

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2007/2008

N° 118

**THESE**  
pour le

***DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE***

Qualification en : **gynécologie obstétrique**

par

**Guillaume Leporcq**

Né le 25 mars 1979 à Saint Cloud

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2008

---

**Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP)**

**dans la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire :**

**Un concept novateur.**

**Etude pilote, prospective et unicentrique sur une série de vingt  
quatre cas.**

---

Président : Monsieur le Professeur Henri-Jean Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marc Classe

## TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	5
1.1	GENERALITES SUR LE CANCER DE L'OVAIRE.....	5
1.1.1	Physiopathologie du cancer de l'ovaire.....	5
1.1.2	Incidence mortalité du cancer de l'ovaire.....	6
1.1.3	Facteurs de risques du cancer de l'ovaire.....	6
1.1.4	Classification anatomopathologique des tumeurs ovariennes.....	7
1.1.5	Classification anatomoclinique et facteurs pronostiques des cancers épithéliaux de l'ovaire	7
1.2	PRISE EN CHARGE STANDARD DU CANCER DE L'OVAIRE AVANCE.....	8
1.2.1	Etape diagnostique.....	8
1.2.2	Stadification.....	9
1.2.3	Traitement.....	9
1.3	CHIMIOTHERAPIE INTRAPERITONEALE POSTOPERATOIRE IMMEDIATE (CIPI).....	10
1.3.1	Modalités pratiques de la CIPI.....	10
1.3.2	Rationnel de la CIPI.....	11
1.3.3	Résultats obtenus : 3 essais randomisés.....	11
1.3.4	Limites de la CIPI.....	13
1.4	CHIMIOTHERAPIE HYPERTHERMIQUE INTRA-PERIONEALE (CHIP).....	13
1.4.1	Concept rationnel de la CHIP.....	13
1.4.2	Deux méthodes : ventre ouvert ou fermé.....	15
1.5	OBJECTIF DE L'ETUDE.....	15
2	PATIENTES ET METHODE.....	17
2.1	PATIENTES.....	17
2.1.1	Critères d'inclusion.....	17
2.1.2	Critères d'exclusion.....	17
2.1.3	Indication de la CHIP.....	18
2.1.4	Choix de la chimiothérapie.....	18
2.2	METHODES.....	18
2.2.1	Eléments de la décision opératoire et index péritonéal.....	18
2.2.2	Technique opératoire.....	19
2.2.3	Prise en charge des malades.....	23
2.2.4	Paramètres étudiés.....	23
2.2.5	Suivi post opératoire.....	24
3	RESULTATS.....	25
3.1	CARACTERISTIQUES DES PATIENTES.....	25
3.2	SCENARIO DE PRISE EN CHARGE.....	27
3.3	CARACTERISTIQUES DES CHIP REALISEES.....	27
3.4	SURVEILLANCE POST OPERATOIRE.....	29
3.5	SUIVI POST OPERATOIRE A LONG TERME.....	32
4	DISCUSSION.....	36
4.1	CRC.....	38
4.2	MORBIDITE.....	39
4.3	MORTALITE.....	45
4.4	CHIP ET SECUTITE DU PERSONNEL.....	47
4.5	DROGUES UTILISEES DANS LA CHIP OVAIRE.....	47
4.5.1	Cisplatine.....	48
4.5.2	Carboplatine.....	50
4.5.3	Oxaliplatine.....	50
4.5.4	Taxanes.....	50
4.6	IMPACT DE LA CHIP SUR LA SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE.....	51

4.7	VERS OU VA LA RECHERCHE ? .....	53
5	CONCLUSION .....	55
6	ANNEXES .....	56
7	BIBLIOGRAPHIE .....	60

## Listes des abréviations

ASA : american society of anesthesiology  
BMI : body mass index (indice de masse corporelle)  
BRCA1 : breast cancer 1  
BRCA2 : breast cancer 2  
CCR : résidu chirurgical carcinomateux  
CDDP : cisdiaminedichloroplatinum = cisplatine  
CIPI : chimiothérapie intra-péritonéale postopératoire immédiate  
CHIP : chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique  
CP : carcinose péritonéale  
CRC : cytoréduction chirurgicale  
DMT : dose maximale tolérable  
EVA ; échelle visuelle analogique  
FIGO : Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens  
Hb : hémoglobine  
IMC : indice de masse corporelle  
IP : index péritonéal  
NP : non précisé  
R : reliquat tumoral  
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire  
SG : survie globale  
USC : Unité de soins continus

# 1 INTRODUCTION

---

## 1.1 GENERALITES SUR LE CANCER DE L'OVAIRE.

### 1.1.1 Physiopathologie du cancer de l'ovaire

L'ovaire est un organe profond. L'épithélium ovarien est exposé dans la cavité péritonéale où il se trouve en continuité avec la séreuse péritonéale dont il partage l'origine embryonnaire.

Les cancers de l'ovaire se développent aux dépens de l'épithélium de revêtement, libre dans la cavité péritonéale. Le parenchyme ovarien peut être le siège de tumeurs non épithéliales qui ne concernent pas ce travail. Les tumeurs peuvent en évoluant envahir les structures de voisinage.

La dissémination peut se faire dans le flux normal du liquide péritonéal où circulent les cellules malignes. Le trajet suit le péristaltisme : gouttière pariéocolique droite, sous la coupole diaphragmatique droite puis gauche, omentum et gouttière pariéocolique gauche. On trouve des implants tumoraux sur ces sites qui surviennent chronologiquement.

L'autre voie de dissémination est lymphatique : ilioobturateur, pelvien et/ou lomboaortique. Burghardt a étudié la dissémination métastatique ganglionnaire . Sur 100 patientes présentant un cancer de l'ovaire avec envahissement ganglionnaire, 79% de ces patientes ont des ganglions pelviens et lomboaortiques envahis. 12% de ces patientes ont des ganglions pelviens envahis et des ganglions lomboaortiques négatifs ou non envahis. 9% de ces patientes ont des ganglions pelviens négatifs et des ganglions lomboaortiques envahis. Ce travail justifie l'intérêt d'une étude de l'ensemble des aires ganglionnaires abdominopelviennes dans les cancers de l'ovaire <sup>1</sup>.

Il existe une voie de dissémination systémique, source potentielle de métastases à distance : hépatiques, pulmonaires essentiellement mais aussi au niveau du système nerveux central <sup>2</sup>.

### 1.1.2 Incidence mortalité du cancer de l'ovaire

D'après Lèguevaque <sup>3</sup>, l'incidence du cancer de l'ovaire est de 11.1 femmes pour 100000 par an. La mortalité est de 10.9 femmes pour 100000 par an. Le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de décès par cancer chez la femme et la première cause de décès par cancer gynécologique.

En France, en 2000, il y a eu 4488 nouveaux cas et 3508 décès dus au cancer de l'ovaire. Ces données ont été publiées en 2003 par le réseau français des registres du cancer <sup>4</sup>.

### 1.1.3 Facteurs de risques du cancer de l'ovaire

- **Facteurs liés à l'âge** : c'est le principal facteur de risque. Pic de fréquence : 60 -70 ans.
- **Facteurs environnementaux** : incidence plus forte dans les pays industrialisés. Ceci suggère une association entre mode de vie (contact avec les carcinogènes chimiques, alimentation...) et cancer de l'ovaire.
- **Facteurs alimentaires** : obésité, alimentation grasse et pauvre en fibre.
- **Facteurs liés à la vie génitale** :
  - Le risque diminue avec l'augmentation de la parité.
  - L'hystérectomie et la ligature de trompes diminuent le risque de cancer de l'ovaire. Une modification de la vascularisation ovarienne serait responsable de dysovulation.
  - Contraception orale : diminution du cancer de l'ovaire dû à la diminution du nombre d'ovulation. Toutes les études épidémiologiques montrent une réduction du risque du cancer de l'ovaire liée à la contraception orale. Elle est d'environ 40% et augmente avec la durée d'utilisation <sup>5</sup>.
- **Facteurs génétiques** : deux gènes particuliers ont été identifiés dans les familles atteintes de cancer de l'ovaire héréditaire : BRCA1 et BRCA2. Leur découverte a permis de proposer dans les familles concernées une surveillance médicale régulière pour dépister l'adénocarcinome à un stade précoce. Les cancers héréditaires de l'ovaire concernent 5% des cancers de l'ovaire soit 200 cas par an en France. D'après Peto <sup>6</sup>, il est inutile de rechercher ces gènes dans l'ensemble de la population. Ce

risque est différent selon qu'il s'agit d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. Dans la synthèse réalisée par Antoniou et al. <sup>7</sup>, le risque de cancer du sein est de 65% à 70 ans pour BRCA1 et de 11% pour BRCA2. Le risque d'être atteinte d'un cancer de l'ovaire est de 39% pour BRCA1 et de 11% pour BRCA2. Avant 45 ans, il est de 10% en cas de mutation de BRCA1 et de moins de 1% en cas de mutation de BRCA2.

#### 1.1.4 Classification anatomopathologique des tumeurs ovariennes

L'OMS distingue quatorze catégories de tumeurs ovariennes. Les tumeurs épithéliales du revêtement représentent 90% des tumeurs malignes de l'ovaire de l'adulte. Les adénocarcinomes sont séreux (45%), mucineux (15%), endométrioïde (15%), à cellules claires (20%) ou peu différenciés (5%).

#### 1.1.5 Facteurs pronostiques et classification anatomoclinique et des cancers épithéliaux de l'ovaire

Les principaux facteurs pronostiques sont :

- **le stade** défini par la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens (FIGO) (annexe 1).
- **l'absence de reliquat tumoral** :
  - L'évaluation de l'atteinte initiale par l'index péritonéal IP <sup>8</sup> (annexe 2) permet d'évaluer les possibilités de résection complète.
  - L'évaluation du reliquat après chirurgie (annexe 3) <sup>9</sup> conduit à une bonne évaluation de la survie après chirurgie première. Dans le cas d'une résection optimale R0, la médiane de survie est de 51 mois. En cas de résection suboptimale, la médiane de survie est de 20 mois <sup>10</sup>.
- **l'état général** de la patiente, son opérabilité.
- **la chimiosensibilité, notamment aux sels de platine.**

D'après A. Heintz et al <sup>11</sup>, la survie dépend du stade de l'évolution de la maladie au moment de son diagnostic (tableau 1).

<b>Stade FIGO au diagnostic</b>	<b>% des diagnostics réalisés</b>	<b>Taux de survie à 5 ans</b>
I	33%	85%
II	9%	55%
III	46%	25%
IV	12%	10%

*Tableau 1 : Survie et stade du cancer de l'ovaire*

## 1.2 PRISE EN CHARGE STANDARD DU CANCER DE L'OVAIRE AVANCE

Les prises en charge développées ci dessous sont conformes aux standards options et recommandations (SOR) <sup>12</sup> de la fédération des centres de lutte contre le cancer mis à jour en 2007 et au référentiel régional de cancérologie gynécologique des pays de la Loire.

### 1.2.1 Etape diagnostique

Bilan initial devant une masse ovarienne suspecte :

- examen clinique
- imagerie abdominopelvienne : échographie pelvienne et/ou scanner abdominopelvien ou IRM : masse hétérogène, polylobée, végétations intra et/ou extra-kystiques, solidoliquidienne, ascite, nodules de carcinose.
- dosage du Ca 125

Le diagnostic positif doit comporter des prélèvements pour étude anatomopathologique. Les ponctions à l'aveugle transpariétales comportent un risque de dissémination. Les biopsies sont souvent réalisées au cours de la coelioscopie ou de la laparotomie exploratrice.

### 1.2.2 Stadification

Devant un bilan suspect : laparotomie ou coelioscopie exploratrice. Cytologie péritonéale, biopsies multiples. L'objectif est de définir la résecabilité, l'éventuelle extension extra-abdominale. La stadification est obligatoirement chirurgicale.

La stadification complète des stades avancés comprend : cytologie péritonéale, biopsies péritonéales, hystérectomie totale extrafasciale non conservatrice, omentectomie infra colique, lymphadénectomie pelvienne et para aortique bilatérale, appendicectomie. Pour Trimbos et al <sup>13</sup>, la stadification complète améliore significativement la survie globale et la survie sans récurrence. En cas de stadification incomplète, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie globale et la survie sans récurrence par rapport à une absence de traitement complémentaire. En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs défavorables <sup>12</sup>.

Le dossier est présenté en RCP systématiquement en préopératoire.

### 1.2.3 Traitement

Deux scénarios sont envisageables :

- dans le cas d'une **résection tumorale chirurgicale complète possible (R0)** ; le traitement comprend :
  - pour la partie chirurgicale : cytologie péritonéale, hystérectomie non conservatrice, omentectomie, appendicectomie, curages pelviens et lomboaortiques et résection de tous les éventuels nodules de carcinose péritonéale jusqu'à avoir un reliquat soit nul (R0) si <1cm, la chirurgie est alors dite optimale (R1).
  - .
  - suivie de six cures de chimiothérapie à base de carboplatine et taxol intraveineuse. Dans ce contexte il n'est pas indiqué de réaliser une ré exploration chirurgicale post chimiothérapie, hors protocoles de recherche clinique.

- dans le cas d'une **résection tumorale chirurgicale complète impossible**, il faut se limiter :
- aux biopsies et à la cytologie péritonéale pour débiter la chimiothérapie dès que possible.
  - Faire 3 cures de chimiothérapie à base de carboplatine et taxol intraveineuse, réévaluer la réponse thérapeutique par un dosage du marqueur CA125 si élevé initialement et imagerie.
  - En cas de bonne réponse, avec une diminution de plus de 50% des lésions, envisager la chirurgie d'intervalle puis finir les 3 dernières cures de chimiothérapie.
  - Si la réponse est insuffisante, incomplète, terminer les six cures de chimiothérapie et envisager la chirurgie en clôture.

