



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

## La chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans les cancers ovariens<sup>☆</sup>



The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer

View metadata, citation and similar papers at [core.ac.uk](http://core.ac.uk)

brought to you by CORE

provided by Elsevier - Publisher Connector

G. Chene<sup>a</sup>, O. Glehen<sup>b,\*</sup>,<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Service de gynécologie, hospices civils de Lyon, hôpital Femme-Mère-Enfant, 69000 Lyon, France

<sup>b</sup> EMR 3738, service de chirurgie générale et oncologique, université Lyon 1, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>c</sup> Centre René-Gauducheau, 44000 Nantes, France

<sup>d</sup> Centre Jean-Perrin, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>e</sup> Institut Gustave-Roussy, 94085 Villejuif, France

<sup>f</sup> Service de chirurgie générale et oncologique, hôpital Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

Disponible sur Internet le 22 septembre 2014

### MOTS CLÉS

Cancer de l'ovaire ;  
Chimiohyperthermie  
intrapéritonéale  
(CHIP) ;  
Carcinose  
péritonéale ;  
Hyperthermie

**Résumé** Le cancer de l'ovaire reste, en France, la quatrième cause de décès par cancer chez la femme. Il s'agit d'une maladie souvent diagnostiquée à un stade évolué avec carcinose péritonéale (CP) et dont l'histoire naturelle est marquée par des récurrences essentiellement péritonéales et l'acquisition d'un profil de chimiorésistance. Malgré les nombreuses lignes de chimiothérapie systémique et les chirurgies de cytoréduction (CCR), le pronostic de ces récurrences reste sombre. Depuis plus de 20 ans, plusieurs équipes spécialisées ont développé un traitement combiné des CP, associant une chirurgie de cytoréduction complète à une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Cette thérapeutique a une large place dans le traitement des CP d'origine non gynécologiques. Le rationnel pour une utilisation de la CHIP dans le traitement des CP d'origine ovarienne est important. D'une part, 3 études prospectives randomisées ont démontré la supériorité de l'utilisation de la chimiothérapie intrapéritonéale (sans hyperthermie) par rapport à la chimiothérapie systémique sur des patientes sélectionnées. D'autre part, des études rétrospectives et cas-témoins évaluant la CHIP font état de données de survie encourageantes, en particulier en cas de récurrence chimiorésistante. Néanmoins, la morbidité et la mortalité associées doivent appeler à une sélection rigoureuse des

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2014.07.005>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais celle de l'article original paru dans *Journal of Visceral Surgery*, en utilisant le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [olivier.glehen@chu-lyon.fr](mailto:olivier.glehen@chu-lyon.fr) (O. Glehen).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchirv.2014.06.003>

1878-786X/© 2014 Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

patientes éligibles, et à une prise en charge multidisciplinaire dans des centres spécialisés. L'évaluation de la CHIP doit se faire par le moyen d'études randomisées à différents stades évolutifs : 1<sup>re</sup> ligne, consolidation, récidives qu'elles soient chimiorésistantes ou chimiosensibles. Plusieurs études européennes sont en cours.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Ovarian cancer;  
Peritoneal  
carcinomatosis;  
Hyperthermia;  
Hyperthermic  
intra-peritoneal  
chemotherapy  
(HIPEC)

