

## MISE AU POINT

# Prise en charge des carcinomatoses péritonéales d'origine digestive : chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale

## *Management of peritoneal carcinomatosis from digestive tract: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*

Frédéric Marchal<sup>1</sup>, David Fuks<sup>1</sup>, Marie Christine Kaminsky<sup>2</sup>, Claude Meistelman<sup>3, 4</sup>, François Guillemin<sup>1</sup>

1. Département de chirurgie, Centre Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne, F-54511 Vandœuvre-les-Nancy

2. Département d'oncologie, Centre Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne, F-54511 Vandœuvre-les-Nancy

3. Département d'anesthésie-réanimation, Centre Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne, F-54511 Vandœuvre-les-Nancy

4. Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU de Nancy-Brabois, 4, rue du Morvan,

F-54511 Vandœuvre-les-Nancy

f.marchal@fnclcc.fr

### ■ Résumé

La carcinomatose péritonéale secondaire aux cancers digestifs est le signe d'une maladie avancée ou d'une ré-évolution, et est le plus souvent associée à un pronostic sombre. La chirurgie de cytoréduction associée à la chimiohyperthermie intrapéritonéale est une stratégie prometteuse pour des patients sélectionnés, et peut améliorer la survie des patients. En raison d'une chirurgie agressive, ce traitement est associé à une morbidité élevée. L'extension de la carcinomatose et le caractère complet de la

cytoréduction sont les facteurs prédictifs importants de survie à distance. La sélection des patients est primordiale pour obtenir une cytoréduction macroscopique complète. Dans ce papier, nous discutons de l'histoire naturelle de la carcinomatose, du rationnel, des indications, de la morbidité et des résultats oncologiques de l'association chirurgie de cytoréduction et chimiohyperthermie intrapéritonéale chez les patients atteints de carcinomatose d'origine digestive.

### Mots-clés

Carcinomatose péritonéale, Chirurgie de cytoréduction, Chimiohyperthermie intrapéritonéale, Cancer colorectal, Cancer gastrique, Cancer séreux primitif du péritoine, Pseudomyxome, Mésothéliome péritonéal

### ■ Abstract

Peritoneal tumor dissemination arising from digestive cancers is a common sign of advanced tumor stage or disease recurrence and mostly associated with poor prognosis. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy provide a promising combined treatment strategy for selected patients and can improve patient survival. Due to the aggressive surgery this treatment is associated with a significant morbidity rate. The extent of intraperitoneal tumor dissemination and the complete-

ness of cytoreduction are the leading predictors of postoperative patient survival. Patient selection is important to obtain a complete macroscopic cytoreduction. In this review, we discuss the natural history of peritoneal carcinomatosis, the biological rationale, indications, morbidity and oncological outcomes associated with cytoreduction and intracavitary chemotherapy in digestive cancer patients suffering from peritoneal disease spread.

### Key-words

Peritoneal carcinomatosis, Cytoreductive surgery, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, Colorectal cancer, Gastric cancer, Primary peritoneal serous carcinoma, Pseudomyxoma, Peritoneal mesothelioma

## ■ Introduction

La carcinomatose péritonéale (CP) a été longtemps considérée comme un stade métastatique terminal des cancers digestifs. À l'exception du cas particulier du pseudomyxome péritonéal ou « maladie gélatineuse du péritoine », le pronostic spontané très péjoratif des carcinomatoses péritonéales d'origine digestive (médiane de survie inférieure à huit mois) a été confirmé par deux études prospectives [1,2] et par une large étude rétrospective [3]. Cependant, depuis le début des années 1990, plusieurs équipes spécialisées ont mené des études phases I-II pour évaluer l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie intrapéritonéale avec hyperthermie à une chirurgie de cytoréduction dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Cette technique semble être la seule pouvant permettre d'obtenir des survies à long terme, voire des guérisons pour ce type de dissémination [4-6]. Après une mise au point sur l'histoire naturelle des carcinomatoses d'origine digestive, le rationnel, les modalités techniques, les indications, contre-indications, les résultats des nouveaux traitements locorégionaux et les perspectives seront discutés.

## ■ Histoire naturelle des carcinomatoses d'origine digestive

Le cancer digestif peut essaimer par voie hématogène ou lymphatique. Une autre voie d'essaimage est la carcinomatose péritonéale. Les mécanismes d'implantation sont de 3 ordres :

### L'essaimage par contiguïté

L'atteinte de la séreuse et son dépassement par la tumeur aboutissent à une exfoliation des cellules tumorales dans la cavité péritonéale où elles peuvent s'implanter. Toutefois, une cytologie péritonéale positive n'entraîne pas obligatoirement une CP. Les molécules d'adhésion (intégrine) sont une étape nécessaire à la fixation de ces cellules sur le péritoine [7]. Deux situations peuvent accentuer ce risque : la perforation tumorale mais aussi un état occlusif.

### L'essaimage iatrogénique

Il peut être dû à l'ouverture de la tumeur pendant la chirurgie ou lorsque le chirurgien s'approche trop près lors de la dissection, libérant des cellules tumorales à partir des lymphatiques et des vaisseaux sectionnés lors de l'exérèse tumorale, qu'elle soit colique ou gastrique [8,9]. Les métastases ovariennes de cancer digestif sont aussi un facteur de CP. Non seulement ces tumeurs secondaires sont chimiorésistantes [10] mais, en plus, elles donnent très fréquemment des CP secondaires après annexectomie bilatérale [11].

### L'essaimage par voie systémique

Cet essaimage est beaucoup plus rare. Le péritoine peut être le siège du développement de métastases au même titre que tout autre organe.

