

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/260840517>

[Peritoneal pseudomyxoma: An overview emphasizing pathological assessment and therapeutic strategies].

Article in *Annales de Pathologie* · February 2014

Source: PubMed

CITATION

1

READS

112

17 authors, including:



Laurent Villeneuve

Centre Hospitalier Universitaire de Lyon

40 PUBLICATIONS 271 CITATIONS

SEE PROFILE



Olivier Glehen

Centre Hospitalier Universitaire de Lyon

248 PUBLICATIONS 7,026 CITATIONS

SEE PROFILE



Gerlinde Lang Averous

CHRU de Strasbourg

73 PUBLICATIONS 422 CITATIONS

SEE PROFILE



François Noël Gilly

University of Lyon

246 PUBLICATIONS 6,466 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



RENA-PATH Working Group [View project](#)



www.mnms-platform.com [View project](#)



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Mise au point sur le pseudomyxome péritonéal. Aspects anatomo-pathologiques, et implications thérapeutiques



Peritoneal pseudomyxoma: An overview emphasizing pathological
assessment and therapeutic strategies

Peggy Dartigues^a, Sylvie Isaac^b, Laurent Villeneuve^c,
Olivier Glehen^d, Mathieu Capovilla^e,
Anne Chevallier^f, Sabrina Croce^g, Rachid Kaci^h,
Gerlinde Lang-Averousⁱ, Marie-Hélène Laverrière^j,
Agnès Leroux-Broussier^k, Éliane Mery^l, Flora Poizat^m,
Séverine Valmary-Deganoⁿ,
Véronique Verrièle-Beurrier^o, François- Noël Gilly^d,
Frédéric Bibeau^{p,*}

^a Département d'anatomie pathologique, institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

^b Service d'anatomie pathologique, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France

^c Pôle information médicale, unité de recherche clinique, hospices civils de Lyon, 69495 Lyon, France

^d Service de chirurgie générale et digestive, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France

^e Département d'anatomie pathologique, centre François-Baclesse, 14076 Caen, France

^f Service d'anatomie pathologique, CHU l'Archet II, 06200 Nice, France

^g Département d'anatomie pathologique, institut Bergonié, 33076 Bordeaux, France

^h Service d'anatomie pathologique, CHU Lariboisière, 75010 Paris, France

ⁱ Service d'anatomie pathologique, CHRU de Hautepierre, 67091 Strasbourg, France

^j Service d'anatomie pathologique, CHU Albert-Michallon, 38043 Grenoble, France

^k Département d'anatomie pathologique, institut de cancérologie de Lorraine, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^l Département d'anatomie pathologique, institut Claudius-Regaud, 31052 Toulouse, France

^m Département d'anatomie pathologique, institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille, France

ⁿ Service d'anatomie pathologique, CHU Jean-Minjoz, 25030 Besançon, France

^o Service d'anatomie pathologique, centre Paul-Papin, 49933 Angers, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.bibeau@icm.unicancer.fr (F. Bibeau).

^P Service d'anatomie pathologique, Institut Régional du Cancer de Montpellier-Val d'Aurèle, 34298 Montpellier, France

Accepté pour publication le 17 janvier 2014

Disponible sur Internet le 25 février 2014

MOTS CLÉS

Pseudomyxomes péritonéaux ;
Tumeurs rares ;
Appendice ;
Réseaux

Résumé Le pseudomyxome péritonéal est une entité clinique caractérisée par une ascite gélatineuse associée à des dépôts mucineux disséminés sur le péritoine et envahissant potentiellement les organes abdominaux. Il est considéré comme un processus tumoral lié dans la très grande majorité des cas à une tumeur appendiculaire mucineuse. Les pseudomyxomes peuvent bénéficier d'une approche thérapeutique combinant chirurgie de cytoréduction complète et chimiothérapie intra-péritonéale, qui améliore de façon significative le pronostic. Différentes classifications histopronostiques existent, la plus récente correspondant à celle de l'OMS 2010, individualisant les pseudomyxomes péritonéaux en carcinomes mucineux péritonéaux de bas et haut grade. La rareté de cette entité et la stratégie thérapeutique qui lui est associée, nécessitent des structures de soins spécialisées et le soutien de réseaux cliniques et anatomo-pathologiques. Le but de cet article est d'effectuer une mise au point sur les aspects anatomo-pathologiques des pseudomyxomes péritonéaux et d'en aborder leurs étiologies, leur physiopathologie, leur prise en charge thérapeutique et leurs interactions avec les réseaux des tumeurs rares.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Pseudomyxoma peritonei;
Rares tumors;
Appendix;
Networks

Abstract Pseudomyxoma peritonei is a clinical entity characterized by a gelatinous ascite associated with mucinous tumor deposits spreading on peritoneal surface and potentially invading abdominal organs. It is considered as a tumor process linked, in most of cases, to a mucinous appendiceal neoplasm. Pseudomyxoma peritonei may benefit from a therapeutic strategy combining cytoreductive surgery and intra-peritoneal chemotherapy, which has led to a major prognosis improvement. Different classifications are available and the last one corresponds to the WHO 2010 version, which individualizes pseudomyxoma peritonei in two classes: low grade and high grade mucinous carcinoma. The very low frequency of this entity and its specific therapeutic strategy need specific health care centres, as well as physicians and pathologists collaborating through dedicated networks. The aim of this article is to summarize the pathology, causes, mechanisms and therapeutic approaches of pseudomyxoma peritonei, as well as their interfaces with dedicated networks.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Le pseudomyxome péritonéal est un terme descriptif, et non un diagnostic histopathologique, illustrant un syndrome clinique relatif à l'accumulation dans la cavité péritonéale (et/ou pelvienne) de matériel mucineux, quelle qu'en soit la cause. Sa signification pronostique est évaluée par différentes classifications, élaborées sur des critères jusqu'ici morphologiques [1–10]. Dans sa dernière version datant de 2010, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une nouvelle classification du pseudomyxome péritonéal [9]. Si la plupart des études anatomo-cliniques ont maintenant souligné l'écrasante fréquence de l'origine appendiculaire, le génie biologique de cette maladie est encore à ce jour source de débat [11–12]. La détermination de profils phénotypiques et mutationnels plus précis [13–19] devrait permettre de progresser dans la compréhension physiopathologique de cette maladie. En attendant de pouvoir disposer de classifications plus précises, il faut garder à l'esprit que des recommandations pour la prise en charge des tumeurs rares du péritoine, dont fait partie le pseudomyxome péritonéal, existent et permettent d'adresser les malades à des centres de compétence et de référence, pour une prise en charge adaptée. Le but de cet article est d'effectuer une mise au point sur les pseudomyxomes péritonéaux et sur leur étiologie la plus fréquente, les tumeurs mucineuses appendiculaires. Les

aspects anatomo-pathologiques y seront abordés ainsi que ceux physiopathologiques et thérapeutiques. L'interaction avec les réseaux des tumeurs rares sera également soulignée.

Définition

Comme cela a été évoqué précédemment, le pseudomyxome péritonéal correspond à une entité anatomo-clinique caractérisée par un épanchement d'abondance variable dans la cavité péritonéale, d'aspect particulier, visqueux ou mucineux, associé ou non à des cellules épithéliales néoplasiques. Le pseudomyxome péritonéal a aussi pour synonyme ascite gélatineuse, maladie gélatineuse du péritoine et « jelly belly » selon la terminologie anglo-saxonne.

Épidémiologie

Le pseudomyxome péritonéal est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 1 à 2 cas par million d'habitants et par an, selon les études [20]. Cette incidence est de 2 pour 10 000 laparotomies [21]. Les femmes semblent plus touchées que les hommes, avec un âge au diagnostic variant de 20 à 80 ans.

Historique et étiologies

La première description clinique remonte à 1842, publiée par Rokitsky. La terminologie de pseudomyxome péritonéal date elle de 1884, rapportée par Werth, à propos d'une patiente atteinte d'un cystadénome ovarien associée à une dissémination mucineuse péritonéale [22]. Enfin la première observation de pseudomyxome péritonéal d'origine appendiculaire remonte à 1901 [23]. Le pseudomyxome péritonéal est actuellement considéré comme un état néoplasique, dont le spectre s'étend d'une maladie indolente à une maladie agressive.

