

Traitements intrapéritonéaux de la carcinose ovarienne: proposition d'algorithmes décisionnels

Dre MANUELA UNDURRAGA^a, Pr PATRICE MATHEVET^b, Pr MARTIN HUBNER^c, Dr NICOLAS C. BUCHS^d, Dr MAXIME WARLAUMONT^e, Dr APOSTOLOS SARIVALASIS^e, Dre ANTONELLA DICIOLLA^e, Dre NOÉMIE LANG^f, Dr THIBAUD KOESSLER^f, Dre ANTONIA DIGKLIA^e, Pr FRÉDÉRIC RIS^d, Pr PATRICK PETIGNAT^a et Dre INTIDHAR LABIDI-GALY^f

Rev Med Suisse 2022; 18: 990-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.782.990

Le cancer de l'ovaire est la première cause de décès par cancer gynécologique. La plupart des patientes sont diagnostiquées au stade de carcinose péritonéale qui représente un défi thérapeutique. Sa prise en charge chirurgicale implique une cytoréduction maximaliste. Au cours des 30 dernières années, plusieurs stratégies de chimiothérapie intrapéritonéale ont été testées afin d'améliorer le contrôle de la carcinose péritonéale. Il s'agit des chimiothérapies intrapéritonéale adjuvante utilisée surtout en Amérique du Nord, hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) et intrapéritonéale pressurisée en aérosols (PIPAC). Dans cet article, nous reprenons les données de la littérature sur chacune de ces trois approches thérapeutiques et proposons des algorithmes décisionnels selon la situation clinique des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire: au diagnostic, récurrence platine-sensible et platine-résistante.

Intraperitoneal therapy for carcinomatosis in ovarian cancer: proposed treatment algorithm

Ovarian cancer is the first cause of death by gynecological cancer. Most of the patients are diagnosed with peritoneal carcinomatosis that represents a therapeutic challenge. Its management implies maximal cytoreductive surgery with survival benefit. Over the last three decades, several strategies of intra-peritoneal chemotherapy have been investigated. This includes intra-peritoneal adjuvant chemotherapy that is used mainly in North America, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and more recently pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). In the current article, we review the evidence in favor of each therapeutic approach, and we propose treatment algorithms depending on the clinical situation of ovarian cancer patients: upfront, platinum-sensitive and platinum-resistant relapse.

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est la première cause de mortalité par cancer gynécologique. En Suisse, environ 600 nouveaux cas

sont diagnostiqués par année et 430 femmes décèdent de leur maladie. Environ 70% de ces cancers sont de type séreux de haut grade, diagnostiqués à un stade avancé (stade III-IV selon la classification FIGO). Le traitement standard associe une cytoréduction chirurgicale maximaliste et une chimiothérapie intraveineuse (IV) par carboplatine et taxanes. La plupart des patientes vont présenter une très bonne réponse au traitement primaire, mais malheureusement, plus de 75% d'entre elles présenteront une récurrence dans les 2 ans, le plus souvent sous forme de carcinose péritonéale. Les chances de guérison après une récurrence sont minimes.¹ La majorité des patientes présentent une récurrence dite platine-sensible qui se définit comme une récurrence survenant plus de 6 mois après la fin d'une chimiothérapie à base de platine. Pour ces patientes, l'avancée majeure de ces dernières années est le développement des inhibiteurs de poly-(ADP-ribose) polymérase (PARP) comme traitement de maintenance en première ligne² ou en cas de récurrence.^{3,4} Malheureusement, la plupart des patientes finissent par développer une maladie platine-résistante, définie par une progression survenant moins de 6 mois après la dernière cure de platine, chez qui la médiane de survie est réduite en raison de l'absence de traitements efficaces.⁵ Le but de cet article est de revoir les possibilités thérapeutiques de chimiothérapie intrapéritonéale (IP) selon la situation clinique des patientes.

RATIONNEL POUR UNE CHIMIOTHÉRAPIE IP

Le cancer ovarien est avant tout une maladie du péritoine. La quasi-totalité des patientes diagnostiquées avec un carcinome séreux de haut grade se présente suite à l'apparition de symptômes abdomino-pelviens, avec une maladie qui s'exprime sous forme d'une carcinose abdomino-pelvienne,⁶ d'où l'intérêt suscité depuis plusieurs décennies pour un traitement IP. Les arguments en faveur d'une chimiothérapie IP sont: a) la vascularisation limitée du péritoine due à la fibrose interstitielle et à la barrière plasma-péritonéale; et b) les toxicités cumulatives de la chimiothérapie systémique. La chimiothérapie IP «idéale» devrait pouvoir surmonter ces limitations grâce à une augmentation de la dose-intensité, une diminution de la toxicité systémique, une concentration élevée de la chimiothérapie en IP là où se trouve la maladie et une augmentation de la demi-vie moyenne des agents de chimiothérapie.⁷