Les patients présentant une CP d'origine digestive se sont vu attribuer un pronostic péjoratif et ont été, pour une grande majorité, traités par chimiothérapie systémique palliative qui a rarement, voire jamais, permis d'obtenir des survies à long terme [12]. La plupart des études sont antérieures à 2002 et donc antérieures aux nouvelles chimiothérapies. Depuis cette date, les nouveaux protocoles de chimiothérapie, incluant les thérapies ciblées, permettent d'envisager des médianes de survie comprises entre 7 et 24 mois. Le pronostic des CP apparaît toutefois plus défavorable que celui d'une maladie métastatique hépatique et/ou pulmonaire.

## ■ Rationnel et principes des traitements locorégionaux

### Chirurgie de cytoréduction et péritonectomies

La chirurgie de réduction tumorale, appelée « debulking » par les Anglo-Saxons, a émergé au cours des années 1980.

Pour être efficace, la chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire doit être précédée par une chirurgie de réduction tumorale optimale car les molécules de chimiothérapie, lorsqu'elles sont associées à l'hyperthermie, ne peuvent pénétrer des nodules mesurant plus de 3 à 6 mm [7]. Le principe est de réséquer ou de coaguler tous les implants tumoraux supramillimétriques. Il faut explorer toute la cavité abdominale. Tous les espaces de décollement effectués lors des interventions chirurgicales précédentes doivent être rouverts et explorés [13]. Cela peut aboutir à des résections du péritoine pariétal ou gestes de péritonectomie décrits par Sugarbaker [14] (péritonectomies pariétales, résection de la capsule hépatique, douglassesectomie) et à des résections viscérales étendues d'organes pleins (épiploon, rate) ou de tube digestif (intestin grêle, côlon, rectum).

Si l'on ne peut enlever toutes les lésions, ou si les résidus, en fin d'intervention, sont supérieurs à 2 mm, l'intérêt de la CHIP devient discutable.

La principale limite de cette approche est le risque de séquelles postopératoires, nutritionnelles, carencielles, de qualité de vie (stomies, grêle court, gastrectomies), du fait de résections étendues et multiples et le risque de mortalité et morbidité, intimement liés à l'agressivité du geste chirurgical [7]. Après avoir éliminé une évolution ganglionnaire lomboaortique et une diffusion hépatique (contre-indiquant la CHIP), quatre sites restent déterminants :

- L'intestin grêle : il doit rester au minimum 1,5 mètre de grêle, à condition de garder une partie de l'estomac et une partie du côlon. En cas de pseudomyxome, où la colectomie totale et l'antrectomie ne sont pas rares, il faut garder la moitié du grêle.
- L'estomac : en cas de gastrectomie totale, il est conseillé de garder la moitié du grêle ainsi qu'une grande partie du côlon.
- Les coupes diaphragmatiques : si l'on suspecte une infiltration en profondeur, il faut amorcer largement la résection tumorale à ce niveau pour en juger l'extirpabilité. L'ouverture de la plèvre permettra de s'assurer de l'absence d'envahissement

pleural de contiguïté. En revanche, il est exclu de réséquer tout le diaphragme.

- Le trigone vésical doit être indemne. Il est exclu d'envisager une cystectomie totale avec ses séquelles fonctionnelles.

Il faut garantir une vie ultérieure normale ou subnormale, sans nutrition parentérale d'appoint et avec, au maximum, que 3 à 4 selles par jour.

### Chimiothérapie intrapéritonéale

Parmi les options thérapeutiques adjuvantes à la chirurgie de cytoréduction, l'administration peropératoire immédiate d'agents chimiothérapeutiques semble la plus prometteuse. Du fait de la formation rapide des adhérences dans les suites d'une intervention chirurgicale de cytoréduction (moins de 20 minutes après la fin de la chirurgie), de l'implantation préférentielle des cellules cancéreuses dans les sites de cicatrisation et de leur protection par un gel de fibrine dans lequel affluent les facteurs de croissance favorisant la croissance tumorale, l'administration du cytotoxique doit être immédiate, c'est-à-dire en peropératoire. Son but est d'exposer les sites tumoraux intra-abdominaux à des concentrations élevées de principes actifs, concentrations qu'il serait impossible d'atteindre par voie systémique pour des raisons de toxicité. La chimiothérapie intrapéritonéale permet d'atteindre des concentrations 20 à 100 fois supérieures à celles obtenues par voie systémique. Le contact direct entre les agents chimiothérapeutiques et les surfaces du péritoine a bien plus de chance de détruire les cellules cancéreuses que ne le ferait l'injection intraveineuse car, au début de leur croissance, les implants tumoraux ne sont pas vascularisés ; l'injection systémique risque donc d'être inefficace au cours de la période postopératoire précoce [15]. L'introduction d'une chimiothérapie intrapéritonéale procure une concentration intrapéritonéale plus élevée que systémique, donc avec moins de toxicité systémique. Les molécules les plus adaptées doivent avoir un poids moléculaire élevé, être hydrosolubles, être rapidement éliminées de la circulation systémique et, surtout, avoir une efficacité améliorée par l'hyperthermie. La mitomycine C et le cisplatine sont les produits les plus utilisés [15]. L'oxaliplatine et l'irinotecan sont particulièrement intéressantes pour le pseudomyxome et les tumeurs colorectales [6,16,17]. La durée de la CHIP varie de 30 à 90 minutes en fonction de la molécule utilisée et de la température du bain de perfusion.

### La chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP)

Les cellules tumorales sont détruites à des températures proches de 43 °C tandis que les cellules normales résistent à des températures jusqu'à 45 °C [18]. L'effet cytotoxique de la chaleur à 42,5 °C a été démontré *in vitro*, et l'hyperthermie a démontré qu'elle augmentait l'efficacité de certaines molécules (mitomycine C, cisplatine, oxaliplatine), soit en augmentant leur cytotoxicité, soit en augmentant leur pénétration dans les tissus tumoraux [19].

