-differentiated mesothelioma, and highly malignant counterparts [26]. PM is confined to the serosal surface of the peritoneal cavity from the mesothelial cells overlying peritoneum. It has long been considered a preterminal condition amenable only to palliative treatment with a historical median survival of less than 12 months [22]. Over the past decades, the combined approach of extensive CRS and HIPEC has emerged as a therapeutic modality for this disease and is admitted as the standard of treatment offering the longest survival and cure [27-33].

Primary peritoneal serous carcinoma

Primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) is a rare condition compared to their ovarian counterpart (6 vs. 120 women cases per million respectively) [34]. PPSC is an extra-ovarian primary peritoneal malignancy, histologically identical and clinically similar to advanced stage serous ovarian carcinoma. PPSC can occur many years after ovary removal surgery performed for benign diseases or prophylactic oophorectomy. The tumor appears during adulthood with a median age at diagnosis of 62 years [35, 36]. Women with breast cancer type 1 (BRCA1) gene mutations present an increased risk of developing a PPSC [35]. The therapeutic approach combining CRS with HIPEC has recently demonstrated a survival benefit in patients with PPSC when compared to those treated with surgery alone or surgery in combination with systemic chemotherapy [37].

Peritoneal desmoplastic small round cell tumors

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare abdominal tumor but highly fatal malignancy with only approximately 450 cases described in the literature (among which more than 60 are case reports) since its first description in 1991 by Gerald et al. [38, 39]. No large population data exists regarding the epidemiology of this tumor due to its rarity. Previous studies reported that DSRCT was found to be more prevalent in males [40]. This tumor type has a strong tendency to spread within the peritoneum but can also give rise to extraperitoneal metastases, mainly in the liver and lungs [39, 41]. A unique chromosomal translocation $t(11;32)(p13;q12)$, of the Ewing sarcoma gene breakpoint region 1 (EWSR1) on 22q13 and the Wilms tumor gene (WT1) on chromosome 11p13 is highly specific and allows a formal diagnosis of DSRCT [42]. Without large series in the literature, standard of care for treatment of DSRCT remains unclear and challenging. However a multimodality approach with chemotherapy, surgery and radiotherapy appears to represent optimal management [39].

Diffuse peritoneal leiomyomatosis

Diffuse peritoneal leiomyomatosis (DPL) is rare disease. Fewer than 150 cases have been

reported in the literature to date. DPL is characterized by the proliferation of multiple benign smooth muscle cell-containing nodules in the peritoneal cavity. DPL manifests during adulthood and is predominantly found in women. Only one case of DPL has been reported in a male [43]. Malignant transformation is rare and in a few cases [44]. Etiology is unknown but DPL seems to be a multifactorial disease with a genetic or hormonal component leading to metaplasia of peritoneal mesenchymal cells [45, 46]. Depending on the extent of the disease, first-line treatment for DPL is surgical excision or CRS [47].

The establishment of a the French network for rare peritoneal tumors (RENAPE) reference networks with a clinical database linked to a virtual tissue bank aims to improve outcomes and make easier the exchange of experience, information, data and best practices on rare peritoneal malignancies (RPM) amongst all stakeholders [48]. Because of establishing a patient registry is a complex process which requires a range of technical and organizational skills; this paper aims to provide a framework for the implementation of a patient registry in the field of RPM and includes the important aspects that need attention during this process.

THE RENAPE OBSERVATIONAL REGISTRY

Objectives and scope

By definition, a registry is “an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and others) from individual patient to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition or exposure, and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes” [49]. The RENAPE Registry has been launched in 2010. It aims to monitor more prevalence and incidence of RPM in France, to establish natural history of these rare cancers. It is also intended to assess the clinical effectiveness of new interventions, to measure the quality of care and to provide an inventory of patients to re-contact for participation in epidemiological studies, clinical trials or for health technology assessment to monitor real access to treatments.

Institutional support

The RENAPE Observational Registry benefits the full support of the national patients association against RPM (AMARAPE) and is endorsed by French National Cancer Institute (INCa) as a global priority in the field of Rare Cancer. It is also partner of the European Platform for Rare Disease Registries (EPIRARE) co-funded by the European Commission within the European Union Program of Community Action in the field of Public Health.

Ethical and legal statements

The RENAPE Observational Registry complies with applicable local regulations and with the ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki (Fortaleza 2013). The RENAPE Observational Registry has been approved by the Advisory Committee for Data Processing in Health Research at the Research French Ministry (CCTIRS - n°10.257). The RENAPE Observational Registry has been registered with French Data Protection Authority (CNIL - no. DR-2010-297) in accordance with the French Law 78-17 dated January 6th, 1978 relating to data processing, files and personal freedom and privacy.

Patient population

The RENAPE Observational Registry includes only patients with RPM such as peritoneal mesothelioma (ORPHA168811/168816), pseudomyxoma peritonei (ORPHA26790), primary peritoneal serous carcinoma (ORPHA168829), peritoneal desmoplastic small round cell tumors (ORPHA83469), diffuse peritoneal leiomyomatosis (ORPHA71274). All patients were required a confirmation of histological diagnosis as determined by an expert pathologist [48]. The RENAPE Observational Registry database concerns only persons whose usual place of residence is France.

Registry design

The RENAPE Observational Registry is a retrospective, longitudinal patient registry that has been implemented through a secure, fully Web-based application (EOL[®]). It has been launched as an open-ended project without a pre-defined stopping point. The access to the

registry application has currently been opened at all specialized French centers with expertise in the treatment of RPM [48].

Data entry and management

For each new patient a minimal data set is required (*Table 1* **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) including identification, demographic information and etiology. The RENAPE Observational Registry employs internal record linkage to identify and eliminate duplicate patient and tumor records. Each entry in the registry has a unique identifier (alphanumeric code). Identification codes are stored in an independent and safe database according to the French Data Protection Act. Patients are written and oral informed that a pseudonymisation method replacing any identifying characteristics of registered personal data with a pseudonym (alphanumeric code) provides a limited protection for the identity of data subjects. However all aggregated data or results provided from the registered data are strictly anonymous. The clinical data capture will be updated appropriately based on each patient's clinical management. Clinical data are directly collected in a standard format by the clinicians. A resource person – a clinical research assistant – with specialized knowledge in the clinical pathways of the RPM - is provided by the coordination of the RENAPE Registry in order to help sites on data entry process. The RENAPE Registry common data elements are organized into 9 categories: patient information, preoperative work-up, peroperative data and 90-day postoperative follow-up (*Table 2*) and long term follow-up. We use preferentially appropriate scores (Peritoneal Cancer Index - PCI, completeness of cytoreduction score - CC-score) and validated classifications (CTCAE). Clear, operational definitions of data elements and standard instructions were provided to collect data consistently. At each participating site, a local pathologist validates and records histological subtype and grade of tumor on extended data set available to capture pathological details (*Table 3*). Correlation edits check the compatibility of different data elements within a record. These verifications are done as data are loaded into the database and any records failing edits are rejected and returned to the participating sites for verification and/or correction. The data management procedures follow in accordance with

the principles of Good Clinical Practices (GCP). The scope of these standard operating procedures is to: staff training and qualifications, case inclusion, case ascertainment, procedures for adding new cases to the permanent data set, rules for updating or changing data on file, follow-up, data exchange. Data quality is assured by pre-testing and consistency checks during data entry, when applicable. Data originate from various sources and specific attention is taken to avoid duplicate information.

Data protection

The EOL[®] application is validated under 21 Code of Federal Regulations criteria (CFR Part 11) [50]. Data protection is based on the definition of authorization profiles, defining the functions or types of information available to a user. The access to the electronic data capture application is controlled by personal username and password generated by the administrator. All recorded data must be validated by electronic signature. An audit trail module allows tracking of all accesses, modifications, and deletions of data. All exported files are archived with history within the system. The automatic identification of patients without nominative data enables an interoperability of the data recorded and remains pseudonymous. The RENAPE Registry benefits of a safe and secure hosting in France based on Information Technology Infrastructure Library (ITIL) security management (version 3).

Follow up data

The RENAPE registry devotes substantial efforts to engage participating physicians in the registry to minimize and monitor loss to follow-up. If the patient has returned to the facility, records are obtained and appropriate information extracted. Physicians route the record to the RENAPE Registry coordination team. If the patient has not returned to the institution, follow-up letters are usually mailed to the managing or referring physician. Letters may be sent to other physicians involved in the care of the patient. A date of last contact should be requested in the letter for the patient or contact to complete (*Table 4*).

DISCUSSION

Rare cancer patient registries as the RENAPE Registry represent a fundamental research tool for increasing knowledge on rare cancers by pooling data for fundamental and clinical research, epidemiological research. Patient registries and databases constitute key instruments for the development of clinical research in the field of rare cancers such RPM. They are the appropriate way to conduct research on populations and conditions that are not generally studied in clinical trials, yet are important for patients information and for clinical decision-makers [51] because they offer the opportunity to assess the feasibility of clinical trials, to facilitate the planning of appropriate clinical trials and to support the enrolment of patients. Because of its non-experimental design (i.e., no randomization), the present registry can be used to examine the impact of physician practice behaviors on quality of care.

The RENAPE Registry is based upon the voluntary participation of the centers, the percentage of institutions participating is high with all HIPEC French centers including international expert teams members of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). Unparticipating centers are usually low-volume centers, so that our data are likely skewed towards management practices that are mostly used in larger-volume centers. Therefore the RENAPE Registry is to be considered as a specialized patient-based registry. It doesn't meet strictly the exhaustiveness criteria required for a nationwide population-based cancer registry. To optimize data quality and exhaustiveness, experienced clinical research resources help the centers to complete the data integrity. One of the main strength of the present registry is that detailed data are recorded to characterize patient clinical and pathological features, their multidisciplinary management and outcomes. Overall more than 500 fields have to be filled-in. The consistent longitudinal collection of patient data facilitates the creation of standards of care and dramatically improves patient outcomes even in the absence of new therapies [52]. Data collected also allow the impact therapeutic strategies and clinical practices to be assessed. Furthermore, the RENAPE registry benefits from the many advantages offered by the EOL[®] application: privacy and security of the data; flexibility and

scalability, simplicity and fast implementation. Therefore, the registry is always in evolution to stick to novel standard of care or classification. The experience and multidisciplinary of active contributors allow to continuously evolve this common tool and clinical, histological items from database are upgraded. The RENAPE network organization has gathered expert pathologists in the RENA-PATH specialized working group that participate at the process of defining consensus criteria and nomenclature for appendiceal tumors under the auspices of the PSOGI [7, 53]. The RENA-PATH Group also leads collaborative translational research projects based on the virtual biobank linked to the Registry clinical database [54, 55]. Biocollection is disseminated and locally stored in all associated biological resource centers (BSR). In translational collaborative studies, the RENAPE registry is used to screen patient population concerned and to provide survival data. Then analyses are only conducted on available biospecimens for which patients have given their local written consent. The RENA-RAD Working Group has been formed recently with expert radiologists in peritoneal carcinomatosis imaging [56]. They share experiences and develop common tools in order to standardize radiological assessment of patients who are suitable for CRS with HIPEC.