**Summary** Ovarian cancer remains the fourth leading cause of cancer death in women in France. It is all too often diagnosed at an advanced stage with peritoneal carcinomatosis (PC), but remains confined to the peritoneal cavity throughout much of its natural history. Because of cellular selection pressure over time, most tumor recurrences eventually develop resistance to systemic platinum. Options for salvage therapy include alternative systemic chemotherapies and further cytoreductive surgery (CRS), but the prognosis remains poor. Over the past two decades, a new therapeutic approach to PC has been developed that combines CRS with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). This treatment strategy has already been shown to be effective in non-gynecologic carcinomatosis in numerous reports. There is a strong rationale for the use of HIPEC for PC of ovarian origin. On the one hand, three prospective randomized trials have demonstrated the superiority of intraperitoneal chemotherapy (without hyperthermia) in selected patients compared to systemic chemotherapy. Moreover, retrospective studies and case-control studies of HIPEC have reported encouraging survival data, especially when used to treat chemoresistant recurrence. However, HIPEC has specific morbidity and mortality; this calls for very careful selection of eligible patients by a multidisciplinary team in specialized centers. HIPEC needs to be evaluated by means of randomized trials for ovarian cancer at different developmental stages: as first line therapy, as consolidation, and for chemoresistant recurrence. Several European Phase III studies are currently ongoing.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le cancer épithélial ovarien est la quatrième cause de décès par cancer chez la femme après le cancer du sein, le cancer colo-rectal et le cancer du poumon. Le diagnostic est souvent porté au stade avancé de carcinose péritonéale [1]. La stratégie thérapeutique standard pour une maladie limitée à la cavité péritonéale associe la chirurgie de cytoréduction lorsqu'elle est possible, suivie d'une chimiothérapie systémique associant les taxanes comme le paclitaxel et dérivés du platine avec ou sans anti-angiogénique. Cette stratégie permet d'obtenir 60 à 80 % de rémission complète pour une médiane de survie comprise entre 35 et 38 mois. La radicalité de la chirurgie de cytoréduction est le principal facteur pronostique comme l'a rapporté une méta-analyse portant sur 6885 patientes traitées pour un cancer ovarien de stade III ou IV [2]. Cependant, 20 à 30 % des patientes présentent d'emblée une tumeur résistante au cisplatine par voie systémique et près de 70 % de celles qui ont une réponse prouvée aux sels de platine récidivent dans les 5 ans [3]. Cette chimiorésistance est définie par le délai de récurrence après la fin du traitement de 1<sup>re</sup> ligne, ce qui peut être discutable. Les patientes récidivant avant le 6<sup>e</sup> mois seront considérées comme chimiorésistantes et après 6 mois comme chimiosensibles [4]. Ces deux groupes constituent une population au pronostic beaucoup plus réservé et pour laquelle une prise en charge thérapeutique à visée curative est aléatoire. L'essentiel de la recherche clinique dans les cancers ovariens est aujourd'hui orienté vers le développement de traitements systémiques et de thérapeutiques ciblées [5]. Néanmoins, la carcinose péritonéale reste le mode de récurrence principal des cancers ovariens qui restent longtemps une maladie locorégionale, limitée au péritoine et aux viscères intra-abdominaux, ce qui en fait une cible idéale pour un traitement locorégional.

## Rationnel de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans le cancer de l'ovaire

### Le rationnel de la CHIP dans les carcinoses péritonéales

La chimiothérapie délivrée par voie intrapéritonéale met les tissus tumoraux intrapéritonéaux qui sont peu ou pas vascularisés, en contact avec des concentrations élevées d'agents cytotoxiques. La barrière péritonéo-plasmatique limite le passage plasmatique de la chimiothérapie et réduit le risque de toxicité systémique [6]. La chaleur a un effet cytotoxique direct, elle potentialise l'action de certains antimétabolites (mitomycine C, cisplatine, oxaliplatine) et augmente leur pénétration dans les tissus tumoraux [7]. L'hyperthermie réduit également les mécanismes de résistance cellulaire au cisplatine [8].

### Les résultats de la CHIP dans les carcinoses primitives et digestives

Au cours des vingt dernières années, plusieurs équipes ont élaboré un nouveau concept de traitement locorégional, à visée curative de la carcinose péritonéale : l'association de techniques de chirurgie de cytoréduction et péritonectomies pour le traitement de la maladie macroscopique [9] suivi de chimiothérapie intrapéritonéale et en particulier de CHIP, pour le traitement de la maladie microscopique ou millimétrique résiduelle [7]. Le développement de cette nouvelle modalité thérapeutique s'est essentiellement fait dans la prise en charge des carcinoses péritonéales primitives et d'origine digestive. Elle constitue désormais le

traitement de référence du pseudomyxome et du mésothéliome péritonéal [10,11]. Dans les carcinomes colorectaux, elle est recommandée en association à une chirurgie de cytoréduction complète au sein de centres spécialisés depuis les résultats d'une étude randomisée néerlandaise et 2 registres ayant inclus plus de 500 patients [12–14]. Dans les carcinomes gastriques de moins bon pronostic, elle est la seule technique permettant d'envisager chez des patients très sélectionnés des survies à long terme [15]. Son impact est même en cours d'évaluation pour la prévention des carcinomes d'origine colorectale et gastrique au sein des protocoles Prophylchip et Gastrichip [16].

