

Thèse de doctorat de l'Université Sorbonne Paris Cité

Préparée à l'Université Paris Diderot

Ecole doctorale 561 - Hématologie, Oncogenèse et biothérapies

INSERM U655 – Carcinose Angiogenèse Recherche Translationnelle

Pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Sorbonne Paris Cité

Discipline : Recherche clinique, Innovation technologique, Santé publique.

Présenté par :

Haythem NAJAH

**Apport des nouvelles technologies dans l'exploration de la cavité
péritonéale et la détection de la carcinose péritonéale : Endoscopie
péritonéale souple et chromoendoscopie virtuelle.**

Thèse dirigée par le Pr Marc Pocard

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 2018

Devant le Jury composé de

Président :	Pr Frédéric Prat	PU-PH. Université Paris V
Rapporteur :	Pr Xavier Dray	PU-PH. Université Paris VI
Rapporteur :	Pr Guillaume Morel	PU. Université Paris VI
Examineur :	Pr Denis Collet	PU-PH. Université de Bordeaux
Examineur :	Pr Laurence Bordenave	PU-PH. Université de Bordeaux
Examineur :	Pr Christophe Trésallet	PU-PH. Université Paris VI

Je remercie pour l'honneur qu'ils me font :

Monsieur le **Professeur Frédéric Prat**

En acceptant de présider ce jury.

Monsieur le **Professeur Xavier Dray**

Monsieur le **Professeur Guillaume Morel**

En acceptant d'être les rapporteurs de cette thèse.

Monsieur le **Professeur Denis Collet**

Madame le **Professeur Laurence Bordenave**

Monsieur le **Professeur Christophe Trésallet**

En acceptant de juger ce travail.

Je tiens à remercier également :

Monsieur le **Professeur Marc Pocard**, de m'avoir donné le goût de la recherche, de m'avoir fait confiance pour ce travail de thèse, de son aide précieuse et de ses conseils tout au long de ces années.

Tous les membres des Unités INSERM 965 et 942 ainsi que mes anciens collègues de l'Hôpital Lariboisière pour leur soutien et pour toutes ces belles années passées ensemble...

Ma famille, mes amis, mes collègues.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	6
RÉSUMÉ.....	8
SUMMARY.....	12
INTRODUCTION.....	16
1. Genèse des métastases péritonéales.....	21
1.1. Microenvironnement métastatique et concept de niche métastatique	21
1.2. Passage micro -macro métastase et switch angiogénique	22
1.3. Architecture de l'angiogenèse métastatique	22
2. Exploration de la carcinose péritonéale	23
2.1. Imagerie préopératoire	23
2.1.1. La tomodensitométrie (TDM).....	23
2.1.2. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)	24
2.1.3. La tomographie par émission de positons couplée à la TDM (TEP-TDM).....	24
2.2. La coelioscopie exploratrice	25
2.3. Exploration péritonéale par monotrocart.....	26
3. Endoscopie péritonéale souple.....	28
4. Chromoendoscopie virtuelle	29
4.1. Rappel : Spectre visible et endoscopie en lumière blanche :.....	29
4.2. Principe.....	30
4.3. Le système NBI.....	31
4.4. Le système FICE.....	31
RÉSULTATS.....	35
1ère Partie : Endoscopie péritonéale souple :	36
Article 1 : Laparo-endoscopic single site surgery for peritoneal carcinomatosis detection and staging (with video).....	36
Article 2 : The role of Single incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases.....	40
2ère Partie : Chromoendoscopie virtuelle:.....	73
Article 3 : A feasibility study of the use of Computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of peritoneal metastases.....	73

Article 4 : Specific Computed Virtual Chromoendoscopy for detection of peritoneal carcinomatosis: an animal study.	84
DISCUSSION & PERSPECTIVES.....	96
ANNEXES.....	104
Annexe 1 :.....	105
Single-incision flexible endoscopy (SIFE) for detection and staging of peritoneal carcinomatosis.....	105
Annexe 2 : Fiche Technique	114
1. Culture cellulaire.....	114
2. Animaux.....	115
3. Boite noire et endoscopie péritonéale.....	115
4. Anesthésie et exploration de la cavité péritonéale de la souris	116
5. Technique d'analyse tissulaire.....	116
BIBLIOGRAPHIE	121

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

5-FU	5-Fluorouracil
AG	Anesthésie générale
ANOVA	Analyse of variance
C _{Back}	Valeur numérique de la couleur du péritoine adjacent (Background)
CCD	Charge coupled device
CCR	Chirurgie de cytoréduction
CE	Cellule endothéliale
CHIP	Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
C _{Nod}	Valeur numérique de la couleur du nodule de CP
CO ₂	Dioxyde de carbone
CP	Carcinose Péritonéale
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's medium
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EOPS	Exempts d'organismes pathogènes spécifiques
FICE	Fujinon Intelligent Chromoendoscopy
HEPES	acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique
HES	Hématoxyline-éosine-safran
HSD	Honest significant difference
IP	Intrapéritonéal(e)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LB	Lumière blanche
MB	Membrane basale
MP	Métastases péritonéales
MSST	Métastase sur site de trocart
NBI	Narrow band imaging
PBS	Phosphate buffered saline
PCI	Peritoneal Cancer Index
PSOGI	Peritoneal surface oncology group international

R.G.B	Red. Green. Blue
RENAPE	Réseau national de prise en charge des tumeurs rares du péritoine
RPM	Rotation par minute
SIFE	Single incision flexible endoscopy
SILPE	Single incision laparoscopic peritoneal exploration
SIRE	Single incision rigid endoscopy
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
VPP	Valeur prédictive positive

RÉSUMÉ

La prise en charge active de la carcinose péritonéale (CP) est devenue une réalité. Le pronostic de cette pathologie s'est complètement transformé depuis la naissance du concept de traitement combiné associant chirurgie de cytoréduction (CCR) et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). Ce traitement permet aujourd'hui chez certains patients sélectionnés d'atteindre des survies équivalentes à celles des patients opérés de métastases hépatiques. L'un des facteurs pronostics majeurs est l'étendue de la carcinose péritonéale, évaluée par l'Indice de carcinose péritonéale (ou PCI pour Peritoneal Cancer Index). Plus le PCI est petit, meilleur sera le pronostic. La détection précoce de la maladie à un stade où la CP est encore limitée, permet donc une prise en charge beaucoup plus efficace et moins morbide. La prise en charge de la CP doit donc évoluer vers un double objectif : une évaluation précise du caractère chirurgicalement totalement extirpable des lésions (possibilité d'une CCR complète) et une détection la plus précoce possible de la maladie. Or sur ces deux objectifs, les examens d'imagerie dont on dispose aujourd'hui sont régulièrement mis en défaut, et ce n'est souvent qu'au moment de la laparotomie qu'une évaluation précise de la CP est possible.

Dans ce projet nous nous sommes intéressés à l'apport potentiel de deux nouvelles technologies dans l'exploration de la CP : l'endoscopie péritonéale souple et la chromoendoscopie virtuelle.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons étudié l'intérêt de l'exploration péritonéale par monotrocart avec endoscopie péritonéale souple dans le bilan de la CP.

En effet, même si la coelioscopie conventionnelle s'intègre de plus en plus dans le bilan de la CP, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de valider ses performances comme équivalentes à celles d'une exploration chirurgicale par laparotomie, et il persiste des réserves quant au risque de métastases sur les sites de trocars. Le monotrocart permet une voie d'abord chirurgicale mini-invasive particulièrement adaptée à l'exploration de la cavité péritonéale dans le cadre d'une CP. Dans notre pratique institutionnelle, à l'Hôpital Lariboisière, l'exploration péritonéale par monotrocart (SILPE pour single incision

laparoscopic peritoneal exploration) est intégrée dans le bilan préparatoire des CP et réalisée de façon courante depuis l'année 2009.

Nous réalisons en plus de l'exploration classique à l'endoscope rigide, une exploration à l'endoscope souple ce qui autorise une meilleure visualisation de certaines zones péritonéales difficiles d'accès tel que la coupole diaphragmatique droite (Région 1), la coupole diaphragmatique gauche (Région 3) et le pelvis (Région 6).

Nous présentons ici les résultats de notre série de 183 SILPE. Plus de la moitié des patients avaient des antécédents d'au moins deux chirurgies abdominales. La SILPE a pu être réalisée dans 90,2% des cas. Les cas d'échecs étaient dus à une impossibilité d'accès à la cavité péritonéale chez 6 patients, et une exploration péritonéale insuffisante (n'ayant pu accéder qu'à moins de 7 régions) chez 12 patients. Cinq complications post-opératoires ont été observées (3%), toutes mineures, de Grade I ou II selon la classification de Dindo-Clavien. La valeur prédictive positive de la SILPE pour prédire une CCR complète, définie par le nombre de patients chez qui une CCR avec CHIP a été réalisée parmi les patients jugés candidats à une CCR CC0-1 et CHIP après SILPE et qui ont eu une laparotomie, était de 79,5%.

Chez les 81 patients ayant eu une laparotomie ultérieure, nous avons comparé les constatations de la SILPE et de la laparotomie. Le délai médian entre la SILPE et la laparotomie était de 27 jours. Le PCI était de $9,7 \pm 7,5$ au moment de la SILPE et de $13,5 \pm 9,6$ au moment de la laparotomie ($p < 0,0001$). Le nombre de régions explorées était supérieur avec la laparotomie $13,0 \pm 0,3$ qu'avec la SILPE $12,2 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$). Il en est de même pour les régions envahies : $6,9 \pm 4,5$ pour la laparotomie contre $5,4 \pm 3,8$ pour la SILPE ($p < 0,0001$). La sensibilité globale de la SILPE dans la détection de la CP dans les différentes régions était de 75%, avec une spécificité de 97%, soit une précision de 85%. L'étude de ces paramètres région par région a permis de mettre en évidence la faible sensibilité de la SILPE dans le diagnostic des petits nodules de CP localisés au niveau de l'intestin grêle (régions 9, 10, 11 et 12), et qui était de 50 % (Etendue de 44% à 53%).

Il s'agit ici de la plus grande série de la littérature étudiant l'intérêt de la SILPE dans le bilan préopératoire des patients ayant une CP. La SILPE paraît donc comme une technique sûre et faisable. Même si elle sous estime le PCI et le nombre de régions envahies, elle permet de prédire, de manière correcte, les chances d'une CCR complète et d'éviter une laparotomie non thérapeutique chez les patients qui n'en ont pas besoin.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons étudié l'apport de la chromoendoscopie virtuelle dans l'exploration de la cavité péritonéale et la détection de la CP.

Nous sommes partis de l'hypothèse que le péritoine, comme tout autre organe soumis à un processus métastatique, doit subir des modifications selon le principe de la niche métastatique. Le stroma et le réseau vasculaire subissent des modifications au tout début du processus métastatique. Lors du passage micro-macro métastase, l'angiogenèse métastatique aboutit à la formation de vaisseaux tumoraux tortueux, dilatés et instables. La chromoendoscopie virtuelle permettrait de mieux visualiser ces premières modifications et donc une détection précoce des nodules de CP. Le principe de cette technologie repose sur l'exploitation des propriétés physiques et optiques de certaines longueurs d'onde réduites du spectre de la lumière visible, ce qui permet en endoscopie digestive d'améliorer la visualisation du réseau vasculaire et des détails de la surface muqueuse. Le FICE est un système de chromoendoscopie virtuelle dont le principe repose sur un processus d'estimation spectrale qui contient 10 réglages différents permettant d'obtenir 10 images virtuelles, construites à partir d'images ayant des longueurs d'ondes différentes. Nous présentons ici les deux premières études qui se sont intéressées au rôle du FICE, dans la CP.

Le premier travail est une étude de faisabilité clinique au cours de laquelle des endoscopies péritonéales avec le système FICE étaient réalisées. 561 images correspondant à 51 photos différentes de péritoine normal et de CP (pour chaque photo, une image en lumière blanche et 10 images FICE) ont été évaluées par 5 chirurgiens seniors, 5 internes et 5 externes. Dans un 1^{er} questionnaire, ont été notées pour chaque photo, les images en lumière blanche (LB) et en FICE, permettant de sélectionner les 4 meilleures images. Dans un 2^{ème} questionnaire, ont été classées pour chaque photo, ces 4 images en fonction de différents paramètres. Les trois meilleurs canaux du FICE pour l'exploration du péritoine étaient les canaux 2, 6 et 9. Pour la luminosité, la lumière blanche a été jugée meilleure ($p < 0,0001$). En ce qui concerne la qualité du contraste, l'architecture vasculaire, la différenciation des organes, et la détection des nodules de CP, le canal 2 du FICE était jugé supérieur ($p < 0,0001$). Les résultats étaient globalement homogènes entre les différents groupes d'évaluateurs.

Pour le 2^{ème} travail, nous avons créé un modèle murin de CP naissante, grâce à l'injection intrapéritonéale de cellules tumorales de cancer colique murin. Les souris, séparées en 6

groupes, ont été opérées puis sacrifiées à des dates différentes. L'intervention consistait en une endoscopie péritonéale souple, au cours de laquelle tous les nodules de CP étaient pris en photo en LB et en FICE. 935 images correspondant à 85 nodules ont été analysées. Grâce au logiciel ImageJ, nous avons décomposé chaque image endoscopique en ces trois composantes élémentaires R-G-B. Pour chaque canal du FICE, chacune de ces images élémentaires correspond à une lumière monochromatique avec une longueur d'onde précise. Les longueurs d'ondes similaires étaient par la suite regroupées indépendamment du canal d'entrée du FICE pour lequel elles étaient assignées. Nous avons par la suite comparé les contrastes obtenues avec ces différentes longueurs d'ondes. Nous avons pu ainsi déterminer la longueur d'onde du spectre de la LB qui permettait d'avoir le meilleur contraste entre nodule de CP et péritoine avoisinant. Il s'agit de la lumière monochromatique à 460 nm ($p < 0,0001$), avec un contraste moyen à $0,240 \pm 0,151$. Ces résultats ont fait l'objet d'un dépôt de brevet via InsermTransfert. Des études futures doivent être menées chez l'homme afin de tester cette lumière ($\lambda=460$ nm) et d'étudier son apport éventuel pour la détection des petits nodules de CP.

SUMMARY

The active management of peritoneal carcinomatosis has become a reality. The prognosis of this condition was completely transformed after the birth of the concept of the combined treatment associating cytoreductive surgery (CS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Currently, this treatment permits, in some selected patients, to reach survivals equivalent to those of patients who had surgery for hepatic metastases. One of the major prognosis factors of this condition is the extent of the disease measured in terms of Peritoneal cancer index (PCI). The smaller the PCI is, the better the prognosis will be. The detection of this condition at an early stage, when the peritoneal seeding is still limited, permits, therefore, a more efficient and less morbid treatment.

The management of PC has to evolve towards two main goals: first an accurate evaluation of the disease burden in order to recognize the patients amenable to complete cytoreduction (CCR), and second an early detection of the disease. Unfortunately, current imaging methods strongly lack sensitivity in determining small tumor nodules, and it is often only at the time of laparotomy that an accurate evaluation of the PCI is possible.

In this work, we have studied the potential role of two new techniques in the evaluation of PC: peritoneal flexible endoscopy and virtual chromoendoscopy.

In the first part of the thesis, we have studied the role of single incision laparoscopic peritoneal exploration (SILPE) in the detection and staging of PC. In fact, even though conventional staging laparoscopy is more and more utilized as an adjunct to imaging in the preoperative evaluation of PC, it is not yet routinely recommended, and its role in the setting of PC is still discouraged with objections related mainly to the risk of trocar site metastases. SILPE is a minimally invasive procedure that appears to be particularly well adapted to PC detection and staging. In our institutional practice, at Lariboisière Hospital, SILPE has been routinely performed for detection and staging of PC since 2009. In our technique, we perform a peritoneoscopy with both a rigid endoscope and a flexible endoscope. The latter allows a better visualization of some difficult-to-access peritoneal

areas such as the right diaphragmatic cupola (Region 1), the left diaphragmatic cupola (Region 3), and the pelvis (Region 6).

We present, here in, the results of our series of 183 SILPE. More than half of the patients had a history of at least two prior abdominal surgeries. The SILPE procedure was successful in 90.2% of the cases. The cases of failure were due to the impossibility to access the peritoneal cavity in 6 patients, and to an insufficient assessment of PC due the impossibility to access more than half of the peritoneal cavity (less than 7 regions explored) in 12 patients. Five postoperative complications were observed (3%), all of them minor complications, Grade I or II Dindo-Clavien. The positive predictive value of SILPE to predict CCR, defined as the number of patients who achieved complete CRS and HIPEC among the number of CCR candidates who underwent surgery was 79.5%.

In the 81 patients who had a subsequent laparotomy, we compared the data recorded at SILPE and at laparotomy. The median delay between SILPE and laparotomy was 27 days. The PCI was 9.7 ± 7.5 at the time of SILPE, and 13.5 ± 9.6 at the time of laparotomy ($p < 0.0001$). The number of the regions explored by SILPE was 12.2 ± 1.6 , and by laparotomy 13.0 ± 0.3 ($p < 0.0001$). The number of affected regions was 5.4 ± 3.8 at the time of SILPE and 6.9 ± 4.5 at the time of laparotomy ($p < 0.0001$). The overall sensitivity of SILPE in the detection of PC in the different regions was 75%, with a specificity of 97%, thus an accuracy rate of 85%. The study of these parameters in each region of the PCI reveals that the SILPE sensitivity in the detection of PC nodules of the small bowel (Regions 9, 10, 11, and 12) was the lowest with a median rate of 50% (range, 44% - 53%). This first large-scale study assessing the role of SILPE in the management of patients with PC showed that this technique is safe and feasible. Even though it underestimates the PCI and the number of the affected regions, SILPE permits to avoid a non-therapeutic laparotomy in patients not deemed candidates for CCR and to predict the likelihood of CCR in patients being considered for CRS and HIPEC.

In the second part of this thesis, we have studied the role of virtual chromoendoscopy in the peritoneal exploration and PC detection. We started from the hypothesis that, as any organ subject to a metastatic process, the peritoneum would change according to the theory of the metastatic niche. The stroma, as well as the vascular network, would change at the very beginning of the metastatic process. At the passage from micro to macro metastasis, the metastatic angiogenesis leads to the formation of tortuous, dilated, and instable vessels.

Virtual chromoendoscopy could improve the visualization of these early changes and therefore the detection of an incipient PC. The principle of this technology is based on the use of physical and optical properties of some wavebands of the visible light, which permits in digestive endoscopy to enhance the visualization of the vascular network and the details of the mucosal surface. The FICE is a virtual chromoendoscopy system that is merchandised as a digital image processing technique enhancing the mucosal surface structures by using selected wavelengths of light in reconstituted virtual images. Ten factory-determined presets are available. We present, here in, the first two studies that apply this system to PC detection and staging.

The first study is a feasibility study in human in which peritoneal endoscopies using the FICE system were performed. 561 images, corresponding to 51 different areas of PC nodules and normal peritoneum (For each area, one white light image and 10 FICE images) were assessed by 5 senior surgeons, 5 surgical residents and 5 medical students. In a first questionnaire, the evaluators gave a score to each image, and the three best FICE channels were determined. In a second questionnaire, five criteria were studied specifically: contrast, brightness, vascular architecture, differentiation between organs and detection of PC. The three best FICE channels for peritoneal exploration were channels 2, 6, and 9. For brightness, white light endoscopy was judged superior to all FICE channels ($p < 0.0001$). FICE Channel 2 was superior to white light endoscopy and other FICE channels, in terms of contrast, visualization of vascular architecture, differentiation between organs, and detection of PC ($p < 0.0001$). The results were similar for the three groups of evaluators.

In the second study, we created a murine model of an incipient PC, by an intraperitoneal injection of murine colonic cancer cells. Mice were separated into six different groups, who had peritoneal explorations with FICE at different times. For each PC nodule detected, one white light endoscopy and 10 FICE images were recorded. 935 images corresponding to 85 nodules were analyzed. Thanks to the software program Image J, each image was then divided into its elementary red, green and blue band images. Depending on the FICE channel, each elementary image corresponds to a specific wavelength of the white light specter. After gathering similar wavelengths together independently of the monitor input for which they were assigned, the contrasts obtained with each wavelength were compared. We've therefore determined the wavelength of the white light specter that provides the

highest contrast between PC nodule and background peritoneum. It was the monochromatic light with a wavelength at 460 nm ($p < 0.0001$), with a mean contrast value of 0.240 ± 0.151 . In order to protect the results of this study, we have filed a patent via InsermTransfert. Future studies in human should assess the potential role of this monochromatic light ($\lambda = 460$ nm) in the detection of small PC nodules.

INTRODUCTION

L'apparition d'une carcinose péritonéale (CP), ou métastases péritonéales (MP) selon la nouvelle nomenclature, était considérée, il y a à peine deux décennies, comme le stade terminal de l'évolution tumorale de plusieurs néoplasies digestives ou extra-digestives et l'arsenal thérapeutique était limité à la chirurgie palliative, la chimiothérapie systémique palliative et les soins de confort. Le pronostic de cette pathologie était par conséquent extrêmement sombre, les résultats de la chimiothérapie systématiques étant très décevants avec des médianes de survies de quelques mois. Dans l'étude EVOCAPE 1, étude prospective multicentrique Française publiée en 2000, et ayant inclus 370 patients ayant une CP d'origine non gynécologique, la médiane de survie était de 3.1 mois [1]. Dans une grande série Asiatique étudiant 349 patients ayant une CP d'origine colo-rectale, et traités par chimiothérapie systématique à base de 5-Fluorouracil (5-FU) et acide folinique, la médiane de survie était de 7 mois [2].

Le pronostic de la CP s'est vu complètement transformé suite au développement de nouvelles thérapeutiques incluant de nouvelles combinaisons de chimiothérapie, tel que Oxaliplatine et Irinotecan [3], et surtout suite à la naissance du concept de traitement combiné associant une chirurgie de cytoréduction (CCR) et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). Le principe de ce traitement combiné est de traiter la maladie macroscopique visible par la chirurgie, puis la maladie microscopique invisible par la CHIP. Une CCR complète est indispensable avant de réaliser le bain de CHIP car la pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie est limitée à quelques couches de cellules et ne peut traiter qu'une maladie résiduelle infra-millimétrique [4,5]. La CHIP associe les effets d'une chimiothérapie locale, permettant d'utiliser des concentrations au moins 25 fois supérieures à celles atteintes avec la chimiothérapie systémique, à ceux de l'hyperthermie qui potentialise l'action de la chimiothérapie. Elle doit être réalisée immédiatement après la chirurgie, soit à ventre ouvert avec la peau en traction (technique du « coliseum ») ou à ventre fermé juste après la fermeture pariétale ; dans tous les cas au cours de la même intervention, avant que les cellules tumorales résiduelles ne soient piégées dans les adhérences postopératoires, qui peuvent réaliser un véritable sanctuaire pour ces cellules [6].

