

Place de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) dans le traitement du cancer de l'ovaire

J.M. CLASSE¹ *, I. JAFFRÉ¹, J.S. FRENEL², D. BERTON RIGAUD²
(Nantes)

Résumé

Le traitement standard du cancer avancé de l'ovaire comporte une chirurgie complète et une polychimiothérapie intraveineuse à base de platine. Malgré la mise en place de ce traitement, le pronostic reste médiocre avec moins de 35 % de survie à 5 ans. L'évolution se fait en général sous la forme d'une carcinose péritonéale, justifiant le développement de projets de recherche dans le domaine de l'administration intrapéritonéale de la chimiothérapie.

La chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) : étudiée depuis les années 1980, la CIP donne des résultats supérieurs au traitement standard en termes de survie globale et sans récurrence. Ces résultats ont été confirmés par trois essais randomisés. Malgré ces bons résultats, la CIP ne parvient pas à s'imposer en tant que nouveau standard du fait des difficultés de mise en place et des complications fréquentes, notamment liées au cathéter intrapéritonéal.

* Centre René Gauducheau - Boulevard Jacques Monod - 44805 Nantes-Saint Herblain

1 - Département de chirurgie oncologique

2 - Département d'oncologie médicale

Correspondance : jean-marc.classe@ico.unicancer.fr

La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) : la CHIP représente une alternative à la CIP. Ce traitement comporte à la fois une chirurgie complète que l'on sait être un facteur pronostique majeur, une chimiothérapie intrapéritonéale en une seule application, dont l'effet est augmenté par une synergie avec l'hyperthermie. Des études de phase II ont montré sa faisabilité dans le contexte du cancer avancé de l'ovaire. La question de son efficacité, en traitement initial et en récidive, fait l'objet d'essais randomisés européens.

Mots clés : cancer de l'ovaire, chirurgie d'exérèse, résidu, chimiothérapie intrapéritonéale, chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

Abstract

The standard treatment for advanced ovarian cancer consists in complete surgical debulking and intravenous platin- and taxane-based chemotherapy. Despite this front line treatment, a lot of patients still die with peritoneal carcinomatosis. The aim of our work was to present the state of art about intraperitoneal chemotherapy.

Intraperitoneal chemotherapy (IPC): three multi-institutional randomised trials showed that platin-based IPC gave better results in terms of overall and disease free survival when compared to standard intravenous treatment. Even so, IPC is not yet becoming a new international standard of treatment because of a high rate of morbidity.

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): HIPEC represents an innovative alternative to IPC. HIPEC is based on a complete surgical debulking without any visible residual tumour, and a one-course intraperitoneal chemotherapy with synergy of hyperthermia. Phase II trials have shown its feasibility. European randomised trials are ongoing to assess its efficiency in improving survival, in case of initial or relapsed advanced ovarian cancer treatment.

Keywords: ovarian cancer, debulking surgery, residual, intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent 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.

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire représentait en France, en 2002, 4 700 nouveaux cas par an avec près de 3 302 décès [1].

Dans près des deux tiers des cas, la maladie est diagnostiquée à un stade avancé.

Le traitement standard comporte une chirurgie la plus complète possible et une chimiothérapie intraveineuse à base de platine et de paclitaxel [2].

Hélas même après un traitement complet attesté par des biopsies négatives à la fin du traitement initial, la moitié des patientes présentera une récurrence dans un délai de l'ordre de 18 mois [3].

La carcinose péritonéale (CP) représente le mode évolutif principal du cancer avancé de l'ovaire, soit dès la présentation initiale, soit lors de la récurrence [4].

Cet échec péritonéal amène à remettre en question l'administration exclusivement intraveineuse de la polychimiothérapie.

1. LE TRAITEMENT STANDARD DU CANCER AVANCÉ DE L'OVAIRE

Lors de la prise en charge initiale, le rôle de la résection chirurgicale a été établi par Griffiths en 1975 [5]. La quantité de reliquat tumoral en fin de traitement initial est le principal facteur pronostique indépendant [6, 7].

L'association carboplatine et paclitaxel intraveineux représente actuellement une des principales associations préconisées dans le traitement standard [8, 9].