## Le rationnel de la CHIP dans le cancer ovarien

Au cours de son histoire naturelle le carcinome ovarien reste longtemps confiné à la cavité péritonéale qui est le siège préférentiel des récives. La chimiothérapie intrapéritonéale a montré son efficacité dans le traitement de première ligne au cours de trois grandes études randomisées [17–19]. La morbidité liée notamment au cathéter intrapéritonéal et à la complexité de sa mise en œuvre n'ont pas permis d'en faire un standard thérapeutique malgré des gains de survie globale significatifs (médiane de survie de 49 à 66 mois) [17–19]. La CHIP présente plusieurs avantages sur la chimiothérapie intrapéritonéale : l'administration est réalisée en une fois, en fin de procédure chirurgicale dans un abdomen libre de toute adhérence, au moment où la charge tumorale est la plus faible.

En traitement de première intention du cancer de l'ovaire, la CHIP aurait l'avantage de traiter précocement la maladie résiduelle péritonéale, avant l'apparition d'un profil de résistance aux sels de platine acquis sous l'effet de la pression de sélection due aux chimiothérapies systémiques itératives. À ce jour, aucune étude n'a évalué la CHIP dans le traitement du cancer de l'ovaire en première ligne.

En situation intermédiaire, les avantages théoriques sont comparables ; néanmoins, la survenue d'une complication postopératoire pourrait retarder ou empêcher l'administration de la totalité du traitement de chimiothérapie systémique qui fait partie du traitement de référence. En consolidation, elle impose un nouveau look chirurgical à des patientes considérées le plus souvent en rémission clinique, biologique et morphologique.

Les patientes qui présentent des carcinomes ovariens récurrents ou chimiorésistants constituent une population au pronostic réservé. Plusieurs modalités thérapeutiques ont été proposées comme la chirurgie de cytoréduction de 2<sup>e</sup> intention, les chimiothérapies de 2<sup>e</sup> ligne, ou encore les chimiothérapies avec intensification de dose, la chimiothérapie intrapéritonéale, la radiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie. Mais aucune de ces modalités thérapeutiques ne s'est réellement imposée. Or, au cours de son histoire naturelle, le cancer de l'ovaire, reste longtemps limité à la cavité péritonéale et aux viscères intra-abdominaux, ce qui en fait la cible idéale pour un traitement locorégional.

## Les conditions nécessaires à la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction avec CHIP

La chirurgie de cytoréduction dans les carcinomes péritonéaux va traiter la maladie macroscopique mais laisser en place la maladie microscopique. Le rôle de la chimiothérapie intrapéritonéale et en particulier de la CHIP va être, après chirurgie de cytoréduction complète, l'éradication

de cette maladie microscopique résiduelle. La pénétration de la chimiothérapie intrapéritonéale en association à l'hyperthermie ne se fait que sur 2 à 3 mm [20]. Cette association ne devrait ainsi être proposée qu'en cas de possibilité de chirurgie de cytoréduction complète ou en cas de résidus tumoraux millimétriques.

## Principes et modalités techniques de la CHIP

La première CHIP chez l'homme a été décrite par Spratt et al. en 1980 pour le traitement d'un pseudomyxome péritonéal. Au cours des années 1980, elle a principalement été développée au Japon en association aux techniques de cytoréduction pour le traitement des CP d'origine gastrique [21]. Par la suite, en France, puis en Europe, en Asie et en Amérique du nord, sous l'impulsion de quelques chirurgiens pionniers comme Gilly [22], Elias [23], Yonemura et Sugarbaker [24], les techniques de CHIP, la chirurgie de cytoréduction et la prise en charge périopératoire se sont développées et améliorées. Plusieurs modalités techniques de CHIP ont été décrites [7,23]. Aucune n'a démontré sa supériorité à ce jour. Néanmoins, l'évaluation de son efficacité dans le cadre d'essais prospectifs appelle à une nécessaire standardisation des pratiques. Les particularités techniques de la CHIP portent sur le circuit d'instillation, la chronologie de la fermeture pariétale (avant ou après la CHIP), la durée, les températures cibles, les antimétabolites utilisés et leur posologie.