^aService de gynécologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de gynécologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cService de chirurgie viscérale, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^dService de chirurgie viscérale, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^eDépartement d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^fDépartement d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
manuela.undurraga@hcuge.ch | patrice.mathevet@chuv.ch | martin.hubner@chuv.ch
nicolas.c.buchs@hcuge.ch | maxime.warlaumont@chuv.ch | apostolos.sarivalasis@chuv.ch
antonella.diciolla@chuv.ch | noemie.lang@hcuge.ch | thibaud.kossler@hcuge.ch
antonia.digklia@chuv.ch | frederic.ris@hcuge.ch | patrick.petignat@hcuge.ch
intidhar.labidi-galy@hcuge.ch



My favourite¹

new.

Subcutaneous application in
only 5–8 minutes²

Fixed-dose combination
of Perjeta (pertuzumabum) and
Herceptin (trastuzumabum)²

Efficacy and tolerability comparable
to Perjeta i.v. & Herceptin i.v.³

Guideline recommendation: NCCN⁴

Less clinic time – more free time¹

is PHESGO[®] vs. Perjeta[®] & Herceptin[®] i.v.
for HER2-positive breast carcinoma

85% of patients prefer PHESGO¹

PHESGO[®] 
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

¹ O'Shaughnessy J et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomized, open-label phase II study; Eur J Cancer 2021; 152: 223–232. ² Prescribing information PHESGO[®]: www.swissmedicinfo.ch. ³ Tan AR et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(1): 85–97. ⁴ National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 8 2021.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For more information, consult the Phesgo prescribing information at www.swissmedicinfo.ch.

Phesgo[®] (pertuzumabum, trastuzumabum). **Indication:** Phesgo is indicated in combination with docetaxel for **a**) the treatment of patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer who have not yet received chemotherapy for their metastatic disease, and for **b**) the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory breast cancer or early breast cancer at high risk of recurrence (tumour size >2cm diameter or lymph node involvement), and is indicated in combination with chemotherapy for **c**) the adjuvant treatment of patients with early HER2-positive breast cancer with a high risk of recurrence. **Dosing:** initial dose 1200 mg pertuzumabum/600 mg trastuzumabum administered as a subcutaneous injection into the thigh over approximately 8 minutes followed by 30 minutes of observation; subsequent dosing 600 mg pertuzumabum/600 mg trastuzumabum every 3 weeks over 5 minutes followed by 15 minutes of observation. It is recommended **a**) in the metastatic setting, to start treatment with Phesgo in combination with docetaxel and, on completing docetaxel therapy, to continue Phesgo administration until progression or unacceptable toxicity; **b**) in early disease, to administer Phesgo in combination with docetaxel until surgery; **c**) patients starting neoadjuvant therapy with Phesgo should receive Phesgo as adjuvant therapy until a total of 1 year of treatment has been completed. **Administration:** in order to improve the traceability of biological medicinal products, the trade name Phesgo must be clearly entered in the patient's record. Phesgo is a ready-to-use solution for injection. The injection site should be alternated between the left and right thigh only. Phesgo is not intended for intravenous administration. **Contraindications:** known hypersensitivity to the active substance or any of the excipients. **Interactions:** no formal drug interaction studies have been performed. **Warnings:** injection and hypersensitivity reactions have been observed during treatment with Phesgo. Close monitoring of the patient is recommended. Patients who have received prior anthracyclines or prior radiotherapy to the chest area are at higher risk of decreased LVEF. Therefore, determining LVEF before starting treatment with Phesgo and at regular intervals (e.g. every 3 months) during treatment is necessary. Do not use Phesgo during pregnancy or lactation. **Adverse effects:** the most common adverse effects (>50%): diarrhoea, nausea and alopecia. The most common grade 3–4 adverse reactions (>10%) were: neutropenia, febrile neutropenia. Other relevant selected adverse reactions: leukopenia, upper respiratory tract infection, loss of appetite, peripheral neuropathy, headache, left ventricular dysfunction including symptomatic left ventricular systolic dysfunction, cough, dyspnoea, vomiting, stomatitis, constipation, rash, nail disorders, myalgia, fatigue, asthenia, peripheral oedema, mucosal inflammation and fever. **Package:** 1200 mg pertuzumabum/600 mg trastuzumabum / 15 ml vial; 600 mg pertuzumabum / 600 mg trastuzumabum / 10 ml vial. List A. For detailed information, please refer to the published prescribing information at www.swissmedicinfo.ch. Status April 2021.

