



# PIPAC – Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée

## Un traitement innovateur de la carcinose péritonéale

Rev Med Suisse 2015; 11: 1325-30

M. Hübner  
H. Teixeira  
T. Boussaha  
M. Cachemaille  
K. Lehmann  
N. Demartines

### PIPAC – Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. A novel treatment for peritoneal carcinomatosis

Peritoneal carcinomatosis remains a diagnostic challenge with sparse treatment options. The effect of systemic chemotherapy remains limited inside the peritoneum due to low penetration and a relative resistance of peritoneal nodules. Heated IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) improves survival in selected patients but entails a high incidence of complications.

Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) allows to disperse the active agents inside the peritoneal cavity by laparoscopy. Distribution and tissue penetration of chemotherapy by PIPAC are superior to HIPEC and systemic chemotherapy despite of lower doses. Systemic side effects are uncommon and surgical trauma is limited. Histological and clinical response rates in platinum-resistant patients approach 70% and survival data appear to be favorable compared with standard therapy.

La carcinose péritonéale (CP) demeure un défi diagnostique aux options thérapeutiques limitées. L'effet de la chimiothérapie systémique reste limité pour le péritoine en raison d'une faible pénétration et d'une résistance nodulaire. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) prolonge la survie de patients sélectionnés mais comporte une incidence de complications élevée.

La chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée (PIPAC) disperse les agents à l'intérieur de la cavité péritonéale par laparoscopie. La distribution et la pénétration dans les tissus sont supérieures à la chimiothérapie systémique et à la CHIP à plus faibles doses. Les effets secondaires systémiques et le traumatisme chirurgical sont limités. Les taux de réponses histologiques et cliniques chez des patients résistant aux platines approchent les 70% et la survie semble être améliorée en comparaison aux thérapies standards.

### CONTEXTE

Les cancers avancés sont devenus au fil des deux dernières décennies des maladies traitables et certains patients sélectionnés peuvent même bénéficier de traitements à visée curative.

Ceci est dû en grande partie aux progrès considérables du traitement systémique.<sup>1,2</sup> En outre, des traitements multimodaux ont été mis en place pour les cas avec métastases hépatiques.

En revanche, pour les patients atteints de carcinose péritonéale (CP), la situation est différente; les options thérapeutiques sont limitées et leur pronostic restait sombre jusqu'à très récemment. Le traitement «standard» de chimiothérapie palliative n'offre que des taux de réponses modestes avec un risque élevé d'effets secondaires<sup>3,4</sup>

Avec l'application de la chimiothérapie intrapéritonéale, des concentrations plus élevées d'agents thérapeutiques pénètrent dans les nodules péritonéaux. Malgré des résultats oncologiques favorables, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) n'a pas connu le succès escompté parmi les patients et les professionnels de la santé en raison de la haute morbidité associée.<sup>5-8</sup>

Il y a un *besoin évident d'une alternative efficace mais moins invalidante* et applicable également aux patients fragiles.

### CARCINOSE PÉRITONÉALE: UN DÉFI DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Les indications et les réponses aux traitements oncologiques sont généralement déterminées avec fiabilité par la combinaison de différentes techniques d'imagerie modernes, mais la CP reste très difficile à évaluer. La sensibilité et la valeur prédictive négative pour le diagnostic de la carcinose sont faibles. Jusqu'à 40% des lésions peuvent passer inaperçues, et ceci pour le CT, l'IRM et le PET au 18F-FDG. Les critères RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors), permettant d'évaluer la réponse aux traitements, ne peuvent être appliqués que



pour des lésions volumineuses, ce qui est rarement le cas pour l'atteinte péritonéale qui est souvent infiltrante et infracentimétrique. Les marqueurs tumoraux sont, quant à eux, inefficaces pour poser le diagnostic et évaluer la réponse au traitement.<sup>9,10</sup>

L'outil diagnostique standard permettant de décrire l'extension de la CP est l'indice de CP selon Sugarbaker (PCI). Ce score est facile à appliquer, mais nécessite une exploration ouverte ou laparoscopie. Le PCI permet de quantifier l'ampleur de la maladie et a été validé pour guider le traitement et pour estimer le pronostic.<sup>11</sup>

Cependant, la distinction entre des nodules tumoraux actifs et des lésions cicatricielles après un traitement reste difficile. Le PCI n'est donc pas un bon outil pour mesurer la réponse au traitement. Idéalement, le PCI doit être combiné avec des biopsies répétées avant et après traitement, ce qui ne peut pas être effectué dans les schémas thérapeutiques «classiques» comme la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). Le **tableau 1** illustre le dilemme diagnostique pour la CP.

