

La chimiothérapie intrapéritonéale dans les cancers de l'ovaire

Intra peritoneal chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer

Jean-Marc Classe*, Mathieu Muller**, Jean-Sébastien Frenel***, Dominique Berton Rigaud***, Gwenaël Ferron****, Laurence Gladiéff*****

*Département de chirurgie oncologique, centre René Gauducheau, 44805 Nantes-Saint Herblain.

**Département de chirurgie oncologique, centre hospitalier universitaire, Brest.

***Département d'oncologie médicale, centre René Gauducheau, 44805 Nantes-Saint Herblain.

****Département de chirurgie oncologique, institut Claudius Regaud, Toulouse.

*****Département d'oncologie médicale, institut Claudius Regaud, Toulouse.

Mots clés

- ◆ Cancer avancé de l'ovaire
- ◆ chirurgie
- ◆ chimiothérapie
- ◆ traitement intrapéritonéal
- ◆ chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
- ◆ carcinose péritonéale

Résumé

Le cancer de l'ovaire représente la première cause de décès par cancer gynécologique. Le mauvais pronostic de ce cancer est notamment dû au diagnostic porté généralement à un stade avancé. Le traitement repose sur l'association d'une chirurgie complète et d'une polychimiothérapie intraveineuse (IV) à base de platine. Malgré un très fort taux de réponse, la survie à 5 ans reste médiocre de l'ordre de 20 à 30%.

Les patientes décèdent en général de l'évolution locorégionale de la maladie sous forme de carcinose péritonéale alors que la diffusion métastatique est beaucoup plus rare.

Cet échec péritonéal a motivé le développement des traitements directement intrapéritonéaux (IP). La posologie de la chimiothérapie IV étant limitée par la toxicité, la voie IP avec son faible passage plasmatique permet l'utilisation de doses beaucoup plus importantes.

A ce jour, 3 essais randomisés ont été publiés mettant en évidence un bénéfice en terme de survie en cas de chimiothérapie IP par rapport au traitement standard. Malgré ce bénéfice, le développement de la chimiothérapie IP est freiné notamment par les adhérences post-opératoires limitant la répartition des drogues et le taux élevé de complications liées au cathéter.

La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) est une technique combinant chirurgie et chimiothérapie, utilisant la synergie de l'hyperthermie. Cette technique permet de s'affranchir des adhérences post-opératoires puisque le traitement IP est fait au cours de l'intervention. A ce jour, la CHIP reste un traitement innovant en cours d'évaluation dans le contexte du cancer de l'ovaire avancé.

Keywords

- ◆ Advanced ovarian cancer
- ◆ surgery
- ◆ chemotherapy
- ◆ intraperitoneal treatment
- ◆ hyperthermic intra peritoneal chemotherapy
- ◆ peritoneal carcinomatosis

Abstract

Ovarian cancer is the leading gynaecologic cause of death. Mostly diagnosed at an advanced stage, its treatment involves a combination of complete surgical resection and intravenous platin based chemotherapy. Despite a high clinical response rate, overall 5 years survival is about 30%.

Cancer death is generally due to peritoneal carcinomatosis, but distant metastasis is uncommon.

Peritoneal failure has led to developing direct intraperitoneal treatment. For example, systemic toxicity is an important limitation to high dose intravenous chemotherapy, but not for intraperitoneal chemotherapy which presents a low rate of systemic crossing.

To this date, 3 large multicenter randomised trials have shown increased survival with IP cisplatin as compared to traditional intravenous treatment. Surprisingly, IP chemotherapy fails to become a standard treatment because of a high morbidity rate.

Hyperthermic intra peritoneal chemotherapy (HIPEC) is an innovative treatment of advanced ovarian cancer but must still be performed as investigative approach through clinical research trials.

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 de deux tiers des cas, la maladie est diagnostiquée à un stade avancé, en phase de dissémination péritonéale.

Le traitement standard associe une chirurgie d'exérèse la plus complète possible et une chimiothérapie intraveineuse à base de platine et de paclitaxel (2). Mais même après obtention d'une réponse histologique complète attestée par des biopsies négatives à la fin du traitement initial, la moitié des patientes

Correspondance :

Jean-Marc Classe.