Enhanced safety reporting for potential exposition to Phesgo during pregnancies

- If Phesgo is used during pregnancy or if a patient becomes pregnant during treatment with Phesgo or within 7 months after the last dose of Phesgo, exposure must be reported immediately to the Drug Safety department of Roche Pharma (Switzerland) Ltd via e-mail at switzerland.ds@roche.com.
- Additional information will be requested during a pregnancy exposed to Phesgo and the first year of the infant's life. This will help Roche to better understand the safety of Phesgo and to provide appropriate information to health authorities, healthcare providers and patients.

Warnings for pregnant women and women of childbearing age

- Phesgo should be avoided during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus. There are no studies of Phesgo in pregnant women and the safe use of Phesgo during pregnancy and lactation has not been established.
- Verify pregnancy status prior to the initiation of Phesgo. Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving Phesgo and for 7 months following the last dose of Phesgo.
- Monitor patients who become pregnant during Phesgo therapy or within 7 months following the last dose of Phesgo closely for oligohydramnios.



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

04/2022
www.roche-online.ch

TECHNIQUES D'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE IP

Actuellement, trois techniques d'administration de la chimiothérapie IP en oncogynécologie sont reconnues. La plus étudiée est la chimiothérapie IP par cathéter intra-abdominal. Cette technique nécessite l'insertion d'un cathéter similaire à celui d'un dispositif d'accès veineux central avec une chambre d'injection. Idéalement, il est posé lors de la chirurgie de cytoréduction primaire mais peut être mis en place dans un deuxième temps par laparoscopie ou radiologie interventionnelle. La chambre est placée en sous-cutané et le cathéter à l'intérieur de la cavité abdominale. Ce dispositif permet un accès aisé lors de l'administration de la chimiothérapie en ambulatoire, idéalement toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total. Celle-ci est administrée dans un litre de sérum physiologique à 37 °C et un deuxième litre est instillé par la suite, selon la tolérance de la patiente. Une fois le traitement administré, le liquide IP est mobilisé par brassage des flancs pendant environ 1 heure afin de favoriser la dispersion de l'agent thérapeutique dans l'ensemble de la cavité péritonéale. La patiente peut ensuite rentrer à domicile et le liquide intra-abdominal sera progressivement réabsorbé par le péritoine.

Chimiothérapie hyperthermique IP

La deuxième technique de chimiothérapie IP est la chimiothérapie hyperthermique IP (CHIP) ou HIPEC en anglais. Celle-ci a été principalement développée dans les cancers d'origine digestive et c'est actuellement un « standard » dans certaines pathologies telles que le pseudomyxome péritonéal. Elle s'effectue généralement à la fin de la chirurgie de cytoréduction et consiste en l'instillation intra-abdominale de chimiothérapie, à ventre ouvert ou fermé. À la différence de la chimiothérapie IP, la CHIP est instillée à une température

variant entre 42 et 43 °C. Cette hyperthermie a pour but d'obtenir l'effet antitumoral connu de la chaleur, associée au fait que la température élevée permet au médicament de mieux pénétrer dans les cellules. Les produits cytotoxiques circulent dans la cavité abdominale pendant 30 à 90 minutes pour s'assurer de leur diffusion dans tout l'abdomen. Puis le liquide contenant la chimiothérapie est évacué et la chirurgie terminée. Généralement, le traitement par CHIP s'administre une seule fois en raison d'une morbidité importante et des risques d'adhérences majeures qui sont associées à la chirurgie de cytoréduction accompagnant la CHIP.⁸