Le circuit utilisé est un circuit stérile fermé à l'aide d'une pompe qui permet de maintenir des températures intrapéritonéales entre 42 et 43 °C, et assure une recirculation permanente du perfusé.

La température d'entrée est de 46-48 °C. La CHIP doit baigner la totalité des surfaces des viscères, et la température doit être la plus homogène possible dans toute la cavité. Des drains tubulaires sont placés dans les différents cadrans et permettent d'instiller et de recueillir le liquide chauffé contenant la chimiothérapie. Des capteurs thermiques sont aussi disposés pour contrôler la température intrapéritonéale réelle. La quantité de liquide utilisée dans les différents protocoles est adaptée à la surface corporelle des patients : 2 l/m<sup>2</sup> en perfusion continue grâce à la pompe branchée sur le circuit fermé pendant 30 à 90 minutes.

Plusieurs techniques de CHIP sont utilisées et restent discutées : technique « à ventre fermé » (fermeture complète de la paroi ou simple fermeture cutanée) et technique « à ventre ouvert » (technique de suspension pariétale). Dans toutes les techniques, La plupart des équipes utilisent un liquide isotonique. Les différentes études de la littérature ne retrouvent pas de différence en termes de résultats concernant ces 2 techniques [20].

## ■ Indications et contre-indications

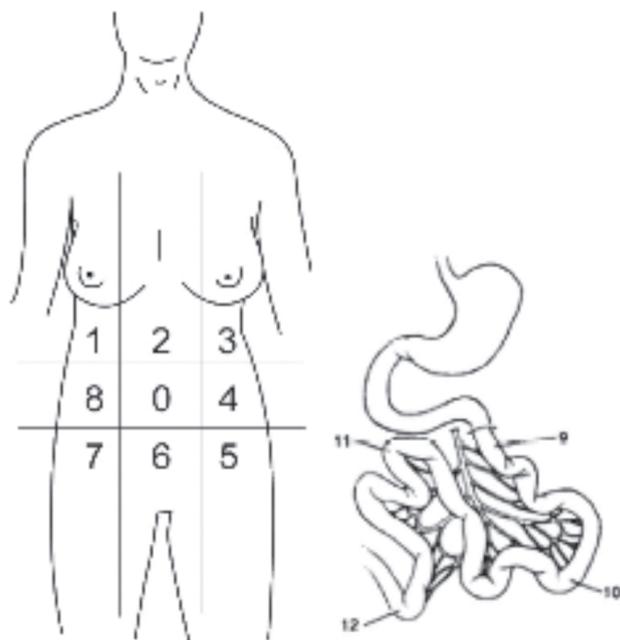
En Europe et aux États-Unis, l'association d'une chirurgie de cytoréduction à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire est essentiellement utilisée dans le traitement des carcinomatoses péritonéales avérées. Les indications font l'objet d'un consensus au sein des équipes spécialisées pour le traitement des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux, et des CP d'origine colorectale [7].

### Sélection des patients

En Europe, et plus particulièrement en France, la CHIP est réservée aux patients sans comorbidité cardiorespiratoire ou rénale et âgés de moins de 70 ans, voire moins de 60 ans si une procédure de péritonectomie ou de résection digestive étendue est envisagée [15].

### Sélection de la carcinomatose

L'un des problèmes majeurs rencontrés dans la sélection des indications est l'évaluation de l'étendue de la carcinomatose, très difficile à apprécier sans exploration chirurgicale, malgré les progrès de l'imagerie. L'évaluation quantitative des carcinomatoses péritonéales est un indicateur pronostique fondamental qui a conduit la plupart des équipes spécialisées dans le traitement des carcinomatoses péritonéales à établir des classifications et des scores. Le «Peritoneal Cancer Index» (PCI) de Sugarbaker est un outil d'évaluation quantitative précis pour les carcinomatoses d'origine digestive. Il est établi en fonction de la distribution des nodules tumoraux et de leur taille [21,22]. La cavité péritonéale est divisée en neuf cadrans et quatre régions pour le grêle, soit 13 régions (Fig. 1). Ce score est calculé en notant, de 0 à 3, chacune des 13 régions et peut donc aller de 1 à 39. La note 0 correspond à l'absence de toute lésion macroscopique ; 1 : à des lésions ne dépassant pas 5 mm ; 2 : à des lésions allant de 5 mm à 5 cm ; et 3 à des lésions dépassant les 5 cm. À l'inverse, la



**Figure 1**

Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker (PCI) ou index péritonéal. La cavité abdominale est divisée en 13 régions (de 0 à 12). Un score de 0 à 3 est attribué à chacune de ces régions en fonction de la taille des nodules qui y sont retrouvés (0 : pas de lésion ; 1 : lésions  $\leq$  0,5 cm ; 2 : 0,5 < lésions  $\leq$  5 cm ; 3 : lésions > 5 cm). La somme de ces scores donne le PCI qui varie de 1 à 39. Il permet d'apprécier la résécabilité potentielle de la carcinomatose. Pour les carcinomatoses péritonéales, un PCI > 20 est de mauvais pronostic (pas de survivant à 5 ans) [7], et représente une contre-indication à une CHIP.

classification française de Gilly [22] qui comprend quatre stades selon la taille des granulations péritonéales et leur localisation (Tableau 1), a montré son intérêt pronostique et a été validée au sein de l'étude multicentrique, EVOCAPE 1 [2]. Enfin, la Japanese Research Society for Gastric Cancer a rapporté une classification des carcinomatoses d'origine gastrique [22] : P0 correspond à l'absence de carcinomatose macroscopique ; P1 correspond à la présence de nodules péritonéaux sur le péritoine adjacent à l'estomac (sous le côlon transverse, grand épiploon) ; P2 correspond

**Tableau 1. Classification de Gilly**

	Avant chirurgie*	Après chirurgie**
<b>Stade 0</b> : pas de lésion (cytologie positive)		
<b>Stade 1</b> : lésions < 0,5 cm, et localisées dans une partie de l'abdomen		
<b>Stade 2</b> : lésions < 0,5 cm, et diffusées		
<b>Stade 3</b> : lésions entre 0,5 et 2 cm		
<b>Stade 4</b> : lésions > 2 cm		

\*Colonne à remplir par le chirurgien, avant toute résection.