Aujourd'hui, la CCR complète avec CHIP encadrée de chimiothérapie systémique est devenu le traitement de référence des CP d'origine colo-rectale et des tumeurs primitives du

péritoine tel que le pseudomyxome péritonéal et le mésothéliome péritonéal. L'efficacité de ce traitement a été validée en 2003, par un essai clinique randomisé comparant l'association CCR et CHIP suivi d'une chimiothérapie systémique à une chimiothérapie systémique seule chez des patients ayant une CP d'origine colorectale. La survie médiane dans le bras CRS-CHIP était de 22,3 mois contre 12,6 mois dans le bras chimiothérapie systémique seule ($p=0.032$) [7]. Actuellement, ce traitement combiné permet d'atteindre des médianes de survie d'environ 41 mois. La survie globale à 5 ans peut atteindre jusqu'à 50 % [8–10]. Ces survies sont donc comparables à celles des patients opérés pour métastases hépatiques de cancers colo-rectaux [11,12]. Il en est de même du taux de guérison qui est estimé à 16 % après CRS-HIPEC pour CP d'origine colo-rectale [13], ce qui est extrêmement proche du taux de guérison rapporté dans les deux principales séries étudiant le suivi à long terme de patients opérés de métastases hépatiques d'origine colo-rectale et qui est estimée entre 16,2 % et 16,6% [14,15].

Ces bons résultats ne sont cependant vrais que chez les patients chez qui une CCR macroscopiquement complète est possible. En effet, une résection complète de tous les nodules de CP est un facteur pronostique majeur, avec des survies à 5 ans pouvant atteindre 45% contre moins de 10% en cas de CCR incomplète [8]. Un autre facteur pronostique majeur, est le degré d'extension de la CP, qui peut être évalué par l'Indice de carcinose péritonéale (Peritoneal Cancer Index [PCI]). Ce score, décrit par Jacquet et Sugarbaker [16], a été choisi en 2006, lors du congrès international du « Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) », comme score de référence de la CP pour homogénéiser la description des constatations opératoires. L'abdomen et l'intestin grêle sont divisés en 13 régions : l'abdomen est divisé en 9 régions et l'intestin grêle en 4 segments [Figure 1]:

Région 0. Centrale: grand omentum, colon transverse.

Région 1. Hypochondre droit: surface supérieure du lobe droit hépatique, surface péritonéale du diaphragme droit, espace rétro-hépatique droit.

Région 2. Epigastre: graisse épigastrique, lobe gauche du foie, petit omentum, ligament falciforme.

Région 3. Hypochondre gauche : surface péritonéale du diaphragme gauche, rate, queue du pancréas, surface antérieure et postérieure de l'estomac.

Région 4. Flanc gauche : colon descendant, gouttière pariétocolique gauche.

Région 5. Fosse iliaque gauche : paroi latérale gauche du pelvis et colon sigmoïde.

Région 6. Pelvis: organes génitaux féminins (ovaires, trompes, utérus), cul-de-sac de Douglas, jonction recto-sigmoïdienne.

Région 7. Fosse iliaque droite : paroi latérale droite du pelvis, caecum et appendice.

Région 8. Flanc droit : colon ascendant, gouttière pariétocolique droite.

Région 9. Jéjunum supérieur : intestin grêle et son mésentère.

Région 10. Jéjunum inférieur : intestin grêle et son mésentère.

Région 11. Iléon supérieur : intestin grêle et son mésentère.

Région 12. Iléon inférieur : intestin grêle et son mésentère.

La taille des lésions péritonéales est évaluée dans chaque région avec une échelle semi-quantitative allant de 0 à 3 (0: pas de tumeur; 1: tumeur de moins de 0,5 cm; 2: tumeur mesurant entre 0,5 et 5 cm; 3: tumeur mesurant plus de 5 cm). Le PCI correspond à la somme des index de chacune des 13 régions et varie donc de 0 à 39. En fin d'intervention, l'exérèse est classée comme étant complète ou incomplète, en fonction de la présence éventuelle d'un résidu tumoral et de sa taille: CCR-R0: absence de résidu tumoral macroscopique; CCR-R1: résidu tumoral $\leq 0,25$ cm; CCR-R2: résidu tumoral entre 0,25 et 2,5 cm; CCR-R3: résidu tumoral $\geq 2,5$ cm.

Le PCI est un facteur pronostique indépendant de survie, comme l'a montré en 2008, une étude multicentrique Française réalisée auprès de 25 centres à la demande de l'Association Française de Chirurgie [17]. Plus le PCI est petit, meilleur sera le pronostic. Cette étude a également identifié, en plus du PCI, l'âge et l'état général du patient ainsi que le centre hospitalier comme facteurs influençant la survenue d'une complication post-opératoire.

Le tendon d'Achille de ce traitement combiné associant CRS et CHIP est donc une sélection adéquate des patients, afin d'éviter une morbidité et une mortalité excessive, et de détecter le groupe de patients pouvant bénéficier de ce traitement. Outre l'évaluation de l'état général et des comorbidités, cette sélection se base donc essentiellement sur une évaluation précise du PCI. Par ailleurs, une détection précoce de la maladie à un stade où la CP est encore limitée, permet une prise en charge beaucoup plus efficace et moins morbide.

La prise en charge de la CP doit donc évoluer vers un double objectif : une évaluation précise du caractère chirurgicalement totalement extirpable des lésions (possibilité d'une chirurgie

CC0) et une détection la plus précoce possible de la maladie. Or sur ces deux objectifs, les examens d'imagerie dont on dispose aujourd'hui sont régulièrement mis en défaut, et ce n'est souvent qu'au moment de la laparotomie qu'une évaluation précise de la CP est possible. Nous nous sommes donc intéressés à l'intérêt éventuel de deux nouvelles technologies dans cette indication : l'endoscopie péritonéale souple et la chromoendoscopie virtuelle.

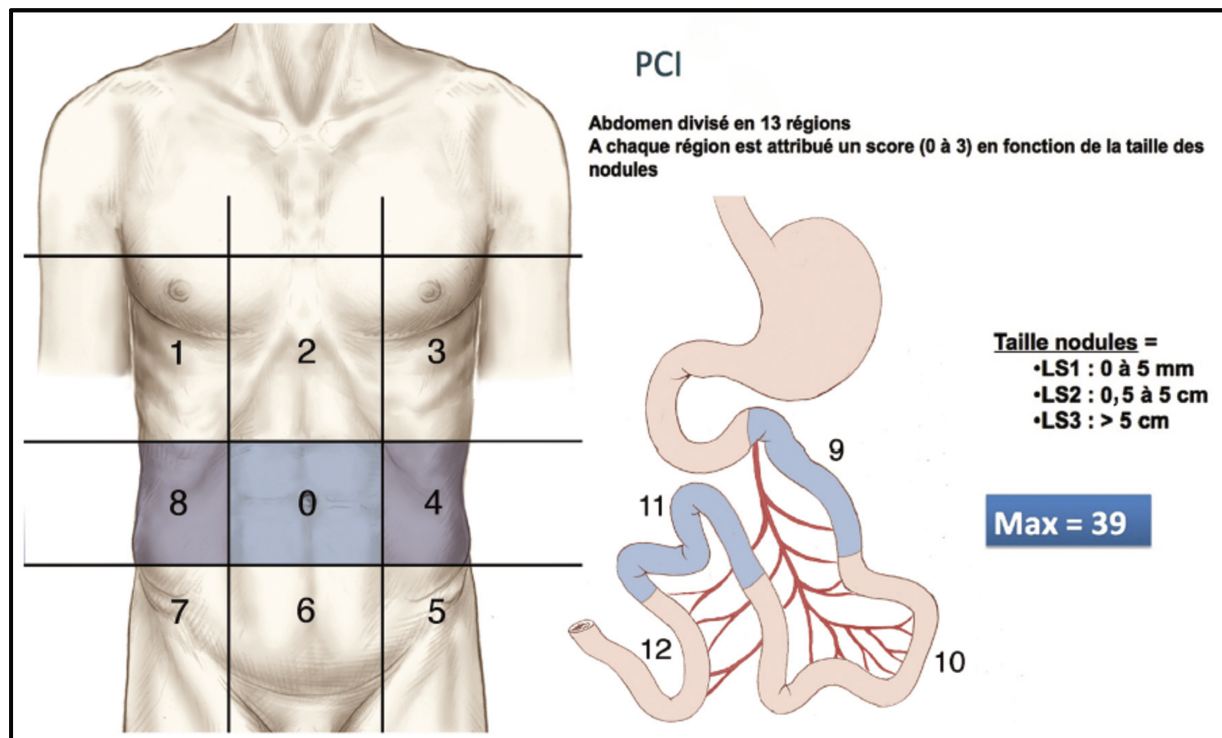


Figure 1. Les différentes régions de l'abdomen et de l'intestin grêle du PCI.

1. Genèse des métastases péritonéales

Le péritoine est une membrane séreuse continue tapissant la face profonde des parois de la cavité abdomino-pelvienne (feuillet pariétal) et les viscères qu'elle contient (feuillet viscéral). Ces deux feuillets sont en continuité au niveau des lignes de réflexion péritonéales, réalisant de véritables jonctions entre péritoine pariétal et viscéral.

Le péritoine est constitué d'une monocouche superficielle de cellules épithéliales mésothéliales et d'une couche sous-mésothéliale constituée d'un tissu conjonctif lâche comprenant capillaires sanguins et lymphatiques.

Les MP sont la conséquence de l'implantation des cellules tumorales sur le péritoine. Les mécanismes d'implantation sont de trois ordres : un essaimage direct par atteinte de la séreuse puis de son dépassement par la tumeur aboutissant à une exfoliation des cellules tumorales dans la cavité péritonéale ; un essaimage iatrogène secondaire à une ponction-biopsie ou à une rupture tumorale peropératoire ; et enfin un essaimage par voie systémique.

Quelque soit le mode d'essaimage, et comme tout organe soumis à un processus métastatique, le péritoine devrait subir des modifications selon la théorie de la niche métastatique avant l'apparition de véritables MP macroscopiques.

1.1. Microenvironnement métastatique et concept de niche métastatique

Le concept de microenvironnement métastatique n'est pas une notion nouvelle, puisque, déjà à la fin du 19^{ème} siècle, Steven Paget introduisait la théorie du « seed and soil » (« graine et sol ») expliquant que le microenvironnement doit être réceptif et permissif envers la cellule tumorale pour permettre sa greffe dans l'organe cible et sa prolifération sous forme de métastase [18]. Cette théorie est étayée en clinique humaine par plusieurs types de tumeurs dont le carcinome mammaire, théorie décrite par Paget dans son article princeps, avec possibilité de formation de métastases dans des territoires spécifiques, non gouvernés par le territoire de drainage de la tumeur primitive, dont le péritoine en fait partie. Les travaux d'Isaiah Fidler ont conclu que les cellules tumorales atteignaient le lit vasculaire de tous les organes, mais les métastases ne se développeraient que dans certains organes [19,20].

La niche métastatique correspond au microenvironnement spécialisé de soutien des cellules tumorales interagissant avec elles et régulant activement leur fonction et prolifération. Ce modèle suggère que le microenvironnement doit être propice à accueillir les cellules tumorales (formant une niche pré-métastatique) et doit évoluer pour que ces cellules tumorales puissent se greffer (formation de la niche métastatique) et proliférer dans des sites secondaires sous forme de micro- puis macro-métastases.

1.2. Passage micro -macro métastase et switch angiogénique

Les micro-métastases formées de cellules tumorales sont initialement avasculaires et tributaires du lit vasculaire natif de l'organe d'accueil qui leur apporte oxygène et nutriments. Il a été décrit un état de « dormance » des micro-métastases, dans lequel la prolifération cellulaire est équilibrée par un phénomène d'apoptose jusqu'à ce que la métastase puisse avoir une croissance soutenue grâce au recrutement de néo-vaisseaux sanguins [21,22]. La progression vers une macro-métastase cliniquement détectable nécessite la mise en place d'un lit vasculaire néoformé fonctionnel, processus qui requiert l'activation du « switch angiogénique ». Un changement dans l'équilibre local entre les régulateurs positifs et négatifs de l'angiogenèse se traduit par l'activation de l'endothélium normalement quiescent, débutant le processus de néo-vascularisation. Les cordons de nouvelles cellules endothéliales développent des lumières vasculaires permettant de créer de nouveaux vaisseaux qui alimenteront la masse de cellules tumorales, permettant d'entrer dans une phase de croissance rapide.

Dans un modèle de cancer du poumon après injection sous-cutanée de cellules cancéreuses et dans un modèle de cancer du sein spontané chez des souris transgéniques, Gao et al. ont montré que le passage de micro (<1mm) à macro-métastase pulmonaire s'accompagnait de la formation d'un réseau vasculaire [23].

1.3. Architecture de l'angiogenèse métastatique

Plusieurs types d'angiogenèse existent dans le processus néoplasique :

- Sprouting capillaire: caractérisé par une dégradation locale de la membrane basale (MB), prolifération et migration des cellules endothéliales (CE) avec formation d'une lumière puis

prolifération et migration des péricytes stabilisant le néo-vaisseau.

- Cooptation : caractérisé par une incorporation dans la vasculature tumorale de capillaires du parenchyme hôte [24].

- Mimétisme vasculaire (Vascular Mimicry) : En l'absence de CE, les cellules tumorales hautement invasives et pouvant acquérir des caractéristiques de CE, s'organisent en canaux permettant la circulation sanguine intratumorale [25,26].

Tous ces mécanismes aboutissent à la formation de vaisseaux tumoraux tortueux, dilatés et instables, d'aspect franchement pathologique.

2. Exploration de la carcinose péritonéale

2.1. Imagerie préopératoire

Le bilan d'imagerie préopératoire a pris, ces dernières années, une place de plus en plus importante malgré des difficultés qui persistent, en particulier pour estimer précisément le PCI, le nombre de régions envahies, et pour rechercher des signes de non résécabilité [27–29]. Une évaluation préopératoire optimale permet une meilleure information du patient sur le geste qui sera réalisé et ses conséquences (stomie transitoire, etc.) ainsi que d'éviter des laparotomies inutiles en cas de lésions non résécables. En effet si une CCR complète ne peut être obtenue, la morbidité de l'intervention peut aggraver le pronostic du patient et retarder une prise en charge oncologique médicale [30].

2.1.1. La tomодensitométrie (TDM)

La TDM abdomino-pelvienne demeure la technique de référence pour le bilan préopératoire de la CP [31]. L'acquisition est rapide et très standardisée, l'examen est peu coûteux, facilement disponible et largement répandu. La sensibilité de la TDM dans la détection de la CP reste par ailleurs diversement appréciée dans la littérature avec des taux variant de 25% à 96% [27,32–35]. Malgré les nombreuses évolutions technologiques permettant d'augmenter de façon considérable la résolution spatiale, toutes les études soulignent que les performances de la TDM ne sont pas suffisantes pour affirmer définitivement l'absence de lésion ou la non résécabilité de la maladie. Le taux de faux négatifs est d'autant plus

important que les lésions sont une petite taille. Marin et al. ont rapporté une sensibilité de 43 % pour les lésions de moins de 5 mm, de 100 % pour les lésions de plus de 5cm, et de 87 % pour les lésions de taille intermédiaire [36]. Par ailleurs, la distinction entre une petite lésion de CP faisant une emprunte ou « scalloping » sur le foie et une métastase intra-hépatique sous capsulaire peut parfois être très difficile, alors que cette distinction peut modifier considérablement la stratégie thérapeutique, en particulier lorsqu'il s'agit de la seule lésion ou d'une suspicion de récurrence. En effet, le traitement et le pronostic d'une récurrence péritonéale est très différent de celui d'une lésion hépatique sous capsulaire unique.

2.1.2. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)

L'intérêt de l'IRM dans le bilan préopératoire de la CP est de plus en plus étudié. Son association à la TDM permettrait d'avoir une meilleure estimation du PCI [37]. Certaines études ont rapporté des performances tellement élevées pour l'IRM, que les auteurs proposent qu'elle remplace complètement la TDM [38,39]. Toutefois, la principale limite de ces études, hormis leur faible effectif ($n=33$ et $n=22$), était que la majorité des patients traités avaient une CP mucineuse d'origine appendiculaire; or pour les tumeurs mucineuses, la très forte concentration des molécules d'eau permet d'avoir un excellent contraste en IRM, avec un hypersignal sur les séquences de diffusion.

L'IRM est par ailleurs plus coûteuse, moins facilement disponible et le temps d'acquisition est plus long. Elle a plusieurs limites comme le manque de standardisation de la technique d'acquisition des séquences, une résolution spatiale significativement inférieure à celle de la TDM et une courbe d'apprentissage plus longue. Enfin, sa place dans le bilan de la CP n'a jamais été prospectivement validée: les études publiées incluent le plus souvent de petits effectifs et leurs résultats en termes de performances sont inconstants.

2.1.3. La tomographie par émission de positons couplée à la TDM (TEP-TDM)

La TEP-TDM a été largement étudiée dans plusieurs cancers primitifs, mais en ce qui concerne la CP peu d'études existent à ce jour. La TEP-TDM fournit une information à la fois

anatomique et fonctionnelle, ce qui permet une amélioration globale des performances de la TDM, notamment en terme d'évaluation du PCI [40]. Elle permettrait notamment de détecter certains nodules accolés au tube digestif, qui, même s'ils sont visibles à la TDM ou en IRM, ne sont pas détectés en première lecture et sont considérés comme des structures normales [41].

Toutefois, la masse critique tumorale pour obtenir une fixation significative dépend des types tumoraux, de leur activité et du volume tumoral. Ainsi, par exemple, les micronodules pulmonaires malins, peuvent ne pas avoir d'hyperfixation, surtout lorsqu'ils mesurent moins de 5 mm. Dans le cadre de la CP, les petites infiltrations nodulaires où la masse tumorale est faible n'ont donc pas d'hyperfixation en raison de ce défaut de résolution. Par ailleurs, les tumeurs à faible contingent cellulaire, notamment celles à dominante mucineuse n'ont typiquement pas d'hyperfixation. A contrario, des cas de faux positifs, notamment en cas de chirurgie antérieure ont été rapportés [42].

Il s'agit d'une technique prometteuse, mais qui, aujourd'hui, ne résout toujours pas le problème de la détection des nodules de CP de petite taille.

2.2. La coelioscopie exploratrice

La coelioscopie exploratrice est une voie d'abord chirurgicale mini-invasive permettant d'ajouter au bilan d'imagerie une visualisation directe de l'étendue de la maladie en amont du geste d'exérèse complète. L'exploration directe de la cavité péritonéale permet de voir les petits nodules de CP ainsi que les microlésions disséminées à type de « miliaire » qui sont classiquement non vues en imagerie car de taille inférieure au seuil de résolution des techniques actuelles. La coelioscopie exploratrice permet ainsi de limiter le taux de malades récusés au cours de la CCR avec CHIP.

Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt de la coelioscopie exploratoire dans le bilan préopératoire des CP. En 2005, Pomel et al. ont rapporté la première série de coelioscopie exploratrice dans l'évaluation de l'extension de la CP. Ils ont montré que la coelioscopie identifiait 27 % des patients non résécables et permettait de diminuer de 20 % à 13 % le taux de CHIP non réalisées après laparotomie exploratrice [43]. En 2013, Iversen et al. ont publié la seule cohorte prospective de 45 patients évalués par coelioscopie, avec un taux de faisabilité de 96 % [44]. L'introduction de la coelioscopie exploratrice dans le bilan

préopératoire des CP a permis de récuser et donc d'éviter une laparotomie non thérapeutique chez 40 % des patients. Elle sous-estimait l'étendue des lésions dans 31 % des cas. Dans l'étude de Pomel et al, le PCI médian après coelioscopie était de 13 (4–21) contre 20 (11–27) après laparotomie [43], faisant état de la sous-estimation de l'étendue de la CP par cette technique. Tabrizian et al. ont récemment rapporté, dans la plus grande série de coelioscopie exploratrice ($n = 217$) une faisabilité de l'ordre de 93 %, avec seulement 0,4 % de morbidité[45]. Un tiers des patients (31 %) ayant une CP initialement résécable d'après le bilan d'imagerie étaient recusés par la coelioscopie. Marmor et al. ont rapporté chez 141 patients ayant eu une coelioscopie exploratrice une valeur prédictive positive (VPP) de 83 % pour la résécabilité [46].

Même si la coelioscopie exploratrice s'intègre de plus en plus comme un outil essentiel dans le bilan de la CP [47], les données actuelles de la littérature ne permettent pas de valider ses performances comme équivalentes à celles d'une exploration chirurgicale par laparotomie. Une étude prospective qui compare les performances diagnostiques de la coelioscopie et de la laparotomie est en cours (BIG-RENAPE).

2.3. Exploration péritonéale par monotrocart

Le monotrocart permet une voie d'abord chirurgicale mini-invasive qui paraît particulièrement adaptée à l'exploration de la cavité péritonéale dans le cadre d'une CP. En effet, l'un des risques majeurs de la coelioscopie conventionnelle est la greffe tumorale sur les orifices de trocars [48]. En 2015, Nunez et al. ont établi que la présence de métastases sur site de trocart (MSST) est un facteur indépendant de mauvais pronostic [49]. Dans cette cohorte prospective, des MSST étaient présentes chez 34 % des patients ayant eu une coelioscopie avant CCR et CHIP. Ce taux atteignait 45 % pour les patients chez qui la coelioscopie était réalisée pour l'évaluation de l'extension de la CP. Par ailleurs, le développement de MSST peut rendre une CCR complète impossible, et une résection pariétale extensive permettant une CCR complète avec CHIP peut être mutilante, et augmente de façon significative la morbidité de la procédure [50]. C'est pour limiter les délabrements musculaires qu'il est préconisé de mettre les trocars sur la ligne médiane ou encore mieux de réaliser une exploration péritonéale par monotrocart [51,52]. Une

courte incision médiane sus ombilicale, de 2 cm de long, est suffisante pour mettre en place un dispositif monotrocart qui va permettre l'insufflation de CO₂ et l'insertion de 3 trocars ; un trocart optique et deux trocars opérateurs [Figure 2], permettant ainsi une exploration péritonéale, tout en respectant les muscles de la paroi abdominale. Dans notre pratique institutionnelle, à l'Hôpital Lariboisière, l'exploration péritonéale par monotrocart est intégrée dans le bilan préparatoire des CP et réalisée de façon courante depuis l'année 2009.