Chimiothérapie IP pressurisée en aérosol

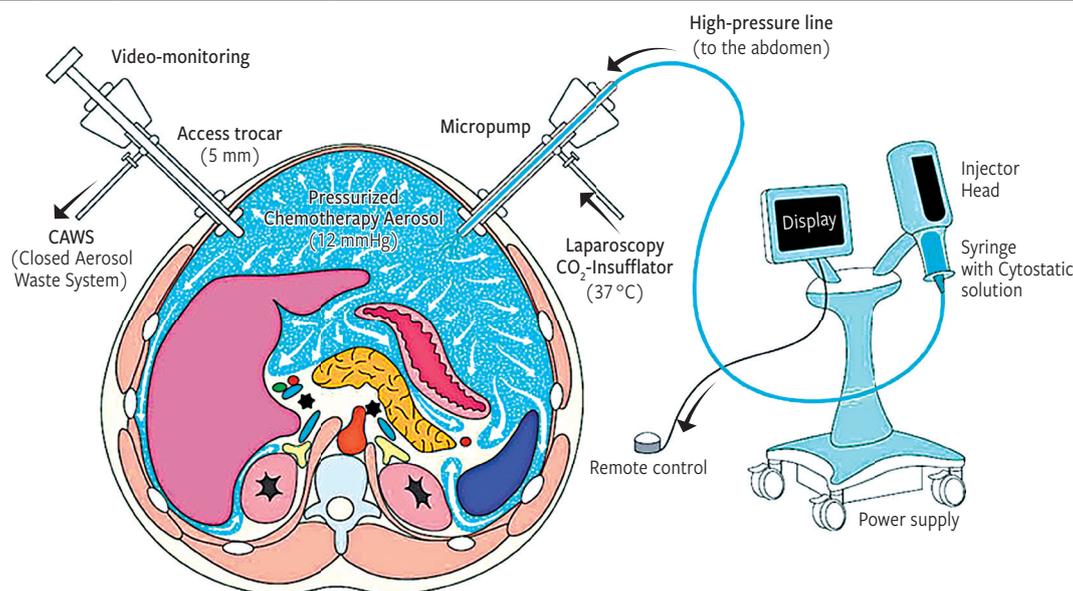
La troisième technique est la chimiothérapie IP pressurisée en aérosol (Pressurised Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)). Cette technique consiste en l'administration des produits cytotoxiques sous la forme d'aérosols pressurisés lors d'une laparoscopie. Après 30 minutes, le pneumopéritoine est aspiré et la chirurgie est terminée (figure 1). À la différence de la CHIP, cette technique peut être réalisée plusieurs fois. En général, les gestes opératoires ne sont pas effectués en même temps. En moyenne, on administre 3 cycles de PIPAC par patiente, avec une pause de 3 à 6 semaines entre chaque cycle.⁹

ÉVIDENCES EN FAVEUR DE LA CHIMIOTHÉRAPIE IP AVEC CATHÉTER

Plusieurs études de phase III ont exploré le bénéfice de la chimiothérapie IP dans le cancer de l'ovaire à un stade avancé. La première étude randomisée « preuve de principe » est l'étude GOG104 publiée en 1996.¹¹ Cette étude a comparé les effets du cisplatine IP ou IV en association avec le cyclophos-

FIG 1 Procédure PIPAC

PIPAC: chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosols.



(Adaptée de réf. 10).

phamide. À l'époque, cette bithérapie était le traitement de référence. Les auteurs ont observé que l'administration du cisplatine en IP permettait une augmentation de la survie globale (HR: 0,76; médiane de survie à 49 mois (IP) vs 41 mois (IV); $p = 0,02$) associée à une diminution des effets secondaires systémiques du cisplatine. À noter que dans cette étude, le dosage du cisplatine était plus élevé dans le groupe IP. Par la suite, 4 autres études randomisées de phase III ont été publiées¹²⁻¹⁵ avec des résultats contradictoires. D'un côté, les études GOG114 et GOG172^{12,13} ont montré un bénéfice de la chimiothérapie IP, avec une augmentation de la survie globale de 16 mois et une diminution de risque de mortalité de 12% avec chaque cycle de chimiothérapie que les patientes recevaient en IP. Dans l'étude de Provencher et coll.,¹⁴ la progression tumorale à 9 mois était plus faible dans le groupe IP, sans diminution de la QoL (qualité de vie) ou augmentation de la toxicité. Malheureusement, l'étude n'a pas pu recruter assez de patientes pour montrer une différence en survie sans progression.

Par contre, l'étude GOG252¹⁵ n'a pas confirmé le bénéfice de survie globale. De multiples raisons ont été mises en avant pour expliquer cette différence de résultats, notamment la réduction des doses de cisplatine IP de 100 à 75 mg/m², la réduction du temps d'infusion de paclitaxel de 24 à 3 heures et l'ajout du bévécizumab à la dose de 15 mg/m² à toutes les patientes participant à l'étude GOG252.

Bien que la plupart des études s'accordent sur le fait qu'il y a un bénéfice en termes de survie pour les patientes, ces traitements sont associés à plusieurs difficultés, dont celle de l'administration de la chimiothérapie IP. En effet, l'utilisation de la voie IP est associée à une augmentation des complications de grades 3 et 4 selon Dindo-Clavien.^{12,13,15} Les complications liées aux cathéters ne permettent pas l'administration du traitement selon les agendas prévus. Dans toutes les études, le nombre de cycles de chimiothérapie administrés en IP était en dessous du seuil planifié, notamment dans l'étude GOG172 où seulement 42% des patientes ont reçu les 6 cycles prévus en IP.¹³ Les principales causes d'arrêt précoce de la chimiothérapie IP étaient des problèmes liés au cathéter IP (plus de 40% en raison d'infection, obstruction ou fuites sur le cathéter), les effets secondaires liés aux hautes doses de cisplatine (notamment nausées, vomissements, troubles électrolytiques et rénaux) et la mauvaise tolérance liée à la distension abdominale entraînée par l'infusion des 2 litres du liquide contenant la chimiothérapie. Toutes les études montrent que la chimiothérapie IP diminue la QoL à 6 semaines, mais sans différence à 1 an.

