

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Place de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans le cancer de l'ovaire

G. FERRON^{1, 2}, A. MARTINEZ¹, E. MERY³, D. QUERLEU^{1, 4},
F. THOMAS^{2, 4}, E. CHATELUT^{2, 4}, L. GLADIEFF^{2, 5}
(Toulouse)

Résumé

L'utilisation des techniques de chimiothérapie intrapéritonéale avec hyperthermie (CHIP) représente certainement une voie de recherche afin d'améliorer le pronostic de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé. Le rationnel théorique et expérimental confirme que ce traitement doit être efficace. La revue de la littérature montre de nombreuses expériences de faisabilité à faible niveau de pertinence en médecine factuelle. Restent de nombreuses interrogations majeures avant que cette technique soit utilisée en routine : quel médicament utiliser et à quelle température, faut-il y réaliser une mono ou une polychimiothérapie, à quel moment de la maladie : lors de la chirurgie

Institut Claudius Regaud - 20-24 rue du Pont Saint-Pierre - 31052 Toulouse cedex

1 - Département de chirurgie oncologique

2 - EA3035

3 - Département d'anatomopathologie

4 - Université de Toulouse

5 - Département d'oncologie médicale

E-mail : Ferron.gwenael@claudiusregaud.fr

d'exérèse initiale, lors de la chirurgie d'intervalle, en consolidation ou lors de la récurrence ? Ces questions ne doivent pas faire oublier que le pronostic du cancer de l'ovaire se joue lors de la chirurgie d'exérèse qui doit être exemplaire, ne laissant aucun résidu en place.

Mots clés : cancer de l'ovaire, revue, chimiothérapie intrapéritonéale, chimio-hyperthermie intrapéritonéale, CHIP, chirurgie de cytoréduction

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Gwenael Ferron, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

SITUATION DU PROBLÈME

Le cancer de l'ovaire représente la première cause de mortalité de cancers gynécologiques en France avec près de 3 000 décès annuels. La majorité de ceux-ci sont découverts à un stade avancé, sous forme de carcinose péritonéale (stades III et IVa).

La carcinose ovarienne est différente des autres modèles de carcinose. En effet, les ascites hémorragiques sont très fréquentes avec des taux de produit de dégradation de la fibrine 10 fois plus élevés que dans les carcinoses de type colorectal ou lors de cirrhose. Les patientes avec un cancer de l'ovaire sont fréquemment lourdement prétraitées avec une insuffisance médullaire séquellaire. Les espaces rétro-péritonéaux sont systématiquementensemencés par la réalisation de lymphadénectomies aortico-caves.

Le standard thérapeutique repose sur l'association d'une chirurgie d'exérèse tumorale, qui doit être complète aussi bien au niveau péritonéal que ganglionnaire et ne laissant aucun résidu visible, suivie ou encadrée d'une polychimiothérapie systémique à base de sels de platine. Dans les années 90, le concept de chirurgie aussi radical n'était que peu appliqué avec une survie globale de 20 à 30 % à 5 ans. Le modèle chirurgical que représente le pseudomyxome péritonéal a permis de démontrer qu'il reste peu de limites à l'exérèse complète de

la carcinose. L'application de cette logique de traitement, en particulier au niveau de l'étage sus-mésocolique, permet d'améliorer nettement la survie globale qui est maintenant de près de 50 % à 5 ans [1].

Malheureusement, peu de patientes bénéficient de cette prise en charge, aboutissant dans plus de 80 % des cas à un échec péritonéal. Afin d'améliorer ce contrôle local ou de prendre en charge les récidives, le développement de nouvelles stratégies est nécessaire. Les études concernant la chimiothérapie avec intensification de dose n'ont pas retrouvé de bénéfice, ni même l'introduction d'une deuxième ligne de chimiothérapie systémique. Les récidives étant en grande majorité isolées à la cavité péritonéale, il semble logique d'utiliser la diffusion intrapéritonéale comme voie de traitement. De nombreuses techniques de consolidation ont été utilisées : radio-immunothérapie [2], immunothérapie intrapéritonéale, thérapie photo-dynamique [3] avec une amélioration du taux de récidive locale mais une mise en œuvre difficile. L'administration de cytotoxiques directement dans la cavité péritonéale permet l'obtention de fortes concentrations locales avec un ratio d'AUC péritonéale/plasmatisque très important. Les AUCs péritonéales atteignent des niveaux de l'ordre de 100 fois supérieurs à celles qui pourraient être atteintes si le médicament était administré par voie systémique. L'utilisation de la chimiothérapie intrapéritonéale en clôture est ancienne mais n'a pas fait preuve d'un bénéfice majeur par manque d'effectif suffisant dans ces études [4, 5]. En revanche, les 3 essais randomisés du GOG [6-8] comparant à la phase initiale du traitement, après chirurgie complète, l'administration intraveineuse et intrapéritonéale de la chimiothérapie, ont montré la supériorité de la voie intrapéritonéale. Le gain de survie globale de 17 mois rapporté dans l'étude la plus récente représente une augmentation de la survie identique à celle obtenue avec l'introduction des taxanes dans les années 90, et celle des sels de platine dans les années 80. Cette voie d'administration devrait à l'heure actuelle être privilégiée après exérèse complète. Les limites de la chimiothérapie IP sont la faible pénétration tissulaire des produits en termes de profondeur, l'hétérogénéité de la répartition des produits du fait des adhérences postopératoires autour des cathéters intrapéritonéaux et les complications iatrogènes liées au cathéter intrapéritonéal.