\*\*Colonne à remplir par le chirurgien, en fin d'intervention.

#### Taille des lésions

- 0 pas de lésion visible
- A lésions millimétriques ( $\leq$  1 mm)
- B lésions < 1 cm
- C lésions > 1 cm

Région	Ouverture	Fermeture
0 Centrale		
1 hypocondre droit		
2 épigastre		
3 hypocondre gauche		
4 flanc gauche		
5 fosse iliaque gauche		
6 pelvis		
7 fosse iliaque droite		
8 flanc droit		
9 jéjunum distal		
10 jéjunum proximal		
11 iléon proximal		
12 iléon distal		

à quelques nodules péritonéaux à distance et aux métastases ovariennes ; P3 correspond à des nodules péritonéaux disséminés. L'évaluation de la taille des résidus tumoraux en fin de chirurgie est fondamentale, et est réalisée par le RR score ou le CC score (Tableau 2).

**Tableau 2. Scores de radicalité de la chirurgie de cytoréduction**

CC score de Sugarbaker	RR score
CC 0 : pas de nodule tumoral résiduel	R0 : pas de nodule tumoral résiduel, cytologie négative et marge de résection négative
CC 1 : nodules tumoraux < 0,25 cm	R1 : pas de nodule tumoral résiduel, cytologie positive ou marge de résection positive
CC 2 : nodules tumoraux de 0,25 à 2,5 cm	R2a : nodules tumoraux < 0,5 cm
CC 3 : nodules tumoraux > 2,5 cm	R2b : nodules tumoraux de 0,5 cm à 2 cm
	R2c : nodules tumoraux > 2 cm

L'évaluation de la taille des résidus tumoraux en fin de chirurgie est fondamentale, et est réalisée par le RR score ou le CC score.

Les carcinomatoses d'origine colorectale sont les indications retenues par la majorité des équipes. Le mésothéliome péritonéal, l'adénocarcinome séreux primitif du péritoine et le pseudomyxome péritonéal semblent aussi être de bonnes indications de chimiothérapie intrapéritonéale associée à la chirurgie de cytoréduction. La CHIP a été aussi utilisée à titre prophylactique pour les cancers gastriques par des équipes japonaises [23] mais son efficacité doit être évaluée dans une étude prospective occidentale.

Quelle que soit l'origine de la carcinomatose, les meilleures indications semblent celles qui sont associées à une chirurgie de réduction tumorale satisfaisante (« downstaging procedure »), soit permettant une cytoréduction macroscopiquement complète, soit ne laissant que des nodules inférieurs à 5 mm, équivalents à une carcinomatose de stade 1 ou 2 dans la classification française de Gilly [7,24]. En cas de carcinomatose synchrone (de la tumeur primitive), une étude comparative rétrospective a suggéré qu'il était préférable de traiter la carcinomatose par un traitement locorégional dans le même temps que la tumeur primitive [25]. Traiter dans le même temps la maladie macroscopique par le geste chirurgical de cytoréduction et la maladie microscopique par la réalisation d'une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire supprimerait le risque potentiel de dissémination du cancer au travers des zones de dépéritonisation engendrées par le geste chirurgical. Les résultats de cette étude rétrospective demandent néanmoins à être confirmés. La conférence de consensus de 2007 a édité les recommandations pour le traitement de la carcinomatose d'origine colorectale : bon état général, index PCI < 20, pas de métastase à distance (sauf jusqu'à 3 petites lésions hépatiques résécables), pas d'obstruction biliaire ou urétérale, pas d'envahissement de l'intestin grêle [24].

### Contre-indications

Les carcinomatoses d'origine pancréatique ou biliaire sont contre-indiquées du fait de leur pronostic sombre et des difficultés liées au contrôle locorégional de la tumeur primitive.

Les métastases extra-abdominales sont une contre-indication absolue. Ce traitement locorégional lourd ne peut être envisagé en présence d'une dissémination systémique avérée. Une maladie macroscopiquement visible sur le scanner préopératoire et/ou des métastases hépatiques concomitantes, de l'ascite ou un syndrome occlusif sont classiquement des contre-indications à la CHIP [26].

Les carcinomatoses étendues (index péritonéal > 20-24), très évoluées, ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie de cytoréduction satisfaisante sont une contre-indication classique, sauf pour le pseudomyxome [7]. Les principaux facteurs limitants sont l'intestin grêle qui ne peut être réséqué au-delà d'une certaine limite, exposant les patients à un risque de grêle court et de nutrition parentérale définitive, les rétractions mésentériques, l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal témoin d'une diffusion systémique et les envahissements pelviens majeurs [27].

Les métastases hépatiques sont une contre-indication classique mais pas absolue. La présence de 1 à 3 métastases hépatiques

de petite taille et aisément résécables n'est pas une contre-indication à la CHIP si ces métastases ont fait la preuve de leur chimiosensibilité [7,28].

Une dénutrition sévère, une obésité avec un IMC > 40 ou une progression sous chimiothérapie sont des critères d'exclusion [7].