Malgré ce traitement optimal, la survie à 5 ans des patientes présentant une forme avancée de stades III et IV est respectivement de 22 % et 8 % [10]. Plus de 70 % des patientes vont récidiver, et à partir du diagnostic de la récurrence locorégionale la durée moyenne de survie globale est de 24 à 29 mois [11].

2. LA CHIMIOTHÉRAPIE INTRAPÉRITONÉALE (CIP)

L'intérêt de l'administration intrapéritonéale des médicaments anticancéreux réside dans l'obtention de fortes concentrations locales, directement au site de la maladie. Les cellules cancéreuses présentes dans la cavité péritonéale peuvent alors être exposées à des concentrations dix à mille fois supérieures à celles de la circulation générale [12]. Ce gradient de concentration entre la cavité péritonéale et la circulation sanguine repose sur l'existence d'une barrière anatomique représentée par le péritoine [13]. Les échanges dépendent du poids moléculaire et de la lipophilie du produit considéré, et de l'indice de perméabilité du péritoine [14].

Les avantages théoriques de la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas faire sous-estimer le rôle du résidu tumoral. Howel *et al.*, présentant leurs résultats cliniques avec un recul de 37 mois, ont montré que la CIP ne pouvait apporter de bénéfice qu'en cas de petit résidu tumoral [15]. En 1991, Los *et al.* ont montré, à partir d'une étude sur le rat, que la chimiothérapie administrée en intrapéritonéal ne pénétrait pas au-delà de 5 mm, expliquant la nécessité de réaliser une exérèse chirurgicale la plus complète possible [16].

Trois essais randomisés portant sur des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire en phase initiale, comparant après chirurgie première l'administration intraveineuse et intrapéritonéale de la chimiothérapie, ont montré la supériorité de la voie intrapéritonéale en termes de survie [17-19]. En prenant en compte toutes les études publiées dans le contexte de la prise en charge initiale, une méta-analyse récente met en évidence une réduction du risque de rechute et de décès de 21 %, attribuable à l'administration IP de la chimiothérapie [20].

Si les résultats en termes de survie sont incontestables, il persiste des zones d'ombre expliquant la réticence actuelle face à la CIP. Les traitements proposés dans les bras de références ne sont plus aujourd'hui adaptés, les bras de traitement comportent plusieurs différences rendant complexe l'analyse des résultats, sauf dans l'essai d'Alberts, et enfin les patientes ne reçoivent pas la totalité des cures prescrites du fait d'un taux élevé de complications notamment liées au cathéter IP. En effet, le taux de cures réellement effectuées par voie péritonéale est respectivement de 58, 71 et 42 % pour les essais d'Alberts, de Markman et d'Armstrong [21].

3. LA CHIMIOTHÉRAPIE HYPERTHERMIQUE INTRAPÉRITONÉALE (CHIP)

Au cours des années 1990, Sugarbaker *et al.* mettent au point un traitement innovant, multimodal de la CP, combinant une chirurgie de réduction tumorale maximaliste et une chimiothérapie intrapéritonéale peropératoire associée à une hyperthermie (CHIP) [22].

Ce traitement repose à la fois sur le concept de chirurgie complète des lésions macroscopiques, sur l'administration peropératoire de la chimiothérapie intrapéritonéale pour éviter le problème de distribution hétérogène lié aux adhérences postopératoires, et sur la synergie de l'hyperthermie. L'hyperthermie possède son propre effet cytotoxique et potentialise l'effet de la chimiothérapie intrapéritonéale en augmentant notamment la pénétration intracellulaire des médicaments [23]. La zone cible d'hyperthermie est étroite puisqu'il faut obtenir une température comprise entre 41 et 43 °C pour être efficace, et que l'hyperthermie devient toxique sur les tissus sains (le grêle principalement) à partir de 44 °C [24]. Le caractère complet de l'exérèse chirurgicale est là aussi fondamental. Le reliquat tumoral doit être nul ou constitué de micronodules de moins de 2 mm, ce qui peut nécessiter la réalisation de larges péritonectomies [25].