## Les antimétabolites

Le rationnel du choix d'une molécule est fondé sur son efficacité clinique et sur sa pharmacocinétique dans la cavité péritonéale. La molécule idéale doit avoir : un poids moléculaire élevé qui limite le passage de la barrière péritonéo-plasmique, une bonne clairance plasmique et son action doit être potentialisée par l'hyperthermie [25]. Le cisplatine est la molécule la plus couramment utilisée dans le traitement des carcinomes d'origine ovarienne [26–31]. D'autres molécules ont aussi été testées (oxaliplatine, paclitaxel, doxorubicine, carboplatine, irinotécan, gemcitabine) [7,13,20].

Cependant, à l'exception de la mitomycine C et du cisplatine, peu de protocoles thérapeutiques ont été validés par des études de phase II–III et aucune dose de référence n'a été à ce jour, définie. Or la pharmacocinétique du cisplatine dépend de nombreux paramètres tels que la concentration du soluté, le volume et le type de solution utilisée, la durée et la température [6]. Au sein d'une récente étude de phase 1 ayant évalué la CHIP au cisplatine en traitement de 1<sup>re</sup> ligne des cancers ovariens initialement non résecables, avec escalade de dose, la dose de 70 mg/m<sup>2</sup> pendant 1 heure à 42 °C apparaît être le protocole à recommander [32].

## Mortalité et morbidité de la CHIP

La toxicité de la CHIP associée à une chirurgie de cytoréduction est essentiellement d'ordre chirurgical (désunion anastomotique, complications septiques intrapéritonéales, hémorragies). Les complications spécifiques liées à la CHIP sont essentiellement d'ordre hématologique et sont dominées par le risque d'insuffisance rénale lié à l'utilisation prépondérante du cisplatine. L'hétérogénéité des séries

**Tableau 1** Données de morbidité et mortalité des séries de carcinomes péritonéales d'origine ovarienne traitées par CHIP (la morbidité est gradée selon Dindo-Clavien).

| Équipe                  | Année | Nb | Durée d'hospitalisation (jours) | Mortalité (%) | Morbidité stade III/IV (%) |
|-------------------------|-------|----|---------------------------------|---------------|----------------------------|
| Frenel et al. [34]      | 2010  | 31 | 11                              | 0             | 29                         |
| Roviello et al. [35]    | 2010  | 53 | 10 <sup>a</sup>                 | 0             | 23                         |
| Pomel et al. [36]       | 2010  | 31 | —                               | 0             | 29                         |
| Pavlov et al. [37]      | 2009  | 56 | 13,8 <sup>b</sup>               | 1,8           | 2                          |
| Di Giorgio et al. [38]  | 2008  | 47 | 22 <sup>b</sup>                 | 4,2           | 21                         |
| Rufian et al. [31]      | 2006  | 33 | 11 <sup>a</sup>                 | 0             | 6                          |
| Raspagliesi et al. [30] | 2006  | 40 | 21 <sup>b</sup>                 | 0             | 0                          |
| Piso et al. [29]        | 2004  | 19 | 25 <sup>a</sup>                 | 5             | 26                         |
| Zanon et al. [26]       | 2004  | 30 | 12 <sup>a</sup>                 | 3,3           | 16,7                       |
| Kim et al. [39]         | 2003  | 57 | NR                              | 3,5           | 7                          |
| Deraco et al. [27]      | 2001  | 27 | NR                              | 4             | NR                         |

Nb : nombre de malades.  
<sup>a</sup> Donnée exprimée en médiane.  
<sup>b</sup> Donnée exprimée en moyenne.

(population composée de carcinomes de l'ovaire primitif, récurrents ou chimiorésistants sans analyse de sous-groupes), la multiplicité des protocoles et des gestes chirurgicaux associés, différentes modalités de présentation des résultats rendent l'analyse et l'interprétation des données difficiles. Toutefois, les taux de morbidité et de mortalité de la CHIP dans le traitement du cancer de l'ovaire s'avèrent globalement inférieurs à ceux retrouvés dans le traitement des carcinomes digestives ou primitives et très proches de ceux rapportés par Bristow et al. sur la chirurgie de cytoréduction isolée dans le traitement chirurgical des récidives [33].

### Mortalité postopératoire

Dans les séries récentes portant sur l'usage de la CHIP dans le traitement des carcinomes péritonéales d'origine ovarienne, la mortalité postopératoire varie de 0 à 10% (Tableau 1). Le taux de mortalité postopératoire a été de 0,8% dans le registre français rapportant l'expérience de cette procédure sur 566 patients [40] alors qu'il a été de 4,1% dans celui des CP d'origine non gynécologique ayant évalué la même association thérapeutique et de 3% dans une revue internationale des plus grandes séries [41,42].

