

Physiopathologie et histoire naturelle de la carcinose péritonéale d'origine digestive

Physiopathology and natural history of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancers

Carole Vitellius⁽¹⁾, Guillaume Roquin⁽¹⁾, Margot Laly⁽¹⁾, Aurélien Venara⁽²⁾, François-Xavier Caroli-Bosc⁽¹⁾

¹ CHU Angers, Service d'hépatogastro-entérologie, 4, rue Larrey, 49933 Angers Cedex, France

² CHU d'Angers, Service de chirurgie viscérale, 4, rue Larrey, 49933 Angers Cedex, France

e-mail : <FXCaroli-Bosc@chu-angers.fr>

Résumé

La carcinose péritonéale est souvent considérée comme un point de non-retour dans la prise en charge des tumeurs digestives. L'histoire naturelle de la carcinose péritonéale d'origine digestive montre que l'évolution spontanée de cette maladie est sombre avec une survie moyenne d'environ six mois, quel que soit le site primitif. La connaissance précise de l'anatomie du péritoine et une meilleure compréhension de sa physiopathologie ont permis de modifier quelque peu le pronostic de cette maladie en la considérant non pas comme une métastase vraie mais comme une maladie locorégionale évoluée qui peut être traitée comme telle. Cette approche a permis le développement, notamment sous l'impulsion de Paul H. Sugarbaker au Washington Cancer Institute, de techniques de cytoréduction chirurgicale avec chimiohyperthermie intrapéritonéale qui ont pu rendre curable cette maladie chez des patients sélectionnés.

■ **Mots clés** : péritoine, anatomie, physiologie, carcinose péritonéale, cancers digestifs

Abstract

Peritoneal carcinomatosis is often considered a point of no return in the management of digestive tumors. The natural history of digestive carcinomatosis shows that the spontaneous evolution of this disease is dark with an average survival of about six months, regardless of the primitive site. The precise knowledge of the anatomy of the peritoneum and a better understanding of its physiopathology have made it possible to modify somewhat the prognosis of this pathology by considering it not as a true metastasis, but as a loco-regional disease that can be treated as such. This approach led to the development, especially under the leadership of Paul H. Sugarbaker at the Washington Cancer Institute, of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermy techniques that made this disease treatable in selected patients.

■ **Key words**: peritoneum, anatomy, physiology, peritoneal carcinomatosis, gastrointestinal tumors

Anatomie de la cavité péritonéale

Le péritoine est la plus grande membrane séreuse du corps humain avec une surface totale de 1,8 m² [1]. La cavité péritonéale est un espace

confiné entre le péritoine pariétal, qui représente 10 % de sa surface et le péritoine viscéral recouvrant les organes abdominaux, qui représente 90 % de la surface. La cavité est close chez l'homme et communique avec l'extérieur chez la femme par

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : F.-X. Caroli-Bosc

Pour citer cet article : Vitellius C, Roquin G, Laly M, Venara A, Caroli-Bosc FX. Physiopathologie et histoire naturelle de la carcinose péritonéale d'origine digestive. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 1036-1044. doi : 10.1684/hpg.2018.1704

l'intermédiaire des trompes. Elle est divisée en trois compartiments (sus-mésocolique, sous-mésocolique et pelvien) (figure 1). Le méso-côlon transverse dont la racine s'implante obliquement sur la face antérieure du bloc duodéno-pancréatique divise la cavité péritonéale en étages sus-mésocolique et sous méso-colique. Le compartiment sus-mésocolique se situe au-dessus du côlon transverse et contient l'estomac, le foie et la rate. Le compartiment sous-mésocolique se situe à l'arrière du grand épiploon, qui a la forme d'un quadrilatère et se détache de la grande courbure gastrique pour descendre comme un tablier en avant des anses grêles et plus latéralement le long des côlons ascendant et descendant, et sous le méso-côlon transverse. À gauche, le ligament phréno-colique interdit partiellement la communication avec le compartiment sus-mésocolique alors qu'à droite les deux compartiments communiquent librement. Ces compartiments s'ouvrent sur la cavité pelvienne, directement à droite tandis que le sigmoïde et son méso s'interposent sur le côté gauche. Le méso-rectum quant à

lui va fixer la partie postérieure du pelvis créant l'espace péri-rectal. Le péritoine pariétal qui tapisse la cavité abdominale se prolonge dans sa portion inférieure vers la cavité pelvienne sans toutefois atteindre le plancher pelvien dont il reste séparé par les viscères pelviens sur lesquels il se réfléchit. Les viscères pelviens sont donc sous-péritonéaux, la membrane péritonéale ne recouvrant que leurs faces supérieures et supéro-latérales. Seules les trompes utérines sont totalement intrapéritonéales. Chez les individus des deux sexes, le tiers inférieur du rectum est sous-péritonéal ; son tiers moyen n'est tapissé de péritoine que sur sa face antérieure et seul le tiers supérieur du rectum est couvert de péritoine sur ses faces antérieure et latérales. Située près de l'ouverture supérieure du bassin, la jonction rectosigmoïdienne est intrapéritonéale.