L'atteinte péritonéale observée dans les pseudomyxomes péritonéaux est secondaire dans la grande majorité des cas, à des lésions appendiculaires de nature néoplasique (90 % des cas) [9,10,24,25], plus rarement ovariennes [26–29], ou coliques [30], et exceptionnellement gastriques [31], pancréatiques [32,33], vésiculaires [34], tubaires [35], de l'ouraue [36], pulmonaires [37] et mammaires [38].

Dans l'étude multicentrique française récente, publiée en 2010 et portant sur 301 patients, l'origine du pseudomyxome péritonéal était appendiculaire dans 91 % des cas, ovarienne dans 7 % et inconnue dans 2 % des cas [39].

Néanmoins la lésion causale sous-jacente, si elle est le plus souvent de nature néoplasique, mucineuse et de siège appendiculaire, peut exceptionnellement s'expliquer par une rupture directe d'organe ou par fuite de mucus à partir de lésions non tumorales et appendiculaires [40,41] : mucocèle appendiculaire rompu avec dissémination mucineuse péritonéale, d'origine rétentionnelle, secondaire à un obstacle non néoplasique sous la forme d'un stercolithe obstruant la lumière, ou diverticule rompu. Enfin, parmi les causes exceptionnelles, à l'origine de pseudomyxome péritonéal, citons encore les anomalies congénitales du tractus digestif sous la forme de duplications intestinales dégénérées [42,43] et les métaplasies mucineuses des trompes de fallopes [44].

Schéma physiopathologique, voies de dissémination et potentiel métastatique

Le principal schéma physiopathologique retenu pour expliquer la survenue de pseudomyxome péritonéal, est celui d'une rupture appendiculaire, comportant une prolifération épithéliale mucineuse, à l'origine d'un essaimage de mucus et de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale. Une des hypothèses sous-tendant l'extension dans la cavité abdominale de la néoplasie mucineuse primitive est la suivante : la faible agressivité en termes de potentiel invasif tissulaire de la prolifération épithéliale mucineuse pourrait être contrecarrée par l'acquisition de nouvelles propriétés biologiques des cellules épithéliales d'origine, s'intégrant au concept de la transition épithélio-mésenchymateuse ou EMT [45]. Les cellules pourraient s'accompagner d'une perte d'adhésion, potentialisant ainsi leur diffusion à la surface péritonéale. Le courant intra-abdominal existant dans la cavité abdominale est à l'origine du transport passif des cellules néoplasiques, encore appelé phénomène de redistribution [46], jusqu'au site d'absorption du fluide. Après s'être greffées dans différentes « niches », tels que les espaces sus-phréniques, l'épiploon, la gouttière pariéto-colique gauche et le pelvis, les cellules vont proliférer. La cinétique d'évolution de cette séquence est liée aux

caractéristiques histologiques de la prolifération épithéliale intra-péritonéale.

La dissémination par voie hématogène et/ou lymphatique est rare. Par conséquent l'apparition de métastases viscérales, au cours de l'évolution de la maladie, bien que possible, reste anecdotique et son impact clinique est mal documenté [47–49]. La dissémination extra-péritonéale du pseudomyxome est également rare, presque exclusivement d'origine iatrogénique [50,51], ou liée à la présence de défauts anatomiques congénitaux [52].

Des métastases extra-abdominales peuvent être exceptionnellement observées au niveau de la plèvre et du poumon [53]. Contrairement à la plèvre, pour laquelle il s'agit plutôt d'une extension de la maladie secondairement à une plaie diaphragmatique post-chirurgicale ou à une communication pleuro-péritonéale congénitale, il semblerait que les localisations pulmonaires soient secondaires à une dissémination hématogène et/ou lymphatique.

Approche moléculaires des pseudomyxomes péritonéaux

À ce jour il n'existe pas de paramètre moléculaire pertinent pour évaluer le pronostic des pseudomyxomes péritonéaux. Cependant une étude récente et originale d'expression génique, fait part de résultats prometteurs permettant de dégager une signature moléculaire différente entre les métastases péritonéales d'origine colique et appendiculaire [54]. En outre, les auteurs ont pu identifier plusieurs voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse appendiculaire et ont établi à partir de 15 gènes, une signature pronostique des métastases péritonéales d'origine appendiculaire, avec une survie à 5 ans variant de 100 % à 50 % en fonction des groupes. Parmi les mécanismes moléculaires potentiellement incriminés dans la carcinogenèse du pseudomyxome péritonéal, la dérégulation de la voie Wnt/ β -caténine par des agents bactériens reste à élucider. Une étude pilote prospective est en cours, afin d'explorer l'effet d'une administration d'antibiotiques avant et après chirurgie de cytoréduction, et d'évaluer son impact pronostic [55–57]. En effet Semino-mora et al. ont montré dans les pseudomyxomes péritonéaux la présence de bactéries entériques, parmi lesquelles figurait *Helicobacter pylori*, alors que l'on supposait le péritoine stérile. En outre, la densité observée d'*Helicobacter pylori* était corrélée à la gravité de la maladie. Le traitement antibiotique préopératoire permettait par ailleurs de diminuer la densité bactérienne. *Helicobacter pylori* est reconnu comme agent carcinogène impliqué dans les tumeurs gastriques épithéliales et lymphoïdes (lymphomes de type MALT). Compte tenu de ces éléments, les auteurs suggèrent l'adjonction d'un traitement antibiotique à l'arsenal thérapeutique conventionnel. La diminution de la densité de bactéries intra-abdominales permettrait ainsi de limiter l'inflammation chronique, facteur actuellement impliqué dans les différentes étapes moléculaires de la tumorigenèse.

Examens diagnostiques

La symptomatologie est peu spécifique : distension abdominale, syndrome pseudo-appendiculaire et troubles intestinaux constituent des points d'appels fréquents. Concernant l'imagerie, la tomomodensitométrie peut orienter le diagnostic lorsque la maladie est évoluée, en objectivant

un festonnement (ou « scalloping ») hépatosplénique, quasi pathognomonique du pseudomyxome péritonéal, lié à une abondante ascite gélatineuse et associé à un envahissement des gouttières pariéto-coliques bilatérales, à un gâteau épiploïque et à un isolement de l'intestin-grêle au centre de la cavité péritonéale [58].

Parmi les autres examens radiographiques, l'imagerie fonctionnelle par TEP-TDM (tomographie par émission de positons-tomodensitométrie) semble utile pour orienter la prise en charge thérapeutique en évaluant l'étendue de la maladie [59]. L'utilisation des marqueurs tumoraux sériques n'est pas démontrée. Le dosage du CA19-9 comme marqueur pronostique de rechute chez des patients traités a été suggéré par plusieurs études [60,61].

Le diagnostic positif définitif est évidemment anatomo-pathologique, reposant sur une ponction ramenant du liquide gélatineux, par voie transcutanée ou par biopsies sous coelioscopie.

Historique des classifications anatomo-pathologiques des pseudomyxomes péritonéaux

Pour comprendre l'évolution vers la classification OMS 2010 et les questions qu'elle suscite, il est nécessaire d'avoir à l'esprit les principaux travaux qui ont concerné les pseudomyxomes péritonéaux ces 20 dernières années.

Carr et al. ont été parmi les premiers, en 1995, à individualiser l'impact pronostique de la localisation appendiculaire et extra-appendiculaire des tumeurs mucineuses, la première se caractérisant par une évolution indolente, la seconde présentant une moins bonne survie [1]. La classification princeps élaborée par Ronnet, de façon contemporaine à celle de Carr, a été établie à partir des données de survie de différents groupes de patients traités de façon homogène [2]. Elle est basée sur l'aspect histologique de la prolifération péritonéale et sur la nature de la tumeur primitive appendiculaire, dont la prolifération péritonéale est le plus souvent issue. Cette classification historique distingue 3 catégories : l'adénomucinoïse péritonéale disséminée ou DPAM (Diffuse Peritoneal Adenomucinosis), la carcinose mucineuse péritonéale ou PMCA (Peritoneal Mucinous Carcinoma) et la carcinose mucineuse péritonéale avec aspects intermédiaires et discordants PMCA-I/D (Peritoneal Mucinous Carcinoma Intermediate/Discordant). La première catégorie (DPAM) est assimilée à une dissémination passive d'épithélium et de mucine, après rupture de l'appendice, la troisième à une carcinose péritonéale classique. La deuxième correspond à une prolifération péritonéale intermédiaire mixte associant des aspects de bas et haut grade, ou présentant des aspects histologiques discordants entre la lésion appendiculaire et celles présentes au niveau du péritoine. Cette classification se justifiait par des taux de survie globale à 5 ans de 75 % pour les DPAM, 50 % pour les PMCA-I/D et 14 % pour les PMCA [2]. Les critiques liées à ce travail résultent essentiellement de la sélection des lésions primitives qui n'étaient pas toutes d'origine appendiculaire, mais aussi colique et intestinale, et donc associées à des pronostics potentiellement différents. Deux autres classifications, cette fois-ci dichotomiques, ont été proposées par la suite par Bradley et al. [5] et Misdradj et al. [6]. Bradley a montré dans une série de 101 patients tous atteints d'un pseudomyxome péritonéal d'origine appendiculaire et traités uniformément dans la même institution,