A multidisciplinary care management is required among clinicians, surgeons and experts from the RENAPE network in order to improve patient selection and optimize survival outcomes. Specialists use transversal tools for quantitative and qualitative assessment of patients who are suitable for surgical treatment. The PROMISE[®] internet application has been developed to allow for a standardized assessment of the peritoneal disease extent intended of multidisciplinary teams and centers that treat patients with RPM [56].

The RENAPE Registry's implementation will clearly rise up to offer the opportunity to fill in important gaps in knowledge about RPM, through national and international collaborations [9, 33, 39, 53, 57, 58].

CONCLUSION

The rarity of the RPM and their diagnostic uncertainties limit our understanding of its epidemiological features. There is therefore a clear need - recognized by specialists throughout France – for a specific RPM Observational Registry. The information collected from the RENAPE Registry will improve awareness and understanding of the RPM into the incidence, prevalence, recurrence, survival and mortality rates, as well as treatment practices thereby enabling therapeutic intervention to be evaluated and ultimately optimized. The Registry will also enable clinicians to review the prognosis of different patient groups and identify long-term therapeutic benefits of therapeutic interventions. The multi-institutional nature of the project and web-based database structure permit easy data entry and provide a mechanism to scale the RENAPE Registry to a larger consortium of contributing institutions.

ABBREVIATIONS

AMARAPE: national patients association against rare peritoneal malignancies; BRCA1: Breast cancer gene one; BSR: Biological Resource Center; CC score: Completeness of cytoreduction score; CCTIRS: Advisory Committee for Data Processing in Health Research; CFR: Code of federal regulations; CNIL: French Data Protection Authority; CRS: cytoreductive surgery; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPL: Diffuse peritoneal leiomyomatosis; DSRCT: Desmoplastic small round cell tumor; EOL: electronic data capture solution designed by Medsharing[©]; EPIRARE: European Platform for Rare Disease Registries; ESWR1: Ewing sarcoma breakpoint region 1; GCP: Good clinical practices; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; INCa: French National Cancer Institute; ITIL: Information Technology Infrastructure Library; LAMN: Low grade appendiceal mucinous neoplasm; PCI: Peritoneal cancer index; PM: Peritoneal mesothelioma; PMP: Pseudomyxoma peritonei; PPSC: Primary peritoneal serous carcinoma; PROMISE: Peritoneal malignancy stage evaluation; PSOGI: Peritoneal surface oncology group international; RENAPE: French network for rare peritoneal tumors; RPM: Rare peritoneal

malignancies; SEER: Surveillance, epidemiology and end results; SV: Simian virus; USA: United States of America; WT: Wild type.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

Not applicable.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

AVAILABILITY OF DATA MATERIALS

Not applicable.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

FUNDING AND SUPPORT

The RENAPE Registry was established with the support of the French National Cancer Institute (INCa) in order to meet the action 23.1 “Certify rare cancer reference centers” of the 2009-2013 French Cancer Control Plan devoted to rare cancers.

AUTHOR’S CONTRIBUTION

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, writing, or revision of the manuscript.

Furthermore, each author certifies that this material or similar material has not been and will not be submitted to or published in any other publication before.

Conception and design of the registry: LV, GP, OG, SI, FB, PR, FNG.

Acquisition of data: LV, GP, OG, SI, FB, PR.

Interpretation of data: LV, GP, OG, SI, FB, PR, FNG.

Drafting the manuscript: LV, GP, OG, SI, FB, PR.

Revising the manuscript critically for important intellectual content: LV, GP, OG, SI, FB, PR, FNG.

Approval of the version of the manuscript to be published: LV, GP, OG, SI, FB, PR, FNG.

AUTHOR'S INFORMATION

LV coordinates the French National Network for the Treatment of Rare Peritoneal Surface Malignancies (RENAPE); FNG is the Scientific Director of the RENAPE Reference Network; OG is head of the Lyon Expert Centre in the management of rare peritoneal surface malignancies (Centre Hospitalier Lyon, France, Hospices Civils de Lyon).

ACKNOWLEDGEMENTS

The Clinical Research Unit (Pôle IMER, Hospices Civils de Lyon) has developed the initial MS Access[®] database which served as the basis for the actual Web-database and. It also provides technical support for the data quality control.

The members of the RENAPE Network organization which participate to the RENAPE Registry include:

Julio Abba, MD (Department of Digestive Surgery, Grenoble University Hospital, Grenoble, France); Karine Abboud, MD (Department of General Surgery, CHU Hospital, Jean Monnet University, Saint Étienne, France); Mohammad Alyami, MD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Catherine Arvieux, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Grenoble University Hospital, Grenoble, France); Gerlinde Averous, MD (Department of Pathology, Hautepierre University Hospital, Strasbourg, France); Naoual Bakrin, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Gisèle Balagué, MD (Department of Radiology, Claudius Regaud

Institute IUTC, Toulouse, France); Vincent Barrau, MD (Department of Radiology, Centre cardiologique du Nord, Saint Denis, France); Houda Ben Rejeb, MD (Department of Pathology, Bergonie Institute, Bordeaux, France); Jean-Marc Bereder, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Archet 2 University Hospital, Nice, France); Isabelle Berton-Rigaud (Department of Digestive Oncology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Isabelle Bonnefoy (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Dominique Bouzard, MD, (Department of Surgery, Louis Mourier University Hospital, Colombes, France); Ivan Bricault, MD, PhD (Department of Radiology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France); Cécile Brigand, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Hautepierre University Hospital, Strasbourg, France); Sébastien Carrère, MD (Department of Surgical Oncology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Cécile de Chaisemartin, MD (Department of Surgical Oncology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France); Madleen Chassang, MD (Department of Radiology, Archet 2 University Hospital, Nice, France); Anne Chevallier, MD (Department of Pathology, Archet 2 University Hospital, Nice, France); Thomas Courvoisier, MD (Department of Digestive Surgery, Poitiers University Hospital, Poitiers, France); Peggy Dartigues, MD (Department of Pathology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Anthony Dohan, MD, PhD (Department of Radiology, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Clarisse Dromain, MD (Department of Radiology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Julien Dubreuil, MD, PhD (Department of Radiology, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Frédéric Dumont, MD (Department of Surgical Oncology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Clarisse Eveno, MD, PhD (Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Marie Faruch-Bilfeld, MD (Department of Radiology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France); Gwenaël Ferron, MD (Department of Surgical Oncology, Claudius Regaud Institute IUTC, Toulouse, France); Juliette Fontaine, MD (Department of Pathology, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Laure Fournier (Department of Radiology, G. Pompidou European Hospital,

Paris, France); Johan Gagniere, MD (Department of Digestive Surgery, Estaing University Hospital, Clermont-Ferrand, France); Delphine Geffroy, MD (Department of Radiology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Laurent Ghouti, MD (Department of Digestive Surgery, Purpan University Hospital, Toulouse, France); Laurence Gladieff (Department of Medical Oncology, Claudius Regaud Institute IUTC, Toulouse, France); Diane Goéré, MD, PhD. (Department of Surgical Oncology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Aymeric Guibal, MD (Department of Radiology, Hospital of Perpignan, Perpignan, France); Jean-Marc Guilloit, MD (Department of Surgical Oncology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France); Frédéric Guyon, MD (Department of Surgical Oncology, Bergonie Institute, Bordeaux, France); Bruno Heyd, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Minjoz University Hospital, Besançon, France); Christine Hoeffel, MD, PhD (Department of Radiology, Robert Debré University Hospital, Reims, France). Constance Hordonneau (Department of Radiology, Montpied University Hospital, Clermont-Ferrand, France); Peggy Jourdan-Enfer (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Rachid Kaci, MD (Department of Pathology, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Reza Kianmanesh (Department of Digestive Surgery, Robert Debré University Hospital, Reims, France); Catherine Labbé-Devilliers, MD (Department of Radiology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Joëlle Lacroix, MD (Department of Radiology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France); Bernard Lelong, MD (Department of Surgical Oncology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France); Agnès Leroux-Broussier, MD (Department of Pathology, Lorraine Institute of Oncology, Vandoeuvre-les-Nancy, France); Yoann Lherm (Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon, France); Réa Lo Dico, MD (Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Gérard Lorimier, MD (Department of Digestive Surgery, Angers University Hospital, Angers, France); Caroline Malhaire, MD (Department of Radiology, Curie Institute,

Paris, France); Frédéric Marchal, MD, PhD (Department of Surgical Oncology, Lorraine Institute of Oncology, Vandoeuvre-les-Nancy, France); Pascale Mariani, MD (Department of Surgical Oncology, Curie Institute, Paris, France); Emilie Mathiotte (Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon, France); Pierre Meeus, MD (Department of Surgery, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, Lyon, France); Eliane Mery, MD (Department of Pathology, Claudius Regaud Institute IUTC, Toulouse, France); Simon Msika, MD, PhD (Department of Surgery, Louis Mourier University Hospital, Colombes, France); Cédric Nadeau, MD (Gynaecology and Obstetrics Ward, Mother and Child Pole, Poitiers University Hospital, University of Poitiers, Poitiers, France); Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD (Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital of Dijon, Dijon, France); Olivier Pellet, MD (INOLA, Lyon, France); Patrice Peyrat, MD (Department of Surgery, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, Lyon, France); Denis Pezet, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Estaing University Hospital, Clermont-Ferrand, France); Nicolas Pirro, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Timône University Hospital, Marseille, France); Marc Pocard, MD, PhD (Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Flora Poizat, MD (Department of Pathology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France); Jack Porcheron, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, St Etienne University Hospital, St Etienne, France); Anaïs Poulet, PhD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); François Quenet, MD (Department of Surgical Oncology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Patrick Rat, MD, PhD (Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital of Dijon, Dijon, France); Pierre Rousselot, MD (Department of Pathology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France); Hélène Senellart (Department of Medical Oncology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Martine Serrano (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Vincent Servois, MD (Department of Radiology, Curie Institute, Paris, France); Olivia Sgabura MD (Department of

Surgical Oncology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Andrea Skanjeti, MD (Department of Radiology, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Magali Svrcek, MD, PhD (Department of Pathology, Hospital Saint-Antoine AP-HP, Paris, France); Raphaël Tetreau, MD, (Department of Radiology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Emilie Thibaudeau, MD (Department of Surgical Oncology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Yann Touchefeu (Department of Gastroenterology, Nantes University Hospital, Nantes); Jean-Jacques Tuech, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Charles Nicolle University Hospital, Rouen, France); Séverine Valmary-Degano, MD, PhD (Department of Pathology, Minjoz University Hospital, Besançon, France); Delphine Vaudoyer, MD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Stéphane Velasco, MD (Department of Radiology, Poitiers University Hospital, Poitiers, France); Véronique Verrielle-Beurrier, MD (Department of Pathology, ICO Paul Papin Cancer Center, Angers, France); Romuald Wernert, MD (Department of Surgical Oncology, ICO Paul Papin Cancer Center, Angers, France); Franck Zinzindohoue, MD, PhD (Department of Digestive and General Surgery, G. Pompidou European Hospital, Paris, France).