### Morbidité postopératoire

Dans les séries de patientes traitées par CHIP pour une CP d'origine ovarienne, la morbidité de grade 3–4 varie de 0 à 32% (Tableau 1) alors qu'elle est de 29 à 40% dans les CP primitives ou digestives [41,42]. La morbidité chirurgicale comprend les fistules anastomotiques, les perforations digestives, les hémorragies intrapéritonéales, et les éviscérations. Au sein des analyses multivariées des principales séries de la littérature, plusieurs facteurs indépendants de morbidité ont été identifiés : l'extension de la carcinose, la radicalité de la cytoréduction, la durée de la chirurgie, l'importance et l'étendue des péritonectomies, et le nombre d'anastomoses [40–42]. Une mortalité et une morbidité inférieures dans le cas de carcinomes ovariens peuvent ainsi être expliquées par le fait que les chirurgies de cytoréduction associées à la CHIP sont moins extensives avec moins de résections digestives et d'anastomoses, pour des

patientes ayant souvent bénéficiées d'un *downstaging* de leur carcinose par une chimiothérapie systémique efficace.

Concernant la morbidité spécifique de la CHIP, elle est liée au passage systémique de la chimiothérapie qui est responsable de la toxicité hématologique, avec une morbidité de grade 3–4 pouvant survenir dans 8 à 31% des cas, en particulier chez des patients dont la moelle osseuse hématopoïétique a déjà été sollicitée par de multiples cycles de chimiothérapie systémique. Cette morbidité spécifique est également liée au type de chimiothérapie intrapéritonéale utilisée. L'utilisation de l'oxaliplatine semble augmenter le risque de complications hémorragiques. L'essai CHIPOVAC, un essai prospectif qui évaluait la CHIP en situation de consolidation a été suspendu après 31 inclusions, après 9 hémopéritoïnes postopératoires qui ont nécessité au moins une reprise chirurgicale [43]. L'utilisation du cisplatine fait courir le risque d'insuffisance rénale et doit conduire à une hydratation périopératoire optimale. Dans le registre français [40], 8% des patients ont présenté une insuffisance rénale postopératoire dont 2% qui se sont chronicisées dont 1% nécessitant le recours à la dialyse. La prévention de la néphrotoxicité du cisplatine peut également être réalisée par l'apport d'amifostine, triphosphate inorganique apportant un radical thiol qui est susceptible de diminuer la toxicité du cisplatine de manière sélective dans le tissu normal sans altérer ses propriétés anticancéreuses [44].

### Qualité de vie

La qualité de vie est une donnée clinique objective qui peut être évaluée à l'aide d'autoquestionnaires remplis par le patient de façon itérative au cours de son parcours thérapeutique et de sa convalescence. Contrairement aux carcinomes péritonéales primitives ou digestives où la CHIP constitue l'unique traitement envisageable, le cancer de l'ovaire reste longtemps accessible aux antimitotiques systémiques dont l'administration est néanmoins contraignante et les effets indésirables gênants (alopécie, neuropathie périphérique, anorexie...). La préservation voire l'amélioration de la qualité de vie des patientes traitées par CHIP doit être une préoccupation constante pour le chirurgien. Dans plusieurs études prospectives récentes

**Tableau 2** Résultats sur la survie des traitements de 1<sup>re</sup> ligne des cancers ovariens avancés.

| Auteurs                    | Année | Nombre | Chimiothérapie                | Cytoréduction | Médiane de survie (mois) | Survie      |
|----------------------------|-------|--------|-------------------------------|---------------|--------------------------|-------------|
| Vergote et al. [49]        | 2010  | 334    | IV néoadjuvant<br>IV adjuvant | < 1 cm        | 30<br>29                 |             |
| Eisenkop et al. [50]       | 2003  | 408    | IV                            | < 1 mm        | 58                       | 49% à 5 ans |
| Chi et al. [51]            | 2009  | 408    | IV                            | < 1 mm        | 54                       | 47% à 5 ans |
| Armstrong et al. [18]      | 2006  | 214215 | IP<br>IV                      | < 1 cm        | 66<br>50                 |             |
| Helm et al. [52]           | 2010  | 20     | CHIP                          | < 1 cm        | 58                       |             |
| Pomel et al. [36]          | 2010  | 31     | CHIP                          | < 1 mm        |                          | 67% à 2 ans |
| Deraco et al. [27]         | 2011  | 26     | CHIP                          | < 1 mm        | NA                       | 61% à 5 ans |
| Bakrin et al. [40]         | 2013  | 92     | CHIP                          | < 1 mm        | 42                       | 17% à 5 ans |
| Gonzalez Bayon et al. [53] | 2013  | 15     | CHIP                          | < 1 mm        | 78                       | 72% à 5 ans |