que le taux de survie à 5 ans ne différait pas significativement entre DPAM (68 %) et PMCA-I/D (63 %). En revanche, il était significativement supérieur à celui des PMCA (38 %) [5]. Misdradj a analysé 107 tumeurs mucineuses appendiculaires selon leur degré d'atypie, les bas grades étant dénommées tumeur mucineuses appendiculaires de bas grade ou LAMN (Low grade Appendiceal Mucinous Neoplasms), les haut grades cystadénocarcinomes mucineux non invasifs pour ceux ne dépassant pas la musculaire muqueuse et adénocarcinomes invasifs mucineux pour ceux présents dans le péritoine. Tous les cas de LAMN limités à la muqueuse étaient guéris, alors que 67 % des patients avec atteinte péritonéale présentaient une récurrence ou une évolution fatale [3]. Parmi les atteintes péritonéales, la survie était nettement plus élevée chez les patients atteints de lésions présentant des aspects de LAMN (bas grade) que chez les patients présentant des lésions de haut grade [3]. Les travaux de Bradley et al. [5] et Misdradj et al. [3] ont ainsi souligné l'impact pronostique du grade dans les pseudomyxomes. Pai et Longacre dans une publication datant de 2009 ont confirmé ces données, en soulignant encore le mauvais pronostic des tumeurs de haut grade siégeant dans la cavité péritonéale, assimilés à des adénocarcinomes. Mais ils ont aussi identifié un groupe à très bas risque de récurrence : les tumeurs mucineuses appendiculaires de bas grade comportant des plages de mucine acellulaire extra-appendiculaire [6]. Ce même constat a été effectué par Yantiss et al. [7]. L'ensemble des classifications proposées dans la littérature reflète les différences d'opinion sur la nature des dépôts mucineux dans le péritoine. Certains auteurs pensent ainsi qu'ils sont plus liés à la rupture d'appendice aboutissant à une dissémination de mucine et d'épithélium adénomateux dans la cavité péritonéale, qu'à un véritable processus carcinomateux [2,3]. Ces arguments reposent sur l'absence de critères incontournables de malignité tels que des glandes d'aspect indiscutablement tumorales et un stroma desmoplasique. En effet, les pseudomyxomes péritonéaux se caractérisent souvent par des plaques de mucine associées à des lambeaux d'épithélium sans atypie. À l'inverse, d'autres auteurs, ainsi que ceux ayant participé aux classifications de l'OMS 2010 et de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), considèrent que les dépôts mucineux péritonéaux s'intègrent à un processus tumoral malin et doivent recevoir la terminologie de carcinome [9]. Cette vision repose sur les éléments suivants : certains carcinomes peuvent être extrêmement bien différenciés, avec des atypies minimales ; l'invasion des organes est fréquente et constitue généralement un critère de malignité ; l'invasion des carcinomes mucineux (ou colloïdes muqueux) s'effectue le plus souvent suivant un mode expansif, sans s'accompagner d'une infiltration franche et de réaction desmoplasique. Enfin, les tumeurs mucineuses, dès qu'elles sont extra-appendiculaires, peuvent être à l'origine d'une ascite gélatineuse progressive, récidivante et fatale dans la moitié des cas.

Diagnostic anatomo-pathologique et classification histologique OMS 2010 des pseudomyxomes péritonéaux

Étape macroscopique

L'examen macroscopique doit confirmer la présence de dépôts gélatineux à la surface du péritoine. Il a également pour but d'évaluer l'étendue des lésions observées en

précisant leur topographie et en confrontant les résultats de cette analyse à ceux objectivés par le chirurgien. Dans ce cadre, les prélèvements transmis doivent être précisément identifiés. Il est par ailleurs souhaitable de travailler en collaboration avec l'équipe chirurgicale, pour qu'elle transmette un schéma des régions de l'abdomen potentiellement atteintes. L'examen macroscopique repose sur un échantillonnage soigneux des nombreuses lésions réséquées, destiné à objectiver microscopiquement des facteurs d'agressivité de la maladie, tels que le grade et l'infiltration potentielle d'organes.

Des recommandations pour la prise en charge macroscopique ont été émis (accord d'experts et groupe RENA-PATH). Dans ce cadre il est proposé :

- de prélever au minimum un échantillon par flacon transmis par le bloc opératoire, si la maladie est homogène, et plus s'il existe des zones suspectes ;
- de réaliser l'échantillonnage des zones les plus charnues et les plus adhérentes pour évaluer ultérieurement de la cellularité ;
- de réaliser l'échantillonnage des zones les plus adhérentes aux organes de voisinages (iléon, côlon, foie, rate, ovaire, utérus) pour mettre en évidence des foyers microscopiquement invasifs ;
- de réaliser une recherche minutieuse de ganglions, un envahissement ganglionnaire étant un facteur de mauvais pronostic ;
- d'utiliser une fixation formolée (formol tamponné) et de proscrire l'utilisation de l'AFA ou le liquide de Bouin ;
- de congeler du tissu tumoral, parvenant à l'état frais, avant fixation (2 tubes minimum, sur des zones charnues), avec si possible du tissu sain.

Au terme de cette analyse macroscopique, un compte rendu est rédigé par le pathologiste.

À ce jour, il n'existe pas de compte rendu macroscopique standardisé.

Examen microscopique

Selon la dernière édition de l'OMS 2010, la terminologie employée répondant à l'extension péritonéale d'une néoplasie mucineuse correspond au terme de carcinome péritonéal mucineux [9]. Ces lésions péritonéales sont classées en deux groupes distincts, selon le grade histologique de la prolifération mucineuse. La détermination du grade histologique repose sur des critères cytologiques et architecturaux qui sont précisés ci-dessous. Dans la dernière version de l'OMS, cette classification est indexée au sein du chapitre traitant des adénocarcinomes de l'appendice [9]. Cette classification distingue ainsi :

Le carcinome mucineux péritonéal de bas grade ou pseudomyxome péritonéal de bas grade qui est caractérisé par :

- la présence de flaques de mucine comportant cellules épithéliales mucosécrétantes, ou pouvant être acellulaires (Fig. 1) ;
- des lambeaux de cellules épithéliales unistratifiées, des amas, ou des courtes papilles parfois en très faible quantité (Fig. 2 et 3) ;
- des noyaux de cellules épithéliales petits et réguliers (Fig. 2 et 3) ;
- une mucosécrétion intracytoplasmique d'abondance variable colorée par le PAS et le bleu Alcian ;
- de rares mitoses.

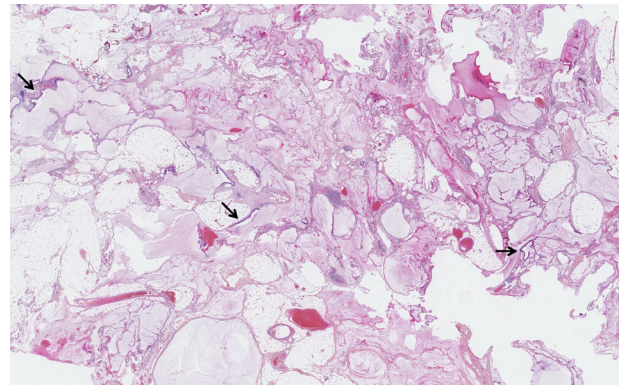


Figure 1. Carcinome mucineux péritonéal de bas grade. Présence de larges plages de mucine paucicellulaire. De rares lambeaux d'épithélium sont visibles (flèches).
Low grade mucinous carcinoma peritonei. Large mucin pools, poorly cellular. Notice the rare epithelium strips (arrows).