L'adjonction de l'hyperthermie à la chimiothérapie est un principe thérapeutique appliqué à la carcinose péritonéale par Spratt dans les années 70, standardisé et popularisé par Sugarbaker [9] dans le traitement de maladies péritonéales rares (pseudomyxome et mésothéliome péritonéaux) ainsi que dans les carcinoses d'origine colorectale. Ce concept suggère l'utilisation immédiate en per-opératoire, une

fois la résection complète obtenue, d'une forte dose de chimiothérapie maintenue à haute température pendant une durée de 30 à 90 minutes, traitant ainsi la maladie infraclinique résiduelle, et ce avant la création d'adhérence et de dépôts de fibrine qui représenteraient un sanctuaire de cellules tumorales [10]. Malheureusement, malgré la publication d'importantes séries dans la littérature mondiale et en particulier d'équipes françaises, il n'y a à notre disposition qu'un seul essai randomisé comparant dans la carcinose colorectale une chimiothérapie palliative à une prise en charge agressive associant une chirurgie de cyto-réduction complète avec une CHIP [11]. On ne connaît donc pas l'impact thérapeutique réel de la CHIP. Malgré tout, il semble logique d'appliquer la technique de chimio-hyperthermie intrapéritonéale à la pathologie ovarienne compte tenu de sa chimio-sensibilité et de la fréquence des récives intrapéritonéales.

BASES RATIONNELLES DE LA CHIP

L'hyperthermie locorégionale

L'hyperthermie est connue pour son rôle cytotoxique dès 42 °C. Cette hyperthermie agit à différents niveaux [12, 13] :

- au niveau moléculaire, en assurant un dysfonctionnement des systèmes d'homéostasie, en perturbant la synthèse protéique et en altérant la matrice cytoplasmique, conduisant à la mort cellulaire ;
- au niveau cellulaire, essentiellement lors de la phase S et M ;
- au niveau tissulaire, par induction de micro-thromboses perturbant la vascularisation tissulaire.

D'autre part, les tissus tumoraux sont plus thermosensibles que les tissus sains. En effet, les tissus sains peuvent se protéger par vasodilatation assurant une thermorégulation nettement supérieure à celle des tissus tumoraux. Les tissus tumoraux quant à eux présentent des particularités inhabituelles créant des plages cellulaires à PO_2 et pH bas. Ces deux éléments sont classiquement des obstacles à la radiosensibilité (hypoxie) et à l'efficacité des chimiothérapies systémiques (hypo-perfusion). L'hyperthermie trouve là tout son intérêt puisqu'elle est d'autant plus cytotoxique que le pH est bas. Au total, il existe une thermosensibilité des tissus tumoraux supérieure à celle des tissus sains du fait de l'association d'une hypoxie avec une acidose, d'une micro-circulation tumorale anarchique et d'un déficit en thermorégulation. La

température cible lors d'une CHIP est de 43 °C. Au-delà de 45 °C, les risques de brûlures viscérales sont importants. En cas de température moindre, la perte d'efficacité thermique est estimée à environ 20 % par degré pour une durée de traitement similaire.

Chimiothérapie intrapéritonéale

Plusieurs études pharmacocinétiques [14] ont développé le concept de barrière péritonéo-plasmatique. Il est possible d'obtenir des concentrations intrapéritonéales élevées d'un agent cytotoxique tout en ayant un faible passage sérique. Il existe un gradient péritonéo-plasmatique allant de 20 à 1 000 fois suivant l'agent utilisé [4]. Ce gradient dépend de trois éléments :

- le poids moléculaire de l'agent cytotoxique utilisé,
- la lipophilie de celui-ci,
- et enfin sa clairance hépatique et péritonéale.

Cette barrière péritonéo-plasmatique n'est vraisemblablement pas liée à l'épithélium péritonéal mais plutôt aux tissus conjonctifs et à la membrane basale des capillaires. Il y a donc possibilité d'utiliser une chimiothérapie *in situ* à dose élevée afin d'augmenter son efficacité tout en limitant les effets secondaires systémiques. Grâce à cette voie d'administration, il a été également noté une AUC dans la veine porte semblable ou proche des AUC des chimiothérapies intra-arterielles, réduisant le risque de métastases hépatiques des cancers colorectaux [14]. Le passage plasmatique du médicament permet également de répondre au principe de bi-polarité de ce type de traitement, avec à la fois une chimiothérapie de contact par la voie péritonéale et une chimiothérapie systémique.