“ La cavité péritonéale est divisée en trois compartiments : sus-mésocolique, sous-mésocolique et pelvien ”

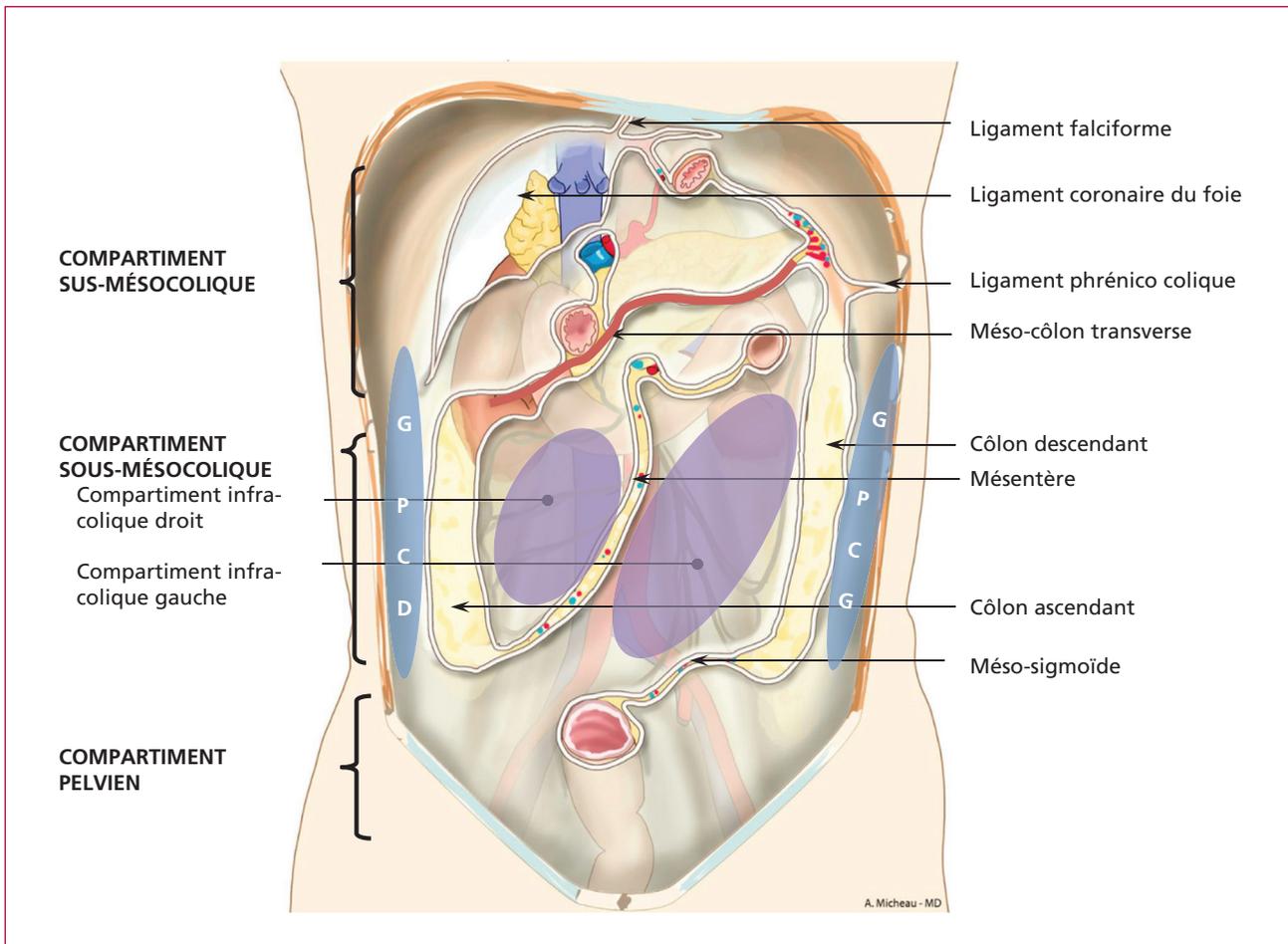


Figure 1. Les compartiments péritonéaux (illustration reproduite avec l'autorisation de e-Anatomy, Micheau A, Hoa D, www.imaios.com). GPCD : gouttière pariéto-colique droite, GPCG : Gouttière pariéto-colique gauche.

L'apport sanguin du péritoine viscéral provient des artères mésentériques, coeliaques et pelviennes [1]. Le retour veineux du péritoine viscéral se fait vers la veine porte, tandis que celui du péritoine pariétal se fait vers la veine cave. La membrane péritonéale est tapissée par des pores ou stomates qui sont connectés aux capillaires lymphatiques et servent de canaux de drainage lors de l'absorption des fluides et des cellules contenus dans la cavité péritonéale [1, 2]. Ils sont particulièrement présents sur les surfaces péritonéales sous-diaphragmatiques [2]. Dans ces zones, la membrane basale située en dessous des cellules péritonéales est absente et la cavité péritonéale est en contact direct avec les lacunes lymphatiques. Le système lymphatique péritonéal est formé d'agrégats de macrophages et de lymphocytes appelés tâches laiteuses de Ranvier ou « *milky spots* » qui participent à la résorption des liquides péritonéaux. Les tâches laiteuses de Ranvier sont présentes sur environ 65 % de la surface péritonéale, leur répartition est hétérogène essentiellement autour des stomates, on les trouve en quantité importante dans le grand épiploon, dans le petit épiploon (qui s'étend de la petite courbure de l'estomac jusqu'à la face inférieure du foie), à la jonction du mésentère et de l'intestin grêle, dans le cul de sac de Douglas et au niveau de l'appendice, ce qui correspond à une distribution fréquente des implants de carcinose [3]. Au niveau du cul-de-sac de Douglas, le réseau lymphatique se draine en sous-péritonéal puis vers les ganglions iliaques. Au niveau du diaphragme, le drainage lymphatique communique avec le réseau sous-pleural. L'absence de stomates et de tâches laiteuses sur la capsule de Glisson et sur la capsule splénique explique l'atteinte plus tardive de ces structures lors de la progression d'une carcinose péritonéale.

Rôles principaux du péritoine

La membrane péritonéale a été récemment décrite comme une structure composée de trois couches distinctes : le mésothélium, la lame basale et le stroma sous-mésothélial [4].

