



**HAL**  
open science

# Les tumeurs néoplasiques appendiculaires : revue de la littérature et analyse d'une cohorte de 131 patients traités à l'Institut du Cancer de Montpellier

Marie Duboys de Labarre

► **To cite this version:**

Marie Duboys de Labarre. Les tumeurs néoplasiques appendiculaires : revue de la littérature et analyse d'une cohorte de 131 patients traités à l'Institut du Cancer de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03036388

**HAL Id: dumas-03036388**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03036388>**

Submitted on 2 Dec 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Marie DUBOYS de LABARRE**

Le 28 septembre 2020

**TITRE**

LES TUMEURS NEOPLASIQUES APPENDICULAIRES : REVUE DE LA LITTERATURE  
ET ANALYSE D'UNE COHORTE DE 131 PATIENTS TRAITES A L'INSTITUT DU  
CANCER DE MONTPELLIER

Directeur de thèse : Docteur Thibault MAZARD

**JURY**

Président :

Professeur Marc YCHOU

Assesseurs :

Professeur Eric ASSENAT

Professeur Frédéric BIBEAU

Docteur Thibault MAZARD

Membre invité :

Docteur Olivia SGARBURA

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Marie DUBOYS de LABARRE**

Le 28 septembre 2020

**TITRE**

LES TUMEURS NEOPLASIQUES APPENDICULAIRES : REVUE DE LA LITTERATURE  
ET ANALYSE D'UNE COHORTE DE 131 PATIENTS TRAITES A L'INSTITUT DU  
CANCER DE MONTPELLIER

Directeur de thèse : Docteur Thibault MAZARD

**JURY**

Président :

Professeur Marc YCHOU

Assesseurs :

Professeur Eric ASSENAT

Professeur Frédéric BIBEAU

Docteur Thibault MAZARD

Membre invité :

Docteur Olivia SGARBURA

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

**Professeurs Emérites**

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire



DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal

Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence

Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin

Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC DONNETTE Moglie

Néphrologie

LETOUZEY Vincent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas

Neurochirurgie

LOPEZ CASTROMAN Jorge

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric

Rhumatologie

MAURY Philippe

Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid

Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier

Néphrologie

MURA Thibault

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NAGOT Nicolas

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

PANARO Fabrizio

Chirurgie viscérale et digestive

PARIS Françoise

Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc

Cardiologie

PELLESTOR Franck

Histologie, embryologie et cytogénétique

PEREZ MARTIN Antonia

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

POUDEROUX Philippe

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie

Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François

Pédiatrie

ROGER Pascal

Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François

Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François

Cardiologie

SEBBANE Mustapha

Médecine d'urgence

SIRVENT Nicolas

Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme

Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

#### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

#### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>ère</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

##### **MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

##### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

#### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc YCHOU,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie sincèrement de votre implication dans le parcours des internes d'oncologie médicale. Votre disponibilité et votre écoute tout au long de l'internat m'ont été d'une grande aide dans les moments de questionnement.

A Monsieur le Professeur Eric ASSENAT,

Ta présence dans mon jury de thèse m'honore. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi. Tu exerces l'oncologie digestive avec à la fois une grande expertise et beaucoup d'humilité et d'humanité.

A Monsieur le Professeur Frédéric BIBEAU,

Merci d'accepter de juger ce travail et d'apporter votre expertise dans l'anatomopathologie des tumeurs appendiculaires. C'est à mon avis l'aspect le plus complexe de cette pathologie.

A Monsieur le Docteur Thibault MAZARD,

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse. Tes connaissances médicales, ta rigueur et ton implication auprès des patients ont été, dès le départ, un exemple pour moi.

A Madame le Docteur Olivia SGARBURA,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ton expertise dans la prise en charge chirurgicale des tumeurs appendiculaires est indispensable à l'évaluation de cette thèse.

Aux équipes avec qui j'ai eu le plaisir et l'honneur de travailler :

Le service de radiothérapie du Centre Hospitalier de Carcassonne du Docteur Daniel VOICAN. Merci de m'avoir si bien accueillie pour mon premier stage en tant qu'interne et de m'avoir fait découvrir la radiothérapie avec autant de passion et de pédagogie.

Le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier de Perpignan du Docteur Fawzi Kara-Slimane. Vous m'avez fait découvrir l'oncologie médicale et m'avez convaincue !

Le service de Médecine B1 à l'Institut du Cancer de Montpellier du Professeur Marc YCHOU. Merci pour la cohésion dont vous savez faire preuve, même dans les moments difficiles.

Le service d'hématologie de la Clinique du Parc du Docteur Carole EXBRAYAT. Merci de m'avoir fait découvrir l'hématologie, et tout particulièrement au Docteur Carole EXBRAYAT qui m'a beaucoup appris, notamment à avoir un peu plus confiance en moi.

Le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Saint-Eloi du Professeur Eric ASSENAT. Merci de garder votre bonne humeur même les jours de neige !

Le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Caremeau du Professeur Nadine HOUEDE. Merci de votre accueil chaleureux.

Le service de réanimation de la Clinique du Parc du Docteur Alain RIME. Merci de m'avoir fait découvrir l'univers à part de la réanimation, on n'est plus le même médecin après un stage comme celui-ci.

Le service de médecine B3 de l'Institut du Cancer de Montpellier du Dr Séverine GUIU. Merci à toute l'équipe pour votre dynamisme et votre enthousiasme même quand les entrées s'accumulent.

Le service d'oncogénétique du Centre Hospitalier Universitaire Arnaud de Villeneuve du Professeur Pascal PUJOL. Merci de m'avoir fait découvrir le versant génétique de l'oncologie et participer aux travaux universitaires du service. Ce stage fut instructif sur de multiples plans.

Merci au Docteur Lakhdar KHELLAF d'avoir pris le temps de m'aider dans les dossiers anatomopathologiques douteux.

Merci à Ludovic GAUTIER pour la réalisation des analyses statistiques.

Merci à Madame France MURAILLE pour ses conseils dans mes recherches bibliographiques.

Aux cointernes :

Merci à Marie VINCHES, Alexis LENGLET, Benjamin FONTI et tous les autres présents à cette soirée d'accueil à Montpellier en octobre 2015. Vous nous avez fait découvrir le meilleur de Montpellier by night (le Point Zéro) et nous avez fait faire une presque nuit blanche la veille du week-end d'intégration. Ça annonçait la couleur de l'internat à venir : festif !

La team onco med : Elodie C (la chef de clinique la plus cool du monde), Marie V (la force tranquille), Marie A, Delphine, Simon, Leticia, Maria, Ileana, Alice, Léa, Soufyan, Aurélie, Chloé D, Stanislas.

La team du X (ceux qui ont mal tourné) : Alexis L, Julien W, Sylvain, Xavier, Mailys, Morgane, Elodie S, Benjamin, Morgan, Jérémy, Antoine, Manon, Nicolas H, Karl.

Les cellules souches pluripotentes (vous pouvez encore choisir la bonne différenciation) : Chloé B, Rayanne, Nicolas M, Julien.

A mes amis

Mapi, Vanessa et Laure, 15 ans que l'on ne se quitte plus. Les années lycée commencent à s'éloigner mais vous restez égales à vous-même. Que ça ne change pas, c'est comme ça que je vous aime.

Emilie, Maria, Justine Sophie, Pauline, Barbara, Laura, Arthur, Alexandra, vous avez sublimé ces années médecine à Bordeaux. On a passé des moments incroyables que je n'oublierai jamais.

A tous les Carcassoulets de l'hiver 2015-2016, ce premier semestre d'internat avec vous fut mémorable. Je ne pensais pas autant m'épanouir en partant dans l'inconnu du Languedoc-Roussillon.

Sita, Mounia, Kevin, Justin, Carole, Céline et Nuggets, vous êtes ma première colocation. Ce fut une superbe expérience et un été de folie.

Charlotte, Sophie, Quentin, Alexis, nous avons démarré ensemble cet internat et découvert le métier si particulier et passionnant d'oncologue. J'ai vraiment apprécié d'apprendre à vos côtés.

A ma famille

Mes parents, qui ont toujours été d'un soutien sans faille dans mes études. Je ne serai pas arrivée là sans vous.

Florian, qui m'appelle régulièrement pour des consultations téléphoniques. Mais comment aurais-tu survécu si je n'avais pas fait médecine ?

Lucie et Hugo,

Annabella et Katalaya,

Mamie Françoise, son punch, sa blanquette de veau et ses pochettes surprises pour les retours difficiles à Bordeaux.

Papi Bolo et Pipa, avec qui je partage la passion du bon vin.

Christiane, qui fut d'un grand soutien pendant les premières années de médecine.

Salah, avec qui j'ai décidé de partager le reste de ma vie. Merci d'être toi.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	22
REVUE DE LA LITTERATURE .....	24
I.    Epidémiologie .....	24
II.   Histoire naturelle .....	24
III.  Anatomopathologie .....	25
a.  Classification de la tumeur primitive .....	25
i.  Néoplasie appendiculaire mucineuse de bas grade .....	26
ii. Néoplasie appendiculaire mucineuse de haut grade .....	26
iii. Adénocarcinome appendiculaire .....	26
iv. Tumeur neuroendocrine .....	27
v.  Autre types histologiques .....	27
b.  Classification de l'atteinte péritonéale .....	27
c.  Tableaux récapitulatifs .....	29
IV.  Biologie moléculaire .....	33
V.   Présentation clinique .....	34
VI.  Classification TNM et stades .....	34
VII. Facteurs pronostics .....	36
VIII. Traitement .....	36
a.  Chirurgie .....	36
i.  Prise en charge de la tumeur primitive .....	36
ii.  Prise en charge de l'atteinte péritonéale .....	37
b.  Chimiothérapie .....	38
i.  La chimiothérapie intrapéritonéale .....	38
ii.  La chimiothérapie systémique .....	39
IX.  Surveillance .....	40
MATERIEL ET METHODE .....	41
RESULTATS .....	43
DISCUSSION .....	53
CONCLUSION .....	56
BIBLIOGRAPHIE .....	57

## INTRODUCTION

Les tumeurs néoplasiques appendiculaires sont rares(1) et regroupent plusieurs types histologiques d'évolution différente, avec notamment une classe singulière : les tumeurs épithéliales mucineuses. Les néoplasies mucineuses de bas et haut grade ne sont pas des lésions invasives sur le plan histologique mais elles ont la capacité d'évoluer au niveau péritonéal sous la forme d'une ascite gélatineuse et d'implants péritonéaux, par « pushing » à travers la paroi appendiculaire. Les adénocarcinomes mucineux sont des lésions invasives et peuvent donner le même type d'atteinte. Ces lésions péritonéales mucineuses font l'objet d'une classification basée sur des critères histologiques d'agressivité. Dans les tumeurs épithéliales appendiculaires, on retrouve également des adénocarcinomes non mucineux ou type colorectal, dont l'histoire naturelle calque celle des cancers colorectaux, avec la possibilité d'atteinte péritonéale sous la forme d'une carcinose non mucineuse(2,3). La classification histologique des tumeurs appendiculaires primitives et de l'atteinte mucineuse péritonéale n'a que très récemment été établie de manière consensuelle(2,3), or ce sont des facteurs pronostiques majeurs dans la pathologie appendiculaire(4–13). Dans le cas des adénocarcinomes, le grade de différenciation a également un impact pronostic pour les maladies mucineuses stade IV : les formes bien différenciées ont une bien meilleure survie que les moyennement et peu différenciées(14,15). Le profil biologique moléculaire varie en fonction de la classe histologique, confirmant que cette entité regroupe des pathologies radicalement différentes(16–18). Les tumeurs néoplasiques appendiculaires sont souvent découvertes de manière fortuite lors de chirurgies digestives ou sur pièce d'appendicectomie. Lorsqu'elles sont symptomatiques, la présentation clinique est très variable : tableau d'appendicite aiguë, augmentation du volume abdominal...(19–22) Le traitement chirurgical repose sur une exérèse de la tumeur primitive, du côlon droit en cas d'adénocarcinome et la résection de toute atteinte péritonéale visible, appelée chirurgie de cytoréduction maximale(3,23–26). La qualité de la résection impacte de manière très importante la survie des patients(10,11). En cas d'atteinte péritonéale réséquée, la chirurgie est complétée par une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale, le plus souvent en per opératoire(7). La chimiothérapie systémique a un intérêt limité car ces tumeurs sont peu chimiosensibles. Elle est le plus souvent utilisée à visée palliative lorsque le patient n'est pas opérable(27,28). La chimiothérapie adjuvante est réservée aux adénocarcinomes, excepté les mucineux bien différenciés stade IV qui ont un meilleur pronostic(14,29). L'utilisation en néoadjuvant est moins répandue car peu efficace(7,8,30).

L'objectif de ce travail est, tout d'abord, de faire une revue de la littérature des connaissances actuelles sur les tumeurs néoplasiques appendiculaires et, ensuite, d'analyser la



prise en charge et le devenir de patients atteints de ce type de tumeur à l'Institut du Cancer de Montpellier en les regroupant selon la classification du Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI).

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

### I. Epidémiologie

Les tumeurs néoplasiques appendiculaires sont une entité carcinologique rare, représentant moins de 0,5% des cancers gastro-intestinaux(1). Elle regroupe plusieurs types histologiques associés à une biologie et une histoire naturelle propre : les néoplasies mucineuses de bas et haut grade, les adénocarcinomes mucineux, les adénocarcinomes non mucineux (de type colorectal), les carcinomes à cellules en bague à chaton et les tumeurs neuroendocrines.

L'incidence globale est faible, bien qu'en augmentation depuis la fin du 20<sup>ème</sup> siècle. En effet, on notait une incidence de 0,12 cas par million d'habitant par an dans une étude de McCusker qui incluait des patients entre les années 1973 et 1998(31). Dans une étude plus récente incluant des patients de 1980 à 2010, l'incidence augmentait et était plus importante chez les femmes. Au fil des années, elle passait de 0,6 à 1,9 cas par million d'habitant par an chez les femmes et de 0,4 à 1 cas par million d'habitant par an chez les hommes. Cette augmentation était probablement due à une amélioration des moyens diagnostiques, à la fois radiologiques et anatomo-pathologiques(32).