IV : intraveineuse ; IP : intrapéritonéale ; CHIP : chimiohyperthermie intrapéritonéale ; NA : non atteinte.

l'ayant évaluée après chirurgie de cytoréduction et CHIP, cette qualité de vie était préservée par ce type de procédure [45,46]. La chirurgie doit être macroscopiquement complète, condition sine qua non d'une survie prolongée, et préserver un confort digestif et urinaire indispensable à une vie sociale normale. On ne doit pas réaliser de résections digestives exposant le patient à un état nutritionnel précaire, nécessitant une nutrition parentérale d'appoint pérenne (grêle court, association d'une gastrectomie totale et d'une colectomie totale). Une pelvectomie postérieure est souvent nécessaire, le trigone vésical doit cependant être indemne car une cystectomie totale est, dans ce contexte, totalement exclue.

## Survie

Les études ayant évalué l'association d'une chirurgie de cytoréduction à une CHIP dans le traitement des carcinomes ovariens récurrents ou chimiorésistants sont principalement des études de phase I–II avec de faibles effectifs. Les populations étudiées sont hétérogènes et comprennent des patientes avec des maladies évoluées et parfois non contrôlées. Elles incluent des patientes traitées en 1<sup>re</sup> ligne,

en consolidation ou en récurrence. Les résultats carcinologiques sont exprimés selon des critères variés (médiane ou moyenne de survie globale, taux de survie à 1–5 ans) et les protocoles de CHIP employés sont multiples, ce qui rend la comparaison de ces séries délicate.

## En 1<sup>re</sup> ligne ou consolidation

Le traitement standard en 1<sup>re</sup> ligne doit associer une chirurgie de cytoréduction complète à une chimiothérapie adjuvante ou périopératoire à base de carboplatine et taxol, délivrée soit par voie systémique, soit par voie intrapéritonéale [47]. Depuis on y associe les anti-angiogéniques. La radicalité de la cytoréduction est le principal facteur pronostique indépendant. Mais d'autres facteurs pronostiques comme l'extension de la carcinose évaluée par le Peritoneal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker ou la résistance au platine sont également fondamentaux [40,48]. Or les critères d'inclusion des patientes des différents essais ayant positionné les standards de traitement de 1<sup>re</sup> ligne et ayant évalué l'utilisation de la CHIP en 1<sup>re</sup> ligne différent et rendent les comparaisons très aléatoires. Elles sont toutefois faites au sein du **Tableau 2**. Les effectifs des séries ayant évalué la CHIP en 1<sup>re</sup> ligne sont le plus

**Tableau 3** Résultats sur la survie des traitements pour récurrence de cancer ovarien.

| Auteurs               | Année | Nombre | Traitement | Cytoréduction                                | Médiane de survie (mois) |
|-----------------------|-------|--------|------------|--|--------------------------|
| Zanon et al. [26]     | 2004  | 237    | CR et CHIP | Complète<br>Incomplète                       | 3811                     |
| Harter et al. [55]    | 2006  | 17047  | CR         | Complète<br>Incomplète                       | 4520                     |
| Benedetti et al. [54] | 2007  | 3710   | CR         | Complète<br>Incomplète                       | 6119                     |
| Oksefjell et al. [56] | 2009  | 683395 | CR         | Complète<br>Résidus < 2 cm<br>Résidus > 2 cm | 54288                    |
| Helm et al. [52]      | 2010  | 83     | CR et CHIP | —  | 30                       |
| Bakrin et al. [40]    | 2013  | 356117 | CR et CHIP | Complète<br>Incomplète                       | 5233                     |

CR : chirurgie de cytoréduction ; CHIP : chimiohyperthermie intrapéritonéale.