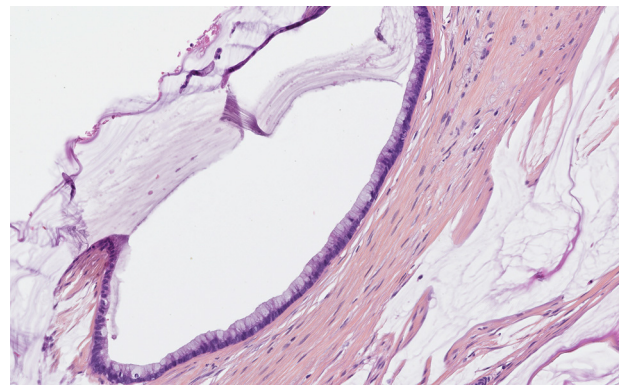


Figure 2. Carcinome mucineux péritonéal de bas grade. Épithélium sans atypie comportant des noyaux au pôle basal et une mucosécrétion conservée.
Low grade mucinous carcinoma peritonei. Epithelium without marked atypia, with cells in single layers and intracytoplasmic mucin.

Le carcinome mucineux péritonéal de haut grade (ou pseudomyxome péritonéal de haut grade) qui est caractérisé par :

- une cellularité souvent élevée au sein des flaques de mucine (Fig. 4 et 5) ;
- des lambeaux, des amas ou des fusions glandulaires aboutissant à des aspects cribriformes (Fig. 5) ;

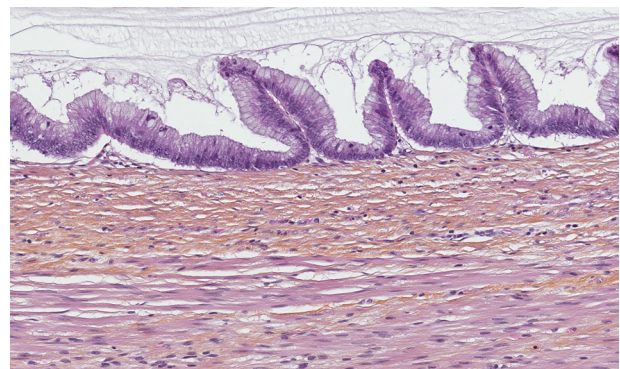


Figure 3. Carcinome mucineux péritonéal de bas grade. Ébauches de papilles comportant un épithélium sans atypie.
Low grade mucinous carcinoma peritonei. Papillary tufting and epithelium without atypia.

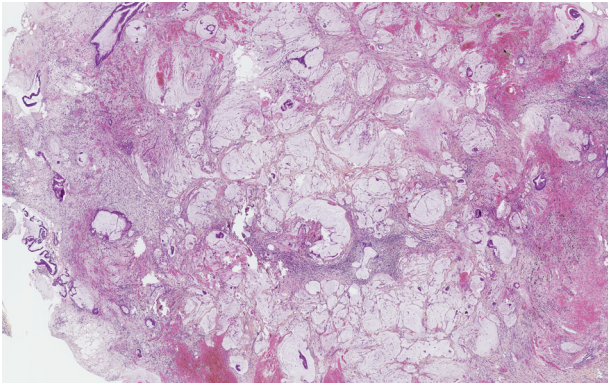


Figure 4. Carcinome mucineux péritonéal de haut grade. Glandes et amas cellulaires atypiques au sein de flaques de mucus, visibles dès le faible grossissement. Noter la densité cellulaire supérieure à celle observée dans le bas grade.
High grade mucinous carcinoma peritonei. Clusters of atypical cells floating in mucin pools, visible at low power view. Notice the higher tumor cell density than the one observed in low grade.

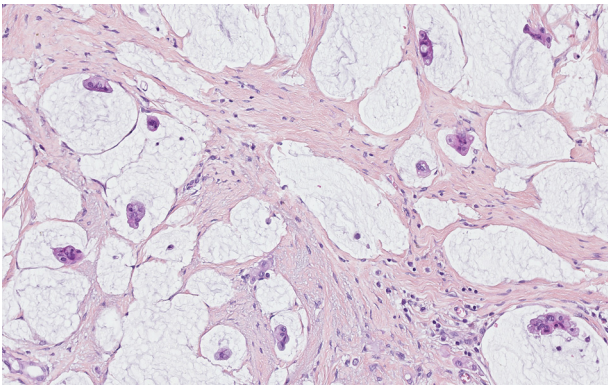


Figure 5. Carcinome mucineux péritonéal de haut grade. Amas cellulaires atypiques au sein de flaques de mucus.
High grade mucinous carcinoma peritonei. Clusters of atypical cells floating in mucin pools.

- la présence éventuelle de cellules indépendantes, en bague à chatons (Fig. 6) ;
- des atypies cytologiques caractérisées, de haut grade, parfois même très focales, définies par la présence

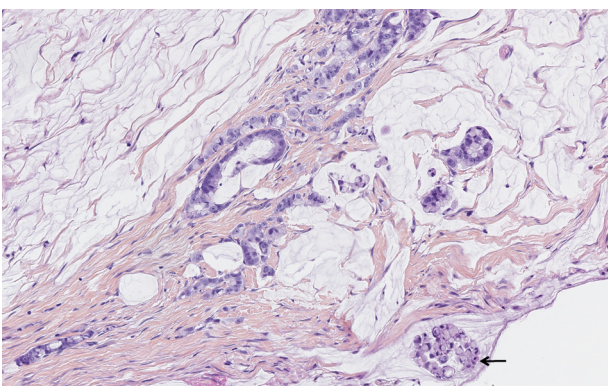


Figure 6. Carcinome mucineux péritonéal de haut grade. Tubes et cordons tumoraux présentant des atypies marquées associés à une stroma réaction desmoplasique. Présence de cellules en bague à chatons (flèche).
High grade mucinous carcinoma peritonei. Tubes and trabeculae of tumor cells with marked atypia and desmoplasia. Notice the associated signet ring cells (arrow).

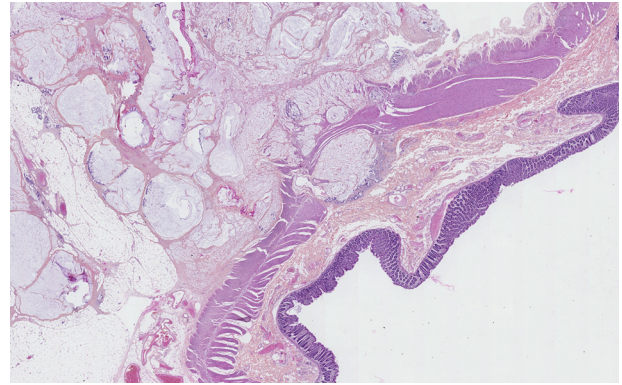


Figure 7. Caractère invasif d'un carcinome mucineux péritonéal. Flaques de mucus peu cellulaires envahissant le côlon, de la sous-séreuse jusqu'à la sous-muqueuse.
Invasive feature of a mucinous carcinoma peritonei. Poor cellular mucin pools invading the colon from the sub-serosa to the lamina propria.

de cellules cubo-cylindriques, au rapport nucléocytoplasmique élevé, à l'anisocytose et à l'anisocaryose marquées, au noyau augmenté de taille, hyperchromatique, nucléolé, à la membrane nucléaire épaissie, à la mucosécrétion intracytoplasmique diminuée (Fig. 6) ;

- la présence de mitoses en nombre augmentée et parfois anormales ;
- la possibilité d'une réaction desmoplasique ;
- un envahissement possible des organes de voisinage (Fig. 7–10).

Le groupe RENA-PATH recommande de grader les récurrences péritonéales successives, mais de ne pas grader les exceptionnelles carcinomes péritonéales mucineuses traitées par chimiothérapie néoadjuvante.

Cette nouvelle classification OMS des carcinomes péritonéales mucineuses amène certains commentaires. Concernant la carcinome péritonéale mucineuse de bas grade, il existe un spectre morphologique s'étendant de la flaque de mucine pure ou acellulaire, à la prolifération épithéliale mucineuse de bas grade, qui peut revêtir des aspects papillaires. Par définition il n'y a pas de cellules en bague à chaton et pas d'envahissement des organes de voisinage.



Figure 8. Caractère invasif d'un carcinome mucineux péritonéal. Aspect macroscopique. Dépôts de mucine sur la capsule splénique, envahissant focalement le parenchyme.
Mucinous carcinoma peritonei. Gross examination. Mucin deposits on the splenic capsule, focally invading the parenchyma.