Synergie hyperthermie - chimiothérapie intrapéritonéale

L'hyperthermie va potentialiser la chimiothérapie intrapéritonéale. En effet, l'hyperthermie, en altérant les membranes cytoplasmiques, permet d'améliorer la diffusion des agents cytotoxiques. Elle permet également d'augmenter la concentration intracellulaire de ceux-ci, conditionnant étroitement l'effet anti-tumoral. Enfin, l'hyperthermie permettrait d'améliorer la pénétration intra-tissulaire de la chimiothérapie par coagulation vasculaire thermo-induite [15]. En cytométrie de flux, les tests *in vivo* montrent que la chaleur influence dès 40 °C la pénétration intra-cellulaire de l'adriamycine sur les lignées de cellules

de cancer de l'ovaire (séreuses ou mucineuses), et est fortement majorée à 43 °C [16]. L'effet de la chaleur est également considérable sur l'effet cytotoxique du cisplatine et ses effets sur l'ADN de lignées murines de cancer du sein avec une action supérieure à la simple addition des effets et bien avec une action synergique [17]. Dans un essai randomisé à trois bras de chirurgie complète de carcinose péritonéale d'origine gastrique (bras contrôle), avec la réalisation dans un bras d'une chimiothérapie intrapéritonéale et dans le troisième une CHIP, Fujimura [18] a montré un gain en survie à réaliser un traitement per-opératoire, d'autant plus si l'on utilise une technique de CHIP.

En revanche, toutes les molécules de chimiothérapie ne sont pas stables à la chaleur, avec parfois des modifications importantes de leur structure intrinsèque laissant à penser que leur action peut en être modifiée.

Association d'une chirurgie de réduction tumorale maximale à la CHIP

Le but de cette chirurgie maximale est d'obtenir des résidus tumoraux inférieurs à 2,5 mm [14]. L'effet de la CHIP est « superficiel », la diffusion se faisant par imbibition, sur une épaisseur de 1 à 3 mm. La chirurgie de la carcinose ne se conçoit qu'en ne laissant aucun résidu visible ou au maximum millimétrique, afin d'obtenir un score de cytoréduction de CC0 ou CC1. Cette chirurgie extensive nécessite la maîtrise par le chirurgien prenant en charge une carcinose péritonéale des techniques de péritonectomie étendues associées à des résections multiviscérales monobloc [19]. Doivent y être associées des techniques de destruction locale par électrovaporisation grâce à des courants de haute énergie ou de bistouris argon afin de traiter des zones difficilement résécables comme la capsule de Glisson ou le péritoine viscéral du tube digestif. L'association, dans le même temps, d'une chirurgie maximaliste avec une CHIP est grevée d'un taux de complications proche de 60 % avec une mortalité actuellement inférieure à 10 %. Ce taux de complications augmente avec la durée opératoire et l'extension de la carcinose [20]. La survie est clairement liée à la qualité de la résection chirurgicale, avec un gain maximum pour les patientes en résection complète (CC0) [21].

Différents facteurs influant la pharmacocinétique des agents cytotoxiques lors d'une CHIP

L'adjonction d'étude de pharmacocinétique (PK) est indispensable pour l'introduction d'un nouveau médicament, mais également pour toute modification autour du traitement lui-même. En effet, de nombreux éléments font varier parfois de façon considérable la PK des drogues, mais surtout leur toxicité.

En effet, la pénétration intra-tissulaire des sels de platine augmente en faisant varier la pression intra-abdominale, expliquant ainsi les différences de profils de tolérance entre une CHIP à ventre ouvert par rapport à un ventre fermé [22] ou en coelioscopie [23]. Elle peut également varier en ajoutant au dialysat de l'épinéphrine [24], en modifiant l'osmolarité du dialysat [25], augmentant ainsi le risque d'hémopéritoine en cas de CHIP à l'oxaliplatine, ou encore tout simplement en modifiant l'osmolarité urinaire [26].

QUEL MÉDICAMENT UTILISER ? (TABLEAUX 1 ET 2)

La quasi-totalité des médicaments majeurs efficaces dans le traitement d'un cancer de l'ovaire est stable à la chaleur et répond aux critères décrits ci-dessus. Les drogues les plus souvent utilisées sont : un sel de platine et un taxane, soit seul, soit en association. Peu d'études sont disponibles actuellement. En excluant les études de phase I et les séries publiées à plusieurs reprises (n'est conservée que la plus récente), seules 16 expériences ont été rapportées, aucun essai randomisé n'est disponible. Ces études sont le plus souvent rétrospectives et sans bras contrôle disponible, mêlant des situations complètement différentes (primo-traitement ou récidives, parfois en rattrapage après plusieurs lignes de traitement), donc de faible niveau en médecine factuelle (niveau II ou III). Il est donc très difficile de connaître la drogue idéale.