### Coût

Aux États-Unis, le coût hospitalier d'une CHIP est estimé à 125.000 dollars en 1996. En France, soixante-treize CHIPs réalisées au cours des années 2002 et 2003 ont été analysées. Le coût moyen supporté par l'hôpital a été de 39 358 euros pour une durée moyenne de séjour de 27,7 jours et une durée moyenne d'occupation de bloc opératoire de 10,4 heures (minimum : 4,1 heures, maximum : 19,9 heures). En contrepartie, la dotation moyenne perçue par l'hôpital dans le cadre de la T2A était de 20 485 euros, soit un déficit de 18 873 euros par CHIP effectuée, soit presque 1,4 million d'euros pour les 73 patients [29]. Sur une période d'observation de 3 ans, la CHIP coûte plus cher que la chimiothérapie standard mais permet un gain de survie de 8,3 mois pour un coût additionnel de 58 000 euros par année de vie sauvée [30].

### Concept de la CHIP préventive

Elias *et al.* ont rapporté une étude, en 2008, à propos du second look [11]. Sur une période de 7 ans, 29 patients ont été inclus. Il s'agissait de patients qui présentaient, soit une carcinomatose localisée réséquée lors de la première intervention, soit des métastases ovariennes, soit avaient été opérés pour une perforation tumorale colique. Ces patients à haut risque ont reçu, en postopératoire, une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan pendant 6 mois. Six mois plus tard, après un bilan préopératoire négatif, les patients étaient laparotomisés. Après exploration, 3 cas de figures étaient possibles :

- 1) Patients avec carcinomatose péritonéale : chirurgie de cytoréduction complète et CHIP.
- 2) Aucune carcinomatose découverte lors de la laparotomie : seuls les patients chez qui une carcinomatose avait été réséquée lors de la première laparotomie avaient une CHIP.
- 3) Pour les autres patients, pas de CHIP.

Au total, 16 patients ont eu une résection de la carcinose et CHIP lors du second look (55 %). L'index péritonéal de Sugarbaker était bas (10,2) avec une diminution de la morbidité postopératoire, 14 % de grade III-IV (comparée à 23-40 % pour les séries avec carcinomatose symptomatique). Cette chirurgie de second look à 12 mois a permis de retrouver une CP chez 62 % des patients pour lesquels une carcinose avait été réséquée lors de la chirurgie initiale, chez 33 % des patients opérés initialement pour une tumeur perforée et chez 75 % des patientes opérées pour métastase(s) ovariennes.

Les métastases ovariennes des cancers colorectaux (MOCCR) surviennent dans 3-14 % et sont de mauvais pronostic (6-18 mois). Au Centre Alexis Vautrin, nous avons analysé

rétrospectivement les données de 22 patientes opérées pour MOCCR entre 1980 et 2006. L'âge médian au moment du diagnostic était de  $55 \pm 16$  ans. La tumeur initiale était localisée au côlon gauche dans 68 % des cas. La tumeur initiale était bien, moyennement et peu différenciée dans 45, 50 et 5 %. Les MOCCR étaient synchrones (< 6 mois) dans 63 % (découverte péropératoire dans 8 cas) et métachrones dans 37 %. Le délai médian entre la chirurgie primitive et celle des MOCCR était de 13,3 mois. Les MOCCR étaient bilatérales dans 36 % des cas et la taille moyenne était de 8,5 cm. Au moment du diagnostic de MOCCR, il existait une autre localisation métastatique dans 63 % (carcinose péritonéale 50 %). Le suivi médian était de 24 mois. Le taux de récurrence était de 81 % et le délai médian était de 13,2 mois. La récurrence comportait une CP dans 61 %. La survie à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 65, 27 et 9 %. En analyse univariée, seul le caractère métachrone des MOCCR ( $p < 0,001$ ) était un facteur de mauvais pronostic. Cette étude montre bien le caractère péjoratif des MOCCR. Le principal mode de récurrence des MOCCR réséquées est sous forme d'une carcinose péritonéale généralisée. Cette histoire naturelle doit faire discuter la réalisation d'une CHIP « préventive » de manière systématique, comme pour les carcinomatoses localisées opérées lors de chirurgie initiale ou pour les tumeurs perforées. Concernant les cellules tumorales découvertes sur un liquide de lavage lors de l'intervention initiale, les résultats sont contradictoires quant à la possibilité d'une carcinomatose future. Les guidelines ne recommandent pas de faire systématiquement d'étude cytologique du liquide de lavage [31].

## ■ Mortalité et morbidité

La toxicité de la chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire associée à une chirurgie de réduction tumorale est d'ordre chirurgical (désunion anastomotique, complications septiques intrapéritonéales) ou médical (toxicité hématologique, insuffisance rénale).

### Mortalité périopératoire

La mortalité opératoire varie de 0 % (dans les séries de faible effectif) à 17 % [15,32,33]. Elle dépend de l'expérience des équipes chirurgicales. Dans les deux principales études ayant spécifiquement et prospectivement étudié la mortalité et la morbidité de l'association chirurgie de cytoréduction et CHIP chez plus de 200 patients, elle ne dépassait pas 6 % [34,35]. Dans la série de l'AFC rapportée en 2008, 55 patients étaient décédés en postopératoire pour 1 290 patients opérés (4,3 %). La moitié des décès est secondaire à un sepsis ou une infection (pulmonaire, intra-abdominale ou autre) [36]. L'étiologie de la carcinomatose ne semble pas liée à un niveau de mortalité, sauf pour les pseudomyxomes et les cancers gastriques [7]. En effet, les procédures chirurgicales sont plus longues et difficiles chez des patients dénutris. Pour les cancers gastriques, l'anastomose œsojéjunale ainsi que la suture du premier duodénum sont très à risque,

nécessitant des techniques de décompression temporaire. La mortalité peut aller jusqu'à 14 % [37] mais s'améliore avec l'expérience [17]. Le risque de décès augmente progressivement avec l'âge, l'âge limite pour proposer une CHIP étant de 65-70 ans [7].