De nos jours, il persiste une controverse quant à la définition de la CP, considérée comme une maladie métastatique systémique ou comme une extension régionale.<sup>10,12,13</sup> Cela a un impact évident sur le mode et le *timing* des différentes options thérapeutiques, en particulier dans le cas de CP localisée isolée. Si la chimiothérapie intraveineuse a l'avantage de permettre un contrôle de la maladie systémique, les concentrations pénétrant dans les nodules tumoraux péritonéaux restent faibles et la toxicité systémique est inévitable. Ceci est dû à la fibrose interstitielle et à une barrière efficace entre les circulations sanguine et péritonéale.<sup>4,14-16</sup>

A l'opposé, le traitement par voie intrapéritonéale profite de la barrière entre le plasma et le péritoine, permettant l'administration de doses plus élevées dans le péritoine avec un faible taux d'absorption systémique.

### CHIMIOTHÉRAPIE HYPERTHERMIQUE INTRAPÉRITONÉALE: INDICATIONS, RÉSULTATS ET LIMITES

L'administration intrapéritonéale s'impose donc logiquement comme le traitement de la CP. Sugarbaker a établi comme standard thérapeutique pour la CP l'association entre la chirurgie de cytoréduction tumorale (CRS) et la chimiothérapie intrapéritonéale. Par ailleurs, l'efficacité du traitement intrapéritonéal semble être renforcée par l'hyperthermie. Le temps d'application varie entre 30 et 90 minutes selon des techniques bien décrites dites à ventre ouvert ou fermé.<sup>6,12,17</sup>

Deux limitations pharmacocinétiques sont importantes à connaître lors de la CHIP. La distribution par des techniques de lavage ne permet pas une répartition homogène des agents cytostatiques à l'intérieur de la cavité abdominale. De plus, la profondeur de pénétration tissulaire du perfusé reste limitée à quelques couches cellulaires.<sup>10,14-16,18</sup>

Par conséquent, la CHIP n'est efficace qu'en combinaison avec la chirurgie de cytoréduction tumorale complète (carcinose colorectale) ou presque complète. Cela néces-

**Tableau 1. Carcinose péritonéale: diagnostic et évaluation de la réponse au traitement**

RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors (critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides).

	Staging	Réponse
Marqueurs tumoraux	-	-
Imagerie (RECIST) CT, IRM, PET-CT	-	-
Index de carcinose péritonéale (PCI)	+	-
Biopsies	-	+

Marqueurs tumoraux et images radiologiques sont peu utiles ni pour le staging d'une carcinose ni pour mesurer la réponse au traitement. L'étendue est la mieux documentée par l'index de carcinose (PCI); le PCI en combinaison avec des biopsies répétées peut être considéré comme le «gold standard» pour le staging ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement.

site généralement une intervention chirurgicale lourde entraînant une morbidité et une mortalité considérables (mortalité de 4%, morbidité majeure de 40%).<sup>6,17</sup> CRS + CHIP produisent des modifications hémodynamiques et électrolytiques importantes, nécessitant une prise en charge des patients dans une unité de réanimation intensive. Les contre-indications sont multiples, pouvant être: chirurgicales (cytoréduction complète non réalisable), médicales (comorbidités) et oncologiques (métastases systémiques). Le **tableau 2** donne un aperçu des avantages et inconvénients du traitement systémique vs CHIP. La qualité de vie reste diminuée jusqu'à une année après la procédure, ceci prolongeant le délai pour le traitement systémique et pouvant entraîner une extension métastatique de la maladie. Avec toutes ces limitations, les taux de survie à cinq ans sont comparables aux taux après traitement de métastases hépatiques. La CHIP est considérée comme standard thérapeutique pour le pseudomyxome, le mésothéliome et la CP d'origine colorectale, tandis que son indication dans la carcinose de l'ovaire et de l'estomac est encore étudiée dans des essais randomisés prospectifs.<sup>5,6,17,19</sup>