La surface la plus interne de la membrane péritonéale est formée par le mésothélium. Les cellules mésothéliales sont d'origine mésodermique mais possèdent à la fois des propriétés épithéliales et mésenchymateuses [5]. On trouve également à leur pôle apical des cils occasionnels dans lesquels sont incorporés des corps lamellaires, qui interviennent dans la formation du surfactant péritonéal. En assurant une couche fluide constante sur la surface péritonéale, les corps lamellaires lubrifient et protègent la séreuse péritonéale dans les zones de frottement [1]. En plus de créer une surface sans frottement, les protéines tensioactives du surfactant peuvent avoir des fonctions immuno-régulatrices. Au-dessus des microvillosités et des

corps lamellaires, il existe un glycocalyx qui retient le fluide péritonéal et crée une couche de liquide stagnante. Le glycocalyx joue un rôle important dans le contact intercellulaire, la régulation de l'inflammation, le remodelage tissulaire et le transport éventuel de facteurs de croissance et de nutriments à travers le péritoine [1]. La présence de protéoglycanes et de hyaluronane créent une polarité négative à la surface péritonéale, maintenant l'intégrité d'une barrière de diffusion semi-perméable.

Les cellules mésothéliales reposent sur une membrane basale, qui se compose d'une matrice extracellulaire (MEC) d'une épaisseur inférieure à 100 nm, composée principalement de collagène de type IV et de laminine. La laminine interagit avec les cellules mésothéliales pour faciliter l'adhésion [1].

Le stroma est une source importante de cellules immunitaires où les vaisseaux lymphatiques sont présents en abondance à l'inverse des vaisseaux sanguins. Cette couche de support est également constituée de fibres de collagène, de fibronectine, de protéoglycanes, de glycoprotéoglycanes, de fibroblastes, de myofibroblastes et d'adipocytes.

La cavité péritonéale contient une très faible quantité de liquide, entre 5 et 20 mL dans les conditions physiologiques et environ un litre de liquide péritonéal est produit chaque jour permettant ainsi les échanges entre le liquide péritonéal et le plasma. Le liquide péritonéal contient divers types de cellules immunitaires, tels que des macrophages, des cellules NK (*Natural Killer*), des lymphocytes, des éosinophiles, des cellules mésothéliales et des mastocytes. Les capillaires sanguins représentent le principal filtre entre la cavité péritonéale et la circulation sanguine.

“ Les cellules mésothéliales produisent un surfactant ayant un rôle de lubrification, d'immunorégulation et dans le remodelage tissulaire ”

La membrane péritonéale a quatre rôles importants qui sont de faciliter le transport des fluides et des cellules dans les cavités séreuses, d'être une zone de glissement qui permet les mouvements des organes abdominaux, d'être une première ligne de résistance en cas d'agression et, enfin, d'intervenir dans la réparation tissulaire par la libération de nombreux facteurs de croissance [2]. La dysrégulation de ces mécanismes, notamment des mécanismes immunitaires, favorisera le développement de la carcinose péritonéale [6].

“ La membrane péritonéale favorise les échanges entre le plasma et le péritoine ”

“ Le liquide péritonéal contient divers types de cellules immunitaires ”

Physiopathologie de la carcinose péritonéale

Le développement de la carcinose péritonéale se fait en plusieurs étapes. Il est le résultat d'une diapasonie moléculaire entre les cellules tumorales et les tissus hôtes qui vont entraîner une cascade d'évènements aboutissant à la dissémination tumorale (figure 2). Deux grands modes de dissémination des cellules tumorales sont possibles : la voie trans-mésothéliale et la voie trans-lymphatique.

“ Il y a deux modes de dissémination tumorale péritonéale : la voie trans-mésothéliale et la voie trans-lymphatique ”

La voie trans-mésothéliale

Cinq évènements successifs peuvent être distingués : l'essaimage des cellules tumorales à partir de la tumeur primitive, la migration des cellules tumorales vers la péritoine, l'adhésion aux cellules mésothéliales, l'invasion des tissus sous-péritonéaux et la prolifération tumorale associée à la néoangiogenèse (figure 3).

L'implantation et l'essaimage des cellules tumorales sur la péritoine se fait de quatre façons différentes :

- suite à une exfoliation des cellules tumorales dans la cavité péritonéale après une effraction séreuse (ou son équivalent comme une perforation ou une occlusion) (figure 3). Il a été montré que cette exfoliation spontanée était favorisée pour les cancers colorectaux et les cancers de l'estomac par une régulation impliquant certaines molécules d'adhésion permettant aux cellules tumorales de se détacher de la tumeur primitive [7, 8] ;

- par effusion spontanée des cellules tumorales due à l'augmentation de la pression du liquide interstitiel intratumoral comme rapporté par Hayashi *et al.* en 2007 [9]. La pression au sein d'une tumeur est importante non seulement à cause du nombre de cellules tumorales présentes dans les lymphatiques mais aussi en raison de la taille des embolus tumoraux. Les hypothèses évoquées sont un défaut de drainage lymphatique, une élévation de la pression osmotique ou encore une hyperplasie des parois vasculaires ;
- par effraction tumorale d'origine iatrogène ;
- par voie hématogène.