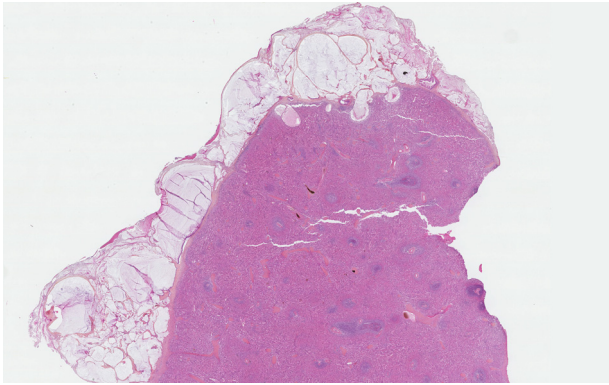


Figure 9. Caractère invasif d'un carcinome mucineux péritonéal. Dépôts de mucine sur la capsule splénique, envahissant focalement le parenchyme.
Mucinous carcinoma peritonei. Mucin deposits on the splenic capsule, focally invading the parenchyma.

Les carcinomes péritonéaux mucineux de haut grade, outre la cellularité augmentée et les atypies cytonucléaires de haut grade associées à des anomalies architecturales variables, peuvent présenter un envahissement des organes de voisinage. Selon la classification de l'OMS 2010, la présence d'une telle infiltration quel que soit le degré d'atypie objectif, permet de classer le carcinome péritonéal mucineux en haut grade. Ce dernier critère fait l'objet de débat lorsque l'infiltration est réalisée par des plaques de mucus acellulaires et de façon expansive.

Diagnostic et classification histologique OMS 2010 des néoplasies épithéliales mucineuses appendiculaires

Tout comme leurs extensions péritonéales, les lésions épithéliales néoplasiques mucineuses appendiculaires forment un spectre continu allant de la néoplasie de bas grade non invasive à la néoplasie de haut grade et invasive.

Les nombreuses controverses sur la nomenclature des néoplasies mucineuses appendiculaires résultent du fait que certaines lésions de bas grade s'apparentant morphologiquement à des lésions bénignes « adénomateuses » ont un pronostic incertain. Ces lésions ont en effet la capacité de proliférer en dehors de l'appendice, comme cela a été

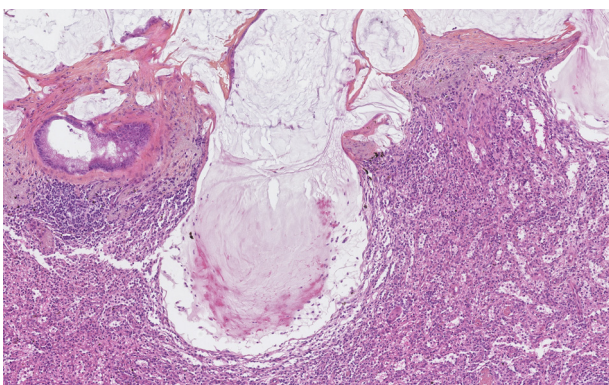


Figure 10. Caractère invasif d'un carcinome mucineux péritonéal. Infiltration expansive du parenchyme splénique, sous forme de plaques de mucine.
Mucinous carcinoma peritonei. Pushing invasion by mucin pools of the splenic parenchyma.



Figure 11. Appendice dilaté en relation avec une tumeur mucineuse.
Appendiceal distention caused by a mucinous neoplasm.

précédemment précisé, dans la cavité péritonéale, et d'être parfois à l'origine de localisations ganglionnaires ou viscérales. La terminologie consacrée par la dernière édition de l'OMS 2010 [9], est la suivante : néoplasies mucineuses de bas grade, correspondant aux « Low grade appendiceal mucinous neoplasms » (LAMN) et adénocarcinome mucineux.

Examen macroscopique

Il est recommandé (accord d'experts) de prélever l'appendice de façon exhaustive, surtout dans une présentation macroscopique kystique (mucocèle appendiculaire) (Fig. 11), afin d'examiner l'épithélium de revêtement qui est souvent abrasé, sans omettre la limite de la base. Il est également important de rechercher macroscopiquement une zone de rupture et/ou de perforation qui sera confirmée microscopiquement (Fig. 12 et 13).

Examen microscopique

Les néoplasies mucineuses appendiculaires de bas grade sont caractérisées par :

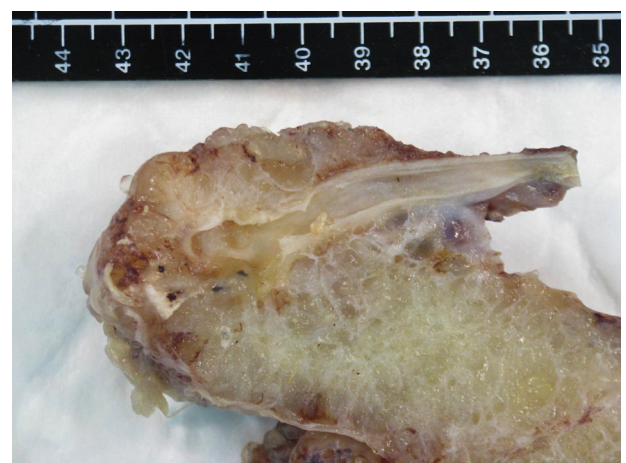


Figure 12. Tumeur mucineuse appendiculaire avec paroi rompue et dépôts de mucine sur la séreuse et dans l'épiploon. Aspects macroscopiques.
Appendiceal mucinous neoplasm with mucin extrusion through the wall and mucin deposits at the serosal surface and in the omentum. Gross examination.

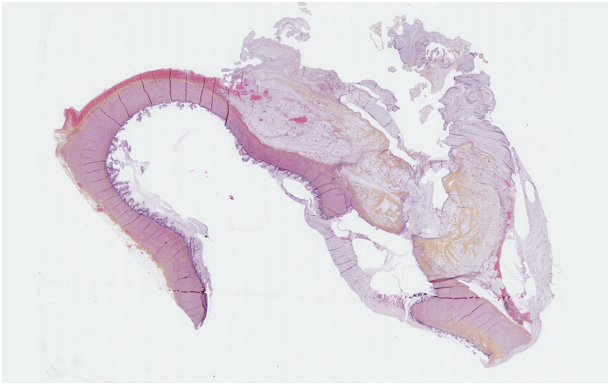


Figure 13. Tumeur mucineuse appendiculaire rompue et dépôts de mucine extra-appendiculaire.
Appendiceal mucinous neoplasm with mucin extrusion through the wall.

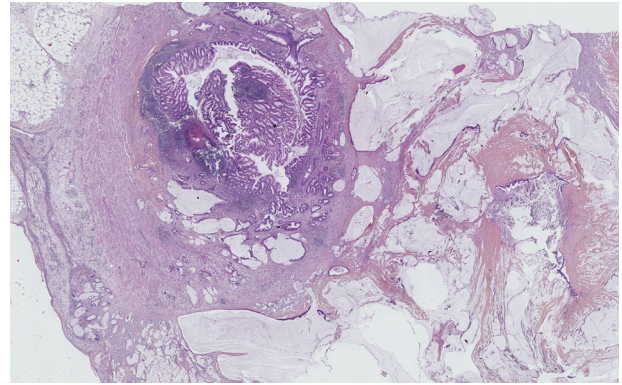


Figure 16. Adénocarcinome appendiculaire. Tubes adénocarcinomeux dépassant la musculature et envahissant le mésoappendice.
Appendiceal adenocarcinoma. Tumor glands beyond the muscular wall invading the mesoappendix.

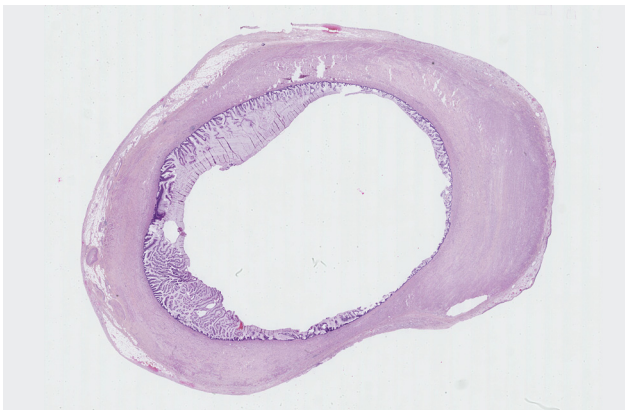


Figure 14. Tumeur mucineuse appendiculaire de bas grade. Noter l'aspect villosité et l'atrophie partielle de la muqueuse.
Low grade mucinous appendiceal tumor (so-called LAMN). Notice the villous feature, and the partial atrophy of the mucosa.