Les tumeurs néoplasiques appendiculaires touchent un peu plus les femmes qui représentent environ 55% de la population de malades. Il est difficile de connaître la proportion de chaque type histologique car la plupart des études ont été réalisées avant la classification histologique actuelle. Néanmoins, sur une large série d'appendicectomies réalisées sur une période de 1973 à 2014, on retrouvait presque 40% d'adénocarcinomes mucineux, environ 30% d'adénocarcinome type colorectal et moins de 6% de carcinome à cellules en bague à chaton. Le reste était constitué de tumeurs neuroendocrines. Les néoplasies mucineuses de bas et haut grade n'étaient pas répertoriées(4).

Il a été rapporté chez ces patients une incidence plus importante de cancers digestifs synchrones ou métachrones, notamment coliques. Il est donc recommandé, lors d'un diagnostic de tumeur néoplasique appendiculaire, de réaliser une coloscopie de dépistage(33).

### II. Histoire naturelle

Elle est très différente en fonction du caractère mucineux ou non de la tumeur. Concernant les tumeurs mucineuses, il y a d'abord formation d'un mucocèle appendiculaire c'est à dire une accumulation de mucine dans la lumière appendiculaire. L'appendice augmente de volume puis finit par se rompre avec issue de mucine dans la cavité péritonéale qui va disséminer selon un phénomène de redistribution(34). Cela consiste en une accumulation dans des sites privilégiés : premièrement sous l'hémi-diaphragme droit et dans le grand omentum qui sont des sites de

réabsorption du liquide péritonéal, deuxièmement dans le pelvis, l'espace rétrohépatique droit, la gouttière abdominale gauche et le ligament de Treitz sous l'effet de la gravité(35). On parle alors de pseudomyxome péritonéal qui est un syndrome clinique regroupant une ascite gélatineuse et des implants péritonéaux(36). En général, ces formes de néoplasie appendiculaires ont une dissémination intra-abdominale exclusive et donnent rarement une atteinte ganglionnaire ou métastatique extra-péritonéale, surtout dans les formes de bas grade(3). Les autres organes pouvant donner un pseudomyxome péritonéal sont côlon, ovaire, ouraque, pancréas(37). Cependant, 82% sont d'origine appendiculaire(32). Tout patient présentant un pseudomyxome péritonéal doit bénéficier d'une appendicectomie pour analyse anatomopathologique en totalité, même si l'appendice est macroscopiquement normal(3).

En ce qui concerne les tumeurs non mucineuses de l'appendice, l'histoire naturelle et donc la présentation clinique se rapproche de celle des cancers colorectaux, avec une carcinose non mucineuse et plus d'atteintes ganglionnaires ou extrapéritonéales.

### III. Anatomopathologie

#### a. Classification de la tumeur primitive

La classification histologique des tumeurs primitives appendiculaires a longtemps fait débat avec comme principal facteur confondant le fait que des tumeurs non infiltrantes pouvaient donner des atteintes extra-appendiculaires(38–42). Le concept de néoplasie mucineuse appendiculaire a été difficile à intégrer dans les pratiques. Auparavant, ces lésions étaient appelées adénome ou cystadénome, ce qui équivaut à une lésion dysplasique, ou bien adénocarcinome par d'autres équipes, ce qui correspond à une lésion infiltrante. Il apparaissait donc nécessaire d'harmoniser les pratiques.

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2010 des tumeurs appendiculaires n'a pas été adoptée de manière consensuelle. En effet, elle ne différencie pas les néoplasies mucineuses des adénocarcinomes(43). A l'occasion du congrès mondial du Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) à Berlin en 2012, une nouvelle nomenclature a été proposée et votée selon une méthode Delphi modifiée. Cela consiste à mesurer le degré de consensus en faisant remplir un questionnaire à un panel d'experts. Cette méthode est utilisée lorsqu'il existe un manque de connaissances ou bien des opinions contradictoires sur un sujet donné(44). La classification qui a fait l'objet de ce processus différencie les néoplasies mucineuses de bas et haut grade des adénocarcinomes mucineux (Tableau 1). Il a été décidé de réserver les termes adénome ou cystadénome aux lésions ne pouvant pas évoluer en extra-appendiculaire, à la différence des néoplasies mucineuses(3).

i. Néoplasie appendiculaire mucineuse de bas grade (Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm ou LAMN)

Macroscopiquement, l'appendice paraît normal ou dilaté à cause de l'accumulation de mucine dans la lumière. On parle de dilatation cystique ou mucocèle appendiculaire, qui est un terme descriptif, non spécifique des néoplasies appendiculaires mucineuses. Chez les patients avec une atteinte péritonéale, l'appendice est souvent rompu avec extériorisation de mucine cellulaire ou acellulaire.

Microscopiquement, l'épithélium est en dysplasie de bas grade, avec une activité mitotique faible ou nulle. Il n'y a pas d'invasion infiltrante, destructrice mais une extension dans la paroi appendiculaire de type « pushing ». On observe également une infiltration de la paroi appendiculaire par de la mucine acellulaire. Les autres caractéristiques microscopiques sont une perte de la muscularis mucosae, une fibrose de la sous-muqueuse(3).

i. Néoplasie appendiculaire mucineuse de haut grade (High-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm ou HAMN)

Les caractéristiques anatomopathologiques sont superposables aux néoplasies appendiculaires mucineuses de bas grade, excepté que l'épithélium est en dysplasie de haut grade avec notamment des mitoses nombreuses, des atypies cellulaires.

ii. Adénocarcinome appendiculaire

A la différence des néoplasies appendiculaires mucineuses, l'adénocarcinome est caractérisé par une invasion infiltrante, destructrice. Il peut être mucineux ou non mucineux et bien, moyennement ou peu différencié. L'adénocarcinome mucineux présente plus de 50% de mucine extracellulaire, ce qui correspond sur le plan microscopique, à des îlots de mucine entourés d'un épithélium. Il est le plus souvent de grade bien différencié. L'adénocarcinome non mucineux est considéré comme un adénocarcinome de type intestinal classique (type colorectal). Un adénocarcinome bien différencié présente des formations glandulaires avec des atypies nucléaires minimales et des zones d'infiltration focales. Un adénocarcinome peu différencié présente une perte ou un nombre minimal de formations glandulaires. La présence de plus de 50% de cellules en bague à chaton doit le faire classer comme un carcinome à cellules en bague à chaton, souvent associé à un épithélium peu différencié.

Les adénocarcinomes mucineux peuvent avoir comme précurseur les néoplasies appendiculaires mucineuses ou les polypes dentelés tandis que l'adénocarcinome non mucineux dérive d'adénomes intestinaux classiques (tubuleux, villosux ou tubulo-villosux), de type colorectal(3).

### iii. Tumeur neuroendocrine

Les tumeurs neuroendocrines de l'appendice sont une part importante des tumeurs appendiculaires et représente 16,7% des tumeurs neuroendocrines tout primitif confondu(45). La prise en charge est très différente des types histologiques ci-dessus, nous ne la détaillerons donc pas. Dans la majorité des cas, la tumeur est diagnostiquée à un âge plus jeune que les types histologiques précédents, de petite taille, bien différenciée et de bon pronostic(1).

A noter une entité particulière de tumeurs mixtes neuroendocrine et glandulaire parfois appelées carcinoïde à cellules caliciformes ou MANEC pour Mixed AdenoNeuroEndocrine Carcinoma, dont l'agressivité est intermédiaire entre les tumeurs neuroendocrines et les adénocarcinomes.

### iv. Autre types histologiques

L'appendice peut être aussi le siège de lymphomes, sarcomes, paragangliomes et autres types histologiques rares que nous ne détaillerons pas ici.

#### b. Classification de l'atteinte péritonéale

Dans les années 1990, l'atteinte mucineuse péritonéale était classée en adénomucinosse péritonéale disséminée ou en carcinose mucineuse péritonéale de haut grade. L'adénomucinosse péritonéale disséminée correspondait à la présence de mucine extra-cellulaire en abondance et peu de cellules épithéliales, avec peu d'atypie sur le plan histologique. La carcinose mucineuse péritonéale de haut grade correspondait à la présence d'un épithélium mucineux abondant avec des caractéristiques histologiques d'adénocarcinome. On considérait que la première entité dérivait d'un adénome appendiculaire et la deuxième d'un adénocarcinome. Cependant, on notait de nombreux cas intermédiaires avec par exemple des caractéristiques d'adénocarcinome au niveau péritonéal mais pas dans la tumeur primitive, ou bien une tumeur primitive de type adénocarcinome et une atteinte péritonéale de type adénomucinosse péritonéale disséminée(5).

Au début des années 2000, une actualisation de la classification est faite. Les cas classés intermédiaires étaient les patients avec une adénomucinosse péritonéale disséminée, des cellules de type adénocarcinome dans la cavité péritonéale et une tumeur primitive qui pouvait être un adénome ou un adénocarcinome. Une nouvelle catégorie apparaît : les cas discordants, soit des patients avec une tumeur primitive non invasive et une atteinte péritonéale de type carcinose mucineuse péritonéale de haut grade(6). Bradley et al en 2006 suggéraient une classification simplifiée, basée sur la différence de pronostic. La carcinose mucineuse péritonéale de bas grade comprenait l'adénomucinosse et la carcinose mucineuse bien différenciée. Elle résultait d'une néoplasie mucineuse de bas grade ou d'un adénocarcinome bien différencié appendiculaire. La carcinose mucineuse péritonéale de haut grade regroupait les lésions moyennement ou peu différenciée ou avec des cellules en bague à chaton(46).

Toutes ces classifications étaient source de confusion et les pratiques n'étaient pas harmonisées(47). Dans la classification OMS 2010 des tumeurs appendiculaires, le pseudomyxome péritonéal était toujours une entité histologique alors que dès les années 1990, ce terme non spécifique était considéré comme une description clinique(43).

Plusieurs études ont montré que la présence de cellules en bague à chaton dans la cavité péritonéale conférait un moins bon pronostic que les lésions de haut grade sans cellules en bague à chaton(38,48,49). Une autre classification a donc été proposée basée sur leur présence ou non : le groupe 1 correspondait à la carcinose mucineuse péritonéale de bas grade, le groupe 3 incluait les cas avec présence de cellules en bague à chaton au niveau péritonéal, le groupe 2 correspondait aux autres patients(48).

Lors du congrès mondial du PSOGI à Berlin en 2012, une classification a été proposée afin d'harmoniser les pratiques et votée selon la méthode Delphi modifiée. Il a été validé que le pseudomyxome péritonéal était une définition clinique et non histologique. Il peut dériver d'une tumeur mucineuse d'origine appendiculaire ou autre organe primitif. Les différentes terminologies adoptées dans la nouvelle classification sont : la mucine acellulaire, la carcinose péritonéale mucineuse de bas grade, la carcinose péritonéale mucineuse de haut grade et la carcinose péritonéale mucineuse de haut grade avec cellules en bagues à chaton (Tableau 2). La mucine acellulaire correspond à de la mucine sans cellule épithéliale néoplasique. La carcinose péritonéale mucineuse de bas grade (ou adénomucinosse péritonéale disséminée) est une atteinte péritonéale avec des caractéristiques histologiques de bas grade. La carcinose péritonéale mucineuse de haut grade est une atteinte péritonéale avec des caractéristiques histologiques de haut grade. La carcinose péritonéale mucineuse de haut grade avec cellules en bagues à chaton est une atteinte péritonéale avec des cellules en bague à chaton(2).

### c. Tableaux récapitulatifs (2,3)

Tableau 1 : Classification des néoplasies épithéliales de l'appendice selon le PSOGI 2012

Terminology	Histological features
Low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN) if atypia is low-grade. High-grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN) if atypia is high-grade	Mucinous neoplasm without infiltrative invasion but with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• loss of muscularis mucosae</li> <li>• fibrosis of submucosa</li> <li>• 'pushing invasion' (expansile or diverticulum-like growth)</li> <li>• dissection of acellular mucin in wall</li> <li>• undulating or flattened epithelial growth</li> <li>• rupture of appendix</li> <li>• mucin and/or cells outside appendix</li> </ul>
Serrated polyp with or without dysplasia (low- or high-grade)	Tumour with serrated features confined to the mucosa, muscularis mucosae intact
Tubular, tubulovillous or villous adenoma, low- or high-grade dysplasia	Adenoma resembling usual colorectal type, confined to mucosa, muscularis mucosae intact
Mucinous adenocarcinoma – well, moderately or poorly differentiated	Mucinous neoplasm with infiltrative invasion
Adenocarcinoma – well, moderately or poorly differentiated	Non-mucinous adenocarcinoma resembling usual colorectal type
Poorly differentiated (mucinous) adenocarcinoma with signet ring cells	Signet ring cells present in adenocarcinoma

Tableau 2 : Classification de l'atteinte mucineuse péritonéale selon le PSOGI 2012

Lesion	Criteria
Acellular mucin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucin within the peritoneal cavity without neoplastic epithelial cells</li> </ul>
Low-grade mucinous carcinoma peritonei/ DPAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epithelial component typically scanty</li> <li>• Strips, gland-like structures or small clusters of cells</li> <li>• Minimal cytological atypia</li> <li>• Not more than occasional (sporadic) mitosis</li> <li>• Invasion into underlying organs is generally of the 'pushing' type</li> </ul>
High-grade mucinous carcinoma peritonei/ PMCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatively more cellular</li> <li>• Cribriform growth</li> <li>• High-grade cytological atypia</li> <li>• Numerous mitoses</li> <li>• Destructive infiltrative invasion of underlying organs</li> </ul>
High-grade mucinous carcinoma peritonei with signet ring cells/PMCA-S	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any lesion with a component of signet ring cells, i.e. round cells with intracytoplasmic mucin pushing the nucleus against the cell membrane</li> <li>• (Degenerating cells within pools of mucin that mimic signet ring cells should be discounted)</li> </ul>

DPAM: disseminated peritoneal adenomucinosis; PMCA: peritoneal mucinous carcinomatosis; PMCA-S: peritoneal mucinous carcinomatosis signet ring cells.