La CHIP étant un traitement ponctuel, l'effet isolé de l'application de la chimiothérapie locale reste donc limité, voire insuffisant, alors que la chimiothérapie systémique a l'avantage d'être répétée dans le temps dans le cadre d'un *continuum* thérapeutique qui permet d'exercer une pression antitumorale permanente. Il serait donc souhaitable de disposer d'une modalité de traitement intrapéritonéal moins invasive permettant l'application répétitive, et aussi le traitement de patients plus âgés et plus fragiles.

### CHIMIOTHÉRAPIE INTRAPÉRITONÉALE VAPORISÉE (PIPAC) (figure 1)

La PIPAC permet une application intrapéritonéale de la chimiothérapie par voie minimalement invasive. La chimiothérapie est vaporisée sous forme d'aérosol, permettant une distribution homogène dans l'ensemble de la cavité abdominale.<sup>10,20-22</sup> Profitant de l'abord par laparoscopi-

**Tableau 2. Carcinose péritonéale: conditions pour le traitement (dans l'idéal)**

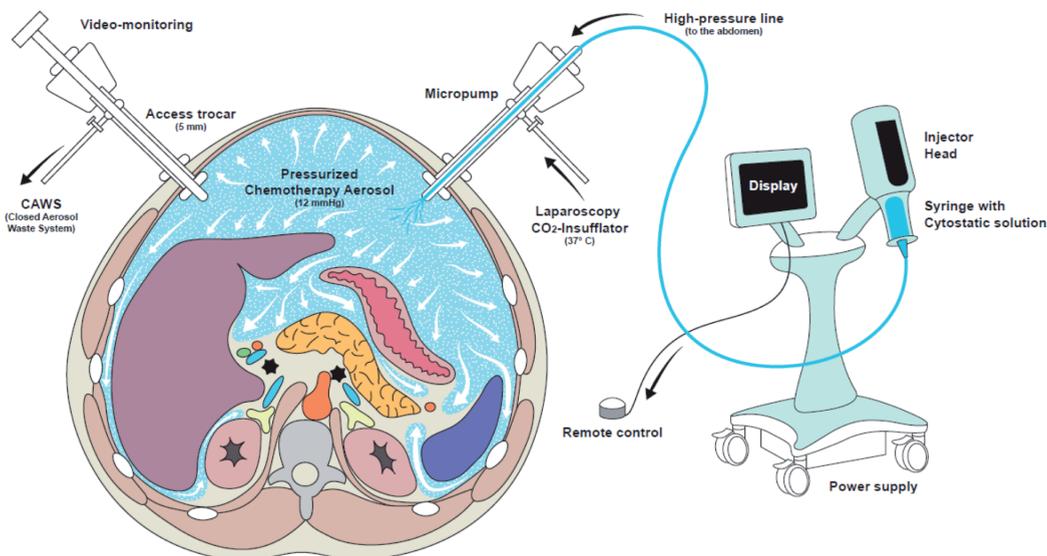
CHIP: chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale; PIPAC: chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée par laparoscopie; NA: non disponible. +: critère rempli; -: critère non rempli; ?: encore à définir.