REFERENCES

1. Zhong Y, Deng M, Xu R et al. Pseudomyxoma peritonei as an intractable disease and its preoperative assessment to help improve prognosis after surgery: A review of the literature. *Intractable Rare Dis Res* 2012; 1: 115-121.
2. Smeenk RM, van Velthuisen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 196-201.
3. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996; 30: 233-280.

4. Mann WJ, Jr., Wagner J, Chumas J, Chalas E. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer* 1990; 66: 1636-1640.
5. Dartigues P, Isaac S, Villeneuve L et al. [Peritoneal pseudomyxoma: an overview emphasizing pathological assessment and therapeutic strategies]. *Ann Pathol* 2014; 34: 14-25.
6. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K et al. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 515-520.
7. Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol* 2015; 28 Suppl 1: S67-79.
8. Bosmann FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon. IARC, 2010.
9. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2449-2456.
10. Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives. *Curr Oncol* 2016; 23: e266-275.
11. Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 44-50.
12. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1903-1911.
13. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 727-731.

14. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K et al. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 293-299.
15. Elias D, Honore C, Ciuchendea R et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008; 95: 1164-1171.
16. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007; 18: 985-990.
17. Hassan R, Alexander R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 1067-1087, vi.
18. Taub RN, Keohan ML, Chabot JC et al. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 303-312.
19. Mery E, Hommell-Fontaine J, Capovilla M et al. [Peritoneal malignant mesothelioma: review and recent data]. *Ann Pathol* 2014; 34: 26-33.
20. Acherman YI, Welch LS, Bromley CM, Sugarbaker PH. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2003; 89: 269-273.
21. Welch LS, Acherman YI, Haile E et al. Asbestos and peritoneal mesothelioma among college-educated men. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 254-258.
22. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 827-834.
23. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF et al. Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Ann Intern Med* 1982; 96: 746-755.
24. Peterson JT, Jr., Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer* 1984; 54: 951-960.
25. Riddell RH, Goodman MJ, Moossa AR. Peritoneal malignant mesothelioma in a patient with recurrent peritonitis. *Cancer* 1981; 48: 134-139.

26. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1317-1331.
27. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D et al. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2790-2797.
28. Baratti D, Kusamura S, Sironi A et al. Multicystic peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *In Vivo* 2008; 22: 153-157.
29. Baratti D, Vaira M, Kusamura S et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1047-1053.
30. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4560-4567.
31. Passot G, Cotte E, Brigand C et al. [Peritoneal mesothelioma: treatment with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]. *J Chir (Paris)* 2008; 145: 447-453.
32. Kepenekian V, Elias D, Passot G et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer* 2016; 65: 69-79.
33. Yan TD, Deraco M, Baratti D et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6237-6242.
34. Grant DJ, Moorman PG, Akushevich L et al. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 991-998.

35. Schorge JO, Muto MG, Lee SJ et al. BRCA1-related papillary serous carcinoma of the peritoneum has a unique molecular pathogenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 1361-1364.
36. Schorge JO, Muto MG, Welch WR et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 841-845.
37. Bakrin N, Gilly FN, Baratti D et al. Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 742-747.
38. Gerald WL, Miller HK, Battifora H et al. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 499-513.
39. Honore C, Amroun K, Vilcot L et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor: multimodal treatment combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy is the best option. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1073-1079.
40. Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Cancer Epidemiol* 2014; 2014: 680126.
41. Wong HH, Hatcher HM, Benson C et al. Desmoplastic small round cell tumour: characteristics and prognostic factors of 41 patients and review of the literature. *Clin Sarcoma Res* 2013; 3: 14.
42. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res* 1994; 54: 2837-2840.
43. Lausen I, Jensen O, Andersen E, Lindahl F. Disseminated peritoneal leiomyomatosis with malignant change, in a male. *Vichows Archiv A Pathol Anat* 1990; 417: 173-175.
44. Yamaguchi T, Imamura Y, Yamamoto T, Fukuda M. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with malignant change in a man. *Pathol Int* 2003; 53: 179-185.

45. Bourgain RH, Paubert-Braquet M, Shen S et al. An optoelectronic registration method as applied to PAF-mediated hydrogen peroxide induced arterial thrombosis. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1994; 9: 79-88.
46. Tavassoli FA, Norris HJ. Peritoneal leiomyomatosis (leiomyomatosis peritonealis disseminata): a clinicopathologic study of 20 cases with ultrastructural observations. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 59-74.
47. Kratz KG, Santillan A, Gu M, Bristow RE. Radical surgical cytoreduction of progressive leiomyomatosis peritonealis disseminata: a case report. *J Reprod Med* 2009; 54: 447-450.
48. Villeneuve L, Isaac S, Glehen O et al. [The RENAPE network: towards a new healthcare organization for the treatment of rare tumors of the peritoneum. Description of the network and role of the pathologists]. *Ann Pathol* 2014; 34: 4-8.
49. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. . Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. ,2014.
50. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. In Services USDoHaH (ed). Food and Drug Administration August 2003.
51. Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA* 2009; 302: 790-791.
52. EURORDIS, NORD, CORD. Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries. In. Nov 2012.
53. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 14-26.
54. Chirac P, Maillet D, Lepretre F et al. Genomic copy number alterations in 33 malignant peritoneal mesothelioma analyzed by comparative genomic hybridization array. *Hum Pathol* 2016; 55: 72-82.

55. Hommell-Fontaine J, Isaac S, Passot G et al. Malignant peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is GLUT1 expression a major prognostic factor? A preliminary study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3892-3898.
56. Villeneuve L, Thivolet A, Bakrin N et al. A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. *PeRitOneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application*. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 877-882.
57. Carr NJ. Current concepts in pseudomyxoma peritonei. *Ann Pathol* 2014; 34: 9-13.
58. Yan TD, Deraco M, Elias D et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer* 2011; 117: 1855-1863.

Table 1: Minimum data set

Identification

Surname
Birth name
Name

Demographics

Birth date
Sex

Etiology

Peritoneal mesothelioma
Pseudomyxoma peritonei
Primary peritoneal serous carcinoma
Peritoneal desmoplastic small round cell tumors
Diffuse peritoneal leiomyomatosis

Table 2: Common clinical data elements

Patient information

- Contact details
- Current or past professional activity
- Medical contact details
- Personal and family relevant medical history

Preoperative work-up

- Occupational/environmental exposure (asbestos, erionite, mica, etc.)
- Etiology
- Diagnosis date and circumstances
- Height
- Weight
- Imaging: MRI, CT-TDM, PET scan
- Biology: tumor markers, creatinine
- Neoadjuvant treatments:
 - PIPAC
 - Chemotherapy: dates, no. cycles, regimen
 - Radiotherapy: dates, dose (Gy)
 - Surgery: date, intervention (laparotomy, CRS)

Peroperative data

- Date of surgery
- ASA score
- ECOG Performance Status
- Peritoneal Cancer Index (PCI)
- CCR score
- Spleen removal surgery
- Time of surgery
- Intraperitoneal chemotherapy:
 - HIPEC modalities
 - Chemotherapeutic agent(s) used
 - Dose
- Type of postoperative analgesia

90-day postoperative follow-up

- Major complications (based on CTCAE v4.0):
 - Hematologic
 - Cardiovascular
 - Inflammatory fever
 - Surgical
 - Hemorrhage, hemoperitoneum, intra-abdominal hematomas
 - Gastrointestinal
 - Pulmonary
 - Nephrologic
 - Urologic
- Re-intervention (surgery)
- Image-guided drainage
- Endoscopic treatment
- Radiologic treatment
- Duration of ICU
- Hospital stay
- 90-day vital status

Abbreviations: CCR: completeness of cytoreduction; CRS: cytoreductive surgery; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HIPEC: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy; ICU: Intensive Care Unit; PCI: Peritoneal Cancer Index; PIPAC: pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy

Table 3: Histological data

General information

Receive date
Procedure: biopsy, resection
Peritoneal cytology
No. blocks
Referent pathologist, surgeon
RENA-PATH Working Group reviewing (if needed)

Biobanking

Patient consent form
Conditions: frozen/formalin-fixed paraffin-embedded
Biospecimen identification no./localization

Pseudomyxoma peritonei

Appendix diagnostic:
 No. blocks
 LAMN/adenocarcinoma
Peritoneum diagnostic:
 No. blocks
 Signet ring cell
 Ronnelt classification: DPAM, PMCA-I/D, PMCA
 WHO 2010 Classification: LAMN, high-grade mucinous adenocarcinoma
 Involved organs (list)
Lymph node involvement: pNtot, pN+

Peritoneal mesothelioma

No. blocks
Histologic forms:
 Epithelioid
 Biphasic
 Sarcomatoid
 Multicystic
 Well-differentiated papillary mesothelioma
Lymph node involvement: pNtot, pN+

Primary peritoneal serous carcinoma / peritoneal desmoplastic small round cell tumors / diffuse peritoneal leiomyomatosis

Diagnostic
No. blocks
Lymph node involvement: pNtot, pN+

Abbreviations: DPAM: disseminated peritoneal adenomucinosis; LAMN: low-grade appendiceal mucinous neoplasm; PMCA: peritoneal mucinous carcinomatosis; PMCA-I/D: peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate or discordant features; pNtot: total number of dissected nodes; pN+: number of involved nodes

Table 4: Long term follow-up data

Date of last contact

Vital status

Date of death

Primary cause of death

Recurrence

Date of recurrence

Site(s) of recurrence: peritoneal, extraperitoneal

Treatment modalities

Surveillance

Surgery: dates, intervention

Intraperitoneal chemotherapy:

Type do procedure: HIPEC, PIPAC

Modalities, time

Chemotherapeutic agent(s)used

Dose

Systemic chemotherapy: dates, no. cycles, regimen

Radiotherapy: dates, dose (Gy)

PIPAC: dates, regimen, doses

Participation at a clinical trial

Abbreviation: PIPAC: pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy

Annexe 2

Short report

Published online: March 28, 2016

Accepted: March 16, 2016

A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. PeRitOneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application.