ÉVIDENCES EN FAVEUR DE LA CHIP

À ce jour, 2 études de phase III comparant l'ajout de la CHIP au traitement standard (chimiothérapie IV seule) dans le cancer de l'ovaire ont été publiées.^{16,17} L'étude de Van Driel et coll. comparait CHIP versus pas de CHIP lors de la chirurgie de cytoréduction intervalaire réalisée après 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante (3 cycles de carboplatine et paclitaxel) en première ligne de traitement. Les auteurs ont rapporté une augmentation de la survie globale de 12 mois en faveur de la CHIP, sans augmentation de la morbidité.

Néanmoins, cette étude a été critiquée pour plusieurs biais: a) un déséquilibre dans le sous-type histologique de carcinome ovarien entre les 2 bras et qui favoriserait le groupe CHIP; b) un recrutement lent (sur une durée de 15 ans) avec la majorité des patientes traitées dans un seul centre (Netherlands Cancer Institute); et c) un taux de pose de stomie digestive très élevé (72%) dans le groupe de patientes ayant nécessité une résection intestinale et ayant reçu une CHIP, suggérant une plus grande morbidité.¹⁶ La deuxième étude, publiée par Spiliotis, a été menée chez les patientes en récurrence. Les auteurs ont rapporté une augmentation de survie de 13 mois en faveur du groupe CHIP, mais cette étude présente elle aussi de nombreuses limitations méthodologiques, notamment un biais lors de la randomisation et de l'analyse statistique, rendant son interprétation et la validité des résultats difficiles.¹⁷

ÉVIDENCES EN FAVEUR DE LA PIPAC

À ce jour, peu d'études cliniques prospectives évaluant le bénéfice de la PIPAC dans le traitement du cancer de l'ovaire ont été publiées et aucune étude randomisée ou de phase III n'a été rapportée. La plupart des études publiées sont rétrospectives (tableau 1). La plus grande étude prospective est un essai de phase II mené chez les patientes avec un cancer de l'ovaire récidivant.¹⁸ Les patientes traitées par PIPAC ($n = 64$) ont présenté une réponse partielle radiologique ou une stabilité de la maladie dans 62% des cas et une régression tumorale histologique chez plus de 70% des patientes, sans survenue de complication majeure ni décès lié à la technique. La plus grande étude rétrospective évaluant la PIPAC chez des patientes avec un cancer de l'ovaire ($n = 84$)¹⁹ avait aussi montré une diminution du score de carcinose péritonéale (PCI) dans 64% des cas et une réponse histologique dans 76% des cas. Deux études de phase III vont évaluer la place de la PIPAC dans le cancer de l'ovaire récidivant platine-résistant: l'étude européenne PIPAC-OV3²⁰ compare 3 cycles de PIPAC par cisplatine (10,5 mg/m²) et doxorubicine (2,1 mg/m²) à une monochimiothérapie IV au choix du médecin. Son critère d'évaluation principal est la survie sans progression.²⁰ La deuxième étude est indienne, s'intéresse à la même population et utilise le même schéma de chimiothérapie, mais son critère d'évaluation principal est la réponse radiologique selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; méthode de référence d'évaluation des traitements contre le cancer, basée sur la taille des lésions).²¹

ALGORITHMES DECISIONNELS

En première ligne, la chimiothérapie IP peut être administrée en adjuvant après une cytoréduction primaire complète (Ro). En cas de chirurgie intervalaire et si la cytoréduction est complète (Ro), la CHIP peut être proposée (figure 2). L'utilisation de la PIPAC en première ligne se limite à des situations palliatives lorsqu'il y a une résistance primaire au platine ou une carcinose péritonéale sous forme de milière non résécable. Dans ce cas, la PIPAC peut avoir un effet symptomatique sur la carcinose.

À ce jour, il n'existe pas de résultats d'étude de phase III en faveur de l'utilisation de la chimiothérapie IP lors de la récurrence

TABLEAU 1 Études de PIPAC incluant des patientes avec un cancer de l'ovaire

ND: non disponible (pas d'informations); OS: survie globale; PFS: survie sans progression.