L'utilisation du cisplatine (CDDP) paraît logique. Il s'agit d'un sel de platine, classe thérapeutique référente dans le cancer de l'ovaire. Le ratio d'AUC péritonéo-plasmatique en fait un médicament utilisable pour la voie péritonéale et il a été utilisé en chimiothérapie intrapéritonéale séquentielle [6-8]. Plusieurs auteurs [27, 28] ont démontré que la pénétration et l'effet biologique du CDDP sont augmentés avec la chaleur dans des lignées cellulaires sensibles mais également

résistantes aux sels de platine. Dans les séries publiées (Tableaux 1 et 2), la dose utilisée varie entre 20 à 150 mg/m² dans un volume de dilution extrêmement variable et parfois inconnu. La variabilité du temps d'application et de la température cible, donc de l'efficacité thermique, ne permet aucune comparaison possible, de même que l'association fréquente avec une autre molécule (doxorubicine, mitomycine C). Peu de données de pharmacocinétique sont disponibles. Cho [29] a conduit une étude de phase I en escalade de dose de cisplatine, variant de 100 à 400 mg/m² avec l'adjonction d'un néphroprotecteur (thiosulfate de sodium). Il retrouve une concentration maximale (C_{max}) de CDDP dans le dialysat 10 fois supérieure à la C_{max} plasmatique avec un ratio d'AUC de 13 en utilisant un modèle pharmacocinétique bi-compartimental, mais avec une variabilité inter-individuelle importante. La demi-vie péritonéale du CDDP est de 40 minutes, compatible avec une durée de traitement d'environ 60 minutes afin d'avoir un effet dose-intensité maximal pendant la période d'hyperthermie, un traitement plus long imposant une réinjection de CDDP [30]. Malheureusement, il n'existe aucune étude pharmacocinétique et de tolérance avec une escalade de dose sans néphroprotecteur (qui n'est pas disponible en France). Il est donc impossible de standardiser la CHIP au CDDP, autant sur la concentration, le volume de dialysat, la durée de traitement que sur la température cible.

Afin de réduire la néphrotoxicité d'une CHIP au CDDP, certaines équipes ont publié leur expérience de **l'utilisation du carboplatine (CDBCA)**. Los [31] a démontré que la transformation du CDBCA en métabolite actif par formation de complexe CDBCA-ADN se fait de façon linéaire avec une hyperthermie uniquement au-delà de 41,5 °C et qu'il faut atteindre une température supérieure à 43 °C pour avoir un effet biologique intéressant. De plus, son passage péritonéal est rapide et massif avec un ratio d'AUC faible et une C_{max} plasmatique évoluant de façon similaire à la C_{max} péritonéale [31]. Cette étude expérimentale montre qu'il n'y a vraisemblablement pas d'intérêt à proposer une association d'hyperthermie en cas d'utilisation du CDBCA par la voie péritonéale. Seules deux études cliniques ont été conduites sans étude ancillaire de PK.

Le troisième sel de platine utilisé en CHIP est **l'oxaliplatine**. Il s'agit de la drogue de référence dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine colorectale. Contrairement au CDDP, les études PK en escalade de dose sont disponibles [32, 33] avec une dose optimale délivrée de 460 mg/m². L'utilisation de ce médicament dans la pathologie ovarienne a fait l'objet d'une étude française de phase II (CHIPOVAC), avec arrêt prématuré des inclusions pour toxicité

Tableau 1 - Expériences publiées de CHIP dans les cancers de l'ovaire avec la définition de la taille du résidu dit « optimal » et le type de chimiothérapie utilisée

Premier auteur	Année	Niveau d'évidence	Nbre de patients	Moment de la CHIP	Taille max résidu (mm)	Drogue utilisée	Durée CHIP (min)
Di Giorgio [52]	2008	II	47	PrimoT [22] et récidive	2,5	CDDP 75 mg/m ²	60
Bae [53]	2007	II	67	PrimoT	10	CDBCA 350 mg/m ² ou paclitaxel 175 mg/m ²	90
Cotte [54]	2007	III	81	Récidive	2,5	CDDP 20 mg/m ²	90
Helm [55]	2007	III	18	Récidive	5	CDDP 100 mg/m ² ou MitoC 30-40 mg	90
Rufian [36]	2006	III	33	PrimoT [19] et récidive	10	Paclitaxel 60 mg/m ²	60
Raspagliesi [56]	2006	III	40	Récidive	0	CDDP 25 mg/m ² + MitoC ou Doxo	NR
Reichman [44]	2005	III	13	PrimoT	2,5	CDDP 50 mg/m ²	90
Gori [45]	2005	III	29	PrimoT	20	CDDP 100 mg/m ²	60
Look [41]	2004	III	28	PrimoT	2,5	CDDP + MitoC ou MitoC + 5FU	90
Ryu [43]	2004	II	57	PrimoT	10	CDBCA 350 mg/m ² + InterF α	90
Piso [57]	2004	III	19	PrimoT [8] et récidive	2,5	CDDP 75 mg/m ² ou mitoxantrone	90
Zanon [21]	2004	II	30	Récidive	2,5	CDDP 100-150 mg/m ²	60
Chatzigeorgiou [58]	2003	III	20	Récidive	2,5	CDDP 50-75 mg/m ²	120
Kecmanovic [59]	2003	III	11	PrimoT [8] et récidive	NR	Adriamycine 10 mg/m ²	60
De Bree [37]	2003	III	19	Récidive	5	Doxetaxel 75 mg/m ²	NR
Fagotti [34]	2009	III	25	Récidive	10	Oxaliplatine 460 mg/m ²	30
Ceelen [35]	2007	III	17	NR	5	Oxaliplatine 460 mg/m ²	30
Cavaliere [50]	2000	III	20	Récidive	2,5	CDDP 25 mg/m ² + MitoC	90