### Morbidité

Il s'agit surtout de lâchage anastomotique, perforation digestive, hémorragie intrapéritonéale, pancréatite aiguë et éviscération. Cette morbidité varie de 12 à 66 % avec une moyenne de 30 à 40 % [6,7,33,38]. La gastroplogie est très fréquente, imposant souvent une aspiration gastrique de plusieurs jours, et est vraisemblablement liée à la résection complète systématique du grand épiploon parfois associée à celle du petit épiploon, entraînant une dévascularisation et une dénervation partielle de l'estomac. Plusieurs analyses multivariées [34,35,39] ont montré que les facteurs de morbidité étaient : la durée de la chirurgie, l'importance, l'étendue de la péritonectomie et le nombre d'anastomoses. Dans la série de l'AFC, le taux de fistules digestives était de 9,6 % et le taux de réinterventions de 13,8 % pour une durée moyenne d'hospitalisation de  $24,1 \pm 17,6$  jours [7]. Il semble que c'est plus le geste chirurgical de réduction tumorale qui est à l'origine de cette morbidité, mais la chimiothérapie intrapéritonéale a vraisemblablement son influence sur ces complications. La morbidité liée à la chimiothérapie intrapéritonéale est essentiellement hématologique, avec une toxicité de grades 3-4 pouvant survenir dans 8-31 % des cas [33]. Le stade et l'étendue de la CP ont également été retrouvés comme facteurs prédictifs de morbidité [7].

La morbidité de la CHIP est principalement secondaire à la chirurgie. Chez un patient déjà opéré, il faut redisséquer et libérer les plans antérieurement disséqués. Afin de préserver les plans de dissection et éviter les complications digestives liées à la reprise d'adhérences serrées, il faut réaliser une dissection minimale lors de toute chirurgie première réalisée en urgence. Pour un patient en bon état général, sans métastases en dehors de l'abdomen, l'idéal serait de transférer le patient dans un centre pratiquant la CHIP, sans geste chirurgical, avec une description précise de la carcinomatose [40]. Mais il faut aussi que les centres pratiquant ces CHIP puissent prendre en charge ces patients dans des délais raisonnables, ce qui n'est pas toujours le cas.

En résumé, les complications post-CHIP correspondent : pour 1/3 à des fistules ; pour 1/3 à des complications respiratoires ; et pour 1/3 à des complications hématologiques (leucopénie, thrombocytopenie). La durée moyenne d'hospitalisation est de 3 semaines [7].

## ■ Résultats carcinologiques

Les résultats carcinologiques des études ayant évalué l'association d'une chirurgie de cytoréduction à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire pour CP d'origine digestive sont d'interprétation difficile du fait de leur hétérogénéité de présentation (indications, type de carcinomatose, critères d'évaluation de

survie). Mais toutes ont rapporté que le principal facteur pronostique était l'étendue et/ou la taille des résidus tumoraux après la chirurgie de cytoréduction [7]. En cas de résection macroscopiquement complète, les survies à 1 et 3 ans sont respectivement de 88 à 95 et 38 à 65 % [41,42]. La survie à 3 ans pour les carcinomatoses de stades 1 et 2, à granulations inférieures à 5 mm est de 21 à 25 %. Les facteurs indépendants de survie prolongée sont : l'origine appendiculaire de la carcinomatose, la chirurgie de cytoréduction tumorale primaire R0 ou R1, et l'absence de métastase à distance ou d'envahissement ganglionnaire [7].

### Carcinomatoses colorectales

Quinze pour cent (15 %) des cancers colorectaux sont associés ou vont évoluer vers une CP, soit 5 400 nouveaux cas par an en France [43]. Malgré le nombre important de publications, il n'y a qu'un essai prospectif randomisé concernant la chirurgie de cytoréduction et la CHIP, venant de Hollande [42,44]. Cette étude comparait l'association chirurgie de cytoréduction-CHIP (mitomycine C) à une chimiothérapie systémique palliative par 5-FU-leucovorine. Après l'inclusion de 105 patients et un recul médian de 21,6 mois, elle était en faveur de la CHIP avec 43 % de survie à 2 ans alors que celle-ci n'était que de 16 % dans le groupe traité par chimiothérapie systémique seule ( $p = 0,032$ ). Avec un suivi médian de 8 ans [44], la survie sans progression était de 22,2 mois dans le groupe CHIP *versus* 12,6 mois ( $p = 0,028$ ). La survie à 5 ans était de 45 % pour les patients R1. La plupart des études rapportent une médiane de survie supérieure à 2 ans en cas de chirurgie macroscopiquement complète ou en cas de carcinomatose limitée [4,41]. Les principaux facteurs pronostiques étaient représentés par l'extension initiale de la CP et par la radicalité de la cytoréduction.

Elias *et al.* ont comparé 48 patients traités par une chimiothérapie palliative avec oxaliplatine ou irinotecan à 48 patients opérés avec CHIP à l'oxaliplatine [45]. La médiane de survie était de 23,9 mois dans le groupe contrôle *versus* 62,7 dans le groupe CHIP. La survie à 5 ans était de 13 % *versus* 51 %. Concernant la série de l'AFC, la survie à 5 ans était de 27 % avec une médiane de survie de 30 mois [7]. Ces chiffres sont identiques à ceux obtenus pour le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux, faisant dire à Dominique Elias que « *le péritoine est un organe comme le foie ou le poumon* ». Toutefois, la médiane de survie sans récurrence dans cette même série de l'AFC était de 13 mois pour les patients CC-0 [7].

Les facteurs de bon pronostic sont : une carcinomatose limitée, un âge inférieur à 65 ans, une chimiothérapie systémique adjuvante ; et les facteurs de mauvais pronostic sont : l'envahissement ganglionnaire, les métastases hépatiques, la faible différenciation histologique, la localisation rectale (pas de survivant à 5 ans) [41] et la chimiothérapie systémique néoadjuvante.