La circulation du fluide péritonéal se fait dans le sens caudal à crânial en empruntant les gouttières pariéto-coliques en direction du diaphragme et du grand épiploon où des lacunes lymphatiques pour le premier et des amas lymphatiques pour le second, contribuent à réabsorber les liquides (figure 4). Ce schéma de circulation est contrôlé par les variations de pression dues aux mouvements respiratoires qui durant l'inspiration poussent le fluide péritonéal de l'étage sous-mésocolique vers l'étage sus-mésocolique en provoquant un courant ascendant. Le sens de la circulation des fluides et l'anatomie de la péritoine faite de compartiments connectés, de zones fixées et de récessus vont ainsi dicter l'implantation des métastases dans certaines zones à risque [10, 11], que sont la surface inférieure du diaphragme (pression négative et force capillaire), la fosse iliaque droite (barrière représentée par la trajectoire oblique de la racine du mésentère), la fosse iliaque gauche (mésosigmoïde), et le bassin (gravité). Un autre point faible de la cavité péritonéale est représenté par la bourse omentale qui communique avec les autres espaces péritonéaux par le foramen épiploïque et favorise le trajet des cellules tumorales vers l'espace para-rénal antérieur, la racine du mésentère et le côlon transverse. La dissémination des cellules tumorales dans la péritoine dépend donc de trois forces que sont la gravité, les mouvements péristaltiques du tube digestif et la pression négative exercée par les mouvements du diaphragme,

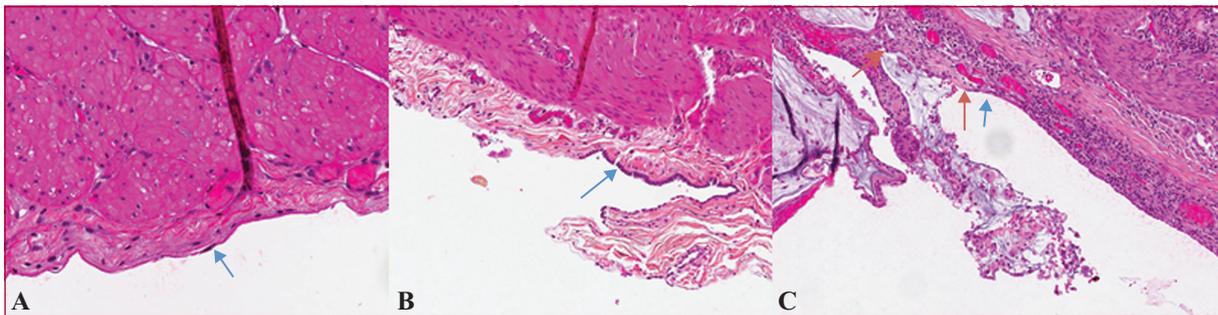


Figure 2. Aspect histologique d'une métastase péritonéale. A) Péritoine normal : les cellules mésothéliales sont peu visibles, on voit un noyau allongé (flèche bleue). B) Péritoine réactionnel : les cellules mésothéliales sont cubiques, bien visible à la surface (flèche bleue). C) T4 : les cellules mésothéliales (flèche bleue) sont interrompues par des cellules tumorales d'adénocarcinome (flèches rouges).

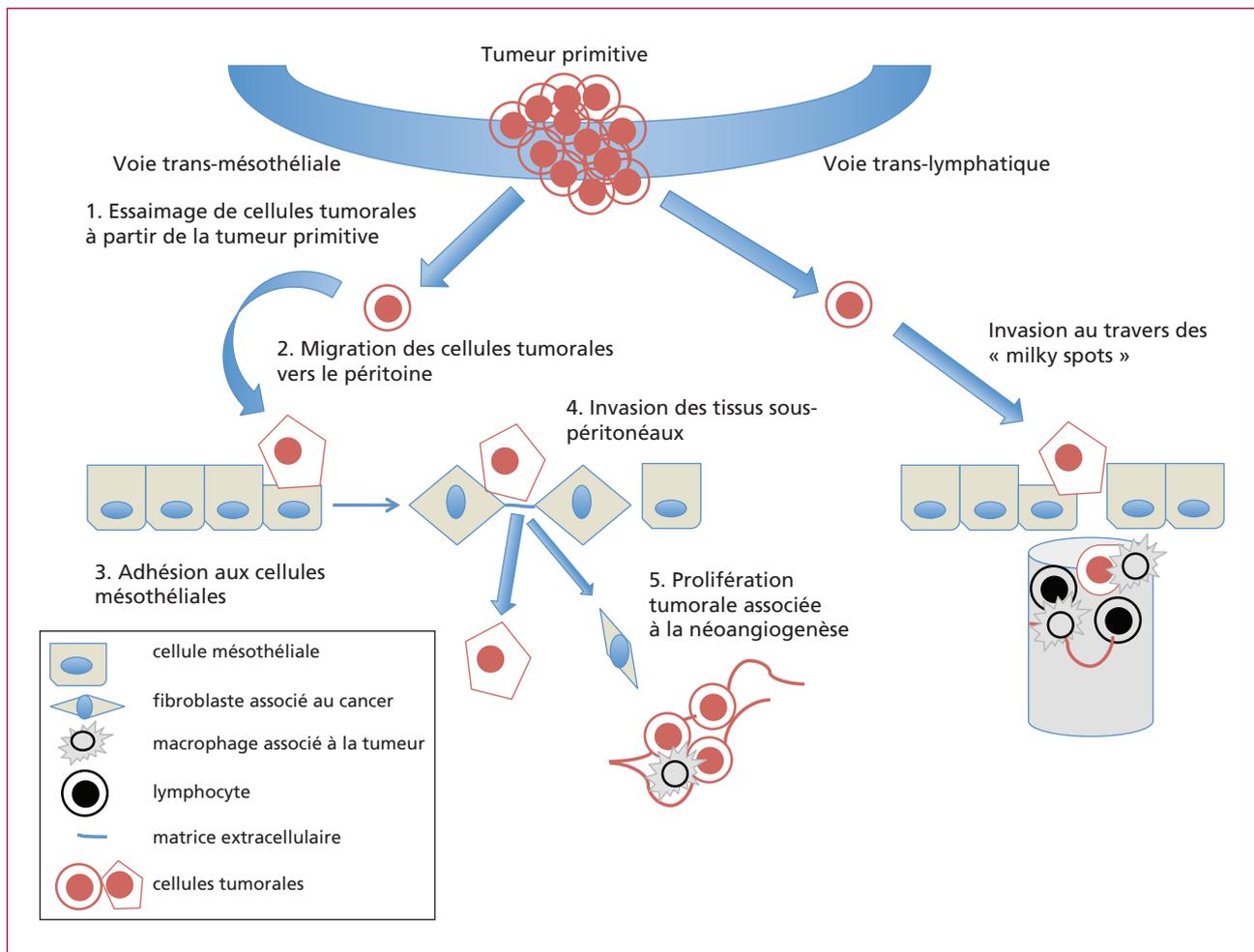


Figure 3. Dissémination péritonéale.

mais elle est également orientée par des processus biologiques.