Villeneuve L, Thivolet A, Bakrin N, Mohamed F, Isaac S, Valette PJ, Glehen O, Rousset P; BIG-RENAPE and RENAPE Working Groups..

Eur J Surg Oncol. 2016 Jun;42(6):877-82. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.015.

PMID: 27067193

A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. PeRitOneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application

L. Villeneuve ^{a,b}, A. Thivolet ^c, N. Bakrin ^{b,d}, F. Mohamed ^e, P-J. Valette ^{b,c}, S. Isaac ^{b,f}, O. Glehen ^{b,d}, P. Rousset ^{b,c} on behalf of the BIG-RENAPE and RENAPE Working Groups ^g

^a Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon, France

^b EMR 3738, Lyon 1 University, Lyon, France

^c Département of Radiology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France

^d Department of Digestive Surgery, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France

^e Department of Peritoneal Malignancy Institute and Colorectal Surgery, Basingstoke and North Hampshire Hospital, Basingstoke, United Kingdom

^f Department of Pathology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France

^g Collaborators [BIG-RENAPE (Digestive Peritoneal Carcinomatosis data base) – RENAPE (French National Network of Peritoneal Surface Malignancies) Working Groups] are listed at the end of the manuscript (in the Acknowledgements).

***Corresponding authors:** P Rousset (MD, PhD), pascal.rousset@chu-lyon.fr (this e-mail address can be published), Department of Radiology, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite, France. Tel number 00 33 4 78 86 14 42, fax number: 00 33 4 78 86 65 18

Keywords: Peritoneal carcinomatosis – scoring application – peritoneal cancer index – extent disease – resectability

Introduction

The surgical management of peritoneal malignancy (PM) has progressed rapidly over the last 20 years with the development of cytoreductive surgery (CRS) utilizing peritonectomy procedures combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Improved survival has been achieved for appendiceal cancers including pseudomyxoma peritonei, peritoneal mesothelioma and peritoneal metastases from colorectal or gastric cancer. Careful patient selection is required to optimize outcomes. The extent of peritoneal disease remains one of the most important prognostic factors following surgery for peritoneal spread from primary peritoneal, gastrointestinal and ovarian cancers [1, 2]. Clinicians and surgeons need effective tools for quantitative and qualitative assessment of patients who are suitable for CRS with HIPEC.

Quantifying Extent of Peritoneal Disease

From the 2006 international Peritoneal Workshop in Milan, the Peritoneal Cancer Index (PCI) has been recognized as the most useful, reliable and reproducible quantitative prognostic tool to assess the distribution of tumour implants throughout the abdomen and pelvis. The abdomen and the pelvis are divided by lines into nine regions (regions 0-8). The small bowel is then divided into four regions. Regions 9 and 10 define upper and lower portions of the jejunum, and regions 11 and 12 define the upper and lower portions of the ileum. The lesion size (LS) of the largest implant is scored as lesion size 0 through 3 (LS-0 to LS-3). LS-0 means no implants are seen throughout the areas. LS-1 refers to implants that are visible up to 0.5 cm in greatest diameter. LS-2 identifies nodules greater than 0.5 cm and up to 5 cm. LS-3 refers to implants 5 cm or greater in diameter. If an organ is coated by a mat of tumour (confluent disease) or if there is tissue adhesions, the region or site is also scored as LS-3.

The PCI quantifies the extent of PM within each region of the abdomen and pelvis and sums the LS score for each region as a total varying from 1 to 39 for the peritoneal cavity. The PCI objectively quantifies the tumour burden and can be correlated with the likelihood of complete

CRS and survival in certain tumours. It was originally designed for use in patients with colorectal peritoneal metastases. An upper limit for the PCI can help select patients who are most likely to benefit from CRS and HIPEC and this differs depending on tumour type. Apart from low grade mucinous tumours of the appendix (pseudomyxoma peritonei) a lower PCI is usually associated with better long term survival.

Other surgical and laparoscopic scores are also available to assess the extent of PM and can provide additional information on resectability. Examples include the Gilly, Eisenkop, Fagotti, and Fagotti-modified scores. A high PCI in itself is not a contra-indication to CRS but the ability to achieve a complete tumour removal will depend on tumour type and surgical expertise. Likewise in patients with a low PCI the location of the disease will dictate if complete cytoreduction is possible. Diffuse small bowel serosal involvement with <150 cm bowel disease free, hepatoduodenal ligament invasion, retraction of the mesenteric root, and frozen pelvis or bladder neck invasion all reduce the likelihood of complete tumour removal [3].

Based on the surgical PCI model, a radiological PCI can be calculated to aid selection of appropriate candidates for surgery as well as planning the surgical approach. Various imaging modalities have been evaluated, including contrast-enhanced computed tomography (CT) which is the predominant imaging modality, magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion, and ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose (¹⁸FDG) positron emission tomography CT (PET). While CT consistently underestimates the volume of peritoneal disease due to its limited contrast resolution, functional imaging with MRI and ¹⁸FDG PET-CT have been shown to improve detection of lesions <1 cm or small bowel serosal involvement [4]. Whatever the technique used, radiological PCI can be unreliable as its accuracy depends on tumour size (poor detection of small lesions), the location of tumour deposits (poor detection of bowel or mesenteric deposits), and radiological expertise (poor interobserver variability and learning curve) [5].

Histopathology of malignant looking lesions at surgery sometimes reveals a non malignant lesion such as fibromatosis. After several surgical procedures or following neoadjuvant

chemotherapy, surgeons are often confronted with peritoneal deposits that are difficult to identify as definitely malignant as they may be scar tissue or tumour that has responded to systemic chemotherapy. This can result in over-estimation of the PCI.

The *PROMISE* application

Presentation

Based on the importance of assessing the true extent of peritoneal disease, we have developed an internet application called Peritoneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) that automatically calculates surgically validated PCI, Gilly, Fagotti, and Fagotti-modified scores. This application was initially developed on an Excel platform by expert radiological and surgical teams from a tertiary referral center for CRS and HIPEC. The application was modified in collaboration with surgical and medical specialists from the French networks for the treatment of rare peritoneal malignancies (RENAPE) and digestive peritoneal malignancy (BIG-RENAPE).

A free Lite version of PROMISE is available at www.e-promise.org with a fully-functional English version for daily practice, as well as clinical research.

Multidisciplinary clinical application

Tumour type must first be selected (colorectal, ovarian, appendix, gastric, pseudomyxoma peritonei, peritoneal mesothelioma and other) and then, from a fixed list of required data elements, the capture of data is facilitated by the PROMISE application.

After a complete intraperitoneal exploration, the surgeons report the PM distribution in each of the 13 regions by clicking on the number and size of peritoneal implants or thickenings, the anatomical structure involved and the presence of peritoneal fluid (Fig. 1). PCI and the other peritoneal disease scoring methods described are automatically calculated for each region according to the etiology. Surgeons can also report non resectable lesions, lymph nodes and extra peritoneal lesions.

Radiologists have dedicated screens for each imaging modality. Each screen is designed with the same presentation as the surgical fields but also with specific radiological fields taking into account the different imaging modality parameters (apparent diffusion coefficient (ADC) for Diffusion MRI, standard uptake value (SUV) for 18 FDG PET-CT ...).

For the pathologist, the histopathological specimens taken in theatre are carefully orientated with anatomical landmarks to aid uniform assessment with both radiological and surgical findings.

Finally, a data summary of the extent of PM can be saved as a pdf file or printed and attached to the radiological, surgical and pathological reports.

PROMISE internet application may thus allow some degree of standardization within multidisciplinary teams and between centres that treat patients with peritoneal malignancy. Moreover, it requires minimal training to use and for less experienced radiologists or surgeons, may help to achieve a comprehensive description of peritoneal disease extent that can be conveyed to referral centers.

Research applications

Extent of PM using PROMISE can be exported to an Excel database for institutional research. The use of a standardized quantification of peritoneal disease extent will facilitate multicentre research and reduce intra and inter-observer variability. This application is free of copyright which we hope will encourage wide adoption.

Because the PROMISE application has been designed to allow translational approaches, very precise PCI correlations between radiological, surgical and pathological findings can be performed. Taking into account the spatial and contrast resolutions of each radiological modality, and the etiology of the peritoneal disease, surgical correlations including the quadrant but also the involved structure and the type of peritoneal lesion (peritoneal implants, peritoneal thickening, fat infiltration) can be performed to assess the accuracy of each imaging modality and help to determine the best imaging modality to accurately calculate the radiological PCI and

improve detection of non resectable lesions. Histopathological findings such as post therapeutic fibrotic tissue and residual cellularity can be correlated with surgical findings as well as functional imaging to better assess response to treatment.

Conclusion

PROMISE internet application offers computer-assistance to produce simple, quick but precise and standardized pre, intra and postoperative reports of the extent of PM and may help specialized and non-specialized institutions in their current practice but also facilitate research and multicentre studies on peritoneal surface malignancies.

Acknowledgements

The members of the BIG-RENAPE and RENAPE Working Group include:

Julio Abba, MD (Department of Digestive Surgery, Grenoble University Hospital, Grenoble, France); Karine Abboud, MD (Department of General Surgery, CHU Hospital, Jean Monnet University, Saint Étienne, France); Catherine Arvieux, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Grenoble University Hospital, Grenoble, France); Gisèle Balagué, MD (Department of Radiology, Claudius Regaud Institute IUTC, Toulouse, France); Vincent Barrau (Department of Radiology, Centre cardiologique du Nord, Saint Denis, France); Houda Ben Rejeb, MD (Department of Pathology, Bergonie Institute, Bordeaux, France); Jean-Marc Bereder, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Archet 2 University Hospital, Nice, France); Frédéric Bibeau, MD, PhD (Department of Pathology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Dominique Bouzard, MD, (Department of Surgery, Louis Mourier University Hospital, Colombes, France); Cécile Brigand, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Hautepierre University Hospital, Strasbourg, France); Sébastien Carrère, MD (Department of Surgical Oncology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Michel Carretier, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Poitiers University Hospital, Poitiers, France); Cécile de Chaisemartin, MD (Department of Surgical Oncology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France); Madleen Chassang, MD (Department of Radiology, Archet 2 University Hospital, Nice, France); Anne Chevallier, MD (Department of Pathology, Archet 2 University Hospital, Nice, France); Thomas Courvoisier, MD (Department of Digestive Surgery, Poitiers University Hospital, Poitiers, France); Peggy Dartigues, MD (Department of Pathology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Delphine Delroeux, MD (Department of Digestive Surgery, Minjoz University Hospital, Besançon, France); Grégoire Desolneux, MD (Department of Surgical Oncology, Bergonie Institute, Bordeaux, France); Anthony Dohan, MD, PhD (Department of Radiology, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Clarisse Dromain, MD (Department of Radiology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Frédéric Dumont,