(hémopéritoine). Les autres séries publiées confirment cette morbidité [34, 35]. La carcinose péritonéale est donc une maladie très hétérogène en fonction de la pathologie primitive, ainsi la morbidité et les effets thérapeutiques escomptés sont différents d'une maladie à l'autre.

Tableau 2 - Expériences publiées. Morbi-mortalité et survie

Premier auteur	Mortalité (%)	Morbidité grades 3 et 4 (%)	Complication la + fréquente	Médiane Survie sans progression (mois)	Médiane Survie globale (mois)
Di Giorgio	4	9 - 13	Infection pari Épanch. pleural	20	24
Bae	0	0 - 0	Hépatique	NR	NR
Cotte	3	5 - 2	Lâchage suture	19	28
Helm	6	40 - 13	Infection pulm Épanch. pleural	10	31
Rufian	0	10 - 6	Épanch. pleural	NR	48
Raspagliesi	0	NR	NR	11	32
Reichman	NR	NR	NR	15	NR
Gori	NR	NR	NR	57	64
Look	0	7 - 4	Hémopéritoine	17	46
Ryu	4	5 - 4	Ileus	26	NR
Piso	5	10 - 15	Lâchage suture	18	33
Zanon	3	7 - 7	Ileus	17	28
Chatzigeorgiou	10	0 - 0	Ileus	21	NR
Kecmanovic	9	NR	Ileus	NR	22
De Bree	10	0 - 10	Infection pari	26	54
Fagotti	0	28	Hémopéritoine Épanch. pleural	10	NR
Ceelen	0	78 - 2	Hépatique Lâchage suture	NR	NR
Cavaliere	NR	NR	Fistule	NR	25

Les taxanes représentent la deuxième classe de molécules cytotoxiques utilisée lors de CHIP pour cancer de l'ovaire avec des expériences très limitées [36, 37]. Ces médicaments majeurs sont utilisés en première ligne de chimiothérapie intraveineuse, mais également par voie intrapéritonéale avec des ratios d'AUC de 500 pour le docetaxel ou plus de 1 000 pour le paclitaxel. Le mécanisme de mort cellulaire semble différent en condition d'hyperthermie par rapport à la chimiothérapie intrapéritonéale en normothermie, avec un taux de nécrose cellulaire et d'apoptose supérieur ainsi qu'une réaction inflammatoire et une stimulation du système immunitaire [38].

D'autres molécules (mitomycine C, doxorubicine, interféron alpha, adriamycine) sont utilisées en association, en particulier avec le CDDP.

QUELLE PLACE PEUT AVOIR LA CHIP DANS LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DE L'OVAIRE ?

Lors de la chirurgie d'exérèse initiale

L'utilisation de la technique de CHIP lors d'une chirurgie de réduction tumorale initiale semble logique si l'on considère les principes de sanctuarisation des cellules tumorales dans les adhérences [39]. La solution de chimiothérapie peut ainsi baigner toutes les surfaces intra et rétropéritonéales ainsi que les différents plans de dissection chirurgicale. Elle permet le traitement à un moment optimal, d'une maladie résiduelle minime (millimétrique au maximum) ainsi que de cellules tumorales en suspension dans la cavité abdominale. Cela permet également de réduire l'intervalle classique d'introduction de la chimiothérapie (3 à 4 semaines après la chirurgie). Seule une étude de phase I [40] a été réalisée sur 6 patients dans cette situation. Dans d'autres séries publiées [36, 41], l'utilisation de la CHIP lors de la chirurgie initiale est citée sans qu'il soit possible d'évaluer exactement ses conséquences, notamment sur le délai de l'introduction de la chimiothérapie intraveineuse adjuvante eu égard aux complications spécifiques de la CHIP, en particulier en cas d'insuffisance rénale résiduelle au CDDP ou en cas de complications digestives (fistule). Une étude de phase III est en cours en Australie, comparant une prise en charge standard (chirurgie initiale complète et chimiothérapie intraveineuse) avec un bras expérimental ajoutant la CHIP à la chirurgie initiale.