La prise en charge des récurrences et de la carcinose péritonéale est basée sur le même principe, à savoir obtenir une résection chirurgicale complète. Ce qui est particulier dans la prise en charge de la récurrence c'est la nécessité de démontrer d'abord sa chimiosensibilité par un traitement premier par chimiothérapie néoadjuvante. La chirurgie de résection complète n'est indiquée que si une résection chirurgicale complète est possible.

En cas de traitement complet d'un cancer de l'ovaire avancé avéré par des biopsies péritonéales négatives en fin de traitement, la moitié des patientes récidivent sous forme de carcinose péritonéale avec une médiane de survie de 20 mois <sup>14</sup>. Cet échec péritonéal du traitement standard complet amène à envisager des innovations permettant d'appliquer directement sur le péritoine la chimiothérapie à laquelle le cancer de l'ovaire est sensible.

### 1.3 CHIMIOThERAPIE INTRAPERITONEALE POSTOPERATOIRE IMMEDIATE (CIPI)

#### 1.3.1 Modalités pratiques de la CIPI

La CIPI consiste en une fermeture étanche de l'abdomen immédiatement après la résection chirurgicale, son remplissage immédiat avec 2 litres de dialysât par un drain, afin d'éviter la formation d'adhérences. Puis, au cours des 5 jours suivant l'intervention, pour chaque 24h : vidange du liquide en 1h puis remplissage de la cavité pendant 23h avec une chimiothérapie de concentration élevée. Ce traitement est répété en général sur 4 à 6 cures <sup>15</sup>.

### 1.3.2 Rationnel de la CIPI

La chimiothérapie systémique n'est pas efficace complètement, l'échec est péritonéal. La dose intraveineuse de la chimiothérapie est limitée en raison de sa toxicité générale.

Dans la CIPI, le péritoine joue un rôle de filtre. Il y a deux voies d'accès à la tumeur :

- directe : péritonéale,
- indirecte : systémique. Une part de la chimiothérapie intra-péritonéale est réabsorbée par le péritoine et passe dans la circulation systémique et agit sur la tumeur par la voie systémique.

La chimiothérapie utilisée dans la CIPI doit :

- avoir une clearance péritonéale faible.
- Une élimination rapide : la vidange de la cavité péritonéale doit se faire facilement sans laisser de chimiothérapie in situ en raison d'un risque délétère sur les tissus sains par une action prolongée de la chimiothérapie intra-péritonéale.
- Etre utilisée à des doses plus fortes qu'en intraveineux.
- Etre bien tolérée en intra-péritonéal.

Tout cela implique un petit volume tumoral et un péritoine accessible.

### 1.3.3 Résultats obtenus : 3 essais randomisés

Trois essais randomisés ont été publiés<sup>16; 17; 18</sup>. Les résultats concernant l'évaluation de la survie globale sont présentés dans le tableau 2. Nous constatons une augmentation de la survie globale par la CIPI.

Auteurs	Survie globale		Test du Khi-2 (p)
	Bras IV	Bras IP	
Alberts (1996) <sup>16</sup>	41 mois	49 mois	0.04
Markman (2001) <sup>17</sup>	52 mois	63 mois	0.02
Amstrong (2006) <sup>18</sup>	50 mois	66 mois	0.10

Tableau 2 : Survie globale et CIPI

En terme de méthodologie, il n'y a que dans l'essai d'Alberts<sup>16</sup> que la seule différence entre les deux bras soit la chimiothérapie IP (cf tableau 3). Dans les deux autres essais, il y a plusieurs différences de traitement entre les deux bras.

Auteur (année)	n	FIGO	Bras IV mg/m <sup>2</sup>	Bras IP mg/m <sup>2</sup>	% cures IP effectuées
Alberts (1966)	546	III R<2cm	CDDP : 100 CPM : 600x6	<b>CDDP : 100 IP</b> CPM : 600x6	58%
Markman (2001)	462	III R<1cm	CDDP : 75 Paclitaxel : 135x6	<b>CDDP :100</b> Paclitaxel : 135x6 Carboplatine <b>AUC9x2</b>	71%
Armstrong (2006)	415	III R<1cm	CDDP : 75 Paclitaxel : 135x6	<b>CDDP :100</b> <b>Paclitaxel : 60</b> Paclitaxel : 135x6	42%

Tableau 3 : Détails méthodologiques des essais randomisés sur la CIPI

La CIPI permet de mettre en rémission complète un certain nombre de patientes porteuses d'une CP. Alors que les rémissions complètes n'existent pas avec les traitements

classiques, la médiane de survie des CP se situant aux alentours de 12 mois, l'équipe d'Elias D<sup>19</sup> a obtenu chez 54 patientes porteuses de CP d'origines diverses, 48 % de survie à 3 ans.

#### 1.3.4 Limites de la CIPI

La CIPI est insuffisante pour stériliser la maladie microscopique résiduelle. Des régions de la cavité péritonéale n'ont pas été baignées par le bain de chimiothérapie. Les adhérences postopératoires précoces créent des pièges pour les cellules cancéreuses et les rendent inaccessibles à la CIPI.

La morbidité de ce geste est importante, péritonite postopératoire fréquente par surinfection du dialysat<sup>20</sup>. L'essai GOG 172 de Wenzel L.<sup>21</sup>, a montré que 58% des patientes ont reçu moins de cycles de chimiothérapie IP. Ceci est lié aux :

- complications liées au cathéter (33%)
- toxicité (26%)
- refus de la patiente (16%)
- infections non liées au cathéter (8%)
- autres (17%)

Le tableau 3 montre que dans les trois principaux essais randomisés, le taux de cures réalisées varie de 42 à 71%, pour des raisons de toxicité. Aujourd'hui, malgré le fait que trois essais randomisés mettent en évidence une augmentation de la survie, la morbidité de la CIPI reste importante. La CIPI ne permet de réaliser que moins de la moitié des cures prescrites. Ceci explique le peu de développement de ce traitement et ses limites.

### 1.4 CHIMIOThERAPIE HYPERTHERMIQUE INTRA-PERITONEALE (CHIP)

#### 1.4.1 Concept rationnel de la CHIP

L'exérèse macroscopiquement complète d'une CP n'empêche pas sa récurrence. La CIPI est efficace en terme d'amélioration de la survie globale mais sa toxicité ne permet pas de la proposer en standard et les adhérences post opératoires créent des loges inaccessibles aux cures successives. Un traitement à visée curative a été développé par Sugarbaker<sup>22</sup> au début des années 1990 : la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). La CHIP repose sur un concept nouveau qui découle des progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes

d'implantation des cellules tumorales sur le péritoine ou sur les zones dépéritonisées. La fixation des cellules cancéreuses sur la matrice extracellulaire se fait en quelques minutes par le biais des intégrines pour lesquelles elles ont une forte affinité. Cette liaison très forte ne peut être rompue par un lavage de la cavité péritonéale, quelle que soit la solution utilisée <sup>23</sup>. Ce nouveau concept thérapeutique implique une chirurgie de résection macroscopique complète (CRC), et une application particulière de la chimiothérapie pour traiter la maladie microscopique résiduelle, à l'origine de la CP.

Cette application de la chimiothérapie est particulière :

- **Par son timing** : immédiatement après la CRC. Elle doit intervenir avant que les cellules tumorales ne soient piégées dans les dépôts de fibrine générant des adhérences et constituant un sanctuaire qui protège les cellules tumorales d'une chimiothérapie intra-péritonéale retardée. Une chimiothérapie systémique ne peut pas atteindre ces cellules tumorales car elles n'ont pas atteint le stade de néo-vascularisation. Avec la CHIP, on agit immédiatement sur les cellules tumorales résiduelles par une action directe, intra-péritonéale.
- **Par sa voie d'administration** : intra-péritonéale. Les concentrations de chimiothérapies sont 20 à 400 fois supérieures aux concentrations de chimiothérapies systémiques. Cette concentration élevée est rendue possible par le faible passage plasmatique des produits choisis.
- **Par sa température** : l'hyperthermie potentialise l'effet de la chimiothérapie intra-péritonéale <sup>24</sup>. La chaleur a une action cytotoxique au niveau tissulaire et cellulaire. Il faut une température comprise entre 41 et 43°C pour être efficace, et l'on devient toxique sur les tissus sains (le grêle principalement) à partir de 44°C. L'hyperthermie fait chuter la pression interstitielle intra-tumorale. Elle augmente la pénétration intra-tumorale des drogues. Chez l'animal porteur de CP, la CHIP a démontré sa supériorité dans une étude randomisée à trois bras comparant hyperthermie seule versus chimiothérapie intra-péritonéale seule versus CHIP <sup>25</sup>.

Depuis 1993, deux études de phase I et II <sup>26</sup> ont été menées en France pour démontrer l'intérêt et la faisabilité de la CHIP dans le traitement des CP d'origine colorectale :

- **L'étude CHIP 1** : Mise au point d'une procédure techniquement reproductible assurant une homogénéité thermique et une diffusion spatiale complète. Elle était

destinée à mettre au point une méthode de CHIP standardisée, reproductible, et d'apprécier sa tolérance. 32 patients ont été traités entre 1993 et 1997.

➤ **L'étude CHIP 2** : pharmacocinétique et tolérance de l'oxaliplatine chauffé en intra-péritonéal. Elle a été réalisée en 1998 et 1999. Les résultats :

- le palier de 460 mg/m<sup>2</sup> (soit 3.5 fois la posologie intraveineuse classique) d'oxaliplatine chauffé était bien supporté en IP,
- l'augmentation progressive des doses se traduit par une augmentation progressive des concentrations intra-tumorales et intra-tissulaires. La concentration tissulaire péritonéale et tumorale obtenue est 15 à 20 fois supérieure à celle des tissus non baignés. Trente minutes sont suffisantes pour obtenir une absorption de plus de la moitié de l'oxaliplatine contenu dans le dialysat.

#### 1.4.2 Deux méthodes : ventre ouvert ou fermé

La technique à ventre ouvert est pratiquée en tendant la paroi abdominale vers le haut. La technique à ventre ouvert a été préférée parce qu'elle permet de baigner l'intégralité des viscères pendant la CHIP. La main de l'opérateur peut déplacer les organes intra-péritonéaux pendant la CHIP. La CHIP à ventre ouvert favorise la distribution homogène de la chimiothérapie intra-péritonéale, évitant les pièges adhérentiels.

Dans la technique à ventre fermé, des drains sont mis en place dans la cavité abdominale en fin d'intervention. Ensuite la paroi abdominale est fermée et la CHIP mise en circulation pour la durée de prescription qui oscille entre 60 et 90 minutes en général. On a montré en utilisant un dialysat coloré que le liquide ne circulait pas dans l'intégralité de la cavité abdominale<sup>27</sup>. Les CHIP réalisées avec du cisplatine pour cancer de l'ovaire sont pour la moitié des séries effectuées à ventre ouvert et pour l'autre moitié à ventre fermé .

#### 1.5 OBJECTIF DE L'ETUDE

Dans notre série, nous pratiquons chez des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire avancé non extirpable par une chirurgie initiale ou d'intervalle, un second look après 6 cures de chimiothérapie. Si un geste chirurgical permet d'éliminer la carcinose résiduelle, la CHIP est pratiquée dans le cadre de protocoles nationaux d'évaluation. Les gestes chirurgicaux sont limités à des péritonectomies et adhésiolyses complètes, résections viscérales,

cholécystectomie, splénectomie, en limitant les résections digestives pour avoir une morbidité acceptable. Le protocole CHIPOVAC et le protocole CHIP LIMOGES correspondent à une CHIP avec 460 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine. Au cours de l'étude les deux protocoles ont vu leur posologie d'oxaliplatine réduite à 360 mg/m<sup>2</sup> pour des raisons de toxicité.

L'objectif de notre travail est d'étudier la faisabilité de l'implémentation de la CHIP pour le traitement de la carcinose chez des patientes atteintes d'une carcinose péritonéale d'origine ovarienne dans un service de chirurgie oncologique. Notre objectif principal est l'étude de la mortalité et de la morbidité. Nos objectifs secondaires sont : l'évaluation de la survie sans récurrence, de la date d'apparition du premier événement, les aspects organisationnels de la mise en place de ce traitement.

## 2 *PATIENTES ET METHODE*

---

### 2.1 PATIENTES

#### 2.1.1 Critères d'inclusion

- 18 à 70 ans.
- Bon état général, espérance de vie supérieure à 6 mois.
- Cancer histologiquement prouvé avec CP
- CP d'origine ovarienne après chimiothérapie systémique
- Absence de localisations tumorales extra-abdominales décelables.
- Carcinose péritonéale d'importance minime ou modérée IP < 25
- Patiente ne présentant pas d'insuffisance hépatique, ni rénale
- Absence de contre-indication à une anesthésie générale
- Patiente en âge de procréer bénéficiant d'une contraception efficace ou patiente ménopausée avec date des dernières règles remontant à plus d'un an
- Constantes cliniques et biologiques compatibles avec une chimiothérapie de type CHIP (Hb > 10g/dl ; neutrophiles > 1500 / mm<sup>3</sup> ; plaquettes > 100 000 / mm<sup>3</sup>)
- Patiente ayant donné son consentement éclairé, daté et signé.

#### 2.1.2 Critères d'exclusion

- Contre-indication formelle à l'oxaliplatine
- Grossesse et allaitement
- Affection coexistante grave mettant le pronostic vital en jeu
- Infection non contrôlée
- Impossibilité géographique ou psychologique d'effectuer le suivi normalement
- Démence ou état mental sérieusement altéré qui empêcherait la compréhension du consentement éclairé par le sujet ainsi que son acceptation.

### 2.1.3 Indications de la CHIP

Notre étude comporte 24 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade de CP. L'indication de la CHIP est retenue lors d'une intervention de clôture ou lors de la prise en charge d'une récidive abdominale.