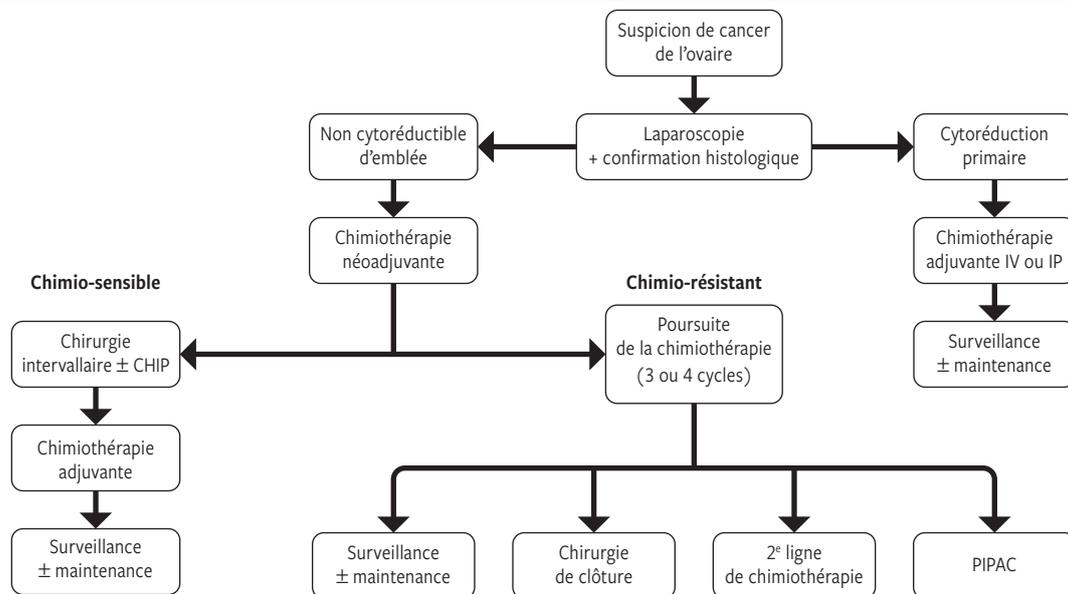
| Auteurs | Années | Nb de patients | Survie | Type d'étude |
|--------------------------------|--------|----------------|--------------------------------|---------------|
| Tempfer ²² | 2014 | 21 | OS: 8,9 mois | Rétrospective |
| Odendahl ²³ | 2015 | 91 | 3 décès | Rétrospective |
| Tempfer ¹⁸ | 2015 | 64 | PFS: 5,8 mois OS: 13,6 mois | Phase II |
| Tempfer ¹⁹ | 2015 | 99 | OS: 14,2 mois | Rétrospective |
| Robella ²⁴ | 2016 | 14 | ND | Rétrospective |
| Alyami ²⁵ | 2017 | 73 | OS: 2,8 mois 5 décès | Rétrospective |
| Hübner ²⁶ | 2017 | 44 | 1 décès | Rétrospective |
| Giger-Pabst ²⁷ | 2018 | 512 | 7 décès | Rétrospective |
| Graversen ²⁸ | 2018 | 35 | ND | Phase II |
| Nowacki ²⁹ | 2018 | 349 | OS: 15,7 mois | Rétrospective |
| Robella ³⁰ | 2018 | 67 | ND | Essai phase 2 |
| Teixeira Farinha ³¹ | 2018 | 42 | OS: 15,7 mois | Rétrospective |
| Tempfer ³² | 2018 | 15 | PFS: 5,8 mois OS: 13,6 mois | Phase I |
| Sgarbura ³³ | 2019 | 101 | 1 décès | Rétrospective |
| De Simone ³⁴ | 2020 | 40 | PFS: 7,4 mois OS: 18,1 mois | Rétrospective |

(Adapté de réf. 9).

FIG 2 Prise en charge initiale (première ligne)

Algorithme de la chimiothérapie intrapéritonéale en première ligne.

CHIP: chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale; IP: intrapéritonéale; PIPAC: chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosols.