Service de chirurgie oncologique, centre René Gauducheau, 44805 Nantes-Saint Herblain

Email: jm-classe@nantes.fnclcc.fr

récidivera dans un délai moyen de 18 mois (3), le plus souvent sous forme d'une carcinose péritonéale. A partir de la première récurrence, la médiane de survie est de 29 mois et la médiane de survie sans récurrence de 13 mois (4, 5).

Cet échec péritonéal a conduit dès 1966 à s'intéresser à la délivrance intrapéritonéale des médicaments anti-cancéreux. Depuis 1996, trois grands essais randomisés (6-8) ont montré l'efficacité de la chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) en terme de survie globale. Pourtant la CIP ne parvient pas à s'imposer comme le traitement standard du cancer avancé de l'ovaire et une alternative est en cours d'évaluation, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP).

Le traitement standard du cancer avancé de l'ovaire

Le traitement standard du cancer avancé de l'ovaire, validé à la dernière conférence de consensus de Baden Baden en 2004, comporte une chirurgie complète des nodules de carcinose et une chimiothérapie intraveineuse à base de platine et de paclitaxel (9, 10).

Le volume tumoral résiduel en fin de traitement initial est un facteur pronostique péjoratif (11). Dans une méta-analyse portant sur 6 885 patientes, Bristow R et al ont montré un gain de 5% de survie à chaque augmentation de 10% de la réduction tumorale (12).

La chimiothérapie intrapéritonéale (CIP)

Tout l'intérêt de l'administration intrapéritonéale des médicaments anti-cancéreux réside dans l'obtention de fortes concentrations locales, donc directement au site de la maladie, associées à des concentrations plasmatiques au moins équivalentes à celles qui sont obtenues après administration intraveineuse et conditionnant la toxicité systémique (13).

Le cisplatine et le paclitaxel sont 2 molécules particulièrement adaptées à la voie péritonéale.

Les avantages théoriques de la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas occulter le rôle pronostique majeur du résidu tumoral, la CIP ne pénétrant les tissus que sur une épaisseur de 3 mm (14).

Trois essais randomisés 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 (6-8). Le gain de survie globale rapporté dans l'étude la plus récente est de 17 mois (6).

La morbidité importante de cette technique, notamment liée au cathéter laissé en place en intrapéritonéal explique que la CIP ne parvient pas à s'imposer comme un standard de traitement des cancers avancés de l'ovaire. Le taux de cures réellement effectuées par voie péritonéale est respectivement de 58, 71 et 42% pour les essais de Alberts, Markman et Armstrong (15).

La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)

Les limites de la CIP sont la faible pénétration tissulaire des produits en terme de profondeur, l'hétérogénéité de la répartition des produits du fait des adhérences post-opératoires autour des cathéters intrapéritonéaux et les complications iatrogènes liées au cathéter intrapéritonéal.

Au cours des années 1990, P Sugarbaker et al (16) mettent au point un traitement innovant, multimodal, de la CP, combinant une chirurgie de réduction tumorale maximaliste et une

chimiothérapie intrapéritonéale per-opératoire associée à une hyperthermie (CHIP).

Ce nouveau concept suggère qu'immédiatement après l'exérèse chirurgicale complète de la maladie macroscopique, une chimiothérapie soit appliquée directement sur le péritoine pour traiter la maladie infraclinique résiduelle à l'origine des récurrences quasi-inévitables de la CP.

Après toute intervention intra-abdominale, des adhérences cicatricielles liées à des dépôts de fibrine se forment immédiatement constituant des sanctuaires qui protègent les cellules tumorales et entravent la répartition de la chimiothérapie intra-abdominale post-opératoire (17). L'administration IP de la chimiothérapie au cours de l'intervention chirurgicale et non en post-opératoire permet de s'affranchir de ces problèmes de diffusion intrapéritonéale.

La CHIP s'appuie enfin sur la notion de synergie avec l'hyperthermie. L'hyperthermie a un effet cytotoxique propre et potentialise l'effet de la chimiothérapie intrapéritonéale en augmentant notamment la pénétration intracellulaire des médicaments (18, 19).