## Patient Details

Hospital Number	Name	DoB	Sex
Clinician	Sample Date	Consent form	

## Clinical Details

Primary site	<input type="radio"/> Appendix <input type="radio"/> Other (state) _____ <input type="radio"/> Unknown		
Previous appendectomy?	<input type="radio"/> Yes: Date: _____ Diagnosis _____ Appendix entirely sampled? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known		
Previous mucinous tumor (other than in appendix)?	<input type="radio"/> Yes: Site: _____ Date: _____ Diagnosis _____ <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known		
Previous cytoreductions?	<input type="radio"/> Yes: Number of operations: _____ <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known		
Neoadjuvant therapy?	<input type="radio"/> Yes Type _____ <input type="radio"/> No		
Clinical history and operative findings:	_____ _____ _____		
Cytoreduction:	<input type="radio"/> CC-0 (no visible disease) <input type="radio"/> CC-1 (nodules <2.5 mm) <input type="radio"/> CC-2 (nodules 2.5 mm - 25 mm) <input type="radio"/> CC-3 (nodules >25 mm)	Peritoneal cancer index (PCI) _____ Confined to one quadrant? <input type="radio"/> Yes (state which _____) <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known / Not applicable	
Organs submitted:	<input type="radio"/> Appendix <input type="radio"/> Greater Omentum <input type="radio"/> Lesser Omentum <input type="radio"/> Right Colon <input type="radio"/> Transverse colon <input type="radio"/> Left Colon <input type="radio"/> Sigmoid <input type="radio"/> Rectum <input type="radio"/> Anus <input type="radio"/> Subtotal colon <input type="radio"/> Other: _____	<input type="radio"/> Small bowel <input type="radio"/> Gallbladder <input type="radio"/> Liver segment <input type="radio"/> Stomach (partial) <input type="radio"/> Stomach (total) <input type="radio"/> Spleen <input type="radio"/> Right Ovary <input type="radio"/> Left Ovary <input type="radio"/> Uterus <input type="radio"/> Umbilicus	Peritonectomies: <input type="radio"/> Right Parietal <input type="radio"/> Left Parietal <input type="radio"/> Pelvic <input type="radio"/> Right Diaphragmatic <input type="radio"/> Left Diaphragmatic <input type="radio"/> Liver Capsule <input type="radio"/> Falciform ligament <input type="radio"/> Omental bursa
Tumor bank:	<input type="radio"/> Yes: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known		



## Macroscopic

Description of specimen:

Block key:

## Microscopic

### PRIMARY SITE

- Appendix
- Other (give details in comments section): \_\_\_\_\_
- Primary site not included in specimen

### APPENDIX (if present)

Type of appendiceal tumor, if present (indicate all that apply):	
<input type="radio"/> Adenoma (State type: _____)	For carcinomas:
<input type="radio"/> Low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN)	<input type="radio"/> Well differentiated (G1)
<input type="radio"/> High grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN)	<input type="radio"/> Moderately differentiated (G2)
<input type="radio"/> Mucinous adenocarcinoma*	<input type="radio"/> Poorly differentiated (G3)
<input type="radio"/> Non-mucinous adenocarcinoma (colorectal type)	<input type="radio"/> Undifferentiated (G4)
<input type="radio"/> Goblet cell carcinoid (GCC)	For neuroendocrine tumors:
<input type="radio"/> Mucinous goblet cell carcinoid*	<input type="radio"/> Neuroendocrine tumor Grade 1
<input type="radio"/> Adenocarcinoma ex GCC, mucinous*	<input type="radio"/> Neuroendocrine tumor Grade 2
<input type="radio"/> Adenocarcinoma ex GCC, non-mucinous	<input type="radio"/> Neuroendocrine carcinoma
<input type="radio"/> Neuroendocrine tumor (other than GCC)**	ki67 cell proliferation index: _____%
<input type="radio"/> Other: _____	Mitoses/10hpf: _____
Signet ring cells present?	If signet ring cells present:
<input type="radio"/> Yes – in mucin pools only	<input type="radio"/> <10%
<input type="radio"/> Yes – within stroma	<input type="radio"/> 10% to 50%
<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> >50% (signet ring cell carcinoma)
Indicate furthest local extent of spread of mucin and cells	
	MUCIN    CELLS
Confined to mucosa	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Submucosa	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Muscularis propria	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Subserosal fat/mesoappendix	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Beyond serosa (visceral peritoneum)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
Directly invades adjacent structures	<input type="radio"/> <input type="radio"/> (specify: _____)
For appendicectomies:	
<input type="radio"/> Margin clear (distance: _____mm)	<input type="radio"/> Mucosal neoplasm present at margin
<input type="radio"/> Margin not assessable	<input type="radio"/> Mural/extra-appendiceal epithelium or mucin present at margin

\* Defined by >50% extracellular mucus.

\*\* Using a reporting checklist specifically for neuroendocrine neoplasms is recommended.

**Other findings:**

Diverticulum (Site: tip / body / base)  Perforation through tumor (Site: tip / body / base)

Extensive epithelial denudation  Perforation away from tumor (Site: tip / body / base)

Suppurative appendicitis  Other lesion: \_\_\_\_\_

Mural fibrosis

---

**Other features of tumor (optional):**

**Architectural pattern(s):**

Flat strips of epithelium

Villiform/papillary with fibrovascular cores

Serrated

Cribriform

Single cells or small clusters in mucin pools

Pushing, broad-front, expansile invasion

Infiltrative, desmoplastic (classic) invasion

Tumor budding/discohesive cells at invasion front

Other: \_\_\_\_\_

**Cytologic atypia:**

None

Minimal

Moderate

Marked (high grade)

Not assessable

**Mitotic activity:**

Rare (0-2/10hpf)

Occasional (3-5/10hpf)

Abundant (>5/10hpf)

Not assessable

**NODES**

Site	Number examined	Number involved	Site	Number examined	Number involved
Mesoappendix			Omentum (gastro-epiploic)		
Right mesocolon			Stomach		
Left mesocolon			Spleen		
Other nodal basins (specify) _____					
Summary:		Regional nodes:	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not assessed		
		Non-regional nodes:	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not assessed		

**VASCULAR AND PERINEURAL INVASION**

Lymphovascular: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Perineural: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
---	---

**PERITONEAL DISEASE (includes omentum)**

Mucinous disease involving peritoneum? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<p><b>If yes, overall classification:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Low grade mucinous carcinoma peritonei / DPAM (disseminated peritoneal adenomucinosis)</p> <p><input type="checkbox"/> High grade mucinous carcinoma peritonei / PMCA (peritoneal mucinous carcinomatosis)</p> <p><input type="checkbox"/> High grade mucinous carcinoma peritonei with signet ring cells / PMCA-S</p> <p>Percentage of signet ring cells, if present: <input type="checkbox"/> &lt;10% <input type="checkbox"/> 10-50% <input type="checkbox"/> &gt;50%</p> <p><b>For appendiceal primaries:</b></p> <p><b>Spread of acellular mucin:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Acellular mucin confined to vicinity of appendix</p> <p><input type="checkbox"/> Acellular mucin beyond the right lower quadrant</p> <p><b>Spread of epithelial cells:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Epithelial cells confined to vicinity of appendix</p> <p><input type="checkbox"/> Epithelial cells beyond the right lower quadrant</p>
--	--

Other neoplasm involving peritoneum? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	if yes, type: <input type="radio"/> Goblet cell carcinoid <input type="radio"/> Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoid <input type="radio"/> Neuroendocrine tumor grade 1 <input type="radio"/> Neuroendocrine tumor grade 2 <input type="radio"/> Non-mucinous adenocarcinoma <input type="radio"/> Other _____
<b>Additional cellular features, if cells are present (optional):</b>	
<b>Cytologic atypia:</b> <input type="radio"/> None <input type="radio"/> Minimal <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Marked (high grade) <b>Mitotic activity:</b> <input type="radio"/> Rare (0-2/10hpf) <input type="radio"/> Occasional (3-5/10hpf) <input type="radio"/> Abundant (>5/10hpf) <input type="radio"/> Not assessable	<b>Architectural pattern:</b> <input type="radio"/> Flat strip <input type="radio"/> Villiform/papillary <input type="radio"/> Seriated <input type="radio"/> Cribriform <input type="radio"/> Single cells or small clusters of cells floating in mucus <input type="radio"/> Signet ring cells – discohesive <input type="radio"/> Signet ring cells in confluent sheets <input type="radio"/> Signet ring cells infiltrating stroma <input type="radio"/> Infiltrative glands with irregular profiles <input type="radio"/> Other _____
	<b>Cellularity:</b> <input type="radio"/> Acellular (no epithelial cells) <input type="radio"/> Scant (<2% of mucinous component consists of cells) <input type="radio"/> Moderate (2-19% of mucinous component consists of cells) <input type="radio"/> High (≥20% of mucinous component consists of cells) <input type="radio"/> Not assessable

### INVASION OF OTHER ORGANS

Organ invasion? (This includes any spread into the wall/parenchyma of the organ, whether infiltrative or not.) <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not assessable	If yes, indicate organs involved: <input type="radio"/> Ovary <input type="radio"/> Spleen <input type="radio"/> Large intestinal wall <input type="radio"/> Small intestinal wall <input type="radio"/> Stomach wall <input type="radio"/> Myometrium <input type="radio"/> Other: _____	Invasion pattern (indicate most aggressive pattern): <input type="radio"/> Acellular mucin only <input type="radio"/> Pushing, broad-front invasion by epithelium <input type="radio"/> Infiltrative invasion by irregular glands or single cells with desmoplasia; includes tumor budding and discohesive cells at invasion front
--	--	---

### NEOADJUVANT THERAPY

Neoadjuvant therapy given? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not known	Results of neoadjuvant therapy, if applicable: <input type="radio"/> No significant histologic response <input type="radio"/> Response: _____
--	---

TNM code

COMMENTS:

---



---

**PATHOLOGIST:**

**DATE:**

Figure 1 : "check list" de l'anatomopathologiste (2)

#### IV. Biologie moléculaire

La grande majorité des LAMN a une mutation KRAS(16) et la majorité une mutation GNAS(17,18,50–53). La mutation GNAS est moins fréquente dans les tumeurs mucineuses de haut grade(54). Les mutations typiquement retrouvées dans les cancers colorectaux, tels que APC, TP53 et SMAD4, sont moins fréquentes dans les néoplasies mucineuses appendiculaires et

plus fréquentes dans les tumeurs de haut grade(17,54,55).L'instabilité microsatellitaire et la mutation BRAF ne sont pas caractéristiques des LAMN(16,56).

Les adénocarcinomes mucineux présentent une mutation de l'exon 2 de KRAS dans 60-80% des cas(17,57-59) et une mutation GNAS dans 30-70% des cas(17,18,58,59). Les mutations KRAS et GNAS sont associées dans 65-85% des cas(18,59). La mutation BRAF et l'instabilité microsatellitaire sont rarement identifiées dans les adénocarcinomes mucineux(17,57,58,60). Les adénocarcinomes non mucineux peuvent avoir des hauts niveaux d'instabilité microsatellitaire(61). Les carcinomes à cellules en bague à chaton présentent moins de mutation RAS et GNAS(57).

#### V. Présentation clinique

L'âge moyen au diagnostic est 57 ans avec une tendance à un âge de survenue un peu plus précoce pour les tumeurs mucineuses(1,4,19,31). En fonction du stade de la maladie, une grande variété de manifestations cliniques est possible. Un mucoécèle appendiculaire est souvent révélé par un syndrome appendiculaire ou autre tableau d'abdomen chirurgical aigu tandis qu'un pseudomyxome péritonéal ou une carcinose péritonéale non mucineuse entraîne une augmentation du périmètre abdominal (« jelly belly »), une masse abdominale, une hernie, une douleur ou un inconfort abdominal, une occlusion intestinale(20,21)...

On note également une part importante de découverte fortuite soit en per procédure chirurgicale (10-20% des diagnostics) soit lors de l'analyse anatomopathologique d'un appendice réséqué pour une autre raison (environ 1% des appendicectomies)(19,21,22).

#### VI. Classification TNM et stades (applicables aux néoplasies appendiculaires mucineuses de bas grade, adénocarcinomes et MANEC)

La classification TNM (Tableau 3) et par stades (Tableau 4) est basée sur la 8<sup>ème</sup> édition de l'American Joint Committee on Cancer parue en 2017. Les néoplasies mucineuses appendiculaires de haut grade n'ont pas été incluses dans cette classification par manque de données sur ce type histologique. Le grade de différenciation est à prendre en compte pour la classification des tumeurs mucineuses stades IV : G1 correspond à bien différencié et mucineux de bas grade, G2 à moyennement différencié et mucineux de haut grade, G3 correspond à peu différencié et mucineux de haut grade, Gx à grade indéterminé(3,62).

Tableau 3 : Classification TNM selon l'AJCC 8ème édition

<b>Tumeur primitive</b>	Tumeur primitive non évaluable	Tx
	Pas de tumeur primitive	T0
	Carcinome in situ : intra-épithélial ou invasion de la lamina propria	Tis
	LAMN* : mucine ou épithélium mucineux pouvant atteindre la muscularis propria	Tis
	Invasion de la sous-muqueuse (non applicable aux LAMN)	T1
	Invasion de la muscularis propria (non applicable aux LAMN)	T2
	Invasion de la sous-séreuse ou du mésoappendice (applicable aux LAMN)	T3
	Perforation du péritoine viscéral et/ou carcinose péritonéale mucineuse et/ou mucine atteignant la séreuse de l'appendice et/ou le mésoappendice (applicable aux LAMN)	T4a
	Invasion d'autres organes ou structures anatomiques	T4b
<b>Ganglions régionaux</b>	Ganglions lymphatiques non évaluables	Nx
	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques	N0
	Atteinte d'un ganglion lymphatique	N1a
	Atteinte de 2 à 3 ganglions lymphatiques	N1b
	Atteinte tumorale de la sous-séreuse ou d'une partie non péritonéalisée des tissus péricoliques et périrectaux sans atteinte des ganglions lymphatiques	N1c
	Atteinte d'au moins 4 ganglions lymphatiques	N2
<b>Métastases à distance</b>	Pas de métastase à distance	M0
	Mucine acellulaire intrapéritonéale	M1a
	Carcinose péritonéale (y compris épithélium mucineux)	M1b
	Métastases extra-péritonéales	M1c

\*LAMN = néoplasie appendiculaire mucineuse de bas grade

Tableau 4 : classification par stades selon l'AJCC 8ème édition

Stade	T	N	M
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
	Tis (LAMN)	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1-2	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>Stade IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1-T2	N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T3-T4	N1	M0
<b>Stade IIIC</b>	Tout T	N2	M0
<b>Stade IVA</b>	Tout T	Tout N	M1a
	Tout T	Tout N	M1b G1
<b>Stade IVB</b>	Tout T	Tout N	M1b G2, G3, GX
<b>Stade IVC</b>	Tout T	Tout N	M1c tout G

\*LAMN = néoplasie appendiculaire mucineuse de bas grade

## VII. Facteurs pronostics

Le type histologique de la tumeur primitive est un facteur pronostic majeur dans les tumeurs épithéliales appendiculaires. Dans une large étude de 2012 sur plus de 5000 patients tous stades confondus, la survie à 5 ans était de 55 % pour les adénocarcinomes de type intestinal, 58 % pour les adénocarcinomes mucineux et 27 % pour les carcinomes à cellules en bague à chaton(13). Dans une étude plus récente portant sur plus de 7000 patients tous stades confondus, la survie à 5 ans était de 34% pour les adénocarcinomes mucineux, 31% pour les adénocarcinomes type colorectal et 13% pour les carcinomes à cellules en bague à chaton(4).