- une prolifération d'architecture villosité, festonnée ou ondulée (Fig. 14 et 15) ;
- un front d'invasion large et régulier (type « pushing » selon la terminologie anglo-saxonne) ;
- une sous-muqueuse atrophique et fibreuse (Fig. 14) ;
- une absence de réaction desmoplasique ;

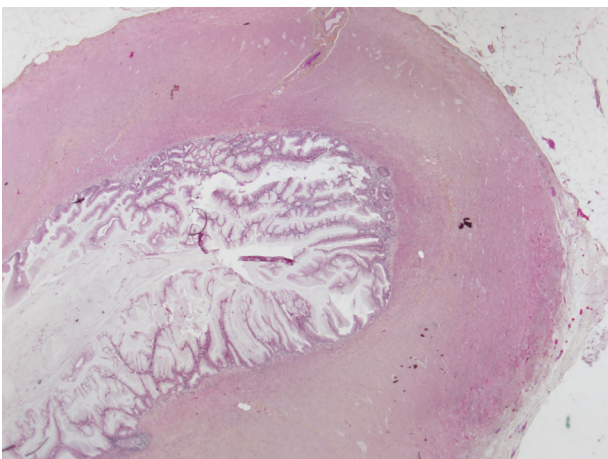


Figure 15. Tumeur mucineuse appendiculaire de bas grade. Noter l'aspect villosité et la fibrose de la sous-muqueuse.
Low grade mucinous appendiceal tumor (so-called LAMN). Notice the villous feature and the fibrosis of the lamina propria.

- des cellules épithéliales aux atypies cytonucléaires et architecturales minimales, quand elles persistent et sont analysables (car le revêtement épithélial est souvent abrasé avec une paroi appendiculaire dénudée) ;
- des cellules mucosécrétantes, cylindriques cuboïdales ou aplaties, en quantité variable, unistratifiées ;
- des noyaux petits et réguliers ;
- de rares mitoses.

- Les adénocarcinomes mucineux sont caractérisés par :
- un aspect invasif, déterminé par la présence de tubes tumoraux au-delà de la musculature muqueuse (Fig. 16) ;
 - une réaction stromale desmoplasique ;
 - des atypies cytologiques et architecturales sévères (de haut grade) (Fig. 17), parfois focales ;
 - des mitoses en nombre augmenté ;
 - la présence possible de cellules en bague à chaton.

Cette nouvelle classification OMS 2010 des lésions épithéliales néoplasiques mucineuses appendiculaires amène certains commentaires.

Les tumeurs mucineuses appendiculaires ne dépassant pas la musculature muqueuse et réséquées en totalité ont un excellent pronostic [3]. Par ailleurs ces tumeurs, lorsqu'elles s'accompagnent de dépôts de mucine acellulaire au niveau du mésoappendice, sont également associées à un excellent pronostic et peuvent être traitées par chirurgie seule [6,7].

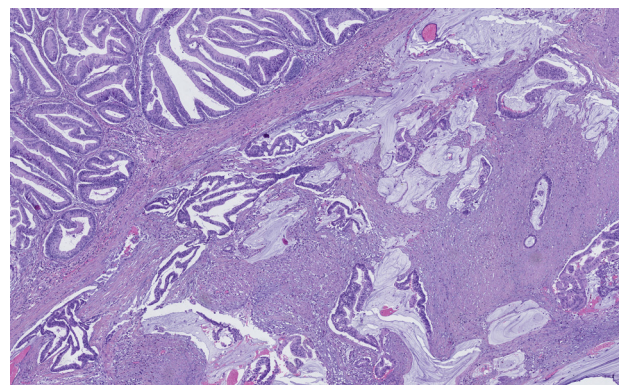


Figure 17. Adénocarcinome appendiculaire. Tubes adénocarcinomeux dépassant la musculature et envahissant le mésoappendice. Noter les atypies architecturales.
Appendiceal adenocarcinoma. Tumor glands beyond the muscular wall invading the mesoappendix. Notice the marked architectural atypia.

Il faut cependant garder à l'esprit qu'un échantillonnage soigneux et exhaustif lors de l'examen macroscopique est indispensable pour rechercher la présence d'épithélium extra-appendiculaire. Dans tous les cas, les patients doivent faire l'objet d'un suivi approprié. Les tumeurs mucineuses appendiculaires qui franchissent la musculature muqueuse s'accompagnent en effet d'un risque de dissémination péritonéale, imposant selon la classification OMS 2010, le terme de carcinome à toute prolifération qui présente ces caractéristiques d'extension dans l'appendice.

Détermination du stade des tumeurs mucineuses appendiculaires

Cette évaluation doit être réalisée de façon optimale, en analysant de façon conjointe les lésions appendiculaires et péritonéales.

Selon la 7^e édition de la classification TNM-AJCC, une tumeur mucineuse appendiculaire, quel que soit son grade, présentant une dissémination péritonéale limitée au quadrant inférieur droit doit être classée T4a (stade IIa ou IIIa). Toute dissémination mucineuse péritonéale dépassant le quadrant inférieur droit doit être classée M1a (stade IV) [62].

Problèmes diagnostiques liés à l'origine appendiculaire

La difficulté d'identifier l'origine appendiculaire de lésions péritonéales mucineuses est parfois liée à l'impossibilité d'examiner l'appendice en cas de récurrence péritonéale, qui peut survenir tardivement après l'exérèse initiale. Elle peut être également en rapport avec des lésions extra-appendiculaires très développées, notamment des lésions mucineuses ovariennes, associées à d'autres localisations péritonéales, « masquant » l'origine appendiculaire. Compte tenu de ces éléments, il est recommandé (accord d'experts, groupe RENA-PATH) :

- d'évaluer systématiquement, quand cela est possible, les lésions mucineuses appendiculaires synchrones des lésions péritonéales ;
- de récupérer les documents histopathologiques provenant d'un laboratoire extérieur si besoin, pour comparer l'aspect morphologique des lésions mucineuses appendiculaires et péritonéales ;
- de valider le diagnostic histopathologique par une deuxième lecture en adressant le cas (lames) au groupe expert RENA-PATH.

La place de l'immunohistochimie est limitée pour orienter le diagnostic étiologique des pseudomyxomes péritonéaux.

Une tumeur mucineuse de type intestinal présente un phénotype habituellement CK7-, CK20+ quel que soit son origine [63,64]. Dans la mesure où un pourcentage significatif de tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire exprime des marqueurs réputés intestinaux, comme la cytokératine 20 (80% des cas dans certaines séries) ou CDX2 (40% des cas), l'utilisation de ces marqueurs ne revêt que peu d'intérêt en pratique. D'autres marqueurs ont été proposés, mais leur pertinence et leur valeur diagnostique n'ont pas été confirmées.

L'approche moléculaire semble plus intéressante : quelques études pilotes ont démontré le caractère clonal des lésions de pseudomyxome péritonéal et leur association

à une signature moléculaire de type appendiculaire plutôt qu'ovarien [18].

Quels sont les points majeurs des aspects anatomo-pathologiques des pseudomyxomes péritonéaux et des tumeurs épithéliales appendiculaires mucineuses en 2013 ?

Les pseudomyxomes péritonéaux et les tumeurs épithéliales appendiculaires mucineuses dont ils sont majoritairement issus constituent une entité rare mais complexe. Il paraît important d'en souligner les paramètres majeurs qui les caractérisent en 2013 :

- les tumeurs épithéliales mucineuses appendiculaires limitées à la muqueuse sont d'excellent pronostic ;
- les tumeurs épithéliales mucineuses appendiculaires comportant des plages de mucine acellulaire dans la paroi (c'est-à-dire la musculature) ou dans le mésoappendice sont d'excellent pronostic ;
- toute prolifération épithéliale mucineuse appendiculaire présente au-delà de la musculature muqueuse comporte un risque de dissémination péritonéale ;
- selon la classification OMS 2010, la présence d'une prolifération épithéliale mucineuse extra-appendiculaire doit être considérée comme un carcinome mucineux péritonéal et grader en bas ou haut grade ;
- le grade des carcinomes mucineux péritonéaux a un impact pronostique reconnu et est indispensable à préciser ;
- le stade des tumeurs épithéliales mucineuses appendiculaires est identique à celui des adénocarcinomes colorectaux, excepté pour la situation suivante :
 - une atteinte du quadrant inférieur droit doit être classée T4a et non M1,
 - une atteinte au-delà du quadrant inférieur droit doit être classée M1a et considérée comme une maladie métastatique.