“ Le sens d'écoulement du fluide péritonéal et son absorption sur des sites anatomiques spécifiques sont des mécanismes importants de la diffusion d'une tumeur dans le péritoine ”

La présence de certaines cytokines et de leurs récepteurs favorise également la migration des cellules tumorales. Il a été ainsi montré dans les cancers de l'estomac qu'une forte expression du récepteur CXCR4 (*CXC motif chemokine receptor 4*) est fortement corrélée à la migration des cellules cancéreuses. Cette surexpression est présente chez 67 % des cancers de l'estomac ayant une carcinose péritonéale [7]. Il a été également suggéré que le ligand CXCL12 (*CXC chemokine ligand 12*) produit par les cellules mésothéliales attire les

cellules tumorales gastriques qui expriment le récepteur CXCR4.

À l'inverse des phénomènes de migration et de prolifération, l'adhésion cellulaire est essentiellement sous la dépendance des cellules mésothéliales [12]. Les cellules tumorales déclenchent une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) au sein des cellules mésothéliales caractérisée par la perte des jonctions cellule-cellule (baisse d'expression de l'E-cadhérine), la réorganisation du cytosquelette (prolifération des filaments d'actine), la disparition de la polarité superficielle de la cellule et une diminution du nombre de microvillosités. On donne à ces cellules le nom de fibroblastes associés au cancer (*Cancer Associated Fibroblasts* ou CAF) [5, 13]. Les cellules mésothéliales sont la principale source de CAF mais celles-ci peuvent aussi provenir des cellules cancéreuses elles-mêmes ou des cellules endothéliales grâce à une transition endothélio-mésenchymateuse. Cette conversion myofibroblastique va accroître la mobilité cellulaire et favoriser la dissociation des

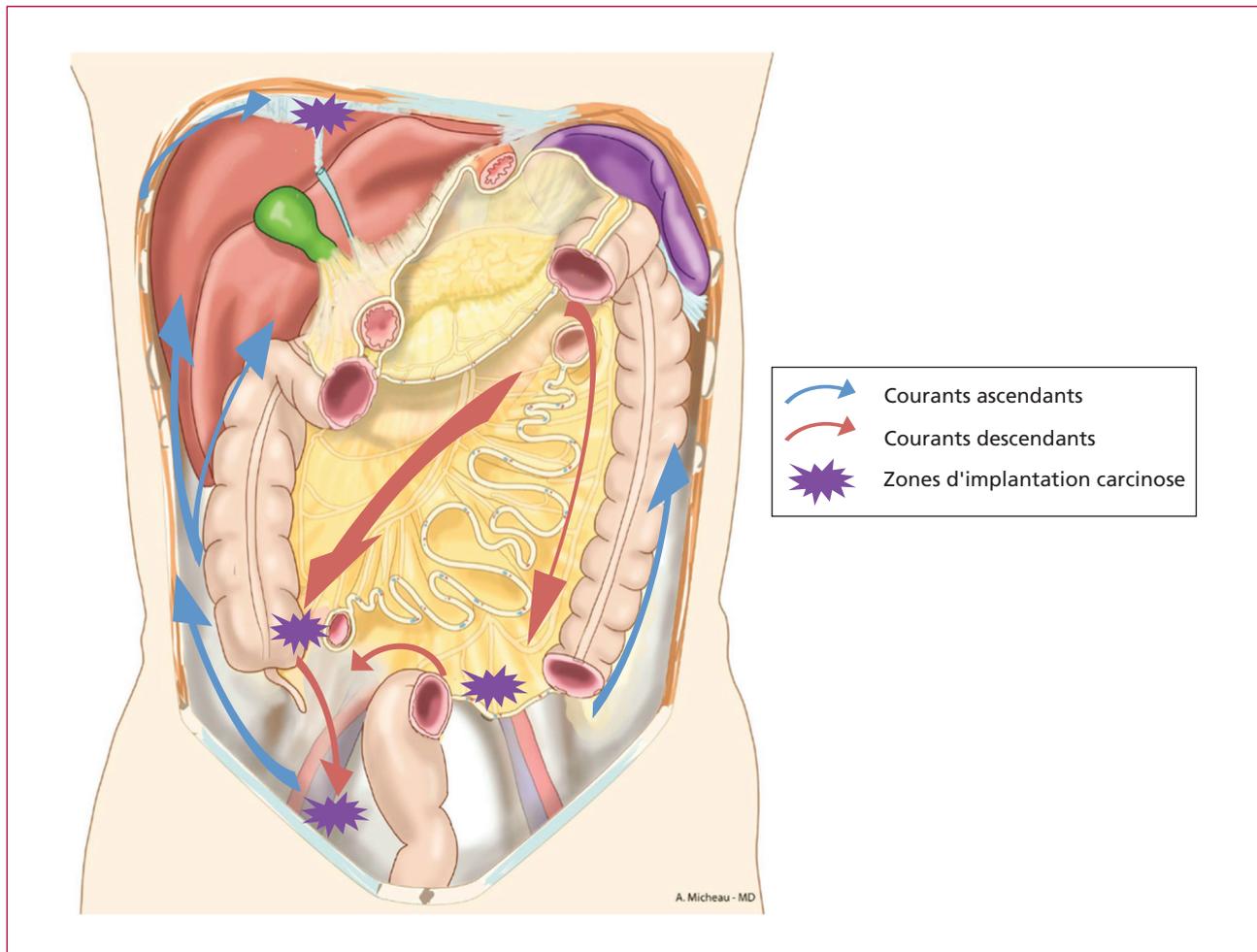


Figure 4. La dynamique des fluides intrapéritonéaux (illustration reproduite avec l'autorisation de e-Anatomy, Micheau A, Hoa D, www.imaio.com).