L'administration de la CHIP peut se faire selon deux modalités, soit à ventre ouvert, technique décrite par Sugarbaker et standardisée en France par Elias [24, 26], soit à ventre fermé, technique développée en France sous l'égide des Professeurs Gilly et Glehen au CHU de Lyon [27].

Les complications de la CHIP sont d'ordre chirurgical et médical. La mortalité périopératoire dans les séries traitant du cancer de l'ovaire varie de 0 à 10 %, et la morbidité sévère classée III-IV dans la classification du NCI, c'est-à-dire nécessitant un retour en unité de soins intensifs, une procédure invasive ou une réintervention, de l'ordre de 5 à 36 % [28]. Les principales complications sévères, grades III-IV, sont des fistules digestives par lâchage de sutures ou perforation, des abcès profonds, des syndromes hémorragiques intra-abdominaux, des pancréatites ou des défaillances multiviscérales rares et de physiopathologie peu élucidée. L'hétérogénéité des critères d'inclusion dans les séries cliniques, toutes rétrospectives et portant sur peu de cas, s'ajoute à l'absence d'outil commun pour l'analyse des complications, pour rendre très complexe toute analyse de la littérature sur le sujet. Néanmoins, il semble que le terrain, la durée de la chirurgie, l'étendue des péritonectomies et le nombre d'anastomoses digestives soient des

facteurs de risque indépendants de complication [27]. Même sans CHIP, la chirurgie lourde pour cancer avancé de l'ovaire ou récidive, avec un fort taux de résection complète, comporte un risque de mortalité de 2,8 % et de complication sévère de 30 % [29].

Dans le contexte du cancer ovarien avancé, le produit de référence en intraveineux est le Cisplatine® (CDDP) [30]. Il en est de même dans la majeure partie des séries cliniques évaluant la CHIP pour cancer ovarien. Le CDDP possède des propriétés pharmacologiques qui en font un excellent candidat pour l'administration IP, avec un faible passage plasmatique et une bonne concentration intratumorale, et une synergie démontrée avec l'hyperthermie [31]. En situation de CHIP, 63 à 73 % du CDDP administré en IP sont absorbés et le ratio de concentration péritonéale sur la concentration plasmatique est de 7 à 10 [32, 33]. Le CDDP entraîne une toxicité rénale spécifique liée à une tubulopathie proximale qui peut aboutir à une insuffisance rénale avec dialyse. Là encore, la physiopathologie de cette insuffisance rénale n'est pas clairement élucidée, mais il semble qu'elle puisse être prévenue par un maintien minutieux de la diurèse par une hyperhydratation contrôlée per et périopératoire, un choix prudent de la dose de CDDP, une température contrôlée et progressive [34].

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 intrapéritonéale à ventre ouvert, permettant d'aboutir à des recommandations en termes de pratique de soins [35]. Les études des émanations dans la salle de bloc opératoire n'ont pas détecté de vapeurs toxiques, notamment pas de traces de chimiothérapie [36].

La CHIP est soutenue par un rationnel propre à donner aux patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire l'espoir d'une amélioration de la survie. Une méta-analyse des séries cliniques de CHIP dans le cadre du cancer de l'ovaire faite d'études pilotes, centrées notamment sur l'étude de la morbidité, a montré de longues périodes de survie en phase initiale ou en récidive [28]. Mais ces résultats sont obtenus dans des populations très sélectionnées, avec notamment un effort chirurgical maximal.

Il n'y a à ce jour dans la littérature scientifique aucune étude randomisée de phase III, testant l'éventuel bénéfice de la CHIP en termes de survie pour les patientes traitées pour un cancer avancé de l'ovaire.

4. LES PISTES POUR DEMAIN CONCERNANT LA CHIP

L'essai CHIPASTIN, essai prospectif multicentrique de phase I récemment ouvert en France, associe une CHIP avec escalade de dose du cisplatine IP à un traitement de clôture par l'Avastin®. Ce protocole s'adresse aux patientes traitées pour un cancer avancé de l'ovaire en chirurgie de clôture après les 6 cures de chimiothérapie intraveineuse à base de platine.

Deux essais randomisés, prospectifs, multi-institutionnels de phase III, étudiant l'impact de la CHIP à base de cisplatine sur la survie des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire, sont actuellement ouverts en Europe.