	Chimiothérapie IV	CHIP	PIPAC
<b>Efficacité</b>			
Large gamme de molécules actives	+	+	+
Administration répétitive du traitement	+	?	+
Distribution homogène du traitement (cavité péritonéale)	-	-	+
Pénétration profonde des molécules dans les tissus	-	-	+
Potentiel curatif	?	+	?
Pas/peu d'impacts négatifs sur la qualité de vie	?	-	+
Evolution objective et précoce de la réponse tumorale	-	-	+
<b>Sécurité</b>			
Non/minimalement invasif	+	-	+
Faible résorption systémique = faible toxicité systémique	-	?	+
Faible dose locale = faible toxicité locale	-	-	+
Pas de nécessité de cytoréduction chirurgicale préalable	-	-	+
<b>Faisabilité</b>			
Applicable dans la majorité/ peu de contre-indications	+	-	+
Efficace malgré une infiltration diffuse de l'intestin grêle	-	-	+
Combinaison avec la chimiothérapie systémique possible	NA	?	+

pie, la PIPAC est effectuée avec une pression de travail de 12 mmHg. Cette pression supplémentaire permet une pénétration tissulaire de la chimiothérapie allant jusqu'à sept couches cellulaires permettant une pénétration bien plus importante que lors de CHIP. Le traitement des lésions centimétriques devenant possible lors de la PIPAC, la nécessité d'une cytoréduction maximale perd de son importance.<sup>10,18,20,21,23</sup> De plus, la technique mini-invasive permet une application répétitive de la chimiothérapie, majorant considérablement son efficacité.<sup>10,20,23</sup> Enfin, l'accès à la cavité intra-abdominale rend possible l'évaluation de la réponse au traitement au moyen de la documentation du PCI et de biopsies multiples avant et après traitement (tableau 1). La procédure est très standardisée comme décrite dans la figure 2 et suit des directives de sécurité très strictes.<sup>24</sup> A l'heure actuelle, on préconise trois applications pendant une période de trois mois. Les schémas de chimiothérapie actuellement recommandés sont: 1) oxaliplatine 92 mg/m<sup>2</sup> pour la carcinose d'origine colorectale et 2) doxorubicine 1,5 mg/m<sup>2</sup> et cisplatine 7,5 mg/m<sup>2</sup> pour les autres étiologies.

La procédure de la PIPAC a été méticuleusement testée dans un modèle porcin et comparée aux techniques de lavage. Ces expériences ont permis de démontrer une distribution péritonéale de la chimiothérapie ainsi qu'une pénétration tissulaire supérieure.<sup>20-22</sup> A noter que chez l'humain, l'absorption systémique ainsi que la toxicité hépatique et rénale étaient insignifiantes.<sup>24,25</sup>

La procédure est effectuée sous anesthésie générale et dure environ 90 minutes. Les patients ne nécessiteront, en postopératoire, que d'une analgésie standard (paracétamol, métamizole, opiacés) sans besoin d'anesthésie locorégionale combinée (péridurale) avec une réhabilitation postopératoire rapide dans une unité de chirurgie, sans surveillance continue. Les nausées et vomissements postopératoires se sont également révélés moins importants. La durée de séjour est d'environ quatre jours.



**Figure 1. Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée: set-up**



**Figure 2. Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée: procédure**

**A.** Exploration, index carcinose péritonéale (PCI), ascites; **B.** Biopsie des implants péritonéaux aux 4 cadrans, péritonectomie pariétale; **C.** Checklist de sécurité; **D.** Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée: application télécommandée.

### Résultats cliniques de la chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée

L'application clinique de la PIPAC a été mise au point par le groupe du Pr Reymond, au Marien-Krankenhaus de Herne en Allemagne, en 2011. Ce groupe a également établi les standards en matière de sécurité des patients et des professionnels de la santé.<sup>24,25</sup> Avec près de 1000 procédures PIPAC effectuées par ce groupe, les résultats cliniques sont prometteurs.

Les premiers résultats d'une étude ouverte de phase 2, incluant 64 patientes pour le cancer ovarien, viennent d'être publiés.<sup>23</sup> L'effectif était composé de patientes qui présentaient une récurrence postopératoire résistante à au moins deux lignes de chimiothérapie standard. L'amélioration du PCI était bien corrélée à la régression tumorale histologique (76 et 76% respectivement) chez les patientes qui avaient bénéficié des trois séances planifiées.