jonctions intercellulaires entre les cellules mésothéliales et exposer la membrane basale au cancer permettant l'adhésion tumorale [13]. Il a été montré notamment pour les cancers de l'estomac et du côlon que la transformation des épithéliums adjacents à la tumeur résultait d'un effet TGF- β -dépendant. Enfin, plusieurs études suggèrent que la transition épithélio-mésenchymateuse augmente les phénomènes d'adhésion intégrines-dépendants et amplifie ainsi la progression de la carcinose péritonéale [5, 13].

En présence d'une carcinose péritonéale, le mécanisme de l'ascite résulte d'une discordance entre la filtration et le drainage des liquides dans la cavité péritonéale. Les microvaisseaux qui bordent la cavité péritonéale sont dilatés et ont une perméabilité augmentée en raison de la sécrétion de *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) par les cellules tumorales. Les cellules tumorales peuvent également bloquer les pores diaphragmatiques mais ceci représente un mécanisme moins important. La présence

d'une ascite diminue l'espérance de vie des patients [14, 15], probablement en raison de la présence de nombreux facteurs de croissance et de cytokines qui contribuent à promouvoir la formation d'agrégats (les sphéroïdes) grâce à un contact direct cellule à cellule [16]. Ces sphéroïdes augmentent la résistance des cellules tumorales à la mort cellulaire et aux chimiothérapies. Leur présence est associée à un pouvoir d'invasion tumorale plus important [16]. De plus, la présence d'une ascite maligne est la source de signaux favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse du mésothélium comme l'atteste la présence de grandes quantités de TGF β 1 et d'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF) [17].

“ La présence de cellules tumorales dans le liquide péritonéal est un facteur pronostique péjoratif ”

Les molécules impliquées dans les phénomènes d'adhésion cellulaire représentent en effet une des clés de la diffusion des cellules cancéreuses dans la cavité péritonéale. On distingue les intégrines, dont la plus étudiée est l'intégrine $\alpha 2 \beta 1$ [12]. Cette molécule est exprimée à la surface des cellules mésothéliales et présente une surexpression dans les cancers de l'estomac et du pancréas. Son action s'exerce par une liaison avec les hyaluronates de la MEC sécrétés par les cellules mésothéliales et par une rétraction du mésothélium [8, 12]. La superfamille des immunoglobulines est un autre grand groupe de protéines d'adhésion impliqué dans l'adhésion cellulaire (ICAM 1) [12]. Les cytokines pro-inflammatoires induisent également une contraction des cellules mésothéliales et contribuent ainsi à exposer la membrane basale. D'autres groupes moléculaires sont impliqués mais ne seront pas évoqués ici [12].

“ L'adhésion des cellules tumorales au péritoine est un processus complexe impliquant de nombreuses familles moléculaires ”

Une fois l'adhésion acquise, la rupture de la MEC est cruciale pour que la progression tumorale se poursuive. La réponse immunitaire va provoquer une réaction inflammatoire responsable d'une rétraction du mésothélium [16]. La rupture de la MEC est provoquée par l'activation de métalloprotéases, sécrétées par les cellules cancéreuses et ayant un rôle dans le remodelage des tissus normaux, la cicatrisation et l'angiogenèse ; les cellules mésothéliales, les fibroblastes activés et les macrophages. La réaction inflammatoire chronique générée par l'infiltration tumorale va impliquer les macrophages et plus spécifiquement les macrophages associés à la tumeur (*Tumor Associated Macrophages* ou TAM). Dans les phases initiales, les macrophages infiltrant la tumeur présentent un phénotype M1 et ont tendance à éliminer les cellules tumorales. Lors de la progression tumorale, les macrophages vont adopter un phénotype M2 et modifier le microenvironnement en le rendant propice à la dissémination tumorale [17]. Un autre facteur impliqué dans la rupture de la MEC est une protéase activatrice du plasminogène, l'uPA (*urokinase Plasminogen Activator*), qui permet sa conversion en plasmine et intervient directement dans la dégradation de la MEC ou par l'intermédiaire d'une activation des pro-MPP.

“ La rupture de la matrice extracellulaire est un élément crucial dans l'implantation des cellules tumorales ”

L'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) et l'*Insuline like Growth Factor receptor* (IGF-1) sont particulièrement

impliqués dans la prolifération tumorale aussi bien dans les cancers de l'estomac que dans les cancers du côlon [8]. Au-delà d'une distance supérieure à 150 μm des capillaires sous-mésothéliaux, l'apport en oxygène nécessaire au développement des cellules cancéreuses n'est plus assuré induisant une apoptose de celles-ci, le développement de néo-vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants est alors nécessaire à la progression tumorale. Les facteurs qui permettent de stabiliser ce processus sont représentés par l'*Hypoxia Inducible Facteur-1* (HIF-1), en particulier sa sous-unité α , HIF-1 α et par la famille des VEGF, plus particulièrement VEGF-A et VEGF-B au travers de leurs récepteurs VEGFR1 et VEGFR2.