**Tableau 4** Études cas-témoins ayant comparé l'association chirurgie de cytoréduction et CHIP à chirurgie de cytoréduction seule dans le traitement des récidives de cancers ovariens.

|                           | Nombre | Survie CHIP  | Survie sans CHIP | p     |
|---------------------------|--------|--------------|------------------|-------|
| Munoz-Casares et al. [59] | 26     | 58 % à 5 ans | 17 % à 5 ans     | 0,046 |
| Spiliotis et al. [58]     | 48     | 50 % à 3 ans | 18 % à 3 ans     | 0,01  |
| Fagotti et al. [60]       | 67     | 68 % à 5 ans | 42 % à 5 ans     | 0,017 |

souvent limités mais rapportent des médianes de survie supérieures à celles obtenues avec le traitement standard, chez des patientes probablement sélectionnées. Les résultats de survie du registre français sont inférieurs mais ont inclus les patientes réfractaires ou résistantes au traitement de 1<sup>re</sup> ligne et donc de moins bon pronostic. Un essai randomisé néerlandais (OVHIPEC) qui étudie la CHIP en situation intermédiaire chez des patientes irrésécables en première intention devrait apporter une évaluation plus objective de l'apport de la CHIP dans le traitement de 1<sup>re</sup> ligne.

## En récurrence

Aucun traitement standard ne s'est imposé en cas de récurrence après un traitement de 1<sup>re</sup> ligne bien ou mal conduit. La plupart des patientes atteintes par ces récurrences vont être traitées par de nouvelles lignes de chimiothérapie systémique. La chirurgie de cytoréduction complète itérative est également une option, défendue par plusieurs auteurs, permettant d'obtenir des médianes de survie de plus de 30 mois [33,54,55]. Mais là encore les comparaisons avec les séries ayant évalué la CHIP sont difficiles du fait des mêmes problèmes liés aux critères de sélection des patients (Tableau 3). Par exemple, au sein de l'essai DESKTOP 1 [55], la médiane de survie des patientes opérées de récurrence a été de 29,5 mois. Mais cette médiane n'a été que de 20 mois pour les patientes présentant une carcinose péritonéale, qui constitue la population principalement évaluée au sein des séries évaluant la CHIP. Pour les récurrences, on retrouve l'impact pronostique important de l'extension de la carcinose par le PCI, de la chimiorésistance à différencier probablement de la « platino-résistance » et bien sûr de la radicalité de la cytoréduction [28,40]. L'impact de la CHIP en cas de chirurgie de cytoréduction incomplète et de résidu supramillimétrique apparaît faible et inutile [57].

Par contre, plus encore que pour le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, les résultats de l'association cytoréduction et CHIP apparaissent prometteurs. Trois études cas-témoins [58–60], qui ont comparé l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une chirurgie de cytoréduction seule au même schéma avec CHIP pour des patientes en situation de récurrence se sont révélées significativement en faveur des groupes CHIP (Tableau 4). Au sein du registre français ayant inclus 474 patientes en situation de récurrence et carcinose péritonéale [40], les médianes de survie ont été de 52 mois pour les patients platine-résistantes et de 47 mois pour les patientes platine-sensibles. L'association d'une chirurgie de cytoréduction rigoureuse, à un traitement éradiquant une maladie résiduelle à l'origine d'inévitables récurrences, est donc une option séduisante, mais dont l'évaluation doit se poursuivre au sein d'essai de phase III. CHIPOR (PHRC 2010), ouvert depuis avril 2011, évalue l'efficacité de la CHIP dans le traitement de la première récurrence du cancer de l'ovaire chez les patients sensibles au platine.

## Conclusion

La CHIP, associée à une chirurgie de cytoréduction complète donne des résultats de survie encourageants chez des patientes traitées pour une carcinose péritonéale d'origine ovarienne en situation de 1<sup>re</sup> ligne pour des stades avancés comme en situation de récurrence. La mortalité et la morbidité postopératoires associées sont inférieures à celles constatées en cas de carcinoses péritonéales primitives ou digestives et constituent, au regard du bénéfice attendu, un risque acceptable. Les principaux critères de sélection des patientes doivent reposer sur la possibilité d'une chirurgie de cytoréduction et sur l'extension des carcinoses (PCI) qui sont les principaux facteurs pronostiques. La sélection des patientes éligibles à ce type de traitement doit être rigoureuse et la prise en charge réalisée par des équipes multidisciplinaires (chirurgiens, gynécologues, anesthésistes-réanimateurs, oncologues médicaux, radiologues et anatomo-pathologistes) entraînées exerçant dans un centre spécialisé. Enfin la démonstration du bénéfice potentiel de la CHIP doit se faire au sein d'essais randomisés en cours et à venir.