Les patientes sont préférentiellement incluses dans l'un des deux protocoles ouverts en France : CHIPOVAC ou CHIP LIMOGES. Les patientes ont été prises en charge pour 4 d'entre elles dans le protocole CHIPOVAC, pour 11 d'entre elles dans le protocole CHIP LIMOGES et pour 9 d'entre elles hors protocole.

Les patientes prises en charge hors protocole ont bénéficié d'un traitement du même type que celui proposé dans le protocole CHIP LIMOGES. Elles n'ont pas été incluses soit par refus, soit parce qu'elles ne remplissaient pas les critères d'inclusion.

### 2.1.4 Choix de la chimiothérapie

L'oxaliplatine est la drogue proposée en France dans la CHIP dans le cadre des deux protocoles. Ce choix découle des premières CHIP de Dominique Elias réalisées dans la prise en charge des cancers du côlon. L'oxaliplatine est un des platines utilisés dans le contexte des cancers de l'ovaire lourdement prétraités, notamment en situation de récidive<sup>28</sup>.

## 2.2 METHODES

### 2.2.1 Eléments de la décision opératoire et index péritonéal

Trois éléments conditionnent la réalisation de ce traitement combiné :

- Résécabilité complète de la CP : nodule tumoral persistant < 2 mm.
- Garantir à la patiente une vie ultérieure normale et une morbidité acceptable : pas de résection digestive ou urinaire étendue.
- Prendre en considération l'étendue de la CP : apprécier sa résécabilité, le pronostic et comparer.

La CHIP est proposée à la patiente soit dans le contexte d'un traitement de clôture, soit dans le contexte de la prise en charge d'une récidive du cancer de l'ovaire. Lors de la première consultation avec le chirurgien, la technique est exposée à la patiente. Le dossier est

alors présenté en RCP préthérapeutique afin de valider collégialement l'indication de la CHIP. La patiente bénéficie alors d'une seconde consultation avec le chirurgien pour confirmer l'avis de la RCP, où le chirurgien insiste sur la morbidité et la mortalité liées à l'intervention, la prise en charge post opératoire, la douleur, les drainages et les suites opératoires.

Au centre René Gauducheau, les patientes bénéficient également d'une consultation infirmière d'annonce ou elles soulèvent les questions non réglées lors de la consultation avec le chirurgien et d'une consultation avec l'oncologue et l'anesthésiste. Toutes ces consultations ont pour objectif de laisser aux patientes un temps de réflexion indispensable avant un geste lourd.

## 2.2.2 Technique opératoire

### 2.2.2.1 Installation et exposition

La CHIP se réalise sous anesthésie générale avec intubation trachéale, respiration contrôlée, contrôle température corporelle. La patiente bénéficie d'une anesthésie péridurale pour contrôler la douleur post opératoire en dehors de toute contre indication anesthésique. La patiente est équipée d'un accès veineux central et périphérique ainsi que d'un contrôle de la pression artérielle systolique continue.

La patiente est en décubitus dorsal jambes légèrement écartées en position double équipe, permettant un accès pelvien. Des protections de type coussinet de gélatine sont placées en regard des appuis pour diminuer les zones d'ischémie superficielle possible lors de chirurgie longue. Une couverture chauffante de type « bair hugger » est utilisée pour diminuer l'hypothermie per opératoire provoquée par une chirurgie longue.

Nous réalisons une laparotomie médiane xyphopubienne. Un billot est placé en regard de l'auvent costal afin d'améliorer l'accès aux coupes diaphragmatiques. Un écarteur orthostatique (type écarteur de Gray) est utilisé. Afin d'explorer l'ensemble de la cavité abdominale et notamment la coupole droite, le foie est libéré de ses attaches péritonéales (ligament rond), permettant de le luxer et d'accéder à une vision complète de la coupole diaphragmatique droite.

#### 2.2.2.2 Péritonectomie et CRC

Le principe est d'obtenir une exploration optimale de l'ensemble de la cavité péritonéale, imposant une adhésiolyse complète. Cela amène parfois à réouvrir les zones précédemment opérées. Notamment, il est indispensable d'explorer de nouveau les zones de curages pelviens et lomboaortiques ce qui permet également de les exposer à la CHIP.

Seul le péritoine macroscopiquement tumoral est réséqué ou détruit par électrofulguration. L'omentum est systématiquement réséqué (infra et supra colique). Les zones de CP infiltrant en profondeur un viscère creux sont extirpables par l'exérèse partielle de ce viscère. Les anastomoses digestives sont une contre indication relative à la CHIP pour limiter le risque de fistule digestive. Dans le protocole CHIPOVAC, le principe d'une résection digestive est une contre indication à la CHIP pour limiter la morbidité dans le contexte d'une étude de faisabilité. Toutes les exérèses faisant partie de la stadification complète selon les SOR 2007 sont réalisées : complément d'omentectomie en cas d'omentectomie infra colique, curages ganglionnaires rétro péritonéaux pelviens et aortique caves.

Ces gestes sont lourds, longs et justifient d'une prise en charge en milieu spécialisé.

#### 2.2.2.3 Réalisation de la CHIP

La CHIP doit baigner la totalité des viscères et parois de l'abdomen et assurer une température homogène de 42°C +/-1°C. On utilise un circuit fermé avec réchauffage et recirculation permanente du dialysat. Il y a deux drains d'entrée et deux drains de sortie munis de système anti-reflux pour éviter de boucher leur extrémité. La peau de l'abdomen est ascensionnée sur 15 cm, fixée à l'écarteur réalisant la technique du « coliseum » ventre ouvert (figure 1). Ceci permet au chirurgien de mobiliser les organes et de traiter la totalité des surfaces. Nous plaçons un film plastique au-dessus de l'étendue du coliseum pour limiter les dégagements de la chimiothérapie.

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

*Figure 1* : Photographie de la mise en tension de la paroi abdominale  
selon la technique du coliseum

Pour chauffer efficacement la zone à traiter, le débit doit être élevé (1l/min) et les tubulures et drains de diamètre intérieurs de 10 mm. Chacun des quatre drains comporte à son extrémité un capteur thermique qui permet un suivi permanent des températures. On utilise un appareil (figure 2) recueillant les températures des différents capteurs en temps réel ainsi que les volumes d'entrée et de sortie. Les débits sont régulés par une pompe péristaltique. La température est contrôlée de manière continue.

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

*Figure 2* : Photographie de l'appareil contrôlant débit et température du dialysat

Le volume du dialysat est de 2l/m<sup>2</sup> de surface corporelle. La chimiothérapie est dosée en mg/m<sup>2</sup>/l. Le temps d'installation de la CHIP est de trente minutes dans les deux protocoles. Le temps de chauffage dure 30 minutes. Les drogues utilisées sont : oxaliplatine à la dose de 360 mg/m<sup>2</sup>. à 460 mg/ m<sup>2</sup>.

Pendant la CHIP, les personnes présentes en salle portent casaque, masque, visière particulière et le chirurgien des gants adaptés.

#### 2.2.2.4 Fin de l'intervention, drainage

La CHIP terminée, le dialysat est aspiré et jeté ainsi que les tubulures et drains dans un conteneur spécifique pour produits toxiques.

Trois drains aspiratifs sont placés : un sous chaque coupole et un dans le pelvis. La patiente a en plus une sonde naso gastrique et une sonde urinaire.

#### 2.2.3 Prise en charge des malades

Les patientes sont hospitalisées en unités de soins continus pendant 2-3 jours. Dans ce secteur d'hospitalisation, la surveillance est permanente : contrôle par scope de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, de la douleur, du transit, de la diurèse, de l'équilibre hydroélectrolytique et des drainages. Puis les patientes sont hospitalisées en secteur conventionnel et bénéficient d'une convalescence.

#### 2.2.4 Paramètres étudiés

Pour chaque patiente, nous avons recueilli :

- l'âge,
- l'indication opératoire,
- l'IMC (annexe 4),
- le stade initial de la maladie,
- le score ASA (annexe 5),
- le type de prise en charge,
- le temps d'occupation de salle comprenant l'installation de la patiente, la mise en place d'éléments de surveillance hémodynamiques et la sortie de la salle d'intervention avant le transfert en salle de réveil,
- l'index péritonéal a été calculé pour chaque patiente en début d'intervention lors de l'exploration de la cavité abdominale,
- les transfusions de culots globulaires ont été répertoriées soit en per opératoire, soit en postopératoire.
- les actes chirurgicaux au cours de la CHIP ont été notés. Les actes varient en fonction des patientes selon le geste réalisé lors de la chirurgie initiale.
- la durée d'hospitalisation,

- le taux de reprise chirurgicale,
- les complications médicales,
- le score de Chassagne,
- l'EVA en sortie d'USC et en sortie d'hospitalisation,
- la durée d'hospitalisation et le suivi à distance.

Les complications postopératoires sont évaluées par le score de Chassagne (annexe 6) permettant d'en apprécier la gravité.

Toutes ces données ont permis de réaliser des moyennes et de les comparer aux autres séries publiées. S'agissant d'une étude observationnelle sur une courte série pilote sans randomisation ni bras contrôle, il n'y a pas à proprement parlé de place pour une analyse statistique.

## 2.2.5 Suivi post opératoire

### 2.2.5.1 Méthode suivie

Chaque patiente bénéficie d'une consultation post opératoire et d'un suivi organisé autour d'un examen clinique, d'un scanner abdominothoracopelvien et d'un dosage du marqueur CA 125 tous les six mois.

Par définition, les complications post opératoires sont les complications qui surviennent dans les 45 jours post opératoires.

### 2.2.5.2 Pour le suivi de la survie

Nous avons classé les patientes en trois catégories : décédée, vivante avec récurrence et vivante sans récurrence.

### 3 RESULTATS

---

#### 3.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

Notre étude porte sur 24 patientes traitées pour un cancer de l’ovaire avancé au centre René Gauducheau (Nantes, France) entre le vingt trois mai 2005 et le huit avril 2008.

Les caractéristiques des patientes et de leurs cancers sont regroupées dans le tableau 4. Les paramètres recueillis sont : l’âge, l’indice de masse corporelle, le type histologique, le stade FIGO initial de la maladie et le score ASA appréciant l’état de santé des patientes.

<b>Age (ans)</b>	58 (40-68)
<b>Indice de masse corporelle</b>	25.9 (18-42)
<b>Type histologique</b>	Adénocarcinome séreux : 16 Adénocarcinome mucineux : 0 Adénocarcinome à cellules claires : 2 Adénocarcinome endométrioïde : 3 Adénocarcinome pléiomorphe : 1 Adénocarcinome peu différencié : 2
<b>Stade initial (FIGO)</b>	IV : 3 III: 17 II : 1 (staging initial incomplet) I : 3 (staging initial incomplet)
<b>ASA</b>	1 : 7 2 : 15 3 : 1 4, 5 : 0

*Tableau 4 : Caractéristiques des patientes*

16 patientes ont été traitées dans le cadre d'une chirurgie de clôtüre et 8 dans le cadre d'une récidive (tableau 5).

NUMERO	NOM	AGE (ans)	CHIRUGIE INITIALE	INDICATION CHIP
1	Lou	63	R1	Cloture
2	Pat	54	R2	Cloture
3	Le f	61	R2	Cloture
4	Les	62	R1	Cloture
5	Clo	60	R2	Récidive
6	Ric	49	R1	Cloture
7	Dro	65	R0	Récidive
8	Les	49	R1	Récidive
9	Sou	49	R0	Cloture
10	Pou	54	R0	Récidive
11	Bar	68	R2	Cloture
12	Le t	68	R1	Cloture
13	Ren	49	R2	Cloture
14	Rob	57	R1	Cloture
15	Cla	64	R2	Récidive
16	Ger	62	R2	Cloture
17	Auv	40	R2	Cloture
18	Cha	63	R2	Cloture
19	Gui	68	R1	Cloture
20	Bat	65	R1	Cloture
21	Bod	62	R1	Récidive
22	Dum	55	R1	Cloture
23	Bou	53	R1	Récidive
24	Fau	57	R0	Récidive

*Tableau 5 : liste des patientes et indications de la CHIP*

### 3.2 SCENARIO DE PRISE EN CHARGE

Les patientes n'ont pas toutes été prises en charge initialement au centre René Gauducheau. Leur parcours de soins est variable. La CHIP a été réalisée dans un contexte de clôture du traitement initial dans 15 cas (chirurgie première incomplète (R1 ou R2), 6 cures de carboplatine taxol, second look et CHIP), dans 2 cas après chirurgie d'intervalle et dans 8 cas dans un contexte de récurrence.

### 3.3 CARACTERISTIQUES DES CHIP REALISEES

Le tableau 6 présente le recueil des caractéristiques de chaque CHIP. les transfusions de culots globulaires ont été répertoriées soit en per opératoire, soit en postopératoire. Le taux de transfusion sanguine est de : 25% en per opératoire, 58% en postopératoire. Au total, 71% des patientes ont été transfusées, Toutes les patientes ont bénéficié d'une CRC complète (R0), avant l'administration de la CHIP.

Durée opératoire (minutes)	366 (210-510)
Temps d'occupation de salle (minutes en plus de la durée opératoire)	100 (80-120)
Index peritoneal	2.5 (0-14)
Transfusion	Per opératoire : 6 Post opératoire : 14 Non transfusé : 7 Transfusé (per et/ou post op) : 17
Actes réalisés	Hystérectomie non-conservatrice : 5 Omentectomie : 17 Appendicectomie : 8 Cholécystectomie : 6 Gestes urinaires : 1 suture urétérale sur sonde double J Splénectomie : 1 car site de la récurrence, 4 pour hémostase (déperitonisation dans un contexte de carcinose majeure). Curages pelviens : 15 Curages lomboaortiques : 16

*Tableau 6 : paramètres des CHIP*

### 3.4 SURVEILLANCE POST OPERATOIRE

Les complications sont détaillées dans le tableau 7. Le taux de complication est de 29% (7 patientes), le taux de reprise chirurgicale est de 17% (4 patientes).