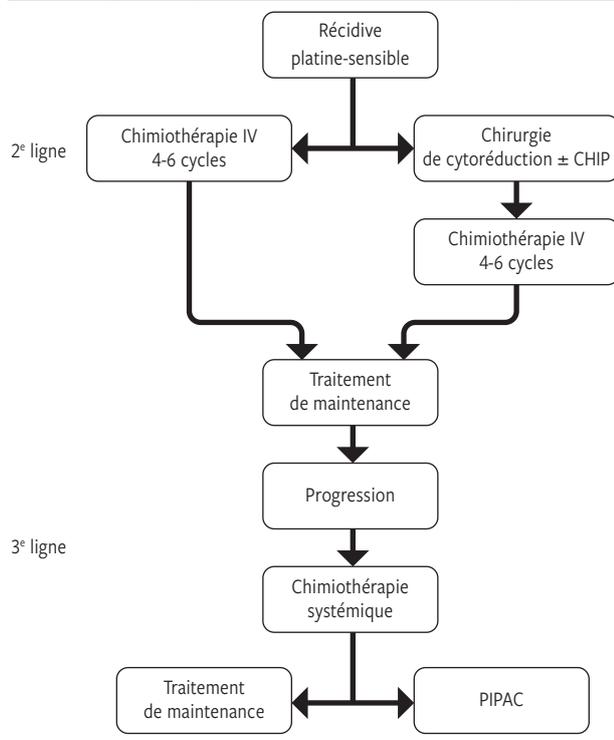


d'un cancer de l'ovaire. La place de la CHIP en cas de récurrence platiné-sensible est en cours d'évaluation par l'étude CHIPOR (NCT01376752). Les patientes sont incluses dans l'étude CHIPOR si elles ont une bonne réponse à la chimiothérapie à base de platine et si la cytoréduction maximale paraît réalisable (figure 3). La place pour la PIPAC en récurrence platiné-sensible

se situerait plutôt en troisième ligne de traitement, si les patientes ont déjà reçu un traitement de maintenance par inhibiteurs de PARP. L'objectif de la PIPAC est de stabiliser la maladie intra-abdominale, d'améliorer la QoL des patientes en cas de symptômes liés à la carcinose et de retarder une nouvelle ligne de chimiothérapie IV.

FIG 3 Prise en charge de la récurrence platine-sensible

Algorithme de la chimiothérapie intrapéritonéale lors de la récurrence platine-sensible.
CHIP: chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale; PIPAC: chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosols.



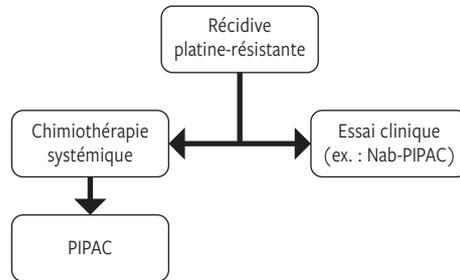
En cas de récurrence platine-résistante, le pronostic est sombre, avec une survie médiane de 12 mois.⁵ Dans ce contexte, l'objectif principal des traitements est l'amélioration de la QoL³⁵ et de proposer aux patientes de participer aux essais cliniques quand cela est possible. Plusieurs études évaluant la PIPAC sont en cours et l'inclusion dans l'une d'elles doit être privilégiée chaque fois que possible. L'étude PIPAC-OV3 (EudraCT 2018-003664-31) évalue la place de la PIPAC lors d'une première récurrence platine-résistante. L'étude de phase I Nab-PIPAC (NCT04000906) du Groupe romand de chimiothérapie IP (GRIP) vise à déterminer la dose maximale tolérée du Nab-paclitaxel en association avec le cisplatine administré par PIPAC (figure 4). En cas d'impossibilité d'inclure les patientes dans un essai clinique, la PIPAC peut être proposée à visée palliative en présence de lésions de carcinose péritonéale mesurant de moins de 2 cm et en l'absence de maladie extra-abdominale (excepté un épanchement pleural ou une atteinte ganglionnaire).

CONCLUSION

La chimiothérapie adjuvante IP a montré un bénéfice de survie dans certaines études chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et fait partie des options thérapeutiques. La principale limitation est la morbidité substantielle. Par conséquent, son utilisation n'a pas été adoptée en routine dans de nombreux pays européens. Concernant la CHIP, l'essai de

FIG 4 Prise en charge de la récurrence platine-résistante

Algorithme de la chimiothérapie intrapéritonéale lors de la récurrence platine-résistante.
PIPAC: chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosols.



phase III récemment publié par Van Driel et coll. suggère un bénéfice de survie globale, mais compte tenu du déséquilibre des bras,¹⁶ une confirmation des résultats est nécessaire dans le cadre de l'essai de phase III OVHIPEC-2 (NCT03772028) avant de proposer la CHIP en routine. Par rapport aux 2 autres techniques, la PIPAC a l'avantage d'être associée à une morbidité beaucoup plus faible, mais cette technique reste expérimentale pour le moment et son efficacité doit encore être évaluée par des essais cliniques prospectifs. Son utilisation hors essais cliniques est possible à but palliatif chez les patientes qui ne supportent plus les effets secondaires du traitement systémique ou qui ont des douleurs liées à la carcinose. Elle est principalement évaluée chez les patientes atteintes d'une maladie platine-résistante. Chez ces patientes, la laparoscopie réalisée lors de la PIPAC permettrait de collecter un échantillon tumoral et effectuer des analyses moléculaires utiles pour identifier une potentielle thérapie ciblée.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le cancer de l'ovaire est avant tout une maladie du péritoine où surviennent la majorité des récurrences
- La carcinose est responsable de la majorité des symptômes et complications, et représente un défi thérapeutique
- La chimiothérapie IP est un standard thérapeutique en Amérique du Nord mais sa morbidité limite son utilisation en Europe
- La CHIP lors de la chirurgie intermédiaire a montré un bénéfice de survie mais ce résultat doit être confirmé dans un plus grand essai de phase III
- La PIPAC est une option thérapeutique palliative et doit être investiguée dans le cadre d'essais cliniques tels que l'essai romand de phase I NAB-PIPAC