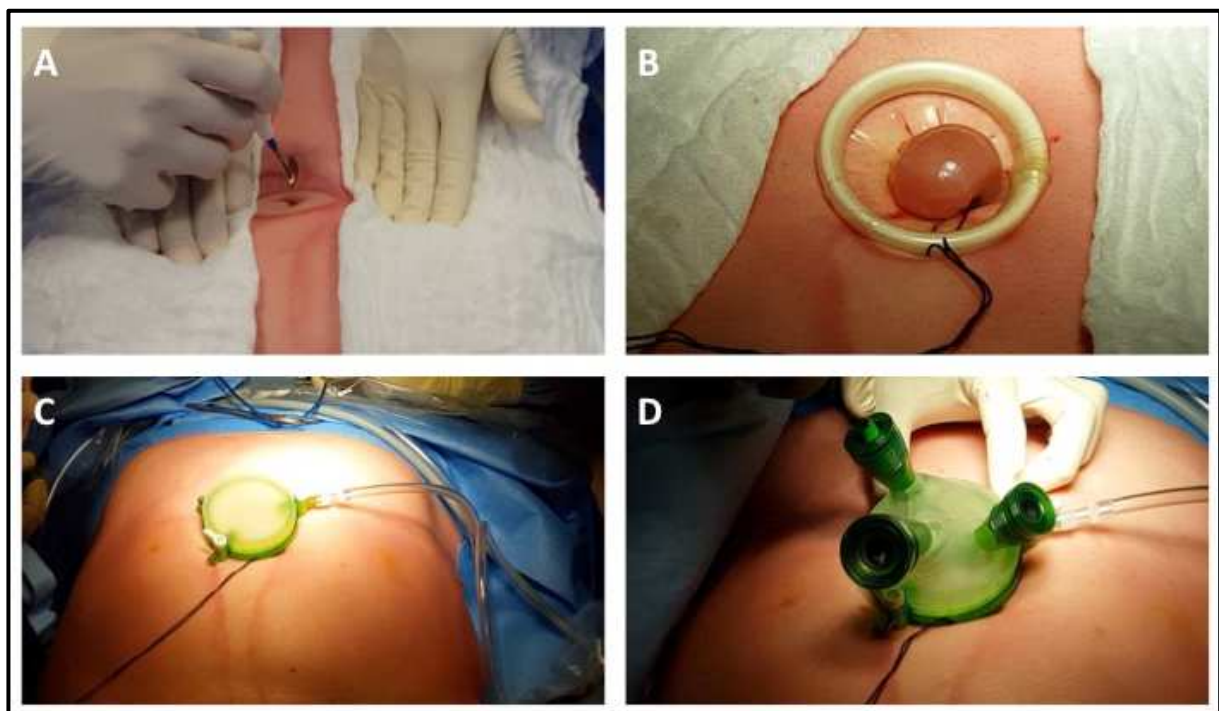


Figure 2. Exploration péritonéale par monotrocart.

- A. Incision médiane sus-ombilicale. B. Mise en place de la jupe du dispositif monotrocart.
C. Mise en place du couvercle et insufflation de CO₂. D. Mise en place des trocars.

3. Endoscopie péritonéale souple

L'exploration péritonéale par monotrocart permet certainement de limiter le risque de traumatisme pariétal et autorise une résection plus simple et non délabrante du site du trocart lors de la CCR-CHIP; mais elle a cependant ses limitations surtout en terme d'ergonomie et de manque de triangulation en raison de la position coaxiale des instruments, ce qui rajoute des difficultés opératoire par rapport à la coelioscopie conventionnelle. En effet, la manipulation d'instruments droits, parallèles à un endoscope rigide, réduit le champ des mouvements pour le chirurgien et complique la tenue de l'optique pour l'aide opératoire. Ceci affecte naturellement la qualité de l'exploration péritonéale, et par conséquent la précision du PCI. Par ailleurs, l'utilisation d'un endoscope rigide ne permet pas une exploration adéquate de certaines régions péritonéales difficiles d'accès tel que les coupes diaphragmatiques et le pelvis. Cette exploration est d'autant plus difficile, et par conséquent incomplète, chez les patients aux antécédents de chirurgie abdominale, chez qui des adhérences et des brides post opératoires peuvent gêner les mouvements de l'endoscope rigide dans le ventre.

Afin d'améliorer la qualité et la précision de l'exploration péritonéale par monotrocart, nous avons développé, depuis plusieurs années, une technique d'exploration péritonéale souple par monotrocart. Le début était avec une étude animale, publiée en 2012, comparant chez le porc, l'endoscopie péritonéale souple et rigide [53]. Une exploration standardisée de la cavité péritonéale, dont le but était d'atteindre 11 sites électifs prédéfinis, était réalisée en monotrocart, par un endoscope rigide et souple. L'endoscope souple permettait un meilleur accès aux différents sites avec un taux global à 98% contre 87% avec l'endoscope rigide ($p=0,001$). Se basant sur ces résultats, nous avons mené une étude prospective chez l'homme, au cours de laquelle nous avons comparé, lors d'explorations péritonéales en monotrocart pour CP, l'endoscopie péritonéale rigide (*single-incision rigid endoscopy* (SIRE)) et l'endoscopie péritonéale souple (*single-incision flexible endoscopy* (SIFE)) [54]. Dans ce travail, présenté ici en Annexe 1, l'exploration péritonéale par monotrocart était réalisable dans 94 % des cas et permettait un accès aux 13 régions de l'abdomen chez 83 % des patients avec le SIRE et 91 % des patients avec le SIFE. L'endoscopie souple était supérieure à l'endoscopie rigide ($p<0,0001$), et permettait un meilleur accès à certaines zones péritonéales difficiles d'accès dans les régions 1 (hypochondre droit), 2 (épigastre), 3

(hypochondre gauche) et 6 (pelvis). Par rapport à la SIRE, la SIFE était plus performante dans l'évaluation du PCI; dans 25 % des cas, il existait un écart de PCI calculé d'au moins de 2 points entre les deux techniques et 6 % des malades jugés résécables par SIRE avaient finalement un PCI > 20 (et donc non résécable) après exploration par SIFE [54].

4. Chromoendoscopie virtuelle

4.1. Rappel : Spectre visible et endoscopie en lumière blanche :

En endoscopie, comme en coelioscopie, les tissus sont éclairés par une lumière blanche (LB) qui correspond aux ondes électromagnétiques couvrant l'ensemble du spectre de la lumière visible, allant de 400 à 700 nm. Ce spectre lumineux visible est composé de 3 couleurs primaires : bleu, vert et rouge; dont la superposition produit une LB. La lumière réfléchie est captée par un dispositif à transfert de charges (CCD : Charge coupled device) et permet la construction de l'image endoscopique.

Les structures tissulaires sont distinguées par leur absorption différente des longueurs d'onde qui composent ce spectre visible. Ainsi, les vaisseaux, essentiellement constitués de sang, absorbent la lumière différemment des tissus environnants. L'hémoglobine est en effet le principal facteur d'absorption de la lumière visible, avec un pic principal dans la bande bleue du spectre à 415 nm, et un pic secondaire dans la bande verte du spectre à 540 nm, ce qui explique la couleur rouge des vaisseaux sanguins. La figure 3 montre le spectre d'absorption de l'oxy-hémoglobine et de la désoxy-hémoglobine de l'Ultraviolet (UV) jusqu'à l'infrarouge (IR) proche [55].

La profondeur de pénétration de la lumière va également dépendre de sa longueur d'onde. Elle augmente avec celle-ci jusque dans le proche IR. Elle est superficielle pour le bleu, profonde pour le rouge et intermédiaire pour le vert. Chacun a pu remarquer que lorsqu'on éclaire la paume de la main avec une LB, seule la lumière rouge « traverse » la main.

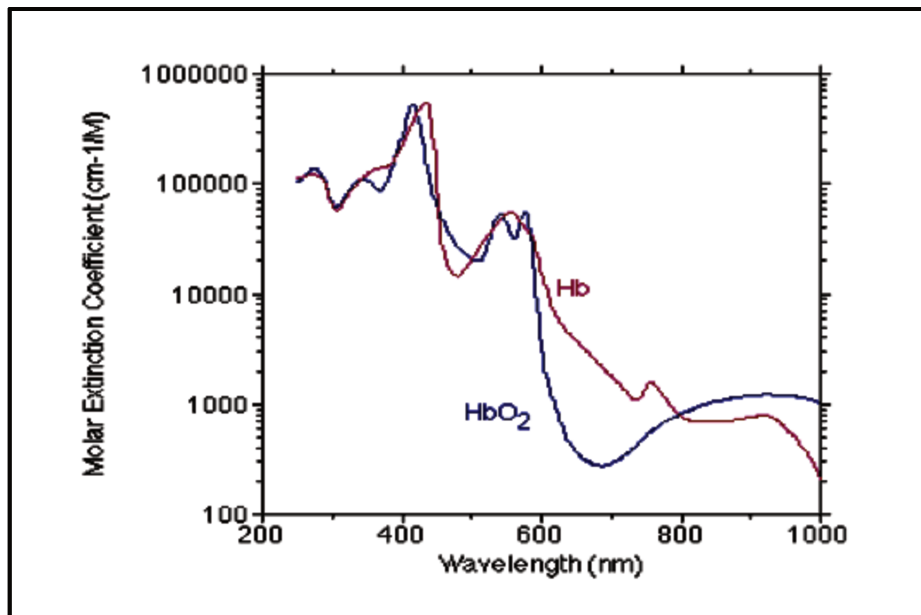


Figure 3. Coefficient d'extinction molaire de l'oxy-hémoglobine (HbO₂) et de la désoxy-hémoglobine (Hb) en fonction de la longueur d'onde.

4.2. Principe

Depuis longtemps, les photographes utilisent des filtres colorés placés devant l'objectif de leur appareil pour améliorer le contraste de leurs clichés. Ce même principe a été adapté en médecine dans le but d'améliorer les performances diagnostiques des examens endoscopiques.

En effet, il y a quelques années, a été développée, pour les endoscopistes digestifs, une nouvelle technologie d'imagerie endoscopique visant à améliorer la visualisation du réseau vasculaire et des détails de la surface muqueuse, nommée chromoendoscopie virtuelle [56,57]. Le principe repose sur l'exploitation des propriétés physiques et optiques de certaines bandes spécifiques du spectre de la lumière visible. Ceci permet une coloration virtuelle sans avoir recours à des injections de colorants.

Les vidéo-endoscopes classiques peuvent être intégrés à ces nouveaux systèmes. Trois systèmes différents sont commercialisés. Ils reposent sur le même principe. Il s'agit du Narrow Band Imaging (NBI, Olympus), Image-enhanced endoscopy (i-scan, Pentax), et Fujinon Intelligent Chromoendoscopy (FICE, Fujinon) [56,58].

4.3. Le système NBI

Le principe du NBI repose sur un éclairage séquentiel, avec utilisation de filtres optiques montés sur un système rotatif permettant d'isoler les lumières monochromatiques correspondant aux deux pics d'absorption de l'hémoglobine à 415 nm et 540 nm. Ceci aboutit une lumière bleu-vert qui permet de rehausser les détails vasculaires de la surface muqueuse [59,60]. Les capillaires les plus superficiels au niveau de la muqueuse prennent une coloration brunâtre, grâce au contraste obtenu par la lumière monochromatique à 415 nm. Les vaisseaux muqueux plus profonds et sous muqueux sont rehaussés par la lumière monochromatique à 540 nm qui pénètre plus profondément les tissus [59]. Parmi les différents systèmes de chromoendoscopie virtuelle disponibles, le NBI est sans doute le plus étudié, avec des applications diverses essentiellement en endoscopie digestive et en ORL. En effet, il a été démontré que ce système permettait de révéler des lésions qui sont le siège d'une néovascularisation, permettant de contribuer à une détection plus précoce des cancers ORL [61–63], de l'œsophage [64,65], de l'estomac [66–68] ou du colon [69–71].

4.4. Le système FICE

Le FICE repose sur une technologie inventée au Japon par le Pr Yoichi Miyake à la Faculté d'Ingénierie de l'Université de Chiba, et présentée pour la première fois lors de la 13^{ème} conférence internationale sur l'imagerie couleur qui s'est déroulée à Scottsdale en Arizona en 2005 [72]. Comme le NBI, il s'agit d'une technique de chromoendoscopie virtuelle, qui se base sur la sélection de certaines longueurs d'onde réduites du spectre de la lumière visible, et qui vise à obtenir une meilleure visualisation des détails de la surface muqueuse. Par contre, à la différence du NBI, dans lequel un filtre optique réduit le spectre de transmission et ne permet qu'à certaines longueurs d'ondes de passer et d'éclairer les tissus [Figure 3], le FICE repose sur un processus d'estimation spectrale et n'utilise aucun filtre optique [73].

Dans le FICE, les tissus sont éclairés par une LB issue d'une lampe en xénon. La lumière réfléchie est captée par un CCD et n'est traitée que secondairement par un vidéo processeur. Grâce à un processus d'estimation spectrale, l'image classique en LB est décomposée, et des images spectrales correspondant à différentes longueurs d'ondes du

spectre de la lumière visible sont produites puis directement attribuées aux canaux d'entrée rouge (R-red), vert (G-green) et bleu (B-blue) du moniteur, ce qui produit une image virtuelle en temps réel [Figure 4]. Sur la 2^{ème} génération du FICE, dix réglages sont présélectionnés en usine, et immédiatement disponible sur la machine. Le passage de l'image classique en LB aux images du FICE se fait instantanément, par simple pression sur un bouton situé à la tête de l'endoscope. L'avantage de ce système repose sur la possibilité de choisir « à la carte » un réglage en fonction du tissu et de la pathologie étudiée. C'est la raison pour laquelle, nous avons décidé de le choisir pour notre étude. En effet, le NBI, même s'il demeure le dispositif de chromoendoscopie virtuelle le plus utilisé et le plus étudié, ne permet de générer qu'une image virtuelle unique qui a été conçue pour l'exploration de la muqueuse digestive et non la cavité péritonéale [74].

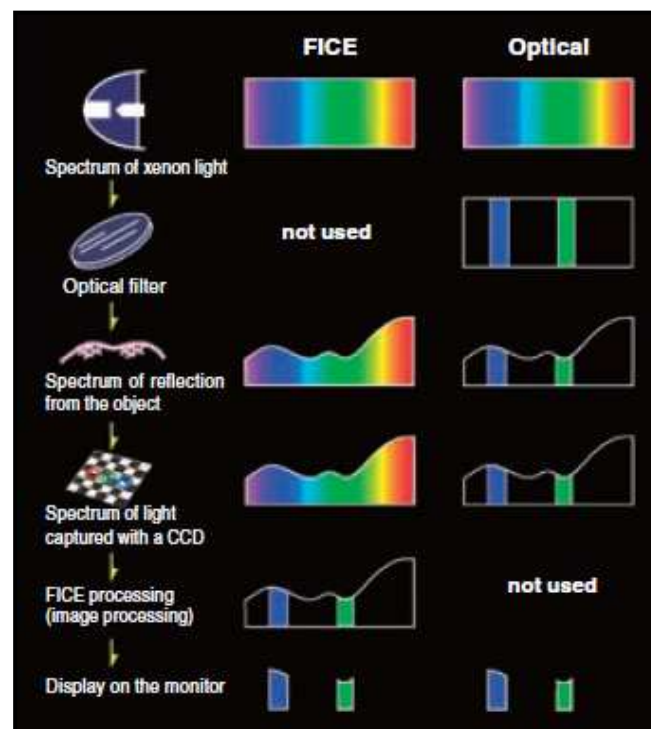


Figure 4. Comparaison entre les systèmes FICE et NBI.

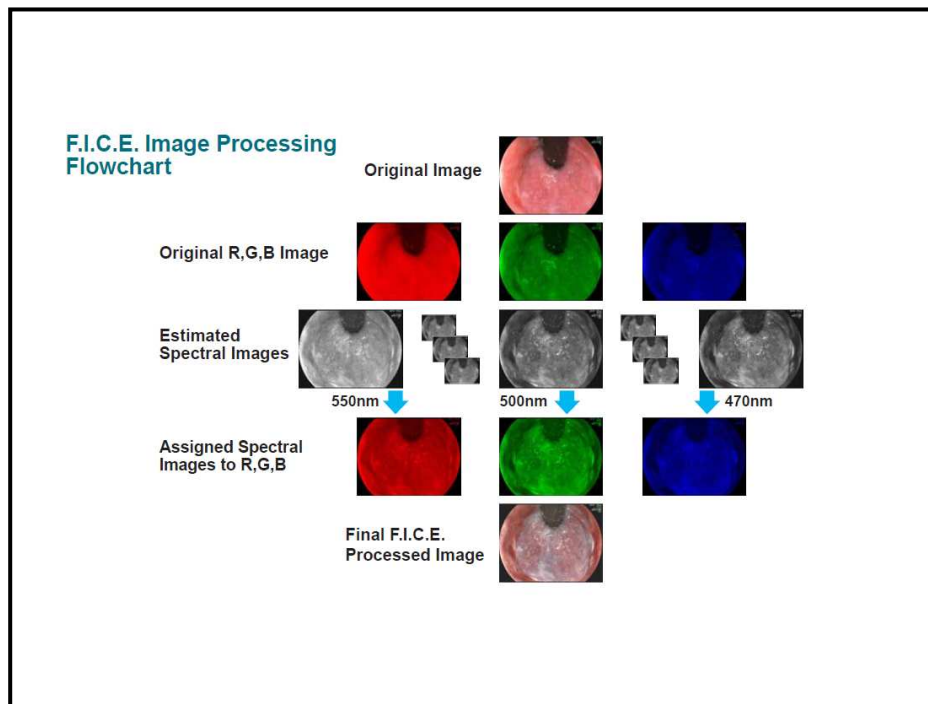


Figure 5. Principe du système FICE.

Diverses études ont souligné l'intérêt du FICE dans la détection des lésions superficielles de l'œsophage [75] ou de l'estomac [76,77]. Il en est de même pour les lésions colorectales, ou la modification de l'aspect des vaisseaux sous muqueux, détectée par cette technique, permet de juger du caractère adénomateux des lésions [78,79]. Dans une méta analyse, publiée en 2013 dans « The Lancet Oncology », et qui a colligé 14 études s'étant intéressées à l'intérêt du FICE dans l'évaluation des polypes coliques, il a été montré que le FICE permettait un diagnostic optique des lésions coliques avec une sensibilité de 92%, une spécificité de 84% et une valeur prédictive négative de 84% [80]. Le FICE a également été couplé à la vidéo capsule pour exploration de l'intestin grêle, dans le but d'obtenir une meilleure visualisation des ulcérations, des télangiectasies ou des tumeurs du grêle [81,82]. Néanmoins, les résultats sont divergents, et son apport, dans cette indication, semble limité selon une méta-analyse récente [83].

Ce système n'a jusqu'à présent jamais été utilisé pour l'exploration de la cavité péritonéale. La deuxième partie de cette thèse a été consacrée à l'intérêt potentiel du système FICE dans l'exploration de la cavité péritonéale et la détection des nodules de CP, et nous présentons ici les résultats des deux premières études qui se sont intéressées à ce sujet.

RÉSULTATS

1^{ère} Partie : Endoscopie péritonéale souple :

Article 1 : Laparo-endoscopic single site surgery for peritoneal carcinomatosis detection and staging (with video)

Haythem Najah, Réa Lo Dico, Clarisse Eveno, Marc Pocard.

J Visc Surg. 2017 Apr;154(2):133-134.

Nous décrivons dans ce premier papier notre technique d'exploration péritonéale par monotrocart pour la détection et le staging de la carcinose péritonéale. Une vidéo montre les différentes étapes nécessaires à la réalisation de cette intervention.

L'intervention débute par une courte incision sus ombilicale, à travers laquelle le dispositif du monotrocart est introduit. Après la création du pneumopéritoine, trois trocars sont introduits à travers le dispositif. Nous commençons l'exploration péritonéale tout d'abord par un endoscope rigide (SIRE) en utilisant une optique de 30°, de 10 mm de diamètre, 60 cm de long (27425 P; Karl Storz Endoscopy, Guyancourt, France), puis par un endoscope souple (SIFE) en utilisant un gastroscope de 10.8 mm de diamètre, 110 cm de long de type Fujinon gastroscope EG-490ZW5 (Fujifilm Medical Systems France, Montigny Le Bretec, France).

Comme nous l'avons montré dans une étude antérieure, présentée en Annexe 1, l'utilisation de l'endoscope souple améliore l'accès global aux différentes régions du PCI en comparaison à l'endoscope rigide (91% versus 83%) [54]. Cette différence est due à la présence de certaines zones péritonéales difficiles d'accès, mal explorées par l'endoscope rigide. La vidéo montre comment l'endoscope souple autorise une meilleure exploration de ces zones difficiles d'accès tel que la coupole diaphragmatique droite (Région 1), la coupole diaphragmatique gauche (Région 2) et le pelvis (Région 6).

Ces deux techniques, SIRE et SIFE, ne doivent pas être perçues comme concurrentes mais sont plutôt complémentaires et doivent être réalisées au cours de la même intervention, la SIFE venant compléter l'exploration classique par SIRE. En effet, contrairement à

l'endoscope souple, l'endoscope rigide est conçu pour la chirurgie coelioscopique. Il offre par conséquent une stabilité optimale et une image familière pour les chirurgiens. L'endoscope souple, par contre, est conçu pour l'endoscopie digestive avec des capacités de mouvement beaucoup plus importantes et par conséquent une image moins stable, mais une meilleure capacité d'atteindre les zones difficiles d'accès.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Article 2 : The role of Single incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases.