<b>Score de Chassagne</b>	<b>Type de complication</b>
1	1 abcès de paroi
2	1 subocclusion traitée médicalement 1 abcès profond traité médicalement 14 hémorragies traitées par transfusion 1 pyélonéphrite
3	1 hémopéritoine avec fistule recto vaginale 1 péritonite par fistule colique 1 péritonite par fistule gastrique 1 cholépéritoine
4	0

*Tableau 7 : Complications en fonction du score de Chassagne*

A noter, que sur les complications de grade 2 (en dehors des transfusions postopératoires) et de grade 3 soient 7 patientes, 3 patientes ont un IMC supérieur à 30. Sur les 4 patientes ayant nécessité une reprise chirurgicale, 2 patientes ont un IMC supérieur à 30. Notre série comporte 5 patientes ayant un IMC supérieur à 30, soit un taux de complications de 60 % pour cette catégorie de patientes (3 patientes sur 5) (cf tableau 8 et figure 3).

Il n'y a pas eu de complications hématologiques et métaboliques liées à l'utilisation de l'oxaliplatine.

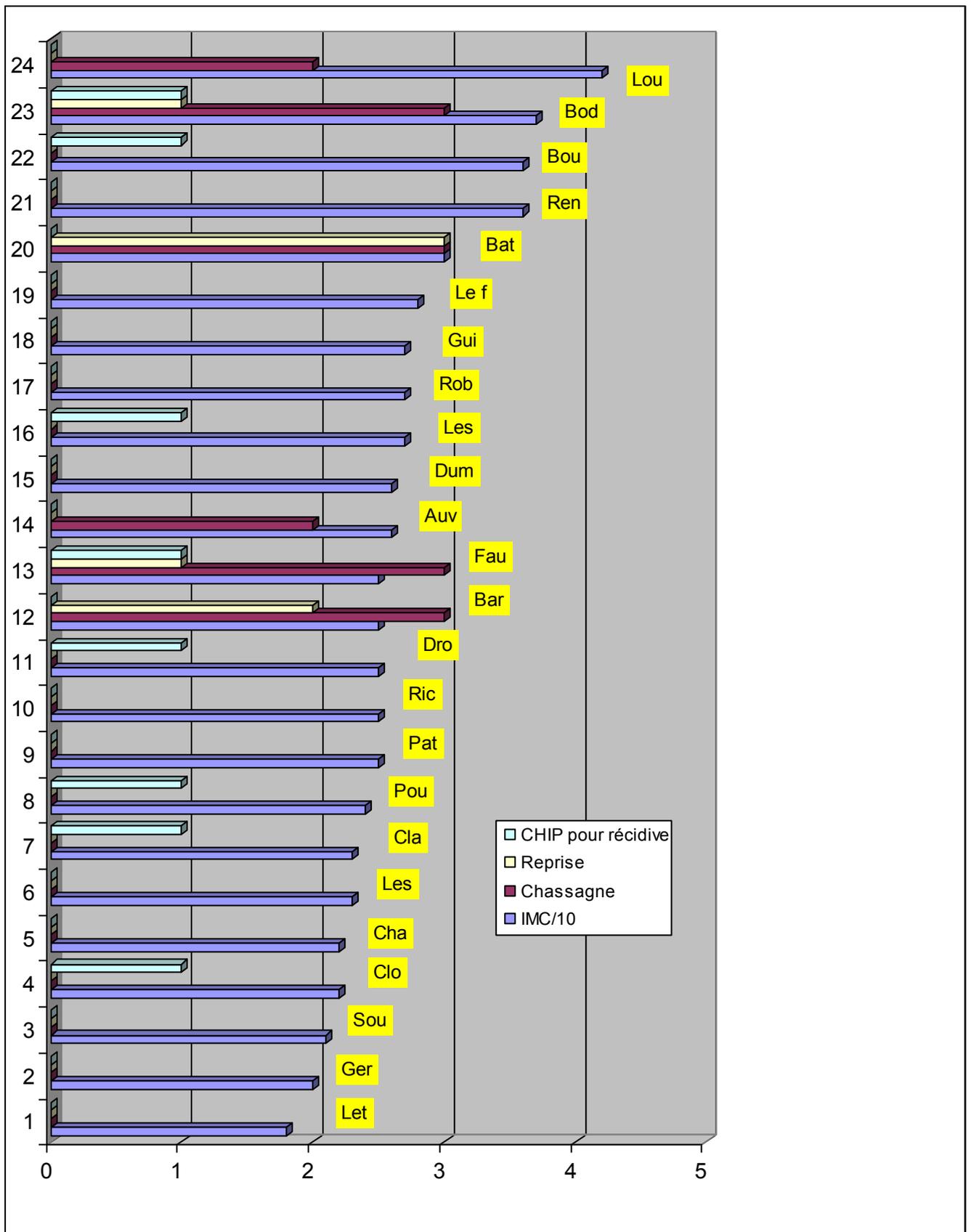


Figure 3 : représentation Graphique des indications CHIP, reprise et score de Chassagne Versus IMC/10.

N°	NOM	IMC	SCORE DE CHASSAGNE	Reprise chirurgicale	INDICATION CHIP
1	Lou	42	2 : subocclusion	Non	Clôture
2	Pat	25	0	Non	Clôture
3	Le f	28	0	Non	Clôture
4	Les	23	2 : abcès profond, traitement médical	Non	Clôture
5	Clo	22	0	Non	Récidive
6	Ric	25	0	Non	Clôture
7	Dro	25	0	Non	Récidive
8	Les	27	0	Non	Récidive
9	Sou	21	0	Non	Clôture
10	Pou	24	0	Non	Récidive
11	Bar	25	3 : hémopéritoine 3 : fistule rectovaginale	Oui Oui	Clôture
12	Le t	18	0	Non	Clôture
13	Ren	36	0	Non	Clôture
14	Rob	27	0	Non	Clôture
15	Cla	23	0	Non	Récidive
16	Ger	20	0	Non	Clôture
17	Auv	26	2 : pyélonéphrite	Non	Clôture
18	Cha	22	0	Non	Clôture
19	Gui	27	0	Non	Clôture
20	Bat	30	3 : fistule gastrique 1 : abcès superficiel	2 reprises 1 reprise	Clôture
21	Bod	37	3 : fistule colique	Reprise	Récidive
22	Dum	26	0	Non	Clôture
23	Bou	36	0	Non	Récidive
24	Fau	25	3 : cholépéritoine	Reprise	Récidive

Tableau 8 : complications en fonction des patientes

La durée d'hospitalisation moyenne est de 17 jours. Les suites ont été simples pour 17 patientes. Il n'y a pas eu de décès per ou postopératoire. Nous avons évalué pour chaque patiente la douleur sur une EVA à la sortie de l'unité de soins continus et à la sortie de l'hospitalisation en milieu conventionnel (tableau 9).

<b>Durée d'hospitalisation</b>	17.2 jours (8-85)
<b>Suites simples</b>	17 patientes
<b>Reprise chirurgicale</b>	4 patientes
<b>Complications médicales</b>	3 patientes
<b>Décès per opératoire / post opératoire</b>	0
<b>Evaluation de la douleur (EVA)</b>	Sortie USC 2.95 (0-6) Sortie hospitalisation 0.61 (0-2)

*Tableau 9 : suivi post opératoire*

### 3.5 SUIVI POST OPERATOIRE A LONG TERME

Le suivi des patientes varie de 2 à 120 mois soit une médiane de 30.3 mois. Il nous est difficile d'apprécier la survie et la survenue d'événements indésirables compte tenu de ce recul encore faible. Le taux de récurrence est de 9/24 dont 2 décès (tableau 10).

Les récurrences sont locorégionales pour 6 patientes sous forme de CP et à distance pour 3 patientes (médiastinale, hépatique et une cérébrale). La prise en charge de ces récurrences est médicale avec une chimiothérapie par hycantin et/ou caelyx.

	Nom	Age	Indication	Stade initial	Suivi	État
1	Lou	63	Clôture	III	17 mois	Décédée en octobre 2006 récidive.
2	Pat	54	Clôture	III	28	Vivante sans récidive
3	Le f	61	Clôture	III	26	Vivante sans récidive
4	Les	62	Clôture	III	10	Décédée le 18/01/07 récidive
5	Clo	60	Récidive	II	60	Vivante sans récidive
6	Ric	49	Cloture	III	18	Vivante avec récidive (péritonéale, chimiothérapie, 12/10/07)
7	Dro	65	Récidive	I	36	Vivante avec récidive (latérovésicale, chimiothérapie, 22/01/08)
8	Les	49	Récidive	III	60	Vivante sans récidive
9	Sou	49	Clôture	III	16	Vivante avec récidive (ganglionnaire, chimiothérapie)
10	Pou	54	Récidive	I	132	Vivante avec récidive (collection arrière cavité des épiploons, chimiothérapie)
11	Bar	68	Clôture	III	15	Vivante avec récidive (ganglionnaire, chimiothérapie, 10/01/2008)
12	Le t	68	Clôture	III	14	Vivante avec récidive (ganglionnaire, chimiothérapie, 11/02/08)
13	Ren	49	Clôture	IV	11	Vivante sans récidive
14	Rob	57	Clôture	III	10	Vivante sans récidive
15	Cla	64	Récidive	III	84	Vivante avec récidive (pelvienne et périhépatique, chimiothérapie, 19/02/08)
16	Ger	62	Clôture	III	7	Vivante sans récidive
17	Auv	40	Clôture	IV	5	Vivante sans récidive
18	Cha	63	Clôture	III	5	Vivante sans récidive
19	Gui	68	Clôture	III	4	Vivante sans récidive
20	Bat	65	Cloture	III	4	Vivante sans récidive
21	Bod	62	Récidive	III	60	Vivante sans récidive
22	Dum	55	Clôture	III	2	Vivante sans récidive
23	Bou	53	Récidive	I	24	Vivante sans récidive
24	Fau	57	Récidive	III	80	Vivante sans récidive

Tableau 10 : suivi à moyen et long terme

N°	Diagnostic	Stade initial	Chirurgie	Chimiothérapie adjuvante	Fin du traitement initial	Récidive	CHIP	Recul	Suivi
5	01/03	II	R2	6 carbo taxol	09/03	2006 : récidive pelvienne, chimiothérapie par caelyx	11/09/06	60	VSR
7	05/05	I	R0	6 carbo taxol	01/06	07/06 : récidive pelvienne, chimiothérapie par caelyx	25/09/06	36	VAR : reprise chimiothérapie (01/08 à 15 mois)
8	02/03	III	R1	6 carbo taxol	10/03	2006 : récidive pelvienne, chimiothérapie	10/10/06	60	VSR
10	12/97	I	R0	6 cysplatine endoxan	08/98	2006 : récidive carcinose péritonéale, 7 cures de carbo-taxol	04/12/06	132	VAR : reprise chimiothérapie (07/07 à 8 mois)
15	03/01	III	R2	6 carbo taxol	11/01	- 08/04 : 6 cures de carbo-taxol - 01/05 : Chirurgie pelvienne - 12/06 : 6 cures d'oxaliplatine	17/06/07	84	VAR : reprise chimiothérapie (02/08 à 8 mois)
21	01/03	III	R1	6 carbo taxol	10/03	2006 : reprise de la chimiothérapie	11/02/07	60	VSR
23	06/06	I	R1	non	08/06	2007 : récidive de la CP, 6 cures de carbo-taxol	03/03/08	24	VSR
24	08/01	III	R0	6 carbo taxol	04/02	- 2006 : 6 cures de carbo-taxol - 09/07 : chimiothérapie par carbo-caelyx	08/04/08	80	VSR

*Tableau 11 : suivi des patientes prises en charge en situation de récidives.*

*VSR : vivante sans récidive*

*VAR : vivante avec récidive*

Le tableau 11 reprend uniquement les parcours de soin des patientes prises en charge dans le cadre d'une récurrence du cancer de l'ovaire. Notre série comporte 8 patientes sur 24 ayant bénéficiées d'une CHIP dans le cadre d'une récurrence.

## 4 DISCUSSION

---

Nous avons montré qu'une CHIP dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale de cancer de l'ovaire avancé, réalisée après six cures de chimiothérapie intraveineuse permettant de valider la chimiosensibilité et avec une bonne pré sélection des patientes , permettait de limiter la morbidité grave avec une mortalité post opératoire nulle et une morbidité grave acceptable. L'interprétation de nos résultats en termes de survie est limitée par le faible recul.

Dans la littérature, 17 séries, dont 9 séries de plus de 20 patientes, sont spécifiquement dédiées aux patientes prises en charge par CHIP pour un cancer avancé de l'ovaire. Ces séries permettent d'envisager à la fois la tolérance du traitement son efficacité et les perspectives en matière de recherche clinique <sup>29</sup>. La CHIP appliquée au cancer de l'ovaire est encore aujourd'hui une technique de recours en cours d'évaluation.

Le tableau 12 rapporte les séries publiées et leurs principales caractéristiques. Cette revue de la littérature montre la grande variété de produits utilisés, de doses, ainsi que l'hétérogénéité des techniques : méthode d'application, durée, température.