“ La néo-angiogenèse est la condition nécessaire à la prolifération tumorale ”

La voie trans-lymphatique

Au cours de la dissémination par voie trans-lymphatique, les cellules tumorales libres peuvent pénétrer dans l'espace sous-mésothélial par l'intermédiaire des stomates ou par les « *milky spots* ». Ils vont fournir le microenvironnement vasculaire nécessaire à la survie des cellules tumorales circulantes [8]. La production par le mésothélium de VEGF qui favorise l'angiogenèse tumorale va également contribuer à favoriser la croissance tumorale au sein des « *milky spots* ». Ce phénomène d'envahissement est plus rapide que le processus transmésothélial [1].

Histoire naturelle et traitement de la carcinose péritonéale

Le péritoine est un site fréquent de dissémination pour les cancers digestifs (colorectal, pancréas, estomac, appendice). La présence d'une carcinose est en général associée à un pronostic péjoratif et représente fréquemment un stade avancé de la maladie. Dans une revue de littérature, la présence d'une carcinose était rapportée chez 7 % des patients atteints de cancers colorectaux lors de la chirurgie de la tumeur primitive, chez 44 % des patients ayant récidivé et nécessitant une laparotomie et chez 40 à 80 % de patients au moment du décès. Dans les cancers de l'estomac, une carcinose péritonéale est présente dans 55 à 60 % des cas. La survie des patients ayant une carcinose péritonéale est difficile à évaluer et dépend tout autant du cancer primitif que de l'étendue de la carcinose et du type de traitement administré.

Seulement trois études ont décrit l'histoire naturelle de la carcinose péritonéale [14, 15, 18]. La première de 1989 comprenait 100 patients dont la moitié était en occlusion au moment du diagnostic [14]. La carcinose péritonéale

était présente dans 60 % des cancers d'origine pancréatique et dans 33 % des cancers du côlon [14]. Une carcinose était observée chez 18 % des cancers coliques de stade II, elle était synchrone du primitif dans la moitié des cas. En cas d'apparition métachrone, l'intervalle libre était en moyenne de 7 mois [14]. La seconde étude (EVOCAPE 1) comprenait 370 patients avec carcinose péritonéale d'un cancer non gynécologique qui avaient eu un geste chirurgical. Dans 27 % des cas, il n'a été réalisé qu'une laparotomie exploratrice et des biopsies. La morbidité et la mortalité opératoires ont été lourdes, respectivement 21 et 16 %. La survie moyenne était 3,1 mois mais elle variait selon la carcinose : 9,8 mois pour l'existence de granulations inférieures à 5 cm et 3,7 mois pour la présence de nodules supérieurs à 2 cm [15]. Dans ces études, la présence d'une ascite aggravait le pronostic des cancers de l'estomac [15] et du pancréas [14, 15]. La troisième étude a analysé rétrospectivement les données de 3 019 cancers du côlon. Parmi ceux-ci, 13 % avaient une carcinose dont 8 % synchrone et 5 % métachrone [18]. La carcinose était le seul site métastatique dans 58 % des cas. La survie médiane était de 7 mois et dépendait essentiellement de l'extension locale de la carcinose et du stade T initial [18].

P.H. Sugarbaker a su faire évoluer le concept de maladie métastatique en suggérant que la carcinose péritonéale devait être considérée non pas comme une métastase mais comme une maladie localement évoluée et être prise en charge comme telle, ouvrant de fait la porte à un traitement locorégional : la chirurgie de cytoréduction associée à la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Ce traitement chirurgical a modifié quelque peu l'histoire naturelle de la maladie notamment pour les cancers colorectaux. Cependant, tous les patients ne peuvent pas bénéficier de ce traitement. Un certain nombre de critères de sélection sont nécessaires pour espérer améliorer la survie : l'âge du patient ne doit pas être supérieur à 65 ans, son état général doit être bon (statut OMS < 2), la maladie ne doit pas être progressive, l'atteinte péritonéale ne doit pas être importante (index péritonéal < 20), la résection chirurgicale doit être complète, il ne doit pas y avoir en principe d'atteinte extrapéritonéale. Deux études rétrospectives [19, 20] et une étude prospective portant sur de effectifs d'environ 50 à 150 patients [21] ont montré qu'une résection complète de la carcinose péritonéale et de la tumeur primitive dans le même temps opératoire améliorait la survie globale avec des taux variant de 25 à 36 % à 5 ans. L'existence de métastases pulmonaires ou hépatiques associées était un facteur de mauvais pronostic. Il a également été montré qu'en cas de découverte per-opératoire d'une carcinose synchrone et en l'absence de tumeur symptomatique, il était préférable de ne pas réaliser de geste de résection sur la tumeur primitive, une chirurgie initiale incomplète est un facteur de mauvais pronostic.