La zone cible d'activité est étroite puisqu'il faut obtenir une température comprise entre 41 et 43°C pour être efficace et que l'on devient toxique sur les tissus sains (le grêle principalement) à partir de 44°C (20). Le caractère complet de l'exérèse chirurgicale est également fondamental dans le contexte de la CHIP (21).

L'administration de la CHIP peut se faire selon deux modalités, soit à ventre ouvert, technique décrite par P Sugarbaker et standardisée en France par D Elias (20, 22), soit à ventre fermé, technique développée en France sous l'égide des Professeurs Gilly et Glehen au CHU de Lyon (23).

Les complications de la CHIP sont d'ordre chirurgical et médical. La mortalité, dans les séries traitant du cancer de l'ovaire, varie de 0 à 10% et la morbidité significative, nécessitant un retour en unité de soins intensifs, une procédure invasive ou une ré-intervention, classée III-IV dans la classification du NCI, de 5 à 36% (24). La chirurgie lourde pour cancer avancé de l'ovaire, sans CHIP, comporte un risque de mortalité est de 2,8% et de complication sévère de 30% (25). La CHIP augmente le risque de complications. Les principales complications, de grade III-IV, sont des fistules digestives par lâchage de sutures ou perforation, des abcès profonds, des syndromes hémorragiques intra-abdominaux et des pancréatites.

Dans la majeure partie des séries cliniques évaluant la CHIP pour cancer ovarien, le produit utilisé est le cisplatine® (CDDP) [tableau] qui possède une synergie démontrée avec l'hyperthermie (26, 27).

A ce jour, 18 séries cliniques évaluant la faisabilité et les résultats de la CHIP dans le contexte du cancer avancé de l'ovaire ont été publiées. Il s'agit exclusivement de séries rétrospectives, monocentriques, de type phase II de faisabilité non randomisées et généralement sans population contrôlée, évaluant la morbidité de la procédure et ses résultats en terme de survie globale et sans récurrence (tableau). L'étude de Gori et al a comparé un groupe de 29 patientes traitées avec une CHIP de clôture après le traitement complet initial avec un groupe de patientes ayant refusé ce traitement de clôture. Le groupe de patientes traitées avec la CHIP de clôture présente une meilleure survie globale et sans récurrence (28).

A ce jour, l'efficacité de la CHIP sur la survie n'est pas évaluée selon une méthodologie randomisée, que ce soit dans le contexte initial ou la récurrence.

Les pistes pour demain

La recherche de solutions plus fiables de diffusion de la chimiothérapie intrapéritonéale permettrait d'améliorer la tolérance du traitement et de lui donner sa place dans les standards de traitement du cancer avancé de l'ovaire (29).