Le type histologique de l'atteinte péritonéale est également un facteur pronostic majeur mis en évidence dans de nombreuses études(5–12). Dans la plus large qui portait sur une cohorte de 2298 patients, la survie à 5 ans était 81% pour les carcinomes péritonéaux mucineux de bas grade et 59% pour les carcinomes péritonéaux mucineux de haut grade(7). Dans une étude plus récente qui portait seulement sur 444 patients, la survie à 5 ans était 95% pour la mucine acellulaire, 83% pour la carcinome péritonéale mucineuse de bas grade, 47% pour la carcinome péritonéale mucineuse de haut grade et 12% pour la carcinome péritonéale mucineuse de haut grade avec cellules en bague à chaton(63).

Le grade de différenciation n'a pas d'impact pronostic dans les maladies de stade I à III, ni dans les maladies stades IV non mucineuses. Dans les maladies stade IV mucineuses, les tumeurs bien différenciées ont pronostic significativement meilleur que les moyennement et pas différenciées(14,15).

La présence d'une mutation GNAS semble conférer un moins bon pronostic chez des patients avec une atteinte péritonéale mucineuse(64).

L'index de carcinome péritonéale, qui est un facteur de mauvais pronostic s'il est élevé(10,11,65), n'est en fait pas corrélé à la survie si la résection est complète, que ce soit pour les atteintes péritonéales à composante mucineuse(66) ou non mucineuse(67).

L'atteinte ganglionnaire, retrouvée essentiellement dans les tumeurs adénocarcinomeuses, semble impacter de manière négative la survie globale sauf si une chirurgie complète est effectuée(10,68,69).

La présence de métastases à distance est également un facteur de mauvais pronostic(70).

## VIII. Traitement

### a. Chirurgie

#### i. Prise en charge de la tumeur primitive

En premier lieu, la tumeur primitive doit être réséquée. Une appendicectomie est suffisante pour les néoplasies mucineuses de bas grade. Même si la résection n'est pas en marge

saine, le risque de récurrence est faible et ne justifie pas de traitement chirurgical complémentaire(71). Une hémicolectomie serait même délétère car des cellules néoplasiques extra-appendiculaires pourraient être enfermées dans le tissu cicatriciel et ainsi rendues non accessibles par une éventuelle procédure chirurgicale péritonéale et/ou une chimiothérapie intra-péritonéale. L'adénocarcinome a, contrairement aux néoplasies mucineuses de bas grade, un potentiel de dissémination ganglionnaire. Il est donc recommandé, en cas d'adénocarcinome, de compléter l'appendicectomie par une hémicolectomie droite afin d'emporter les premiers relais ganglionnaires. Il n'existe pas de recommandations pour les néoplasies mucineuses de haut grade mais du fait d'une plus grande agressivité de ces tumeurs, la tendance est à les traiter comme un adénocarcinome(3).

#### ii. Prise en charge de l'atteinte péritonéale

Quel que soit le type histologique de la tumeur primitive, en cas d'atteinte péritonéale, il est recommandé de réaliser une chirurgie de cytoréduction maximale en plus de l'appendicectomie ou de la colectomie. Cette chirurgie est réalisée par laparotomie et l'objectif est de réséquer toute maladie visible. La procédure consiste en une péritonectomie combinée à des résections viscérales. Une omentectomie est presque systématiquement réalisée car l'omentum est un site majeur de dissémination intra-péritonéale et son ablation facilitera d'éventuelles chirurgies futures en cas de récurrence. En fonction de l'extension de la maladie, la procédure peut également comprendre une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une splénectomie, une cholécystectomie, une résection d'une portion de tube digestif, etc. En cas de récurrence péritonéale, il est recommandé de réitérer la chirurgie de cytoréduction maximale tant qu'une résection complète semble possible (23–26).

L'atteinte péritonéale est quantifiée par l'index de carcinose péritonéale (PCI) qui est un score compris entre 1 et 39. Il se calcule en additionnant un score de 1 à 3 en fonction de l'atteinte de chacune des 13 régions de la cavité péritonéale. Concernant la carcinose péritonéale non mucineuse, une résection complète pourra difficilement être réalisée lorsque le PCI est supérieur à 20. Au contraire, une carcinose péritonéale mucineuse, d'autant plus de bas grade, peut être réséquée en totalité même si le PCI est élevée du fait du caractère non invasif(72).

Le score de complétude de la cytoréduction permet de grader la qualité de la résection chirurgicale (Tableau 5). Les résections CC-0 et CC-1 sont considérées comme des résections complètes car les résidus de moins de 2,5 mm seront éradiqués par la CHIP. Les résections CC-2 et CC-3 sont considérées comme des résections incomplètes. L'impact pronostic de la complétude de la résection chirurgicale a largement été démontré(10,11,23,65,70,73,74). Dans une étude de 2014 portant sur 202 patients, la survie à 5 ans était 59% pour les résections

considérées comme complètes (CC-0 et CC-1), 18% pour les résections non complètes ( $\geq$  CC-2)(10).

Tableau 5 : score de complétude de la cytoréduction

<b>CC-0</b>	<b>Aucun résidu visible</b>
<b>CC-1</b>	Résidus de moins de 2,5 millimètres
<b>CC-2</b>	Résidus entre 2,5 millimètres et 2,5 centimètres
<b>CC-3</b>	Résidus de plus de 2,5 centimètres

Pour les néoplasies mucineuses de bas grade, la survie après un premier traitement chirurgical seul varie à 5 ans entre 53 et 75% et à 10 ans entre 34 et 60% (24,25). Dans une étude regroupant des adénocarcinomes mucineux et type colorectal, la survie à 5 ans après une première chirurgie est de 6% (19).

#### b. Chimiothérapie

##### i. La chimiothérapie intrapéritonéale

La chimiothérapie intrapéritonéale, utilisée depuis les années 1980, a considérablement amélioré le pronostic des tumeurs appendiculaires et a été adoptée comme standard thérapeutique depuis les années 2000. Elle a également été utilisée dans les cancers colorectaux avec atteinte péritonéale (75). La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) est une procédure per opératoire. Elle consiste à réaliser, après la chirurgie de cytoréduction maximale, un bain de la cavité péritonéale avec une solution à base de mitomycine C (plus rarement cisplatine ou fluorouracil) à environ 41°C pour une durée de 30 à 120 minutes selon les protocoles. La chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire précoce est réalisée dans la semaine qui suit l'intervention chirurgicale, avant la formation d'adhérences, pour favoriser une bonne diffusion du produit. Elle consiste en la perfusion, à l'aide de cathéters péritonéaux, d'une chimiothérapie qui peut être du fluorouracil le plus souvent, de la mitomycine C ou du cisplatine (23,26,47,76).

Dans l'article de Moran paru en 2008 qui recensait les résultats de plusieurs études ayant utilisé la chimiothérapie intrapéritonéale, on trouvait une survie globale à 5 ans entre 52 et 75%, tous primitifs appendiculaires confondus. La majorité des patients avait reçu une CHIP avec de la mitomycine C. Quelques études avaient également réalisé une chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire précoce avec du fluorouracil sans amélioration de la survie globale (47). Des études plus récentes ont confirmé que cette procédure avait un faible impact sur la survie, était pourvoyeur de complications graves et allongeait la durée d'hospitalisation (77,78).

Dans l'étude rétrospective majeure de Chua, publiée en 2012, la majorité des 2298 patients ont reçu une CHIP à base de mitomycine C après cytoréduction maximale. Les patients



présentaient une atteinte péritonéale d'origine appendiculaire, tous types histologiques confondus. La survie globale à 5 ans était de 74% et à 10 ans de 63%. 59% des patients sont encore vivants à 15 ans. Seule une faible proportion de la cohorte avait reçu une chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire précoce. Cette dernière semblait avoir un impact positif sur la survie mais augmentait la morbi-mortalité et la durée d'hospitalisation(7). La balance bénéfice/risque n'était pas favorable.

Aucune étude prospective, randomisée, de phase III n'a comparé chirurgie de cytoréduction maximale et CHIP versus chirurgie seule ou versus chimiothérapie systémique. Cependant, devant les possibilités thérapeutiques limitées dans atteintes péritonéales d'origine appendiculaire, la CHIP est devenue le standard thérapeutique en complément de la chirurgie de cytoréduction(79). La chirurgie enlève la maladie macroscopique tandis que la CHIP traite la maladie microscopique.

La morbi-mortalité de cette prise en charge est importante du fait de la toxicité combinée de la chirurgie et de la chimiothérapie. En effet, la chimiothérapie intrapéritonéale présente des effets secondaires locaux mais aussi généraux du fait d'un petit passage systémique lors de la procédure(26). Les complications les plus fréquentes sont : sepsis, fistule, abcès, iléus, perforation, lâchage d'anastomose, maladie thromboembolique veineuse, toxicité hématologique, insuffisance rénale, etc(80). Dans l'étude rétrospective de Chua où la majorité des 2298 patients ont été traités par chirurgie de cytoréduction maximale et CHIP, on retrouvait 12% de complications grade 3, 10% de grade 4 et 2% de mortalité(7). Dans un essai prospectif récent, on retrouve 22% de toxicité grade 3 ou 4 liée à la chirurgie associée à la CHIP et pas de mortalité(81).

#### ii. La chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique n'a fait l'objet d'aucun essai prospectif du fait de la rareté des tumeurs épithéliales appendiculaires. Son efficacité n'a donc jamais été démontrée mais les études réalisées au fil des années tendent à dire que son intérêt est limité. En effet, nous sommes dans le cas d'une maladie peu chimiosensible dont le traitement majeur reste la chirurgie. Les premières utilisations à visée palliative, lorsque le patient n'était pas opérable, ne donnaient pas de résultat concluant(24,25). Des études plus récentes ont montré que la chimiothérapie systémique palliative pouvait apporter un contrôle de la maladie, avec une diminution des symptômes comme l'ascite dans les atteintes péritonéales mucineuses(27) et les carcinomes peu différenciés à cellules en bague à chaton(28). Les protocoles utilisés étaient les mêmes que pour les cancers colorectaux métastatiques : le plus souvent FOLFOX (fluorouracil + oxaliplatine) ou FOLFIRI (fluorouracil + irinotecan), associé ou non au bevacizumab. L'efficacité semblait

similaire à celle obtenue dans les cancers colorectaux métastatiques, avec un taux de réponse à 39%(82).

En adjuvant, la chimiothérapie systémique semble apporter un bénéfice en survie globale dans les adénocarcinomes localisés (stade I à III), qu'ils soient de type mucineux ou non. En revanche, pour les stades IV, les adénocarcinomes mucineux bien différenciés ne tirent pas bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante(14). Une autre étude va dans ce sens en montrant que la chimiothérapie adjuvante n'apporte un bénéfice que dans les carcinose péritonéales de haut grade(29).

La chimiothérapie systémique néoadjuvante a fait l'objet de plusieurs études mais n'a pas fait preuve de son efficacité dans les tumeurs épithéliales appendiculaires(7,30). Les analyses anatomopathologiques montraient un taux de réponse histologique faible après chimiothérapie néoadjuvante, confirmant le caractère chimiorésistant de ce type de tumeur(30). Certains ont même montré un impact délétère sur la survie globale et la survie sans progression(8).

## IX. Surveillance

Les adénocarcinomes, qu'ils soient mucineux ou non, peuvent être surveillés comme les cancers colorectaux. Le suivi consiste en un examen clinique et un dosage des marqueurs tumoraux tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé tous les 6 mois pendant 5 ans ainsi qu'une coloscopie à 1 an, 3 ans puis tous les 5 ans. Concernant les tumeurs mucineuses confinées à l'appendice et non perforées, une coloscopie tous les 3 à 5 ans est préconisée(83,84).

## MATERIEL ET METHODES

### *Design*

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective qui a inclus des patients atteints de tumeur néoplasique appendiculaire, quel que soit l'histologie ou le stade, pris en charge à l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) de novembre 1996 à décembre 2018. Les sujets ont été identifiés par le moteur de recherche CONSORE et à partir d'une database chirurgicale constituée par Docteur QUENET et Docteur SGARBURA. L'objectif était de décrire la prise en charge de ces patients à l'ICM avec, si possible, l'identification d'une trajectoire « patient » selon le sous-type histologique et d'identifier les facteurs pronostiques, liés au traitement ou non. Le recueil de données clinico-pathologiques, allant de la date de première consultation jusqu'à nos jours, a été réalisé de manière rétrospective et anonymisée sur un tableur Excel. Les variables d'intérêt qui ont été recueillies étaient la classification histologique de la tumeur primitive et de l'atteinte péritonéale pour les tumeurs mucineuses, basée sur la classification anatomopathologique des tumeurs appendiculaires validée par le Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) en 2012. Il y avait aussi l'âge au diagnostic, le sexe, le grade histologique pour les adénocarcinomes (bien, moyennement, peu différencié ou indifférencié), la présence de cellules en bague à chaton, le statut mutationnel RAS, BRAF et microsatellitaire, le stade au diagnostic (basé sur la 8<sup>ème</sup> édition de l'American Joint Committee on Cancer), les sites métastatiques, les traitements reçus (chirurgie de la tumeur primitive, de l'atteinte péritonéale, chimiothérapie intrapéritonéale, systémique, molécules utilisées) et les dates de ces traitements, la date des dernières nouvelles et la date du décès. La chimiothérapie systémique était classée en palliative ou non, la chimiothérapie non palliative correspondant aux lignes adjuvantes ou néoadjuvantes.