MD (Department of Surgical Oncology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Sylvaine Durand-Fontanier, MD (Department of Visceral Surgery and Transplantation, Dupuytren University Hospital, Limoges, France); Dominique Elias, MD, PhD (Department of Surgical Oncology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Clarisse Eveno, MD, PhD (Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Serge Evrard, MD, PhD (Department of Surgical Oncology, Bergonie Institute, Bordeaux, France); Olivier Fay, MD, PhD (Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital of Dijon, Dijon, France); Gwenaël Ferron, MD (Department of Surgical Oncology, Claudius Regaud Institute IUTC, Toulouse, France); Delphine Geffroy, MD (Department of Radiology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); François-Noël Gilly, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Juliette Fontaine, MD, PhD (Department of Pathology, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Nicolas Goasguen, MD (Department of General Surgery, Diaconesses Croix Saint Simon Group Hospital, Paris, France); Laurent Ghouti, MD (Department of Digestive Surgery, Purpan University Hospital, Toulouse, France); Diane Goéré, MD, PhD. (Department of Surgical Oncology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France); Jean-Marc Guilloit, MD (Department of Surgical Oncology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France); Frédéric Guyon, MD (Department of Surgical Oncology, Bergonie Institute, Bordeaux, France); Bruno Heyd, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Minjoz University Hospital, Besançon, France); Sylvie Isaac, MD (Department of Pathology, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Rachid Kaci, MD (Department of Pathology, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Mehdi Karoui, MD, PhD (Department of Surgery, La Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France); Reza Kianmanesh (Department of Digestive Surgery, Robert Debré University Hospital, Reims, France); Catherine Labbé, MD (Department of Radiology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Joëlle Lacroix, MD (Department of Radiology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France); Gerlinde Lang-

Averous, MD (Department of Pathology, Hautepierre University Hospital, Strasbourg, France); Marie-Hélène Laverrière, MD (Department of Pathology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France); Jérémie Lefevre, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, University Hospital Saint Antoine, Paris, France); Bernard Lelong, MD (Department of Surgical Oncology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France); Agnès Leroux, MD (Department of Pathology, Lorraine Institute of Oncology, Vandoeuvre-les-Nancy, France); Réa Lo Dico, MD (Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Valéria Loi, MD (Department of Digestive Surgery, Tenon University Hospital, Paris, France); Gérard Lorimier, MD (Department of Digestive Surgery, Angers University Hospital, Angers, France); Frédéric Marchal, MD, PhD (Department of Surgical Oncology, Lorraine Institute of Oncology, Vandoeuvre-les-Nancy, France); Antoine Mariani, MD (Department of Surgery, La Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France); Pascale Mariani, MD (Department of Surgical Oncology, Curie Institute, Paris, France); Christophe Mariette, MD, PhD (Department of Digestive and Oncological Surgery, University Hospital Claude Huriez, Lille, France); Pierre Meeus, MD (Department of Surgery, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, Lyon, France); Eliane Mery, MD (Department of Pathology, Claudius Regaud Institute IUTC, Toulouse, France); Mathieu Messenger, MD, PhD (Department of Digestive and Oncological Surgery, University Hospital Claude Huriez, Lille, France); Simon Msika, MD, PhD (Department of Surgery, Louis Mourier University Hospital, Colombes, France); Cédric Nadeau, MD (Gynaecology and Obstetrics Ward, Mother and Child Pole, Poitiers University Hospital, University of Poitiers, Poitiers, France); Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD (Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital of Dijon, Dijon, France); Guillaume Passot, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Caroline Petorin, MD (Department of Digestive Surgery, Estaing University Hospital, Clermont-Ferrand, France); Patrice Peyrat, MD (Department of Surgery, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, Lyon, France); Denis Pezet, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Estaing

University Hospital, Clermont-Ferrand, France); Guillaume Piessen, MD, PhD (Department of Digestive and Oncological Surgery, University Hospital Claude Huriez, Lille, France); Nicolas Pirro, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Timône University Hospital, Marseille, France); Marc Pocard, MD, PhD (Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France); Flora Poizat, MD (Department of Pathology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France); Jack Porcheron, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, St Etienne University Hospital, St Etienne, France); Guillaume Pourcher, MD (Department of General Surgery, Antoine-Béclère University Hospital, Clamart, France); François Quenet, MD (Department of Surgical Oncology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Patrick Rat, MD, PhD (Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital of Dijon, Dijon, France); Jean-Marc Regimbeau, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, University Hospital of Amiens, Amiens, France); Pierre Rousselot, MD (Department of Pathology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France); Charles Sabbagh, MD (Department of Digestive Surgery, University Hospital of Amiens, Amiens, France); Magali Svrcek, MD (Department of Pathology, Hospital Saint-Antoine AP-HP, Paris, France); Raphaël Tetreau, MD, (Department of Radiology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France); Emilie Thibaudeau, MD (Department of Surgical Oncology, ICO René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France); Jean-Jacques Tuech, MD, PhD (Department of Digestive Surgery, Charles Nicolle University Hospital, Rouen, France); Séverine Valmary-Degano, MD, PhD (Department of Pathology, Minjoz University Hospital, Besançon, France); Delphine Vaudoyer, MD (Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France); Stéphane Velasco, MD (Department of Radiology, Poitiers University Hospital, Poitiers, France); Véronique Verrièle-Beurrier, MD (Department of Pathology, ICO Paul Papin Cancer Center, Angers, France); Romuald Wernert, MD (Department of Surgical Oncology, ICO Paul Papin Cancer Center, Angers, France); Franck Zinzindohoue, MD, PhD (Department of Digestive and General Surgery, G. Pompidou European Hospital, Paris, France).

References

1. Bakrin N, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013.
2. Glehen O, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
3. Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219-28.
4. Satoh Y, et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:447-53.
5. Mohkam K, et al. Resectability of Peritoneal Carcinomatosis: Learnings from a Prospective Cohort of 533 Consecutive Patients Selected for Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol* 2015.

Conflict of interest statement

All authors have no financial or other conflicts of interest no to disclose

Annexe 3

QUESTIONNAIRE

RENSEIGNEMENTS

1° Nom de l'établissement

Si vous souhaitez conserver l'anonymat, cochez cette case ☐

2° Nombre d'années de pratique de la procédure CHIP

Dans votre bloc opératoire :

3° La technique CHIP est réalisée :

- A ventre ouvert ☐
- A ventre fermé ☐

4° Vous utilisez un dispositif de couverture du coliseum :

OUI ☐

- Le kit protecteur laboratoire Landanger ☐
- Un op-site ☐
- Un champ à anneau plastifié ☐
- Un aspirateur pour cytotoxiques ☐

Autre

NON ☐

5° Machine utilisée est de marque :

- PERFORMER RAND (CLERAD) ☐
- SUNCHIP (GAMIDA) ☐
- CAVITHERM (EFS) ☐
- « Faite maison » ☐

6° Cytotoxiques utilisés :

- CDDP ☐
- Doxorubicine ☐
- Oxaliplatine ☐
- Mitomycine C ☐
- Irinotecan ☐

Autre

Il y a des injections IV synchrones oui ☐ non ☐

7° La chimiothérapie est prescrite par :

- Chirurgien ☐
- Médecin oncologue ☐
- Anesthésiste ☐
- Autre

La dose prescrite est vérifiée par

ENVIRONNEMENT SALLE D'OPERATION

8° La ventilation de la salle d'opération est assurée par un flux laminaire :

- OUI ☐
- NON ☐
- Ne sait pas ☐

9° Taux de renouvellement de l'air dans la salle d'opération :

..... volumes/heure

Ne sait pas ☐

10° Pour la destruction des nodules de carcinose par électro évaporation vous utilisez :

- BE classique muni d'une électrode boule ☐
- BE avec aspiration intégrée muni d'une électrode boule ☐
- BE Argon ☐
- BE Plasma ☐
- Autre

11° Les fumées produites sont aspirées par un système d'aspiration :

- Centralisé ☐
- Individuel ☐
- Elles ne sont pas aspirées. ☐

EQUIPEMENT DE PROTECTION INDIVIDUELLE (EPI)

12° Durant la procédure CHIP l'équipe chirurgicale porte :

- Un pyjama tissu ☐
- Un pyjama papier à U.U. ☐
- Une casaque ordinaire ☐
- Une casaque renforcée ☐
- Un tablier plastique sous la casaque. ☐

13°

- Un masque chirurgical avec protection respiratoire FFP2 ☐
- Un masque chirurgical avec protection respiratoire FFP3 ☐
- Un masque chirurgical sans protection respiratoire ☐

14°

- Des sur chaussures OUI ☐ NON ☐
- Des lunettes de protection ☐
- Un masque chirurgical à visière ☐
- Des lunettes de vue (le cas échéant) ☐
- Aucune protection oculaire ☐

15° Des gants en :

- latex ☐ avec poudre ☐ sans poudre ☐
- néoprène ☐
- nitrile ☐
- vinyle ☐
- PVC ☐
- 1 paire ☐
- 2 paires ☐

16 ° Durant la procédure CHIP le chirurgien brassant le cytotoxique porte :

- 1 paire de gants à longues manchettes (NBC) OUI ☐ NON ☐
- Ces gants sont changés toutes les :
20mns ☐ 30mns ☐ ne sont pas changés ☐

17° En cas de projection ou débordement vous avez à disposition :

- Une procédure de la conduite à tenir. OUI ☐ NON ☐
- Un kit d'urgence (savon, eau, absorbant, eau de javel, rinçage oculaire)
 - OUI ☐
 - NON ☐
 - Autre :

Les projections ou débordements sont :

- Fréquents ☐
- Exceptionnels ☐
- Inexistants ☐

ELIMINATION DES DECHETS

18° A la fin de la procédure CHIP, le dialysat contenant le cytotoxique ainsi que les dispositifs associés sont éliminés dans :

- Un sac poubelle DASRI ☐
- Un carton DASRI avec sac plastique intérieur ☐
- Un fut plastique DASRI étanche à fermeture définitive ☐
- Un fut plastique déchets cytotoxiques bleu foncé
à fermeture définitive ☐
- Autre :

19° L'élimination de ce déchet suit la filière :

- DASRI (incinération 850°) ☐
- Déchets cytotoxiques (incinération 1200°) ☐
- Ne sait pas. ☐

EFFECTIFS PROCEDURE CHIP

20° Nombre de personnes présentes pendant la procédure CHIP

- Nombre de chirurgiens
- Nombre d'anesthésistes
- Nombre d'infirmières

21° Pour toutes les procédures CHIP ces personnes sont toujours les mêmes :