Haythem Najah, Anthony Dohan, Brice Malgras, Caroline Gronnier, Clarisse Eveno, Marc Pocard.

Soumis à Surg Endosc.

Le but de ce travail était d'évaluer la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de l'exploration péritonéale par monotrocart (Single incision laparoscopic peritoneal exploration (SILPE)) dans une grande série de patients ayant une CP et considérés pour CCR et CHIP.

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono-centrique, dans laquelle nous avons inclus tous les patients ayant eu une SILPE à l'Hôpital Lariboisière entre Janvier 2011 et Décembre 2015. Nous avons relevé les données concernant les caractéristiques des patients, les constatations opératoires, les événements post-opératoires. Pour les patients ayant eu une laparotomie dans les suites, à visée curative ou palliative, nous avons comparé les constatations opératoires (PCI, nombre de régions explorées, nombre de régions touchées) du SILPE et de la laparotomie.

Un nombre total de 183 SILPE étaient réalisées sur la période de l'étude. L'origine de la CP était variée englobant quasiment toutes les étiologies possibles, mais avec une majorité de primitif colorectal (39,3%) ou gastrique (25,7%). La grande majorité des patients avaient des antécédents de chirurgie abdominale (85.8%), avec 94 patients (51.3%) ayant eu au moins deux et 48 patients (26.2%) ayant eu au moins trois chirurgies abdominales. La SILPE a pu être réalisée dans 90,2% des cas. Les cas d'échecs étaient dus à une impossibilité d'accès à la cavité péritonéale chez 6 patients, et une exploration péritonéale insuffisante (n'ayant pu accéder qu'à moins de 7 régions) chez 12 patients. La durée moyenne du séjour était de 2 jours. Deux complications peropératoires étaient relevées (1,2%) : une plaie vésicale lors d'une biopsie d'un nodule pelvien qui a été identifiée et suturée en peropératoire en monotrocart, et un collapsus cardio-vasculaire lors de l'induction anesthésique probablement dû à un choc anaphylactique aux drogues anesthésiques qui a bien répondu

à une réanimation adéquate. Cinq complications post-opératoires ont été observées (3%), toutes mineures, de Grade I ou II selon la classification de Dindo-Clavien [84].

En se basant sur les constatations de la SILPE, une CCR complète CC0-1 avec CHIP était indiquée chez 84 patients (50,9%). La valeur prédictive positive (VPP) de la SILPE pour prédire une CCR complète, définie par le nombre de patients chez qui une CCR avec CHIP a été réalisée (58) parmi les patients jugés candidats à une CCR CC0-1 et CHIP après SILPE et qui ont eu une laparotomie (73), était de 79,5%. Parmi les 15 patients chez qui une CCR complète n'était finalement pas possible, les raisons étaient un envahissement massif de l'intestin grêle chez 6 patients, un PCI élevé au dessus du cut-off défini en fonction de l'étiologie de la CP (20 pour une origine colorectale ou ovarienne, 12 pour une origine gastrique) chez 7 patients, et un envahissement massif du pédicule hépatique chez deux patients.

Finalement, 81 patients ont eu une laparotomie. Le délai médian entre la SILPE et la laparotomie était de 27 jours. Le PCI était de $9,7 \pm 7,5$ au moment de la SILPE et de $13,5 \pm 9,6$ au moment de la laparotomie ($p < 0,0001$). Le nombre de régions explorées était supérieur avec la laparotomie $13,0 \pm 0,3$ qu'avec la SILPE $12,2 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$). Il en est de même pour les régions envahies : $6,9 \pm 4,5$ pour la laparotomie contre $5,4 \pm 3,8$ pour la SILPE ($p < 0,0001$). La sensibilité globale de la SILPE dans la détection de la CP dans les différentes régions était de 75%, avec une spécificité de 97%, soit une précision de 85%. La VVP était de 97% et la valeur prédictive négative (VPN) de 77%. Nous avons calculé ces paramètres pour chacune des régions du PCI. Elles sont présentées dans le tableau 3 de l'article.

En conclusion, nous avons présenté dans ce travail les résultats de la première grande série étudiant l'intérêt du SILPE dans le bilan préopératoire des patients ayant une CP. Nous avons montré qu'il s'agit d'une technique sûre et faisable. Même si elle sous estime le PCI et le nombre de régions envahies, elle permet de prédire, de manière correcte, les chances d'une CCR complète et d'éviter une laparotomie non thérapeutique chez les patients qui n'en ont pas besoin.

Surgical Endoscopy

The role of Single incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	The role of Single incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases
Article Type:	Original Article
Manuscript Classifications:	HINDGUT; Surgery/interventions: Malignant colorectal and anorectal diseases
Corresponding Author:	Haythem Najah, M.D. Hôpital Lariboisière-AP-HP Paris, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hôpital Lariboisière-AP-HP
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Haythem Najah, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Haythem Najah, M.D. Anthony Dohan, M.D. Brice Malgras, M.D. Caroline Gronnier, M.D, Ph.D Clarisse Eveno, M.D., Ph.D. Marc Pocard, M.D, Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	<p>Dr H. Najah Department of Oncologic & Digestive Surgery. Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré. 75475 Paris Cedex 10, France. Haythem.najah@gmail.com</p> <p>Pr M.A. Talamini Pr G.B. Hanna Editors-in-chief Surgical Endoscopy</p> <p>September 07, 2018</p> <p>Dear Editors-in-chief,</p> <p>On behalf of my co-authors, I am pleased to submit this manuscript entitled "The role of Single incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases." by H. Najah, A. Dohan, B. Malgras, C. Eveno and M. Pocard,</p>

	<p>for publication as an original article in Surgical Endoscopy.</p> <p>In this retrospective study, we present our experience with single incision laparoscopic peritoneal exploration (SILPE) for detection and staging of peritoneal metastases (PM). Since preoperative imaging strongly lack sensitivity in determining if a patient's disease burden will be amenable to complete cytoreduction (CCR), and conventional laparoscopy carries the risk of trocar site metastases, SILPE could be incorporated in the preoperative assessment of patients with PM, allowing for a better selection of potential candidates for CCR.</p> <p>We believe this manuscript is appropriate for publication in the Surgical Endoscopy because it is the first large-scale study that assesses the use of SILPE in the setting of PM detection and staging.</p> <p>This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. It has been read and approved by all authors.</p> <p>Thank you for your consideration.</p> <p>Sincerely,</p> <p>H. NAJAH</p>
Funding Information:	
Abstract:	<p>Background</p> <p>The outcome of cytoreductive Surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) depends on the extent of peritoneal metastases (PM) and the completeness of cytoreduction (CCR). The role of preoperative assessment of PM is to identify potential candidates for CRS/HIPEC and to prevent unwarranted laparotomy for those how are not. Laparoscopy has been utilized for that purpose but with concerns related to technical difficulties and risk of trocar site metastases. Single incision laparoscopic peritoneal exploration (SILPE) has not yet been evaluated in this setting.</p> <p>Methods</p> <p>This Single-center retrospective study examined patients from January 2011 to December 2015 who underwent SILPE for diagnosis and staging of PM. Preoperative, intraoperative, and postoperative data were collected. For the patients who underwent subsequent laparotomy, a comparison between SILPE and laparotomy findings was made.</p> <p>Results</p> <p>A total of 183 SILPE were performed. Primary sites were mostly colorectal in 72 cases (39.3%) and gastric in 47 (25.7%). Overall, 157 patients (85.8%) had at least one prior abdominal surgery and 48 (26.2%) had 3 or more. SILPE was successfully achieved in 90.2% of the cases. Two (1.2%) intraoperative complications and five (3%) postoperative complications were observed. Eighty-one patients had laparotomy, with a median of 27 days between SILPE and laparotomy (4-162 days). The peritoneal carcinomatosis index PCI was 9.7 ± 7.5 at SILPE, and 13.5 ± 9.6 at laparotomy. The positive predictive value of SILPE to predict CCR was 79.5%. SILPE sensitivity was 75% and specificity 97%. The lowest sensitivity was in regions 9 to 12 ranging from 44% to 53%.</p> <p>Conclusion</p> <p>SILPE can be safely incorporated in the management of patients with PM. It is a safe and feasible staging tool, allowing for preventing unwarranted laparotomy for patients not deemed candidate for CRS/HIPEC. Even though, it may underestimate PCI, SILPE accurately predicts the possibility of CCR.</p>

[Click here to view linked References](#)

Running head: SILPE for PM

Title: The role of Single incision laparoscopic peritoneal exploration in the management of patients with peritoneal metastases.

Names: Haythem Najah ^{1,2} M.D., Anthony Dohan ^{2,3} M.D., Brice Malgras ^{1,2} M.D., Caroline Gronnier ⁴ M.D. Ph.D, Clarisse Eveno ^{1,2} M.D. Ph.D., Marc Pocard ^{1,2} M.D. Ph.D.

Institution:

¹ Department of Oncologic & Digestive Surgery, AP-HP, Hospital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France

² Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, CART, INSERM U965, F-75475 Paris, France

³ Department of Abdominal Imaging, Hôpital Lariboisière-AP-HP, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France

⁴ Department of Digestive and Endocrine Surgery, Bordeaux University Hospital, Hôpital Haut Lévêque, Centre Magellan, 33604 Pessac Cedex, France

Correspondence:

Haythem Najah, MD. Department of Oncologic & Digestive Surgery. Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France.

Mail: haythem.najah@gmail.com

Tel: 00 33 149 95 82 58 Fax: 00 33 149 95 01 02

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
~

Abstract

Background: The outcome of cytoreductive Surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) depends on the extent of peritoneal metastases (PM) and the completeness of cytoreduction (CCR). The role of preoperative assessment of PM is to identify potential candidates for CRS/HIPEC and to prevent unwarranted laparotomy for those who are not. Laparoscopy has been utilized for that purpose but with concerns related to technical difficulties and risk of trocar site metastases. Single incision laparoscopic peritoneal exploration (SILPE) has not yet been evaluated in this setting.

Methods: This Single-center retrospective study examined patients from January 2011 to December 2015 who underwent SILPE for diagnosis and staging of PM. Preoperative, intraoperative, and postoperative data were collected. For the patients who underwent subsequent laparotomy, a comparison between SILPE and laparotomy findings was made.

Results: A total of 183 SILPE were performed. Primary sites were mostly colorectal in 72 cases (39.3%) and gastric in 47 (25.7%). Overall, 157 patients (85.8%) had at least one prior abdominal surgery and 48 (26.2%) had 3 or more. SILPE was successfully achieved in 90.2% of the cases. Two (1.2%) intraoperative complications and five (3%) postoperative complications were observed. Eighty-one patients had laparotomy, with a median of 27 days between SILPE and laparotomy (4-162 days). The peritoneal carcinomatosis index PCI was 9.7 ± 7.5 at SILPE, and 13.5 ± 9.6 at laparotomy. The positive predictive value of SILPE to predict CCR was 79.5%. SILPE sensitivity was 75% and specificity 97%. The lowest sensitivity was in regions 9 to 12 ranging from 44% to 53%.

Conclusion: SILPE can be safely incorporated in the management of patients with PM. It is a safe and feasible staging tool, allowing for preventing unwarranted laparotomy for patients not deemed candidate for CRS/HIPEC. Even though, it may underestimate PCI, SILPE accurately predicts the possibility of CCR.

Keywords

Peritoneal carcinomatosis

Peritoneoscopy

Single-incision laparoscopic surgery

Minimally invasive surgery

Laparoendoscopic single-site surgery

Peritoneal cancer index

Text

Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) is currently a recognized therapeutic strategy in patients with peritoneal metastases (PM) [1]. This treatment could lead to long-term survival in highly selected patients [2–5]. However, CRS/HIPEC is associated with substantial perioperative morbidity and mortality [6–8], highlighting the importance of careful patient selection. The feasibility and outcome of CRS/HIPEC depend on the extent of the disease, measured in terms of Peritoneal Cancer Index (PCI), and the completeness of macroscopic cytoreduction (CCR) [9]. CRS/HIPEC can be performed with curative intent only in patients in whom complete (CC0) or near complete cytoreduction (CC1) is possible, thus no residual tumor nodules of more than 2.5 mm should be left behind after cytoreduction. Barriers to achieving CCR include extensive pelvic disease, extensive involvement of the hepatic pedicle, diffuse small bowel or mesenteric involvement, and concomitant diffuse gastric and colic involvement, among others.

The role of preoperative evaluation of PM is therefore crucial in order to avoid unwarranted laparotomy in patients with non-resectable lesions, and to provide better information to the patients regarding the surgical gesture and its consequences such as a temporary stoma for example. Unfortunately, preoperative imaging strongly lack sensitivity in determining if a patient's disease burden will be amenable to CCR [10]. In fact, Computed tomography (CT) scan, which remains the reference investigation technique in the assessment of PC [11, 12], fails, despite its very high spatial resolution, to detect 30 to 45 % of PM nodules, in particular if these are smaller than 5 mm [13, 14]. Positron emission tomography coupled with CT scan (PET-CT) provides both anatomical and functional information that could improve the performance of CT [15]. However, it fails to demonstrate a hyperfixation when the tumor

1 mass is low or in tumors with low cellularity, in particular when they are predominantly
2 mucinous. Moreover, its exposes to a risk of false positives [16]. This technique is promising
3 but there are few studies available today and its place still has to be defined.
4
5
6

7
8
9 The role of Magnetic resonance imaging (MRI) in the setting of PM has also been advocated
10 but this technique has several limitations such as its cost and availability, the lack of
11 standardization in imaging acquisition sequences and its long learning curve [17]. Moreover,
12 its performance seems to be limited to tumors with high concentration of water molecules
13 such as PM of appendicular mucinous origin [18].
14
15
16
17
18

19 Despite all the recent advancements in cross-sectional imaging, direct visualization during an
20 exploratory laparotomy remains to date the most reliable method for assessing the PM tumor
21 load [19]. Thus, this ultimate evaluation of PM takes place at the time of potential
22 CRS/HIPEC, while up to 20-44% of patients are discovered to not be CCR candidates [20–
23 22].
24
25
26
27
28

29 Laparoscopy has been utilized as an adjunct to imaging to better identify patients for CCR
30 [20, 23–25]. Some recent large series support its safety and efficacy in the selection of
31 potential candidates for CRS/HIPEC [6, 26]. However, the staging laparoscopy is not yet
32 routinely recommended, and its role in the setting of PM is still discouraged with objections
33 related mainly to the risk of trocar site metastases (TSM). In fact TSM are present in one third
34 of the patients with a history of laparoscopic procedure prior to CRS/HIPEC; and this rate
35 reaches 42 % if laparoscopy was performed for tumor staging purposes [27]. Moreover, the
36 occurrence of port site metastases can make the cytoreduction impossible, and an extensive
37 abdominal wall resection in order to achieve a CCR increases significantly the morbidity of
38 the procedure [28]. Trocars should therefore be placed on the midline, to limit parietal
39 dissemination of PM, since the sites can be excised along with the future midline incision
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

1 during CRS/HIPEC [29]. Better yet, the use of a single port device is particularly well
2 adapted to the exploration of PM, limiting the risk of parietal dissemination. In our institution,
3
4 all the peritoneal exploration procedures for diagnosis and staging of PM are performed via
5
6 single-incision laparoscopic surgery[30].
7
8

9 The aim of this study was to investigate the safety, feasibility and efficacy of the routine use
10
11 of Single incision laparoscopic peritoneal exploration (SILPE) in a large cohort of patients
12
13 being considered for CRS/HIPEC.
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

MATERIALS AND METHODS

After institutional review board approval was obtained, the records of all patients undergoing SILPE to assess candidacy for CCR between January 2011 and December 2015 were reviewed. All the procedures were performed in a single tertiary center for PM, in the department of oncologic and digestive surgery in Lariboisière Hospital (Assistance Publique, Hôpitaux de Paris), Paris, France.

SILPE Indication

At our institution, SILPE is routinely performed for detection and staging of PM on patients being considered for CRS/HIPEC with PM of various origins potentially amenable to CCR. The indications are staging of PM already diagnosed or suspected with imaging (CT scan, MRI, and/or PET-CT), restaging after neoadjuvant chemotherapy or during follow-up in the case of dubious imaging. SILPE is usually not routinely performed in patients with imaging consistent with evident extensive unresectable PM, or in patients who have recently undergone laparoscopy or laparotomy at an outside institution with adequate assessment and documentation of disease burden.

SILPE Technique

Through a laparoendoscopic single site port using a GelPOINT system (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA), a standardized peritoneoscopy was conducted with both a rigid optic (Single incision Rigid endoscopy: SIRE) and a flexible endoscope (Single incision Flexible endoscopy: SIFE) [31].

Under general anesthesia, and in a supine position, a 25 mm supra-umbilical midline incision was made. An Alexis Wound Protector was inserted through this incision. The GelSeal Cap

was connected to a standard autoregulated laparoscopic insufflator (Electronic CO₂ Endoflator; Karl Storz Endoscopy, Guyancourt, France) to create and maintain 12 mm Hg CO₂ pneumoperitoneum. The SIRE was performed using a 10-mm-diameter, 60-cm-long, 30° axial optic (27425 P; Karl Storz Endoscopy, Guyancourt, France) and the SIFE using a 10.8-mm-diameter, 110-cm-long, Fujinon gastroscope EG-490ZW5 (Fujifilm Medical Systems France, Montigny Le Bretec, France). Two 5-mm rigid laparoscopic graspers were also inserted through the GelPOINT system. As we have demonstrated in a previous study the flexible endoscope permits to better explore some difficult to access peritoneal areas and therefore to assess more accurately the PM tumor load [32].

A standardized exploration of the peritoneal cavity was conducted quadrant by quadrant using the two endoscopes, exploring the 13 regions of PCI as described by Sugarbaker [Figure 1] [9]. The procedures were only exploratory, and no extensive dissection was made. The adhesiolysis was limited to the essential minimum to avoid iatrogenic lesions. A detailed description of this SILPE was recorded including the PCI score, the number of regions explored, the number of regions affected by PM, and finally the candidacy for CCR. The following criteria were considered as indicators of unresectability: an elevated PCI with different cut-off values according to PC etiology (12 for gastric cancer, 20 for ovarian and colorectal cancer), diffuse small-bowel involvement with insufficient estimated residual bowel length (<150 cm), invasion with retraction of the mesenteric root, concomitant diffuse gastric and colic involvement, extensive involvement of the hepatic pedicle, and bladder–neck invasion.

Data collection

Preoperative, intraoperative, and postoperative data were obtained from review of medical records. Operative details and intraoperative complications were abstracted from surgical

reports. SILPE were deemed a failure if the access to the peritoneal cavity was impossible or the assessment of the peritoneal cavity insufficient (less than 7 regions explored).

Postoperative complications were classified according to Clavien–Dindo classification system [33]. The length of hospital stay was calculated from the date of patient’s admission on the eve of the surgical procedure to the date of discharge. Subsequent operative interventions were classified as follows: no further surgery and further surgery consisting in either CRS/HIPEC (characterized by the completeness of cytoreduction CC 0-1), or palliative surgery (non-curative procedure such as debulking, bowel resection, or ostomy, etc.). For the patients who underwent subsequent surgery, either curative or palliative, the operative details including the PCI score, the number of regions explored, the number of regions affected by PM were recorded. Thereafter we compared these data with those recorded during the SILPE.

Statistical Analysis

Statistical calculations were performed with R software Version 3.2.2. Continuous data are summarized as median and range or mean and standard deviation. Comparison was performed using Student’s *t* test for paired data. Categorical variables were expressed as valid percentages. The positive predictive value (PPV) of SILPE to determine a CCR was measured as the percentage of patients undergoing CC0-1 CRS/HIPEC among those deemed candidates for CCR by SILPE who underwent surgery. For each of the 13 regions of the PCI, we determined the sensitivity (Se), Specificity (Sp), accuracy (ACC), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the SILPE for diagnosing the presence of PM.

RESULTS

Preoperative and operative details

There was a total of 183 SILPE procedures for detection and staging of PM that were performed in the five-year period between January 2011 and December 2015. Preoperative demographic and clinicopathologic characteristics are represented in Table 1. Most of the possible origins of PM were represented in this cohort, with a majority of primary colorectal and gastric tumors: 39.3% and 25.7% respectively. The presentation of PM was synchronous in 101 (55.2%) and metachronous in 82 (44.8%) patients. The great majority of the patients (85.8%) had at least one prior abdominal surgery, with 94 (51.3%) having at least two prior operations and 48 (26.2%) having three or more prior abdominal surgeries. More than half of the patients (55.5%) received chemotherapy prior to SILPE, with a median time from last chemotherapy to SILPE of 33 days (range 5 – 564). Few patients had symptoms related to PM; acute bowel obstruction was present in 13 patients (7.1%) and ascites in 33 (18%). The SILPE procedure was successful in 90.2% of the cases [Table 2]. The cases of failure were due to the impossibility to access the peritoneal cavity in 6 patients, and to an insufficient assessment of PM due the impossibility to access more than half of the peritoneal cavity (less than 7 regions explored) in 12 patients [Figure 2].

Safety of SILPE procedure

All the SILPE procedures were performed in an inpatient setting with the patient being admitted the day before the operation. The mean length of hospital stay was 2 days (range, 1-8). There were two (1.2%) intraoperative complications: one bladder injury and one cardiovascular collapse during induction of general anesthesia. The bladder injury complicated a biopsy of a PM nodule located on the bladder; it was identified and

successfully repaired during the SILPE procedure. The general anesthesia complication was probably due to an anaphylactic reaction to anesthetic drugs and was successfully managed with adequate reanimation allowing the SILPE procedure to take place. The median blood loss was 0 cc (range 0-100).

Five (3%) postoperative complications were observed: three Dindo-Clavien Grade I complications (transient elevation of serum creatinine in two patients and vomiting with hypokalemia requiring antiemetics and electrolytes in one patient), and two Dindo-Clavien Grade II complications (an acalculus cholecystitis in one patient and a postoperative pneumonia in another, both requiring antibiotics). There were no Dindo-Clavien Grade III or IV complications. No mortality was observed.