Lors d'une chirurgie d'intervalle

Même s'il ne s'agit encore que d'une option thérapeutique, l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante est extrêmement fréquente, en particulier si l'état général de la patiente n'est pas compatible avec une chirurgie de réduction tumorale initiale nécessitant l'association de gestes à forte morbidité. La réalisation de 2 à 3 cycles de chimiothérapie permet le plus souvent d'envisager cette chirurgie de cytoréduction qui ne se conçoit que si elle est complète (CC0 ou CC1). La poursuite de la chimiothérapie néoadjuvante au delà de 3 cycles implique une perte de survie de 5 mois par cycle supplémentaire [42]. Si l'on considère que

le volume tumoral ayant conduit à réaliser cette chimiothérapie néoadjuvante, le pronostic des patientes est globalement moins bon que celles ayant eu une chirurgie initiale complète. L'utilisation de la CHIP au moment de la chirurgie d'intervalle ajoute aux avantages cités lors de la chirurgie initiale, celui de l'amélioration espérée du pronostic de ces patientes. Plusieurs séries publiées ont inclus des patientes ayant eu une CHIP au moment d'une chirurgie d'intervalle [37, 43, 44]. Un essai de phase III est en cours actuellement en Hollande (OVHIPEC) avec dans le bras expérimental la réalisation d'une CHIP au CDDP (100 mg/m²) au moment de la chirurgie d'intervalle.

En traitement de consolidation

Malgré l'excellente réponse à la chimiothérapie, une majorité de patientes vont présenter une récurrence péritonéale (50 à 65 %) [6]. De nombreuses études ont exploré les différentes possibilités d'un traitement de consolidation, en particulier en utilisant la voie IP. L'étude EORTC [5] fermée pour défaut d'inclusion retrouve tout de même une diminution du taux de récurrence dans le bras expérimental. D'autre part, la découverte d'une maladie microscopique au moment d'un second look marque la chimiorésistance primaire aux sels de platine et est de mauvais pronostic. L'utilisation d'une CHIP en consolidation n'a jamais été évaluée dans une étude randomisée. Quelques études de niveau de pertinence II ou III ont évalué la faisabilité de la CHIP dans cette situation avec des résultats intéressants en termes de survie, mais sans possibilité de comparaison [43, 45]. L'utilisation de l'abord cœlioscopique peut être intéressante dans cette situation, dissociant ainsi le geste de résection et celui de la CHIP avec l'espoir de réduire la morbidité de ce traitement multimodal [46]. En revanche, l'essai de phase II français CHIPOVAC testant l'utilisation d'une CHIP avec l'oxaliplatine (460 mg/m² 30 minutes à 42-43 °C) en consolidation a dû être clos lors du premier palier pour toxicité (hémopéritoine). Une étude de phase I est en cours aux USA pour évaluer la tolérance de la CHIP dans cette situation après une chirurgie complète et 6 cycles de chimiothérapie par voie IV et IP.

Au moment de la récurrence

La récurrence péritonéale d'un cancer de l'ovaire est probablement la situation où la nécessité de l'évaluation de l'utilité de la CHIP est

urgente, compte tenu de la multiplicité des expériences publiées. Il est clairement prouvé que la cyto-réduction secondaire complète (sans résidu visible) a une place dans la prise en charge des récidives tardives (plus d'1 an) des cancers de l'ovaire [47, 48]. Réaliser un traitement de rattrapage intrapéritonéal avec un fort effet dose-intensité dans le cadre d'une pathologie dont on a la preuve qu'elle a la capacité de récidiver localement semble la meilleure piste pour prouver l'efficacité de la CHIP dans la carcinose ovarienne. Les premières séries publiées de CHIP ont été établies dans cette situation [49, 50]. Bereder a rapporté à l'ASCO 2009 (abstract 5542) la série la plus importante associant les expériences de Lyon (Gilly-Glehen) et Nice concernant 246 patients, dont plus de trois quarts en récidive. Avec une mortalité faible (0,37 %), une morbidité maîtrisée (12 % de grades 3 et 4), la médiane de survie est de 49 mois avec une survie sans récidive de 13 mois. Dans cette série, certaines patientes avaient reçu plusieurs lignes de chimiothérapie IV. De nombreuses expériences ont été publiées, montrant que cette technique est faisable avec un taux de morbi-mortalité variable. Le bénéfice-risque de la CHIP associée à une cytoréduction secondaire complète est loin d'être établi. Une étude de phase III devrait prochainement débiter en France dans cette indication.