Dans le cadre du traitement initial, un essai est ouvert aux Pays-Bas. Cet essai évalue l'impact de la CHIP en situation intermédiaire du traitement initial du cancer avancé de l'ovaire. Les patientes incluses sont traitées par 3 cures de chimiothérapie intraveineuse à base de platine, puis une chirurgie d'intervalle avant de terminer les 3 dernières cures de chimiothérapie intraveineuse. Au cours de la laparotomie d'intervalle, en cas de chirurgie complète, la randomisation peropératoire place la patiente dans le bras CHIP ou non.

Dans le cadre de la première récurrence tardive (> 6 mois), un essai est ouvert en France : l'essai CHIPOR. Dans cet essai, les patientes présentant une récurrence de cancer de l'ovaire au moins 6 mois après la fin du traitement initial sont traitées par chimiothérapie première. En cas de bonne réponse permettant d'envisager une chirurgie complète des lésions, les patientes sont incluses. Au cours de cette laparotomie de clôture, en cas de chirurgie complète, la randomisation peropératoire place la patiente dans le bras CHIP ou non. Progressivement, cet essai s'ouvre à des équipes européennes.

Bibliographie

- [1] Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968. *Bull Cancer* 2006;93(1):7-11.
- [2] Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351(24):2519-29.
- [3] Gadducci A, Sartori E, Maggino T *et al.* Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998; 68(2):150-5.
- [4] Alberts DS. Future directions in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1999;26(2 Suppl 7):125-8.
- [5] Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:101-4.
- [6] Bristow R, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(5):1248-1259.
- [7] Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009;115:1234-44.
- [8] Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G *et al.* Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):144-8.
- [9] Du Bois A, Quinn M, Thigpen T *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International gynecologic cancer intergroup ovarian cancer consensus conference (GCIG OCCO 2004). *Ann Oncol* 2005;16(8):viii7-viii12.
- [10] McGuire V, Jesser CA, Whittemore AS. Survival among US women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84(3):399-403.
- [11] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N *et al.* Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy *versus* conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-106.
- [12] Markman M, Reichman B, Hakes T *et al.* Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993;71(4):1565-70.
- [13] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996;82:53-63.
- [14] Leypoldt JK, Parker HR, Frigon RP, Henderson LW. Molecular size dependence of peritoneal transport. *J Lab Clin Med* 1987; 110(2):207-16.
- [15] Howell SB, Zimm S, Markman M *et al.* Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5(10):1607-12.
- [16] Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(3):159-65.
- [17] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1): 34-43.
- [18] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV *et al.* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide *versus* intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26): 1950-5.
- [19] Markman M, Bundy BN, Alberts DS *et al.* Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel *versus* moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001-7.
- [20] Elit L, Oliver TK, Covens A *et al.* Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer* 2007;109(4):692-702.

- [21] Gadducci A, Conte PF. Intraperitoneal chemotherapy in the management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a critical review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(5):943-53.
- [22] Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14(3):254-61.
- [23] Elias D, Bonnay M, Puizillou JM *et al.* Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002;13(2):267-72.
- [24] Elias D, Blot F, El Otmány A *et al.* Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92(1):71-6.
- [25] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res* 1996;82:235-53.
- [26] Sugarbaker PH, Averbach AM, Jacquet P, Stephens AD, Stuart OA. A simplified approach to hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) using a self-retaining retractor. *Cancer Treat Res* 1996;82:415-21.
- [27] 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(8):863-9.
- [28] 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(12):1943-50.
- [29] Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995;76(9):1606-14.
- [30] 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(11):1479-87.
- [31] Cho HK, Lush RM, Bartlett DL *et al.* Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to patients with peritoneal carcinomatosis. *J Clin Pharmacol* 1999;39(4):394-401.
- [32] 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(3b):2041-5.
- [33] 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(2B):1329-36.
- [34] 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(2):164-72.
- [35] Simon L, Halilou MC, Gladieff L, Gadiou M, Herin F, Hennebelle I, Chatelut E, Ferron G. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational exposure for operating room personnel. *Bull Cancer* 2009 Oct;96(10):971-7.
- [36] 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(6):619-24.