Efficacy of SILPE

The flowchart, in Figure 2 summarizes the outcomes of SILPE procedures. Based on SILPE evaluation, 84 patients (50.9%) were deemed amenable to CRS/HIPEC (CC0-1 candidate). Among these, 11 (13.1%) didn't have any surgery for various reasons: rapid spread of the disease, discovery of extra peritoneal metastases or CRS/HIPEC in another center. The PPV of SILPE to predict CCR, defined as the number of patients who achieved CC0-1 CRS/HIPEC (58) among the number of CC0-1 candidates who underwent surgery (73), was 79.5%. Among the 15 who proved finally to have a disease too extensive for CCR at the time of laparotomy, the reasons were diffuse small bowel involvement in 6, an elevated PCI above the admitted cut-off values in 7 and extensive involvement of the hepatic pedicle in 2. Among the patients deemed not amenable to CRS/HIPEC (Not CC0-1 candidate), eight had laparotomy. One patient had a significant response to chemotherapy and subsequently underwent CRS/HIPEC. The seven others had palliative surgery. Eventually, 81 patients had laparotomy. The median delay between SILPE and laparotomy

was 27 days (range, 4-162). The PCI was 9.7 ± 7.5 at the time of SILPE, and 13.5 ± 9.6 at the time of laparotomy ($p < 10^{-4}$) [Figure 3]. The number of the regions explored by SILPE was 12.2 ± 1.6 , and by laparotomy 13.0 ± 0.3 ($p < 10^{-4}$). The number of affected regions was 5.4 ± 3.8 at the time of SILPE and 6.9 ± 4.5 at the time of laparotomy ($p < 10^{-4}$).

At laparotomy, 561 regions were eventually involved with PM. SILPE correctly identified PM in 418 regions, with 143 false-negative regions and 15 false-positive regions. The region SILPE sensitivity was 75%, specificity 97%, accuracy 85%, PPV 97% and NPV 77%. The PM depiction at the SILPE at each of the 13 PCI anatomic regions is listed in Table 3.

DISCUSSION

This study is the first to investigate the role of SILPE in the management of patients with PM. We showed that this technique is feasible in 90.2% of the cases, allowing a good assessment of PM despite the fact that more than half of the patients had at least two prior abdominal surgeries, and more than one quarter of them had three prior abdominal surgeries or more. We also demonstrated, in this large cohort comprising 183 procedures, that SILPE is safe with only 3% of post-operative morbidity. The complications were not serious and no Dindo-Clavien Grade III or IV complications or mortality were observed.

We believe that the use of a single port device is particularly well adapted to the exploration of PM, limiting the risk of parietal dissemination, which is an independent prognosis factor in patients with PM [27]. In our institutional practice, SILPE is routinely performed for detection and staging of PM on patients being considered for CRS/HIPEC with PM of various origins potentially amenable to CCR. In our technique, which has been previously described [31], we utilize both rigid (SIRE) and flexible endoscopes (SIFE) to explore the peritoneal cavity. In fact, the single port generates new challenges and magnifies difficulties compared with conventional laparoscopic surgery. The handling of straight instruments in parallel with the laparoscope through a small single-incision decreases the range of movements for the surgeon and complicates the holding of the camera by the assistant. Furthermore, the lack of instrument triangulation increases the complexity of organ exposure and peritoneal exploration. SIFE proved to be useful to overcome these drawbacks and permits, thanks to the distal tip great deflection capacities, to better explore some difficult to access peritoneal areas and therefore to assess more accurately the PM tumor load [32]. In our technique, SIFE is usually associated with SIRE, which was the case in 147 (89.1%) patients. In 18 patients

(10.9%), only SIRE was performed due to technical problems related to flexible endoscope availability.

In our study, almost half of the patients (49.1%) were not deemed candidates for complete cytoreduction (Not CC0-1 candidates) at the time of SILPE, thus avoiding a nontherapeutic laparotomy and its attendant morbidity in those patients not requiring palliation. In fact, exploratory laparotomy carries a significant risk of morbidity and mortality, and postpones the initiation of palliative chemotherapy [19], thus adversely affecting the outcome of this vulnerable population and supporting the use of SILPE.

Moreover, SILPE accurately identified patients with PM amenable to complete CRS/HIPEC with a PPV of 79.5%. This rate is in accordance with the published series of diagnostic laparoscopy as a screening tool for CRS/HIPEC, where the PPV of laparoscopy varies from 63% to 85% [22, 23, 26, 34]. Iverson et al, showed that the rate of CCR in patients deemed amenable to CRS/HIPEC after preoperative radiological examination, grows from 56% to 63% after the inclusion of systematic diagnostic laparoscopy in the preoperative evaluation of patients with PM [22].

In our practice, SILPE has been routinely integrated in the preoperative assessment of PM since 2009. It's performed in an inpatient setting, with a median length of hospital stay of 2 days in this cohort. This allows the surgeon to take enough time to discuss with the patient in order to explain the operative findings and the resulting decision, which we believe may alleviate patient's anxiety. Diagnostic laparoscopy can also be performed just before laparotomy for a potential CRS/HIPEC, as the first step of the operation [35]. However, we believe that performing the two procedures separately is important in order to provide more accurate informed consent, including a discussion of viscera likely to be resected, the likelihood of ostomy, tube thoracostomy, or salpingo-oophorectomy. For patients requiring splenectomy, an additional benefit is to receive immunization prior to CRS/HIPEC.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

Additionally, a cancelled CRS/HIPEC is time-consuming and expensive from a healthcare perspective.

SILPE permitted an exhaustive exploration of the different regions of the abdomen, with a mean of 12.2 ± 1.6 regions explored. However, in accordance with the published results of diagnostic laparoscopy [35, 36], the PCI was also underestimated by SILPE. In fact, the PCI was estimated at 9.7 ± 7.5 at the time of SILPE and was 13.5 ± 9.6 at laparotomy ($p < 10^{-4}$).

This can be partly explained by a median delay of 27 days between the two procedures. It is also explained by the low sensitivity of SILPE for diagnosing the presence of PM in some peritoneal regions such as the small bowel (regions 9 to 12) where the sensitivity of SILPE was about 50 % (ranging from 44% to 53%); or the region 2 where the sensitivity was 73%.

In fact, periportal disease, mesenteric or small bowel involvement can be challenging for SILPE to fully assess. Moreover, small PM nodules can be barely visible to the naked eye with white light laparoscopy, which constitutes a visual interface between the surgeon and the operative field. Extraction and direct palpation of the small bowel at the end the exploration through the single port could in skinny patients allow for the detection of small and clear PM nodules undetected by SILPE, especially in the case of signet ring cell gastric carcinoma.

The detection of the PM nodules and therefore the sensitivity of SILPE could be improved by the use of fluorescence imaging after indocyanine green injection [37] or by the use of computed virtual chromoendoscopy systems [38]. We have recently published the results of an animal study suggesting that the use of some specific wavelengths of the white light specter could possibly enhance the visualization of PM nodules [39]. Further studies are needed to apply these promising results in humans.

We acknowledge several limitations to this study due to its retrospective design and single-institutional experience. The great variety of the PM origins requiring different management strategies may also bring some confusion. Moreover most of the patients deemed not CC0-1

1 candidates at SILPE did not have a laparotomy. This approach carried the potential risk that
2 possible candidates for CRS/HIPEC whose disease was overstaged by SILPE might have
3 been denied treatment. We believe, however, that this risk is minimal. In fact, in patients who
4 ultimately had laparotomy SILPE had high overall specificity and PPV in detecting PM of
5
6
7
8
9 97% for both measures.
10

11 In conclusion, this first study assessing the role of SILPE in the management of patients with
12 PM showed that SILPE is safe and feasible. It permits to avoid a non-therapeutic laparotomy
13
14 in patients not deemed candidates for CCR and to predict the likelihood of CCR in patients
15
16
17
18
19 being considered for CRS/HIPEC. Finally, it allows for an improved informed consent
20
21
22 process and operative planning.
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

Author disclosures

Fujifilm Medical System Company has lent the INSERM 965 Research Unit (attached to the department of Surgery of Lariboisière Hospital) a gastroscope and a FICE system in order to study the contribution of virtual chromoendoscopy to the detection of peritoneal carcinomatosis in an animal model. Drs. Haythem Najah and Marc Pocard had recently filed a patent via INSERMTransfert in Europe and in the USA. Drs. Anthony Dohan, Brice Malgras and Clarisse Eveno have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FAN (2003) Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 21:3737–3743 . doi: 10.1200/JCO.2003.04.187
2. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, Maggiori L, Dumont F, Ducreux M, Elias D (2013) Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 257:1065–1071 . doi: 10.1097/SLA.0b013e31827e9289
3. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O (2010) Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28:63–68 . doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285
4. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H (2008) 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15:2426–2432 . doi: 10.1245/s10434-008-9966-2
5. van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS (2018) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 378:1363–1364 . doi: 10.1056/NEJMc1802033
6. Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, Yang M-J, Romanoff A, Hiotis S, Sarpel U, Labow DM (2014) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 18:1024–1031 . doi: 10.1007/s11605-014-2477-5
7. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S, Zhao J, Morris DL (2010) Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg* 251:101–106 . doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b5ae43
8. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A (2014) Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *JAMA Surg* 149:170–175 . doi: 10.1001/jamasurg.2013.3640
9. Jacquet P, Sugarbaker PH (1996) Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 82:359–374
10. Cotte E, Passot G, Gilly F-N, Glehen O (2010) Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol* 2:31–35 . doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31
11. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, Baratti D, Bartlett D, Barone R, Barrios P, Bieligg S, Bretcha-Boix P, Chang CK, Chu F, Chu Q, Daniel S, de Bree E, Deraco M, Dominguez-Parra L, Elias D, Flynn R, Foster J, Garofalo A, Gilly FN, Glehen O, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Goodman M, Gushchin V, Hanna N, Hartmann J, Harrison L, Hoefer R, Kane J, Kecmanovic D, Kelley S, Kuhn J, Lamont J, Lange J, Li B, Loggie B, Mahteme H, Mann G, Martin R, Misih RA, Moran B, Morris D, Onate-Ocana L, Petrelli N, Philippe G, Pingpank J, Pitroff A, Piso P, Quinones M, Riley L, Rutstein L, Saha S, Alrawi S, Sardi A, Schneebaum S, Shen P, Shibata D, Spellman J, Stojadinovic A, Stewart J, Torres-Melero J, Tuttle T, Verwaal V, Villar J, Wilkinson N, Younan R, Zeh H, Zoetmulder F, Sebbag G, Society of Surgical Oncology

- Annual Meeting (2007) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 14:128–133 . doi: 10.1245/s10434-006-9185-7
12. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D (2008) Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol* 98:224–227 . doi: 10.1002/jso.21069
13. Angelelli G, Ianora AA, Scardapane A, Pedote P, Memeo M, Rotondo A (2001) Role of computerized tomography in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Semin Surg Oncol* 20:109–121
14. de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Verwaal VJ, Zoetmulder F a. N (2006) Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 32:65–71 . doi: 10.1016/j.ejso.2005.09.016
15. Pfannenberger C, Königsrainer I, Aschoff P, Oksüz MO, Zieker D, Beckert S, Symons S, Nieselt K, Glatzle J, Weyhern CV, Brücher BL, Claussen CD, Königsrainer A (2009) (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 16:1295–1303 . doi: 10.1245/s10434-009-0387-7
16. Audollent R, Eveno C, Dohan A, Sarda L, Jouvin I, Soyer P, Pocard M (2015) Pitfalls and mimickers on (18)F-FDG-PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: An analysis from 37 patients. *J Visc Surg* 152:285–291 . doi: 10.1016/j.jvisurg.2015.06.003
17. Menassel B, Duclos A, Passot G, Dohan A, Payet C, Isaac S, Valette PJ, Glehen O, Rousset P (2016) Preoperative CT and MRI prediction of non-resectability in patients treated for pseudomyxoma peritonei from mucinous appendiceal neoplasms. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 42:558–566 . doi: 10.1016/j.ejso.2016.01.005
18. Dohan A, Hobeika C, Najah H, Pocard M, Rousset P, Eveno C (2018) Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg*. doi: 10.1016/j.jvisurg.2018.01.002
19. Elias D, Honoré C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, Burtin P, Dromain C, Goéré D (2011) Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 254:289–293 . doi: 10.1097/SLA.0b013e31822638f6
20. Pomel C, Appleyard T-L, Gouy S, Rouzier R, Elias D (2005) The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 31:540–543 . doi: 10.1016/j.ejso.2005.01.009
21. van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MDP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT (2015) Peritoneal cancer patients not suitable for cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 22:1236–1242 . doi: 10.1245/s10434-014-4148-x
22. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S (2013) Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 100:285–292 . doi: 10.1002/bjs.8908
23. Jayakrishnan TT, Zacharias AJ, Sharma A, Pappas SG, Gamblin TC, Turaga KK (2014) Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 12:270 . doi: 10.1186/1477-7819-12-270

24. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S (2013) Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 100:285–292 . doi: 10.1002/bjs.8908
25. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Deraco M (2009) Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *Vivo Athens Greece* 23:187–190
26. Marmor RA, Kelly KJ, Lowy AM, Baumgartner JM (2016) Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol* 23:1461–1467 . doi: 10.1245/s10434-015-4958-5
27. Nunez MF, Sardi A, Jimenez W, Nieroda C, Sittig M, MacDonald R, Aydin N, Milovanov V, Gushchin V (2015) Port-site metastases is an independent prognostic factor in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 22:1267–1273 . doi: 10.1245/s10434-014-4136-1
28. Nunez MF, Sardi A, Nieroda C, Jimenez W, Sittig M, MacDonald R, Aydin N, Milovanov V, Gushchin V (2015) Morbidity of the abdominal wall resection and reconstruction after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC). *Ann Surg Oncol* 22:1658–1663 . doi: 10.1245/s10434-014-4075-x
29. Hobeika C, Sabbagh C, Najah H, Eveno C (2017) Laparoscopic exploration for peritoneal carcinomatosis: Surgical technique. *J Visc Surg* 154:430–435 . doi: 10.1016/j.jvisurg.2017.08.005
30. Pocard M (2015) Exploratory laparoscopy for carcinomatosis: discard that quiver full of trocars and use just one! *J Visc Surg* 152:147–148 . doi: 10.1016/j.jvisurg.2015.04.004
31. Najah H, Lo Dico R, Eveno C, Pocard M (2017) Laparo-endoscopic single site surgery for peritoneal carcinomatosis detection and staging (with video). *J Visc Surg* 154:133–134 . doi: 10.1016/j.jvisurg.2017.03.001
32. Najah H, Lo Dico R, Grienay M, Dohan A, Dray X, Pocard M (2016) Single-incision flexible endoscopy (SIFE) for detection and staging of peritoneal carcinomatosis. *Surg Endosc* 30:3808–3815 . doi: 10.1007/s00464-015-4682-z
33. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213
34. Tabrizian P, Jayakrishnan TT, Zacharias A, Aycart S, Johnston FM, Sarpel U, Labow DM, Turaga KK (2015) Incorporation of diagnostic laparoscopy in the management algorithm for patients with peritoneal metastases: A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol* 111:1035–1040 . doi: 10.1002/jso.23924
35. Passot G, Dumont F, Goéré D, Arvieux C, Rousset P, Regimbeau J-M, Elias D, Villeneuve L, Glehen O, BIG-RENAPE Surgery Working Group (2018) Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *Br J Surg* 105:663–667 . doi: 10.1002/bjs.10723
36. Sommariva A, Zagonel V, Rossi CR (2012) The role of laparoscopy in peritoneal surface malignancies selected for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 19:3737–3744 . doi: 10.1245/s10434-012-2465-5
37. Liberale G, Vankerckhove S, Caldon MG, Ahmed B, Moreau M, Nakadi IE, Larsimont D, Donckier V, Bourgeois P, Group R&D for the Clinical Application of Fluorescence Imaging of the Jules Bordet's Institute. (2016) Fluorescence Imaging After Indocyanine Green Injection for Detection of Peritoneal Metastases in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Ann Surg* 264:1110–1115 . doi: 10.1097/SLA.0000000000001618
38. Najah H, Lo Dico R, Dohan A, Marry L, Eveno C, Pocard M (2017) A feasibility

study of the use of computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of
peritoneal metastases. Surg Endosc 31:743–751 . doi: 10.1007/s00464-016-5028-1
39. Najah H, Jouvin I, Besbes S, Cifuentes D, Eveno C, Pocard M (2017) Specific
computed virtual chromoendoscopy for detection of peritoneal carcinomatosis: an animal
study. Surg Endosc 31:4034–4043 . doi: 10.1007/s00464-017-5442-z

Figure 1. The thirteen abdominal and pelvic regions of the PCI.

0: central, 1: right upper, 2: epigastrium, 3: left upper, 4: left flank, 5: left lower, 6: pelvis, 7: right lower, 8: right flank, 9: proximal jejunum, 10: distal jejunum, 11: proximal ileum, 12: distal ileum.

Figure 2. Flowchart depicting the outcomes of SILPE (Single incision Laparoscopic peritoneal exploration) and the potential subsequent laparotomy. CRS: Cytoreductive surgery, HIPEC: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Figure 3. Comparison between PCI score at SILPE and at laparotomy.

Table 1. Patients and primary tumor characteristics.

*Body mass index

** American Society of Anaesthesiologists physical status classification system

Table 2. Operative details.

Table 3. SILPE peritoneal metastases detection at the 13 anatomic regions of the PCI.

Numbers (n) indicate the number of patients in whom SILPE detected PM and categorized each patient as truly positive (TP), falsely negative (FN), falsely positive (FP), or truly negative (TN) on the basis of comparison with the findings of laparotomy.

Se: Sensitivity, Sp: Specificity, ACC: Accuracy, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value.

Variable	Median [range]	n (%)
Age (in years)	53.0 [19 - 79]	
Gender		
Male		84 (45.9)
Female		99 (54.1)
BMI* (in Kg/m ²)	23.2 [15.2 - 41.9]	
ASA Class**		
ASA 1		21 (11.5)
ASA 2		149 (81.4)
ASA 3		13 (7.1)
Primary tumor site		
Colorectal		72 (39.3)
Gastric		47 (25.7)
Ovarian		18 (9.8)
Appendiceal		12 (6.6)
Unknown		11 (6.0)
Pseudomyxoma Peritonei		7 (3.8)
Small Bowel		5 (2.7)
Breast		5 (2.7)
Pancreas		3 (1.6)
Cholangiocarcinoma		1 (0.5)
Esophagus		1 (0.5)
Adrenal cancer		1 (0.5)
Prior abdominal surgery		
None		26 (14.2)
One		63 (34.4)
Two		46 (25.1)
Three or more		48 (26.2)
Prior CRS/HIPEC		
None		174 (95.1)
One		8 (4.4)
Two		1 (0.5)
Preoperative chemotherapy		
Yes		101 (55.5)
No		81 (44.5)
Time from last chemotherapy to SILPE (in days)	33 [5 – 564]	
Acute bowel occlusion		
No		170 (92.9)
Yes		13 (7.1)
Presence of ascites		
No		150 (82)
Yes		33 (18)
Presentation of PM		
Synchronous		101 (55.2)
Metachronous		82 (44.8)

Table 1. Patients and primary tumor characteristics.

*Body mass index

** American Society of Anesthesiologists physical status classification system

Variable	n (%)
Success to achieve SILPE	
Yes	165 (90.2)
No	18 (9.8)
SILPE technique (n=165)	
SIRE + SIFE	147 (89.1)
Only SIRE	18 (10.9)
Biopsy (n=165)	
Yes	107 (64.5)
No	59 (35.5)

Table 2 Operative details

Region	TP (n)	FN (n)	FP (n)	TN (n)	Se (%)	Sp (%)	ACC (%)	PPV (%)	NPV (%)
0	38	5	3	35	88	92	90	93	88
1	42	5	1	33	89	97	93	98	87
2	32	12	2	35	73	95	83	94	75
3	35	5	1	40	88	98	93	97	89
4	30	6	1	44	83	98	91	97	88
5	40	5	2	34	89	94	91	95	87
6	50	11	0	20	82	100	86	100	65
7	43	3	2	33	94	94	94	96	92
8	36	12	1	32	75	97	84	97	72
9	16	14	1	50	53	98	81	94	78
10	19	20	0	42	49	100	75	100	68
11	18	23	0	40	44	100	71	100	64
12	19	22	1	39	46	98	72	95	64
Total	418	143	15	477	75	97	85	97	77

Table 3. SILPE peritoneal metastases detection at the 13 anatomic regions of the PCI.

Numbers (n) indicate the number of patients in whom SILPE detected PM and categorized each patient as truly positive (TP), falsely negative (FN), falsely positive (FP), or truly negative (TN) on the basis of comparison with the findings of laparotomy.

Se: Sensitivity, Sp: Specificity, ACC: Accuracy, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value.