CONCLUSION

La chimio-hyperthermie intrapéritonéale est une des voies de recherche afin d'améliorer la survie globale, et surtout la survie sans récidive des patientes souffrant d'une carcinose péritonéale d'origine ovarienne. Peu de données fiables existent actuellement (niveau I de pertinence), avec un manque majeur d'études pharmaco-cinétiques en escalade de doses. De nombreux éléments peuvent modifier la pénétration intra-tissulaire de la drogue ainsi que sa toxicité. Les séries publiées ne sont malheureusement que l'accumulation d'expériences qui n'ont de mérite que de prouver que cette technique est faisable. La preuve de son bénéfice reste à démontrer. Cet engouement pour la CHIP ne doit pas faire oublier un paramètre majeur : la survie de patientes se joue lors de la chirurgie de cytoréduction complète.

Misons sur l'amélioration de la prise en charge des patientes dès le début de leur pathologie, en particulier en référant ces patientes auprès d'équipes spécialisées maîtrisant toutes les techniques de péritonectomies, de résections viscérales mono-bloc en sus et en sous-mésentérique, ainsi que les chimiothérapies intrapéritonéales (avec ou sans hyperthermie), permettant ainsi un gain en survie considérable [51]. Envisager une CHIP de rattrapage pour une patiente ayant eu une prise en charge, en particulier chirurgicale, inadaptée ne sera alors qu'un lointain souvenir.

Bibliographie

- [1] Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009 Jul;114(1):26-31.
- [2] Oei AL, Verheijen RH, Seiden MV, Benigno BB, Lopes A, Soper JT, Epenetos AA, Massuger LF. Decreased intraperitoneal disease recurrence in epithelial ovarian cancer patients receiving intraperitoneal consolidation treatment with yttrium-90-labeled murine HMFG1 without improvement in overall survival. *Int J Cancer* 2007 Jun 15;120(12):2710-4.
- [3] De Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2002 Jan;79(1):46-61.
- [4] Gladieff L, Chatelut E, Gaspard MH, Skaf R, de Forni M, Mihura J, Canal P, Bugat R. Intraperitoneal high dose chemotherapy as consolidant treatment for advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Bull Cancer* 1999 Jul-Aug;86(7-8):673-7.
- [5] Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, Willemsse PH, Emerich J, Vergote I, Giurgea L, Coens C, Awada A, Vermorken JB. Intraperitoneal cisplatin *versus* no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003 Nov-Dec;13(2):196-203.
- [6] 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.
- [7] 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):1950-5.
- [8] 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.
- [9] Sugarbaker PH. Comprehensive management of disseminated colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 Dec;15(12):3327-30.
- [10] Elias D, Bonnaï M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002 Feb;13(2):267-72.
- [11] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy *versus* systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 Sep;15(9):2426-32.
- [12] Detroz B, Elias D, Damia E, Debaene B, Rougier P, Lasser P. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC), a promising treatment of peritoneal carcinomatosis. *Bull Cancer* 1994 Mar;81(3):182-93.
- [13] Kong G, Braun RD, Dewhirst MW. Characterization of the effect of hyperthermia on nanoparticle extravasation from tumor vasculature. *Cancer Res* 2001 Apr 1;61(7): 3027-32.
- [14] Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S15-25
- [15] El-Kareh AW, Seomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia* 2004 Mar-Apr;6(2):117-27.

- [16] Maymon R, Bar-Shira Maymon B, Holzinger M, Tartakovsky B, Leibovici J. Augmentative effects of intracellular chemotherapy penetration combined with hyperthermia in human ovarian cancer cells lines. *Gynecol Oncol* 1994 Nov;55(2):265-70.
- [17] Douple EB, Totten MD, Spencer F. Platinum levels in murine tumor following intraperitoneal administration of cisplatin or paraplatin. *NCI Monogr* 1988;(6):129-32.
- [18] Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, Ninomiya I, Matsumoto H, Tsugawa K, Nishimura G. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994 Jan-Feb;18(1):150-5.
- [19] Elias D, Liberale G, Manganas D, Lasser P, Pocard M. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis. *Ann Chir* 2004 Oct;129(8):439-43.
- [20] Elias D, Raynard B, Boige V, Laplanche A, Estphan G, Malka D, Pocard M. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2005 Jun 15;90(4):220-5.
- [21] Zanon C, Clara R, Bortolini M, Malossi A, Moscato R, Celoria P, de Andrea M, Rizzo M, Chiappino I, Grazia Sciuto M, Mussa A. Chemohyperthermia for advanced abdominal malignancies: a new procedure with closed abdomen and previously performed anastomosis. *Int J Hyperthermia* 2001 Sep-Oct;17(5):456-64.
- [22] Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, Beltramo JL, Drogoul C, Simonet M, Benoit L, Rat P, Chauffert B. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2006 Jul;244(1):106-12.
- [23] Thomas F, Ferron G, Gesson-Paute A, Hristova M, Lochon I, Chatelut E. Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted *versus* open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008 Dec;15(12):3623-4.
- [24] Molucon-Chabrot C, Isambert N, Benoit L, Zanetta S, Fraisse J, Guillaud JC, Royer B, Monin-Baroille P, Flesch M, Fargeot P, Coudert B, Mayer F, Fumoleau P, Chauffert B. Feasibility of using intraperitoneal epinephrine and cisplatin in patients with advanced peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Drugs* 2006 Nov;17(10):1211-7.
- [25] Elias D, El Otmany A, Bonnay M, Paci A, Ducreux M, Antoun S, Lasser P, Laurent S, Bourget P. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology* 2002; 63(4):346-52.
- [26] Polycarpe E, Arnould L, Schmitt E, Duvillard L, Ferrant E, Isambert N, Duvillard C, Beltramo JL, Chevet D, Chauffert B. Low urine osmolarity as a determinant of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J Cancer* 2004 Aug 10; 111(1):131-7.
- [27] Los G, Sminia P, Wondergem J, Mutsaers PH, Havemen J, ten Bokkel Huinink D, Smals O, Gonzalez-Gonzalez D, McVie JG. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur J Cancer* 1991;27(4):472-7.
- [28] Van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC. 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 Jan;34(1):148-54.
- [29] 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.
- [30] Royer B, Delroeux D, Guardiola E, Combe M, Hoizey G, Montange D, Kantelip JP, Chauffert B, Heyd B, Pivrot X. Improvement in intraperitoneal intraoperative cisplatin exposure based on pharmacokinetic analysis in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Mar;61(3):415-21.
- [31] Los G, Smals OA, van Vugt MJ, van der Vlist M, den Engelse L, McVie JG, Pinedo HM. A rationale for carboplatin treatment and