Auteurs	N°	Indication	Produits	Posologies	Techniques	Durée	Température
Steller (1999) <sup>30</sup>	6	Clôture	Carboplatine	800-1200mg/m <sup>2</sup>	Fermée	90 mn	41-43°C
Van der vange N (2000) <sup>27</sup>	5	récidive	CDDP	50mg/m <sup>2</sup> (3 ptes) 70mg/m <sup>2</sup> (2 ptes)	Ouvert	90mn	42-43°C
Deraco M (2001) <sup>31</sup>	27	Récidive	CDDP- Mitomycine	25mg/m <sup>2</sup> - 3.3mg/m <sup>2</sup> /l	Fermée	60 mn	42.5°C
Chatzigeorgiou K (2003) <sup>32</sup>	20	Récidive	CDDP	50-70mg/m <sup>2</sup>	Fermé	120mn	39-40°C
De Bree (2003) <sup>33</sup>	18	NP	Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup>	Fermée	120mn	41-43°C
Kecmanovic DM (2003) <sup>34</sup>	11	mixte	Adriamycine	0.1 mg/kg	Fermée		40°C
Piso P (2004) <sup>35</sup>	19	mixte	CDDP	75mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	90mn	41,5°C
Zanon C (2004) <sup>36</sup>	30	récidive	CDDP	100mg/m <sup>2</sup> (9 p) 150mg/m <sup>2</sup> (21 p) + thiosulfate	Fermé	60mn	41,5°C
Ryu (2004) <sup>37</sup>	26	clôture	Carboplatine +interféron	350 mg/m <sup>2</sup> 5MUI/m <sup>2</sup>	Fermé		43-44°C
Reichman T (2005) <sup>38</sup>	13	mixte	CDDP	50mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	90mn	40°C
Gori J (2005) <sup>39</sup>	29	Consolidation	CDDP	100mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	60mn	41-43°C
Raspagliesi F (2006) <sup>40</sup>	40	récidive	CDDP - Mitomyc CDDP - Doxo	25mg/m <sup>2</sup> 43mg/L	Fermé	NP	42,5°C
Rufian (2006) <sup>41</sup>	33	mixte	Paclitaxel	60 mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	60mn	41-43°C
Helm (2007) <sup>42</sup>	18	mixte	CDDP	100mg/m <sup>2</sup>	Fermé	90mn	41-43°C
Cotte (2007) <sup>43</sup>	45	mixte	CDDP	20 mg /m <sup>2</sup> /L (4 à 6 L)=80mg	Fermé	90mn	44-46°C inflow
Lentz (2007) <sup>44</sup>	16	mixte	Carbo	400 à 1200mg m <sup>2</sup>	Fermé	90mn	39-43°C
Bae (2007) <sup>45</sup>	67	Cloture	Carbo(45) Paclitaxel (22)	350mg/m <sup>2</sup> 175 mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	90mn	43-44°C

Tableau 12 : Séries publiées : principales caractéristiques.

N : nombre de patientes dans la série,

Indication : CHIP de clôture, pour une récidive ou population mixte.

#### 4.1 CYTOREDUCTION CHIRURGICALE (CRC)

Dans neuf études, la définition de d'exérèse chirurgicale complète est définie par les auteurs (tableau 13). Les études de Raspagliesi, Reichman et Zanon utilisent la classification décrite par Jacquet et Sugarbaker<sup>46</sup>. Dans cette classification, CCR-0 correspond à l'absence lésion visible après CRC, CCR-1 : résidus tumoraux <2.5 mm, CCR-2 : résidus tumoraux compris entre 2.5 mm et 2.5 cm et CCR-3 : résidus tumoraux > 2.5 cm de diamètre ou de nodules tumoraux multiples confluent. Les stades CCR-0 et CCR-1 sont considérés comme CRC complète.

Le taux de CRC complète selon la définition de Sugarbaker est variable selon les séries : Raspagliesi affiche un taux de CRC complète de 100%, Reichman 85% et Zanon 77%. Les autres auteurs utilisent d'autres définitions de CRC complète. Piso considère que la CRC est complète pour des résidus tumoraux < 2mm et l'obtient chez 9 patientes sur 19. Pour De Bree et Van der Vange, la CRC est complète pour des résidus < 5mm, obtenu pour 15 patientes sur 19 et 5 patientes sur cinq respectivement. Ryu et Rufian considèrent que la CRC est complète pour des résidus tumoraux < 1 cm pour 48 patientes sur 57 et 28 patientes sur 30 respectivement. Enfin pour Chatzigeorgiou, la CRC est complète pour des résidus tumoraux inférieurs à 1.5 cm qu'il obtient pour 12 patientes sur 20.

La majorité des études ont montré la relation entre une cytoréduction chirurgicale complète et l'amélioration du pronostic<sup>47</sup>. Look<sup>48</sup> a montré dans une analyse multivariée que la CRC (lésions résiduelles < 2.5 mm) est associée à une augmentation de la médiane de survie : 55.9 mois versus 8 mois,  $p=0.037$ . De la même façon, Raspagliesi a montré dans une analyse multivariée que le CCR score, le performans status selon la définition de l'OMS et l'étendue de la CP influencent le pronostic. Rufian a montré que la CRC complète et le staging ganglionnaire sont des facteurs prédictifs de la survie. Ryu rapporte qu'une CRC complète définie par des résidus tumoraux inférieurs à 1 cm améliore significativement la survie sans récurrence (hazard ratio 0.38,  $P=0.0005$ ) et la survie globale (hazard ratio 0.38,  $P=0.0003$ ). Reichman a montré que les patientes qui ont eu une CRC incomplète, ont une médiane de survie globale de 20 mois ( $P=0.03$ ). Ces définitions variées rendent difficiles les comparaisons des études et justifient à l'avenir de travailler à partir d'une classification de la CCR qui soit homogène est validée par tous.

Le tableau 13 présente les séries ayant étudié la corrélation entre la CRC et la survie globale.

<b>Auteurs</b>	<b>Patientes</b>	<b>Définition CRC</b>	<b>% de CRC</b>	<b>Impact sur la SG</b>	<b>p</b>
Rufian	30	<1cm	85	Oui	<0.001
Raspagliesi	40	<2.5 mm	100	Oui	Non évaluable
Reichman	13	<2.5 mm	85	Oui	0.03
Piso	19	<2 mm	47	Oui	Non significatif
Zanon	30	<2.5 mm	77	Oui	Non évaluable
Ryu	57	<1 cm	84	Oui	0.003
Chatzigeorgiou	20	<5 mm	60	Oui	<0.05
De Bree	19	<5 mm	79	Non évalué	Non évalué
Van der Vange	5	< 5mm	100	Non évalué	Non évalué

*Tableau 13 : définitions et résultats de la CRC*

L'exérèse chirurgicale complète de la maladie macroscopique est indispensable pour la réalisation de la CHIP. La chimiothérapie est appliquée directement sur le péritoine pour traiter la maladie infra clinique résiduelle qui est à l'origine quasi inéluctable de la CP. Le caractère complet de l'exérèse est fondamental, car la chimiothérapie ne pénètre pas au delà de 3 mm de profondeur (cf : <sup>49, 50, 51</sup>) Le reliquat tumoral doit être nul ou constitué de micronodules de moins de 2 mm.

Cette nécessité de résection complète justifie la chirurgie complète, lourde, source de complications

#### 4.2 MORBIDITE

Nous rapportons 4 complications majeures (grade 3 ou 4 selon Chassagne) sur 24 patientes : 1 hémopéritoine avec une fistule recto vaginale, 1 péritonite par fistule colique, 1 péritonite par fistule gastrique, 1 cholépéritoine, soit un taux de 17%.

Les principaux facteurs de risque de complication sont : le score ASA élevé, l'état général des patientes, l'IP important, le BMI supérieur à 30 et le nombre d'interventions chirurgicales préalables. Cela permet d'effectuer une présélection des patientes. Il apparaît clairement souhaitable d'envisager dès le traitement initial de diriger la patiente porteuse d'un cancer avancé de l'ovaire en CP vers un service chirurgical spécialisé. L'impact en termes d'amélioration de la survie a été démontré dans la littérature <sup>13</sup>.

La morbidité sévère de la CHIP, toutes indications confondues, nécessitant un retour en unité de soins intensifs, une procédure invasive ou une réintervention, classée III-IV selon le score de Chassagne, varie de 5 à 36%. Les principales complications sévères, grade III-IV, sont des fistules digestives, par lâchage de sutures ou perforation, des abcès profonds, des syndromes hémorragiques intra abdominaux, des pancréatites et une toxicité rénale et hématologique<sup>29</sup>. En cas d'association CHIP et sutures digestives le taux de complications digestives a été évalué à 11,3%<sup>52</sup>. Du fait de la diversité des outils choisis pour décrire la morbidité dans les séries cliniques, il est difficile de comparer ces études. Néanmoins il semble, à travers 3 analyses multi variées concernant des patients traitées pour carcinose d'origine digestive, que la durée de la chirurgie, l'étendue de la carcinose et le nombre d'anastomoses digestives sont des facteurs de risque indépendants de complication<sup>53, 19, 54</sup>. Dans le contexte plus spécifique de la carcinose péritonéale d'origine ovarienne, le taux de réintervention pour une complication sévère varie de 0 à 16% et la durée d'hospitalisation de 8 à 25 jours avec une moyenne de 17 jours<sup>29</sup>. Le CDDP fait apparaître une toxicité rénale spécifique liée à une tubulopathie proximale. Plusieurs auteurs proposent l'utilisation du Thiosulfate ou de l'Amifostine pour protéger les reins en cas d'utilisation du CDDP en plus de l'hyperhydratation recommandée<sup>55, 56</sup>.

La CHIP associe les risques liés à l'intervention chirurgicale de la carcinose péritonéale et les risques liés à l'utilisation d'une chimiothérapie chauffée à 42+/-1°C. En terme de fréquence ces risques sont augmentés par le nombre de gestes de résection chirurgicale, par la durée de l'intervention, l'intensité des traitements antérieurs, le nombre d'interventions chirurgicales antérieures, le nombre de cures de chimiothérapie intraveineuse antérieures, et par l'état général initial de la patiente. Dans la série de Gori et al, il n'y a aucune complication post opératoire, les patientes ayant eu leur CHIP avec 100mg/m<sup>2</sup> de CDDP pendant 60 mn chauffé à 41-43°C, dans le cadre d'un second look avec simple adhésiolyse et des biopsies mais sans aucune résection chirurgicale. Les suites post opératoires immédiates imposent en cas de CHIP une hospitalisation en Unité de Soins Continus ou en Unité de Soins Intensifs.

La morbidité est envisagée à travers les publications de séries de patientes traitées pour un cancer de l'ovaire avec une CHIP en monothérapie à base de CDDP (tableau 14). La chirurgie lourde du cancer de l'ovaire, les réinterventions inhérentes à la prise en charge du cancer de l'ovaire comportent un risque de morbidité. Gori a également comparé le taux de complications entre les deux groupes de son étude : traitement standard (chirurgie seule et chimiothérapie systémique) et traitement novateur (CRC et CHIP), il n'y a pas de différence significative entre ses deux groupes.

Auteur (n)	H	Décès	Digestif	IRA	Hémorragie	Hématologique	Neuro	IDM
Van der vange N (5)	25 17/42	0	Ileus : 11J fistule : 0	0	0	0	0	0
Chatzigeorgiou K (20)	12 9/22	2/20 IRA	Ileus : NP fistule : 0	2	0	0	0	1
Piso P (19)	25 11/58	1/19 IRA	Ileus: Np Fistule : 2 Pancreas:1	0	1	0	Neuro:1	0
Zanon C (30)	12 7/29	1/30 EP	Ileus: Np fistule :2 Cholecystite :1	0	0	Thrombopénie :1	0	0
Reichman T (13)	8 4/14	0	Ileus :Np fistule :0	0	0	0	0	0
Gori J (29)	NP	0	Ileus :Np fistule :0	0	0	0	0	0
Helm (18)	11 5/49	1/18 EP	Ileus : 7J fistule :1 occlusion :1	1	1	Thrombopénie :1 Leucopénie :1	Neuro :1	2
Cotte (45)	17 6/41	2/45 IRA IDM	Ileus : 15J fistule:1 pancreas:1	1	0	Leucopénie:1	0	1

*Tableau 14* : Morbidité des séries de patientes traitées pour un cancer de l’ovaire avec une CHIP en monothérapie à base de CDDP

n : nombre de patientes de la série

H : durée d’hospitalisation

EP : embolie pulmonaire

Digestif : complications digestives

IRA : insuffisance rénale aiguë

Neuro : complications neurologiques

*IDM* : infarctus du myocarde

➤ **la durée d'hospitalisation**

Les résultats poolés de ces 8 séries montrent une durée moyenne d' hospitalisation de 16 jours (extrêmes : 4-58).

➤ **la morbidité digestive**

Le retard de reprise du transit : trois auteurs évoquent un retard de reprise du transit de 7 à 15 jours. Ce retard nécessite un traitement médical, il s'agit d'une complication de grade 2.

L'occlusion: Un seul auteur de ces 8 séries, évoque une reprise chirurgicale pour traiter une occlusion, il s'agit d'une complication de grade 3.

La fistule digestive : Sur les 179 patientes de ces 8 séries, 6 fistules digestives ont été signalées dont une a pu bénéficier d'un traitement médical (grade 2) et les 5 autres d'une reprise chirurgicale (grade 3). Les publications ne permettent pas d'évaluer le réel taux de fistule en fonction du taux de chirurgie digestive, sur les 179 patientes toutes n'ont pas eu de chirurgie digestive.

Le CDDP peut entraîner une élévation des enzymes hépatiques voir de la bilirubine (cytolyse et choléstase).

Les conséquences hépatobiliaires et pancréatiques, sur l'ensemble des 8 séries, il est signalé une fistule pancréatique et une pancréatite traitées médicalement (grade 2) et une cholecystite aigue post opératoire nécessitant une reprise chirurgicale (grade 3).

➤ **La morbidité urinaire**

Les risques de traumatismes ou plaies urinaires per opératoires sont rares. Il peut s'agir essentiellement de plaies per opératoires dans le contexte de résections péritonéales. Un auteur signale une plaie de vessie réparée pendant l'intervention.