- Chirurgiens OUI ☐ NON ☐
- Anesthésistes OUI ☐ NON ☐
- Infirmières OUI ☐ NON ☐

22°: La gestion de la machine de CHIP est assurée par :

- Un ingénieur bio médical OUI ☐ NON ☐
- Une IBO OUI ☐ NON ☐
- Un anesthésiste OUI ☐ NON ☐
- Autre

FORMATION ET SUIVI DU PERSONNEL EXPOSE

23° La formation initiale d'un personnel à la technique CHIP est assurée par :

- Les autres personnels du bloc déjà formés qui
- Un perfusionniste ☐
- Le service bio médical ☐
- La société de la machine de CHIP ☐
- Pas de formation initiale ☐

24° La formation continue du personnel référent est assurée au moyen de :

- Conférences ☐
- Recherches individuelles ☐
- Rencontres avec d'autres équipes ☐
- Pas de formation continue ☐

25° Des personnels ont refusé de participer à des procédures CHIP :

OUI ☐ NON ☐ Pourquoi

26° Les femmes enceintes ou en désir de grossesse sont excluent des procédures CHIP :

OUI ☐ NON ☐

27° Le personnel exposé est identifié par le service de la médecine du travail :

OUI ☐ NON ☐

28° La surveillance de ce personnel est assurée par une visite médicale au moins 1x/an :

• OUI ☐ NON ☐

Un bilan spécifique sanguin et/ou urinaire est réalisé lors de cette visite :

• OUI ☐ NON ☐

29° Il existe un registre répertoriant ces personnels, leurs suivis, les incidents ou accidents :

OUI ☐ NON ☐

Annexe 4

Original article

Published online: July 28, 2015

Accepted: July 15, 2015

Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey.

Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goere D, Elias D, Pocard M, Gladieff L, Bereder JM, Brigand C, Classe JM, Guilloit JM, Quenet F, Abboud K, Arvieux C, Bibeau F, De Chaisemartin C, Delroeux D, Durand-Fontanier S, Goasguen N, Gouthi L, Heyd B, Kianmanesh R, Leblanc E, Loi V, Lorimier G, Marchal F, Mariani P, Mariette C, Meeus P, Msika S, Ortega-Deballon P, Paineau J, Pezet D, Piessen G, Pirro N, Pomel C, Porcheron J, Pourcher G, Rat P, Regimbeau JM, Sabbagh C, Thibaudeau E, Torrent JJ, Tougeron D, Tuech JJ, Zinzindohoue F, Lundberg P, Herin F, Villeneuve L; BIG-RENAPE Working Group..

Eur J Surg Oncol. 2015 Oct;41(10):1361-7. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.012.

PMID: 26263848

Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): a French multicentric survey.

G. Ferron¹, L. Simon¹, F. Guyon², O. Glehen³, D. Goere⁴, D. Elias⁴, M. Pocard⁵, L. Gladieff⁶, J. M. Bereder⁷, C. Brigand⁸, J. M. Classe⁹, J. M. Guilloit¹⁰, F. Quenet¹¹, K. Abboud¹², C. Arvieux¹³, F. Bibeau¹⁴, C. De Chaisemartin¹⁵, D. Delroeux¹⁶, S. Durand-Fontanier¹⁷, N. Goasguen¹⁸, L. Gouthi¹⁹, B. Heyd¹⁶, R. Kianmanesh²⁰, E. Leblanc²¹, V. Loi²², G. Lorimier²³, F. Marchal²⁴, P. Mariani²⁵, C. Mariette²⁶, P. Meeus²⁷, S. Msika²⁸, P. Ortega-Deballon²⁹, J. Paineau⁹, D. Pezet³⁰, G. Piessen²⁶, N. Pirro³¹, C. Pomel³², J. Porcheron¹², G. Pourcher³³, P. Rat²⁹, J. M. Regimbeau³⁴, C. Sabbagh³⁴, E. Thibaudeau⁹, J. J. Torrent³⁵, D. Tougeron³⁶, J. J. Tuech³⁷, F. Zinzindohoue³⁸, P. Lundberg³, F. Herin³⁹, L. Villeneuve⁴⁰ on behalf of the BIG-RENAPE Working Group.

¹ Department of Surgical Oncology, Claudius Regaud Institute – IUCT, Toulouse, France.

² Department of Surgical Oncology, Bergonie Institute, Bordeaux, France.

³ Department of Digestive Surgery, Lyon-Sud University Hospital, Lyon, France, Lyon, France - EMR 3738, Lyon 1 University, Lyon, France.

⁴ Department of Surgical Oncology, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France.

⁵ Surgical Oncologic & Digestive Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France - INSERM, U 965, Paris, France.

⁶ Department of Medical Oncology, Claudius Regaud Institute – IUCT, Toulouse, France.

⁷ Department of General Surgery and Gastrointestinal Oncology, Archet 2 University Hospital, Nice, France.

⁸ Department of General Surgery, Hôpital de la Haute-pierre University Hospital, Strasbourg, France

⁹ Department of Surgical Oncology, René Gauducheau Cancer center, Nantes, France.

- ¹⁰ Department of Surgical Oncology, Francois Baclesse Comprehensive Cancer Center, Caen, France.
- ¹¹ Department of Surgical Oncology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France.
- ¹² Department of Digestive Surgery, University Hospital of Saint Etienne, Saint Etienne, France.
- ¹³ Department of Digestive Surgery, Michallon University Hospital, Grenoble, France.
- ¹⁴ Department of Pathology, Val d'Aurelle Montpellier Cancer Center, Montpellier, France.
- ¹⁵ Department of Surgical Oncology, Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France.
- ¹⁶ Department of Digestive Surgery, Jean Minjoz University Hospital, Besançon, France.
- ¹⁷ Department of Visceral Surgery and Transplantation, Dupuytren University Hospital, Limoges, France.
- ¹⁸ Department of General Surgery, Diaconesses Croix Saint Simon Group Hospital, Paris, France.
- ¹⁹ Department of Digestive Surgery, Purpan University Hospital, Toulouse, France.
- ²⁰ Department of Digestive Surgery, Robert Debré University Hospital, Reims, France.
- ²¹ Department of Gynaecological Surgery, Oscar Lambret Cancer Center, Lille, France.
- ²² Department of Digestive Surgery, Tenon University Hospital, Paris, France.
- ²³ Department of Surgical Oncology, Paul Papin Cancer Center, Angers, France.
- ²⁴ Department of Surgical Oncology, Lorraine Institute of Oncology, Vandoeuvre-les-Nancy, France.
- ²⁵ Department of Surgical Oncology, Curie Institute, Paris, France.
- ²⁶ Department of Digestive and Oncological Surgery, Claude-Huriez University Hospital, Lille, France.
- ²⁷ Department of Surgery, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, Lyon, France.

- ²⁸ Department of Surgery, Louis Mourier University Hospital, Colombes, France.
- ²⁹ Department of Digestive Surgical Oncology, University Hospital of Dijon, Dijon, France.
- ³⁰ Department of Digestive Surgery, Estaing University Hospital, Clermont-Ferrand, France.
- ³¹ Department of Digestive Surgery, Timône University Hospital, Marseille, France.
- ³² Department of Surgical Oncology, Jean Perrin Comprehensive Cancer Center, Clermont-Ferrand, France;
- ³³ Department of General Surgery, Antoine-Béclère University Hospital, Clamart, France.
- ³⁴ Department of Digestive Surgery, University Hospital of Amiens, Amiens, France.
- ³⁵ Department of Gynecology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona, Barcelona, Spain
- ³⁶ Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital, Poitiers, France.
- ³⁷ Department of Digestive Surgery, Charles Nicolle University Hospital, Rouen, France.
- ³⁸ Department of Digestive and General Surgery, G. Pompidou European Hospital, Paris, France.
- ³⁹ Department of Occupational Medicine, University Hospital. Toulouse, France
- ⁴⁰ Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon, France

Corresponding author:

Dr Gwenael Ferron

Department of Surgical Oncology

Institut Claudius Regaud – Institut Universitaire du Cancer

1 avenue Irène Joliot-Curie

31059 Toulouse Cedex 9 France

Telephone number: +33 531 155 553

E-mail address: ferron.gwenael@iuct-oncopole.fr

Keywords

HIPEC – professional risks – peritoneal carcinomatosis – practices survey – intraperitoneal chemotherapy – personal protective equipment

Abstract

Background: Over the last two decades, many surgical teams have developed programs to treat peritoneal carcinomatosis with extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Currently, there are no specific recommendations for HIPEC procedures concerning environmental contamination risk management, personal protective equipment (PPE), or occupational health supervision.

Methods: A survey of the institutional practices among all French teams currently performing HIPEC procedures was carried out via the French network for the treatment of rare peritoneal malignancies (RENAPE).

Results: Thirty three surgical teams responded, 14 (42.4%) which reported more than 10 years of HIPEC experience. Some practices were widespread, such as using HIPEC machine approved by the European Community (100%), individualized or centralized smoke evacuation (81.8%), “open” abdominal coverage during perfusion (75.8%), and maintaining the same surgeon throughout the procedure (69.7%). Others were more heterogeneous, including laminar flow air circulation (54.5%) and the provision of safety protocols in the event of perfusate spills (51.5%). The use of specialized personal protective equipment is ubiquitous (93.9%) but widely variable between programs.

Conclusion: Protocols regarding cytoreductive surgery/HIPEC and the associated professional risks in France lack standardization and should be established.

Introduction

Following pioneering efforts in the 1990's, many other French programs have emerged to treat peritoneal carcinomatosis (PC) with extensive cytoreductive surgery (CS) and Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) [1, 2]. However, despite the increase in popularity of these complex procedures there are no specific recommendations concerning either environmental contamination risk management or personal protective equipment (PPE) of the staff. In particular, surgical smoke poses a potential hazard for the operating room staff [3-6], and the handling of concentrated doses of chemotherapeutic agents is unusual and its consequent risks unknown. To address the need for standardised practices, we began by using the French network for the treatment of rare peritoneal malignancies and peritoneal carcinomatosis (BIG-RENAPE) [7] to administer a survey regarding the operating and organisational methods of all French teams currently performing HIPEC procedures.

Materials and methods

The questionnaire was created by an operating room nurse specialising in HIPEC with additional experience in professional risk management [8] in collaboration with several physicians with similar experience. Throughout 2013, we solicited participation from all member teams of the RENAPE network (n=27) as well as those not in the network but who perform CS/HIPEC procedures (n=7). The questionnaire was sent to both the lead surgeon and the operating room staff for each team, with a maximum of three follow-up requests if there was no answer. Incongruous answers were common between these two entities, but all

replies were weighted equally thus producing more than 33 answers for several items. The questionnaire concerned both the HIPEC technique itself as well as PPE practices, environmental risk management, waste management, and the training and supervision of team members.