Sur les 64 patientes, le taux de nonaccès laparoscopique

**Tableau 3. Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée: résultats cliniques**

\*  $\geq$  à 3 applications

	N	Faisabilité		Morbidité	Efficacité	
		Accès	Répétabilité		Réponse	Survie
Ovarien	64	83%	53%*	17%	62-88%	+
Gastrique	24	84%	71%	29%	63-88%	+
Colorectal	17	87%	76%	23%	64-84%	+
Mésothéliome	10	100%	80%	10%	60-75%	+



**Tableau 4. Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée: indications**

CRS: cytoréduction; CHIP: chimiothérapie-hyperthermie intrapéritonéale.

	Recommandée	A déterminer
<b>Colorectales</b>		
Carcinose seule	+	
Carcinose + lésion métastatique isolée		+
Haut risque d'évolution en carcinose		+
Réexploration après CRS et CHIP		+
<b>Gastriques</b>		
Carcinose seule à but palliatif	+	
Traitement néoadjuvant pour carcinose seule	+	
Carcinose + lésion métastatique isolée		+
Haut risque d'évolution en carcinose		+
Réexploration après CRS et CHIP		+
<b>Ovariennes</b>		
Carcinose résistant aux platines	+	
Cytoréduction incomplète, réexploration		+
<b>Mésothéliome</b>		
Contre-indication à la CRS et CHIP	+	
Réexploration après CRS et CHIP		+
<b>Pseudomyxome</b>		
Contre-indication à la CRS et CHIP		+
Réexploration après CRS et CHIP		+

était de 17%. Sur 53 patientes éligibles pour des analyses, 33 (62%) ont présenté une réponse tumorale (selon les critères RECIST version 1.1) et 34 (64%) ont pu bénéficier des trois procédures PIPAC. Une régression tumorale à l'histologie et une diminution de l'index PCI ont été observées chez 26 (76%) de ces 34 patientes. Aucun décès n'a été lié au traitement. Le taux de morbidité postopératoire était de 17%, ce qui peut être considéré comme acceptable dans ce contexte oncologique avancé. Les complications survenues étaient partiellement évitables et se présentaient comme suit: hernies de trocar (n=2), obstruction intestinale (2), douleurs abdominales (2), hématome (1), saignement postopératoire (1) et cystite avec urosepsis (1). De plus, le score de qualité de vie selon les critères EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30) prenant en compte la santé physique, nausées/vomissements, perte d'appétit, la diarrhée et la constipation reste excellent, même entre les applications de PIPAC.

Le **tableau 3** résume des résultats presque superposables pour le traitement du mésothéliome, de la CP colorectale ainsi que gastrique.<sup>10</sup> Dans la même ligne que pour les cancers ovariens, la PIPAC pouvait être appliquée chez des

patients réfractaires aux chimiothérapies standards de façon répétée dans environ 75% des cas, avec une morbidité autour de 20% et une réponse thérapeutique objectivée frôlant les 70%.

### Indications et disponibilité

CRS + CHIP restent de nos jours le traitement standard du mésothéliome, du pseudomyxome et de la carcinose colorectale chez des patients en bonne santé sans métastases systémiques et pouvant bénéficier d'une cytoréduction complète. Le «patient PIPAC type» a une CP isolée chimiorésistante avec des contre-indications à la CRS + CHIP (**tableau 4**).<sup>10,23</sup> Le profil d'innocuité de la procédure ainsi que des premiers résultats encourageants suggèrent d'évaluer de nouvelles indications. Il est indispensable que toutes les indications à la PIPAC soient discutées et confirmées au cours d'un colloque multidisciplinaire d'oncologie, et les patients doivent être traités de préférence dans le cadre d'études cliniques.