### POINTS FORTS

- La cavité péritonéale est le site privilégié du développement et des rechutes du cancer de l'ovaire, cible théorique idéale pour un traitement locorégional (chirurgie de cytoréduction + CHIP).
- Les résultats de morbidité et mortalité de l'association chirurgie de cytoréduction et CHIP sont comparables à ceux de la chirurgie de cytoréduction seule.
- La sélection des patientes éligibles doit être rigoureuse et la prise en charge réalisée par une équipe multidisciplinaire en centre spécialisé.
- Le Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker est comme pour toutes les carcinoses, un facteur pronostique majeur et doit être utilisé pour la sélection des indications thérapeutiques.
- Les résultats en termes de survie, rapportés par des études rétrospectives et cas-témoins sont particulièrement prometteurs, en particulier pour les formes chimiorésistantes.
- Plusieurs essais de phase III sont en cours pour évaluer la réelle place de la CHIP dans la prise en charge du cancer ovarien (1<sup>re</sup> ligne, consolidation, récurrence).

## Déclaration d'intérêts

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

## Références

- [1] Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:767–75.
- [2] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59.
- [3] Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519–29.
- [4] Bukowski RM, Ozols RF, Markman M. The management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2007;34:51–15.
- [5] Lopez J, Banerjee S, Kaye SB. New developments in the treatment of ovarian cancer – future perspectives. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl. 10:x69–76.
- [6] Cotte E, Colomban O, Guitton J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using a closed abdominal procedure. *J Clin Pharmacol* 2011;51(1):9–18.
- [7] Glehen OMF, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219–28.
- [8] Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia – a review. *Int J Hyperthermia* 1997;13:439–57.
- [9] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29–42.
- [10] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449–56.
- [11] Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237–42.
- [12] Glehen OKF, Sugarbaker PH, Elias D, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284–92.
- [13] Elias D, Gilly F, Boutitie F, 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* 2010;28:63–8.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014;14:183.
- [17] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950–5.
- [18] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
- [19] Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic oncology group, southwestern oncology group, and eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–7.
- [20] Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:915–33 [xi].
- [21] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997;79:884–91.
- [22] Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003;21:799–806.
- [23] Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:509–14.
- [24] Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254–61.
- [25] Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001;27:365–74.
- [26] Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040–5.
- [27] Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001;87:120–6.
- [28] Helm CW, Randall-Whitis L, Martin 3rd RS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:90–6.
- [29] Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:21.
- [30] Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671–5.
- [31] Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316–24.
- [32] Gouy S, Ferron GOG, LeDeley MC, et al. Results of a phase I dose escalation trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(Suppl. 2) [Abstract].
- [33] Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265–74.
- [34] Frenel JS, Leux C, Pouplin L, et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: a pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011;103(1):10–6.
- [35] Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(6):663–70.
- [36] Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(6):589–93.

- [37] Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1186–90.
- [38] Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315–25.
- [39] Kim JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;101(2):149–55.
- [40] Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435–40.
- [41] Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1290 patients. *Cancer* 2010;116:5608–10.
- [42] 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.
- [43] Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:589–93.
- [44] Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:903–9.
- [45] Passot G, Bakrin N, Roux AS, et al. Quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective study of 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:529–35.
- [46] Lim C, Tordjmann D, Gornet JM, Nemeth J, Valleur P, Pocard M. Prospective study of quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis. *Bull Cancer* 2010;97:1053–60.
- [47] Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery: report from the French Society of Gynecologic Oncology (Societe Francaise d’Oncologie Gynecologique SFOG). *Ann Oncol* 2013;24:2732–40.
- [48] Ledermann JA, Raja FA. Clinical trials and decision-making strategies for optimal treatment of relapsed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl. 3:S104–15.
- [49] Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
- [50] Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003;90:390–6.
- [51] Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26–31.
- [52] Helm CW, Richard SD, Pan J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:61–9.
- [53] Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109–10.
- [54] Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1136–40.
- [55] Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702–10.
- [56] Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009;20:286–93.
- [57] Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4052–60.
- [58] Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, Lambropoulou E, Datsis A, Christopoulou A. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J Buon* 2011;16:74–9.
- [59] Munoz-Casares FC, Rufian S, Rubio MJ, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11:753–9.
- [60] Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol* 2012;127:502–5.