abdominal hyperthermia in cancers restricted to the peritoneal cavity. *Cancer Res* 1992 Mar 15;52(5):1252-8.

[32] Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, Pocard M, Puizillou JM, Billard V, Bourget P, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004 Oct;15(10):1558-65.

[33] Ferron G, Dattez S, Gladiéff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, Lochon I, Chatelut E. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Sep;62(4):679-83.

[34] Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, Scambia G. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009 Jun;113(3):335-40.

[35] Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008 Feb;15(2):535-41.

[36] Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Diaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, Ciria R, Morillo M, Aranda E, Muntané J, Pera C. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006 Sep 15;94(4):316-24.

[37] De Bree E, Rosing H, Filis D, Romanos J, Melissourgaki M, Daskalakis M, Pilatou M, Sanidas E, Taflampas P, Kalbakis K, Beijnen JH, Tsiftsis DD. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel: a clinical and pharmacokinetic study. *Ann Surg Oncol* 2008 Apr;15(4):1183-92.

[38] Michalakis J, Georgatos SD, de Bree E, Polioudaki H, Romanos J, Georgoulis V, Tsiftsis DD, Theodoropoulos PA. Short-term exposure of cancer cells to micromolar doses of paclitaxel, with or without hyperthermia, induces long-term inhibition of cell proliferation and cell death in vitro. *Ann Surg Oncol* 2007 Mar;14(3):1220-8.

[39] Helm CW, Bristow RE, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15;98(4):283-90.

[40] Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, Bartlett DL, Zuhowski EG, Alexander HR, Dedrick RL. 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(2):106-14

[41] 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.

[42] Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007 Feb;104(2): 480-90.

[43] Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, Kim SJ, Lee JM. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004 Aug; 94(2):325-32.

[44] Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, Harrison LE. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005 May 1;90(2):51-6; discussion 56-8.

[45] Gori J, Castaño R, Toziano M, Häbich D, Staringer J, De Quirós DG, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005 Mar-Apr;15(2):233-9.

[46] Ferron G, Gesson-Paute A, Classe JM, Querleu D. Feasibility of laparoscopic peritonectomy followed by intra-peritoneal chemotherapy: an experimental study. *Gynecol Oncol* 2005 Nov;99(2):358-61

[47] Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial

ovarian carcinoma. *Cancer* 2006 May 1; 106(9):1933-9.

[48] Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006 Dec;13(12):1702-10.

[49] 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 with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000 Nov;26(7):663-8.

[50] Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, Cosimelli M, Giannarelli D, Aloe L, Arcuri E, Aromatario C, Consolo S, Callopoli A, Laurenzi L, Tedesco M, Di Angelo P, Giunta S, Cavaliere R. Peritonectomy and hyperthermic antituberculous perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000 Aug;26(5):486-91.

[51] Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009 Jul;114(1):26-31.

[52] Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montruccoli D, Sammartino P. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008 Jul 15;113(2):315-25.

[53] Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, Ahn WS, Namkoong SE. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007 Jul;106(1):193-200.

[54] Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007 Sep;31(9):1813-20.

[55] Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP, Edwards RP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007 Apr;105(1):90-6.

[56] Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, Younan R, Baratti D, Mariani L, Laterza B, Deraco M. 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 Aug;32(6):671-5.

[57] 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 Jun 28;2:21.

[58] Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003 Oct;125(10):424-9.

[59] Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003 May;29(4):315-20.