### *Données anatomopathologiques*

La tumeur primitive appendiculaire était classée néoplasie mucineuse de bas grade (LAMN pour Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm), néoplasie mucineuse de haut grade (HAMN pour High-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm), adénocarcinome mucineux, adénocarcinome non mucineux, tumeur neuroendocrine ou tumeur mixte (MANEC pour Mixed AdenoNeuroEndocrineCarcinoma). L'atteinte péritonéale mucineuse était quant à elle classée mucine acellulaire, carcinose péritonéale mucineuse (CPM) de bas grade, CPM de haut grade ou CPM de haut grade avec cellules en bagues à chaton. Une grande partie des patients avaient été diagnostiquée avant l'adoption de cette classification. Nous avons dû faire une relecture des comptes-rendus anatomopathologiques de la tumeur primitive et des chirurgies péritonéales pour reclassifier les tumeurs en fonction du PSOGI 2012. Pour quelques patients, le compte-rendu anatomopathologique n'était pas assez informatif et les lames ont été relues par le Dr

KHELLAF, anatomopathologiste à l'ICM. Le score de complétude de la cytoréduction n'était pas utilisé dans notre centre. Nous avons donc considéré que R0 correspondait au score CC-0 et CC-1 (résection considérée comme complète) et R1 à CC-2 et CC-3 (résection incomplète)(10,74).

#### *Analyses statistiques*

Cette analyse comporte une analyse de survie, avec pour critère de jugement la survie globale. Cette dernière définie par l'intervalle (calculé en mois) entre la date de diagnostic et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants sont censurés à la date des dernières nouvelles. Les variables quantitatives étaient décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum, et le maximum, la moyenne et l'écart-type. Les tests de T de Student, Kruskal-Wallis ou Wilcoxon ont été utilisés pour la comparaison des distributions des variables quantitatives. Les variables qualitatives étaient décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les catégories manquantes étaient dénombrées. Les pourcentages étaient calculés par rapport à la population totale hors données manquantes. Le test du Chi-2 a été utilisé pour la comparaison des proportions (ou test exact de Fisher si les fréquences attendues sont inférieures à 5). Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés par la méthode exacte Binomiale. Le suivi médian a été estimé en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier. La durée du suivi était définie par l'intervalle de temps entre l'inclusion/le début du traitement et la date de dernière nouvelle, le décès étant censuré. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Les courbes de survie associées ont été présentées. Les distributions de survie ont été comparées par le test du Logrank. Les Hazard Ratios (HR) et leurs IC95% ont été estimés par un modèle à risque proportionnel de Cox. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de significativité a été fixé à 5% (i.e.  $p < 0.05$ ). Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA v16.0.

## RESULTATS

### *Population générale*

142 patients atteints de tumeur néoplasique appendiculaire ont été identifiés. 11 patients présentaient une tumeur neuroendocrine exclusive et ont été exclus de l'analyse. Les MANEC ont été conservées du fait de leur composante adénocarcinomeuse. Cette dernière a donc porté sur les 131 patients restant. L'âge moyen au diagnostic était 55,4 ans. Les femmes étaient majoritaires dans la cohorte globale (57,3%). 71,8% des patients étaient métastatiques au diagnostic. Concernant les adénocarcinomes, le grade de différenciation n'était pas disponible pour 69,8% des mucineux et 33,3% des non mucineux. On retrouvait environ 50% de bien différenciés, 50% de moyennement différenciés et pas de peu différenciés, à la fois chez les adénocarcinomes mucineux et non mucineux. Le grade de différenciation était disponible pour seulement 1 carcinome à cellules en bague à chaton et il était peu différencié (Tableau 6). La mutation RAS a été recherchée chez 10 adénocarcinomes mucineux et 5 adénocarcinomes non mucineux et une mutation a été retrouvée chez respectivement 60% et 40% des patients. Aucune mutation BRAF n'a été retrouvée sur 8 patients testés ainsi qu'aucun statut microsatellitaire instable sur 14 patients.

Le suivi médian était de 39,8 mois (IC 95% [34,1 ; 51,0]) et le taux de survie à 3 ans de la population globale était de 85,5% (IC 95% [76,8 ; 91,1]) (Figure 2). Selon le type histologique, le taux de survie à 3 ans était de 92,1% (IC 95% [79,8 ; 97,0]) pour les LAMN, 100,0% (IC 95% [non applicable (NA) ; NA]) pour les HAMN, 84,2% (IC 95% [68,0 ; 92,6]) pour les adénocarcinomes mucineux, 62,5% (IC 95% [22,9 ; 86,1]) pour les adénocarcinomes non mucineux, 66,7% (IC 95% [19,5 ; 90,4]) pour les carcinomes à cellules en bague à chaton, 100,0% (IC 95% [NA ; NA]) pour les MANEC (Figure 3). Selon le stade au diagnostic, la survie à 3 ans était de 94,4% (IC 95% [66,6 ; 99,2]) pour les stades 0 à 3 et 82,8% (IC 95% [72,5 ; 89,6]) pour les stades 4 (Figure 4).

En analyse univariée (Tableau 7), le type histologique de la tumeur primitive est associé de manière significative à la survie ( $p=0,028$ ). La présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive est un facteur de mauvais pronostic ( $p=0,005$ ). Le stade au diagnostic n'est pas corrélé de manière significative à la survie même s'il y a une tendance à un plus mauvais pronostic lorsque la maladie est stade 4 d'emblée ( $p=0,213$ ).

Tableau 6 : Distribution des variables socio-démographiques et cliniques selon le type histologique dans l'ensemble de la population

	<b>LAMN</b>	<b>HAMN</b>	<b>ADK mucineux</b>	<b>ADK non mucineux</b>	<b>Carcinome à cellules en bague à chaton</b>	<b>MANEC</b>	<b>Total</b>
	<b>n=61</b>	<b>n=4</b>	<b>n=43</b>	<b>n=9</b>	<b>n=6</b>	<b>n=8</b>	<b>n=131</b>
<b>Age moyen au diagnostic</b> (années)	55,1	65,8	56,0	61,2	49,7	45,9	55,4
<b>Sexe</b>							
Femme	39 (63,9%)	3 (75,0%)	24 (55,8%)	4 (44,4%)	4 (66,7%)	1 (12,5%)	75 (57,3%)
Homme	22 (36,1%)	1 (25,0%)	19 (44,2%)	5 (55,6%)	2 (33,3%)	7 (87,5%)	56 (42,7%)
<b>Présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive</b>							
Non	61 (100,0%)	3 (75,0%)	36 (83,7%)	8 (88,9%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)	113 (86,3%)
Oui	0 (0,0%)	1 (25,0%)	7 (16,3%)	1 (11,1%)	6 (100,0%)	3 (37,5%)	18 (13,7%)
<b>Stade au diagnostic</b>							
Stade 0,1,2,3	17 (27,9%)	0 (0,0%)	9 (20,9%)	4 (44,4%)	1 (16,7%)	6 (75,0%)	37 (28,2%)
Stade 4	44 (72,1%)	4 (100,0%)	34 (79,1%)	5 (55,6%)	5 (83,3%)	2 (25,0%)	94 (71,8%)
<b>Pour les adénocarcinomes, différenciation</b>							
Bien	NA	NA	7 (16,3%)	3 (33,3%)	NA	NA	NA
Moyen	NA	NA	6 (14,0%)	3 (33,3%)	NA	NA	NA
Peu	NA	NA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA	NA	NA
ND	NA	NA	30 (69,8%)	3 (33,3%)	NA	NA	NA
<b>Période de prise en charge</b>							
< 2010	8 (13,1%)	0 (0,0%)	15 (34,9%)	2 (22,2%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	28 (21,4%)
≥ 2010	53 (86,9%)	4 (100,0%)	28 (65,1%)	7 (77,8%)	3 (50,0%)	8 (100,0%)	103 (78,6%)

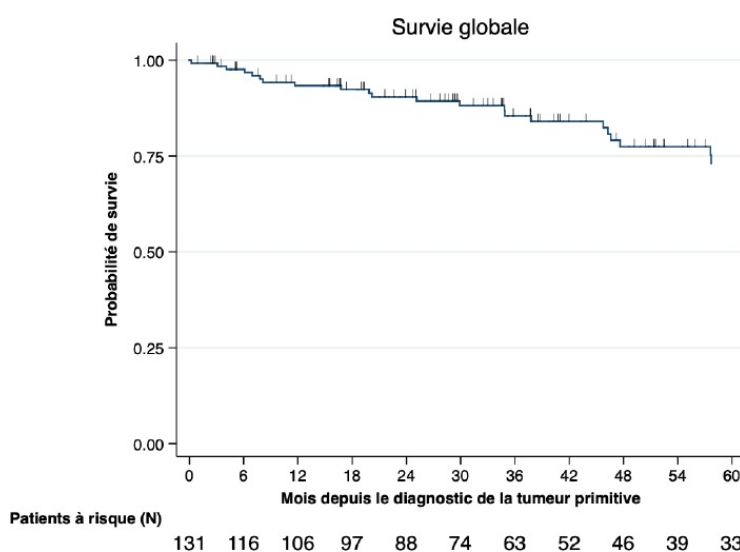


Figure 2 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale pour la population étudiée (N=131).

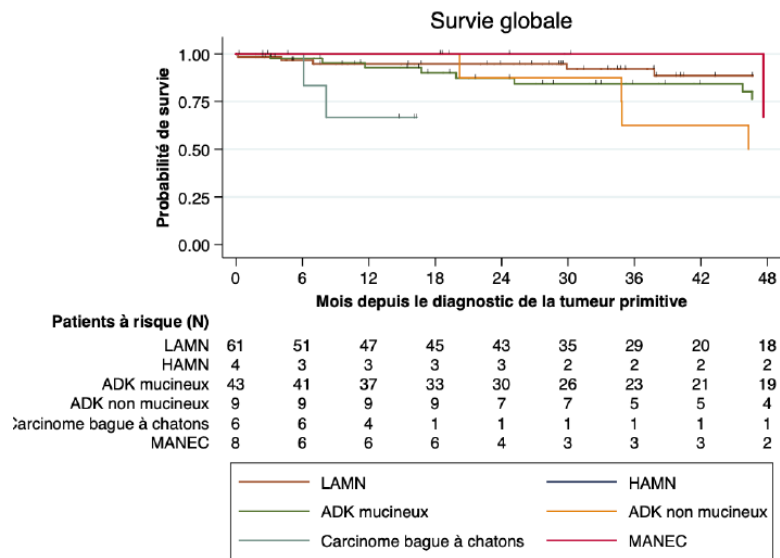


Figure 3 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale selon le type histologique (N=131).

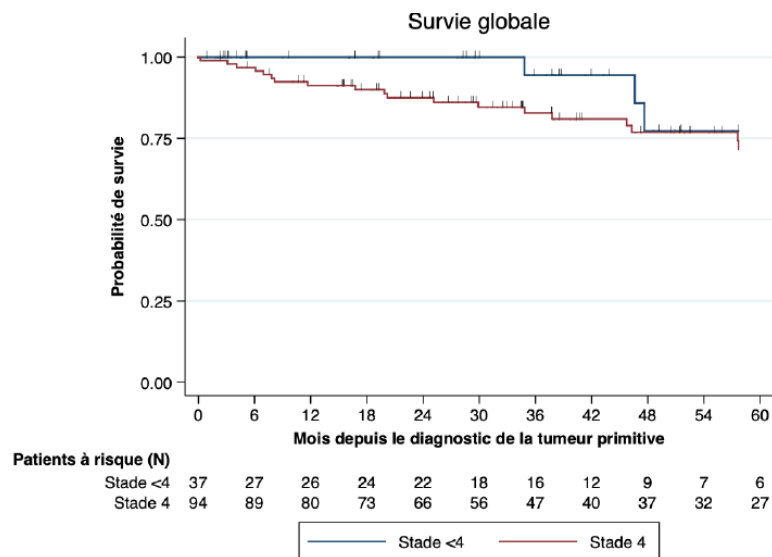


Figure 4 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale selon le stade tumoral au diagnostic (N=131).

Tableau 7 : Rapports de risques instantanés associés aux différentes caractéristiques considérés pour la survie globale. Modèle de Cox univarié. Ensemble de la population de l'étude (N=131).

	Nb evt / N	HR	IC 95%	P.value
<b>Socio-démographique</b>				
<b>Age au diagnostic (année)</b>				
Augmentation de 5 années	28/131	0.97	[0.82 ; 1.15]	P=0.758
<Médiane	15/66	1.00	Ref	P=0.516
≥Médiane	13/65	0.78	[0.37 ; 1.64]	
<b>Sexe</b>				
Homme	12/56	1.00	Ref	P=0.929
Femme	16/75	0.97	[0.46 ; 2.05]	
<b>Clinique</b>				
<b>Type histologique</b>				
LAMN	6/61	1.00	Ref	<b>P=0.028</b>
HAMN	0/4	NE	-	
Adénocarcinome mucineux	13/43	2.06	[0.77 ; 5.52]	
Adénocarcinome non mucineux	5/9	4.12	[1.25 ; 13.55]	
Carcinome cellule bague à chaton	3/6	10.17	[2.46 ; 42.04]	
MANEC	1/8	1.67	[0.20 ; 13.94]	
<b>Stade de la tumeur primitive</b>				
<4	3/37	1.00	Ref	P= 0.213
4	25/94	2.15	[0.64 ; 7.22]	
<b>Présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive ?</b>				
Non	20/113	1.00	Ref	<b>P= 0.005</b>
Oui	8/18	3.30	[1.43 ; 7.58]	
<b>Traitement</b>				
<b>Année de début de prise en charge</b>				
<2010	11/28	1.00	Ref	P=0.774
≥2010	17/103	1.14	[0.47 ; 2.75]	

### Population métastatique en fin de suivi (103 patients)

100% des LAMN et HAMN avaient une atteinte métastatique intrapéritonéale exclusive. 37,5% des adénocarcinomes non mucineux et 16,2% des adénocarcinomes mucineux présentaient des métastases intra et extrapéritonéales (os ou poumon). Concernant les tumeurs mucineuses avec atteinte péritonéale, la majorité des LAMN a présenté une CPM de bas grade, la majorité des HAMN et adénocarcinomes mucineux une CPM de haut grade et tous les carcinomes à cellules en bague à chaton une CPM de haut grade avec cellules en bague à chaton.