Le risque urinaire majeur est lié à la toxicité rénale du CDDP responsable d'insuffisance rénale. Cette toxicité apparaît, dans le contexte de l'IP, au delà de 100mg/m<sup>2</sup>. Deux produits sont proposés pour protéger les reins dans ce contexte : le thiosulfate ou l'amifostine.

Hypomagnesemie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypokaliémie, et hypophosphatémie sont décrits avec le CDDP, probablement liés à la tubulopathie du platine. Deux auteurs, Helm et Van der Vange, décrivent ces perturbations facilement rééquilibrées en l'absence d'une insuffisance rénale persistante. Ces anomalies prévisibles justifient le contrôle systématique des ces ions dans les premiers jours suivant la CHIP au CDDP.

➤ **Les risques hémorragiques**

Les risques de saignements sont liés à l'importance des exérèses chirurgicales, associées aux curages rétro-péritonéaux quand ceux-ci n'ont pas déjà été réalisés. La thrombopénie liée au passage plasmatique du CDDP participe à aggraver ce risque. Il s'agit d'un risque de grade 2 quand une transfusion est suffisante ou d'un grade 3 quand il faut avoir recours à une reprise chirurgicale en urgence. Dans les 8 séries sur les 179 patientes, deux ont été réopérées pour un syndrome hémorragique intra-abdominal. La surveillance systématique de la NFS permet d'envisager l'indication de la transfusion plaquettaire dès l'apparition d'une thrombopénie sévère sans attendre le syndrome hémorragique clinique.

➤ **Les risques infectieux**

Comme pour toute chirurgie abdominale on peut observer des abcès superficiels de parois. Il s'agit généralement de complication de grade 1-2 ne nécessitant que des soins infirmiers.

Helm a déclaré des phénomènes de nécrose pariétale sur le trajet des drains nécessitant une reprise chirurgicale grade 3.

Helm et Piso ont signalé 3 septicémies nécessitant un traitement médical.

➤ **Les risques hématologiques**

Ces risques sont liés à la toxicité hématologique du CDDP. La myelodépresseion survient dans 25 à 30% des cas de patients traités par le CDDP par voie intraveineuse. Son apparition dans le cas de traitement IP dépend du passage plasmatique. L'ensemble des lignées peut être concerné. Le nadir des leucocytes et des plaquettes survient entre le 18<sup>ème</sup> et le 23<sup>ème</sup> jour avec la plupart des patientes qui sont revenues à la normale au 39<sup>ème</sup> jour.

L'anémie apparaît avec la même fréquence et la même cinétique que les deux autres atteintes.

En pratique les 4 séries utilisant le CDDP à moins de 80mg n'ont aucune toxicité hématologique. La série de Cotte et al, avec le CDDP équivalent à 80 mg a 2 leucopénies de grade III. Dans les 3 séries utilisant le CDDP à 100 mg/m<sup>2</sup>, Zanon a observé une thrombopénie sur 30 patientes, Helm une thrombopénie et une leucopénie sur 18 patientes et Gori aucune toxicité hématologique sur les 32 patientes.

➤ **les risques neurologiques**

Ces risques font partie de la toxicité du CDDP, neuropathie périphérique, ototoxicité. Dans les séries aucune ototoxicité n'a été décrite. Deux auteurs ont décrit une neuropathie

périphérique chacun sur une patiente. Ce risque d'atteinte périphérique est rare après une injection unique de CDDP.

➤ **Les risques de pathologie thrombo embolique**

L'association d'une pathologie cancéreuse intra abdominale, d'une intervention parfois lourde, sont des facteurs favorisant les risques thromboemboliques et justifiant d'un traitement préventif prolongé. Sur les 179 patientes des 8 séries de patientes traitées par CHIP à base de CDDP, deux sont décédées d'une embolie pulmonaire massive. La prévention du risque thrombo embolique est systématique après toute chirurgie notamment abdominale dans un contexte carcinologique .

➤ **Les risques cardiaques**

Le contexte d'une chirurgie lourde chez des patientes souvent âgées, porteuses de comorbidité, favorise les complications cardiaques. Dans les 8 séries (179 patientes), 4 patientes ont présenté un infarctus du myocarde, dont une patiente est décédée.

➤ **Les risques d'épanchement**

La carcinose ovarienne favorise l'apparition d'ascite. Dans les suites de la CHIP il est fréquent de voir réapparaître une ascite qui doit être drainée en percutanée sans réintervention.

La déperitonisation des coupes diaphragmatiques favorise l'apparition d'épanchement pleural réactionnel. Ces épanchements nécessitent un drainage percutané.

➤ **Les risques et contraintes psychologiques**

Sur le plan psychologique la CHIP s'inscrit dans un contexte psychologiquement difficile puisqu'il s'agit de l'annonce à la fois d'une maladie grave avec un pronostic sombre et d'une perspective de traitement lourd. La CHIP est donc source d'inquiétude.

La question du choix d'une stratégie thérapeutique lourde a été étudiée. Donovan <sup>57</sup> a étudié le choix des patientes pour une prise en charge lourde en alternative à une prise en charge palliative dans un contexte de cancer ovarien récidivant. Les patientes préfèrent subir un traitement potentiellement lourd plutôt qu'une prise en charge purement palliative si la perspective d'un espoir d'amélioration de la survie associée au traitement lourd est d'au moins 5 mois.

En terme de qualité de vie la CHIP est source d'altération de la qualité de vie en comparaison avec le traitement standard pendant la période de traitement mais la qualité de vie redevient comparable en fin de traitement <sup>58</sup>.

L'appréciation de la morbidité est difficile compte tenu des complications majeures et mineures qui sont soit associées, soit dissociées selon les auteurs. Cependant la différence de morbidité entre CRC du traitement standard du cancer de l'ovaire et CRC avec CHIP est non significative ce qui permet de proposer ce nouveau traitement aux patientes.

### 4.3 MORTALITE

La mortalité liée à la CHIP est d'ordre chirurgicale et médicale, liée notamment à l'ampleur des résections chirurgicales et à la toxicité propre du produit choisi. La mortalité, dans les séries (tableau 15) traitant du cancer de l'ovaire, varie de 0 à 10% <sup>40, 33</sup>, liée essentiellement à l'âge des patientes et à la température de chauffage <sup>54</sup>. Nous n'avons eu aucun décès per opératoire, ni post opératoire. La chirurgie de la CP sans CHIP est pourvoyeuse de mortalité, aggravée par l'importance des gestes notamment sus mésocoliques : splénectomie, cholecystectomie, pancréatectomie caudale, péritonectomie des coupes diaphragmatiques <sup>59</sup>. En cas de chirurgie lourde, pour cancer avancé ou récidive, avec un fort taux de résection complète, le risque de mortalité est de 2,8% <sup>60</sup>. Les patientes doivent être informées du fait que la CHIP peut augmenter la fréquence de la mortalité.

La majorité des séries rapportent leur taux de mortalité. Pour 6 d'entre elles, il n'y a eu aucun décès. Pour 6 autres, il y a eu 1 décès (2 à 10 %), pour 3 séries, il y a eu 2 décès ( 3.3% à 11%) et pour 2 séries, la mortalité n'est pas connue. Les causes de décès sont dues à des complications médicales de cette chirurgie lourde : insuffisance rénale aigüe, embolie pulmonaire et infarctus du myocarde.

La mortalité est inférieure à 11% avec une médiane de mortalité aux alentours de 4%. On remarque que les taux de mortalité les plus faibles sont obtenus par les équipes les plus entraînées (séries plus importantes). Comme pour toutes les techniques chirurgicales complexes, il semble que la courbe d'apprentissage soit corrélée aux résultats obtenus <sup>61</sup>.

<b>Auteur</b>	<b>N</b>	<b>Indication</b>	<b>Produit</b>	<b>Posologie</b>	<b>Décès</b>	<b>Diag</b>
Steller (1999)	6	Clôture	Carboplatine	800-1200mg/m <sup>2</sup> )	NC	
Van der vange N (2000)	5	récidive	CDDP	50mg/m <sup>2</sup> (3 ptes) 70mg/m <sup>2</sup> (2 ptes)	0	
Deraco M (2001)	27	Récidive	CDDP- Mitomycine	25mg/m <sup>2</sup> - 3.3mg/m <sup>2</sup> /l	1	
Chatzigeorgiou K (2003)	20	Récidive	CDDP	50-70mg/m <sup>2</sup>	2	IRA
De Bree (2003)	18	NP	Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup>	2	
Kecmanovic DM (2003)	11	mixte	Adriamycine	0.1 mg/kg	1	
Piso P (2004)	19	mixte	CDDP	75mg/m <sup>2</sup>	1	IRA
Zanon C (2004)	30	récidive	CDDP	100mg/m <sup>2</sup> (9 p) 150mg/m <sup>2</sup> (21 p) + thiosulfate	1	EP
Ryu (2004)	26	clôture	Carboplatine +interféron	350 mg/m <sup>2</sup> 5MUI/m <sup>2</sup>	1	
Reichman T (2005)	13	mixte	CDDP	50mg/m <sup>2</sup>	0	
Gori J (2005)	29	Cloture	CDDP	100mg/m <sup>2</sup>	0	
Raspagliesi F (2006)	40	récidive	CDDP - Mitomyc CDDP - Doxo	25mg/m <sup>2</sup> 43mg/L	0	
Rufian (2006)	33	mixte	Paclitaxel	60 mg/m <sup>2</sup>	0	
Helm (2007)	18	mixte	CDDP	100mg/m <sup>2</sup>	1	EP
Cotte (2007)	45	mixte	CDDP	20 mg /m <sup>2</sup> /L (4 à 6 L)=80mg	2	IRA IDM
Lentz (2007)	16	mixte	Carbo	400 à 1200mg m <sup>2</sup>	NC	
Bae (2007)	67	Cloture	Carbo(45) Paclitaxel (22)	350mg/m <sup>2</sup> 175 mg/m <sup>2</sup>	0	

*Tableau 15 : Mortalité*

#### 4.4 CHIP ET SECURITE DU PERSONNEL

La procédure de CHIP fait apparaître un risque d'exposition pour le personnel à deux moments principaux : le branchement de la poche de chimiothérapie à la machine et pendant le déroulement de l'application intra péritonéale à ventre ouvert. La préparation de la poche de chimiothérapie doit répondre aux normes de sécurité et de bonnes pratiques des actes liés aux produits cytotoxiques. La poche de chimiothérapie est préparée dans le service de préparation centralisée des chimiothérapies de l'établissement, selon la prescription validée, et livrée au bloc opératoire dans son emballage stérile. Au bloc opératoire, la tubulure de la poche de chimiothérapie est connectée à la machine par une tubulure sécurisée avec système de blocage. Le personnel effectuant cette connexion doit porter des gants ainsi qu'un masque avec visière de protection.

Plusieurs équipes ont analysé le risque lié aux évaporations éventuelles de chimiothérapie pendant la période de chauffage à ventre ouvert. Il n'a pas été détecté de vapeurs toxiques, notamment pas de traces de chimiothérapie, dans les émanations<sup>62, 63, 64</sup>.

Dans la technique à ventre ouvert le chirurgien brasse les anses digestives, ses mains et avant bras étant en contact avec la solution contenant la chimiothérapie. Ce risque de contact cutané au niveau des avant bras et des mains disparaît avec le port, en plus de la casaque renforcée, de gants particulièrement étanches et à longue manchette, couvrant la totalité de l'avant bras<sup>65</sup>. Une étude américaine a montré l'innocuité de la CHIP sur le personnel présent en salle si les règles de sécurité sont respectées. Ils ont réalisé des dosages urinaires et des dosages sur les gants des opérateurs ne montrant aucune atteinte du personnel<sup>63</sup>.

Devant l'absence de risque identifié un certain nombre de recommandations peuvent néanmoins être suivies pendant l'heure d'application de la CHIP : faire sortir de la salle les femmes enceintes, faire porter par le personnel présent dans la salle une casaque, un masque avec visière et des gants, et faire porter par le chirurgien effectuant les manipulations intra péritonéales, en plus de sa casaque renforcée et de son masque avec visière, des gants spécialement étanches avec long manchon protégeant les avant bras.

#### 4.5 DROGUES UTILISEES DANS LA CHIP OVAIRE

Les produits ayant démontré leur efficacité sur le cancer de l'ovaire sont les platines<sup>66</sup> et le paclitaxel en traitement standard. La combinaison de taxane (paclitaxel ou docetaxel) et de platine constitue le traitement de choix pour la chimiothérapie systémique du cancer de l'ovaire. Ces produits ont été testés en monothérapie en situation de CHIP.

#### 4.5.1 Cisplatine

Le cisplatine est le produit de référence dans le traitement du cancer de l'ovaire <sup>66</sup>. Il possède des propriétés pharmacologiques qui en font un excellent candidat pour l'administration IP <sup>67, 68, 69</sup>. De nombreuses études in vitro ont démontré que l'hyperthermie potentialisait son effet cytotoxique <sup>70, 71</sup>. Dans un modèle de carcinose chez le rat, Los et al, ont démontré l'avantage pharmacocinétique de la combinaison Cisplatine IP et hyperthermie <sup>72</sup>. La concentration intra-tumorale de platine est 4 fois plus importante qu'en condition normothermique, alors que la différence de concentration rénale n'est que de 2. Le même auteur avait déjà démontré que la pénétration intra tumorale du cisplatine après son administration IP n'était que de 3 mm <sup>49</sup>. L'association avec l'hyperthermie pourrait augmenter cette profondeur de pénétration, au moins jusqu'à 5 mm voir plus <sup>50</sup>. Plusieurs auteurs ont montré que l'on retrouvait chez l'homme avec le cisplatine les qualités requises pour le traitement intra péritonéal avec un gradient de diffusion donnant de meilleures concentrations péritonéales avec un faible passage plasmatique et une bonne concentration intra tumorale <sup>50, 23, 73</sup>. En situation de CHIP 63 à 73% du CDDP administré en IP est absorbé et le ratio de concentration péritonéale sur la concentration plasmatique est de 7 à 10 <sup>23, 74</sup>.