Si l'intérêt de la chirurgie de cytoréduction est à présent démontré, le rôle et le type de la chimiothérapie intrapéritonéale restent à définir au sein d'études de phase III. C'est le rôle de l'essai de phase de François Quenet (Prodige 7/Accord 15) comparant

chirurgie de cytoréduction chimiothérapie systémique postopératoire *versus* chirurgie de cytoréduction, CHIP et chimiothérapie systémique postopératoire, le but étant de prouver l'efficacité de la CHIP. En effet, il a été reproché à l'essai hollandais d'avoir réalisé une chirurgie non optimale dans le groupe contrôle, et donc d'avoir une survie très faible. De plus, la chimiothérapie systémique utilisée dans le groupe témoin était sous-optimale (5FU leucovorin) au regard des standards actuels [36].

Les carcinomatoses secondaires à un adénocarcinome du grêle auraient le même pronostic que celles secondaires à un cancer colorectal [7]. Les adénocarcinomes de l'appendice ont un bien meilleur pronostic que les carcinomes d'origine colorectale, avec une survie de 56 % à 5 ans, proche de celle des pseudomyxomes de grade 3 [7]. Les femmes ont un meilleur pronostic que les hommes, comme pour les mésothéliomes péritonéaux

### Carcinomatoses et cancers gastriques

Quarante pour cent (40 %) des cancers gastriques sont associés ou vont évoluer vers une CP, soit 2 800 nouveaux cas par an en France [43]. Les résultats des traitements locorégionaux, et en particulier de la CHIP, dans le traitement des carcinomatoses gastriques sont principalement rapportés par les équipes japonaises [46]. Glehen *et al.* [47] ont toutefois rapporté, sur une population de 49 patients traités par CHIP à la mitomycine C, une médiane de survie de 21,3 mois lorsque la chirurgie de cytoréduction permettait une résection complète ou subcomplète, avec 4 survivants à plus de 5 ans. Yonemura *et al.* [48], au sein d'une large série de 85 patients, ont rapporté une médiane de survie supérieure à 1 an en cas de chirurgie de cytoréduction complète, et 5 survivants à plus de 5 ans. Dans la série de l'AFC, 14 % des patients sont en vie à 5 ans avec une médiane de 7 mois [7], au prix d'une mortalité périopératoire de 6,5 %. Les résultats de la CHIP sont bien moins encourageants dans les carcinomatoses d'origine gastrique avérées que dans les carcinomatoses d'origine colorectale. Elle n'a d'intérêt que dans les carcinomes très limités, périgastriques et résecables en totalité. La CHIP a peut-être un intérêt dans la prévention de la CP compliquant une gastrectomie pour cancer invasif, comme cela a été montré par les séries japonaises [23]. Un essai européen est en cours de construction. La randomisation se fera après 3 cures avec cisplatine (essai MAGIC), avec chirurgie *versus* chirurgie plus CHIP. Cet essai, nommé « EUNE », intéressera les patients porteurs d'une tumeur envahissant la séreuse (T3, T4), ou avec un envahissement ganglionnaire ou une cytologie péritonéale positive [43].

### Pseudomyxomes (ou maladie gélatineuse) et mésothéliomes péritonéaux

Le pseudomyxome est une pathologie rare, avec 2 cas par million d'habitants et par an [49]. Dans plus de 80 %, l'origine des pseudomyxomes est appendiculaire, les autres cas étant d'origine ovarienne ou digestive (côlon, pancréas, ouraque ou fistules chroniques sur maladie inflammatoire de l'intestin). Par ailleurs, on dispose de peu de données quant à l'évolution naturelle de ces

pathologies [50,51], de meilleur pronostic que les carcinomatoses d'origine gastrique ou colorectale. Les principaux facteurs pronostiques du pseudomyxome péritonéal sont : son grade histologique, la qualité de la chirurgie de cytoréduction et l'importance du passé chirurgical abdominal [50]. En cas de chirurgie de cytoréduction complète ou pour les pseudomyxomes de grade I, la survie à 5 ans est supérieure à 80 %. À 10 ans, elle est de 61 % dans la série de l'AFC, avec une médiane de survie sans récurrence de 78 mois [7]. En Europe, avec un recul moins important, les mêmes données ont été retrouvées [49]. Les femmes ont un meilleur pronostic, le suivi gynécologique permettant un diagnostic plus précoce.

Le mésothéliome péritonéal n'a pas le même pronostic que le pseudomyxome, mais l'association d'une chirurgie de cytoréduction à une CHIP permet d'obtenir des médianes de survie supérieures à 5 ans (44 % à 5 ans dans la série de l'AFC et 68 % lorsque la résection chirurgicale est complète) [7]. Ses particularités sont la difficulté du diagnostic positif du fait de similitudes anatomopathologiques avec une CP adénocarcinomeuse imposant une étude immunohistochimique spécialisée, et son meilleur pronostic chez la femme que chez l'homme [7,52]. L'histologie a un impact important avec des formes de faible malignité (formes papillaires et multikystiques), et des formes de forte malignité (formes épithéliales, et surtout biphases et sarcomatoides) [7].

Un réseau national des tumeurs malignes primitives du péritoine (RENAPE) a été constitué en 2007 par Gilly de Lyon, avec le soutien de l'INCa. Ce registre des cas de mésothéliomes et des autres tumeurs rares du péritoine (pseudomyxome, carcinome séreux primitif du péritoine, tumeur desmoplastique, psammocarcinome) traités doit permettre d'améliorer nos connaissances épidémiologiques, d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques afin d'optimiser la stratégie diagnostique et thérapeutique.