95% des patients de la cohorte métastatique a bénéficié d'une résection de la tumeur primitive. 89,3% des patients métastatiques ont eu au moins une chirurgie de cytoréduction



péritonéale mais seulement 40% des carcinomes à cellules en bague à chaton. 81,6% des patients métastatiques ont eu une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale et seulement 20% des carcinomes à cellules en bague à chaton. 44,7% des patients métastatiques ont reçu une chimiothérapie systémique soit 100,0% des adénocarcinomes non mucineux et des carcinomes à cellules en bague à chaton, 66,7% des MANEC, 62,2% des adénocarcinomes non mucineux, 17,4% des LAMN et 0% des HAMN (Tableau 8).

La survie à 3 ans était de 83,1% (IC 95% [73,3 ; 89,5]) dans la population métastatique globale. Selon le stade de l'atteinte péritonéale, la survie à 3 ans était de 100,0% (IC 95% [NA ; NA]) pour la mucine acellulaire, 88,6% (IC 95% [68,6 ; 96,2]) pour la CPM de bas grade, 84,4% (IC 95% [63,5 ; 93,9]) pour la CPM de haut grade, 77,8% (IC 95% [36,5 ; 93,9]) pour la CPM de haut grade à cellules en bague à chaton (Figure 5).

En analyse univariée, les facteurs suivants sont associés à la survie dans la population métastatique : le type histologique, la présence de cellules en bague à chaton, le stade de l'atteinte péritonéale mucineuse, avoir eu au moins une chirurgie de cytoréduction péritonéale, avoir eu au moins une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) (Tableau 9).

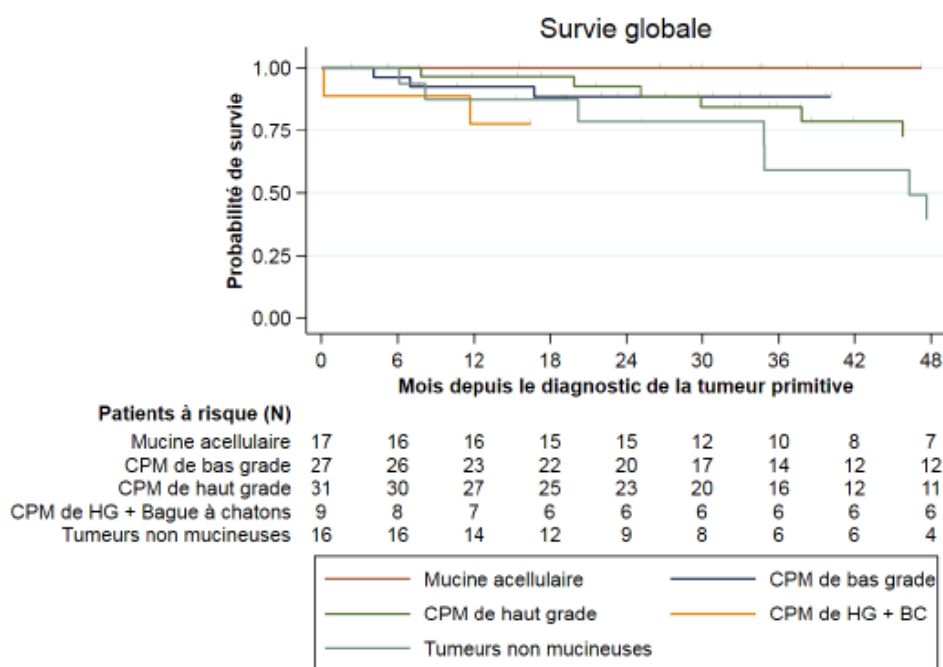


Figure 5 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale selon le type de l'atteinte péritonéale chez les patients métastatiques à la fin du suivi.

Tableau 8 : Distribution des variables cliniques selon le type histologique dans la population métastatique.

	<i>LAMN</i>	<i>HAMN</i>	<i>ADK mucineux</i>	<i>ADK non mucineux</i>	<i>Carcinome à cellules en bague à chaton</i>	<i>MANEC</i>	<i>Total</i>
	<i>n=46</i>	<i>n=4</i>	<i>n=37</i>	<i>n=8</i>	<i>n=5</i>	<i>n=3</i>	<i>n=103</i>
<b>Présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive</b>							
Non	46 (100,0%)	3 (75,0%)	32 (86,5%)	7 (87,5%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	90 (87,4%)
Oui	0 (0,0%)	1 (25,0%)	5 (13,5%)	1 (12,5%)	5 (100,0%)	1 (33,3%)	13 (12,6%)
<b>Sites métastatiques</b>							
Péritonéal exclusif	46 (100,0%)	4 (100,0%)	31 (83,8%)	4 (50,0%)	5 (100,0%)	2 (66,7%)	92 (89,3%)
Extra-péritonéal exclusif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (1,9%)
Les deux	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (16,2%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (8,7%)
<b>Stade de l'atteinte péritonéale mucineuse</b>							
Mucine acellulaire	16 (34,8%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	NA	0 (0,0%)	NA	NA
CPM de bas grade	19 (41,3%)	1 (25,0%)	7 (20,6%)	NA	0 (0,0%)	NA	NA
CPM de haut grade	8 (17,4%)	2 (50,0%)	21 (61,8%)	NA	0 (0,0%)	NA	NA
CPM de haut grade avec cellules en bague à chaton	3 (6,5%)	1 (25%)	5 (14,7%)	NA	5 (100,0%)	NA	NA
<b>Résection de la tumeur primitive</b>							
Non	0 (0,0%)	1 (25,0%)	3 (8,1%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	5 (4,9%)
Oui	46 (100,0%)	3 (75,5%)	34 (91,9%)	8 (100,0%)	4 (80,0%)	3 (100,0%)	98 (95,1%)
<b>Chirurgie de réduction tumorale péritonéale</b>							
Non	1 (2,2%)	1 (25,0%)	5 (13,5%)	0 (0,0%)	3 (60,0%)	1 (33,3%)	11 (10,7%)
Oui	45 (97,8%)	3 (75,5%)	32 (86,2%)	8 (100,0%)	2 (40,0%)	2 (66,7%)	92 (89,3%)
<b>Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale</b>							
Non	2 (4,3%)	1 (25,0%)	10 (27,0%)	1 (12,5%)	4 (80,0%)	1 (33,3%)	19 (18,4%)
Oui	44 (95,7%)	3 (75,5%)	27 (73,0%)	7 (87,5%)	1 (20,0%)	2 (66,7%)	84 (81,6%)
<b>Chimiothérapie systémique</b>							
Non	38 (82,6%)	4 (100,0%)	14 (37,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	57 (55,3%)
Oui	8 (17,4%)	0 (0,0%)	23 (62,2%)	8 (100,0%)	5 (100,0%)	2 (66,7%)	46 (44,7%)

Tableau 9 : Rapports de risques instantanés associés aux différentes caractéristiques considérés pour la survie globale. Modèle de Cox uni varié. Patients métastatiques (N=103).

	Nb evt / N	HR	IC 95%	P.value
<b>Clinique</b>				
<b>Type histologique de la tumeur primitive</b>				
LAMN	6/46	1.00	Ref	<b>P=0.008</b>
HAMN	0/4	NE	NE	
Adénocarcinome mucineux	13/37	2.07	[0.77 ; 5.54]	
Adénocarcinome non mucineux	5/8	4.58	[1.39 ; 15.05]	
Carcinome cellule bague à chaton	3/5	10.25	[2.49 ; 42.29]	
MANEC	1/3	3.97	[0.47 ; 33.46]	
<b>Présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive ?</b>				
Non	20/90	1.00	Ref	<b>P= 0.002</b>
Oui	8/13	3.77	[1.64 ; 8.68]	
<b>Site métastatique</b>				
Péritonéal exclusif	22/92	1.00	Ref	P=0.416
Extra-péritonéal	1/2	1.90	[0.25 ; 14.38]	
Péritonéal et extra-péritonéal	5/9	1.93	[0.72 ; 5.17]	
<b>Type de l'atteinte péritonéale</b>				
Mucines acellulaire	0/17	NE	NE	<b>P=0.001</b>
CPM de bas grade	4/27	1.00	Ref	
CPM de haut grade	9/31	2.5	[0.76 ; 8.28]	
CPM de HG + bague à chaton	3/9	2.17	[0.47 ; 9.97]	
Tumeurs non mucineuses	9/16	6.13	[1.81 ; 20.77]	
<b>Traitement</b>				
<b>A reçu au moins une chirurgie de cytoréduction</b>				
Non	10/37	1.00	Ref	<b>P&lt;0.001</b>
Oui	18/96	0.12	[0.05 ; 0.32]	
<b>A reçu au moins une CHIP</b>				
Non	13/36	1.00	Ref	<b>P&lt;0.001</b>
Oui	15/95	0.20	[0.08 ; 0.346]	
<b>Au moins une chimiothérapie non palliative</b>				
Non	18/77	1.00	Ref	0,269
Oui	10/26	1.55	[0.71 ; 3.37]	
<b>A reçu au moins une chimiothérapie palliative</b>				
Non	8/72	1.00	Ref	<b>&lt;0.001</b>
Oui	20/31	6.62	[2.91 ; 15.09]	

NE = non estimable

#### *Patients ayant eu au moins une chirurgie de cytoréduction (96 patients)*

Il n'y avait pas de résection R2 dans notre cohorte. L'effectif de patients réséqués R1 était faible. La survie à 3 ans était de 91,6% (IC 95% [81,9 ; 96,2]) pour les résections R0 contre 85,7% (IC 95% [33,4 ; 97,9]) pour les patients R1 (Figure 6). L'analyse univariée (Tableau 10) montrait que pour les patients ayant eu au moins une chirurgie de cytoréduction, le type

histologique n'impactait pas le pronostic ( $p=0,132$ ) sauf quand il y avait une composante à cellules en bague à chaton ( $p=0,031$ ). Le type d'atteinte péritonéale ( $p=0,047$ ) et la qualité de la chirurgie ( $p=0,023$ ) étaient des facteurs pronostics. Le PCI était à la limite de la significativité ( $p=0,053$ ). A noter que 4 patients ont eu une chirurgie de cytoréduction péritonéale sans être métastatiques. En effet, l'analyse de la pièce opératoire ne retrouvait ni mucine ni cellules tumorales. 2 de ces patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX.

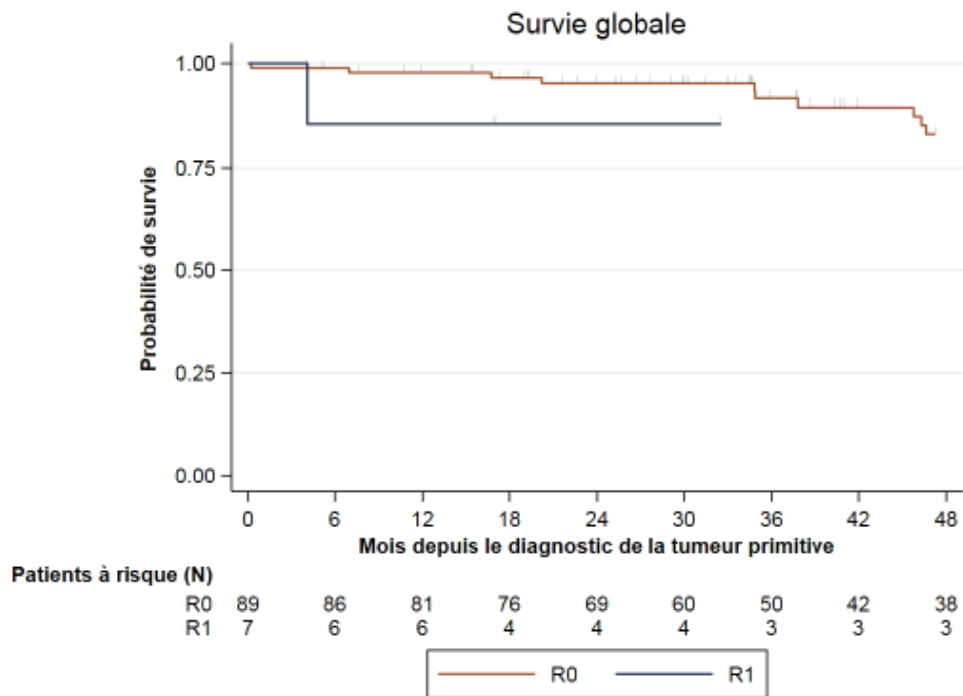


Figure 6 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale selon le type de chirurgie reçu chez les patients ayant reçu au moins une chirurgie de cytoréduction (N=96).

Tableau 10 : Rapports de risques instantanés associés aux différentes caractéristiques considérés pour la survie globale. Modèle de Cox univarié. Patients ayant eu au moins une chirurgie de cytoréduction (N=96).