A ce jour 8 études pilotes analysant la faisabilité de la CHIP avec du Cisplatine pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire en situation de clôture d'une phase initiale ou en situation de récurrence, ont été publiées (tableau 16).

Auteur	n	Indications	Produit	Posologie	Technique	Durée	Température
Van der vange N (2000)	5	récidive	CDDP	50mg/m <sup>2</sup> (3 ptes) 70mg/m <sup>2</sup> (2 ptes)	Ouvert	90mn	42-43°C
Chatzigeorgiou K (2003)	20	Récidive	CDDP	50-70mg/m <sup>2</sup> amifostine	Fermé	120mn	39-40°C
Piso P (2004)	19	mixte	CDDP	75mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	90mn	41,5°C
Zanon C (2004)	30	récidive	CDDP	100mg/m <sup>2</sup> (9 p) 150mg/m <sup>2</sup> (21 p) + ate	Fermé	60mn	41,5°C
Reichman T (2005)	13	mixte	CDDP	50mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	90mn	40°C
Gori J (2005)	29	Consolidation	CDDP	100mg/m <sup>2</sup>	Ouvert	60mn	41-43°C
Helm (2007)	18	mixte	CDDP	100mg/m <sup>2</sup>	Fermé	90mn	41-43°C
Cotte (2007)	45	mixte	CDDP	80mg	Fermé	90mn	44-46°C inflow

Tableau 16 : Séries de CHIP pratiquées avec du CDDP

Il n'y a à ce jour aucune étude déterminant la dose maximale tolérée (DMT) du CDDP en situation de CHIP. Une étude d'escalade de doses en situation de cures de chimiothérapie IP avec chauffage de la solution administrée à 41°C, a montré que la dose tolérée était située entre 80 et 120 mg m<sup>2</sup> <sup>75</sup>. En situation de CHIP, 4 séries avec escalade de dose du CDDP ont été publiées. Van der Vaart et al, en 1998, ont publié une série de 5 patientes traitées avec la technique fermée, pendant 90mn, à 42°C. Trois patientes ont reçu 50mg/m<sup>2</sup> et 2 ont reçu 70mg/m<sup>2</sup> sans lien avec la tolérance clinique <sup>50</sup>. Bartlett et al, en 1998, ont publié une série de 27 patients traités par la technique fermée pendant 90mn à 42-43°C avec des doses croissantes de CDDP, de 100 à 350 mg/m<sup>2</sup> <sup>76</sup>. Une toxicité grade 3 hépatique est survenue dès le palier des 200mg/m<sup>2</sup> sur 2 des 3 patientes du palier, puis à 300 mg/m<sup>2</sup> sur 3 des 3 patients du palier et une toxicité rénale de grade 3 est survenue sur 1 des 2 patients du palier 350 mg/m<sup>2</sup>. Cho et al, en 1999, ont publié une série de 56 patients traités par la technique fermée pendant 90mn à 42-43°C, recevant des doses croissantes de CDDP, de 100mg/m<sup>2</sup> à 400mg/m<sup>2</sup>, sans définition de l'impact de la tolérance sur l'arrêt éventuel des paliers <sup>23</sup>. Panteix et al, en 2002, ont publié une série de 16 patientes traitées par la technique fermée pendant 90mn à 41-43°C, avec des doses croissantes de CDDP de 60 à 100 mg/m<sup>2</sup> sans définition de l'arrêt des paliers sur la tolérance des patientes <sup>74</sup>.

#### 4.5.2 Carboplatine

Le carboplatine a montré son intérêt dans la CHIP. Lentz <sup>44</sup> a réalisé une étude pharmacocinétique afin de déterminer la dose maximale administrable de carboplatine. Il a pratiqué des CHIP avec des paliers de dose successifs : 400 , 600, 800, 1000, 1200 mg/m<sup>2</sup>. A 1200 mg/m<sup>2</sup>, les patientes ont présenté des pancytopenies. La dose maximale tolérable est de 1000 mg/m<sup>2</sup>.

Il a également montré qu'une CHIP réalisée dans la prise en charge initiale d'un cancer de l'ovaire n'excluait pas de faire une chimiothérapie systémique en post opératoire.

#### 4.5.3 Oxaliplatine

Ceelen <sup>77</sup> a étudié l'utilisation de l'oxaliplatine. Il a recherché les complications après CHIP, technique du coliseum, 30 minutes de chauffage à 41.5°C avec de l'oxaliplatine dosée à 460 mg/m<sup>2</sup>. Il a constaté 0% de mortalité et une morbidité de 24%. Parmi ces complications, il y a de nombreux désordres électrolytiques, perturbations hépatiques sans impact sur la morbidité.

Afin d'évaluer les effets sur le pronostic, il conclue qu'il est nécessaire de réaliser des études prospectives avec un recul plus important.

#### 4.5.4 Taxanes

Le cancer de l'ovaire est théoriquement une cible pour les taxanes. Le choix des taxanes est rationnel. Les taxanes ont une forte activité contre les cellules cancéreuses ovariennes. La pharmacocinétique des taxanes est favorable parce que leur fort poids moléculaire limite leur absorption dans la cavité péritonéale et leur premier passage hépatique. Les modèles animaux et humains des études pharmacocinétiques ont montré la possibilité d'obtenir des concentrations intra-péritonéales très élevées et de fortes concentrations intra-tumorales alors que les concentrations systémiques sont faibles <sup>78</sup>.

De Bree <sup>79</sup> a montré l'efficacité des taxanes dans son étude pharmacocinétique de 2008 portant sur 13 patientes. La CHIP a été réalisée avec du paclitaxel à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> avec un temps de chauffage de deux heures. La mortalité est nulle. La morbidité est de 38% : 2 infections de parois, 1 thrombose veineuse profonde, 2 thrombopénies de grade I, 2 neutropénies de grade II et une pancytopenie de grade III. La concentration de paclitaxel intrapéritonéale maximale est de 101 mg/l soit 1178 fois plus que la concentration maximale systémique. Le rapport paclitaxel intrapéritonéal/paclitaxel intraveineux est de 1462 pendant

la CHIP puis de 368 pendant les cinq premiers jours post opératoires. On retrouve du paclitaxel dans les drains abdominaux pendant 2.7 jours après la CHIP malgré un lavage abondant.

La CHIP pratiquée avec des taxanes est faisable, la morbidité est acceptable. Le profil pharmacocinétique du paclitaxel semble favorable au développement de son utilisation. Mais malgré tout il y a à ce jour peu de séries publiées avec les taxanes.

#### 4.6 IMPACT DE LA CHIP SUR LA SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE

La médiane de suivi dans les études varie de 13.7 à 30 mois. Les survies sont rapportées dans le tableau 17 çï dessous.

Auteur	N	Suivi moyen	Survie globale	Survie sans récidive
Steller (1999)	6	NE	NE	NE
Van der vange N (2000)	5	NE	NE	NE
Deraco M (2001)	2 7	NE	55% à 2 ans	NE
Chatzigeorgiou K (2003)	2 0	NE	R<1,5cm : 44mois R>1,5cm : 7 mois	NE
De Bree (2003)	1 8	30	54 mois	NE
Kecmanovic DM (2003)	1 1	NE	22 mois	NE
Piso P (2004)	1 9	24 mois	33 mois	NE
Zanon C (2004)	3 0	19 mois	28 mois 38 mois CRC optimale	17 mois
Ryu (2004)	2 6	47 mois	66% à 5 ans	NE
Reichman T (2005)	1 3	14 mois	NE	15 mois
Gori J (2005)	2 9	NE	64 mois	NE
Raspagliesi F (2006)	4 0	26 mois	31 mois	10 mois
Rufian (2006)	3 3	NE	48 mois 66 mois CRC optimale	NE
Helm (2007)	1 8	NE	NE	NE
Cotte (2007)	4 5	NE	28 mois	19 mois
Lentz (2007)	1 6	NE	NE	NE
Bae (2007)	6 7	NE	Paclitaxel : 84.6% Carbo : 63% Contrôle : 33% A 2 ans	NE

### Tableau 17 : Survie globale, survie sans récurrence.

La difficulté d'évaluer l'impact de la CHIP sur la survie globale et la survie sans récurrence apparaît clairement dans le tableau n°12. Les produits utilisés et les techniques d'observations sont extrêmement variables. Le recul peu important limite l'analyse statistique de la survie.

Les résultats du traitement combiné : CRC et CHIP semblent prometteurs et supérieurs au traitement conventionnel. Les patientes répondant aux critères d'inclusion, soit carcinose péritonéale (CP) in extirpable d'emblée mais extirpable après 6 cures de chimiothérapie intraveineuse à base de carboplatine paclitaxel, soit récurrence sous forme de carcinose péritonéale, ont un pronostic de survie globale médiocre avec une médiane de survie de 29 mois chez les patientes sensibles aux platines et 17 mois chez les patientes résistantes aux platines. La CHIP à base de CDDP a déjà permis d'obtenir, dans les mêmes indications, des médianes de survie de plus de 40 mois<sup>45 80</sup>. Dans une série prospective multicentrique non randomisée comparant le traitement standard du cancer avancé de l'ovaire au traitement standard plus CHIP, Gori J et al, ont montré un bénéfice en terme de survie dans le groupe CHIP<sup>39</sup>.

Dans le cadre du cancer de l'ovaire, la survie globale n'est pas un bon paramètre d'évaluation car dès la première récurrence, les traitements sont hétérogènes. Les recommandations internationales en matière de recherche clinique sur le cancer de l'ovaire sont de s'intéresser à la survie sans récurrence.

#### 4.7 VERS OU VA LA RECHERCHE ?

Au vu des résultats affichés ci dessus, il apparaît nécessaire de réaliser des essais de phase I pour évaluer la dose maximale tolérée des drogues utilisées, des essais de phase II pour évaluer l'efficacité des drogues et des essais de phase III randomisés pour comparer l'efficacité de la CHIP à celle du traitement standard.

Avec le traitement standard, la médiane de survie est de 20 mois après traitement de cloture et de 10 mois en situation de récurrence, or nous avons des patientes qui ont une survie après récurrence de 36 mois, 2 de 60 mois, 1 de 84 mois et 1 de 132 mois. Il semble pertinent d'évaluer l'efficacité de la CHIP en indication de récurrence dans un essai randomisé.

Le projet de protocole CHIPEVAL, essai de phase 1 évaluant la DMT du CDDP, comporte une étude pharmacocinétique qui permettra d'améliorer les connaissances concernant les modalités de fonctionnement de la chimiothérapie IP. Cette étude CHIPEVAL servira de base à l'élaboration d'études de phase II puis de phase III permettant d'analyser l'efficacité de ce traitement comparé au traitement standard dans le traitement du cancer

avancé de l'ovaire en clôturé ou en récurrence, que la technique soit réalisée à ventre ouvert ou fermé. Un essai de phase III prospectif randomisé dans la prise en charge des cancers colorectaux a montré une amélioration de la survie dans le groupe traité par CHIP<sup>81</sup>. Dans le contexte de la carcinose péritonéale d'origine digestive la CHIP permettant d'améliorer les résultats en terme de survie, là où la maladie était considérée comme relevant de soins palliatifs, représente une potentielle économie de santé ; le surcoût de la CHIP étant contrebalancé par le nombre d'années de vie gagnées<sup>82</sup>.

Il est indispensable de réaliser des études de phase III randomisées pour positionner la CHIP dans l'arsenal thérapeutique du cancer de l'ovaire. La CHIP ne doit pas être proposée à l'ensemble des patientes. Celles ci doivent être sélectionnées spécifiquement sur des critères à définir et incluses chaque fois que possible dans des protocoles de recherche clinique. La qualité de l'évaluation de cette technique innovante en dépend directement.

## 5 CONCLUSION

---

Le cancer de l'ovaire est de découverte tardive (stade FIGO III-IV). La survie est limitée : 20-30% à 5 ans. 50% des patientes récidivent malgré un traitement complet, bien conduit. L'échec est pratiquement toujours péritonéal. Les thérapies intrapéritonéales, notamment la CHIP, ont leur place dans les évaluations à mener, dans les techniques innovantes à développer et à évaluer.

Nous avons vu que l'implémentation de cette technique dans un service permettait d'obtenir rapidement des résultats en termes de faisabilité comparables aux autres séries de la littérature.

L'oxaliplatine a montré ses limites. Comme pour les autres drogues utilisées, les données ne permettent pas d'en apprécier le pronostic des patientes suite à la CHIP. Des études de phase I à visée pharmacologique sont indispensables pour définir la DMT des drogues ; des études de phase II sont nécessaires pour déterminer les drogues les plus efficaces et les moins délétères à utiliser dans la CHIP.

Cependant les résultats en termes de survie semblent prometteurs. Des études de phase III sur des cohortes de patientes plus importantes sont indispensables pour évaluer la survie globale, la survie sans récurrence ainsi que la survenue d'événements indésirables dans la CHIP.

### **Annexe 1 : Définition du reliquat**

R0 : résection complète, pas de résidus.

R1 : résection incomplète, résidus infracentimétriques.

R2 : résection incomplète, résidus supracentimétriques.

### **Annexe 2 : classification FIGO**

Stade I : tumeur limitée aux ovaires.

Ia : tumeur unilatérale, sans ascite maligne et capsule intacte.

Ib : tumeur bilatérale, sans ascite, encapsulée, sans végétation de surface et capsule intacte.

Ic : tumeur uni ou bilatérale avec rupture capsulaire ou ascite et/ou présence de cellules tumorales dans liquide de lavage péritonéal.

Stade II : Tumeur ovarienne uni ou bilatérale étendue au pelvis.