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Figure 1.tiff](#)

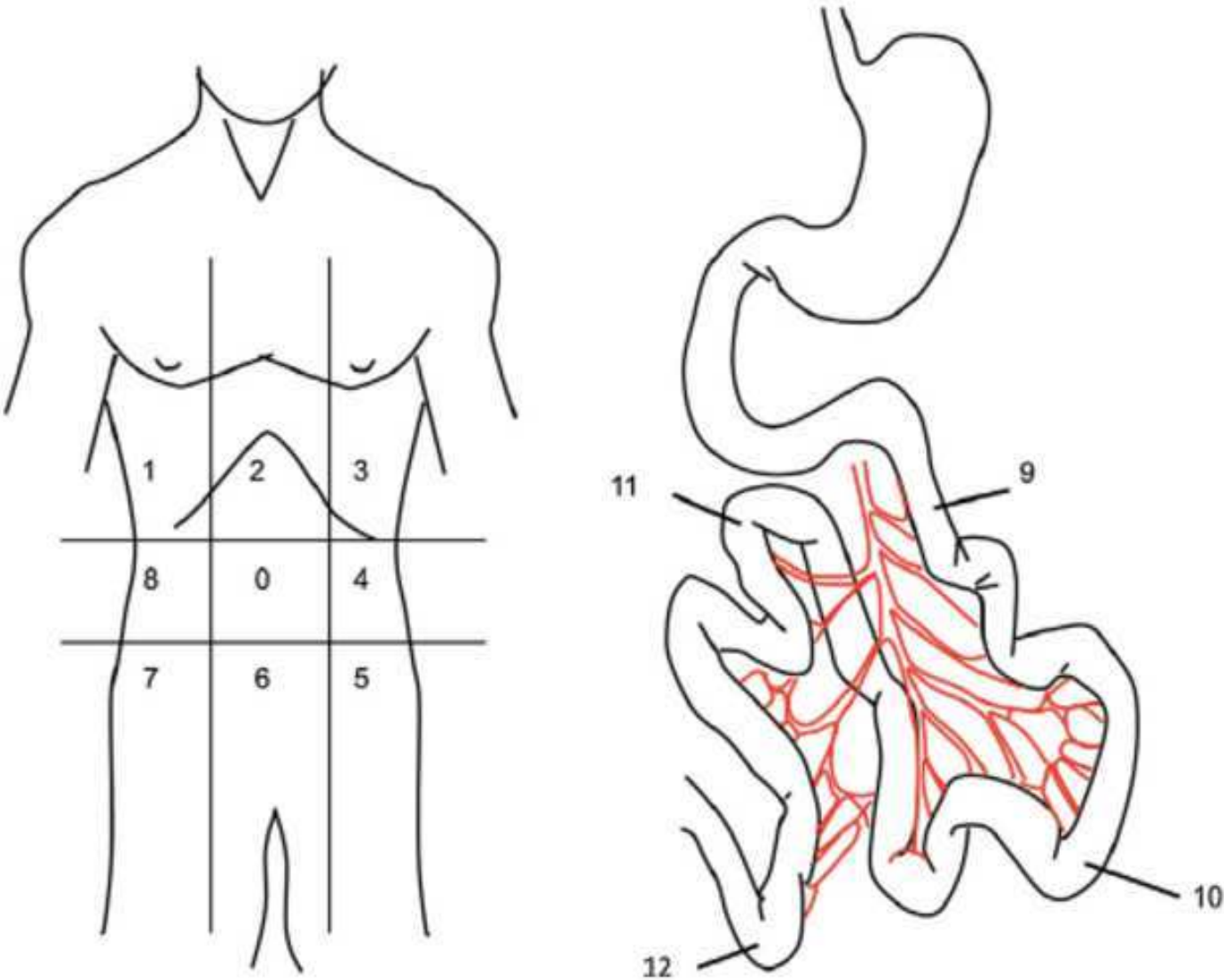


Figure 2

[Click here to access/download;Figure;Figure 2.docx](#)

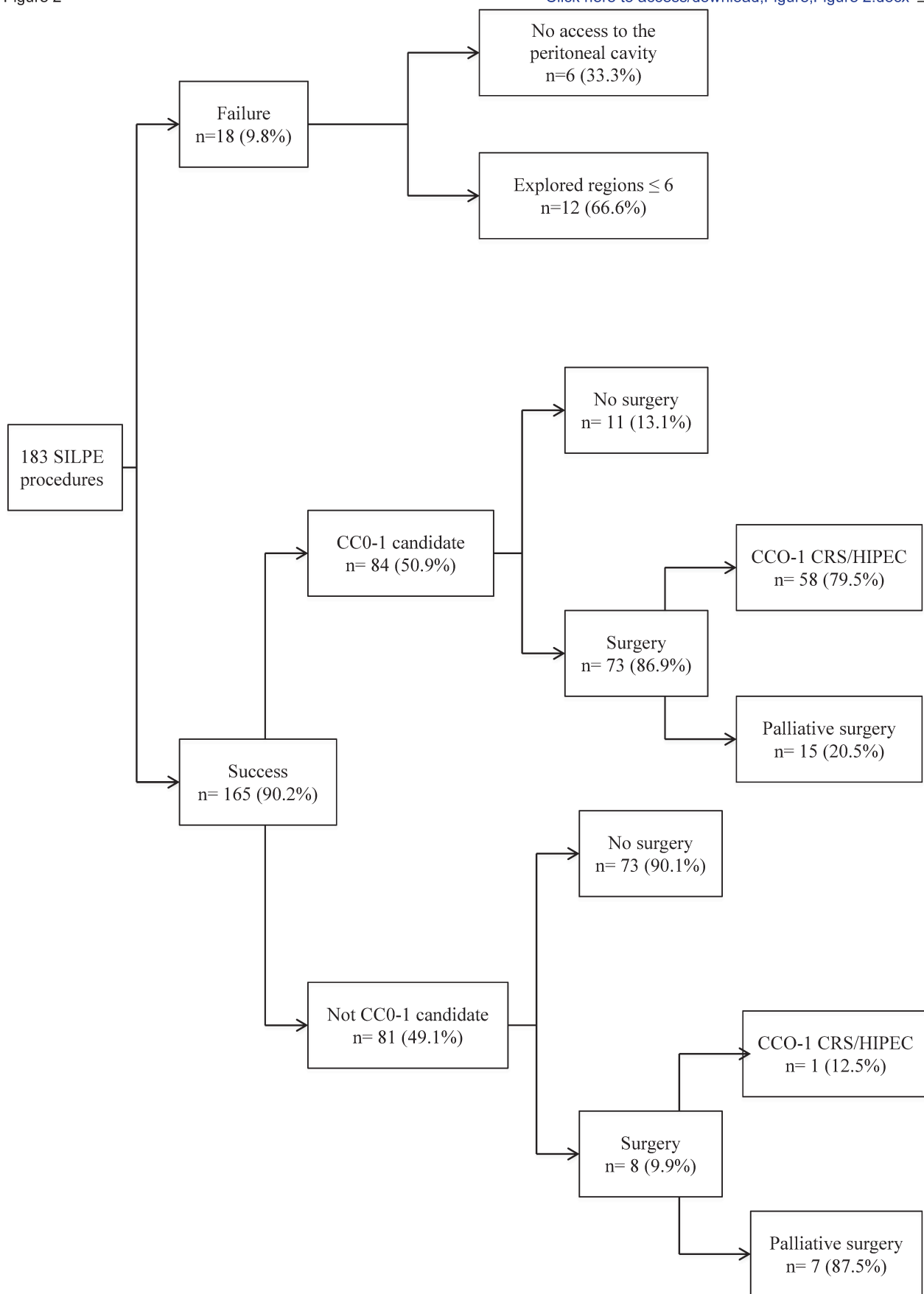
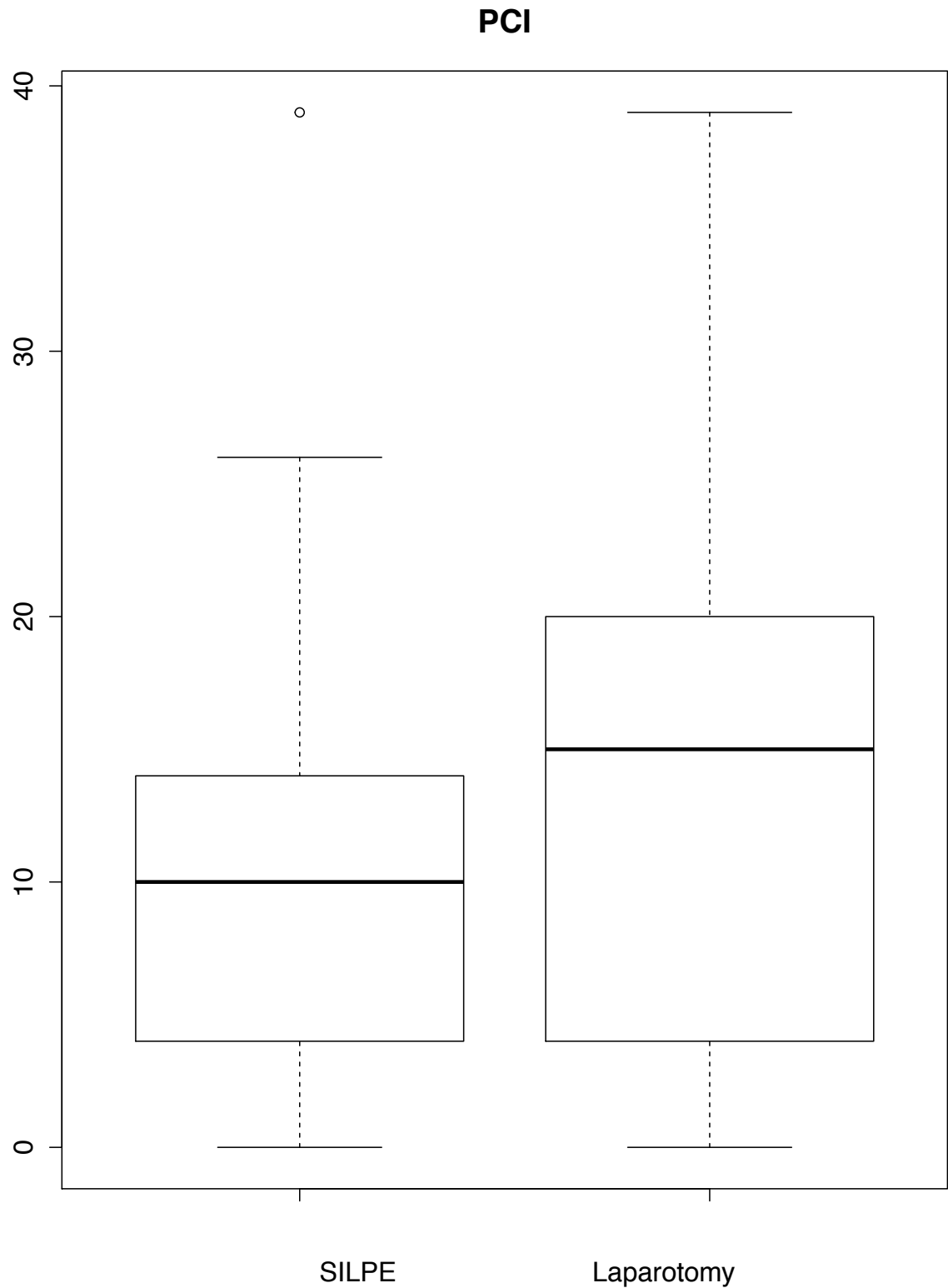


Figure 3

[Click here to access/download;Figure;Figure 3.pdf](#)



2^{ème} Partie : Chromoendoscopie virtuelle:

Article 3 : A feasibility study of the use of Computed virtual chromoendoscopy for laparoscopic evaluation of peritoneal metastases.

Haythem Najah, Rea Lo Dico, Anthony Dohan, Lucy Marry, Clarisse Eveno, Marc Pocard.
Surg Endosc. 2017 Feb; 31(2):743-751.

Le but de ce travail était d'étudier la faisabilité et l'utilité du FICE dans l'exploration de la cavité péritonéale et la détection de la CP. Il s'agit de la première étude publiée sur le sujet. En effet, il n'existe à ce jour pas d'endoscope rigide équipée de la technologie FICE, mais grâce à notre technique de SIFE, au cours de laquelle nous utilisons un endoscope souple, nous avons pu réaliser des explorations péritonéales par cette technologie.

Dans cette étude prospective, nous avons inclus 13 patients prévus pour SILPE pour le diagnostic et le staging de la CP. Pour chaque patient, deux petits nodules de CP étaient choisis par l'opérateur et pris en photo en LB et en FICE. Pour chaque nodule, nous obtenions ainsi 11 images : une en LB, et 10 correspondant aux 10 différents canaux du FICE.

Pour étudier le péritoine normal, nous avons également inclus 5 patients prévus pour cholécystectomie coelioscopique. Au cours de la coelioscopie, une endoscopie péritonéale souple était réalisée et des photos du péritoine normal étaient enregistrées. Nous avons étudié cinq zones péritonéales spécifiques : la coupole diaphragmatique droite, la coupole diaphragmatique gauche, le pédicule hépatique, le cul-de-sac de Douglas, et le récessus entre la veine mésentérique inférieure et l'angle de Treitz. Du fait de la circulation des fluides intrapéritonéaux, ces zones sont connues pour être des sites de prédilection pour la CP [85]. Pour chacune de ces zones, nous obtenions 11 images : une en LB, et 10 correspondant aux 10 différents canaux du FICE.

Un nombre total de 561 images correspondant à 51 zones péritonéales ont ainsi été obtenues (25 zones de péritoine normal et 26 nodules de CP). Afin d'évaluer ces images, nous les avons soumises au jugement de trois groupes d'évaluateurs. Le premier groupe

était constitué par 5 chirurgiens séniors spécialisés en chirurgie carcinologique digestive et ayant une grande expérience en coelioscopie. Les 2^{ème} et 3^{ème} groupes étaient composés respectivement par 5 internes de chirurgie, et 5 externes en médecine. Nous avons conçu, tout d'abord un premier questionnaire au cours duquel les évaluateurs avaient attribué une note (allant de 0 à 10) à chacune des images. Aucune question précise n'a été posée, et la note attribuée ne dépendait que de l'impression subjective des évaluateurs sur la qualité globale de l'image. Se basant sur les résultats de ce 1^{er} questionnaire, nous avons déterminé les 3 meilleurs canaux du FICE, et conçu par la suite un 2^{ème} questionnaire, au cours duquel cinq critères spécifiques ont été étudiés : le contraste, la luminosité, l'architecture vasculaire, la différenciation entre les organes et la détection de la CP. Pour chacune des 51 zones péritonéales étudiées, nous n'avons présenté aux évaluateurs que les 4 images correspondant à la LB et les trois meilleurs canaux du FICE, en leur demandant de les classer pour chacun des critères suscités.

Les trois meilleurs canaux du FICE étaient déterminés au terme du premier questionnaire et étaient les canaux 2, 6 et 9. Le meilleur score était attribué à la LB 6.53 ± 1.46 ($p < 0,0001$).

L'étude plus détaillée du 2^{ème} questionnaire a montré que pour la luminosité, la LB était la meilleure ($p < 0,0001$). Par contre, en ce qui concerne le contraste, l'architecture vasculaire, la différenciation des organes et la détection de la CP, le canal 2 du FICE était jugé supérieur avec une différence très significative ($p < 0,0001$). Ces résultats étaient concordants entre les différents groupes d'évaluateurs, sauf pour la différenciation des organes, ou pour le groupe d'évaluateurs seniors, la LB était jugée la meilleure, alors que pour les internes et les externes le canal 2 du FICE venait en tête.

En conclusion, nous avons pu montrer dans ce travail que l'utilisation du FICE pour l'exploration de la cavité abdominale est faisable et permet, malgré une luminosité moindre, d'améliorer le contraste, la visualisation de l'architecture vasculaire, la différenciation entre les organes et la détection de la CP. Sur les dix réglages préconçus, c'est le canal 2 du FICE (Rλ-550 nm, Gλ-500 nm, Bλ-470 nm) qui est le plus adapté à l'exploration du péritoine.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Article 4 : Specific Computed Virtual Chromoendoscopy for detection of peritoneal carcinomatosis: an animal study.

Haythem Najah, Ingrid Jouvin, Samaher Besbes, Diana Cifuentes, Clarisse Eveno, Marc Pocard.

Surg Endosc. 2017 Oct; 31(10):4034-4043.

Dans cette étude, nous avons, dans un premier temps, établi un modèle murin reproductible de CP naissante. Une injection intrapéritonéale (IP) de cellules tumorales de cancer colique murin CT-26 était réalisée chez 18 souris immunocompétentes Balb/c. Six groupes de trois souris chacun étaient constitués. Les souris de chaque groupe étaient opérées puis sacrifiées à des dates différentes : à J5, J7, J8, J10 et J12. Un groupe contrôle, constitué de 3 souris ayant eu injection IP de milieu de culture sans cellules tumorales, était étudié à J10.

Ce modèle était efficace et une CP était obtenue chez 100% des souris ayant eu une injection IP de cellules CT-26. Le PCI adapté pour les rongeurs [86], la taille des nodules et le nombre de régions atteintes par la CP étaient de plus en plus importants au fur à mesure qu'on s'écartait du jour de l'injection IP. Le PCI moyen était de $1,6 \pm 1,2$ à J5 ; $1,3 \pm 0,5$ à J7 ; $7,7 \pm 2,6$ à J8 ; $14,3 \pm 9,4$ à J9 ; $15,0 \pm 7,3$ à J10 et $17,0 \pm 8,0$ à J12. La taille moyenne des nodules était de $1,0 \pm 0,0$ mm à J5 ; $1,6 \pm 0,8$ mm à J7 ; $2,9 \pm 1,9$ mm à J8 ; $3,4 \pm 2,2$ mm à J9 ; $3,9 \pm 2,9$ mm à J10 et $6,2 \pm 4,9$ mm à J12. Le nombre de régions atteintes était de $2 \pm 0,8$ à J5 ; $1,3 \pm 0,5$ à J7 ; $3,3 \pm 0,5$ à J8 ; $6 \pm 3,6$ à J9 ; $6,7 \pm 2,5$ à J10 et $6,5 \pm 3,5$ à J12. Chez le groupe contrôle, il n'y avait pas de CP.

Les souris étaient opérées sous anesthésie générale et des images des nodules de CP, en LB et avec les 10 canaux du FICE, étaient enregistrés. Grâce au logiciel ImageJ, nous avons décomposé chaque image endoscopique en ces trois composantes élémentaires R-G-B. Pour chaque canal du FICE, chacune de ces images élémentaires correspond à une lumière monochromatique avec une longueur d'onde précise. A chaque pixel était associée une valeur numérique allant de 0 à 255. Pour chaque nodule, la valeur numérique du nodule, qui correspond à la moyenne des valeurs numériques des pixels constituant ce nodule, (C_{Nod}) et du péritoine avoisinant (C_{Back}) étaient déterminés, et le contraste entre les deux calculé. Cinq

nodules par souris étaient étudiés, ce qui faisait un total de 2805 images élémentaires. Les longueurs d'ondes similaires étaient par la suite regroupées indépendamment du canal d'entrée du FICE pour lequel elles étaient assignées. Pour chacune de ces longueurs d'ondes, la valeur moyenne du contraste était par la suite calculée.

Nous avons pu ainsi déterminer la longueur d'onde du spectre de la lumière visible qui permettait d'avoir le meilleur contraste entre nodule de CP et péritoine avoisinant. Il s'agit de la lumière monochromatique à 460 nm ($p < 0,0001$), avec un contraste moyen à $0,240 \pm 0,151$.

Les contrastes obtenues avec les longueurs d'ondes voisines à 450 nm et 470 nm étaient de $0,231 \pm 0,143$ et $0,228 \pm 0,149$ respectivement. La valeur du contraste diminuait progressivement de chaque côté de la courbe, pour atteindre le plus petit contraste avec la lumière monochromatique à 580 nm qui était de $0,082 \pm 0,077$.

Enfin, et afin de composer un nouveau canal spécifique de la détection de la CP, dans cette 2^{ème} génération du FICE, nous avons identifié pour chaque canal d'entrée, dans les réglages prédéfinis dans la machine, la longueur d'onde offrant le meilleur contraste. Ceci nous a permis de proposer le canal composé des lumières à 450 nm, 460 nm et 500 nm, qui offre théoriquement la meilleure visualisation des nodules de CP.

Afin de protéger ces résultats, nous avons déposé un brevet via InsermTransfert aux Etats Unis d'Amérique et en Europe.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

DISCUSSION & PERSPECTIVES

Malgré toutes les avancées récentes dans le domaine de l'imagerie médicale, une exploration visuelle directe de la cavité péritonéale au cours d'une laparotomie exploratrice reste la référence pour le bilan exhaustif de la maladie péritonéale [87,88]. Par conséquent, une évaluation précise de la CP ne se produit finalement qu'au cours d'une laparotomie pour une éventuelle CCR-CHIP, au moment où 20 à 44% des patients se trouvent avoir une CP non résécable [43,44,89]. Or, une laparotomie non thérapeutique a une morbidité et une mortalité importantes, et retarde l'initiation d'une chimiothérapie palliative [87,90]. Afin de mieux sélectionner les potentiels candidats à une CCR complète et CHIP et d'éviter ainsi une laparotomie non thérapeutique, nous avons développé cette technique de SILPE que nous présentons dans ce travail. Notre série est à ce jour la plus grande série mondiale traitant du sujet. Dans notre technique, nous réalisons en plus de l'exploration par endoscope rigide (SIRE), une exploration par endoscope souple (SIFE). Or ce dernier est conçu à la base pour les endoscopies digestives, ce qui peut soulever quelques réserves quand à la sécurité de la procédure notamment sur le plan de l'hygiène, même si, l'endoscope utilisé est dédiée à cette procédure et n'a jamais servi pour autre chose que des endoscopies péritonéales. En effet, plusieurs composants de l'endoscope souple sont thermosensibles, ce qui rend une stérilisation classique à la vapeur d'eau (autoclave) contre-indiquée. Les endoscopes sont traités par une désinfection de haut niveau ou une stérilisation basse température, suivant les recommandations en cours [91]. Dans notre étude, sur les 183 procédures réalisées, nous n'avons relevé que deux complications infectieuses post-opératoires (1,2%) : une cholécystite alithiasique et une pneumopathie post-opératoire dont l'évolution était favorable sous traitement antibiotique. Ce taux est similaire à celui rapporté dans la littérature pour les coelioscopies exploratrices. Dans une série de 197 patients ayant eu une coelioscopie exploratrice pour le staging d'une CP, Garofalo et al [92] ont rapporté un taux de morbidité de 2,04 %, dont la moitié étaient des complications infectieuses (infection du site de trocart).

Cette technique est donc sûre et faisable. Dans notre série, elle a été possible dans 90,2% des cas, alors que plus de la moitié des patients avaient des antécédents d'au moins deux chirurgies abdominales. Elle est également efficace, puisqu'elle a permis d'identifier les patients candidats à une CCR-CHIP avec une VPP de 79,5%. Ce taux est en accord avec celui rapportée dans la littérature pour les coelioscopies exploratrices, où la VPP de la coelioscopie pour l'identification des candidats à une CCR-CHIP variait entre 63% et 85%

[44–46,93]. Iverson et al, ont montré que l'efficacité du bilan préopératoire pour prédire la possibilité d'une CCR complète et CHIP chez les patients ayant une CP passait de 56% à 63% après incorporation dans ce bilan d'une coelioscopie exploratrice systématique en plus des examens d'imagerie [44]. La SILPE fait donc au moins aussi bien que la coelioscopie, tout en s'affranchissant du risque de MSST.

Dans notre pratique, la SILPE a été intégrée, depuis 2009, dans le bilan d'évaluation préopératoire de la CP. Même si cette procédure est parfaitement réalisable en ambulatoire, nous avons choisi de la réaliser en hospitalisation traditionnelle. Ceci permet au chirurgien de prendre le temps nécessaire pour discuter avec le patient afin de l'informer des constatations opératoires, et de lui expliquer la suite de la prise en charge, ce qui, à nos yeux, a une importance fondamentale surtout dans les cas où la CP s'avère non résécable.