Au vu des options limitées pour le traitement de la carcinose, et à la lumière de ces nouveaux résultats prometteurs de la PIPAC, nous avons décidé d'élargir notre champ d'options thérapeutiques. Avec le soutien des services de chirurgie, de gynécologie et d'oncologie médicale, la PIPAC est désormais disponible comme nouveau traitement dans les hôpitaux universitaires de Lausanne et de Zurich depuis janvier 2015, afin que les patients puissent bénéficier de cette nouvelle méthode prometteuse. ■

### Implications pratiques

- > Le diagnostic et le traitement de la carcinose péritonéale (CP) nécessitent un travail d'équipe multidisciplinaire
- > La chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée par laparoscopie (PIPAC) est une nouvelle approche thérapeutique combinant les avantages d'une approche minimalement invasive, le traitement itératif et la chimiothérapie intrapéritonéale renforcée par la pression et la vaporisation
- > La combinaison de l'exploration laparoscopique (index de CP) et des biopsies répétées avant et après le traitement permet la documentation de la CP et l'évaluation objective de la réponse au traitement
- > La PIPAC est indiquée pour les patients atteints de CP après traitement systémique et avec des contre-indications pour la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)
- > Chez les patients résistant aux traitements conventionnels, environ 70% d'entre eux montrent une réponse clinique et histologique après PIPAC



## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier toute l'équipe multidisciplinaire PIPAC pour leur formidable soutien : C. Blanc, S. Faivre, E. Raymond, A. Wolfer, G. Coukos, F. Grass, S. Jeannin, M. Bogdanovic, X. Blanc, F. Marguet, M.-C. Plantive, H. Pinheiral, H. Vantai, N. Zender, A. Coquard-Jannot, P. Sungani, S. Praplan et C. Lazor.

Un grand merci au Pr M.-A. Reymond pour tous ses conseils et son soutien actif lors de l'implémentation de la PIPAC.

## Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Adresses

**Drs Martin Hübner et Hugo Teixeira**

**Pr Nicolas Demartines**

**Service de chirurgie viscérale**

**Dr Tarek Boussaha**

**Service d'oncologie médicale**

**Dr Matthieu Cachemaille**

**Département d'anesthésiologie**

**CHUV, 1011 Lausanne**

**martin.hubner@chuv.ch**

**Dr Kuno Lehmann**

**HIPEC und Allgemeine sowie Kolorektale Chirurgie**

**Hôpital universitaire, 8091 Zurich**

## Bibliographie

- 1 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-47.
- 2 Hubbard JM, Grothey A. Colorectal cancer in 2014: Progress in defining first-line and maintenance therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:73-4.
- 3 \*\* Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, et al. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol* 2011;22: 2250-6.
- 4 \* Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study. *Int J Cancer* 2011;128:2717-25.
- 5 Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: The Australian experience. *J Surg Oncol* 2009;99:109-13.
- 6 Elias D, Pocard M, Goere D. HIPEC with oxaliplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Cancer Treat Res* 2007;134:303-18.
- 7 \* Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7.
- 8 Klaver YL, de Hingh IH, Boot H, Verwaal VJ. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after early failure of adjuvant systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2011;103:431-4.
- 9 \*\* Elias D, Honore C, Dumont F, et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254:289-93.
- 10 Reymond ME, Solass W. PIPAC – Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy – Cancer under pressure. Berlin/Boston: Walter de Gruyter, 2014.
- 11 da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203:878-86.
- 12 Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
- 13 \* Ceelen WP, Morris S, Paraskeva P, Pattyn P. Surgical trauma, minimal residual disease and locoregional cancer recurrence. *Cancer Treat Res* 2007;134:51-69.
- 14 \*\* Ceelen WP, Pahlman L, Mahteme H. Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy. *Cancer Treat Res* 2007;134:195-214.
- 15 Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: Tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:480-7.
- 16 Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2006;6:583-92.
- 17 \*\* Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: A multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116:5608-18.
- 18 Esquis P, Consolo D, Magnin G, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2006;244:106-12.
- 19 Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRI-CHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: A randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014;14:183.
- 20 \*\* Solass W, Kerb R, Murdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014;21: 553-9.
- 21 \* Solass W, Herbet A, Schwarz T, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: Proof of concept. *Surg Endosc* 2012;26:847-52.
- 22 Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, et al. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012;26:1849-55.
- 23 \*\* Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol* 2015;137:223-8.
- 24 Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3504-11.
- 25 \* Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, et al. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2311-6.

\* à lire

\*\* à lire absolument