- 1 Lheureux S, et al. Epithelial Ovarian Cancer. *Lancet* 2019;393:1240-53.
- 2 Ray-Coquard I, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-28.
- 3 Pujade-Lauraine E, et al. Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
- 4 Mirza MR, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
- 5 Pujade-Lauraine E, et al. Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
- 6 Nik NN, et al. Origin and Pathogenesis of Pelvic (Ovarian, Tubal, and Primary Peritoneal) Serous Carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2014;9:27-45.
- 7 Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:143-51.
- 8 Huo YR, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) and Cytoreductive Surgery (CRS) in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1578-89.
- 9 Tempfer C, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Carcinomatosis: Systematic Review of Clinical and Experimental Evidence with Special Emphasis on Ovarian Cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:243-57.
- 10 Hübner M, et al. PIPAC – Chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée. Un traitement innovateur de la carcinose péritonéale. *Rev Med Suisse* 2015;11:1325-30.
- 11 Alberts DS, 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.
- 12 Markman M, 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.
- 13 Armstrong DK, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- 14 Provencher DM, et al. OV21/PETROC: A Randomized Gynecologic Cancer Intergroup Phase II Study of Intraperitoneal versus Intravenous Chemotherapy following Neoadjuvant Chemotherapy and Optimal Debulking Surgery in Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 2018;29:431-8.
- 15 Walker JL, et al. Randomized Trial of Intravenous versus Intraperitoneal Chemotherapy plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1380-90.
- 16 van Driel WJ, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-40.
- 17 Spiliotis J, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.
- 18 Tempfer CB, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy in Women with Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Study. *Gynecol Oncol* 2015;137:223-8.
- 19 Tempfer CB, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Peritoneal Carcinomatosis: A Cohort Study. *Anticancer Res* 2015;35:6723-9.
- 20 Bakrin N, et al. PIPAC-OV3: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Two-Arm Phase III Trial of the Effect on Progression-Free Survival of Cisplatin and Doxorubicin as Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) vs. Chemotherapy Alone in Patients with Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. *Pleura Peritoneum* 2018;3:20180114.
- 21 Somashekhar SP, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy vs. Intravenous Chemotherapy for Unresectable Peritoneal Metastases Secondary to Platinum Resistant Ovarian Cancer – Study Protocol for a Randomized Control Trial. *Pleura Peritoneum* 2019;4:20180111.
- 22 Tempfer CB, et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Recurrent, Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Preliminary Clinical Experience. *Gynecol Oncol* 2014;132:307-11.
- 23 Odendahl K, et al. Quality of Life of Patients with End-Stage Peritoneal Metastasis Treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1379-85.
- 24 Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and Feasibility of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Associated with Systemic Chemotherapy: An Innovative Approach to Treat Peritoneal Carcinomatosis. *World J Surg Oncol* 2016;14:128.
- 25 Alyami M, et al. Multicentric Initial Experience with the Use of the Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in the Management of Unresectable Peritoneal Carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:2178-83.
- 26 Hübner M, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:6852749.
- 27 Giger-Pabst U, Tempfer CB. How to Perform Safe and Technically Optimized Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Experience after a Consecutive Series of 1200 Procedures. *J Gastrointest Surg* 2018;22:2187-93.
- 28 Graversen M, et al. Prospective, Single-Center Implementation and Response Evaluation of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918777036.
- 29 Nowacki M, et al. Multicenter Comprehensive Methodological and Technical Analysis of 832 Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Interventions Performed in 349 Patients for Peritoneal Carcinomatosis Treatment: An International Survey Study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:991-6.
- 30 De Simone M, Vaira M, Argenziano M, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines* 2020;8:102. DOI:10.3390/biomedicines8050102.
- 31 Teixeira Farinha H, et al. Inflammatory Response and Toxicity after Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy. *J Cancer* 2018;9:13-20.
- 32 Tempfer CB, et al. A Phase I, Single-Arm, Open-Label, Dose Escalation Study of Intraperitoneal Cisplatin and Doxorubicin in Patients with Recurrent Ovarian Cancer and Peritoneal Carcinomatosis. *Gynecol Oncol* 2018;150:23-30.
- 33 Sgarbura O, et al. Oxaliplatin Use in Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Is Safe and Effective: A Multicenter Study. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:2386-91.
- 34 De Simone M, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines* 2020;8:102.
- 35 Colombo N, et al. ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. *Ann Oncol* 2019;30:672-705.

* à lire