Results

Survey participants

All French teams currently performing HIPEC procedures were successfully contacted, and 33/34 (97%) responded to this survey. Half (n=17) responded after the first request with joint answers from both the lead surgeon and the operating room staff.

Several of the teams (42.4%) have a large HIPEC experience (>10 years) including two pioneering teams with more than 20 years, 13 (39.4%) between 5 and 10 years, and 6 (18.2%) with less than 5 years (Table 1).

HIPEC Procedure

The open abdomen “coliseum” technique [9] is used in 76% in favor of the closed abdomen procedure [10]. With an open abdomen technique, a covering system is used (n=15) either by means of a specific kit (n=5) or a transparent adhesive drape (n=5), a plastic ring drape (n=3), a bowel bag (n=3), a cytotoxic extractor (n=3) and, in just three cases, two of these systems. There are ten teams which do not use any special protection at all.

HIPEC System used

Only European Community-approved HIPEC machine are used - either Performer LRT (Rand[®]) (n=14); Sunchip (Gamida[®]) (n=11); or Cavitherm (Soframedical[®]) (n=6). At the present time, none of the teams reported using a “homemade” HIPEC system. The preparation

and use of the system is handled by a biomedical engineer (n=11), by an operating room nurse (n=23), by an anaesthetist (n=3), or by the surgeon (n=7).

HIPEC Team

Regarding CS/HIPEC, a single surgeon performs the entire procedure in most teams (n=23), while the similar use of a single operating room nurse (n=10) or a single anaesthetist (n=3) is less common. All teams are deliberately kept small after the chemotherapy injection with fewer than three participants in the theatre in some programs (n=11) and fewer than five in the remainder (n=22). In 31 teams, pregnant women or those who wish to become pregnant are excluded from the operating room during both CS and HIPEC. Some staff members refuse to take part in the actual HIPEC procedure in 11 teams for various reasons, including a fear of chemotherapy or smoke toxicity, the complexity of the surgery, and the risk of spillage.

Intraperitoneal chemotherapy

Various intraperitoneal drugs are administered depending upon the pathology: oxaliplatin (n=32), cisplatin (n=24), mitomycin C (n=25), doxorubicin (n=11) and irinotecan (n=10). In most of the teams (n=25), an IV chemotherapy injection is performed simultaneously (Table 2).

Chemotherapy is usually prescribed by the surgeon (n=21) but less frequently by a medical oncologist (n=17), and in one case by an anaesthetist. The prescribed dose is checked by a medical oncologist (n=7), hospital pharmacist (n=14), surgeon (n=9), operating room nurse (n=3), or anaesthetist (n=3). There is no post-prescription checking in just one team.

Air conditioning in operating theatres

The operating theatre is ventilated by means of a laminar flow system in most programs (n=18). Fourteen of 33 teams report awareness and monitoring of the standards hourly air change rate (between 15 and 60 volumes/hour, Table 3). For the destruction of tumor implants, the majority of teams use high voltage electrocautery (n=30), and more rarely an Argon system (n=11, 3 plasma) or bipolar electrode (n=4). The smoke generated by these techniques are removed by centralized (n=11) or individual (n=16) extraction system with a 0.1 micron filter (high efficiency particulate air [HEPA]). However, no extraction system is used in 7 teams.

Personal Protective Equipment (PPE)

Answers regarding PPE are highly variable. The majority of teams primarily employ a reinforced sterile gown (n=27) while tear-away disposable garments (n=9) and plastic aprons (n=4) are less common. The use of a surgical mask with FFP (Filtering Face Pieces) protection is reported by the majority of the teams (n=30, Table 3). Filtering Face Pieces-1 devices are used by 13 teams (6/13 in closed abdomen procedure). Shoe covers are worn in 17 teams (3/17 in closed abdomen procedure). Eye protection via goggles is reported by most teams (n=27, 7/27 in closed abdomen procedure) and/or masks with a protective face shield (n=10), glasses (n=16), or leaded glasses (n=1); in 2 cases, the surgeon does not report using any eye protection. The most commonly used gloves are made of latex (n=29) and, more rarely, of neoprene (n=3) or vinyl (n=1). Double-gloving is reported in 21 teams (6/21 in closed abdomen procedure). Those teams reporting the use of long-sleeve NBC (nuclear, biologic, and chemical) protective gloves are used during the mixing of the chemotherapy (n=25) also report systematic glove changes at 20- (n=2) or 30-minute (n=9) intervals, while the remainder (n=14) does not change gloves at this stage.

Protective procedure for staff in operating theatres

In the event of splashing or spillage of chemotherapeutic agents, a written safety protocol of which all team members are aware is available to 16 teams (3 specific to closed abdomen procedures). Seventeen teams also possess an emergency spill kit (n=17) including absorbent devices, mild soap, bleach and/or an eye wash kit. Spillages are deemed exceptional in 20 programs and non-existent in 13 (6 and 6, respectively, among programs referring specifically to closed abdomen procedures).

Waste management

At the end of the HIPEC procedure, the dialysate and surgical equipment (tubes, temperature probes, etc.) are commonly stored in a permanently sealed plastic container specifically designed for potentially infectious clinical waste (n=26). These are then disposed either by a specific circuit for “cytotoxic waste” with incineration at 1200°C (n=13) or “potentially infectious clinical waste” with incineration at 850°C (n=13). The remaining teams (n=7) are not aware of specific disposal methods (Table 2).

Specific Technical Training

Initial HIPEC training was performed by experienced outside surgical teams (n=21), by representatives of the HIPEC system manufacturer (n=23), by a biomedical engineer (n=3) or by a qualified perfusionist (n=2). Continuing training is managed by periodic conferences (n=20), individual research (n=14), and regular discourse with other CS/HIPEC teams (n=16). Five teams report a lack of continuous training (Table 4).

In most programs, HIPEC team members are specifically identified by their institution’s occupational health department (n=17) or by a departmental register that tracks team membership and exposure incidents (n=10). Some teams also report annual direct observation

and critique of team members (n=16), with associated blood and/or urine toxicology tests (n=11).

Discussion

The centres participating in this survey represent a particular French “school” of HIPEC, comprised of pioneering programs and others that were trained in and adopted many of the original protocols [11]. With 19 of 33 teams reporting fewer than 10 years of experience, they are often still comprised of original members from their program’s inception. Furthermore, the advanced training necessary for both recirculator operation and surgical dissection as well as the universal voluntary restriction of team size serve to keep staff turnover low. As such, there is considerable homogeneity regarding team membership and CS/HIPEC procedures seen in this survey.

However HIPEC remains a nascent therapy as reflected by the stark differences in safety protocols and team training. Operating room staff are usually familiar with the risks of exposure to various infectious agents, solvents, anaesthetic gases, and X-rays. But the management of PC poses additional hazards of surgical smoke and cytotoxic drugs that require further training and contingency planning. This study was therefore designed to address the Paucity of data on the operative and safety practices of teams specifically trained in CS/HIPEC.

The wearing of PPE varies considerably - probably reflecting individual differences between surgeons despite the availability of contrary evidence in the literature. The wearing of two pairs of gloves, for instance, is important in order to reduce contact with the chemotherapeutic agent as far as possible [12-14] but reported in only 21 of 33 teams. Various articles have listed the “essential” PPE [8, 30, 31]: two pairs of gloves, one of them with long sleeves and

NBC treated, the wearing of protection for the eyes, the use of high level filtering masks (FFP2 or 3) although there remains no evidence-based proof of superiority.

A few publications have also reported possible drug contamination of the workplace surface, especially around the operating table [15, 16]. Several reports have identified chemotherapy metabolites in the urine of healthcare workers, and measured the associated genotoxic responses [17]. Other studies demonstrate no detectable levels of the cytotoxic agent in any of the samples [18-21]. A residual risk is mainly due to the possibility of direct or indirect skin exposure and can be prevented by the correct use of PPE [20]. The failure to detect chemotherapy residues depends on the measuring techniques used, taking on board the chosen detection threshold [20, 22][23].

Many of the antineoplastic agents are known or suspected human carcinogens, and effects on fertility and reproduction are documented [24, 25]. Chromosomal aberrations, micronuclei induction, DNA damage represent the most frequent abnormalities from occupational exposure [26]. Although limited, some publications demonstrate a relationship of occupational exposure to cytotoxic agents with cancer in health care workers [27, 28]. Data are missing concerning the real impact to HIPEC exposure. There are not currently any formal European Guidelines about the type of PPE to be used for the HIPEC procedure. Some teams follow the recommendations made by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) [29].

One specific feature of PC surgery is the production of toxic surgical smoke, especially when using high power ball electrode or Argon system. This amounts to the same exposure risk as smoking six cigarettes [32]. The potentially carcinogenic components of surgical smoke are sufficiently small to be breathable [3, 33]. The electrocautery smokes with fine particles exposure increases the average cancer risk for surgeons [33]. Carrying out this type of surgery in an operating theatre equipped with a laminar flow system (with an air change rate of 15 to

60 volumes per hour) helps to reduce the risk of inhalation injury to staff members. The use of a smoke extractor with a HEPA filter has become widespread. The extraction needs to be carried out in immediate proximity to the place of production (less than 5cm away). The wearing of FF3 masks which can filter particles as small as 0.07 μ m is strongly recommended during procedures with high smoke production.

A chemotherapy procedure cannot be introduced into an operating room without stress upon the teams involved. Because of recommended practices are not always followed, training and education for health care workers are required [34, 35]. Training is essential both in terms of risk awareness and the appropriate response to exposure [36]. Perhaps most importantly, spills must be considered exceptional events, and constant vigilance is required to prevent them. In addition, written procedures are essential in the event of spills, as are emergency kits providing quick absorption of HIPEC solution and first aid (especially eye wash) [37]. Notably, the voluntary exclusion of women who are or may become pregnant a precaution of all teams and a practice that should be continued. Supervision of staff members is essential to provide appropriate follow-up, and a register of accidents and incidents should be created where they do not already exist, including a list of staff members who come into contact with chemotherapy (during the HIPEC procedure or disposal of the waste) [36, 37].

Finally, the disposal of waste material is an at-risk phase for members of staff who are usually unaware of the basic rules for handling products of this kind. It is important that waste be stored in a rigid, sealed container and that staff members be trained to minimize the risk of exposure. If these cytotoxic materials have been metabolized, they must be disposed of as potentially infectious clinical waste and incinerated at 850°C, unlike pure cytotoxic materials which are incinerated at 1200°C in order to reduce the risk of producing biologically active metabolites.