Dans cette étude, la durée moyenne du séjour était de 2 jours.

La SILPE pourrait également parfaitement être réalisée juste avant une laparotomie pour CCR-CHIP, comme premier temps opératoire, comme cela a été étudié avec les coelioscopies exploratrices [94]. Cependant, nous pensons qu'il est important de réaliser ces deux interventions séparément, et ce pour plusieurs raisons: tout d'abord, ceci permet de donner au patient une information précise sur la chirurgie qui va suivre, les organes qui risquent d'être réséqués, de la possibilité d'une stomie, d'un drainage thoracique ou encore d'une salpingectomie. Un consentement éclairé peut ainsi être obtenu. Si une splénectomie est prévue, une vaccination pourra être réalisée avant la CCR-CHIP. Par ailleurs, en terme d'économie de santé, une CCR-CHIP annulée au dernier moment engendre un surcoût important et entrave le bon fonctionnement du bloc opératoire.

Nous avons montré que la SILPE permet une exploration exhaustive de la cavité péritonéale avec une moyenne de 12.2 ± 1.6 régions explorées. Cependant, et en accord avec ce qui a été publié pour les coelioscopies exploratrices [94,95], le PCI lors de la SILPE était sous-estimé dans notre étude. Cette différence peut être expliquée en partie par un délai médian de 27 jours entre la SILPE et la laparotomie. Mais elle est surtout expliquée par la faible sensibilité de la SILPE dans le diagnostic des petits nodules de CP localisés au niveau de l'intestin grêle (régions 9, 10, 11 et 12), et qui était de 50 % (Etendue de 44% à 53%).

Dans notre technique, la combinaison du SIRE et du SIFE a permis une meilleure exploration de certaines régions difficiles d'accès tel que les coupes diaphragmatiques et le pelvis, comme nous l'avons montré dans une étude précédente [54]. Mais, nous constatons que

l'exploration de l'intestin grêle reste difficile, et peut passer à côté de petits nodules de CP surtout lorsqu'il s'agit de microlésions disséminées sur le mésentère. D'ailleurs dans notre expérience, l'extraction de l'intestin grêle en fin d'intervention à travers l'orifice du monotrocart permet, chez certains patients maigres, une inspection et une palpation directe, qui peuvent parfois retrouver des lésions passées inaperçues lors de la SILPE.

Cette faible sensibilité de la SILPE dans la détection de petits nodules sur l'intestin grêle n'est donc pas due uniquement à un défaut d'exposition, et souligne les difficultés que peut avoir l'œil nu pour détecter à travers un écran de coelioscopie des petites lésions blanchâtres sur l'intestin grêle et son mésentère, ou d'ailleurs partout ailleurs dans la cavité péritonéale.

En effet, en coelioscopie comme en endoscopie, l'image projetée constitue une interface visuelle entre le chirurgien et le champ opératoire. La qualité de cette image a une importance cruciale pour une perception visuelle correcte et par conséquent pour un bon discernement et une bonne exécution des gestes opératoires. Or malgré toutes les avancées technologiques de ces dernières années, les systèmes d'imagerie vidéo font toujours moins bien que l'œil humain. En effet, la perte de la vision binoculaire est toujours synonyme de perte en qualité de l'image [96,97].

Cependant, ce qui est demandé aujourd'hui à un système d'imagerie vidéo c'est de faire encore mieux que l'œil humain, puisqu'en une coelioscopie classique comme en monotrocart, le chirurgien ne peut pas palper directement les structures.

Ceci est d'autant plus vrai pour la détection de la CP, où la visualisation directe et la palpation des tissus permet toujours de détecter des petites lésions qui sont à peine visibles sur un écran lors d'une coelioscopie en LB.

En permettant une accentuation du contraste entre les lésions pathologiques et les tissus avoisinants, nous avons supposé que la chromoendoscopie virtuelle pourrait être utile pour l'exploration de la cavité péritonéale en général et la détection de la CP en particulier. A ce jour, seul le système NBI a été couplé à un endoscope rigide pour être utilisé lors d'une coelioscopie classique. Par conséquent c'est le seul système de chromoendoscopie virtuelle qui a été étudié dans cette indication. Dans une étude comparative, Schnelldorfer et al, ont montré que le NBI permettait un meilleur contraste et une meilleure visualisation de l'architecture vasculaire, mais qu'il n'était pas supérieur à la LB dans la détection des nodules de CP [98]. Trois case report publiés suggèrent des résultats similaires, à savoir une

meilleure visualisation de l'architecture micro-vasculaire permettant une meilleure identification de la CP [99–101]. Le NBI a également été étudié en thoracoscopie, pour l'exploration de la cavité pleurale et la détection d'une carcinose pleurale, mais comme pour la cavité péritonéale, hormis une visualisation plus claire des lésions, le NBI ne permet pas de détecter plus de lésions que la LB [102,103].

Le système NBI ne semble donc pas avoir en coelioscopie les mêmes performances qu'il a en endoscopie digestive. Ceci nous paraît parfaitement logique, puisque les structures ne sont pas les mêmes. L'histologie du péritoine, son épaisseur et son architecture vasculaire sont différentes de la muqueuse digestive. Par conséquent les longueurs d'ondes d'intérêt peuvent également être différentes. Or, comme nous l'avons vu plus haut, le NBI ne produit qu'une image unique obtenue par le placement d'un filtre optique ne laissant passer que deux bandes étroites de lumière centrées sur les longueurs d'ondes 415 nm et 540 nm.

Nous avons donc, dans ce travail, choisi d'utiliser le système FICE, qui offre la possibilité de switcher entre 10 réglages présélectionnés par le fabricant, ce qui augmente théoriquement les chances de trouver un réglage adapté à l'exploration du péritoine. Par ailleurs, il est possible de manipuler les images spectrales, produites par le processeur, qui couvrent tout le spectre de la lumière visible. Il existe 60 permutations possibles, les longueurs d'ondes pouvant être augmentées par intervalle de 5 nm, de 400 nm à 695 nm.

L'objectif de l'article 3 de cette thèse était de déterminer le canal du FICE le plus adapté à l'exploration de la cavité péritonéale et la détection des nodules de CP. En raison du nombre élevé des canaux du FICE ne permettant pas une évaluation précise et poussée de tous les canaux en une seule fois, nous avons opté pour la réalisation de deux questionnaires. Le premier questionnaire a permis de sélectionner, avec une ANOVA très significative ($p < 0,0001$) les 3 meilleurs canaux du FICE qui étaient, dans l'ordre décroissant des notes qui leur étaient attribuées, les canaux 6, 2 et 9. Les notes moyennes de ces canaux étaient $6,21 \pm 1,59$; $6,17 \pm 1,48$ et $6,06 \pm 1,52$ respectivement. Au test HSD de Tukey, ces notes étaient supérieures à celles de tous les autres canaux, de manière significative. Par contre, elles étaient toutes inférieures à la note attribuée à la LB qui était de $6,53 \pm 1,46$. Ceci peut s'expliquer par le fait que pour ce premier questionnaire, aucune question spécifique n'a été posée aux évaluateurs, et ces notes n'étaient basées que sur leurs impressions globales sur la qualité des images. Les différents canaux du FICE ont des longueurs d'ondes réduites, ce qui fait que les images obtenues sont toujours plus sombres que celles de la LB. Or la

luminosité d'une image est un des critères majeurs de qualité. D'ailleurs les canaux choisis étaient ceux qui avaient les longueurs d'ondes les plus élevées. Le canal d'entrée rouge du canal 6 a une longueur d'onde à 580 nm, qui est la plus élevée du système FICE. Donc, d'une manière tout à fait spontanée, c'est la luminosité qui a été notée au cours de ce questionnaire. Lors du 2^{ème} questionnaire, une question spécifique sur la luminosité était posée aux évaluateurs, et là encore, les résultats étaient en harmonie avec le premier questionnaire, dans la mesure où c'est la LB qui était la mieux classée, et venait en 1^{ère} position dans environ 40 % des cas. Le groupe des évaluateurs seniors l'avait classée 1^{ère} dans 43% des cas. Pour ce même groupe, la LB permettait aussi de mieux différencier les organes que les canaux du FICE. En effet sur la question relative à la différenciation d'organes, le groupe des évaluateurs seniors a classé la LB 1^{ère} dans 41.7% des cas, loin devant les canaux 6 et 2 qui étaient classés 1^{ers} dans 24.3% et 22.6% des cas respectivement. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que ce groupe d'évaluateurs était constitué par des chirurgiens seniors ayant une grande expérience en chirurgie coelioscopique, et donc habitués à opérer en LB. Les internes, qui étaient moins habitués à la coelioscopie, trouvaient que le canal 2 du FICE permettait une meilleure différenciation d'organes et le classaient 1^{er} dans 34% des cas, contre 30% pour la LB. Les externes, qui n'avaient que très peu ou pas du tout d'expérience, et dont le regard n'est pas encore habitué à l'image coelioscopique en LB, trouvaient que celle-ci était très mauvaise pour la différenciation d'organes et ne la classaient 1^{ère} que dans 13.9% des cas. Le canal 2 du FICE était jugé le meilleur dans 36 % des cas contre 30% pour le canal 6 et 20% pour le canal 9 ($p < 0,0001$). Nous pensons que ces résultats sont intéressants parce qu'une différenciation correcte entre les organes est à la base même d'une bonne exploration chirurgicale et est indispensable pour la réalisation d'une chirurgie de qualité. Or, les plus jeunes d'entre nous, dont l'esprit n'a pas encore été « formaté » par une vision classique en LB, disent voir beaucoup mieux avec une lumière composée de longueurs d'ondes réduites, notamment ici avec le canal 2 du FICE ($R\lambda$ -550 nm, $G\lambda$ -500 nm, $B\lambda$ -470 nm). Cette constatation doit nous amener à réfléchir sur les innovations futures en coelioscopie, et à penser une chirurgie avec une lumière autre que la LB. Nous pensons, que des études futures doivent explorer cette piste afin de comparer la qualité de la chirurgie en fonction de la lumière utilisée.

Enfin, pour tous les autres paramètres étudiés, à savoir le contraste, l'architecture vasculaire et surtout la détection des nodules de CP, c'est également le canal 2 qui a été jugé le meilleur, pour tous les groupes d'évaluateurs, et de façon très significative.

Dans le 4^{ème} papier de cette thèse, nous avons présenté notre modèle murin de CP naissante. Il s'agit d'un modèle efficace et reproductible. Le PCI ainsi que la taille des nodules augmentaient avec le temps. Les sites de prédilection de la CP étaient les mêmes que chez l'homme, sauf pour le pelvis qui n'était que rarement atteint (6% des cas dans notre étude), probablement en raison d'une anatomie différente avec une absence d'un vrai Cul de sac de Douglas, qui n'est vraiment profond et déclive que chez les espèces bipèdes. Dans notre étude, l'histoire naturelle de la CP a été étudiée sur des souris différentes. En effet, après chaque intervention, la souris était sacrifiée. Ce choix du plan de l'étude reposait sur plusieurs arguments : premièrement, nous avons choisi de faire un examen anatomopathologique systématique de toutes les lésions étudiées même si l'aspect macroscopique était fortement évocateur de CP. D'un autre côté, les phénomènes inflammatoires liés à la cicatrisation, voir le risque de voir « flamber » la carcinose, auraient pu fausser l'exploration endoscopique, si jamais on avait pris le parti de suivre la CP chez une même souris.

Dans ce travail, nous n'avons malheureusement pas pu réaliser de vraies coelioscopies chez nos souris. En effet, la coelioscopie chez la souris nécessite un matériel adapté et notamment un endoscope de 2 mm [104,105], or il n'y a pas encore d'endoscope de cette taille capable d'être intégré au vidéo processeur du FICE. Nous avons donc essayé de reconstituer, de façon artisanale, l'environnement de coelioscopie en créant une boîte noire afin d'éviter que la lumière extérieure ne vienne interférer avec la lumière de l'endoscope. La souris, chez qui on réalisait une laparotomie, était placée dans cette boîte noire pour exploration. Grâce à deux ouvertures, permettant le passage de l'endoscope et du respirateur, nous avons pu approcher un environnement de coelioscopie et réaliser les interventions chez des souris vivantes. Ce dernier point est d'une importance cruciale, puisque l'absence d'une circulation sanguine aurait faussé les résultats, l'hémoglobine étant le principal facteur d'absorption de la lumière visible.

Même s'il nous a permis de réaliser ce travail, ce système artisanal, a cependant plusieurs limites. Outre le problème de la stabilité de l'image, le principal problème rencontré était un

problème d'exposition. En effet, pour s'exposer afin de visualiser les différentes régions du PCI, nous étions obligé à chaque fois d'ouvrir la boîte, de refouler les structures avec une pince, pour se réinstaller après en « coelioscopie ». Par conséquent, notre exploration endoscopique était guidée par les lésions visibles en laparotomie, donc en LB. Nous n'avons d'ailleurs pas découvert en FICE de lésions invisibles à l'œil nu.

Malgré ces insuffisances, nous avons tout de même réussi à identifier la lumière monochromatique du spectre visible qui permettrait le meilleur contraste entre un nodule de CP et le péritoine avoisinant. Des études futures doivent être menées chez l'homme afin de tester cette lumière ($\lambda=460$ nm) et d'étudier son apport éventuel pour la détection des petits nodules de CP. Une étude comparant cette lumière à la LB peut, par exemple, être menée lors d'une SILPE réalisée chez les patients à haut risque de CP.

ANNEXES

Annexe 1 :

Single-incision flexible endoscopy (SIFE) for detection and staging of peritoneal carcinomatosis.

Haythem Najah, Réa Lo Dico, Marion Grieneu, Anthony Dohan, Xavier Dray, Marc Pocard.
Surg Endosc. 2016 Sep;30(9):3808-15.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Annexe 2 : Fiche Technique

1. Culture cellulaire

Les cellules utilisées dans ce travail sont des cellules tumorales de cancer du côlon murin. Il s'agit de la lignée cellulaire CT-26 qui est issue d'un adénocarcinome colique de souris immunocompétentes BALB/c traitées par le N-nitroso-N-méthyluréthane [Figure 5].

Comme pratiquement pour toutes les lignées cellulaires, les CT26 étaient conservées dans l'azote liquide, dans un mélange de sérum de veau fœtal (80%) et de DMSO (Diméthylsulfoxyde).

Dans notre étude, les cellules, préalablement stockées dans des cryotubes, étaient décongelées à température ambiante et remises en suspension dans leur milieu de culture, afin de diluer le DMSO et réduire sa toxicité. Le mélange était ensuite centrifugé à 4°C pendant 10 minutes à une vitesse égale à 1200 rpm. Le culot cellulaire était remis en culture avant d'êtreensemencé dans une flasque. Le milieu de culture approprié pour les CT26 est le DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's medium*). Il était complété de 20% de sérum de veau fœtal, 1% de L-glutamine, 1% d'antibiotiques (pénicilline et streptomycine) et 1% d'HEPES (acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique). Les cellules poussaient en monocouche à 37°C et à 5% de CO₂. A 80% de confluence, elles étaient rincées au PBS (*phosphate buffered saline*), détachées de leur support par un traitement à la trypsine, diluées dans leur milieu de culture et centrifugées pour éliminer le traitement enzymatique. Le culot cellulaire était alors repris dans le milieu de culture et les cellules étaientensemencées dans plusieurs flasques. On parlait de passage. A partir du troisième passage, les cellules étaient utilisées pour les expériences *in vivo*.

Les cellules étaient par la suite diluées d'un facteur de 10 avec du bleu de trypan. Elles étaient par la suite déposées sur une lame de mallasez et comptées au microscope optique. Des solutions de 1ml de milieu de culture contenant chacune 10⁴ cellules étaient préparées pour injection.

2. Animaux

Toutes les expérimentations ont été réalisées selon le respect des règles éthiques en vigueur en Europe (Décret n° 2013-118 du 01/02/2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques). Les souris femelles BALB/c de 4 semaines pesant 20g (± 2 g), d'origine contrôlée (Charles River, Arbresle, France) étaient hébergées dans l'animalerie rattachée à l'unité Inserm U965 et agréée par le ministère de l'agriculture et de la pêche sous couvert de la direction départementale des services vétérinaires et dont les contrôles sanitaires ont permis de valider la présence de souris EOPS (Exempts d'Organisme Pathogènes Spécifiques) avec en particulier l'absence de virus d'hépatite murine.

Les souris étaient hébergées en armoire ventilée à 22°C (6 souris au maximum par cage) avec alimentation standard autoclavée (régime de reproduction enrichi en protéines et lipides, HARLAN 20.18) et eau stérile à volonté avec respect des cycles nycthéméraux. L'ensemble des animaux avait bénéficié d'une période d'acclimatation de 10 jours dans ces conditions avant tout geste d'expérimentation. Dans le cas où une souris se retrouvait seule dans la cage, elle disposait de nids compressés de fibre de peuplier. Toutes les précautions ont été prises pour éviter la souffrance de l'animal au cours des expérimentations.

3. Boîte noire et endoscopie péritonéale

Afin de reproduire un environnement de coelioscopie et d'éviter que la lumière de la salle vienne interférer avec la source lumineuse de l'endoscope, ce qui risquait de fausser les résultats, nous avons confectionné une boîte noire, dans laquelle la souris était placée et l'exploration du péritoine par endoscopie et FICE réalisée.

Une boîte en carton de 40 cm de longueur, 30 cm de largeur et 30 cm de hauteur, a été tapissée d'un tissu noir occultant. Elle a été recouverte par un morceau de carton rectangulaire de 40 cm de longueur sur 30 de largeur, également tapissée d'un tissu noir occultant, et au niveau duquel une ouverture a été réalisée, permettant la mise en place d'un système SILSTM (Covidien France, Elancourt). Une deuxième ouverture a été réalisée sur la face latérale de la boîte permettant le passage de la sonde du respirateur [Figure 6].

Un gastroscope de 10.8 mm de diamètre, et de 110 cm de long, type Fujinon[®] EG-490ZW5, raccordé au système FICE EPX-4400, a été utilisé. Comme pour l'homme, pour chaque zone

photographiée, 11 images étaient enregistrées (une image en LB et 10 images correspondant aux différents canaux du FICE).

4. Anesthésie et exploration de la cavité péritonéale de la souris

L'exploration de la cavité péritonéale était réalisée sur la souris vivante, anesthésiée. L'anesthésie générale gazeuse (AG) des souris était réalisée par inhalation d'isoflurane à 4% à l'induction puis à 2% en entretien (BAXTER) avec un débit d'air de 1,5 L/min. L'efficacité de l'anesthésie était vérifiée avant le début de tout acte par pincement interdigital de la patte arrière de la souris. Si la souris venait à s'éveiller, la dose d'isoflurane était augmentée à 2.5% pendant quelques minutes. L'analgésie était assurée par une injection sous cutanée de Buprenorphine à la dose de 0.1 mg/Kg, en pré-opératoire. Après l'induction, la tête de la souris était placée dans un masque connecté à un vaporisateur pour le maintien de l'anesthésie, et le corps sur une plaque de liège.

Une laparotomie médiane xipho-pubienne était réalisée. La paroi était ensuite étalée latéralement des deux côtés et fixée sur la plaque de liège, afin d'exposer le péritoine pariétal antérieur. L'ensemble du péritoine viscéral et pariétal était analysé à la recherche de nodules de CP, et le PCI pour les rongeurs calculé [Figure 7].

La souris était par la suite placée dans la boîte noire, et l'endoscopie péritonéale réalisée. La cavité péritonéale était de nouveau explorée de façon minutieuse, quadrant par quadrant à la recherche d'autres lésions [Figure 8]. Tous les nodules retrouvés étaient pris en photos. Pour chaque nodule, une image en LB et 10 images correspondant aux différents canaux du FICE étaient enregistrées. A la fin de la procédure, la souris était mise à mort par dislocation cervicale sous AG. L'ensemble des nodules était prélevé pour examen anatomopathologique.

5. Technique d'analyse tissulaire

Les nodules de CP prélevés étaient conservés dans du formol 10% tamponné afin de réaliser un examen histologique. Des coupes de 4 µm d'épaisseur ont été réalisées au microtome et colorées par l'hématoxyline-éosine-safran (HES) [Figure 9]. L'analyse des coupes a été

réalisée avec l'aide du Dr Jean Philippe Brouland, dans le service d'anatomo-pathologie de Hôpital Lariboisière.

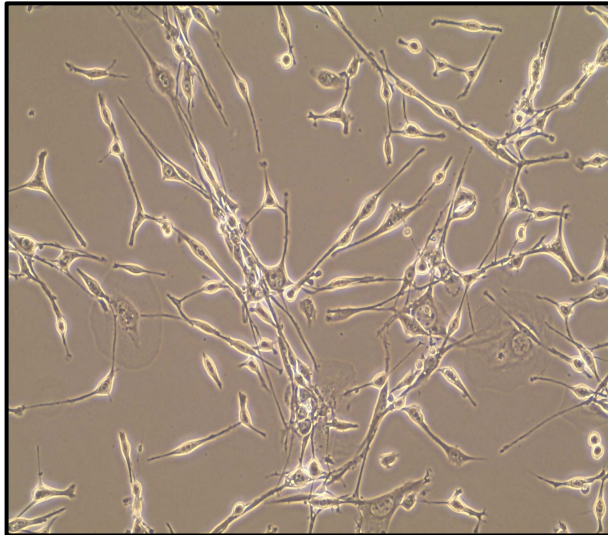


Figure 6. Cellules CT-26 en microscopie optique (x10)



Figure 7. Boîte noire et endoscopie péritonéale

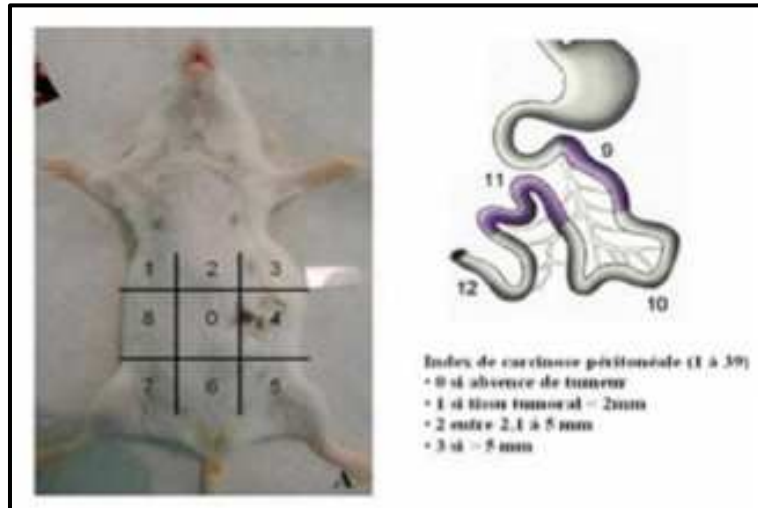


Figure 8. PCI modifié pour les rongeurs.