Des facteurs de risque de carcinose péritonéale ont été identifiés dans le cancer colorectal, à savoir un cancer du côlon droit, un stade T ou N avancé, une tumeur peu différenciée ou un âge jeune. Dans une étude rapportée par Elias *et al.*, la réalisation d'un second look après six mois de chimiothérapie adjuvante a permis de mettre en évidence la présence d'une carcinose péritonéale dans 56 % des cas en l'absence de signe de récurrence [22]. Après résection complète de la carcinose péritonéale suivie d'une CHIP, 90 % des patients étaient en vie à cinq ans dont 44 % sans récurrence [22]. Le bénéfice de la CHIP en tant que telle, associée à une résection complète de la carcinose péritonéale, n'a pas été démontré dans l'étude de phase III multicentrique randomisée Prodigé 7 par rapport à la résection complète seule de la carcinose. Le bénéfice de la CHIP n'a pas non plus été démontré par rapport à la surveillance dans l'étude PROPHYLOCHIP qui évaluait le bénéfice potentiel d'une chirurgie de second look avec CHIP systématique chez des patients opérés d'un cancer colorectal à haut risque de carcinose péritonéale. C'est donc avant tout la chirurgie de cytoréduction péritonéale qui apporte un bénéfice aux patients avec une carcinose péritonéale résecable. La CHIP est également décevante dans les carcinoses péritonéales d'origine gastrique et influence peu l'histoire de la maladie lorsqu'elle est présente lors de la chirurgie initiale. En effet, dans cette situation, l'étude rapportée par l'AFC chez 159 patients a montré une survie médiane de 9,2 mois comparable au résultat d'une chimiothérapie systémique et une survie à 5 ans de 13 % pour les malades ayant eu une résection complète [23]. Il est possible qu'une CHIP réalisée précocement après une chirurgie à visée curatrice chez les patients à risque (T3 avec envahissement ganglionnaire ou cytologie péritonéale positive) puisse modifier à encore l'histoire naturelle de la carcinose gastrique comme l'ont suggéré une méta-analyse [24] et plusieurs études japonaises. Une étude randomisée de phase III comparant chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie plus ou moins CHIP est actuellement en cours en France (NCT01882933-GASTRICHIP) pour répondre à cette hypothèse. L'histoire naturelle de la carcinose péritonéale évolue donc dans le temps. D'une maladie incurable, elle est devenue curable pour certains patients au moins dans les cancers colorectaux et ceci grâce aux progrès de la chirurgie de cytoréduction plus ou moins associée à la CHIP. Pour ces patients, une survie à 5 ans proche de 40 % et un taux de guérison aux alentours 16 % sont tout à fait comparables aux résultats obtenus pour les patients opérés de métastases hépatiques. Cependant, la guérison d'un plus grand nombre de malades viendra probablement des progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie et des cibles thérapeutiques potentielles représentées par les molécules d'adhésion cellulaire et les composants de la MEC.

Take home messages

- La cavité péritonéale est la plus grande cavité du corps humain. Elle est divisée en trois compartiments : sus-mésocolique, sous-mésocolique et pelvien.
- L'anatomie du péritoine détermine l'existence de zones à risque de carcinose.
- L'existence des zones à risque est favorisée par la dynamique des fluides péritonéaux.
- La membrane péritonéale est une structure dynamique qui dans des circonstances favorables va contribuer à l'essaimage de la carcinose péritonéale.
- Les molécules impliquées dans l'adhésion cellulaire jouent un rôle capital dans la diffusion de la carcinose péritonéale.
- Les patients ayant une carcinose d'origine colorectale réséquée à visée curative ont une survie à 5 ans comparable à ceux dont les métastases hépatiques ont pu être réséquées.

“ Après chirurgie de cytoréduction péritonéale ± chimiohyperthermie intrapéritonéale pour carcinose d'origine colorectale, la survie des patients est proche de celle des patients avec résection de métastases hépatiques ”

Remerciements : Sophie Michalak, Service d'anatomopathologie, CHU Angers pour les photographies illustrant l'envahissement de la membrane péritonéale.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. van Baal JO AM, Van de Vijver KK, Nieuwland R, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell* 2017 ; 49 (1) : 95-105.
2. Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treat Res* 2007 ; 134 : 1-19.
3. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2016 ; 37 (5) : 5715-26.
4. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2006 ; 183 : i-vii, 1-144, back cover.
5. Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Rynne-Vidal Á, et al. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *J Pathol* 2013 ; 231 (4) : 517-31.
6. Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *J Pathol* 2017 ; 243 (2) : 137-47.
7. Sun F, Feng M, Guan W. Mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Oncol Lett* 2017 ; 14 (6) : 6991-8.
8. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 (34) : 7692-707.
9. Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res* 2007 ; 67 (17) : 8223-8.
10. Le O. Patterns of peritoneal spread of tumor in the abdomen and pelvis. *World J Radiol* 2013 ; 5 (3) : 106-12.
11. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003 ; 22 (4) : 465-72.
12. Sluiter N, de Cuba E, Kwakman R, Kazemier G, Meijer G, Velde EA Te. Adhesion molecules in peritoneal dissemination: function, prognostic relevance and therapeutic options. *Clin Exp Metastasis* 2016 ; 33 (5) : 401-16.
13. Rynne-Vidal A, Jiménez-Heffernan JA, Fernández-Chacón C, López-Cabrera M, Sandoval P. The Mesothelial Origin of Carcinoma Associated-Fibroblasts in Peritoneal Metastasis. *Cancers* 2015 ; 7 (4) : 1994-2011.
14. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989 ; 63 (2) : 364-7.
15. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies. *Cancer* 2000 ; 88 (2) : 358-63.
16. Stommel MWJ, Strik C, van Goor H. Response to pathological processes in the peritoneal cavity—sepsis, tumours, adhesions, and ascites. *Semin Pediatr Surg* 2014 ; 23 (6) : 331-5.
17. Mikula-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, Książek K. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2018 ; 75 (3) : 509-25.
18. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002 ; 89 (12) : 1545-50.
19. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, et al. Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Surgery* 2012 ; 151 (2) : 238-44.
20. Désolneux G, Mazière C, Vara J, et al. Cytoreductive surgery of colorectal peritoneal metastases : outcomes after complete cytoreductive surgery and systemic chemotherapy only. *PLoS One* 2015 ; 10 (3) : e0122816.
21. Mulsow J, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. *Br J Surg* 2011 ; 98 (12) : 1785-91.
22. Elias D, Honoré C, Dumont F, 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 (2) : 289-93.
23. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 (9) : 2370-7.
24. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and metaanalysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 (10) : 2702-13.