	Nb evt / N	HR	IC 95%	P.value
<b>Clinique</b>				
<b>Type histologique de la tumeur primitive</b>				P=0.132
LAMN	5/47	1.00	Ref	
HAMN	0/3	NE	NE	
Adénocarcinome mucineux	8/34	1.36	[0.43 ; 4.28]	
Adénocarcinome non mucineux	5/8	5.54	[1.59 ; 19.29]	
Carcinome cellule bague à chaton	0/2	NE	NE	
MANEC	0/2	NE	NE	
<b>Présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive</b>				<b>P=0.031</b>
Non	14/87	1.00	Ref	
Oui	4/9	3.47	[1.12 ; 10.8]	
<b>Type de l'atteinte péritonéale</b>				<b>P=0.047</b>
Mucine acellulaire	0/17	NE	NE	
Carcinose péritonéale de bas grade	4/27	1.00	Ref	
CPM de haut grade	5/26	1.56	[0.41 ; 5.93]	
CPM de HG + bague à chaton	2/8	1.47	[0.26 ; 8.37]	
Tumeurs non mucineuses	5/12	4.69	[1.19 ; 18.42]	
Pas de métastases durant le suivi	0/4	NE	NE	
<b>Traitement</b>				
<b>Type de chirurgie</b>				
R0	15/89	1.00	Ref	<b>P=0.023</b>
R1	3/7	4.44	[1.23 ; 16.00]	
<b>PCI</b>				P= 0.053
<=20	3/46	1.00	Ref	
>20	8/28	3.72	[0.98 ; 14.07]	
<b>A reçu au moins une CHIP</b>				P=0.713
Non	3/8	1.00	Ref	
Oui	15/88	0.76	[0.18 ; 3.19]	
<b>Au moins une chimiothérapie non palliative</b>				<b>0,046</b>
Non	9/69	1.00	Ref	
Oui	9/27	2.63	[1.04 ; 6.69]	
<b>A reçu au moins une chimiothérapie palliative</b>				<b>&lt;0.001</b>
Non	7/74	1.00	Ref	
Oui	11/22	5.06	[1.95 ; 13.13]	

Patients ayant reçu de la chimiothérapie non palliative uniquement (adjuvante ou néoadjuvante, N=18)

Le protocole le plus utilisé était le FOLFOX (n=12). La majorité des patients n'a pas reçu de thérapie ciblée. On ne retrouvait pas d'impact sur la survie, que ce soit sur le type de molécule ou l'utilisation d'une thérapie ciblée (Tableau 11).

Tableau 11 : Rapports de risques instantanés associés aux traitements reçus pour la survie globale. Modèle de Cox univarié. Patients ayant eu uniquement des lignes de chimiothérapie non palliative (N=18).

	Nb evt / N	HR	IC 95%	P.value
<b>Molécule de chimiothérapie</b>				P=0.621
FOLFOX	3/12	1.00	Réf	
FOLFIRI	0/1	NE	NE	
Autre protocole	1/5	0.63	[0.06 ; 6.21]	
<b>Thérapie ciblée</b>				P=0.267
Non	2/15	1.00	Réf	
Oui	2/3	3.08	[0.42 ; 22.41]	

*Patients ayant reçu de la chimiothérapie palliative uniquement (N=20)*

Dans ce sous-groupe, le type histologique, la présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive et le type d'atteinte péritonéale n'étaient pas statistiquement significatifs. Le protocole le plus souvent utilisé était le FOLFOX (n=16). Il y avait autant de patients ayant reçu une thérapie ciblée que de patients n'en ayant pas reçu et leur utilisation n'avait pas d'impact pronostic (Tableau 12).

Tableau 12 : Rapports de risques instantanés associés aux différentes caractéristiques considérés pour la survie globale. Modèle de Cox univarié. Patients ayant eu des lignes de chimiothérapie palliative uniquement (N=20).

	Nb evt / N	HR	IC 95%	P.value
<b>Type histologique</b>				P=0.409
LAMN	3/4	1.00	Réf	
Adénocarcinome mucineux	7/9	1.45	[0.36 ; 5.85]	
Adénocarcinome non mucineux	1/1	5.48	[0.45 ; 66.23]	
Carcinome cellule bague à chaton	2/4	8.36	[0.84 ; 83.3]	
MANEC	1/2	1.28	[0.13 ; 12.98]	
<b>Présence de cellules en bague à chaton</b>				P=0.178
Non	11/14	1.00	Réf	
Oui	3/6	2.87	[0.62 ; 13.28]	
<b>Type de l'atteinte péritonéale</b>				P=0.524
CPM de haut grade	7/10	1.00	[0.41 ; 5.93]	
CPM de HG + bague à chaton	2/2	1.38	[0.27 ; 7.01]	
Tumeurs non mucineuses	4/7	2.22	[0.57 ; 8.55]	
<b>Protocole de chimiothérapie</b>				P=0.031
FOLFOX	10/16	1.00	Réf	
FOLFIRI	1/1	0.81	[0.10 ; 6.72]	
Autre protocole	3/3	12.05	[1.98 ; 73.32]	
<b>Thérapie ciblée</b>				P=0.316
Non	6/10	1.00	Réf	
Oui	8/10	1.78	[0.58 ; 5.49]	

## DISCUSSION

Notre cohorte de patients atteints de tumeur néoplasique appendiculaire présentait un effectif équivalent voire plus important que certaines études déjà publiées dans la littérature(8,9,66,69,73). Cette maladie étant rare, il est difficile d'inclure beaucoup de patients et il paraît important d'alimenter les bases de données pour avoir des effectifs plus intéressants. Une autre difficulté à travailler sur cette pathologie est la multitude des sous-types histologiques et l'évolution des classifications anatomopathologiques au fil des années(2). La classification OMS des tumeurs appendiculaires mucineuses a été actualisée fin 2019, avec une simplification en 3 grades, que ce soit pour la tumeur primitive ou l'atteinte péritonéale. Les HAMN et les adénocarcinomes mucineux ont été réunis dans les tumeurs primitive grade 2. La mucine acellulaire et la CPM de bas grade composent l'atteinte péritonéale de grade 1.

Dans notre étude, nous avons confirmé une légère prédominance de femmes, notamment dans les types histologiques mucineux (LAMN, HAMN, adénocarcinome mucineux, carcinome à cellules en bague à chaton) (1,4,32). Il y avait beaucoup plus de patients diagnostiqués après 2010, confirmant une augmentation d'incidence de cette pathologie(32). Comme déjà relevé dans la littérature (1,4,31), nous trouvons que l'âge moyen au diagnostic était plus jeune dans les tumeurs mucineuses sauf les HAMN. Cependant, le faible effectif dans ce groupe histologique par rapport à la taille de la cohorte rend les résultats non interprétable. De même, l'âge moyen dans le groupe MANEC est le plus jeune mais peut s'expliquer par la composante neuroendocrine de ces tumeurs. La proportion de chaque type histologique est difficile à comparer avec d'autres études du fait de l'évolution des classifications. L'étude de Mo de 2019 n'étudiait pas les LAMN et HAMN et retrouvait une proportion presque égale d'adénocarcinomes mucineux et non mucineux(4). La faible proportion d'adénocarcinome de type colorectal dans notre cohorte pourrait s'expliquer par le fait que ces tumeurs sont souvent assimilées à des cancers colorectaux et non adressés en centre de référence. Une majorité des patients était métastatique au moment du diagnostic, d'autant plus dans les histologies mucineuses. Cela s'explique par le fait qu'un mucocèle appendiculaire se rompt rapidement sous la pression de la mucine. Les LAMN et HAMN ont exclusivement donné une atteinte péritonéale exclusive, confirmant que le seul mécanisme de propagation de ces tumeurs non invasive repose sur la rupture de l'appendice dans la cavité péritonéale(3). Nous avons beaucoup de données manquantes pour le grade de différenciation des adénocarcinomes et la biologie moléculaire, rendant les résultats non interprétables.

Concernant les traitements, la majorité des patients métastatiques a bénéficié du traitement standard, à savoir, une résection de la tumeur primitive, une chirurgie de cytoréduction péritonéale et une CHIP. Dans le sous-groupe des carcinomes à cellules en bague à chaton, la

majorité des patients n'a pas eu de chirurgie de cytoréduction ou de CHIP. Une explication possible est que ce sont des tumeurs très agressives avec souvent une carcinose d'emblée non résécable bien que mucineuse. La chimiothérapie systémique a été utilisée dans les types histologiques avec composante adénocarcinomeuse (adénocarcinomes mucineux, non mucineux, MANEC) pour lesquels une efficacité a été démontrée(14) mais aussi dans les carcinomes à cellules en bague à chaton, souvent inopérables et donc à visée palliative(28). Des patients avec une LAMN ont reçu de la chimiothérapie systémique, ce qui ne fait pas partie des recommandations car ces tumeurs sont de bon pronostic.

Que ce soit dans la cohorte globale ou seulement chez les patients métastatiques, le type histologique avait un impact pronostic ainsi que la présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive, que ce soit une composante supérieure à 50% (carcinomes à cellules en bague à chaton) ou inférieure. Chez les patients métastatiques, le type d'atteinte mucineuse péritonéale, la chirurgie de cytoréduction péritonéale, la qualité de la résection et la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale améliorait le pronostic des patients. Comme observé dans de précédentes études(4,13), l'histologie mucineuse dans notre population s'accompagnait d'un meilleur pronostic, avec une survie à 3 ans de 84,2% pour les adénocarcinomes mucineux contre 62,5% pour les adénocarcinomes type colorectal. Dans notre étude, les HAMN présentaient un meilleur pronostic à 3 ans que les LAMN (100% contre 92,1%) alors que leur histologie est plus agressive. L'effectif du sous-groupe HAMN étant très faible, nous avons considéré ces résultats comme non interprétables. De même, le faible effectif dans le sous-groupe des carcinomes à cellules en bague à chaton rend les résultats discordants par rapport à ce qui est retrouvé dans la littérature. En effet, dans notre étude, ce sous-groupe avait une survie à 3 ans meilleure que les adénocarcinomes non mucineux, alors que dans les études de Turaga en 2012 ou Mo en 2019, les carcinomes à cellules en bague à chaton ont une survie à 5 ans deux fois moins élevée que les adénocarcinomes non mucineux(4,13). Nous avons étudié la présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive (composante supérieure à 50% correspondant aux carcinomes à cellules en bague à chaton et composante inférieure à 50%) et avons retrouvé un impact négatif sur la survie, que ce soit dans la population globale ou seulement les patients métastatiques. Ce paramètre est peu étudié dans la littérature. En effet, les études ont des sous-groupes de carcinomes à cellules en bague à chaton, correspondant à des tumeurs primitives appendiculaires avec plus de 50% de cellules en bague à chaton. Or notre étude a démontré que la présence de ces cellules dans la tumeur primitive, même dans une proportion inférieure à 50%, s'accompagnait d'un moins bon pronostic. Concernant la survie en fonction du type de l'atteinte mucineuse péritonéale, il y avait dans nos résultats une discordance, à savoir que le hazard ratio dans le sous-groupe CPM de haut grade avec cellules en bague à chaton était plus faible que dans



le sous-groupe CPM de haut grade. Or une étude récente avec des effectifs plus importants avait montré que la CPM de haut grade avec cellules en bague à chaton avait le plus mauvais pronostic(63). Nous avons noté que les LAMN pouvaient donner des atteintes péritonéales de haut grade, voire même avec cellules en bague à chaton. Les HAMN sont faiblement représentés dans la cohorte mais semblaient tout de même pouvoir générer des atteintes péritonéales de bas grade, tout comme les adénocarcinomes mucineux. Ces cas étaient observés depuis longtemps dans la littérature et correspondaient aux cas intermédiaires(5) ou discordants(46).

La chirurgie de cytoréduction péritonéale seule montrait dans la littérature des résultats moyens, surtout pour les adénocarcinomes(19,24,25). Nous avons montré que la chirurgie de cytoréduction, d'autant plus si la résection est complète, améliore de manière significative la survie des patients métastatiques. On notait également que chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction, le type histologique n'était plus statistiquement significatif. Le PCI n'était pas un indicateur de gravité bien que l'on soit à la limite de la significativité. D'autres ont déjà montré qu'un PCI élevé, lorsqu'il s'agissait de tumeurs mucineuses de bas grade, n'était pas de mauvais pronostic si la résection était complète(72). Nous avons confirmé, en accord avec la littérature, que la qualité de la résection avait un impact pronostic, avec une différence significative de survie entre les patients R0 et R1 en faveur des patients R0(10,11,23,65,70,73,74). On trouvait dans de précédentes études des signes très encourageants sur l'efficacité de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (7) mais aucune n'était prospective. Elle est néanmoins devenue le standard thérapeutique après une chirurgie de cytoréduction pour une tumeur appendiculaire(79). Notre étude, bien qu'observationnelle et rétrospective, va dans le même sens avec un impact pronostic significativement positif. L'efficacité couplée de la chirurgie de cytoréduction et de la CHIP fait que les patients métastatiques n'avaient pas une moins bonne survie que les stades localisés, confirmant son statut de standard thérapeutique. La chimiothérapie systémique, qu'elle soit à visée palliative ou périopératoire, semblait délétère pour la survie dans notre étude, tout comme dans d'autres papiers de la littérature(8,24,25). Cependant, nos effectifs de patients ayant reçu de la chimiothérapie systémique étaient très faibles et ces résultats étaient plutôt un indicateur de gravité. La chimiothérapie non palliative, c'est-à-dire périopératoire, n'apportait pas de bénéfice chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction.

Les limites de notre études sont principalement le caractère monocentrique, rétrospectif, les faibles effectifs dans certains sous-groupes, les difficultés parfois rencontrées à reclassifier les tumeurs selon le PSOGI 2012.