Prise en charge thérapeutique : un véritable virage depuis les années 2000

Historiquement, la prise en charge des patients reposait sur la chirurgie itérative associée ou non à une chimiothérapie. Malheureusement l'augmentation de la pression abdominale, secondaire à l'accumulation de mucine, finissait par ne plus offrir d'option chirurgicale et le patient décédait dans un tableau de cachexie et d'obstruction intestinale. Cette approche thérapeutique traditionnelle, permettant d'obtenir des survies globales à 5 ans variant de 53% à 67% et de l'ordre de 30% à 10 ans, a été remplacée par un nouveau concept thérapeutique, basé sur la combinaison d'une chirurgie et d'une chimiothérapie locale [65]. Actuellement, et ce depuis 1990 [66], le *gold standard* de la prise en charge de cette maladie repose sur la combinaison d'une chirurgie dite de cytoréduction complète et d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale, permettant d'obtenir des taux de survie globale à 5 et 10 ans de 90% et 85% respectivement [67,68].

La chirurgie de cytoréduction complète

La chirurgie de cytoréduction complète [69] a pour but de réséquer toutes les lésions macroscopiquement visibles par

une péritonectomie étendue et de réaliser l'exérèse de tous les organes atteints. Ainsi l'omentectomie, l'ovariectomie bilatérale, l'appendicectomie ou la colectomie droite sont très souvent complétées d'une péritonectomie de la coupole diaphragmatique droite, d'une splénectomie, d'une colectomie subtotal et d'une péritonectomie pelvienne. La douglasssectomie et les autres gestes sont adaptés à l'étendue de la maladie. Lorsque la chirurgie de cytoréduction complète n'est pas réalisable, en raison d'une atteinte extensive de l'intestin-grêle le plus souvent, une chirurgie palliative dite de «debulking» est réalisée. Au cours de l'intervention chirurgicale, un score relatif à l'étendue de la maladie et à sa potentielle résécabilité est établi : il s'agit du Peritoneal Cancer Index (PCI). Ce score prend en compte la taille et la distribution des nodules. Après division de la cavité abdominopelvienne en 13 régions, un score de 0 à 3 est ainsi attribué à chacune d'entre elles, en fonction de la taille des lésions ou nodules observés. Le PCI est calculé en faisant la somme de ces scores, variant de 1 à 39. À l'issue de la procédure chirurgicale, la qualité de la cytoréduction basée sur l'évaluation de la maladie résiduelle relative à la taille des lésions tumorales en place, est exprimée selon l'index de «Completeness of Cytoréduction» (CCR) CCR-0 signifiant l'absence de résidu tumoral macroscopique, CCR-1 correspondant à la présence de nodules résiduels inférieurs à 2,5 mm de diamètre, CCR-2 correspondant à des nodules résiduels supérieurs à 2,5 mm [70].

La chimiothérapie intra-péritonéale

La chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) ou Hyperthermia Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) selon la terminologie anglo-saxonne, a pour but d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle grâce à l'emploi de différentes molécules (mitomycine C, cisplatine, oxaliplatine et irinotécan), à forte concentration (25 fois supérieures à celles atteintes par voie systémique) et chauffées pour potentialiser leur efficacité [71]. Ce véritable bain de chimiothérapie est dispensé immédiatement après la chirurgie avant que les cellules tumorales ne soient piégées dans les adhérences postopératoires. Cette procédure est réalisée le plus souvent, à ventre ouvert, permettant au chirurgien de mobiliser en permanence les organes, de traiter l'ensemble des surfaces atteintes et donc d'augmenter l'efficacité thérapeutique [72]. En effet les modalités de la CHIP reposent sur une diffusion intra-péritonéale homogène du dialysat contenant la chimiothérapie et une température homogène dans l'abdomen, comprise entre 41 et 43 °C, pour une durée variant entre 30 et 90 mn.

Impact clinique de la chirurgie de cytoréduction complète associée à l'HIPEC

Selon la plus grande série conduite par le Peritoneal Surface Oncology Group (PSOG) et portant sur 2298 patients, le taux de survie à 5 ans atteint 59%. En cas de cytoréduction incomplète CCR-2 le taux de survie à 5 ans chute à 24% comparé à 85% pour les CCR-0 et 80% pour les CCR-1 [73].

Par ailleurs, plusieurs études ont souligné l'impact du grade de la maladie péritonéale dans le cadre d'un traitement combinant chirurgie de cytoréduction complète associée à la CHIP. Les patients ayant des lésions de bas grade sont associés à une survie plus

élevée que les patients ayant des lésions de haut grade [3,5,8,9,14].

L'ensemble de ces données souligne l'impact des nouvelles stratégies thérapeutiques et la nécessité de centres de référence pour une prise en charge optimale à la fois diagnostique et chirurgicale.

Le réseau RENAPE

La chirurgie de cytoréduction et la CHIP apporte un bénéfice thérapeutique certain et est recommandée en France [74]. Cependant elle s'inscrit dans une procédure lourde, complexe et coûteuse. En outre elle expose le patient à un risque de mortalité et de morbidité postopératoire élevé (variant respectivement de 0 à 18% et de 16 à 65%), avec des taux différents selon l'expérience des équipes. Par conséquent cette approche thérapeutique doit être réservée à des sites spécialisés, affiliés au réseau RENAPE qui regroupe 23 centres de compétence régionaux français. Cette organisation est née en 2010, sous l'égide de l'INCa et de la DHOS, dans le but de permettre l'orientation des patients vers des équipes spécialisées pour une prise en charge thérapeutique optimale. Elle comporte un groupe de pathologistes travaillant sous l'égide du réseau RENA-PATH, dédié aux tumeurs rares du péritoine incluant les pseudomyxomes péritonéaux. Un article consacré à ce réseau figure dans ce numéro spécial.