## ■ Conclusions et perspectives

La CHIP est un traitement de la carcinomatosé péritonéale qui, associée à la chirurgie de cytoréduction et aux techniques de péritonectomies, permet d'envisager des survies prolongées voire des guérisons pour des patients autrefois condamnés à court terme. Les résultats sont prometteurs mais demandent à être confirmés par des études prospectives de phase III de bonne qualité méthodologique [36,53]. La morbidité reste lourde même si, compte tenu des enjeux, elle reste acceptable. Elle semble surtout le fait de la chirurgie extensive de réduction tumorale, ce qui souligne l'importance et la nécessité d'une stricte sélection des patients au sein d'équipes multidisciplinaires spécialisées d'une part, et d'une information éclairée de la technique, du risque et du bénéfice d'une telle prise en charge, d'autre part. Il est nécessaire d'affiner les facteurs pronostiques afin de mieux sélectionner les patients candidats à une CHIP, même si cela ne doit concerner que 10 % des patients avec carcinomatosé d'origine colorectale.

Les critères permettant d'identifier les meilleurs candidats sont les suivants : maladie limitée à une partie de l'abdomen (moins de 8 zones sur 13 avec un index de Sugarbaker < 20), pas de dénutrition ou d'altération de l'état général, pas de métastases viscérales ou ganglionnaires. Dans le cancer colorectal, en cas de carcinomatosé non résecable, on peut proposer une chimiothérapie de type Folforinox ou Folfiri-cetuximab (Erbitux®) en l'absence de mutation k-ras. En cas de carcinomatosé résecable, on peut proposer une chimiothérapie de type Folfiri-Bevacizumab (Avastin®).

Des perspectives intéressantes dans la prévention des carcinomatoses d'origine gastrique sont apportées par les auteurs japonais, et doivent être évaluées en Europe.

De plus en plus, le péritoine est considéré comme un organe, les métastases péritonéales comme les autres métastases (foie, poumon), et donc traités selon les mêmes principes.

## ■ Références

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-7.
2. 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.
3. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-50.
4. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004;91:747-54.
5. Elias D, Di Pietrantonio D, Boulet T, Honore C, Bonnet S, Goere D, et al. «Natural history» of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:434-8.
6. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818-24.
7. Elias D, Gilly FN, Glehen O. Rapport du 110<sup>e</sup> congrès français de chirurgie. Carcinomatoses péritonéales d'origine digestive et primitive. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. Wolters Kluwer - Arnette. Rueil-Malmaison. France.
8. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, Hayashi N, Yagi Y, Yamane T, et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res* 2003;9:678-85.
9. Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995;130:387-93.
10. Goere D, Daveau C, Elias D, Boige V, Tomasic G, Bonnet S, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1335-9.

11. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, Boige V, Malka D, Kohneh-Shahri N, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008;247:445-50.
12. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999;353:391-9.
13. Elias D, Liberale G, Manganas D, Lasser P, Pocard M. [Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis]. *Ann Chir* 2004;129:530-3.
14. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
15. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219-28.
16. Elias D, Pocard M, Goere D. HIPEC with oxaliplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Cancer Treat Res* 2007;134:303-18.
17. Elias D, Honore C, Ciuchendea R, Billard V, Raynard B, Lo Dico R, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008;95:1164-71.
18. Engelhardt R. Rationale for clinical application of hyperthermia and drugs. *Strahlenther Onkol* 1987;163:428-9.
19. Dewhurst MW, Lora-Michiels M, Viglianti BL, Dewey WC, Repacholi M. Carcinogenic effects of hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003;19:236-51.
20. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008;98:242-6.
21. Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:80-7.
22. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:597-601.
23. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1776-82.
24. Esquivel J. Cytoreductive surgery for peritoneal malignancies--development of standards of care for the community. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:653-66.
25. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1341-6, discussion 7-8.
26. Eveno C, Dagois S, Guillot E, Gornet JM, Pocard M. [Treatment of peritoneal carcinomatosis with surgery and hyperthermic peroperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): new aspects and validated indications]. *Bull Cancer* 2008;95:141-5.
27. Glehen O, Cotte E, Lifante JC, Arvieux C, Moles N, Brigand C, et al. Peritoneal carcinomatosis in digestive cancers: cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia. The experience in Centre Hospitalier et Universitaire Lyon Sud (CHLS). *Acta Chir Belg* 2006;106:285-90.
28. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007;245:597-603.
29. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G, Pocard M, Estphan G, Elias D. Cost of an intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) related to cytoreductive surgery. *Ann Chir* 2005;130:553-61.
30. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008;11:347-53.
31. Yang SH, Lin JK, Lai CR, Chen CC, Li AF, Liang WY, et al. Risk factors for peritoneal dissemination of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004;87:167-73.
32. Slim K, Glehen O, Gilly FN. Hyperthermic chemotherapy for peritoneal primary and gastrointestinal carcinomas. *Ann Chir* 2003;128:580-9.
33. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249:900-7.
34. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790-6.
35. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-9.
36. Kavanagh M, Ouellet JF. Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Bull Cancer* 2006;93:867-74.
37. Elias D, Laurent S, Antoun S, Duvillard P, Ducreux M, Pocard M, et al. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:407-12.
38. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:178-86.
39. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004;85:61-7.
40. Elias D. Plus dure sera la chute ! *Cancéro dig* 2009;1:57-8.
41. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Schlitt HJ, Piso P. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:306-10.
42. 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* 2003;21:3737-43.
43. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol* 2009;100:335-44.

44. 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.
45. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-5.
46. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13.
47. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139:20-6.
48. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, FallaR, Sawa T, Katayama K, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996;119:437-44.
49. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007;245:104-9.
50. Miner TJ. The impact of therapy in the treatment of pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Res* 2007;134:329-42.
51. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994;219:112-9.
52. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the Australian experience. *J Surg Oncol* 2009;99:109-13.
53. Ferron G, Evrard S. Carcinomatose péritonéale: faut-il ajouter la CHIP à la chirurgie radicale ? *Profession oncérologue* 2009;1:12-4.