## CONCLUSION

Dans notre cohorte de 131 patients, nous confirmons que le type histologique selon la classification PSOGI 2012, la présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive et le stade de l'atteinte mucineuse péritonéale sont des facteurs pronostics anatomopathologiques. La chirurgie de cytoréduction péritonéale, la qualité de la résection et la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale sont des facteurs pronostics liés au traitement. La nouvelle classification OMS des tumeurs mucineuses appendiculaires, plus simple et plus cohérente que la PSOGI 2012, doit être maintenant utilisée. En effet, elle regroupe les HAMN et les adénocarcinomes mucineux qui sont toutes les deux des tumeurs mucineuses, moyennement agressives et qui font déjà l'objet d'une même prise en charge(3). Une nouvelle étude avec la classification OMS 2019 et des effectifs plus importants permettrait peut-être de mettre en évidence d'autres facteurs pronostics.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Benedix F, Reimer A, Gastinger I, Mroczkowski P, Lippert H, Kube R. Primary appendiceal carcinoma – Epidemiology, surgery and survival: Results of a German multi-center study. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2010;36(8):763-71.
2. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-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.
3. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017;71(6):847-58.
4. Mo S, Zhou Z, Ying Z, Dai W, Xiang W, Han L, et al. Epidemiology of and prognostic factors for appendiceal carcinomas: a retrospective, population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(11):1915-24.
5. Ronnett BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis ad Peritoneal mucinous carcinomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1390-408.
6. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer*. 2001;92(1):85-91.
7. 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.
8. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Langer M, Andreola S, Favaro M, et al. Pseudomyxoma Peritonei: Clinical Pathological and Biological Prognostic Factors in Patients Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2007;15(2):526-34.
9. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FAN. Survival Analysis of Pseudomyxoma Peritonei Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: *Ann Surg*. 2007;245(1):104-9.
10. Jimenez W, Sardi A, Nieroda C, Sittig M, Milovanov V, Nunez M, et al. Predictive and Prognostic Survival Factors in Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Cancer After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4218-25.
11. Baratti D, Kusamura S, Milione M, Bruno F, Guaglio M, Deraco M. Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(2):404-13.
12. Reghunathan M, Kelly KJ, Valasek MA, Lowy AM, Baumgartner JM. Histologic Predictors of Recurrence in Mucinous Appendiceal Tumors with Peritoneal Dissemination after HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):702-8.

13. Turaga KK, Pappas SG, Gamblin TC. Importance of Histologic Subtype in the Staging of Appendiceal Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1379-85.
14. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, Kosinski LA, Washington MK, Kakar S, et al. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base: Chemotherapy in Appendiceal Adenocarcinomas. *Cancer*. 2016;122(2):213-21.
15. Overman MJ, Fournier K, Hu C-Y, Eng C, Taggart M, Royal R, et al. Improving the AJCC/TNM Staging for Adenocarcinomas of the Appendix: The Prognostic Impact of Histological Grade. *Ann Surg*. 2013;257(6):1072-8.
16. Zauber P, Berman E, Marotta S, Sabbath-Solitare M, Bishop T. Ki-ras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):869-74.
17. Liu X, Mody K, de Abreu FB, Pipas JM, Peterson JD, Gallagher TL, et al. Molecular Profiling of Appendiceal Epithelial Tumors Using Massively Parallel Sequencing to Identify Somatic Mutations. *Clin Chem*. 2014;60(7):1004-11.
18. Singhi AD, Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF, Ahrendt SA, Holtzman MP, et al. GNAS is frequently mutated in both low-grade and high-grade disseminated appendiceal mucinous neoplasms but does not affect survival. *Hum Pathol*. 2014;45(8):1737-43.
19. Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkert R, Sarr MG. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg*. 1994;219(1):51-7.
20. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome: Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000;87(10):1414-8.
21. Järvinen P, Lepistö A. Clinical Presentation of Pseudomyxoma Peritonei. *Scand J Surg*. 2010;99(4):213-6.
22. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):75-80.
23. Sugarbaker PH, Chang D. Results of Treatment of 385 Patients With Peritoneal Surface Spread of Appendiceal Malignancy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):727-31.
24. Smith. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The memorial sloan-kettering cancer center experience. *Cancer*. 1992;70(2):396-401.
25. Gough DB, Ch M, Gonchoroff N, Naessens JM, van Heerden JA. Pseudomyxoma Peritonei Long-Term Patient Survival with an Aggressive Regional Approach. *Ann Surg*. 1994;219(2):112-9.
26. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006;7(1):69-76.
27. Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, Swindell R, Taylor MB, Renehan AG, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer*. 2008;99(4):591-6.
28. Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, Eng C, Zhang N, Wen S, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. *Ann Oncol*. 2012;23(3):652-8.

29. Blackham AU, Swett K, Eng C, Sirintrapun J, Bergman S, Geisinger KR, et al. Perioperative systemic chemotherapy for appendiceal mucinous carcinoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Perioperative Chemo for Appendiceal MCP. *J Surg Oncol*. 2014;109(7):740-5.
30. Sugarbaker PH, Bijelic L, Chang D, Yoo D. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy in 34 consecutive patients with mucinous peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):576-81.
31. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer*. 2002;94(12):3307-12.
32. Van Den Heuvel MGW, Lemmens VEPP, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT. The incidence of mucinous appendiceal malignancies: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(9):1307-10.
33. Younes M, Katikaneni PR, Lechago J. Association between mucosal hyperplasia of the appendix and adenocarcinoma of the colon. *Histopathology*. 1995;26(1):33-7.
34. Smeenk RM, van Velthuysen MLF, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2008;34(2):196-201.
35. Sugarbaker. Pseudomyxoma Peritonei A Cancer Whose Biology Is Characterized by a Redistribution Phenomenon: *Ann Surg*. 1994;219(2):109-11.
36. Sugarbaker PH. The natural history, gross pathology, and histopathology of appendiceal epithelial neoplasms. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2006;32(6):644-7.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Misdraji J. Appendiceal Mucinous Neoplasms: Controversial Issues. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:864-70.
41. Panarelli NC, Yantiss RK. Mucinous Neoplasms of the Appendix and Peritoneum. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(10):1261-8.
42. 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.
43. Fléjou J-F. Classification OMS 2010 des tumeurs digestives : la quatrième édition. *Ann Pathol*. 2011;31(5):S27-31.
44. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311(7001):376-80.
45. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated Population-Based Review of Carcinoid Tumors: *Ann Surg*. 2004;240(1):117-22.

46. Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin: A Clinicopathologic Analysis of 101 Patients Uniformly Treated at a Single Institution, With Literature Review: *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):551-9.
47. 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.
48. Shetty S, Govindarajan V. Proposed Classification of Pseudomyxoma Peritonei: Influence of Signet Ring Cells on Survival. *Am Surg*. 2013;79(11):6.
49. Sirintrapun SJ, Blackham AU, Russell G, Votanopoulos K, Stewart JH, Shen P, et al. Significance of signet ring cells in high-grade mucinous adenocarcinoma of the peritoneum from appendiceal origin. *Hum Pathol*. 2014;45(8):1597-604.
50. Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, et al. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Cancer*. 2013;108(4):951-8.
51. Matson DR, Xu J, Huffman L, Barroilhet L, Accola M, Rehrauer WM, et al. KRAS and GNAS Co-Mutation in Metastatic Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm (LAMN) to the Ovaries: A Practical Role for Next-Generation Sequencing. *Am J Case Rep*. 2017;18:558-62.
52. Hara K, Saito T, Hayashi T, Yimit A, Takahashi M, Mitani K, et al. A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix. *Pathol - Res Pract*. 2015;211(9):657-64.
53. Pengelly RJ, Rowaiye B, Pickard K, Moran B, Dayal S, Tapper W, et al. Analysis of Mutation and Loss of Heterozygosity by Whole-Exome Sequencing Yields Insights into Pseudomyxoma Peritonei. *J Mol Diagn*. 2018;20(5):635-42.
54. Alakus H, Babicky ML, Ghosh P, Yost S, Jepsen K, Dai Y, et al. Genome-wide mutational landscape of mucinous carcinomatosis peritonei of appendiceal origin. *Genome Med*. 2014;6(5):43.
55. Davison JM, Hartman DA, Singhi AD, Choudry HA, Ahrendt SA, Zureikat AH, et al. Loss of SMAD4 Protein Expression is Associated With High Tumor Grade and Poor Prognosis in Disseminated Appendiceal Mucinous Neoplasms: *Am J Surg Pathol*. 2014;38(5):583-92.
56. Misdraji J, Burgart LJ, Lauwers GY. Defective mismatch repair in the pathogenesis of low-grade appendiceal mucinous neoplasms and adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2004;17(12):1447-54.
57. Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF, Ahrendt SA, Holtzman MP, Zureikat AH, et al. Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Mod Pathol*. 2014;27(11):1521-39.
58. Noguchi R, Yano H, Gohda Y, Suda R, Igari T, Ohta Y, et al. Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei. *Cancer Med*. 2015;4(12):1809-16.
59. Gleeson EM, Feldman R, Mapow BL, Mackovick LT, Ward KM, Morano WF, et al. Appendix-derived Pseudomyxoma Peritonei (PMP): Molecular Profiling Toward Treatment of a Rare Malignancy. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8):777-83.
60. Nummela P, Saarinen L, Thiel A, Järvinen P, Lehtonen R, Lepistö A, et al. Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry: Genomic alterations in pseudomyxoma peritonei. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E282-9.

61. Taggart MW, Galbincea J, Mansfield PF, Fournier KF, Royal RE, Overman MJ, et al. High-level Microsatellite Instability in Appendiceal Carcinomas: *Am J Surg Pathol*. 2013;37(8):1192-200.
62. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
63. Huang Y, Alzahrani NA, Chua TC, Morris DL. Histological Subtype Remains a Significant Prognostic Factor for Survival Outcomes in Patients With Appendiceal Mucinous Neoplasm With Peritoneal Dissemination. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(4):360-7.
64. Pietrantonio F, Berenato R, Maggi C, Caporale M, Milione M, Perrone F, et al. GNAS mutations as prognostic biomarker in patients with relapsed peritoneal pseudomyxoma receiving metronomic capecitabine and bevacizumab: a clinical and translational study. *J Transl Med*. 2016;14(1):125.
65. Sugarbaker PH. Epithelial Appendiceal Neoplasms: *Cancer J*. 2009;15(3):225-35.
66. Polanco PM, Ding Y, Knox JM, Ramalingam L, Jones H, Hogg ME, et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Patients with High-Grade, High-Volume Disseminated Mucinous Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):382-90.
67. Votanopoulos KI, Bartlett D, Moran B, Haroon CM, Russell G, Pingpank JF, et al. PCI is Not Predictive of Survival After Complete CRS/HIPEC in Peritoneal Dissemination from High-Grade Appendiceal Primaries. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):674-8.
68. Gonzalez-Moreno S, Brun E, Sugarbaker PH. Lymph Node Metastasis in Epithelial Malignancies of the Appendix With Peritoneal Dissemination Does Not Reduce Survival in Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(1):72-80.
69. Halabi HE, Gushchin V, Francis J, Athas N, MacDonald R, Nieroda C, et al. Prognostic Significance of Lymph Node Metastases in Patients with High-Grade Appendiceal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):122-5.
70. Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Clinicopathologic and Prognostic Features in Patients with Peritoneal Metastasis from Mucinous Adenocarcinoma, Adenocarcinoma with Signet Ring Cells, and Adenocarcinoid of the Appendix Treated with Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1474-80.
71. Arnason T, Kamionek M, Yang M, Yantiss RK, Misdraji J. Significance of Proximal Margin Involvement in Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(4):518-21.
72. Legué LM, Creemers G-J, de Hingh IHJT, Lemmens VEPP, Huysentruyt CJ. Review: Pathology and Its Clinical Relevance of Mucinous Appendiceal Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):1-7.
73. 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.
74. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol*. 2012;13(8):e362-9.

75. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):128-33.
76. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2001;27(3):239-43.
77. McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: Differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy: Complications With HIPEC + EPIC vs. HIPEC-Alone. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):591-6.
78. Lam JY, McConnell YJ, Rivard JD, Temple WJ, Mack LA. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy + early postoperative intraperitoneal chemotherapy versus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy alone: assessment of survival outcomes for colorectal and high-grade appendiceal peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg*. 2015;210(3):424-30.
79. Auer RC, Sivajohanathan D, Biagi J, Conner J, Kennedy E, May T. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:76-95.
80. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Still be Regarded as a Highly Morbid Procedure?: A Systematic Review of Morbidity and Mortality. *Ann Surg*. 2009;249(6):900-7.
81. Glockzin G, Zeman F, Croner RS, Königsrainer A, Pelz J, Ströhlein MA, et al. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(4):285-96.
82. Tejani MA, ter Veer A, Milne D, Ottesen R, Bekaii-Saab T, Benson AB, et al. Systemic Therapy for Advanced Appendiceal Adenocarcinoma: An Analysis From the NCCN Oncology Outcomes Database for Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(8):1123-30.
83. Hatch Q, Gilbert E. Appendiceal Neoplasms. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(05):278-87.
84. Smeenk RM, Bruin SC, van Velthuysen M-LF, Verwaal VJ. Pseudomyxoma Peritonei. *Curr Probl Surg*. 2008;45(8):527-75.



## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

*Introduction* : Les tumeurs néoplasiques épithéliales appendiculaires sont rares et regroupent plusieurs entités ayant des profils évolutifs différents. Les classifications anatomopathologiques ont évolué au fil des années pour tenter de retranscrire cette hétérogénéité. Notre objectif était de décrire la prise en charge des patients atteints de ce type de tumeur et d'identifier les facteurs influençant la survie.

*Matériel et méthodes* : Cette étude était monocentrique, rétrospective, observationnelle et s'intéressait aux patients pris en charge à l'Institut du Cancer de Montpellier de novembre 1996 à décembre 2018 pour une tumeur néoplasique appendiculaire et que nous avons catégorisé selon la classification internationale PSOGI 2012 : néoplasie mucineuse de bas grade de haut grade, adénocarcinome mucineux ou type colorectal, carcinome à cellules en bague à chaton.

*Résultats* : 131 patients ont été inclus. Le taux de survie à 3 ans était 85,5% (IC 95% [76,8 ; 91,1]). Le type histologique et la présence de cellules en bague à chaton dans la tumeur primitive avaient un impact sur la survie. Chez les patients métastatiques, le type d'atteinte péritonéale, le recours à une chirurgie de cytoréduction, la qualité de la résection et l'utilisation d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale avaient une valeur pronostique. La chimiothérapie systémique ne semblait pas apporter un bénéfice.

*Conclusion* : Cette étude rétrospective confirme l'impact pronostique majeur du type histologique de la tumeur appendiculaire et de l'atteinte péritonéale qui y est associée. La chirurgie apparaît comme le traitement qui apporte le plus de bénéfice à condition qu'elle soit complète.

**Mots-clés** : tumeur épithéliale appendiculaire, tumeur mucineuse, cellules en bague à chaton, chirurgie de cytoréduction, chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale, facteur pronostique.