Conclusion

Le pseudomyxome péritonéal est une entité rare, d'origine appendiculaire dans la grande majorité des cas, mais qui peut bénéficier en 2013 d'une approche thérapeutique efficace. Celle-ci repose sur une approche combinant chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intra-péritonéale, qui ne peut être réalisée que dans des centres spécialisés. Il est donc important que la stratégie de traitement des pseudomyxomes péritonéaux s'appuie sur un réseau solide et efficace, à la fois clinique et anatomo-pathologique. Dans ce cadre, le réseau RENAPE a pour vocation de mettre en place un registre rétrospectif et prospectif des données cliniques, biologiques et histologiques. Tous les nouveaux cas doivent ainsi faire l'objet d'un enregistrement afin d'alimenter le registre national et de constituer une base de données utilisable, pour mieux comprendre et traiter cette maladie et structurer des projets de recherche translationnelle ou fondamentale. Des recommandations de bonnes pratiques cliniques sont en cours d'élaboration par ce même groupe dans le but d'homogénéiser et de standardiser nos pratiques. Au niveau anatomo-pathologique l'élaboration d'un compte rendu standardisé histopathologique ou «proforma», ainsi que la création d'un atlas à partir d'une plateforme d'imagerie virtuelle partagée constituent des actions concrètes destinées à améliorer les critères diagnostiques. L'élaboration d'un consensus international sur les critères de définition clinique et histopathologiques est également en cours.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Carr NJ, Mc Carthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors of the appendix and tumor-like lesion of the appendix: a clinicopathologic study of 184 with a multivariate analysis of prognosis factors. *Cancer* 1995;75:757–68.
- [2] Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to «pseudomyxoma peritonei». *Am J Surg Pathol* 1995;19:1390–408.
- [3] Misdragi J, Yantiss RK, Græme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1089–103.
- [4] Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Adv Anat Pathol* 2005;12:291–311.
- [5] 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;30:551–9.
- [6] Pai RK, Beck AH, Norton JA, Longacre TA. Appendiceal mucinous neoplasms: clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predictive of recurrence. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1425–39.
- [7] Yantiss RK, Shia J, Klimstra D, Hahn HP, Odze RD, Misdragi J. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2009;33:248–55.
- [8] Carr NJ, Finch J, Illesley IC, Chandrakurmaran K, Mohamed F, Mirnezami A, et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J Clin Pathol* 2012;65:919–23.
- [9] Carr N, Sobin LH. Tumors of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of tumors of the digestive system*. 4th ed Lyon, France: IARC Press; 2010. p. 122–5 (World Health Organization Classification of tumors, vol. 3).
- [10] Panarelli N, Yantiss R. Mucinous neoplasm of the appendix and peritoneum. *Arch Lab Pathol Lab Med* 2011;135:1261–8.
- [11] O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, McGonigle KF, Barsky SH. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC₂-expressing goblet cells. *Pseudomyxoma Am J Pathol* 2002;161:551–64.
- [12] O'Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC₂ is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol* 2002;15:958–72.
- [13] Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Younan R, Deraco M. CDX-2 expression in pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study of 42 cases. *Histopathology* 2006;49:381–7.
- [14] 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;249:243–9.
- [15] Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Bryant BR, Nogales F, Tavassoli FA, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol* 1996;27:165–71.
- [16] Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol* 1996;20:739–46.
- [17] Teixeira MR, Qvist H, Giercksky KE, Böhler PJ, Heim S. Cytogenetic analysis of several pseudomyxoma peritonei lesions originating from a mucinous cystadenoma of the appendix. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93:157–9.
- [18] Szych C, Stæbler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* 1999;154:1849–55.
- [19] Shih IM, Yan H, Speyrer D, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Ronnett BM. Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1095–9.
- [20] Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zøetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2008;4:196–201.
- [21] Mann WJ, Wagner J, Chumas J, Chalas E. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer* 1990;66:1636–40.
- [22] Werth R. Klinische und anatomische untersuchungen zur lehre von den bauchgeschwuelsten und der laparotomie. *Arch Gynecol Obstet* 1884;24:100–18.
- [23] Frankel E. Über das sogenannte pseudomyxoma peritonei. *Muenchen Med Wochenschr* 1901;48:965–70.
- [24] Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991;15:415–29.
- [25] Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994;18:591–603.
- [26] Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:22–34.
- [27] McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2008;32:645–55.
- [28] Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:854–69.
- [29] Ronnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2003;27:650–7.
- [30] Varona JF, Guerra JM, Salamanca J, Colina F, Lopez G, Morales M. Pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic analysis and follow-up of 21 patients. *Hepatogastroenterology* 2005;52:812–6.
- [31] Ikejiri K, Anai H, Kitamura K, Yakabe S, Saku M, Yoshida K. Pseudomyxoma peritonei concomitant with early gastric cancer: report of a case. *Surg Today* 1996;26:923–5.
- [32] Chejfec G, Rieker WJ, Jablowski VR, Gould VE. Pseudomyxoma peritonei associated with colloid carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:202–5.
- [33] Mizuta Y, Akazawa Y, Shiozawa K, Ohara H, Ohba K, Ohnita K, et al. Pseudomyxoma peritonei accompanied by intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatol* 2005;5:470–4.
- [34] Young RH, Scully RE. Ovarian metastases from carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts simulating primary tumors of the ovary. A report of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:60–72.
- [35] Friedmann W, Minguillon C, Wessel J, Lichtenegger W, Pickel H. Pseudomyxoma peritonei caused by proliferating mucinous adenoma of the fimbria mucosa. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990;50:579–80.
- [36] De Bree E, Witkamp A, Van De Vijver M, Zoetmulde F. Unusual origins of pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol* 2000;75:270–4.
- [37] Kurita M, Komatsu H, Hata Y, Shiina S, Ota S, Terano A, et al. Pseudomyxoma peritonei due to adenocarcinoma of the lung: case report. *J Gastroenterol* 1994;29:344–8.
- [38] Hawes D, Robinson R, Wira R. Pseudomyxoma peritonei from metastatic colloid carcinoma of the breast. *Gastrointest Radiol* 1991;16:80–2.

- [39] Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, Mansvelt B, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:456–62.
- [40] Lamps LW, Gray GF, Dilday BR, Washington MK. The coexistence of low grade mucinous neoplasms of the appendix and appendiceal diverticula: a possible role in the pathogenesis of pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol* 2000;13:495–501.
- [41] Dupre MP, Jadavji I, Matshes E, Urbanski SJ. Diverticular disease of the vermiform appendix: a diagnostic clue to underlying appendiceal neoplasm. *Hum Pathol* 2008;39:1823–6.
- [42] Lemahieu J, D’Hoore A, Deloose S, Sciot R, Møerman P. Pseudomyxoma peritonei originating from an intestinal duplication. *Case Rep Pathol* 2013 (608016).
- [43] Letarte F, Sideris L, Leblanc G, Leclerc YE, Dubé P. Pseudomyxoma peritonei arising from intestinal duplication. *Am Surg* 2011;77:233–4.
- [44] Minguillon C, Friedmann W, Vogel M, Wessel J, Lichtenegger W. Mucinous metaplasia of fallopian tube mucous membrane as a cause of pseudomyxoma peritonei. *Zentralbl Pathol* 1992;138:363–5.
- [45] Bibi R, Pranesh N, Saunders MP, Wilson MS, O’dwyer ST, Stern PL, et al. A specific cadherin phenotype may characterise the disseminating yet non-metastatic behaviour of pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer* 2006;95:1258–64.
- [46] Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei: a cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* 1994;219:109–11.
- [47] Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996;30:233–80.
- [48] Lee BY, Kim HS, Lee SH, Moon HS, Cho SM, Lee KH, et al. Pseudomyxoma peritonei: extraperitoneal spread to the pleural cavity and lung. *J Thorac Imaging* 2004;19:123–6.
- [49] Mets T, Van Hove W, Louis H. Pseudomyxoma peritonei. Report of a case with extraperitoneal metastasis and invasion of the spleen. *Chest* 1977;72:792–4.
- [50] Pestieau SR, Esquivel J, Sugarbaker PH. Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Surg Oncol* 2000;7:199–203.
- [51] Geisinger KR, Levine EA, Shen P, Bradley RF. Pleuropulmonary involvement in pseudomyxoma peritonei: morphologic assessment and literature review. *Am J Clin Pathol* 2007;127:135–43.
- [52] Pestieau SR, Wolk R, Sugarbaker PH. Congenital pleuroperitoneal communication in a patient with pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol* 2000;73:174–8.
- [53] Kitai T. Pulmonary metastasis from pseudomyxoma peritonei. *Gastroenterol Res Pract* 2012 (690256).
- [54] Levine EA, Blazer DG, Kim MK, Shen P, Stewart JH, Guy C, et al. Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer. Demonstrates unique biological signatures and predicts patient outcomes. *J Am Coll Surg* 2012;214:599–606.
- [55] Gilbreath JJ, Semino-Mora C, Friedline CJ, Liu H, Bodi KL, McAvoy TJ, et al. A core microbiome associated with the peritoneal tumors of pseudomyxoma peritonei. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:105.
- [56] Semino-Mora C, Liu H, McAvoy T, Nieroda C, Studeman K, Sardi A, et al. Pseudomyxoma peritonei: is disease progression related to microbial agents? A study of bacteria, MUC2 and MUC5AC expression in disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1414–23.
- [57] Semino-Mora C, Testerman TL, Liu H, Whitmire JM, Studeman K, Jia Y, et al. Antibiotic treatment decreases microbial burden associated with pseudomyxoma peritonei and affects β -catenin distribution. *Clin Cancer Res* 2013;19:3966–76.
- [58] Sulkin TV, O’Neill H, Amin AI, Moran B. CT in pseudomyxoma peritonei: a review of 17 cases. *Clin Radiol* 2002;57:608–13.
- [59] Passot G, Glehen O, Pellet O, Isaac S, Tychyj C, Mohamed F, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:315–23.
- [60] Koh JL, Liauw W, Chua T, Morris DL. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2013;4:173–81.
- [61] Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, Chang D, Sugarbaker PH. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assesment of mucinous epithelial cancer of the appendix. *J Surg Oncol* 2004;87:162–6.
- [62] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging manual*. 7th ed New York: Springer; 2010. p. 133–41.
- [63] Vang R, Gown AM, Wu LS, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol* 2006;19:1421–8.
- [64] Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, et al. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1130–9.
- [65] Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994;219:112–9.
- [66] Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture. *Can J Surg* 1989;32:164–70.
- [67] 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;98:277–82.
- [68] Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2289–99.
- [69] Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7:69–76.
- [70] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359–74.
- [71] Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia – a review. *Int J Hyperthermia* 1997;13:439–57.
- [72] Murakami A, Koga S, Mæta M. Thermochemosensitivity: augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancers, measured by the human tumor clonogenic assay. *Oncology* 1988;45:236–41.
- [73] 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;30:2449–56.
- [74] Recommandations de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) de l’Association de Chirurgie Hépatobiliaire (ACHBT) Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. *J Chir (Paris)* 2009;146:560–2.