Auteur	n	Indications	Produit	Posologie	Technique	Durée	T (°C)
Steller MA (1999) ³⁰	6	Clôture	Carboplatine	800-1200 mg/m ²	Fermée	90 mn	41-43 °C
Van der vange N (2000) ³¹	5	Récidive	CDDP	50 mg/m ² (3 ptes) 70 mg/m ² (2 ptes)	Ouvert	90 mn	42-43 °C
Deraco M (2001)	27	Récidive	CDDP-Mitomyc	25 mg/m ² - 3,3 mg/m ² /l	Fermée	60 mn	42,5 °C
Chatzigeorgiou K (2003) ³²	20	Récidive	CDDP	50-70 mg/m ² + Amifostine	Fermé	120 mn	39-40 °C
De Bree (2003) ³³	18	NP	Docetaxel	75 mg/m ²	Fermée	120 mn	41-43 °C
Piso P (2004) ³⁴	19	Mixte	CDDP	75 mg/m ²	Ouvert	90 mn	41,5 °C
Zanon C (2004) ³⁵	30	Récidive	CDDP	100 mg/m ² (9) 150 mg/m ² (21) + thiosulfate	Fermé	60 mn	41,5 °C
Ryu (2004) ³⁶	26	Clôture	Carboplatine +interféron	350 mg/m ² 5 MUI/m ²	Fermé		43-44 °C
Reichman (2005) ³⁷	13	Mixte	CDDP	50 mg/m ²	Ouvert	90 mn	40 °C
Gori J (2005) ²⁸	29	Clôture	CDDP	100 mg/m ²	Ouvert	60 mn	41-43 °C
Raspagliesi F (2006) ³⁸	40	Récidive	CDDP - Mitomyc CDDP - Doxo	25 mg/m ² 43 mg/L	Fermé	NP	42,5 °C
Rufian (2006) ³⁹	33	Mixte	Paclitaxel	60 mg/m ²	Ouvert	60 mn	41-43 °C
Helm (2007) ⁴⁰	18	Mixte	CDDP	100 mg/m ²	Fermé	90 mn	41-43 °C
Cotte (2007) ²¹	45	Récidives	CDDP	80 mg	Fermé	90 mn	42-42,5 °C
Lentz (2007) ⁴¹	16	Mixte	Carbo	400 à 1200 mg/m ²	Fermé	90 mn	39-43 °C
Bae (2007) ⁴²	67	Clôture	Carbo (45) Paclitaxel (22)	350 mg/m ² 175 mg/m ²	Ouvert	90 mn	43-44 °C
Di Giorgio (2008) ⁴³	47	Mixte	CDDP	75 mg/m ²	Fermé	60 mn	42-43 °C

Tableau. CHIP pour cancer de l'ovaire : séries cliniques.

L'essai prospectif randomisé multicentrique, OVHIPEC-I (M06OVH) de Willemien J van Driel, évaluant l'impact de la CHIP à ventre ouvert pendant 60 mn, avec du CDDP® à la dose de 100 mg/m² en clôture du traitement de cancer avancé de l'ovaire vient de débiter au *Netherlands Cancer Institute*. Un projet d'essai prospectif multicentrique randomisé évaluant l'impact de la CHIP dans les mêmes conditions, en clôture du traitement de la première récurrence de cancer avancé de l'ovaire, l'essai CHIPOR, est en cours de préparation en France.

Questions

F Dubois : Tout le monde a pu observer des évolutions paradoxales en cas de carcinose péritonéale d'origine ovarienne. Avez-vous observé des carcinoses diffuses sur le péritoine pariétal, sans également une diffusion massive sur les organes digestifs au-delà des possibilités d'exérèse ? Y a-t-il des possibilités d'éviter les adhérences autour des cathéters intrapéritonéaux, comme pour les dialyses péritonéales ?

Réponse : Généralement la CP diffuse sur le péritoine s'accompagne d'une atteinte digestive. Dans ce cas, l'objectif de résection complète passe soit par la destruction des lésions, utilisant par exemple la fulguration superficielle, soit par la résection digestive segmentaire. Le nombre de résections étant un facteur indépendant de complication, il est préférable d'essayer de limiter le nombre de résections digestives. Les cathéters de CIP sont plus mal tolérés que les cathéters de dialyse IP pour des raisons inhérentes à leur indication : le caractère synchrone d'une chirurgie lourde, l'inflammation IP liée à l'ascite, à la CP, et enfin l'agression locale liée à la chimiothérapie. Les cathéters de dialyse péritonéale restent en place plus longtemps que les cathéters de CIP mais sont aussi caractérisés par un taux non négligeable de complications comme des péritonites, des syndromes douloureux ou de dysfonctionnement du fait des adhérences. Plusieurs pistes sont envisagées pour améliorer la tolérance du cathéter de CIP, notamment le type même de cathéter, la position sous-cutanée de son réservoir.

B Lobel : Comment ne pas s'étonner de la disparité entre l'ingéniosité développée pour traiter les formes évoluées de

cancer de l'ovaire, que ce soit par chirurgie ou chimiothérapie, et le peu de progrès dans un diagnostic précoce ?