IIa : extension et/ou métastases à l'utérus et/ou aux trompes.

IIb : extension aux autres organes pelviens.

IIc : ascite et/ou présence des cellules tumorales dans le liquide de lavage péritonéal.

Stade III : tumeur ovarienne uni ou bilatérale s'accompagnant de métastases péritonéales en dehors du pelvis et/ou de métastases ganglionnaires rétropéritonéales. Métastases hépatiques superficielles.

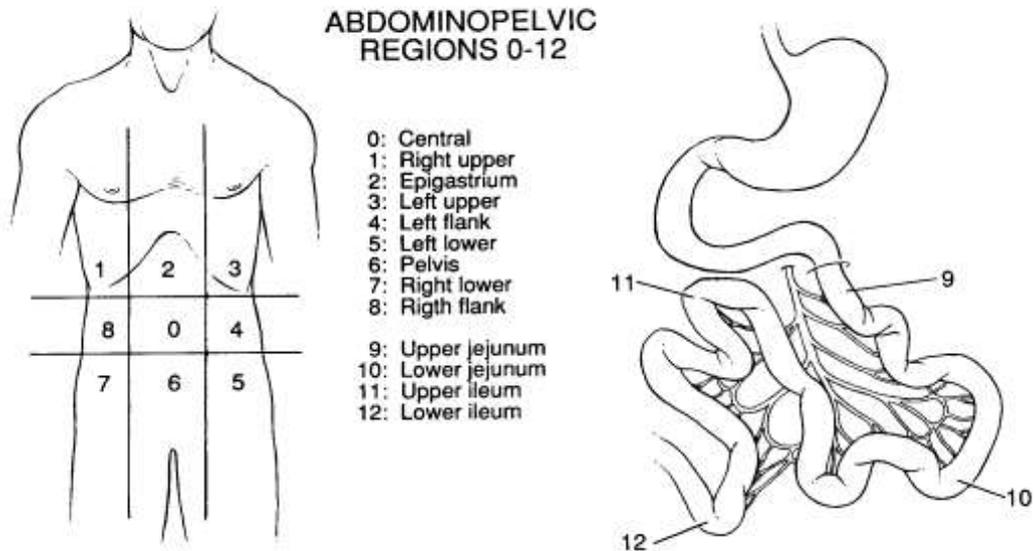
IIIa : tumeur macroscopiquement limitée aux pelvis, N-, implants histologiques péritonéaux ou du grêle et/ou du mésentère.

IIIb : N-, implants abdominaux < 2cm.

IIIc : N+ rétropéritonéaux et/ou inguinaux, métastases péritonéales > 2 cm.

Stade IV : tumeur ovarienne uni ou bilatérale s'accompagnant de métastases à distance et/ou d'épanchement pleural avec cytologie positive.

### Annexe 3 : Index péritonéal



Chaque région est évaluée en fonction de la taille des zones tumorales :

- tumeur  $< 0.5$  cm = 1
- tumeur entre 0.5 et 5 = 2
- tumeur  $> 5$  cm = 3

### Annexe 4 : classification ASA

- I : patient sain, sans atteinte organique, biochimique ou psychique.
- II : maladie systémique légère, atteinte modérée d'une grande fonction.
- III : maladie systémique sévère ou invalidante.
- IV : atteinte sévère d'une grande fonction vitale mettant en jeu le pronostic vital.
- V : patient moribond.

## Annexe 5 : IMC

IMC = masse (kg) / taille<sup>2</sup> (m)

<b>IMC (kg·m<sup>-2</sup>)</b>	<b>Interprétation</b>
moins de 16,5	dénutrition
16,5 à 18,5	maigreur
18,5 à 25	corpulence normale
25 à 30	surpoids
30 à 35	obésité modérée
35 à 40	obésité sévère
plus de 40	obésité morbide ou massive

### Annexe 6 : score de Chassagne

Complication	Grade 1	Grade 2	Grade3	Grade 4*
<b>Infectieuse</b>				
Abcès de paroi Bactériémie	Abcès profond drainé médical Sépticémie	Abcès profond drainé chirurgical Choc septique		
<b>digestive</b>				
Transit digestif	Retard > 10j	Sub occlusion traitement médical	Occlusion Réintervention	
Fistule digestive		Traitement médical	Réintervention	
<b>Urinaire</b>				
Transit urinaire	Sondage >10j	Sténose urétérale ou plaie urétérale avec sonde JJ	Réintervention sur appareil urinaire	
<b>Douloureuse</b>				
<b>Métabolique</b>				
Glycémique Rénal Hépatique		Traitement médical simple	Service de Réanimation	
<b>Respiratoire</b>				
Epanchement Atelectasie	Apport externe en oxygène	Drainage pleural	Réintubation	
<b>Thromboembolique</b>				
		Phlébite	Embolie pulmonaire	
<b>Hémorragique</b>				
		Transfusion	Reprise chirurgicale	
<b>Cardiaque</b>				
		Traitement médical	Réanimation Geste invasif	

\* Grade 4 : quand la complication dépasse les ressources thérapeutiques engageant le pronostic vital au cours du mois post opératoire

## 7 BIBLIOGRAPHIE

---

1. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1991 Feb ; 40(2):103-6.
2. Chu CS, Rubin SC. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Apr ; 20(2):307-20.
3. Lèguevaque P, Soulé Tholy M, Hoff J. Epidémiologie et facteurs de risque du cancer de l'ovaire. *Tumeurs de l'ovaire.* 2005 ; 29-30.
4. Hill C, Doyon F. [Frequency of cancer in France: 2004 update]. *Bull Cancer* 2004; 91:9-14.
5. Cancer and stéroïd hormone study of the centers for disease control and the national institute of child health and human development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 650-5.
6. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, Easton DF, Evans C, Deacon J, Stratton MR; Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun 2;91(11):943-9.
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003 ; 72 : 1117-30.
8. Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer *Eur J Surg Oncol.* 2003 Feb;29(1):69-73.
9. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006 Aug;13(8):1156-61.
10. Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet.* 2006 May 13; 367(9522):1558-60.
11. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat.* 2001;6(1):107-38.
12. Traitement chirurgical du cancer de Morice P, Planchamp P, Daral E, Leblanc E, Lefranc JP, Querleu D. Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire : traitement chirurgical. *Standard Options Recommandations Rapport intégral.* 2007 ; 6 : 21-49.
13. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-

Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):113-25.

14. Lhommé C, Delalogue S, Gonçalves E, Taléa V, Pautier P. Are there any arguments against hormone replacement therapy after treatment of ovarian adenocarcinoma? *Bull Cancer.* 1997 Oct ; 84:981-6.

15. Guastalla JP, Vermorken JB, Wils JA, et al. Phase II trial for intraperitoneal cisplatin plus intravenous sodium thiosulphate in advanced ovarian carcinoma patients with minimal residual disease after cisplatin-based chemotherapy--a phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A:45-9.

16. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Dec 26 ; 335(26):1950

17. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. 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 Feb 15 ; 19(4):1001-7.

18. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5 ; 354(1):34-43.

19. Jacquet P, Elias D, Sugarbaker PH. [Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers]. *J Chir (Paris)* 1996; 133:175-82.

20. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989 Jan 15; 63(2):364-7.

21. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D; Gynecologic Oncology Group. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 1 ; 25(4):437-43.

22. Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res* 1996; 81:149-68.

23. Cho HK, Lush RM, Bartlett DL, Alexander HR, Wu PC, Libutti SK, Lee KB, Venzon DJ, Bauer KS, Reed E, Figg WD. Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to patients with peritoneal carcinomatosis. *J Clin Pharmacol.* 1999 Apr ; 39(4):394-401.

24. Elias D, Detroz B, Debaene B, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia : reliable and unreliable concepts. *Hepato-Gastroenterol* 1994 ; 41:207-13.

25. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res.* 1984 May ; 44(5):1840-2.
26. Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, Sabourin JC, Ducreux M, Lasser P. Efficiency and reproducibility of an intraperitoneal chemo-hyperthermia technique after complete resection of peritoneal carcinoma] *Gastroenterol Clin Biol.* 1999 Aug-Sep;23(8-9):984-5.
27. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, van de Vaart PJ, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Extensive cytoreductive surgery combined with intraoperative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients *Eur J Surg Oncol.* 2000 Nov ; 26(7):663-8.
28. Chollet P, Bensmaïne MA, Brienza S, Deloche C, Curé H, Caillet H, Cvitkovic E. Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1996 Dec;7(10):1065-70.
29. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1943-50.
30. Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, et al. A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43:106-14.
31. 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.
32. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003; 125:424-9.
- 33 de Bree E, Romanos J, Michalakis J, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003; 23:3019-27.
34. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:315-20.
35. 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.
36. 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.
37. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:325-32.
38. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 90:51-6;

discussion 56-8.

39. Gori J, Castano R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:233-9.

40. 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.

41. 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* 2006; 94:316-24.

42. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS, 3rd, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105:90-6.

43. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31:1813-20.

44. Lentz SS, Miller BE, Kucera GL, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: a phase I analysis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:207-10.

45. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007; 106:193-200.

46. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996 ; 15:46-58

47. 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 Mar 1;20(5):1248-59.

48. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Jan-Feb;14(1):35-41.

49. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, Baldew GS, de Graaf PW, McVie JG. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989; 49:3380-4.

50. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34:148-54.

51. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia* 2004; 6:117-27.

52. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:910-8.
53. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, 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.
54. Stephens AD, Alderman R, Chang D, 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.
55. Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leyssac PP. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:164-72.
56. Vaira M, Barone R, Aghemo B, Mioli PR, De Simone M. [Renal protection with amifostine during intraoperative peritoneal chemohyperthermia (IPCH) with cisplatin (CDDP) for peritoneal carcinosis. Phase 1 study]. *Minerva Med* 2001; 92:207-11.
57. Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86:200-11.
58. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:53-8.
59. Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L, Späthe K, Ulm K, Renziehausen K, Nöschel H, Canzler E, Richter B, Kroner M, Tilch G, Janicke F, Graeff H. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. *Int J Oncol*. 1998 Jul;13(1):57-63.
60. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995; 76:1606-14.
61. Hadi R, Saunders V, Utkina O et AL. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy ; *Anz J Surg*. 2006 ; 76 : 156-61.
62. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:1222-5.
63. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:186-91.
64. Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:619-24.
65. Korinth G, Schmid K, Midasch O, Boettcher MI, Angerer J, Drexler H. Investigations on permeation of mitomycin C through double layers of natural rubber gloves. *Ann Occup Hyg* 2007; 51:593-600.

66. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78:1479-87.
67. McClay EF, Howell SB. A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36:1-6.
68. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:1-11.
69. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97:845-51.
70. Herman TS. Temperature dependence of adriamycin, cis-diamminedichloroplatinum, bleomycin, and 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea cytotoxicity in vitro. *Cancer Res* 1983; 43:517-20.
71. Douple EB, Richmond RC. Enhancement of the potentiation of radiotherapy by platinum drugs in a mouse tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:501-3.
72. Los G, Sminia P, Wondergem J, et al. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur J Cancer* 1991; 27:472-7.
73. Cattel L, De Simone M, Passera R, Verlengo MC, Delprino L. Pharmacokinetics of cisplatin in semi-closed hyperthermic peritoneal perfusion (HPP) for treatment of peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res* 2004; 24:2041-5.
74. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002; 22:1329-36.
75. Leopold KA, Oleson JR, Clarke-Pearson D, et al. Intraperitoneal cisplatin and regional hyperthermia for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1245-51.
76. Bartlett DL, Buell JF, Libutti SK, et al. A phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with tumor necrosis factor and cisplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1998; 83:1251-61.
77. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Feb;15(2):535-41.
78. de Bree E, Theodoropoulos PA, Rosing H, Michalakis J, Romanos J, Beijnen JH, Tsiftsis DD. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes : from laboratory bench to bedside ; *Cancer Treat Rev*.2006 ; 32 : 471-82.
79. de Bree E, Rosing H, Filis D, Romanos J, Melissourgaki M and al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel : a clinical and pharmacokinetic study ; *Ann Surg Oncol*. 2008 ; 15 : 1183-92
80. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:325-32.

81. Verwaal VJ, Von Ruth S, De Bree E, Von Sloothher GN, Van Tintene H, Root H, Zoetmilder FA. Randomised 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.

82. 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.

NOM : LEPORCQ

PRENOM : GUILLAUME

**Titre de Thèse : Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) dans la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire : Un concept novateur.**

**Etude pilote, prospective et unicentrique sur une série de vingt quatre cas.**

---

## RESUME

Le cancer de l'ovaire est de découverte tardive. La survie est limitée : 20% à 5 ans. Les principaux facteurs pronostiques sont : le stade, l'absence de reliquat tumoral. 50% des patientes récidivent au niveau péritonéal malgré un traitement complet. La CHIP est un concept novateur, elle agit directement au contact du péritoine, immédiatement après la cytoréduction chirurgicale, associant l'effet synergique de l'hyperthermie. Notre étude porte sur 24 patientes traitées pour un cancer de l'ovaire au centre René Gauducheau entre le 23 mai 2005 et le 8 avril 2008. 16 patientes ont été traitées dans le cadre d'une chirurgie de cloture et 8 dans le cadre d'une récidive. La morbidité est de 29%, le taux de reprise chirurgicale est de 18%(hémopéritoine, fistule digestive), la morbidité est de 0%. Ces taux sont comparables avec la littérature. La CHIP appliquée au cancer de l'ovaire est encore en cours d'évaluation notamment pour l'évaluation de la survie globale et sans récidive. Des essais randomisés de phase I et III sont nécessaires pour valider cette technique prometteuse.

---

## MOTS-CLES

Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

Cytoréduction Chirurgicale

Chirurgie d'exérèse complète

Péritonectomie

Cancer de l'ovaire