Conclusion

The increasing number of teams employing PC with CS/HIPEC procedures and the lack of practical guidelines lead to a disparity in the protection of staff members regarding PPE, the prevention of environmental contamination, staff monitoring, and waste disposal.

We need to create and distribute good practice guidelines and to organize training programs especially via the BIG-RENAPE network, which includes the majority of teams performing HIPEC procedures in France (Table 5). Literature regarding the risks of staff member contamination and regulatory aspects of CS/HIPEC need to be adopted. Specific studies are also needed to evaluate the short and long term mutagenic effects of HIPEC for operating room staff.

Disclosure

The authors have declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors thank the French National Cancer Institute (INCa) and the French network for the treatment of rare peritoneal malignancies (RENAPE).

References

1. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284-3292.
2. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5: 219-228.

3. Mowbray N, Ansell J, Warren N et al. Is surgical smoke harmful to theater staff? a systematic review. *Surg Endosc* 2013; 27: 3100-3107.
4. Smith JP, Moss CE, Bryant CJ, Fleege AK. Evaluation of a smoke evacuator used for laser surgery. *Lasers Surg Med* 1989; 9: 276-281.
5. Health Hazard Evaluation and Technical Assistance Reports. In. NIOSH Publication 1988.
6. Health Hazard Evaluation and Technical Assistance Reports. In. NIOSH Publication 1990.
7. Villeneuve L, Isaac S, Glehen O et al. [The RENAPE network: towards a new healthcare organization for the treatment of rare tumors of the peritoneum. Description of the network and role of the pathologists]. *Ann Pathol* 2014; 34: 4-8.
8. Simon L, Halilou MC, Gladieff L et al. [Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational exposure for operating room personnel]. *Bull Cancer* 2009; 96: 971-977.
9. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H et al. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84: 60-66.
10. Glehen O, Cotte E, Kusamura S et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008; 98: 242-246.
11. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608-5618.
12. Caneparo A, Massucco P, Vaira M et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 925-929.

13. Konate A, Poupon J, Villa A et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol* 2011; 103: 6-9.
14. Capron A, Destree J, Jacobs P, Wallemacq P. Permeability of gloves to selected chemotherapeutic agents after treatment with alcohol or isopropyl alcohol. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1665-1670.
15. Schierl R, Novotna J, Piso P et al. Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 88-94.
16. Kushnir CL, Fleury AC, Couch J et al. Evaluation of exposures to healthcare personnel from cisplatin during a mock demonstration of intra-operative intraperitoneal chemotherapy administration. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 350-353.
17. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 354-365.
18. Naslund Andreasson S, Anundi H, Thoren SB et al. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol* 2010; 2010: 649719.
19. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 186-191.
20. Villa AF, El Balkhi S, Aboura R et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health* 2015; 53: 28-37.
21. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1222-1225.

22. Guerbet M, Goulle JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 623-626.
23. Pretty JR, Connor TH, Spasojevic I et al. Sampling and mass spectrometric analytical methods for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. *J Oncol Pharm Pract* 2012; 18: 23-36.
24. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11: 69-78.
25. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S et al. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology* 2007; 18: 112-119.
26. Testa A, Giachelia M, Palma S et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 46-55.
27. Barle EL, Winkler GC, Ulrich P et al. Cancer risk of immunosuppressants in manufacturing. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70: 122-124.
28. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 22-26.
29. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. In. NIOSH Publication 2004.
30. Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 619-624.

31. Mischke C, Verbeek JH, Saarto A et al. Gloves, extra gloves or special types of gloves for preventing percutaneous exposure injuries in healthcare personnel. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009573.
32. Andreasson SN, Anundi H, Sahlberg B et al. Peritonectomy with high voltage electrocautery generates higher levels of ultrafine smoke particles. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 780-784.
33. Tseng HS, Liu SP, Uang SN et al. Cancer risk of incremental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in electrocautery smoke for mastectomy personnel. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 31.
34. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg* 2014; 11: 728-740.
35. Kieffer C, Verhaeghe P, Lagrassa S et al. Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncology units. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014.
36. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 209-214.
37. Steege AL, Boiano JM, Sweeney MH. NIOSH health and safety practices survey of healthcare workers: training and awareness of employer safety procedures. *Am J Ind Med* 2014; 57: 640-652.

		N	%
Number of years HIPEC practice	> 20 years	2	6
	>10 and ≤ 20 years	12	36.4
	≥ 5 and ≤ 10 years	13	39.4
	< 5 years	6	18.2
HIPEC Procedure	Open abdomen	25	76
	Closed abdomen	8	24
Covering in open abdomen cases	Specific devices	16	48.5
	With aerosol extraction	3	9
	No specific protection	10	30.3
HIPEC System	Performer LRT (Rand®)	14 (O: 12; C:2)	45.2
	SunCHIP (Gamida®)	11 (O: 10; C:1)	35.5
	Cavitherm (Soframedical®)	6 (O: 1; C:5)	19.3
	Home-made system	0	0
Who manages the HIPEC machine?	Operating room nurse	23	69.7
	Biomedical engineer	11	33.3
	Surgeon	7	21.2
	Anaesthetist	3	9
HIPEC Team	Always the same surgeon	23	70
	Always the same operating theatre nurse	10	30.3
	Always the same anaesthetist	3	9
Restriction of access during the HIPEC procedure	Fewer than 3 people	11	33.3
	Fewer than 5	22	66.6
	Pregnant women	31	93.9
	Refusal to take part	11	33.3

* O: Open abdomen HIPEC procedure ; C: Closed abdomen HIPEC procedure

Table 1: HIPEC team and technique used

		<i>N</i>	%
Concomitant IV injection	Yes	25	76
	No	8	24
Who prescribes the chemotherapy ?	Surgeon	21	63.6
	Medical oncologist	17	51.5
	Anaesthetist	1	3
Who checks the dose once prepared ?	Pharmacist	14	42.4
	Medical oncologist	7	21.2
	Surgeon	9	27.3
	Operating room nurse	3	9
	Anaesthetist	3	9
	Not checked	1	3
Packaging of waste	Specific bin for potentially infectious clinical waste	26	78.8
	Specific cytotoxic bin	3	9
	Container for potentially infectious clinical waste	3	9
Waste disposal	Cytotoxic circuit (1200° C)	13	39.4
	Circuit for potentially infectious clinical waste (850° C)	13	39.4
	No awareness of the circuit	10	30.3

Table 2: Procedures for the use of chemotherapy

		<i>N</i>	%
Surgical smokes	Operating theatre with laminar flow system	18	54.5
	Individual smoke evacuator	16	48.5
	Centralized smoke extractor	11	33.3
	No extraction	7	21.2
Surgical clothing	Reinforced gown	27	81.8
	Shoe covers	17	51.5
Surgical mask	FFP3	6	18.2
	FFP2	14	42.4
	FFP1	13	39.4
Protection for the eyes	Protective goggles	27	81.2
	Mask with protective face shield	10	30.3
	Glasses	16	48.5
	No protection	2	6
Gloves	Latex	29	87.9
	Neoprene	3	9
	Double pair	21	63.6
	NBC long-sleeved double pairs	25	75.7
	Change every 30 min	11	33.3
Protection in the event of spillage or splashing	No change	14	42.4
	Written procedure	16	48.5
	Spillage kit	17	51.5

Table 3: Protection and personal protective equipment (PPE)

		N	%
Initial training	Company selling the recirculator	23	69.7
	Experienced team	21	63.6
	Biomedical engineer	3	9
	Perfusionist	3	9
Continuing training	Conference	20	60.6
	Sharing of experience	16	48.5
	Individual training	14	42.4
	No training	5	15.1
Specific medical supervision	Specific identification	17	51.5
	Exactly the same rate as for medical oncology	16	48.5
	Annual blood and urine test	11	33.3
	Staff register	10	30.3

Table 4: Training and monitoring of members of staff

Protective equipment - conditions - procedures	Main risks	Recommended
<i>Personal Protective Equipment (PPE)</i> Two pairs of gloves Wearing of protection for the eyes Use of high level filtering masks (FFP2 or 3)	Skin exposure Splashing or spillage of chemotherapeutic agents Surgical smokes	★★ ★★ ★★ ★★ ★★ ★★
<i>Protective procedure for staff in operating theatres</i> Emergency spill standard operating procedure	Splashing or spillage of chemotherapeutic agents	★★ ★★ ★★
<i>Air conditioning in operating theatres</i> Laminar flow system Extraction system [HEPA]	Surgical smokes	★★ ★★ ★★ ★★ ★★ ★★
<i>HIPEC Procedure</i> Closed abdomen procedure	Skin exposure, splashing or spillage of chemotherapeutic agents	★★ ★★ ★★
<i>Waste management</i> Specific infectious clinical waste and circuit with incineration (850°C, 1200°C)	Contamination	★★ ★★
<i>Specific Technical Training</i>	Dysfunction	★★ ★★
<i>Registry by the occupational health office</i>	Non-reporting of exposure incidents	★★ ★★

Table 5: HIPEC main safety guidelines

Impact d'un réseau national sur la prise en charge des tumeurs rares du péritoine

Résumé

Les cancers primitifs du péritoine ont une incidence qui varie de 1 à 2 cas/an/1 000 000 d'habitants selon les types. Leur diagnostic et leur prise en charge sont complexes et exigent des spécificités de moyens et de compétences. Dans le cadre du plan cancer, le réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine (RENAPE) s'est structuré autour de centres experts et de missions transversales pour garantir à chaque patient, l'accès à l'expertise médicale et diagnostique. Après une revue de la littérature sur l'épidémiologie de ces cancers et leurs caractéristiques de prise en charge, l'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de l'organisation du réseau RENAPE, et de ses actions mises en œuvre, pour améliorer le parcours de soins des patients et favoriser l'évolution des pratiques dans la prise en charge de ces cancers. Une première étude, menée sur une cohorte de mésothéliomes péritonéaux, démontre l'apport de l'organisation RENAPE sur la diminution des délais de prise en charge thérapeutique. Une seconde étude rapporte les actions mises en œuvre par le réseau pour standardiser et homogénéiser les procédures chirurgicales et approches thérapeutiques. Une troisième étude présente les caractéristiques épidémiologiques de la population issue de l'observatoire mis en place au sein du réseau. Enfin, une quatrième étude analyse la distribution spatiale des patients pris en charge au sein du réseau et évalue l'impact de facteurs socio-économiques sur l'incidence des mésothéliomes péritonéaux. En s'appuyant sur une dynamique de réseau, l'organisation RENAPE a permis de structurer une filière de référence qui intègre une approche multidisciplinaire.

Mots clés

Cancers rares, péritoine, réseau de soins, épidémiologie, égalité d'accès aux soins