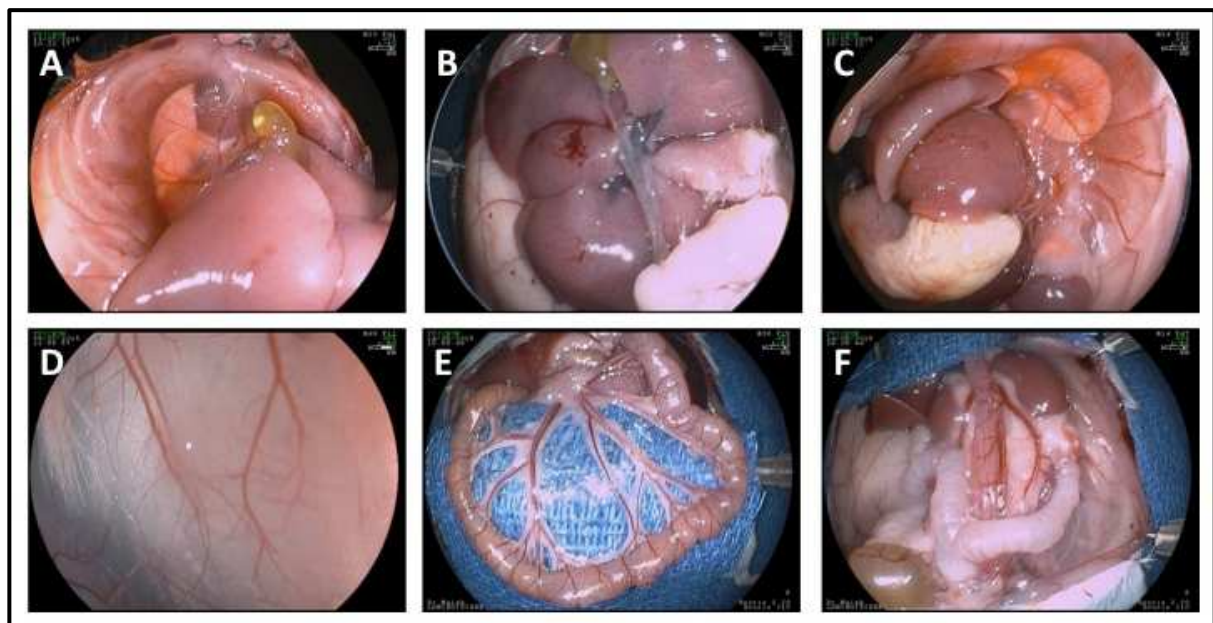


Figure 9. Exploration endoscopique de la cavité péritonéale de la souris.

A. Hypochondre droit. B. Pédicule hépatique. C. Hypochondre gauche. D. Péritoine pariétal du flanc droit. E. Intestin grêle. F. Rétro-péritoine.

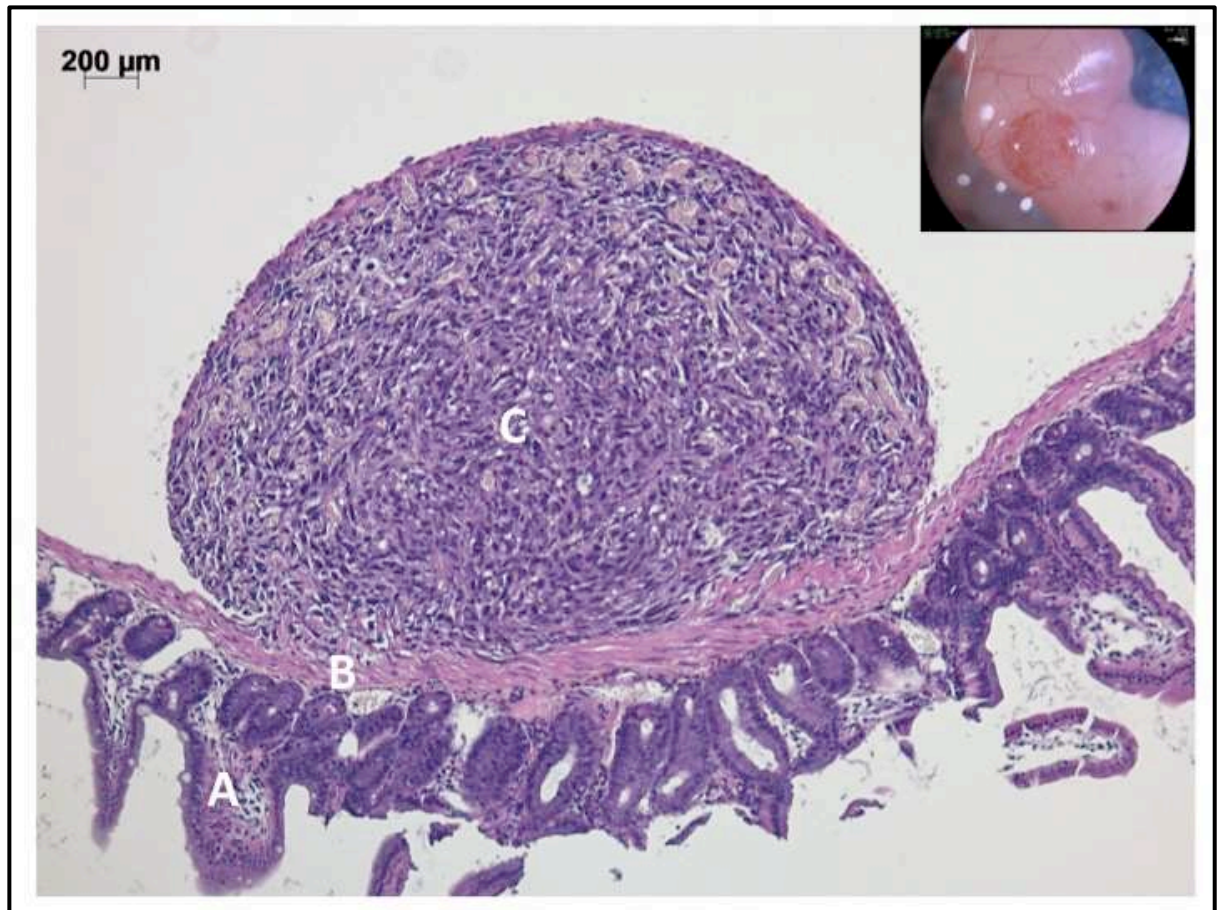


Figure 10. Nodule de CP situé sur l'intestin grêle en microscopie optique (x10).

A. Muqueuse. B. Musculaire. C. Nodule de CP.

(Quadrant supérieur droit : Aspect en endoscopie)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358–63.
- [2] Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545–50. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02274.x.
- [3] Klaver YLB, Lemmens VEPP, Creemers GJ, Rutten HJT, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2011;22:2250–6. doi:10.1093/annonc/mdq762.
- [4] van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 1998;34:148–54.
- [5] Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:108–15. doi:10.1038/nrclinonc.2009.217.
- [6] Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. *Cancer Treat Res* 1996;82:155–61.
- [7] Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:3737–43. doi:10.1200/JCO.2003.04.187.
- [8] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426–32. doi:10.1245/s10434-008-9966-2.
- [9] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe J-M, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:681–5. doi:10.1200/JCO.2008.19.7160.
- [10] 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 J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2010;36:456–62. doi:10.1016/j.ejso.2010.01.006.
- [11] Elias D, Faron M, Iuga BS, Honoré C, Dumont F, Bourgain J-L, et al. Prognostic similarities and differences in optimally resected liver metastases and peritoneal metastases from colorectal cancers. *Ann Surg* 2015;261:157–63. doi:10.1097/SLA.0000000000000582.
- [12] Cao CQ, Yan TD, Liauw W, Morris DL. Comparison of optimally resected hepatectomy and peritonectomy patients with colorectal cancer metastasis. *J Surg Oncol* 2009;100:529–33. doi:10.1002/jso.21369.
- [13] Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065–71. doi:10.1097/SLA.0b013e31827e9289.

- [14] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:1829–35. doi:10.1200/JCO.2008.19.9273.
- [15] Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4575–80. doi:10.1200/JCO.2007.11.0833.
- [16] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359–74.
- [17] Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:63–8. doi:10.1200/JCO.2009.23.9285.
- [18] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8:98–101.
- [19] Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science* 1977;197:893–5.
- [20] Hart IR, Fidler IJ. Role of organ selectivity in the determination of metastatic patterns of B16 melanoma. *Cancer Res* 1980;40:2281–7.
- [21] Naumov GN, Akslen LA, Folkman J. Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell Cycle Georget Tex* 2006;5:1779–87. doi:10.4161/cc.5.16.3018.
- [22] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995;1:149–53.
- [23] Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. *Science* 2008;319:195–8. doi:10.1126/science.1150224.
- [24] Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999;284:1994–8.
- [25] Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 1999;155:739–52. doi:10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
- [26] Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2000;156:361–81. doi:10.1016/S0002-9440(10)64739-6.
- [27] Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging* 2008;33:87–93. doi:10.1007/s00261-007-9211-7.
- [28] Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:327–33. doi:10.1245/s10434-008-0234-2.
- [29] Dohan A, Hobeika C, Najah H, Pocard M, Rousset P, Eveno C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg* 2018;155:293–303. doi:10.1016/j.jviscsurg.2018.01.002.
- [30] Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, Nienhuijs SW, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, et al. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After

- Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2656–62. doi:10.1245/s10434-014-4297-y.
- [31] 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. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128–33. doi:10.1245/s10434-006-9185-7.
 - [32] de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol* 2004;86:64–73. doi:10.1002/jso.20049.
 - [33] Schmidt S, Meuli RA, Ahtari C, Prior JO. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40:371–7. doi:10.1097/RLU.0000000000000768.
 - [34] Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, Londero AP, Basso SMM, Santeufemia DA, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Res* 2014;34:2363–8.
 - [35] Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002;223:495–9. doi:10.1148/radiol.2232011081.
 - [36] Marin D, Catalano C, Baski M, Di Martino M, Geiger D, Di Giorgio A, et al. 64-Section multi-detector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings. *Abdom Imaging* 2010;35:694–700. doi:10.1007/s00261-008-9464-9.
 - [37] Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, Jannot AS, Valette P-J, Thivolet A, et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg* 2017;104:1244–9. doi:10.1002/bjs.10527.
 - [38] Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1708–15. doi:10.1245/s10434-014-4041-7.
 - [39] Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1394–401. doi:10.1245/s10434-012-2236-3.
 - [40] Pfannenberger C, Königsrainer I, Aschoff P, Oksüz MO, Zieker D, Beckert S, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1295–303. doi:10.1245/s10434-009-0387-7.
 - [41] Liberale G, Lecocq C, Garcia C, Muylle K, Covas A, Deleporte A, et al. Accuracy of FDG-PET/CT in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Potential Tool for Evaluation of Chemotherapeutic Response. *Anticancer Res* 2017;37:929–34. doi:10.21873/anticancer.11401.
 - [42] Audollent R, Eveno C, Dohan A, Sarda L, Jouvin I, Soyer P, et al. Pitfalls and mimickers on (18)F-FDG-PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal

- cancer: An analysis from 37 patients. *J Visc Surg* 2015;152:285–91. doi:10.1016/j.jviscsurg.2015.06.003.
- [43] Pomel C, Appleyard T-L, Gouy S, Rouzier R, Elias D. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2005;31:540–3. doi:10.1016/j.ejso.2005.01.009.
 - [44] Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013;100:285–92. doi:10.1002/bjs.8908.
 - [45] Tabrizian P, Jayakrishnan TT, Zacharias A, Aycart S, Johnston FM, Sarpel U, et al. Incorporation of diagnostic laparoscopy in the management algorithm for patients with peritoneal metastases: A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol* 2015;111:1035–40. doi:10.1002/jso.23924.
 - [46] Marmor RA, Kelly KJ, Lowy AM, Baumgartner JM. Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1461–7. doi:10.1245/s10434-015-4958-5.
 - [47] Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008;98:224–7. doi:10.1002/jso.21069.
 - [48] Ouellette JR, Ko AS, Lefor AT. The physiologic effects of laparoscopy: applications in oncology. *Cancer J Sudbury Mass* 2005;11:2–9.
 - [49] Nunez MF, Sardi A, Jimenez W, Nieroda C, Sittig M, MacDonald R, et al. Port-site metastases is an independent prognostic factor in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1267–73. doi:10.1245/s10434-014-4136-1.
 - [50] Nunez MF, Sardi A, Nieroda C, Jimenez W, Sittig M, MacDonald R, et al. Morbidity of the abdominal wall resection and reconstruction after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2015;22:1658–63. doi:10.1245/s10434-014-4075-x.
 - [51] Pocard M. Exploratory laparoscopy for carcinomatosis: discard that quiver full of trocars and use just one! *J Visc Surg* 2015;152:147–8. doi:10.1016/j.jviscsurg.2015.04.004.
 - [52] Hobeika C, Sabbagh C, Najah H, Eveno C. Laparoscopic exploration for peritoneal carcinomatosis: Surgical technique. *J Visc Surg* 2017;154:430–5. doi:10.1016/j.jviscsurg.2017.08.005.
 - [53] Ladjici Y, Dray X, Marteau P, Valleur P, Pocard M. Flexible versus rigid single-port peritoneoscopy: a randomized controlled trial in a live porcine model followed by initial experience in human cadavers. *Surg Endosc* 2012;26:2651–7. doi:10.1007/s00464-012-2218-3.
 - [54] Najah H, Lo Dico R, Grienay M, Dohan A, Dray X, Pocard M. Single-incision flexible endoscopy (SIFE) for detection and staging of peritoneal carcinomatosis. *Surg Endosc* 2016;30:3808–15. doi:10.1007/s00464-015-4682-z.
 - [55] Optical Absorption of Hemoglobin n.d.
 - [56] ASGE TECHNOLOGY COMMITTEE, Song LMWK, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, et al. Narrow band imaging and multiband imaging. *Gastrointest Endosc* 2008;67:581–9. doi:10.1016/j.gie.2008.01.013.

- [57] Subramanian V, Ragunath K. Advanced endoscopic imaging: a review of commercially available technologies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2014;12:368-376.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.015.
- [58] Galloro G. High technology imaging in digestive endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:22-7. doi:10.4253/wjge.v4.i2.22.
- [59] Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, Hori K, Yukawa Y, Morita S, et al. Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2009;44:13-25. doi:10.1007/s00535-008-2291-5.
- [60] Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-77. doi:10.1117/1.1695563.
- [61] Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101:1375-81. doi:10.1002/cncr.20482.
- [62] Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2008;138:446-51. doi:10.1016/j.otohns.2007.12.034.
- [63] Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2009;266:1017-23. doi:10.1007/s00405-008-0835-1.
- [64] Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo S. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004;59:288-95.
- [65] Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2002;34:369-75. doi:10.1055/s-2002-25285.
- [66] Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004;36:1080-4. doi:10.1055/s-2004-825961.
- [67] Hu Y-Y, Lian Q-W, Lin Z-H, Zhong J, Xue M, Wang L-J. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:7884-94. doi:10.3748/wjg.v21.i25.7884.
- [68] Yu H, Yang A-M, Lu X-H, Zhou W-X, Yao F, Fei G-J, et al. Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:9156-62. doi:10.3748/wjg.v21.i30.9156.
- [69] Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004;36:1094-8. doi:10.1055/s-2004-826040.
- [70] Su M-Y, Hsu C-M, Ho Y-P, Chen P-C, Lin C-J, Chiu C-T. Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2711-6. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00932.x.
- [71] Chiu H-M, Chang C-Y, Chen C-C, Lee Y-C, Wu M-S, Lin J-T, et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional

- colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut* 2007;56:373–9. doi:10.1136/gut.2006.099614.
- [72] Miyake YK, Kouzu T, Takeuchi S. Development of new electronic endoscopes using the spectral images of an internal organ. *Proc. ISTSID's Thirteen Color Imaging Conf.* Novemb. 7-11 2005, Scottsdale (Ariz); n.d., p. 261–9.
 - [73] Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007;39:80–3. doi:10.1055/s-2006-945045.
 - [74] Kuznetsov K, Lambert R, Rey J-F. Narrow-band imaging: potential and limitations. *Endoscopy* 2006;38:76–81. doi:10.1055/s-2005-921114.
 - [75] Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013;11:1562-1570.e1-2. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.017.
 - [76] Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1052–8. doi:10.1016/j.gie.2008.08.032.
 - [77] Osawa H, Yoshizawa M, Yamamoto H, Kita H, Satoh K, Ohnishi H, et al. Optimal band imaging system can facilitate detection of changes in depressed-type early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2008;67:226–34. doi:10.1016/j.gie.2007.06.067.
 - [78] Pohl J, Nguyen-Tat M, Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:562–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01670.x.
 - [79] Pohl J, Lotterer E, Balzer C, Sackmann M, Schmidt K-D, Gossner L, et al. Computed virtual chromoendoscopy versus standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: a randomised multicentre trial. *Gut* 2009;58:73–8. doi:10.1136/gut.2008.153601.
 - [80] Wanders LK, East JE, Uitentuis SE, Leeftang MMG, Dekker E. Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1337–47. doi:10.1016/S1470-2045(13)70509-6.
 - [81] Van Gossum A. Image-enhanced capsule endoscopy for characterization of small bowel lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:525–31. doi:10.1016/j.bpg.2015.06.003.
 - [82] Imagawa H, Oka S, Tanaka S, Noda I, Higashiyama M, Sanomura Y, et al. Improved visibility of lesions of the small intestine via capsule endoscopy with computed virtual chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;73:299–306. doi:10.1016/j.gie.2010.10.016.
 - [83] Yung DE, Boal Carvalho P, Giannakou A, Kopylov U, Rosa B, Rondonotti E, et al. Clinical validity of flexible spectral imaging color enhancement (FICE) in small-bowel capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2017;49:258–69. doi:10.1055/s-0042-122015.
 - [84] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.

- [85] Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973;119:198–206.
- [86] Otto J, Jansen PL, Lucas S, Schumpelick V, Jansen M. Reduction of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal administration of phospholipids in rats. *BMC Cancer* 2007;7:104. doi:10.1186/1471-2407-7-104.
- [87] Elias D, Honoré C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011;254:289–93. doi:10.1097/SLA.0b013e31822638f6.
- [88] Cotte E, Passot G, Gilly F-N, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:31–5. doi:10.4251/wjgo.v2.i1.31.
- [89] van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MDP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal cancer patients not suitable for cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1236–42. doi:10.1245/s10434-014-4148-x.
- [90] Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH. [Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed]. *Il G Chir* 1999;20:81–6.
- [91] Reprocessing Guideline Task Force, Petersen BT, Cohen J, Hambrick RD, Buttar N, Greenwald DA, et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible GI endoscopes: 2016 update. *Gastrointest Endosc* 2017;85:282-294.e1. doi:10.1016/j.gie.2016.10.002.
- [92] Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J Sudbury Mass* 2009;15:190–5. doi:10.1097/PPO.0b013e3181a58e93.
- [93] Jayakrishnan TT, Zacharias AJ, Sharma A, Pappas SG, Gamblin TC, Turaga KK. Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2014;12:270. doi:10.1186/1477-7819-12-270.
- [94] Passot G, Dumont F, Goéré D, Arvieux C, Rousset P, Regimbeau J-M, et al. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *Br J Surg* 2018;105:663–7. doi:10.1002/bjs.10723.
- [95] Sommariva A, Zagonel V, Rossi CR. The role of laparoscopy in peritoneal surface malignancies selected for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2012;19:3737–44. doi:10.1245/s10434-012-2465-5.
- [96] Hanna G, Cuschieri A. Image display technology and image processing. *World J Surg* 2001;25:1419–27.
- [97] Gallagher AG, Ritter EM, Lederman AB, McClusky DA, Smith CD. Video-assisted surgery represents more than a loss of three-dimensional vision. *Am J Surg* 2005;189:76–80. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.04.008.
- [98] Schnelldorfer T, Jenkins RL, Birkett DH, Wright VJ, Price LL, Georgakoudi I. Laparoscopic narrow band imaging for detection of occult cancer metastases: a randomized feasibility trial. *Surg Endosc* 2016;30:1656–61. doi:10.1007/s00464-015-4401-9.
- [99] Schnelldorfer T. Image-enhanced laparoscopy: a promising technology for detection of peritoneal micrometastases. *Surgery* 2012;151:345–50. doi:10.1016/j.surg.2011.12.012.

- [100] Fanfani F, Gallotta V, Rossitto C, Fagotti A, Scambia G. Narrow band imaging in borderline ovarian tumor. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:146–7. doi:10.1016/j.jmig.2009.04.001.
- [101] Fanfani F, Rossitto C, Fagotti A, Gallotta V, Gagliardi ML, Scambia G. Narrow-band imaging in laparoscopic management of cervical carcinoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:146–7. doi:10.1016/j.jmig.2010.02.001.
- [102] Schönfeld N, Schwarz C, Kollmeier J, Blum T, Bauer TT, Ott S. Narrow band imaging (NBI) during medical thoracoscopy: first impressions. *J Occup Med Toxicol Lond Engl* 2009;4:24. doi:10.1186/1745-6673-4-24.
- [103] Ishida A, Ishikawa F, Nakamura M, Miyazu YM, Mineshita M, Kurimoto N, et al. Narrow band imaging applied to pleuroscopy for the assessment of vascular patterns of the pleura. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2009;78:432–9. doi:10.1159/000247335.
- [104] Gomez-Pinilla PJ, Binda MM, Lissens A, Di Giovangiulio M, van Bree SH, Nemethova A, et al. Absence of intestinal inflammation and postoperative ileus in a mouse model of laparoscopic surgery. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2014;26:1238–47. doi:10.1111/nmo.12376.
- [105] Binda MM, Molinas CR, Hansen P, Koninckx PR. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice. *Fertil Steril* 2006;86:166–75. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.11.079.