Réponse : Il n'y a effectivement actuellement aucun dépistage efficace du cancer de l'ovaire à un stade débutant malgré un nombre important de publications sur ce thème. En effet, de nombreuses expériences de dépistage du cancer de l'ovaire ont été publiées, basées sur l'échographie, l'association au marqueur sanguin CA125 ou à des sondes génomiques. Des expériences sur des populations cibles plus à risque de développer un cancer de l'ovaire, comme les patientes mutées BRCA1 ou 2, n'ont pas donné plus de résultats. Ces échecs sont probablement liés au fait que, contrairement aux cancers du sein, du col de l'utérus, de la prostate ou du colon, l'incidence du cancer de l'ovaire est plus faible, la physiopathologie moins bien connue avec peut être une phase initiale courte, et aucun test suffisamment sensible et spécifique n'a jusqu'à présent été validé.

P Vayre : Pour respecter l'importance des classifications anatomopathologiques en oncologie selon le concept nosologique, il faut souligner que les carcinoses péritonéales comprennent des variétés de gravité fort différentes. D'autre part, il ne faut pas colliger dans la même rubrique « cancer de l'ovaire » et « carcinose péritonéale », dont traitements et pronostics sont différents. Réservée à la carcinose péritonéale, la chimiothérapie intrapéritonéale est logique, pouvant être curative 1 fois sur 3. La technique per opérative primaire après « exérèse au mieux » est préférable, mais il n'y a pas de critère précis de choix par le chirurgien.

Réponse : La nosologie est effectivement importante, néanmoins plusieurs séries cliniques ont montré que malgré un traitement initial complet, validé par des biopsies péritonéales négatives lors d'une exploration chirurgicale de clôture, plus de la moitié des patientes présentait une récurrence intrapéritonéale. L'hypothèse soutenant le principe des traitements intrapéritonéaux est qu'il existe probablement une carcinose intrapéritonéale infraclinique laissée en place par le traitement initial.

JL Ribardiere : Lors de chaque présentation portant sur le cancer de l'ovaire, je ne peux pas m'empêcher de manifester ma perplexité quant aux résultats des différents traitements chirurgicaux. En 1985, j'ai opéré une femme de 60 ans por-

teuse d'une carcinose péritonéale généralisée. J'avais à l'époque procédé à l'exérèse d'un épiploon tumoral de 4 kg. Confiée à mon ami Jaquillat pour chimiothérapie (cisplatine) j'ai pu procéder 6 mois plus tard à une hystérectomie au sein d'un abdomen vierge de toute lésion cancéreuse. Cette maladie est toujours vivante sans récurrence 24 ans plus tard. Je pense donc que c'est la chimiothérapie ciblée, après compréhension des mécanismes de la cancérogenèse, qui sera l'avenir et non la chirurgie.

Réponse : On ne peut qu'être d'accord avec cette remarque qui montre que le standard de traitement comporte la combinaison d'une chirurgie et d'une chimiothérapie intraveineuse à base de cisplatine. Les résultats en terme de survie globale et sans récurrence reste hélas très péjorative avec moins de 35% de survie à 5 ans en cas de stade initialement avancé, justifiant des recherches dans tous les domaines. Il existe effectivement une thématique de recherche basée sur les thérapies ciblées avec notamment des produits antiangiogéniques.

Références

- Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968. *Bull Cancer* 2006;93:7-11.
- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519-29.
- 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;68:150-5.
- 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;361:2099-106.
- Alberts DS. Future directions in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1999;26:125-8.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
- 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 (GCGI OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12.
- Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:87-92.
- Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:S91-6.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
- Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:1565-70.
- Los G, Verdegaaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:159-65.
- 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;18:943-53.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-61.
- 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;13:267-72.
- Roti Roti JL, Kampinga HH, Malyapa RS, Wright WD, vanderWaal RP, Xu M. Nuclear matrix as a target for hyperthermic killing of cancer cells. *Cell Stress Chaperones* 1998;3:245-55.
- 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;55:265-70.
- Elias D, Blot F, El Otmany A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995;76:1606-14.
- 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;39:394-401.
- 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.
- Gori J, Castano R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:233-9.
- Alberts DS, Delforge A. Maximizing the delivery of intraperitoneal therapy while minimizing drug toxicity and maintaining quality of life. *Semin Oncol* 2006;33:S8-17.
- 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.
- van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:663-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
- 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.
- 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.
39. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316-24.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.